

Helicobacter pylori (H. pylori) “除菌療法” の意義と問題点

東京医科大学内科学教室第四講座

川口 実 三治 哲哉 緑川 昌子
半田 豊 森田 重文 大野 博之
吉田 肇 斎藤 徳彦 高瀬 雅久
鶴井 光治 三坂 亮一 斎藤 利彦

Significance and Problems of Helicobacter pylori “Eradication” Therapy

Minoru KAWAGUCHI, Tetuya SANJI, Shouko MIDORIKAWA, Yutaka HANDA,
Shigefumi MORITA, Hiroyuki OHNO, Hajime YOSHIDA, Yasuhiko SAITO,
Masahisa TAKASE, Mituji TURUI, Ryouiti MISAKA and Tosihiko SAITO

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

We carried out bacterial “eradication” therapy with 3 drugs, Amoxicillin, Lansoprazole, and Plautol, in Helicobacter pylori (H. pylori) positive patients with gastroduodenal ulcer, and we obtained the following results: (1) Although the relatively high healing rate (77.8%) and symptom improvement rate (81.3%) indicated clinical usefulness, these clinical effects were not always correlated with “eradication” of H. pylori, suggesting the need for careful consideration of some factor involving ulcer healing, other than H. pylori. (2) Since the H. pylori “eradication” rate was as low as 40% in patients continuously remaining in the s₁ stage, and H. pylori-positive sites were histologically found to have severe inflammation in many of these patients, it was suggested that H. pylori may be a main factor inhibiting change from the s₁ stage to the s₂ stage.

1983年 Warren と Marshall により慢性胃炎患者の胃粘膜組織から発見された Helicobacter pylori (H. pylori) と各種胃疾患との関連が注目されている^{1)~3)}。特に、消化性潰瘍との関連において「H. pylori は大部分の消化性潰瘍の病原因子であり、H. pylori 感染の治療は消化性潰瘍治療の必須条件である⁴⁾」とさえ考えられている。さらに H. pylori を除菌することにより消化性潰瘍の再発率が低下することが明らかになってきた⁵⁾。すなわち消化性潰瘍治療における H. pylori に対する除菌療法は極めて重要である。

いてはまだ確立されていない^{7)~11)}。そこで今回我々は組織学的に H. pylori が確認された胃潰瘍、十二指腸潰瘍患者に対しインフォームドコンセントの上、H. pylori に対し in vitro で抗菌活性の高い⁷⁾ Amoxicillin, Lansoprazole, Plautol の3者併用による“除菌療法”を行ったので、その H. pylori 消失率、内視鏡所見の変化、組織学的所見の変化、及び自覚症状の変化について報告し、“除菌療法”の意義について考察した。

対象と方法

しかし、H. pylori 除菌療法の方法とその意義につ

対象は東京医科大学病院内科で内視鏡検査を行

1994年12月16日受付, 1995年1月27日受理

Key Words: ヘリコバクター・ピロリー (Helicobacter pylori), 除菌療法 (Eradication therapy), 消失率 (Clearance rate), 胃潰瘍 (Gastric ulcer), 十二指腸潰瘍 (Duodenal ulcer)

表 1 対象胃・十二指腸潰瘍 21 例

内 訳	平均年齢 52.9 歳	男女比 13 : 8
胃潰瘍 (GU)	難治例・再発例	5 例
胃潰瘍癒痕 (GUs)	S ₁ stage 持続例	4 例
	S ₂ stage 症状持続例	2 例
		11 例
十二指腸潰瘍 (DU)	難治例・再発例	4 例
十二指腸潰瘍癒痕 (DUs)	S ₂ stage 症状持続例	1 例
		5 例
胃・十二指腸潰瘍 (GDU)	再発例	1 例
胃・十二指腸潰瘍癒痕 (GDUs)	S ₁ stage 持続例	4 例
		5 例

全例 H₂ blocker・粘膜防御因子増強剤投与による経過例

AMPC 1500 mg/day, Lansoprazole 30 mg/day, Plaunotol 240 mg/day の 3 剤併用・投与・検査スケジュール

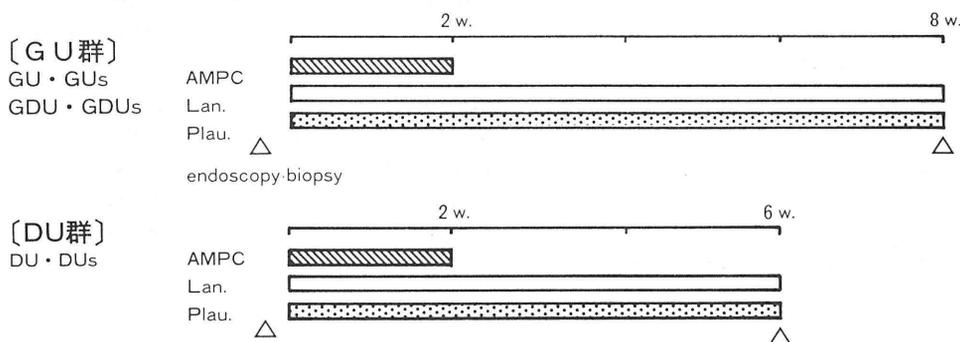


図 1 “除菌療法”投与薬剤・投与方法

い、病理組織学的 [HE 染色, Warthin-Starry 鍍銀染色, 免疫組織化学的染色] に H. pylori を確認した, 初発潰瘍を除く, 難治, 再発性潰瘍及び癒痕期にもかかわらず自覚症状が極めて強い 21 例(胃潰瘍 11 例, 十二指腸潰瘍 5 例, 胃・十二指腸潰瘍 5 例)である。(胃潰瘍, 胃・十二指腸潰瘍を GU 群, 十二指腸潰瘍を DU 群とする) (表 1)

投与薬剤は Amoxicillin (Sawacilin) 1500 mg/日, Lansoprazole (Takepron) 30 mg/日, Plaunotol (Kelnac) 240 mg/日の 3 者で, 投与期間は Amoxicillin を当初 2 週間, Lansoprazole と Plaunotol は GU 群では 8 週間, DU 群では 6 週間投与とした。(図 1)

H. pylori 消失の判定は薬剤投与終了時に内視鏡検査を行い, 病変部及び前庭部小彎 (DU 群は前庭部小彎のみ) から生検を行い, ウレアーゼテスト (CLO-test, Stat 法) 及び病理組織学的検索を行い, 全ての方法で陰性の場合に H. pylori 消失と判定した。

内視鏡所見の変化は“除菌療法”前後での H.

pylori の有無と潰瘍の内視鏡の時相 (崎田・三輪分類¹²⁾) の移行との関連について検討した。組織学的所見の変化は“除菌療法”前後での H. pylori の有無と潰瘍部生検組織標本の組織学的所見の変化との関連について検討した。

自覚症状の変化は“除菌療法”による自覚症状の改善と H. pylori の消失, 潰瘍の時相, 組織学的所見の変化との関連について検討した。

成 績

1. H. pylori の消失 (表 2)

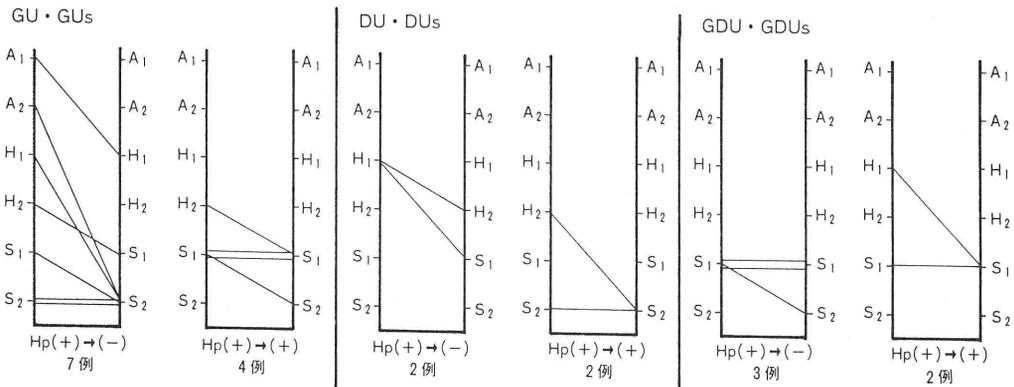
“除菌療法”を行った 21 例中十二指腸潰瘍の 1 例は投与開始 1 週後に全身の発疹が出現し, 投与を中止した。投薬中止後は発疹は消失し, 潰瘍に対してはヒスタミン H₂ レセプター拮抗薬 (H₂RA) に変更した。他の 20 例においては, 特に副作用を認めず予定通りの投薬を行った。

H. pylori の消失率は胃潰瘍で 11 例中 7 例 (63.6%), 十二指腸潰瘍で 4 例中 2 例 (50%), 胃・

表 2 Hp “消失” 率

Hp 消失率			Hp 消失率		
GU	(5 例)	80.0% (4/5)	潰瘍治癒例	(4 例)	5.0% (3/4)
			潰瘍非治癒例	(1 例)	100% (1/1)
GU _s	(6 例)	50.0% (3/6)	S ₁ tage 持続例	(2 例)	0 (0/2)
			S ₁ →S ₂ 移行例	(2 例)	50.0% (1/2)
			S ₂ tage 不変例	(2 例)	100% (2/2)
(11 例)		63.6% (7/11)			
DU	(3 例)	66.7% (2/3)	潰瘍治癒例	(2 例)	50.0% (1/2)
			潰瘍非治癒例	(1 例)	100% (1/1)
DU _s	(1 例)	0 (0/1)	S ₂ stage 不変例	(1 例)	0 (0/1)
	(4 例)	50.0% (2/4)			
GDU	(1 例)	0 (0/1)	潰瘍治癒例	(1 例)	0 (0/1)
GDU _s	(4 例)	75.0% (3/4)	S ₁ tage 持続例	(3 例)	66.7% (2/3)
			S ₁ →S ₂ 移行例	(1 例)	100% (1/1)
(5 例)		60.0% (3/5)			
潰瘍例	(9 例)	66.7% (6/9)	潰瘍治癒例	(7 例)	57.1% (4/7)
			潰瘍非治癒例	(2 例)	100% (2/2)
瘢痕例	(11 例)	54.5% (6/11)	S ₁ sage 持続例	(5 例)	40.0% (2/5)
			S ₁ →S ₂ 移行例	(3 例)	66.7% (2/3)
			S ₂ →stage 不変例	(3 例)	66.7% (2/3)
全	(20 例)	60.0% (12/20)			

表 3 内視鏡所見の変化



①. 潰瘍治癒率：77.8% (7 例/9 例)

Hp消失群治癒率：66.7% (4 例/6 例)
 Hp非消失群治癒率：100% (3 例/3 例)

〔治癒例Hp消失率：57.1% (4 例/7 例)
 〔非治癒例Hp消失率：100% (2 例/2 例)

②. S₁→S₂ stage移行率：37.5% (3 例/8 例)

Hp消失群移行率：50.0% (2 例/4 例)
 Hp非消失群移行率：25.0% (1 例/4 例)

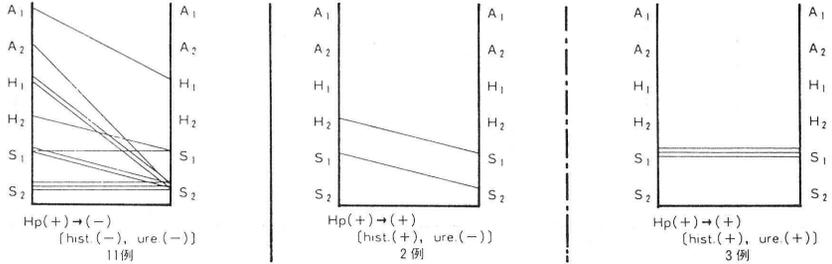
〔S₂ stage 移行例Hp消失率：66.7% (2 例/3 例)
 〔S₁ stage 持続例Hp消失率：40.0% (2 例/5 例)

十二指腸潰瘍 5 例中 3 例 (60%) で、全体としての H. pylori 消失率は 20 例中 12 例 (60%) であった。“除菌療法”前に開放性潰瘍であった 9 例 (GU 群 6 例, DU 群 3 例) の H. pylori の消失率は 6 例

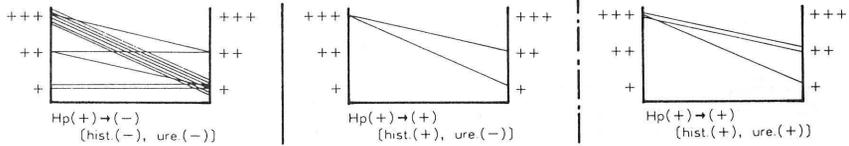
(66.7%) であり、瘢痕であった 11 例 (GU 群 10 例, DU 群 1 例) の H. pylori 消失率は 6 例 (54.5%) であり、両者に有意の差は認められなかった。

表4 組織学的所見の変化 (GU群 胃潰瘍辺縁・潰瘍瘢痕部生検組織: 16例)

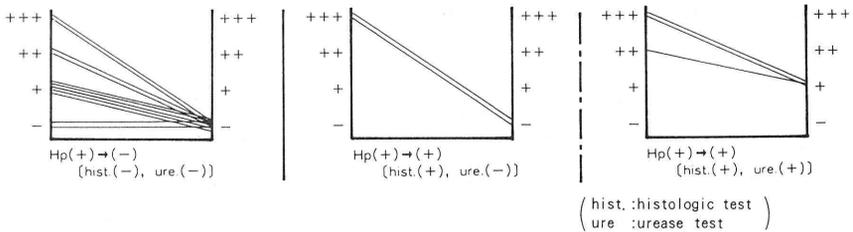
①. 内視鏡所見の変化



②. 単核細胞浸潤



③. 好中球浸潤



2. 内視鏡所見の変化(表3)

① 内視鏡的時相の変化

“除菌療法”前後の内視鏡所見を検討した。胃潰瘍11例中内視鏡的病期改善は7例(63.6%), 不変が4例(36.4%), 十二指腸潰瘍4例では、改善が3例(75%), 不変1例(25%), 胃・十二指腸潰瘍5例では、改善が2例(40%), 不変3例(60%)であった。全体としては内視鏡的改善は20例中12例(60%), 不変8例(40%)であった。

次に“除菌療法”前の時相が開放性潰瘍であった群と瘢痕であった群の H. pylori 消失率をそれぞれ検討した。

② 開放性潰瘍群の治癒率と H. pylori 消失率

開放性潰瘍群の潰瘍治癒率は9例(GU群6例, DU群3例)中7例(77.8%)であった。H. pylori が消失したのは6例(GU群4例, DU群2例)で、潰瘍治癒はそのうち4例(66.7%)であった。一方 H. pylori が消失しなかった3例(GU群2例, DU群1例)はいずれも潰瘍は治癒している。潰瘍治癒例の H. pylori 消失率は57.1%であり、非治癒例の

H. pylori 消失率は100%であった。すなわち、潰瘍の治癒と H. pylori 消失の間には関連は認めなかった。

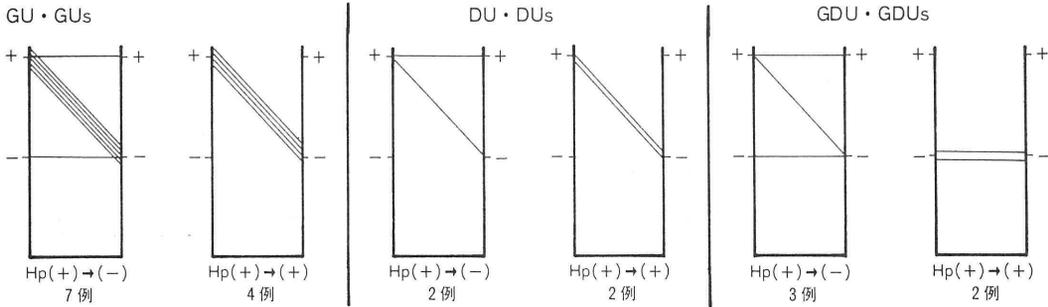
③ 瘢痕群の内視鏡所見の変化と H. pylori 消失率
 瘢痕群のうち“除菌療法”前に S₁ stageであったものは8例で、うち3例(37.5%)は S₂ stageへ移行したが、5例(62.5%)は S₁ stageのままであった。この8例中4例(50%)に H. pylori の消失を見たが、S₂ stageに移行したものは2例(50%)であった。H. pylori が消失しなかった4例中1例(25%)は S₂ stageへ移行した。一方、S₁ stageから S₂ stageへ移行した例の H. pylori 消失率は3例中2例(66.7%)であるのに対し S₁ stageが持続した5例の H. pylori 消失率は2例(40%)であった。S₁ stageから S₂ stageへの移行例の方が H. pylori 消失率が高い傾向にあった。

3. 組織学的所見の変化 (GU群16例)(表4)

① 組織学的 H. pylori 消失とウレアーゼテスト

組織学的に H. pylori が消失した11例のウレアーゼテスト (“除菌療法”後に施行)は全て陰性であ

表 5 自覚症状の変化



・ 自覚症状改善率：81.3% (13例/16例)

Hp消失群改善率	: 70.0% (7例/10例)	〔改善例Hp消失率 : 53.8% (7例/13例) 非改善例Hp消失率 : 100% (3例/3例)〕
Hp非消失群改善率	: 100% (6例/6例)	

潰瘍治癒例改善率	: 100% (6例/6例)	〔S ₁ stage持続例 : 66.7% (2例/3例) S ₁ →S ₂ 移行例 : 100% (2例/2例) S ₂ stage持続例 : 66.7% (2例/3例)〕
潰瘍非治癒例改善率	: 50.0% (1例/2例)	
潰瘍瘢痕持続例改善率	: 75.0% (6例/8例)	

組織学的所見軽減例改善率 : 76.9% (10例/13例)
 * 組織学的所見非軽減例改善率 : 100% (3例/3例)

* 好中球浸潤 (+)

った。しかし組織学的には H. pylori を認めた 5 例中 2 例においてはウレアーゼテスト陰性となり、3 例は陽性であった。すなわち、組織学的 H. pylori の存在とウレアーゼテストとは完全には一致しなかった。組織学的に H. pylori が存在してもウレアーゼテスト陰性例の内視鏡所見はともに改善していた。

② H. pylori 消失と単核細胞浸潤

H. pylori が消失した 11 例中 8 例において単核細胞浸潤の程度が軽度となった。H. pylori 非消失例においても全例単核細胞浸潤は軽度となった。

③ H. pylori 消失と好中球浸潤

H. pylori 消失 11 例全例とも“除菌療法”後の好中球浸潤は認めないかあるいは極めて軽度であった。一方、H. pylori 非消失 5 例中ウレアーゼテスト陰性の 2 例は好中球浸潤を認めないか極めて軽度となった。しかし、ウレアーゼテスト陽性の 3 例は好中球浸潤を軽度認めた。以上より組織学的 H. pylori の有無よりもウレアーゼテストの方が好中球浸潤との間に関連があった。

4. 自覚症状の変化(表 5)

自覚症状有りは“除菌療法”前には 16 例であった。“除菌療法”による自覚症状の改善は 13 例(81.3%)に認められた。尚、自覚症状無しから有りに変わった症例は認めなかった。

① 自覚症状と H. pylori 消失

“除菌療法”前自覚症状有りの 16 例中 10 例に H. pylori 消失をみたが、自覚症状の改善は 7 例(70%)であった。H. pylori 非消失の 6 例全例自覚症状の改善をみた。一方自覚症状が改善した 13 例の H. pylori 消失率は 7 例(53.8%)であり、自覚症状が改善しなかった 3 例においても H. pylori は全例消失していた。

以上より自覚症状の改善と H. pylori の消失とは関連が認められなかった。

② 自覚症状と潰瘍の治癒

潰瘍が治癒した 6 例は全て自覚症状の改善を認めた。潰瘍が治癒しなかった 2 例中 1 例は自覚症状は改善していた。潰瘍瘢痕持続 8 例では 6 例(75%)に症状の改善をみたが 2 例(24%)は自覚症状が依然として残った。瘢痕治癒例においては自覚症状と内視鏡所見との間に関連を認めたが、瘢痕例においては内視鏡所見と自覚症状の関連は認めなかった。

③ 自覚症状と組織学的所見

“除菌療法”後に組織学的に好中球浸潤がないか、あるいは極めて軽度になった 13 例中 10 例(76.9%)に自覚症状の改善を認めた。一方、“除菌療法”後も好中球浸潤を軽度認めた 3 例では、全例自覚症状の改善をみた。以上より、自覚症状と組織学的所見との間には明らかな関連を認めなかった。

考 察

H. pylori と各種胃疾患との関連が注目されている^{1)~3)}。特に消化性潰瘍との関係が論じられている。すなわち、H. pylori は消化性潰瘍の病原因子であり、H. pylori 感染の治療は消化性潰瘍治療の必須条件であり、さらに H. pylori を除菌することにより難治例が治癒することや、再発率が低下することが報告されている^{4)~6)}。その結果として1994年 NIHからは消化性潰瘍の治癒に抗生物質と酸分泌抑制剤の併用療法を行うよう勧告が出た⁴⁾。この抗生物質使用は H. pylori に対する治療を目的としている。

このような消化性潰瘍治療の新展開のなかで H. pylori の除菌療法は欧米を中心に多数の報告がある^{7)~11)}。主として抗原虫薬であるメトロニダゾール、抗生物質である Amoxicillin およびビスマス製剤の3者併用療法である。しかしメトロニダゾールには H. pylori が極めて早期に耐性を獲得することに問題があり、ビスマス製剤は投与期間中便が黒くなるなどの問題点がある。

最近強力な酸分泌抑制剤である Proton Pump (H⁺-K⁺-adenosine triphosphatase) 阻害剤 (PPI) が臨床の場に登場してきた。以来 PPI と抗生物質との併用により H. pylori の除菌が得られるとの報告がみられるようになってきた¹¹⁾。PPI のうち Lansoprazole は H. pylori に対し抗菌活性を有し⁷⁾、かつ消化性潰瘍の治癒率は胃潰瘍で87%、十二指腸潰瘍で97%と高い治癒率を示す¹³⁾。そこで我々はそれぞれ単独でも H. pylori に対する抗菌活性を有する⁷⁾ 抗生物質である Amoxicillin、酸分泌抑制剤の Lansoprazole、および粘膜防御因子増強剤である Plautol の3者併用による“除菌療法”を行った。その結果 H. pylori 消失率 (“除菌療法”終了時に H. pylori の消失した率) は60%であった。内視鏡的改善度でみても60%に内視鏡所見の改善を認めた。

本“除菌療法”の潰瘍治癒率は77.8%であり、PPI 単独の潰瘍治癒率より低いのが、今回対象とした症例が難治、再発例であることが原因と思われた。また、H. pylori の消失と潰瘍の治癒との間には関係が認められなかった。したがって潰瘍治癒には H. pylori 以外の因子についても十分考慮する必要があると思われた。

内視鏡所見不変の例は治療前から内視鏡的には癒痕期になっていたが H. pylori 陽性でかつ自覚症状

が強いため、本療法を行ったものである。従来 S₁ stage から S₂ stage への移行が問題となっているが^{13)~15)}、本“除菌療法”による S₁ stage から S₂ stage への移行は8例中3例(37.5%)であった。H. pylori 消失例における S₁ stage から S₂ stage への移行率は4例中2例(50%)であるのに対し、H. pylori 非消失例における S₁ stage から S₂ stage への移行率は4例中1例(25%)であったことより、また S₁ stage 持続例における組織学的所見では炎症細胞浸潤が高度であることより、H. pylori の存在は S₁ stage から S₂ stage への移行を阻害している可能性が示唆された。よって今回の S₁ stage 持続例に対し、さらに強力な除菌療法を行うことにより S₂ stage への移行の可能性は充分にあると思われた。さらに S₂ stage への移行により再発が抑えられることより¹⁶⁾¹⁷⁾、開放性潰瘍の時期のみならず S₁ stage でも“除菌療法”を行う意義は充分にあると思われた。“除菌療法”と自覚症状についてみると“除菌療法”にて81.3%の自覚症状改善率をみた。しかし、自覚症状と H. pylori 消失率の関連をみると、自覚症状が改善しても H. pylori は消失しなかったり、逆に H. pylori が消失したにもかかわらず自覚症状が続く例もあり、あきらかな関連は認められなかった。また内視鏡所見と自覚症状をみると潰瘍が治癒した例は自覚症状の改善がみられたが、潰瘍癒痕例においては内視鏡所見と自覚症状の関連は認められなかった。また組織学的炎症所見の軽減と自覚症状の改善との間にも関連が認められなかった。このことは、消化性潰瘍における自覚症状は H. pylori を含めて多くの要因から成り立っているものと考えられた。

今回行った“除菌療法”では1例のみ Amoxicillin によると思われる発疹が出現し、途中で中止したが、他には特に問題となる副作用は認めなかった。H. pylori 消失の判定については除菌(抗 H. pylori 療法終了後1ヶ月後に内視鏡検査を行い、ウレアーゼテスト、組織学的検査及び細菌培養にて判定)をもってすべきとの意見もあるが、しかし、抗菌剤併用の場合には消失率と除菌率は高い相関を示しており⁷⁾、本療法でも高い除菌率が得られるものと思われる。

除菌療法による再発予防も重要な問題である。したがって、今回“除菌療法”を行った症例の注意深い経過観察が必要であるが、最長11カ月経過した現

在のところ再発した例は認めていない。

ま と め

H. pylori 陽性の胃・十二指腸潰瘍症例に対し Amoxicillin, Lansoprazole, Plaunotol 3 剤併用による“除菌療法”を行った。その結果

- ① H. pylori 消失率は 60%であった。
- ② 潰瘍治癒率は 77.8%, 自覚症状改善率は 81.3%と比較的高率であったが、治癒例・改善例の H. pylori 消失率は、非治癒例・非改善例に比しむしろ低率であった。
- ③ S₁ stage の S₂ stage への移行率は 37.5%と低率であり、S₁ stage 持続例の H. pylori 消失率は 40%と低かった。
- ④ 胃潰瘍癒痕部粘膜では、組織学的に H. pylori が存在しても、ウレアーゼテストが陰性ならば、組織学的炎症所見は改善していた。

結 語

① Amoxicillin, Lansoprazole, Plaunotol の 3 剤併用による H. pylori “除菌療法”の潰瘍治癒率や自覚症状の改善率は比較的高率で、臨床上有用であると思われたが、その臨床効果と H. pylori の消失とは必ずしも平行しておらず、潰瘍治癒においては H. pylori 以外の因子も十分考慮する必要があると思われた。

② S₁ stage 持続例では H. pylori 消失率が低率であり、また H. pylori 陽性部の組織学的炎症所見が高度な例が多かったことより、H. pylori の存在は S₁ stage から S₂ stage への移行を阻害している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Warren, J.R & Marshall, B.J: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* **i**: 1273~1275, 1983
- 2) Marshall, B.J & Warren, J.R: Unidentified cured bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* **i**: 1311~1314, 1984
- 3) Inouye, H. et al.: *Campylobacter pylori* in Japan: Bacteriological feature and prevalence in healthy subjects and patients with gastroduodenal disorders. *Gastroenterologia Japonica* **24**: 494~504, 1989
- 4) NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* **272**: 65~69, 1994
- 5) 福田能啓, 他: 胃潰瘍治癒・再発に対する *Helicobacter pylori* 除菌の意義. *日本臨床* **51**: 3278~3284, 1993
- 6) Marshall, B.J et al.: Prospective doubleblind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *campylobacter pylori*. *Lancet* **ii**: 1473~1441, 1988
- 7) 藤岡利生, 他: *Helicobacter pylori* に対する各種薬剤の抗菌力と除菌率. *日本臨床* **51**: 3255~3260, 1993
- 8) Logan, R.P.H et al.: One week eradication regimen for *Helicobacter pylori*. *Lancet* **338**: 1249~1252, 1991
- 9) Graham, D.Y & Borsch, G.M.A: The who's and when's of therapy for *helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology* **85**: 1552~1555, 1990
- 10) Adamek, R.J. et al.: Successful *Helicobacter pylori* eradication: A systemic or topic effect of antibiotics?. *Gastroenterology* **104**: A29, 1993
- 11) Burette, A. et al.: Omeprazole alone or in combination with clarithromycin for erradication of *H. pylori*: Results of a randomized double-blind controlled study. *Gastroenterology* **104**: A49, 1993
- 12) 崎田隆夫, 大森皓次: 胃潰瘍の経過. *日本臨床* **22**: 1945~1951, 1964
- 13) 竹本忠良, 他: 胃潰瘍・十二指腸潰瘍に対する Lansoprazole (AG-1749) の臨床的有用性の検討. *臨床成人病* **21**: 769~783, 1991
- 14) 木谷道隆, 他: 消化性潰瘍に対する Lansoprazole の臨床成績—S₂ 移行率の検討—. *薬理と治療* **22**: 1566~1572, 1991
- 15) 三宅健夫: 病態生理の立場からみた胃潰瘍の治癒判定. *胃と腸* **19**: 1001~1007, 1984
- 16) 横山 靖, 大井田正人, 西元寺克礼: 胃・十二指腸潰瘍維持療法下の再発に関する臨床的および内視鏡的研究. *Gastroenterological Endoscopy* **29**: 40~53, 1987
- 17) 三宅健夫, 他: 胃潰瘍の再発に関する臨床統計的研究. *内科室函* **25**: 147~161, 1978

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学内科学第 4 講座 川口 実)