

ニコランジルによる難治性口腔潰瘍の1例

杉山沙織 藤山幹子 宮脇さおり 佐山浩二

要旨

86歳、男性。狭心症に対し11年前よりニコランジル（シグマート®）7.5 mg/日を内服していた。2年前より頬粘膜にびらんが、4カ月前より上下口唇に血痂をつける疼痛のある潰瘍が出現し治療に抵抗性であった。ニコランジルを中止したところ、3週間以内に頬粘膜のびらん、口唇の潰瘍はすべて上皮化した。ニコランジルが難治性口腔潰瘍を含む粘膜障害を生じることが、皮膚科領域では十分に認識されていない。粘膜の難治性の潰瘍においては、ニコランジルの関与も疑い、既往歴および内服薬の詳細な問診を行うことが必要である。

はじめに

ニコランジルは1975年に日本で合成・開発された狭心症治療薬で、硝酸基を有するニコチン酸誘導体である。国内では1984年より市販され、現在本邦において使用されている狭心症治療薬の中では、最も多用されているもののひとつである。また、欧州各国では1994年より販売されている。

ニコランジル服用患者に発症する副作用としては、頭痛や眩暈などの軽症状、肝機能障害や血小板減少などの重症状を呈するものの頻度が高いが、時に難治性口腔潰瘍を引き起こす。この副作用の報告は、1997年以降、欧州各国を中心として海外で主に報告されてきたが、近年国内においても口腔潰瘍の副作用が報告されるようになり、2003年1月に口腔潰瘍が起こりうる可能性があることが添付文書の「重大な副作用」の項目として記載されたが、臨床場において、あまり認識されていない。

今回、我々は、ニコランジル内服中に口腔潰瘍を生じ、中止により症状が速やかに改善した例を経験した

ので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者：86歳、男性。

初診：平成25年11月。

主訴：頬粘膜、口唇粘膜のびらん、潰瘍。

既往歴：狭心症、不整脈、高血圧にて平成14年よりニコランジル（シグマート®）7.5 mg/日、ジルチアゼム、シベンゾリン、硝酸イソソルビド、アスピリン、カンデサルタンシレキセチル内服中。

現病歴：平成23年春頃に頬粘膜のびらんが出現、近医歯科口腔外科にて口腔扁平苔癬と診断され、口腔潰瘍に対し、デキサメタゾン口腔用軟膏塗布、セファランチン内服、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物含嗽などを行われるも難治であった。平成25年7月、下口唇にびらんが出現して徐々に増悪し、上下口唇に潰瘍を形成した。ビタラビン軟膏外用、ステロイド外用などの治療に反応せず、口唇潰瘍からの出血や疼痛が続くため、11月当科を紹介受診した。

初診時現症：下口唇、上口唇に血痂を付着する不整形の潰瘍を認めた（図1）。右頬粘膜の大白歯部粘膜には1 cm 弱のびらんを認めた。眼、外陰部などの他の粘膜に潰瘍は見られず、皮膚症状は認められなかった。

病理組織学的所見：下口唇の潰瘍と辺縁口唇粘膜をかけて生検した。潰瘍部は、真皮上層から深層にかけて、著明な浮腫、毛細血管の拡張と増生、炎症細胞の浸潤を認めた（図2）。潰瘍辺縁の粘膜上皮は軽度肥厚

愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
平成27年7月24日受付、平成27年11月25日掲載決定
【別刷請求先】杉山沙織
愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学
〒791-0295 愛媛県東温市志津川
電話：089-960-5350 FAX：089-960-5352
e-mail：saori0807watanabe@gmail.com

図1 初診時臨床像

- a: 上下口唇の血痂を付着する潰瘍。
- b: 右頬粘膜の犬臼歯部粘膜の1cm弱のびらん。

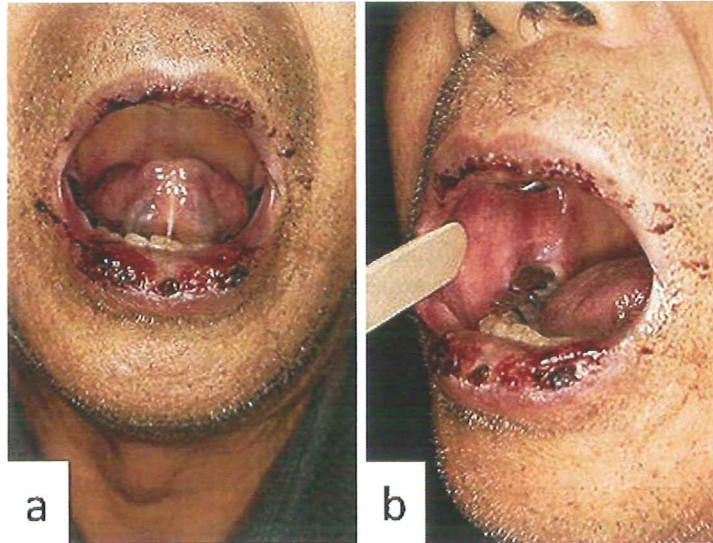
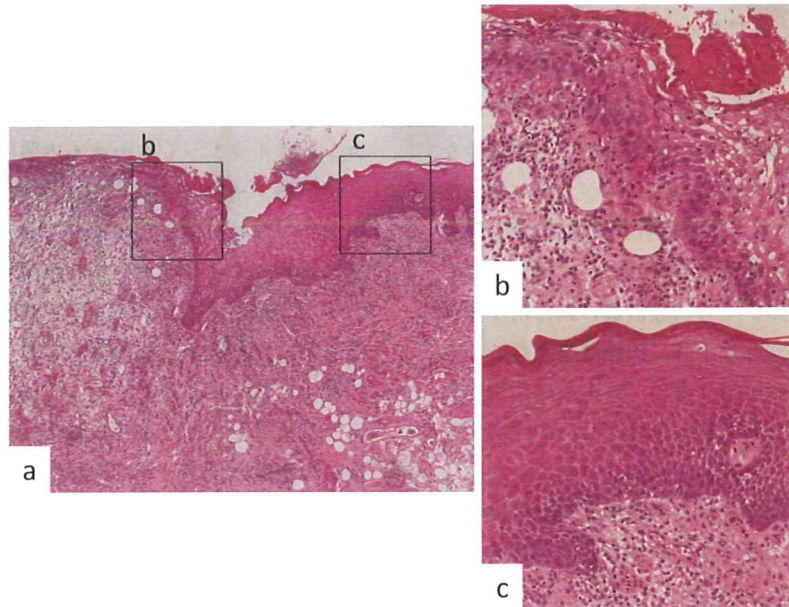


図2 病理組織像

- a: (弱拡大像) 一部で潰瘍を認め、真皮全層の著明な浮腫や毛細血管の拡張と増生、炎症細胞の浸潤を認める。
- b: (強拡大像) 潰瘍辺縁の粘膜上皮は軽度肥厚し海綿状態を認めるが、棘融解細胞は認めない。表皮には好中球が浸潤している。
- c: (強拡大像) 真皮上層に炎症細胞浸潤があるが、顆粒層はみられず、基底細胞の空胞変性を認めない。



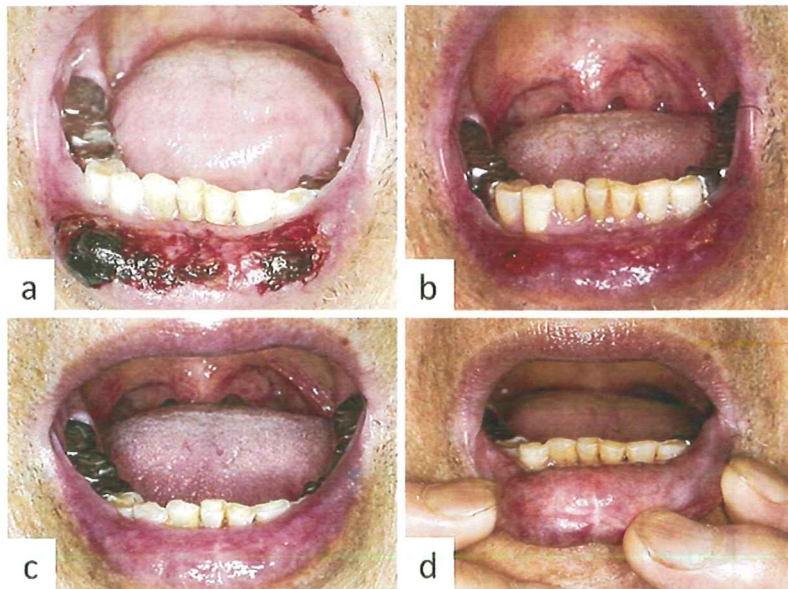
し海綿状態を認め、真皮にはリンパ球や好中球、好酸球の浸潤を認めたが、粘膜上皮内の水疱形成や棘融解細胞、基底細胞の空胞変性は見られなかった。蛍光抗体直接法では、IgG、IgA、IgM、C3のいずれも沈着を

認めなかった。

臨床検査所見: WBC 5,800/ μ l [Neu 65.7%, Lym 24.8%, Mon 7.3%, Eo 1.9%, Baso 0.3%], RBC 392×10^4 / μ l, Hb 11.0 g/dl, Ht 33.6%, Plt 20.1×10^4 / μ l, TP 7.1

図3 臨床経過

- a: 入院後 6 日目, (ニコランジル中止時)
 b: 中止後 8 日目
 c: 中止後 17 日目
 d: 中止後 35 日目



g/dl, Alb 4.4 g/dl, AST 22 IU/l, BUN 21 mg/dl, Cre 0.96 mg/dl, CRP 1.64 mg/dl, 抗 Dsg1 抗体 60 (ELISA 法), 抗 Dsg3 抗体 93 (ELISA 法). 胸部, 腹部, 骨盤部 CT, 上部消化管内視鏡検査では, 特記すべき所見はなかった.

治療および経過: 入院時, 鑑別診断として尋常性天疱瘡, 扁平苔癬を考えた. 血清中の抗 Dsg1 抗体, 抗 Dsg3 抗体が陽性であったが, 皮膚病理組織像と蛍光抗体直接法により天疱瘡は否定した. また, 病理組織所見より扁平苔癬も否定した. 入院時よりベクロメタゾンプロピオン酸エステル軟膏塗布し, セファランチン内服を継続し 6 日間経過をみたが, 潰瘍の軽快傾向はみられなかった. そこで, ニコランジルによる口腔潰瘍を疑い, ニコランジルのみ内服を中止した. 中止 8 日後には著明に口唇潰瘍は軽快し, 2 週間後には口唇の潰瘍はすべて上皮化した (図 3). セファランチンの内服は中止したが, ニコランジル内服中止 17 日後には右頬粘膜のびらんも上皮化した. 退院 6 カ月後の再診時には口唇, 口腔病変の再燃はみられず, また, chemiluminescence enzyme immunoassay (CLEIA) 法で測定した抗 Dsg1 抗体, 抗 Dsg3 抗体はともに陰性であった. 以上より, 自験例をニコランジルによる口腔潰瘍と診断した. なお, ニコランジルのパッチテスト

とリンパ球幼若化試験は未施行である.

考察

ニコランジルによる口腔潰瘍は, 1997 年に初めて Reichert ら¹⁾によりアフタ性口内炎の症例が報告され, その後欧州を中心に同様の症例が次々に報告された. Marquart-Elbaz ら²⁾は, ニコランジル内服患者 100 人のうち 5 人に口腔潰瘍があるが, ニコランジル以外の狭心症治療薬内服中の患者 100 人には潰瘍病変はなかったと報告した. また, Jang ら³⁾は, ニコランジルが処方された 140 人の患者を 1 カ月にわたり調査し, 140 人中 3 人に再発性口腔潰瘍を認めたと報告している. これらの報告を合わせると, ニコランジル内服による難治性口腔潰瘍は 5% 未満であると推測される.

本邦においては, 2001 年に品川ら⁴⁾が 1 例目を報告して以降, 歯科口腔外科領域を中心に報告があるが, 海外に比べるとその報告数は少ない. 皮膚科領域では, 2004 年に二山らによる報告があるが, 以降, 学会抄録を含めて報告はない⁵⁾. 本邦で報告されたニコランジルによる口腔潰瘍は, 我々が検索した限りでは 2015 年までに自験例を含めて 25 例^{1)~19)}であった (表 1). 平均年齢は 79.2 歳で高齢者に多く, 男性が 10 名, 女性が 15 名であった. 発生部位は, 舌が最も多く 23 例であり,

表1 ニコランジルによる口腔潰瘍の本邦報告例のまとめ (2001年～2015年)

症例番号	報告者	発表年	年齢(歳)	性別	病変部位	用量(mg/日)	発症までの内服期間	中止後、治癒までの期間
1	品川 ⁴⁾	2001	87	女	舌	30	7カ月	68日
2	二山 ⁵⁾	2004	87	男	舌、口唇、頬粘膜、口蓋	20	55カ月	1カ月
3	南 ⁶⁾	2006	83	女	舌	20	15カ月	不明
4	杉山 ⁷⁾	2007	87	男	歯肉、下口唇	15	不明	84日
5	潮田 ⁸⁾	2008	77	女	舌	15→30	5年	1カ月
6	潮田	2008	76	女	舌	15	7年	2カ月
7	潮田	2008	77	女	舌	15	3カ月	3カ月
8	Sudo ⁹⁾	2008	75	女	舌、下口唇	10	5年	14日
9	野口 ¹⁰⁾	2008	73	男	舌	不明	2年以上	15週
10	守田 ¹¹⁾	2009	74	女	舌	30	13年	3週
11	栗山 ¹²⁾	2010	84	女	舌、眼瞼結膜、肛門、結腸	10	19カ月	不明
12	中村 ¹³⁾	2011	74	女	舌	5	不明	2カ月
13	高山 ¹⁴⁾	2011	65	女	舌	15	7カ月	3カ月
14	Yamamoto ¹⁵⁾	2011	86	男	舌	15	22カ月	5週
15	Yamamoto	2011	81	男	舌	15	54カ月	8週
16	Yamamoto	2011	91	男	舌	15	90カ月	9週
17	Terai ¹⁶⁾	2012	79	男	舌	15	約2年	1週
18	Terai	2012	74	女	舌	15	約10年	3週
19	Terai	2012	75	女	舌	15	約2カ月	3週
20	大鶴 ¹⁷⁾	2012	70代	女	舌	不明	不明	2週
21	大鶴	2012	80代	女	舌	不明	不明	3週
22	杉浦 ¹⁸⁾	2012	87	男	舌	不明	不明	約2カ月
23	杉浦	2012	77	男	舌、頬粘膜	不明	不明	約6週
24	原 ¹⁹⁾	2015	75	女	舌	15	不明	1カ月
25	自験例		86	男	口唇、頬粘膜	7.5	9年	3週

口唇は4例であった。病変の臨床像は、境界明瞭な楕円形から類円形の数ミリ大の潰瘍から頬粘膜の半分に及ぶ潰瘍まで様々で、特徴的な所見はなく、多彩であった。強い接触痛を伴うことが多く、中には摂食困難となり、著明な体重減少をきたしたとの報告もある³⁾。病理組織像は記載のない報告が多く、生検が行われた例では自験例と同様、非特異的な潰瘍の組織像として記載されている^{6) 11) 18)}。

口腔病変の発症までの平均内服期間は4.2年で、内服開始数週間から10年以上の長期にわたる症例まで様々であった。ステロイド外用剤を含む種々の治療に抵抗性であった潰瘍が、内服中止後、数日で疼痛が軽快し、数週間で口腔潰瘍が治癒することが、ニコランジルの関与を示す根拠となっている。本邦におけるニコランジル内服中止から治癒までの期間は平均6.3週で、25例中11例は1カ月以内に速やかに治癒あるいは著明に軽快していた。自験例は、ニコランジルの投与開始から口腔潰瘍の発症までに9年を要しており、種々の治療に抵抗性であったが、ニコランジル中止により2週間で口唇潰瘍が治癒した。

潰瘍発生までの期間が長いことや、ニコランジル増量により口腔潰瘍が出現した例があることなどによ

り、ニコランジルによる口腔潰瘍は dose-dependent reaction と推測されている^{1) 2) 8)}。欧州に比べて本邦での報告が少ない理由の一つには、ニコランジルの投与量が本邦では少ないこともあるのかもしれない⁵⁾。本邦では1日用量は15mgであるが、海外では1日20～40mg、最大で60mgが使用されている¹⁾。品川らの集計によると、海外で報告されたニコランジルによる口腔潰瘍65例の平均投与量は38.7mgであったが⁴⁾、今回の我々の集計では本邦報告例の平均は17.2mgで約半分量であった。しかし一方で、発症までの投与期間は、海外報告の平均が306日であるのに対し¹⁾、本邦では4.2年であり、むしろ総投与量に依存した閾値が存在することが示唆される。ただし、本邦におけるニコランジルによる口腔潰瘍では1日15mg、数カ月投与でも発症している症例^{8) 16)}の報告もあり、高齢者に多いことから、加齢に伴う生理学的変化、合併症、他の内服薬との相互作用など、潰瘍発生には患者の生理学的予備能に関連した閾値用量があるのかもしれない¹⁵⁾。難治性の口腔潰瘍を認め、ニコランジルの内服が確認できれば、用量・投与期間に関わらず関与の可能性を考えなければならない。

ニコランジルによる口腔潰瘍が用量・投与期間依存

性に生じることより、ニコランジルや代謝産物の薬理作用や毒性が潰瘍発生の機序に関わると考えられる。しかし、腎排泄されるニコランジルの代謝産物が特に粘膜に多いとは考えにくく、また、もともと血流が豊富な粘膜に生じる障害を盗血現象で説明することは難しい^{20, 21)}。Patelらは、ニコランジルが、用量依存性に細胞の遊走に必要なミオシンの脱リン酸化とアクチンの収縮抑制をきたすことや、好中球の遊走や活性化を抑制することが、創傷の修復治癒を妨げる可能性を指摘している²²⁾。高山らは、type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) をニコランジルが抑制することで、創傷治癒に必要な炎症が抑制されることが原因ではないかと考察している¹³⁾。また、ニコランジルはニコチンアミド、ニコチン酸などに代謝された後、ニコチン酸アデニンジヌクレオチド(NAD)、ニコチン酸アデニンジヌクレオチドリド(NADP)に変換されNAD/NADPプールに取り込まれるが、Trechotらは、高用量のニコランジル投与により、NAD/NADPプールに取り込まれないニコチンアミド、ニコチン酸が粘膜・皮膚の脆弱な部位に蓄積することが潰瘍の原因となると推測した²³⁾。彼らは、ニコランジルによる下腿潰瘍の84歳患者の潰瘍部と潰瘍部辺縁の正常皮膚では、正常人では検出されないニコチンアミドとより多量のニコチン酸が検出されることを示し、粘膜・皮膚の創傷の治癒過程がニコチン酸により抑制されるため難治性の潰瘍を生じると考察している²⁴⁾。

本症例は、初診時の血液検査でELISA法により測定した抗Dsg1抗体、抗Dsg3抗体ともに陽性であったため、天疱瘡が鑑別にあがったが、病理組織学的所見および蛍光抗体直接法では天疱瘡を支持する所見はなかった。Amagaiらは、非天疱瘡患者においても1~2%の割合で抗Dsg1抗体あるいは抗Dsg3抗体が検出されると報告している²⁵⁾。非天疱瘡患者において抗Dsg抗体が検出される理由については、1)ケラチノサイトの破壊により散布された皮膚構造蛋白に対して自己抗体が生じた、2)非特異的な抗体がELISA法で検出されている可能性が考えられている²⁶⁾。ELISA法では、抗原として用いられる組み替えDsg蛋白にDsg前駆蛋白が含まれており、前駆蛋白に対する病原性を持たない抗体が検出されることがある²⁷⁾。自験例は蛍光抗体法で表皮への沈着が認められなかったこと、および、治癒後にCLEIA法で測定した抗体価が陰性であったことより、口唇の潰瘍が続いた結果、病原性を持たない非特異的抗体が産出されたと考えた。

近年では、口腔以外の粘膜や皮膚にもニコランジルにより潰瘍が生じると報告されている。消化管^{12) 28)}、肛門、肛門周囲^{12) 29)}、陰茎³⁰⁾や陰開口部³¹⁾などの外陰部、ストマ周囲²⁸⁾の他、下腿潰瘍³²⁾などの粘膜病変を有さない皮膚潰瘍の報告も見受けられる。治療抵抗性の難治性潰瘍を見た場合に、ニコランジルの関与を疑い、内科医、循環器内科医、歯科口腔外科医と連携して治療できるよう、認識を高めていく必要がある。

COI開示：申告すべき利益相反(COI)はない。

本論文の内容は日本皮膚科学会愛媛地方会第59回学術大会・総会にて報告した。

謝辞：本論文は厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)(H26-難治等(難)一般-081)の援助を受けた。

文献

- 1) Reichert S, Autunes A, Trechot P, et al: Major aphthous stomatitis induced by nicorandil, *Eur J Dermatol*, 1997; 7: 132-133.
- 2) Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B: Oral ulcer induced by nicorandil: prevalence and clonico-pathological aspects, *Ann Dermatol Venereol*, 1999; 126: 587-590.
- 3) Jang HS, Jo JH, Kim BS, et al: A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 939-941.
- 4) 品川泰弘, 城守美香, 藤田有希ほか: ニコランジル投与により誘発されたと考えられる大型アフタ性潰瘍の1例, *日口粘膜誌*, 2001; 7: 37-43.
- 5) 二山真美, 石原秀治, 肥後順子, 木藤正人, 小野友道: ニコランジルによると思われる口腔潰瘍—著明な体重減少をきたした1例—, *西日皮膚*, 2004; 66: 266-268.
- 6) 南 祥子, 齋藤浩人, 森紀美江ほか: ニコランジル投与が原因と考えられる難治性潰瘍の1例, *日口外誌*, 2006; 52: 657 (会議録).
- 7) 杉山健太郎, 岩淵博史, 岩淵絵美, 内山公男, 藤林孝司: ニコランジルに起因したと考えられる口腔内潰瘍の1例, *日口粘膜誌*, 2007; 13: 108 (会議録).
- 8) 潮田高志, 森本光明, 大塚 裕, 中村直史, 外木守雄, 山根源之: ニコランジルが原因と疑われた難治性舌潰瘍の3例, *日口外誌*, 2008; 54: 291-294.
- 9) Sudo Y, Inui M, Nakase M, Okumura K, Watanabe Y, Tagaya T: Oral Ulceration Induced by Nicorandil. —A Case Report and Review of the Literature—, *Jpn J Oral Diag/Oral Med*, 2008; 21: 141-144.

- 10) 野口佳澄, 溝井 心, 中瀬 実ほか: ニコランジルによる舌潰瘍の1例, 口科誌, 2008; 57: 331 (会議録).
- 11) 守田誠吾, 片岡利之, 熊坂 士, 桃木裕美子, 丸岡靖史, 安藤智博: ニコランジルの長期投与による舌難治性潰瘍の1例, 日口診誌, 2009; 22: 75-77.
- 12) 栗山 明, 江原祥子, 西澤 徹ほか: ニコランジル内服中に舌, 結腸, 肛門周囲および眼瞼結膜に潰瘍を呈した一例, 日本病院総合診療医学会雑誌, 2010; 1: 58-59 (会議録).
- 13) 中村友保, 大林修文, 西田泰大: ニコランジルにより生じた舌難治性潰瘍の1例, 口科誌, 2011; 60: 173 (会議録).
- 14) 高山岳志, 伊介昭弘, 竹市有里, 林 勝彦, 杉崎正志: ニコランジルによる難治性舌潰瘍の1例, 日口診誌, 2011; 24: 84-87.
- 15) Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Minamiguchi M, Komatsu Y, Kirita T: Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 112: 754-759.
- 16) Terai H, Yamanishi H, Shimahara M: Nicorandil-induced tongue ulceration with or without fungal infection, *Odontology*, 2012; 100: 100-103.
- 17) 大鶴 洋, 吉村 元, 佐藤光一郎ほか: ニコランジルの関与が疑われた舌潰瘍の2例, 国立病院総合医学会講演抄録集, 2012; 66: 721 (会議録).
- 18) 杉浦康史, 中山竜司, 佐瀬美和子ほか: ニコランジルによる口腔潰瘍と考えられた2例, 栃木県歯科医学会誌, 2012; 64: 13-17.
- 19) 原 巖, 高村宏明, 梶本宗孝ほか: 人工透析患者に発症したニコランジルによる難治性舌潰瘍の1例, 日本透析医学会雑誌, 2015; 48 (Suppl.1): 718 (会議録).
- 20) Healy CM, Smyth Y, Flint SR: Persistent nicorandil induced oral ulceration, *Heart*, 2004; 90: e38.
- 21) Passeron T, Lacour JP, Mantoux F, Fabiani P, Dubois D, Ortonne JP: Chronic anal ulceration due to nicorandil, *Br J Dermatol.* 2004; 150: 394-396.
- 22) Patel GK, Harding KG: Nicorandil ulcer: moves beyond the mucosa, *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92: 451-452.
- 23) Trechot P, Barbaud A, Petitpain N, Claeys A, Schmutz J-L: Nicorandil and ulceration: a NAD/NADP and nicotinic acid-dependent side-effect? *Br J Dermatol.* 2008; 158: 1150-1151.
- 24) Trechot P, Jouzeau JY, Brouillard C, et al: Role of nicotinic acid and nicotinamide in nicorandil-induced ulcerations: from hypothesis to demonstration, *Int Wound J.* 2015; 12: 527-530.
- 25) Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al: Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmoglein 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus, *Br J Dermatol.* 1999; 140: 351-357.
- 26) 加藤 威, 藤本徳毅, 植西敏浩, 田中俊宏: 抗アスモグレイン抗体陽性を示した口腔扁平苔癬の1例, 皮膚の科学, 2009; 8: 173-176.
- 27) 古賀浩嗣, 石井文人, 橋本 隆: 保険取載されている自己免疫性水疱症の検査: 抗アスモグレイン1抗体, 抗アスモグレイン3抗体, 抗BP180抗体, モダンメディア, 2013; 59: 297-302.
- 28) Smith VM, Lyon CC: Nicorandil: do the dermatological and gastrointestinal risks outweigh the benefits? *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1048-1052.
- 29) Watson A, Al-Ozairi O, Fraser A, Loudon M, O'Kelly T: Nicorandil associated anal ulceration, *Lancet.* 2002; 360: 546-547.
- 30) Kinney M, O'Rourke D, O'Kane P, Nambirajan T: Nicorandil induced penile ulceration, *Ulster Med J.* 2010; 79: 123-124.
- 31) Chan SK, Harris MD, Baldwin PJ, Sterling JC: Vulvovaginal ulceration during prolonged treatment with nicorandil, *Br J Obstet Gynaecol.* 2009; 116: 1403-1405.
- 32) Shams K, Mukkanna KS, Loney MD, Evans CD, Shafrafi FC: Leg ulcers associated with nicorandil are possibly underdiagnosed, *Clin Exp Dermatol.* 2013; 38: 193-194.

A Case of Nicolandil Induced Severe Oral Ulceration

Saori Sugiyama, Mikiko Tohyama, Saori Miyawaki, Koji Sayama

A Japanese 86-year-old man with a 2-year history of a painful ulcer on buccal mucosa and lip was treated. Histopathological examination of his lip ulcer revealed non-specific ulceration and granulation tissue. Although anti-desmoglein 1 and anti-desmoglein 3 antibodies were positive in his serum, a direct immunofluorescence examination showed negative results. Because he had been receiving 7.5 mg nicolandil daily for the previous 11 years, we suspected nicolandil-induced oral ulcer. After stopping nicolandil administration, the ulceration of the buccal mucosa and lip rapidly healed within 3 weeks and there was no recurrence in 6 months of follow-up. Oral ulceration caused by nicorandil has been reported in the dental field; however, many dermatologists are still unaware of this association. Nicolandil-induced oral ulceration should be considered in the differential diagnosis and management of intractable oral ulcer.

(Jpn J Dermatol 126: 7-13, 2016)

Key words: nicolandil, oral ulceration, adverse drug reaction

Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine
Received July 24, 2015; accepted for publication November 25, 2015