

Vascular Street

第74回日本循環器学会総会
Late Breaking Clinical Trial に採択
(2010年3月発表予定)

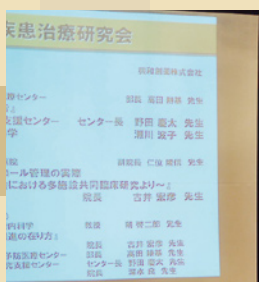
2010年
新春特別号

第6回循環器疾患治療研究会



Comparative Study of the Safety of
Pitavastatin, Atorvastatin and Rosuvastatin
in Patients with Elevated LDL-C
ストロンゲストアチンの安全性を比較する

「実地医家主導の 臨床研究推進の在り方」



福岡大学心臓・血管内科学 教授
朔 啓二郎 先生

大賀内科循環器科医院 院長
大賀 正継 先生



古井医院 院長
古井 宏彦 先生



厚生会佐田病院 副院長
仁位 隆信 先生



福岡大学心臓・血管内科学
瀬川 波子 先生



中国労災病院勤労者予防医療センター長
高田 耕基 先生



福岡大学病院臨床研究支援センター長
野田 慶太 先生



深見医院 院長
深見 良 先生

はじめに

循環器疾患治療研究会は、福岡大学病院循環器内科と九州の開業医の先生方のコラボレーションで行っている「PATROL Study」をベースに発展した研究会である。PATROL Studyの300症例が固定し、現在どのような解析を行っているのか、先生方にお知らせするとともに、今後、臨床研究をいかに推進するかについてのディスカッションを企画した。

朔 PATROL Study は、高 LDL-C 血症患者におけるピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、つまり3つのストロングスタチンの head to head の安全性を比較する試験(表1)です。ストロングスタチンの直接比較は世界でもありませんので、是非これをやろう、ということでスタートしています。

試験の目的

強力な LDL コレステロール低下作用を有する**ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン**を用いて動脈硬化性疾患診療ガイドラインで設定された LDL- コレステロール値を目標として4 カ月間治療した場合の安全性を比較検討する。

主要評価項目
投薬後16週間(4 ヶ月)の副作用の発現率(%)

表1

野田 試験用量は、3薬剤で同等の有効性を得ることを前提として、初期用量が設定されました。ピタバスタチンが2mg、アトルバスタチンが10mg、ロスバスタチンが2.5mg のスタートコースになっています。今回は、4カ月の臨床研究ですので、当然急性期の副作用の発現率を主要評価項目にしています。二次評価項目として、有効性のデータ、安全性のなかでも臨床検査値の変動値、副作用におきましては重症度分類等も行いました。有害事象というのは、自覚症状・多覚症状に関するもので、そのうち試験薬との関連性は無視した形で患者さんにとって好ましくないと思われるものはすべて有害事象になります。この有害事象は「関連あり」又は「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」の三つに分類されたものを通常副作用といいます。ですから、「関連なし」と先生方が判断された場合には副作用ではないと定義しています。全部で51施設で、大変多くの先生方に参加して頂きました。最終登録の症例数は目標は100・100・100の3群で最終的に締め切りをした時点で登録センターの方に2名ほど後追加されましたので、ピタバスタチンが101例、アトルバスタチンが101例でロスバスタチンが100例で、全体として302名です(表2)。

瀬川 解析について少し説明をさせていただきます。PATROL データ解析のフローチャートを図1に示します。症例調査票を中心にしてデータの解析システムになっていますが、メビックスからの患者割付のデータと症例調査票が合っているかのデータ照合を行います。症例調査票に基づいて解析する症例を決めて臨床検査のデータを解析します。臨床検査のデータから臨床検査値の異常変動で副次的な安全性評価、肝機能、腎機能、骨格筋に関する臨床検査の評価を行います。それから、臨床検査のデータから LDL-C、中性脂肪、HDL-C 有効

PATROL study		
ピタバスタチン群		101例
アトルバスタチン群		101例
ロスバスタチン群		100例
九州の医療施設を中心とした51施設に参加いただきました。		
福岡大学病院 循環器内科 (福岡市)	権藤内科 (福岡市)	渡部内科循環器クリニック (大分県)
福岡大学筑紫病院 (福岡市)	上野医院 (北九州市)	大庭医院 (北九州市)
牟田病院 (福岡市)	松本病院 (北九州市)	えとう循環器科・内科 (宮崎県)
長尾病院 (福岡市)	田辺医院 (朝倉市)	宮内内科循環器科 (福岡市)
大賀内科循環器科医院 (福岡市)	唐津赤十字病院 (佐賀県)	心葉消化器外科 (大分県)
さかうえ内科循環器科 (福岡市)	広島鉄道病院 (広島県)	霜出義輝内科クリニック (鹿児島県)
宮脇クリニック (福岡市)	平塚医院 (福岡市)	ふるたクリニック (鹿児島県)
長沢医院 (福岡市)	矢野循環器科内科クリニック (福岡市)	清原医院 (熊本県)
長丘五丁目クリニック (福岡市)	村上華林堂病院 (福岡市)	奥内科循環器科 (長崎県)
那珂川病院 (福岡市)	今村内科循環器科 (福岡市)	柿添病院 (長崎県)
山崎内科クリニック (福岡市)	福地内科循環器科 (北九州市)	木谷内科循環器クリニック (長崎県)
藤沢内科クリニック (福岡市)	江頭内科循環器科 (佐賀県)	権頭クリニック (北九州市)
田中病院 (福岡市)	野崎病院 (宮崎県)	益本医院 (北九州市)
済生会福岡総合病院 (福岡市)	みやた内科医院 (宮崎県)	合屋医院 (北九州市)
関クリニック (福岡市)	山本医院 (宮崎県)	つのだ内科循環器科クリニック (北九州市)
ふじの内科循環器科クリニック (福岡市)	天保山内科 (鹿児島県)	みやげクリニック (北九州市)
古原医院 (福岡県)	深水医院 (熊本県)	まつもと内科クリニック (北九州市)

表2

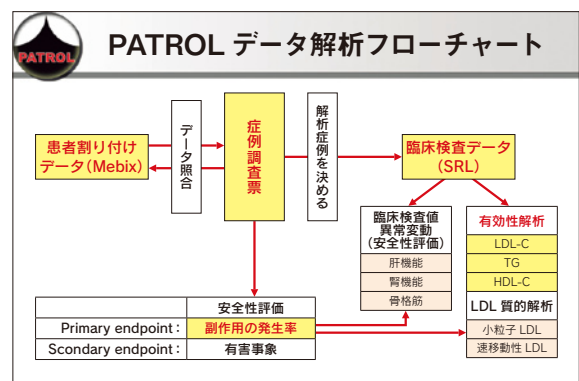


図1

性の解析も行います。そのほかに LDL の質的解析も行うようになっていっています。症例調査票から今回のスタディの主なプライマリーエンドポイントである副作用発現率の解析を行います。セカンダリーエンドポイントは有害事象です。臨床検査データから得た安全性評価という解析は実際に副作用とどのように関連するか、副作用によるものかなどの解析もデータをつないで行います。

症例調査票の解析について説明します。紙ベースで回収した症例調査票は、まずデータベース化します。そのデータベー

スのデータ解析を行います。行う項目は、患者の背景とか試験薬の投与状況およびプライマリーエンドポイントである有害事象の有無の解析と副作用の発生率解析を行います。つまり症例調査票の患者背景は、すべてチェック出来るようになっています。血圧測定、服薬状況、服薬状況、試験薬の投与・薬剤の情報もデータベース化しています。薬はメニューから選べるようになっています。使っていない新しい薬は、登録出来るようになっています。入力ミスを防ぐためにこのようなことを行います。有害事象と試験薬の因果関係は先生たちがチェックされます。これに基づいて有害事象が副作用かどうかを判断します。そして最後に中止された場合の理由が選択出来るようになっています。最終的にデータベースに入力フォームから入力されたデータが一覧表になります。

「実地診療におけるコレステロール管理の実際 ～西三河スタチン研究会における 多施設共同臨床研究より～」

古井 開業医だけの集まりで、平成14年の7月27日に第1回の西三河スタチン研究会を結成しました。その1年後にリバロが発売になりまして、研究会を中心に幾つかのスタディを行いました。まず、ピタバスタチンの投与方法は1日1回夕食後の投与とされており、日常診療においては併用薬剤の観点からコンプライアンスを高めるために朝食後に投与する患者さんもいます。そういうことで朝食後投与群と夕食後投与群で有効性・安全性に差があるか否かを検討しました。

結果ですが、リバロ1mg投与でそれほど変わりません。次に2mg投与群ですけれども、朝食後、夕食後両群で十分下がっており、各群で有意差がありませんでした。副作用も2群間で変化ありません。以上まとめますと、ピタバスタチンを朝食後投与と夕食後投与で有効性・安全性に差があるか否かの検討を行いましたけれども、有効性・安全性に差は認められませんでした。ピタバスタチンの用法は、1日1回夕食後とされていますが、ピタバスタチンは半減期の長い薬剤のため同等の効果を朝食後投与でも期待出来ます。患者さんのニーズに応じて使い分け出来る薬剤でないかと考えております。

次のスタディですが、基本的に高脂血症というのは長期間に渡って治療の継続が必要ですから、2年投与症例100例を目標にしてピタバスタチンの長期投与における有効性・安全性の検討を行いました。ピタバスタチンを朝夕1日1回どちらでも内服可で行いました。高感度CRPで動脈硬化性変化の評価をしたかったのですが、保険適用がないということでその代わりに白血球を評価項目として入れました。症例の内訳ですが、登録は178例です。安全性解析対象症例は176例で、有

効性の解析対象症例は167例で、2年間完了はグッと減り98例。結果の概略ですが、TCで言いますと266が約201と下がって、2年間にわたり良好な低下作用を示しました。LDL-Cですけれども、1カ月で下がってきまして、ここから6カ月、12カ月、2年で174から112に低下しています。

HDL-Cですけれど、微量ですけれども上昇傾向。中性脂肪ですが、このデータの再現性そのものに解析も含め我々も頭を痛めたところですが、やはり中性脂肪を下げる効果もある。メタボリックシンドロームのような低HDL-Cあるいは高TG血症の患者さんにもリバロは使えるということがわかりました。それから、これはLDL-Cの脂質管理、目標値・到達率ですけれども、ハイリスク分が約60例ほどありますけれども、投与後はかなりの率でどのカテゴリーに対しても良い結果が得られました(図2)。最近、LH(LDL-C/HDL-C)比が話題になってます。3.1だったLH比が3カ月、6カ月、12カ月、2年で、大体2ぐらいには落ち着いてきています。

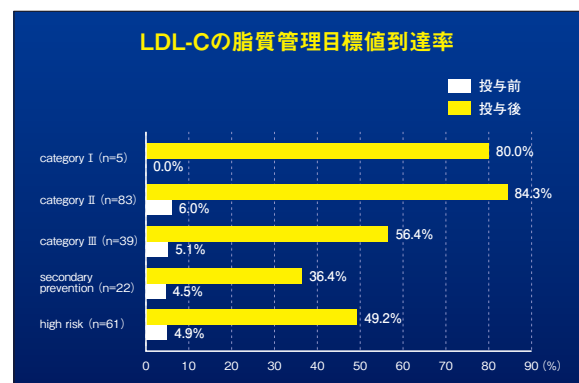


図2

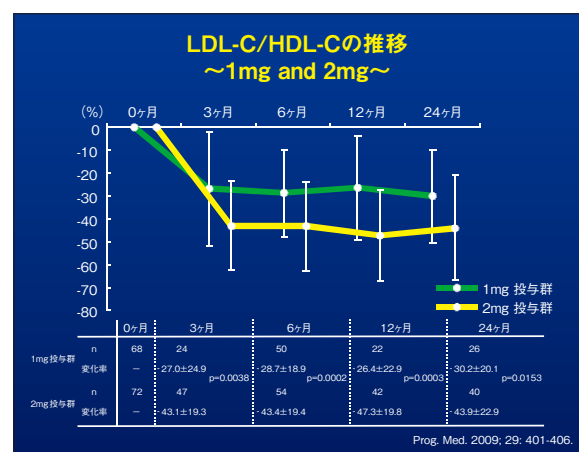


図3

これをリバロ1mg投与、2mg投与で見ると、黄色い線を追っていただくと2mg投与でとてもよく効いています。1mgも勿論効いていますが、変化率で見ますと明らかに黄色い線で2mgの投与の方が下げている(図3)。リバロ2mgは1mgに比してかなり強力に下げ、2mgの投与の妥当性がう

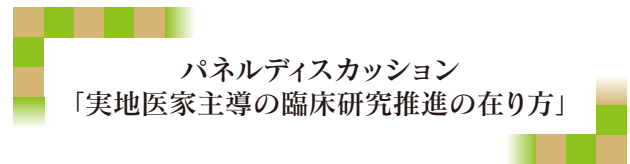
かがえるかと思います。もうひとつ、non-HDL-Cという概念です。non-HDL-Cというのは、TCからHDL-Cを引いた値です。採血時間とか空腹の条件で左右されることが比較的少なく、フリードワルドの式から中性脂肪の400以上ある人のデータとしても直接中性脂肪が絡んでこないのが我々も解析してみました。この推移ですが、3カ月ごろから直ぐに下がりました、210近くあったものが140mg/dLぐらいで大体良い値で推移しています。これをやはり変化率でみますと、やはり2mg投与分ですっきりと下がり、このnon-HDLコレステロールについても2mg投与の有効性があると思います。先程高感度CRPが出来ない部分を白血球で代用という話をさせていただきましたが、論文的には6700を分岐点としてハイリスクなマーカーとしてとらえられるのですが、殆どデータとしては動いていません。白血球数の変化率と総コレステロールの変化率の相関を取っても、特に正の相関はなくてコレステロールが下がったから白血球が下がるのではないようです。検査値異常値の変化は、AST、ALT、 γ GTP、CK、この4項目でみましたが、少し有意差がついている所もありましたが殆ど正常範囲内の動向であって、臨床検査値でやめた例は当スタディでは2例でした。そういうことを考えますと薬剤の安全性は安心して使える薬剤ではないかと考えております。3カ月ぐらいですがそれを境にカーブが緩やかになりまして、大体1年ぐらいを境に10%前後でそれ以上の副作用のアップはありませんでした。

高田 私も同じようなことをやっているものですから、たいへんな努力でまとめられたと思いますが、少し気になったのは高脂血症の表現型でIII型、IV型、IIbと先生も言われたように中性脂肪が高い場合で、バックグラウンドに複合型の高脂血症とかありましたね。III型にスタチンが効くというよりもフィブラートが完全に効くのですが、そうするとそういう症例を混ぜることによってデータが若干損をしているんじゃないかという気がします。

古井 確かに先生が言われるように我々が甘かった点がフィブラートの使い方です。論文にも書きましたが、フィブラートをかませるべきだった症例もありますが、そこから先の裁量は先生方に制限を設けてないものですから。それからまだリパロ1mgの方が多かったのですが、薬価ベースの事を言って恐縮ですけども、決して安いお薬ではないものですから、どういう形でどのような患者さんにどういうケースで1mg、2mgを使い分けて言ったら良いか、そういうことに分析の主眼がおかれました。

朔 すばらしいお仕事をされているのでびっくりしたんですけども、僕は臨床家のリサーチというのはこういうことの積み重ねだと思えます。先生のスタディは非常に大きなメッセージがあって、副作用が3カ月までは少し上がるけどもそれからは横ばいになるという説明で、スタチンを投与する場合は3ヶ月目に採血するという事で良いということが言えますよね。そこ

はとても強調して頂きたいと思います。無駄な検査をなくせるし、スタチン投与して1ヶ月目に採血しようということは、医療経済的に無駄につながるんじゃないかと、すごく大きなメッセージがありますね。



パネルディスカッション 「実地医家主導の臨床研究推進の在り方」

朔 今日のパネルディスカッションのタイトルは「実地医家主導の臨床研究推進の在り方」ということで色々ご意見を頂きたいと思います。臨床研究をなぜ私たちがするかということですが、臨床研究はやはり治療法を変えて行くとか、診察方法を変えるという目的があります。それと、政策を変えるということです。スタチンの通常容量であれば3カ月間は採血しなくてよいとか、このような薬剤の使い方やガイドラインの適正化、また政策に関わるために臨床研究はあるわけです。私は仁位先生と二人でアメリカから今日帰って来たのですが、AHAの一番のミッションは、政府からバジェットをとることです。その次に救急医療に対するマネジメント、アンチスモーキングキャンペーン、エクササイズで肥満をなくすとか、アドボカシーとしてあります。今日は、病院中心の臨床研究の体制と問題点ということで高田先生に最初にお話をして頂きたいのですが、W-JAPANの経験からいかがでしょうか？

高田 W-JAPANは、広島鉄道病院の時代からすでに5年目に入ります。岡山と広島で一次・二次予防の両方やるようになりました。スタートラインは岡山で5施設、広島で5施設でしたが、結局は長期に及ぶ時に、人事の異動があります。人事の異動があると先ず固定する段階からガタガタしまして、現実的には広島の病院が3施設、岡山が4施設になりました。W-JAPANと言うのは、このダブルの意味は一次・二次予防のダブルだったのですが、今となっては西日本でウェストオブジャパンで良いのではないかと思います。やはり280例、300例を目標にして今は280ちょっとで足踏みしています。やはり現場では患者さんによく理解して協力していただく、長期間やっていただくということで、最初はこまごまと書いていたのが、なるべく簡便にしました。それから、研究費というのは勿論みんな手弁当ですけども、患者さんの血液を保管して何かがあったときにそれを役立てるとか、その中で新しい検査法があればそれを見てみるとか、勿論これはevidenceを出すための研究ですので、1次エンドポイントというのはどこにもあるような脂肪や心血管のイベント、そういうものを入れております。症例登録したり維持して行くということで、ある程度研究費がないといけません。現実には治験費等で維持しています。それと、臨床現場と事務局との円滑な連携ということでは、先程言われ

ましたように年に2回とか少なくとも年に1回はいろいろな発表の場を設けてそこに参加出来る先生に来て頂いてやることにより継続しています。

朔 やはり、evidence というのはとても重要なことで、これを求めて行くんですけども、少し偏向した evidence というのは時々ありますね。Sick sinus syndrome は SSS というんですけども、Sick evidence syndrome と言っていますが、ドクターがそういったのに少し罹っているのを感じます。それと、やはり生物統計家というのがスタディの中に入ってきてくれないと上手くいかないですね。次に、開業医のグループからの臨床研究の報告を古井先生にして頂きましたけど、そこでの限界や秘訣を先生のほうからお話しをお願いします。

古井 西三河スタチングループを作って、今までに二つの論文を書きました。血圧の雑誌ですけども、我々がよく汎用しているカルシウム拮抗剤2剤の比較、それから高血圧患者さんにARBを最初が良いか、カルシウム拮抗剤が良いか、我々が普段感じているところで何か出来ないかということでやりました。朔先生が言われたように、上手くいった秘訣ですが、我々は、名古屋大学の循環器内科の出身で、非常に気心も知れて考える方向がわかっている仲間であるということと、それから定期的な研究会を年に2回する。研究に対するモチベーションの向上と研究参加に対する意欲をなるべく維持していくためです。それから得られたデータを早急に形に残すことで参加していただく先生の熱意と研究意欲が落ちないようにします。

逆に、こういう臨床研究の限界ですけども、同門の先生との縦のつながりのみならず、医師会を通してのグループでやれるともっとベストなのですが、いろいろな事情があつて臨床研究を実施することは難しいというのが正直な感想です。

それから、今、高田先生がおっしゃいましたように研究費がないものから、日常診療下での測定項目以外の特殊検査が実施出来ない。それから、限られたデータの中で臨床的に新規性のある臨床データが出にくいところがありますが、僕は今日朔先生がさっき「我々としてのメッセージがあれば」ということを言っていたので、開業医としての道筋を出すデータであれば非常に意味があると言っていたので、新規性がなくても実際の臨床に役立つデータが出れば最高かなと思って、今日は、ちょっと意を強くさせて頂きました。

朔 やはり PATROL もデータベース化して、それをデータ化した段階では瀬川先生が生物統計家を越えたレベルでやってくれるので、こういうデータが出せると思いますが、必ずしも大きなスタディでなくても、様々な社会的なメッセージがでくると思っています。

野田 PATROL は、そういう意味では非常に恵まれたといえますか、甘やかされた事務局ですね(図4)。特徴といたしましては割付けはインターネットを用いて割付け、なお割付けるときに登録除外基準までチェック出来るという、東京のメビック

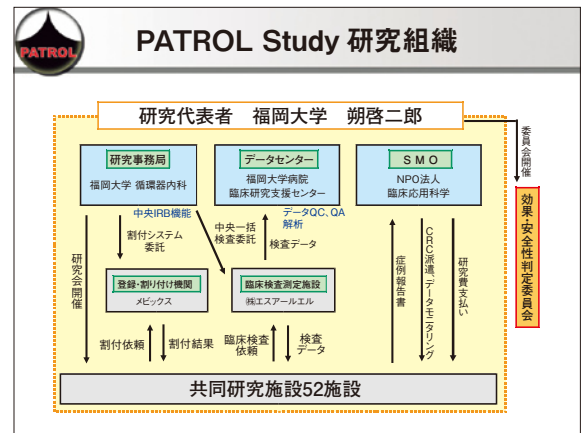


図4

スという会社をお願いしました。2点目は、中央採血をやる事ができたということで、SRLさんに頼むことができた。なおかつこのSRLの測定項目の中には保険で通らないものも全部測定してもらって、すべてそれは患者負担ではない。その二つが叶った理由は、NPO法人臨床応用科学から参加していた先生方に研究費の支払いをさせていただいたということです。

私は、大学病院で臨床研究の事務局も担当させてもらっていますけども、私はこの研究費というのは非常に大事だと思っています。手弁当でやらなければならないのですが、かなり大変な質を求める所も多いし、時間も取りますし、患者説明も大変だと思いますし、それから症例報告書は何回もこちらからうるさく言っているにもかかわらず笑顔で答えて頂いたりしていますし、そういう形での労働に対する対価、またevidenceに対する先生方の労力に対する対価は必ず必要だし、それは臨床研究を早期に進める上でも大事なかなと思っています。問題点として、裏返しは多少あります。というのは、中央採血ですのでSRLに検体を出して結果が出てくるのが3日から1週間ぐらいかかるわけで、そうしますとこの患者さんのLDL-C値がすぐにわからなし、その次のビジットじゃないと判定出来ない。

もうひとつは、増量するにしても増量を決定するのは4週目のデータですけども、実際に増量出来るのはその次のビジットということで、この辺の問題もやはりあったと思います。

そういう恵まれた環境でさせてもらっていますので、是非、こういう形での研究が出来るような医師自らの臨床研究のバックグラウンドが育っていけば、広がっていけば良いかなというのが私の意見です(表3)。

朔 非常に恵まれた状態で今回させていただいたものですから、続けて行けたと思います。それでPATROL Studyに多くの患者さんをエントリーしていただいた、深水先生のほうからコメントを頂きたいと思います。

深水 私は開業医として参加しまして、少し感じたことがありましたのでみなさんにお話できればと思います(表4)。まず表を作って、1カ月ごと採血が済みましたらすべてチェックして消

PATROL Study 研究成果	
<ul style="list-style-type: none"> 開業医中心の研究実施体制の確立(九州全域52施設) <ul style="list-style-type: none"> -中央 IRB 体制で速やかな施設追加 -4週検査の設定、1ヶ月目のデータで2ヶ月後に Dose up <ul style="list-style-type: none"> -検査結果の遅れによる、迅速な対応ができず 採血ポイントを開始時、1、2、3、4ヵ月後の5ポイント測定 <ul style="list-style-type: none"> -患者負担軽減により毎月の採血が可能 -採血キットの採用(中央一括検査によるデータ精度管理が可能) 3群割り付けシステム(インターネット& FAX)の採用 定期的な研究会開催 約1年6ヶ月で目標の300例の登録終了(予定より4ヶ月短縮) データモニタリング <ul style="list-style-type: none"> -EX PACK を用いた調査票の送付 -速やかな Quality Check と再調査依頼 -外部モニタリング会社の採用(調査票調査) 指定口座への研究費振り込み 	

表3

- ①期間は4ヶ月と短期間であったが症例を重ねた結果、約1年間に亘った。
 - ②短期間のために採血が頻繁となり、採血チェックが大変であった。
(電話で患者さんとの頻回連絡が必要だった)
 - ③採血のチェック表を作り、ミスがないよう確認しながら進んだ。
 - ④採血項目が一般的な採血項目であったので患者さんに対して、メリットの説明や結果報告が容易だった。
 - ⑤プロトコールが非常にシンプルであったので登録がスムーズに進んだ
- ⇒ Trial 成功のカギだと思います。

表4

してまいりました。こうしないと採血が間に合わなくて、全部終わったら書き換えて次の採血の日にちの予定を立て、それを私がチェックをしながら、ということで約1年ほど掛かりました。また、採血がとても上手くいったのは、無料だということを患者さんにお話してとても上手くいきました。

私はあと二つ、ある教授に頼まれて臨床試験をやっておりますが、これは、高感度 CRP とか高分子アディポネクチンというのを測るのですが、それは他の一般検査は全く入っていません。そちらは有料、こちらは無料、患者さんにそう言いますと患者さんはみんな無料だと思われて、受付で先生は採血は無料だと言ったと言われることがあります。PATROL は無料ということでスムーズにいったと思います。それともうひとつ、藤田先生と京都大学の EBM センターで桜スタディというのをやっていますが、このプロトコールがとても難しく大変で、クレアチニンが1.5以下とか、HbA1C が8以下とか、年齢が40歳から75歳まで、3か月以前より ARB を服用している、そしてそれにカルシウム拮抗剤を上乗せする、そういうテストですけど、合致する患者さんが殆ど居なくて。それとプロトコールが非常にシンプルではないと絶対に上手くないかと思はいます。こ

ういうトライアルの成功のカギは、プロトコールがシンプルという風に私は思いました。

朔 有り難うございました。

深水先生に今回大変多くの症例をエントリーして頂きまして、やはり、プロトコールが複雑だと良くないというのは大きなポイントだと思いますし、採血代が無料はいいですね。今はやはり医療費も高いですからこういうやり方は大変良いと思います。Evidence level を高くするには、数がメタ解析的な状態になってくるわけですけども、しかしながら実施しやすいプロトコールの作成、それから開業施設を中心とした多くの協力が重要です。PATROL は広島も入っていますけど、オール九州の多くの先生方から協力していただきました。それから今回も第6回目になりますけども、こういうふうな定期的な研究会を実施したいと思っていますので PATROL から別のスタディが発生する可能性もあると思います。それから、研究支援を潤滑に行なえる研究組織の構築、やはりこういったものは非常に重要で私たちは生物統計家も自前で持っていますので、自信を持って出来ます。それから、臨床研究支援センターのセンター長がプロトコールのブラシアップをやっていますので、良かったと思います。いずれにしても PATROL は300例ほどの小さなスタディかも知れませんが、世界で初めてのストロングスタチンの head to head のトライアルで、副作用と有効性の解析が今から進んでいきますけども、どこまでコレステロールを下げれば良いのかとか、安全に下げるにはどの薬を使えば良いのか、という結論がでてくるわけです。三つとも良い、三つとも安全に下げるという結論になるかも知れませんが、三つのうちの一つが良いという結論になるかも知れませんが、そういった解析がこれから出てきてサブ解析があります。

大賀 最後に 今日、土曜日のお疲れの時間にたくさんお集まり頂き有り難うございました。遠くからお越し頂き、開業医だけの研究会を続けていらっしゃる古井先生に3年以上にわたる立派なデータを見せて頂きました。高田先生にはいろいろ病院での苦勞、開業医との連携のことで示唆を頂きました。それから、1番たくさん症例を頂きました深水先生も、管理のコンピューターシステムを駆使してたくさん症例をご苦勞の上に集めていただいたことがよくわかりました。私、個人的にはカレンダーに看護師とともにマークを付けて管理をしていましたが、やはりたくさん症例を間違えなくするには、深見先生のシステムが必要かなと思はれました。あのようなアイデアを集めるともつと他の先生も参加しやすくなるのではないかと思います。そのようないろいろなことを示唆頂きまして、有り難うございました。これを基礎に朔先生が次のことを目論んでいると思いますので、研究者の方々、どうも有り難うございました。