

課題番号 : 24 指116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10

主任研究者名 : 伊藤 俊之

分担研究者名・分担研究課題名 :

	分担研究者	所属	分担研究課題名
1	木内 英	エイズ治療・研究開発センター	HIV感染者の骨密度評価・およびその低下要因に関する観察研究
2	戸口 幸治	心臓血管外科	冠動脈バイパス術周術期に発症する致命的グラフトスパズムの発生機序に関する研究
3	黒谷 佳代	臨床研究センター疫学予防研究部	糖尿病・高血圧・脂質異常症患者における動脈硬化進展に関する血清脂肪酸組成の研究
4	中西 美紗緒	産婦人科	妊娠子宮における超音波エラストグラフィの臨床応用に関する研究
5	櫻井 俊之	消化器科	ピロリ菌除菌はメタボリックシンドローム因子に影響するか:糖尿病患者を対象とした前向き研究
6	一ノ瀬 (津野) 顕子	歯科口腔外科	抗菌光線力学的療法による新たな口腔ケアの手法の開発と評価
7	稲垣 剛志	救急科	救急外来におけるCT・MRI撮影の臨床判断ルールの開発と検証

キーワード :

	分担研究者	キーワード
1	木内 英	骨密度、HIV、プロテアーゼ阻害剤
2	戸口 幸治	冠動脈バイパス術、スパズム、薬理作用
3	黒谷 佳代	動脈硬化、生活習慣病、血清脂肪酸組成、臨床研究
4	中西 美紗緒	超音波、real-time tissue elastography、妊娠子宮
5	櫻井 俊之	ヘリコバクター・ピロリ、除菌療法、インスリン抵抗性、食事摂取量
6	一ノ瀬 (津野) 顕子	抗菌光線力学的療法、口腔ケア
7	稲垣 剛志	頸椎損傷、非骨傷性頸髄損傷、clinical decision rule

研究成果 :

	研究成果の概要
1	<p>【方法】HIV感染男性患者184人について、腰椎・股関節における骨密度をdual-energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて測定し、年齢・BMI・血友病・喫煙歴・AIDS発症歴・nadir CD4・CD4 200未満の期間・ART内服期間・テノフォビル内服期間・プロテアーゼ阻害薬内服期間との関連を多変量解析にて評価した。</p> <p>【結果】骨粗鬆症(DXA T-score\leq-2.5)と骨密度低下症(同-2.5<T-score\leq-1.0)は、腰椎でそれぞれ10%、46%、大腿骨で12%、54%に認められた。多変量ロジスティック解析では、腰椎、大腿骨ともにプロテアーゼ阻害薬の使用年数(それぞれオッズ比1.110, 1.187, 95%信頼区間それぞれ1.003-1.207, 1.043-1.351, p=0.042, 0.009)と低body mass index(それぞれオッズ比0.938, 0.852, 95%信頼区間それぞれ0.892-0.992, 0.783-0.927, p=0.024, <0.001)が有意なリスク因子であった。プロテアーゼ阻害薬を中止した患者の骨密度は腰椎では継続患者に比して有意に高かった(T-score -0.8 vs. -1.3, P=0.04)が、大腿骨では有意差を認めなかった(-1.3 vs. -1.5, P=0.38)。</p> <p>【考察】HIV感染者では約半数が骨密度低下症になっており、プロテアーゼ阻害薬が有意なリスク因子であった。基礎研究でもプロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の活動性を亢進させることが示されており、プロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の多い腰椎など海綿骨で骨密度低下作用がより強くでると考えられる。しかし、プロテアーゼ阻害薬を中止した患者では、継続患者よりも有意に骨密度が高くなっていることから、骨密度低下患者に対してプロテアーゼ阻害薬を他剤に変更することで骨密度が改善する可能性が示された。この研究成果は英文雑誌に</p>

	掲載された。
2	<p>冠動脈バイパス術 (CABG; coronary artery bypass grafting) において致命的合併症と考えられる、グラフィトスバズムの発生機序を、冠動脈バイパス術でバイパスグラフトとして最も頻用される血管である、ヒト内胸動脈を用いて検討する。同血管平滑筋の収縮には複数の機序が関与するが、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬では、古典的Ca拮抗薬であるnifedipine、slow-kineticを特徴とするamlodipine、N型Caチャネル遮断作用を併せ持つcilnidipine、T型Caチャネル遮断作用を併せ持つefonidipine、ベンゾチアゼピン系Ca拮抗薬ではdiltiazem、硝酸薬であるnitroglycerine、Kチャネル開口作用と一酸化窒素を介した血管拡張薬であるnicorandil、Rho kinase阻害作用を持つfasudil、PDE3 (cGMP-inhibited phosphodiesterase) 活性を選択的に阻害するcilostazolなどを用いて、バイパスグラフトの収縮および弛緩に関する機序およびそれらの相互作用を明確にする。グラフィトスバズムの主たる発生機序および相互作用が解明され、スバズム予防が完全に可能になれば、現在、日本における冠動脈バイパス術の30日mortalityを現行以上に改善できると考える。今回は、nifedipine、cilnidipine、diltiazemおよびnitroglycerineについて検討した結果を報告する。ノルアドレナリンにより収縮したヒト内胸動脈は、diltiazemに比べ有意に強力にnifedipine、cilnidipineおよびnitroglycerineにより弛緩を示した。更に26年度は上記4薬剤に加え、benidipine、amlodipineおよびRho-kinaseについて検討中である。</p>
3	<p>【目的】現在までに、心血管疾患に対しては魚由来のn-3系多価不飽和脂肪酸が予防的であるという知見が得られているが、動脈硬化の進展に関与している脂肪酸について検討した研究はほとんどない。また、糖尿病・高血圧・脂質異常症患者では、動脈硬化のリスクが高く、動脈硬化進展に関連する血清脂肪酸組成などの栄養関連要因を明らかにすることは重要である。本研究では、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の動脈硬化高リスク集団において、動脈硬化進展に関連している血清脂肪酸組成を明らかにする。</p> <p>【成果】2012年3月6日に国立国際医療研究センター倫理委員会より承認を得た「動脈硬化進展の予防に関する多目的臨床研究」において2012年5月より調査を開始した。同意取得補助、および調査実施に関しては、臨床研究センター臨床研究支援部の全面的な協力を得ている。2012年度と2013年度は270名の協力を得て(目標症例300名の9割)、国立国際医療研究センターにおいて調査(動脈硬化度測定CAVI、質問紙調査、採血)を実施した。参加者には、食事調査と生活習慣調査票の出力結果を個人に返却した。また、2013年度末までに、保存血清からパイロット調査として、61名分の脂肪酸組成を測定し、CAVIとの関連を検討した。脂肪酸はガスクロマトグラフィー法で、九州大学栄養化学教室にて測定した。CAVI値が高く、動脈硬化が進展しているほど、血清リン脂質ホスファチジルコリン中のオレイン酸濃度が高いことがわかった。最終年度(平成26年度)は、九州大学栄養化学教室では全対象者の血清脂肪酸測定が困難なため、富山大学医学部公衆衛生学講座にて血清脂肪酸組成を測定し、測定データおよび調査票データをクリーニング後整理し、解析用データベースを作成する。本目的である動脈硬化度と血清脂肪酸組成との関連について分析を行い、研究成果を論文や学会にて報告する。</p>
4	<p>2012年9月から2014年3月まで妊娠10-41週の妊婦計75例に対し妊娠子宮の子宮体部の組織弾性測定のためreal-time tissue elastographyを施行した。Real-time tissue elastographyは1st trimester, 2nd trimester, 3rd trimester, 分娩第1期, 産褥期に施行し、妊娠子宮の組織弾性を子宮筋層と皮下脂肪の比率(strain ratio)として測定した。現在までに計182のstrain ratioを測定している。その結果、妊娠中は妊娠前, 産褥期と比較して有意に子宮筋層のstrain ratioが低くなっていることが示された。これは、妊娠中の子宮筋層が柔らかくなっていることを示している。超音波は日立アロカHI Vision Aviusを用いた。4-8MHzのプローブを子宮の直上の腹壁正中にsagittalにあてて子宮筋層と皮下脂肪のstrain ratioを測定した。Strain ratio(B/A)は子宮筋層をAとし、皮下脂肪をBとしてその弾性比率を求めた。Strain ratioの計測値が高ければ、子宮筋層は硬いことを示している。年齢や皮下脂肪の厚さ、子宮筋層の厚さとstarin ratioとの間に相関は認めなかった。さらに、子宮筋層直下の子宮内容物に関して胎盤、胎児、羊水の3群にわけ検討したところ子宮筋層に胎盤が付着していた場合にstarin ratioは有意に低く、羊水であった場合にstarin ratioは有意に高いことがわかり、子宮筋層直下に存在する子宮内容物によって子宮筋層の組織弾性が変化することが示唆された。以上から超音波エラストグラフィーによる妊娠中の子宮筋層の組織弾性を測定し、妊娠子宮の組織弾性の変化を確認することができた。しかしながら、strain ratioのデータにはばらつきがあるため、今後さらに測定方法などばらつきを低減させる工夫が必要である。尚、データ収集は全て一人の医師が行った。上記結果について日本産科婦人科学会に発表した。今後論文作成予定である。</p>

5	現在、研究は進行中である。
6	<p>平成 25 年度は、トルイジンブルー(以下 TBO)と赤色 LED(中心波長 650nm, 出力 5W)を用いた抗菌光線力学的療法(antimicrobial photodynamic therapy, 以下 aPDT)に関する下記の実験結果を第 23 回日本光線力学学会にて発表した。また現在論文投稿中である。</p> <p>1. Streptococcus oralis(OMI 607)に対する抗菌効果の検証</p> <p>TBO 単独ではいずれの濃度においても抗菌効果は認められなかったが、500μg/ml 以上の TBO 存在下で LED 照射を行ったところ細菌数の減少が認められた(p=0.02)。</p> <p>2. 細胞毒性試験</p> <p>aPDT によるマウス線維芽細胞(L929)に対する細胞毒性を MTS assay にて検証したところ、既存の口腔内消毒薬(3%オキシドール, 0.025%塩化ベンザルコニウム)と同等以下であり、安全性が示された。</p> <p>3. aPDT によって発生する活性酸素の定性, 定量的評価</p> <p>従来, aPDT の殺菌効果は一重項酸素が主に担っていると考えられていたが, TBO 1000μg/ml, LED20 秒照射の条件下で電子スピン共鳴法による測定を行ったところ, 一重項酸素の発生は認められず, ヒドロキシラジカルが発生していることが示され, 新たな知見が得られた。</p> <p>4. 健常者における aPDT の歯垢生成抑制効果の検討</p> <p>本実験は倫理委員会の承認を得て実施された。</p> <p>東京医科歯科大学歯周病学分野医局員 11 名を対象とした。aPDT には TBO(1mg/ml), 赤色 LED を用いた。第 1 日目に両側下顎小白歯に付着した歯垢を歯垢染色液で明示し, 超音波スケーラーや研磨器具で完全に除去し, その後左右の小白歯 2 歯をそれぞれ被験歯または対照歯に無作為に割り付けた。</p> <p>被験歯にのみ, 第 1 日目に 1 回, 第 2・3 日目は朝夕計 2 回, 第 4 日目は朝 1 回 aPDT を施行し, 第 4 日目の夕方に臨床的パラメータ(歯肉溝滲出液中の細菌数, 採取した歯垢中の細菌数, 歯面に付着した歯垢の面積)を被験歯群と対照歯群とで比較した。被験歯に対する aPDT としては, TBO 1mL を小綿球で塗布して 10 秒放置後に含嗽してもらい, LED を 1 歯の頬側舌側に各 20 秒, 2 歯で計 80 秒照射を行った。実験期間中の含嗽薬の使用は禁止し, 被験歯と対照歯にはブラッシングを行わないこととした。被験歯群では対照歯群に比較し, 歯面に付着した歯垢の面積および付着した歯垢中の細菌数が有意に減少した。本研究により aPDT が口腔ケアの新たなツールとなる可能性が示された。</p>
7	<p>本研究に先行して行った後ろ向き研究にて導いた、頸椎 CT 撮影の clinical decision rule(CT-CDR)、MRI 撮影の clinical decision rule(MR-CDR)の妥当性を検証する目的で多施設前向き観察研究を行っている。</p> <p>2013 年 5 月末までに聖隷浜松病院が共同研究機関として参加することが決まり、同研究機関でのデータ集積を開始した。</p> <p>2013 年 10 月に第 7 回 Asian Conference on Emergency Medicine (東京)にて「Clinical decision rules for cervical CT and MRI in head or neck trauma patients.」の口演を行った。</p> <p>2014 年 3 月末までに、国際医療研究センター病院、聖隷浜松病院を併せて頭頸部外傷患者約 3000 症例を登録した。そのうち、頸椎 CT にて骨折を認め頸椎損傷と診断した症例は 39 あり、非骨傷性頸髄損傷と診断した症例は 79 あった。研究開始時に算出した必要症例数を達成したため、現在データクリーニングを行っており、続いて解析を予定している。</p> <p>CT-CDR を導いた後ろ向き観察研究の成果として、タイトル「頭頸部外傷患者における頸椎 CT 撮影の新たな clinical decision rule の提案」の論文を日本救急医学会雑誌に投稿し受理され、2013 年 4 月に掲載された。本論文は 2013 年 10 月に日本救急医学会総会にて最優秀論文賞を受賞した。</p>

Subject No. : 24 指 116
Title : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10
Researcher : Toshiyuki Itoh

Researchers & Title :

	Name	Title
1	Ei Kinai	Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss
2	Koji Toguchi	Mechanism of Perioperative Graft Spasm in Patients Undergone Coronary Artery Bypass Grafting
3	Kayo Kurotani	Relationship between serum fatty acid composition and arterial stiffness among patients with diabetes, hypertension, or dyslipidemia.
4	Misao Nakanishi	Imaging analysis of uterine elastography during pregnancy.
5	Toshiyuki Sakurai	Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> in Diabetes Patient.
6	Ichinose(Tsuno) Akiko	Application of antimicrobial photodynamic therapy for a novel oral care method
7	Takeshi Inagaki	Developing clinical decision rules for CT and MRI in ER

Key words :

No.	Researchers	Key words
1	Ei Kinai	HIV, haemophilia, osteoporosis, protease inhibitor
2	Koji Toguchi	coronary artery bypass grafting, spasm, pharmacodynamics
3	Kayo Kurotani	serum fatty acid, arterial stiffness, diabetes, hypertension, dyslipidemia
4	Misao Nakanishi	real-time tissue elastography, pregnancy, uterine muscular wall
5	Toshiyuki Sakurai	eradication, <i>Helicobacter pylori</i> , diabetes, metabolic syndrome
6	Ichinose(Tsuno) Akiko	antimicrobial photodynamic therapy, oral care
7	Takeshi Inagaki	cervical spine injury, cervical spinal cord injury without bony injury, clinical decision rule

Abstract :

No.	Abstract
1	<p>Background. HIV-infected patients are at high risk for bone mineral density (BMD) loss. The present study was designed to provide information on characteristics of BMD abnormalities in Japanese HIV-1-infected patients and risk factors involved in worsening of BMD.</p> <p>Methods. A total of 184 Japanese HIV-1 infected men were studied with a dual-energy X-ray absorptiometry scan (DXA) at lumbar spine and femoral neck. Multivariate logistic regression models were used for comparison of the impact of risk factors on BMD loss.</p> <p>Results. Osteopenia and osteoporosis were diagnosed in 46% and 10% of the patients at lumbar spine, and 54% and 12% at femoral neck, respectively. In logistic analysis, factors associated with low BMD at both lumbar spine and femoral neck were long-term treatment with protease inhibitor (PI) [odds ratio (OR) 1.100 and 1.187 per 1 year increase of PI use; 95% confidence interval (CI) 1.003-1.207 and 1.043-1.351; P=0.042 and 0.009, respectively], and low body mass index [OR 0.938 and 0.852, CI 0.892-0.992 and 0.783-0.927; P=0.024 and <0.001, respectively]. Patients who discontinued PI had significantly higher BMD than those who currently use PI at lumbar spine (T-score -0.8 vs. -1.3, P=0.04) but not at femoral neck (-1.3 vs. -1.5, P=0.38).</p> <p>Conclusions. In HIV-infected Japanese patients, the duration of treatment with PI correlated significantly with BMD loss. Discontinuation of PI is a promising option in treatment of BMD loss since it allows recovery of BMD especially in lumbar spine.</p> <p>Above result was published on AIDS Res Hum Retroviruses. 2014 Jun; 30(6):553-9</p>
2	<p>This study was designed to assess the efficacy of antispastic effect in various vasodilator agents, glyceryl trinitrate (GTN), diltiazem, nifedipine and cilnidipine, on nor-adrenaline mediated vasoconstriction using harvested human IMA grafts. In our relaxation study, Table 1 showed that GTN caused strong relaxation in precontracted IMA rings induced with noradrenalin (95.5 ± 0.5 %), and diltiazem had least relaxation effect in four drugs used in this study (GTN >nifedipine >cilnidipine >diltiazem). Repeated measures ANOVA for overall effects of different vasodilators and doses on IMA</p>

Researchers には、分担研究者を記載する。

	<p>rings relaxation showed that there were significant differences between GTN and diltiazem ($p < 0.0001$), GTN and nifedipine ($p < 0.0001$), GTN and cilnidipine ($p < 0.0001$), nifedipine and diltiazem ($p = 0.001$), cilnidipine and diltiazem ($p = 0.017$). But there was no significant differences between cilnidipine and nifedipine. We have examined the effect of other drugs, benidipine, amlodipine and Rho-kinase, in the same experimental setting.</p>
3	<p>We started the survey in National Center for Global Health and Medicine from May 2012. Informed consent was provided from 270 patients until March 2014. On the day of the outpatient clinic, the research staff checked the questionnaires for completeness and, when necessary, clarified with the subjects. The participants were asked to donate venous blood for the study. The research staff measured weight, height, waist circumference, and arterial stiffness (CAVI). The study protocol was approved by the Ethics Committee of the National Center for Global Health and Medicine, Japan. Written informed consent was obtained from all subjects prior to the survey. In a pilot study, we measured serum fatty acid composition using gas-chromatography method ($n=61$). We examined the association between CAVI and fatty acid composition. Higher levels of oleic acid in phosphatidylcholine were associated with higher values of CAVI (higher arterial stiffness).</p>
4	<p>To evaluate uterine muscle during pregnancy using ultrasound-derived elastography, a method used to estimate the average tissue displacement (strain) within a defined region of interest when oscillatory compression is applied. Strain ratio was calculated in two regions of interest, the subcutaneous fat tissue and the uterine muscle layer. The present study was approved by the national center for global health and medicine ethic committee. After receiving informed consent, we analyzed 546 cases of subcutaneous fat and uterine muscle lesions in 75 pregnant women. Transabdominal ultrasound was performed using an transabdominal ultrasonic probe (Hitachi-Aroka 4-8MHz, HI Vision Avius). Strain can be displayed by a color code. Blue represents stiff tissue, green is indicative halfway between stiffness and soft tissue, and red represents soft tissue. All the regions were assessed at least 3 times by an examiner based on different static images, and the average value was recorded as their final results (data base). Normality of strain ratio distribution was assessed using the Kolmogorov Smirnov test. As a result, it is not normal distributed population, The means were compared using non-parametric test (Kruskal-Wallis test). It was used to assess the relationship between the strain ratio and gestational weeks, thickness of subcutaneous fat, thickness of uterine muscle layer, and structures under the uterine muscle layer. The statistical analysis were performed by using the SPSS ver21 statistical software and $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. A total of 182 strain estimations were performed in 75 patients at 10-41 weeks of gestation and postpartum. This study showed the strain ratio in midtrimester is significantly lower than at early gestation and postpartum, which shows that the pregnant uterus is gets soft. The strain ratio showed significantly lower when thickness of uterine muscle layer is thin. There is a significant correlation between strain ratio and structure under the uterine muscle layer.</p>
5	<p>A prospective study to investigate whether eradication of <i>H. pylori</i> improves appetite, Insulin resistance, and other factors of metabolic syndrome or not. Inclusion criteria is 1) type 2 diabetes patient, 2) BMI > 25, and 3) age 40 <, < 70. The study is still on going now.</p>
6	<p>Oral care is important for oral and systemic health, especially for elderly institutionalized individuals and compromised patients. However, conventional mechanical plaque control is often difficult for these patients because of the pain or the risk of aspiration. Despite limited studies, antimicrobial photodynamic therapy (aPDT), which is considered an alternative or adjunct to mechanical means, has potential application as a less stressful method of daily plaque control. We chose the combination of toluidine blue O (TBO), and a red light-emitting diode (LED), and investigated the associated inhibitory effect on dental plaque formation in healthy volunteers. For determining the concentration of TBO, preliminary experiments were performed in vitro to evaluate the bactericidal effect of aPDT on <i>Streptococcus oralis</i>, and to clarify the safety in fibroblast cells. In order to survey the mechanism of TBO-mediated aPDT, the quality and quantity of reactive oxygen species (ROS) generated during aPDT were also examined using electron spin resonance (ESR) spectroscopy. The results indicated that the combination of 500 or 1000 $\mu\text{g/ml}$ TBO and LED irradiation for 20 s significantly decreased the number of colony forming unit of <i>Streptococcus oralis</i>. The cytotoxicity of aPDT was comparable to that of standard antiseptics used in oral cavity. Hydroxyl radicals were detected by ESR analysis, but not singlet oxygen. The randomized controlled trial demonstrated that aPDT with 1000 $\mu\text{g/ml}$ TBO and red LED irradiation significantly suppressed dental plaque formation without harmful events to teeth or surrounding tissues. In conclusion, aPDT is a promising novel technical modality for dental plaque control.</p>

7	<p>We have derived clinical decision rule for cervical CT(CT-CDR) in head or neck trauma patients according to a retrospective observational study. According to CT-CDR, cervical spine CT is recommended for patients with: 1) GCS score <14; 2) posterior cervical tenderness or neurological deficit, and GCS score 14-15; 3) age \geq60 years who have fallen down stairs; or 4) age <60 who have been injured in a motorcycle collision or fallen from height. Our article titled a clinical decision rule for cervical CT in head or neck trauma patients was accepted by Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) and awarded at the annual congress of JAAM.</p> <p>We also derived clinical decision rule for cervical spine MRI(MR-CDR) in patients suspected for mild cervical spinal cord injury without bony injury (CCIwoBI). According to MR-CDR, cervical MRI is recommended for patients with: 1)OPLL ; 2) age \geq70; 3)injured in ground-level-fall or fallen down stairs.</p> <p>We already gathered more than 3000 participants in National Center for Global health and Medicine hospital and Seirei Hamamamatsu General Hospital. We achieved the required number for statistical power. We progress to cleaning gathered data currently.</p> <p>We presented about this prospective observational study in the 7th Asian Conference on Emergency Medicine in October 2013.</p>
---	--

【平成25年度中間報告】

課題番号 : 24 指 116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10

主任研究者名 : 伊藤 俊之(臨床研究センター 臨床研究支援部)

《分担研究者名・分担研究課題名》

	分担研究者	所属	分担研究課題名
1	木内 英	エイズ治療・研究開発センター	HIV感染者の骨密度評価・およびその低下要因に関する観察研究
2	戸口 幸治	心臓血管外科	冠動脈バイパス術周術期に発症する致死性のグラフトスパズムの発生機序に関する研究
3	黒谷 佳代	臨床研究センター疫学予防研究部	糖尿病・高血圧・脂質異常症患者における動脈硬化進展に関する血清脂肪酸組成の研究
4	中西 美紗緒	産婦人科	妊娠子宮における超音波エラストグラフィの臨床応用に関する研究
5	櫻井 俊之	消化器科	ピロリ菌除菌はメタボリックシンドローム因子に影響するか: 糖尿病患者を対象とした前向き研究
6	一ノ瀬 顕子	歯科口腔外科	抗菌光線力学的療法による新たな口腔ケアの手法の開発と評価
7	稲垣 剛志	救急科	救急外来におけるCT・MRI撮影の臨床判断ルールの開発と検証

※No.1は研究終了につき事後報告となる

《研究概要》

No.	研究概要
1	HIV感染者における骨密度をdual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)を用いて横断的に評価する。また、年齢・BMI・血圧・喫煙歴・ART内服期間・CD4細胞数・HIV RNA・血友病性関節症・骨マーカー・各種ホルモンを分析し、骨密度低下リスク因子を横断的に分析する。
2	冠動脈バイパス術(CABG; coronary artery bypass grafting)において致死性の合併症と考えられる、グラフトスパズムの発生機序を、冠動脈バイパス術でバイパスグラフトとして最も頻用される血管である、ヒト内胸動脈を用いて検討する。グラフトスパズムの主たる発生機序および相互作用が解明され、スパズム予防が完全に可能になれば、現在、日本における冠動脈バイパス術の30日mortalityを現行以上に改善できると考える。
3	調査対象者は国立国際医療研究センターの心臓血管外科、糖尿病・代謝症候群診療部、循環器内科の受診患者のうち心筋梗塞と脳卒中の既往歴のないPWVとABI検査受診者約300名である。対象者基準を満たす患者に対し、医師が研究参加に関する説明を行い、同意の得られた対象者に対し、質問紙調査、採血、身体計測を含む調査を実施する。また、血清脂肪酸組成を測定し、動脈硬化の指標(PWV・ABI)との関連について横断的に分析する。
4	生体の組織硬度を描出する超音波診断装置の新機能リアルタイムエラストグラフィを用い、経膣・経腹プローブによる子宮頸部・体部の硬度測定を行い、妊娠子宮の生理的な硬度変化や、分娩監視装置で測定される子宮収縮または妊婦が自覚する子宮収縮とエラストグラフィによる硬度との相関について基礎データを収集し相対的評価を行う。妊娠・分娩前後、臨床背景との関連を解析し、エラストグラフィの臨床応用について検討する。
5	ヘリコバクター・ピロリ菌除菌によりメタボリックシンドロームに関連する因子(BMI、体脂肪率、インスリン抵抗性、レプチン、アディポネクチンなど)が変動するか否かを除菌後半年間にわたって前向きに調べる研究である。
6	抗菌光線力学的療法(antimicrobial photodynamic therapy, 以下aPDT)は標的細菌に、光増感剤となる色素を付着させた後に光を照射し、活性酸素を発生させることで抗菌作用を発現する治療法である。本研究ではaPDTを口腔ケアに本邦において初めて応用し、その効果を評価することを目的とする。また従来の口腔ケアとの比較、口腔ケアによる全身状態への影響についても調査検討する。
7	救急外来を受診する患者の中から、骨折や臓器損傷を有する危険度の高い患者を選別し、CTやMRIを施行するための、臨床判断ルール clinical decision ruleを作成する。例えば頭頸部外傷患者における頸椎損傷などを対象とする。多施設前向き研究にて、それらのclinical decision ruleの妥当性を検証する。

《研究成果①》

No.	研究成果の概要
1	<p>【方法】HIV感染男性患者184人について、腰椎・股関節における骨密度をdual-energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて測定し、年齢・BMI・血友病・喫煙歴・AIDS発症歴・nadir CD4・CD4 200未満の期間・ART内服期間・テノフォビル内服期間・プロテアーゼ阻害薬内服期間との関連を多変量解析にて評価した。</p> <p>【結果】骨粗鬆症(DXA T-score\leq-2.5)と骨密度低下症(同 -2.5<T-score\leq-1.0)は、腰椎でそれぞれ10%、46%、大腿骨で12%、54%に認められた。多変量ロジスティック解析では、腰椎、大腿骨ともにプロテアーゼ阻害薬の使用年数(それぞれオッズ比1.110, 1.187, 95%信頼区間それぞれ1.003-1.207, 1.043-1.351, p=0.042, 0.009)と低body mass index(それぞれオッズ比0.938, 0.852, 95%信頼区間それぞれ0.892-0.992, 0.783-0.927, p=0.024, <0.001)が有意なリスク因子であった。プロテアーゼ阻害薬を中止した患者の骨密度は腰椎では継続患者に比して有意に高かった(T-score -0.8 vs. -1.3, P=0.04)が、大腿骨では有意差を認めなかった(-1.3 vs. -1.5, P=0.38)。</p> <p>【考察】HIV感染者では約半数が骨密度低下症になっており、プロテアーゼ阻害薬が有意なリスク因子であった。基礎研究でもプロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の活動性を亢進させることが示されており、プロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の多い腰椎など海綿骨で骨密度低下作用がより強くでると思われる。しかし、プロテアーゼ阻害薬を中止した患者では、継続患者よりも有意に骨密度が高くなっていることから、骨密度低下患者に対してプロテアーゼ阻害薬を他剤に変更することで骨密度が改善する可能性が示された。この研究成果は英文雑誌に掲載された。</p>
2	<p>冠動脈バイパス術(CABG; coronary artery bypass grafting)において致命的合併症と考えられる、グラフトスパズムの発生機序を、冠動脈バイパス術でバイパスグラフトとして最も頻用される血管である、ヒト内胸動脈を用いて検討する。同血管平滑筋の収縮には複数の機序が関与するが、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬では、古典的Ca拮抗薬であるnifedipine, slow-kinetic を特徴とするamlodipine, N型Caチャネル遮断作用を併せ持つcilnidipine, T型Caチャネル遮断作用を併せ持つefonidipine, ベンゾチアゼピン系Ca拮抗薬ではdiltiazem, 硝酸薬であるnitroglycerine, Kチャネル開口作用と一酸化窒素を介した血管拡張薬であるnicorandil, Rho kinase 阻害作用を持つfasudil, PDE3(cGMP-inhibited phosphodiesterase)活性を選択的に阻害するcilostazol などを用いて、バイパスグラフトの収縮および弛緩に関する機序およびそれらの相互作用を明確にする。グラフトスパズムの主たる発生機序および相互作用が解明され、スパズム予防が完全に可能になれば、現在、日本における冠動脈バイパス術の30日mortalityを現行以上に改善できると考える。今回は、nifedipine, cilnidipine, diltiazemおよびnitroglycerineについて検討した結果を報告する。ノルアドレナリンにより収縮したヒト内胸動脈は、diltiazemに比べ有意に強力にnifedipine, cilnidipineおよびnitroglycerineにより弛緩を示した。更に26年度は上記4薬剤に加え、benidipine, amlodipineおよびRho-kinaseについて検討中である。</p>
3	<p>【目的】現在までに、心血管疾患に対しては魚由来のn-3系多価不飽和脂肪酸が予防的であるという知見が得られているが、動脈硬化の進展に関与している脂肪酸について検討した研究はほとんどない。また、糖尿病・高血圧・脂質異常症患者では、動脈硬化のリスクが高く、動脈硬化進展に関連する血清脂肪酸組成などの栄養関連要因を明らかにすることは重要である。本研究では、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の動脈硬化高リスク集団において、動脈硬化進展に関連している血清脂肪酸組成を明らかにする。</p> <p>【成果】2012年3月6日に国立国際医療研究センター倫理委員会より承認を得た「動脈硬化進展の予防に関する多目的臨床研究」において2012年5月より調査を開始した。同意取得補助、および調査実施に関しては、臨床研究センター臨床研究支援部の全面的な協力を得ている。2012年度と2013年度は270名の協力を得て(目標症例300名の9割)、国立国際医療研究センターにおいて調査(動脈硬化度測定CAVI、質問紙調査、採血)を実施した。参加者には、食事調査と生活習慣調査票の出力結果を個人に返却した。また、2013年度末までに、保存血清からパイロット調査として、61名分の脂肪酸組成を測定し、CAVIとの関連を検討した。脂肪酸はガスクロマトグラフィー法で、九州大学栄養化学教室にて測定した。CAVI値が高く、動脈硬化が進展しているほど、血清リン脂質ホスファチジルコリン中のオレイン酸濃度が高いことがわかった。最終年度(平成26年度)は、九州大学栄養化学教室では全対象者の血清脂肪酸測定が困難なため、富山大学医学部公衆衛生学講座にて血清脂肪酸組成を測定し、測定データおよび調査票データをクリーニング後整理し、解析用データベースを作成する。本目的である動脈硬化度と血清脂肪酸組成との関連について分析を行い、研究成果を論文や学会にて報告する。</p>

《研究成果②》

No.	研究成果の概要
4	<p>2012年9月から2014年3月まで妊娠10-41週の妊婦計75例に対し妊娠子宮の子宮体部の組織弾性測定のためreal-time tissue elastographyを施行した。Real-time tissue elastographyは1st trimester, 2nd trimester, 3rd trimester, 分娩第1期, 産褥期に施行し、妊娠子宮の組織弾性を子宮筋層と皮下脂肪の比率(strain ratio)として測定した。現在までに計182のstrain ratioを測定している。その結果、妊娠中は妊娠前、産褥期と比較して有意に子宮筋層のstrain ratioが低くなっていることが示された。これは、妊娠中の子宮筋層が柔らかくなっていることを示している。超音波は日立アロカHI Vision Aviusを用いた。4-8MHzのプロベを子宮の直上の腹壁正中にsagittalにて子宮筋層と皮下脂肪のstrain ratioを測定した。Strain ratio(B/A)は子宮筋層をAとし、皮下脂肪をBとしてその弾性比率を求めた。Strain ratioの計測値が高ければ、子宮筋層は硬いことを示している。年齢や皮下脂肪の厚さ、子宮筋層の厚さとstarin ratioとの間に相関は認めなかった。さらに、子宮筋層直下の子宮内容物に関して胎盤、胎児、羊水の3群にわけ検討したところ子宮筋層に胎盤が付着していた場合にstarin ratioは有意に低く、羊水であった場合にstarin ratioは有意に高いことがわかり、子宮筋層直下に存在する子宮内容によって子宮筋層の組織弾性が変化することが示唆された。以上から超音波エラストグラフィーによる妊娠中の子宮筋層の組織弾性を測定し、妊娠子宮の組織弾性の変化を確認することができた。しかしながら、strain ratioのデータにはばらつきがあるため、今後さらに測定方法などばらつきを低減させる工夫が必要である。尚、データ収集は全て一人の医師が行った。上記結果について日本産科婦人科学会に発表した。今後論文作成予定である。</p>
5	<p>現在、研究は進行中である。</p>
6	<p>平成25年度は、トルイジンブルー(以下TBO)と赤色LED(中心波長650nm, 出力5W)を用いた抗菌光線力学的療法(antimicrobial photodynamic therapy, 以下aPDT)に関する下記の実験結果を第23回日本光線力学学会にて発表した。また現在論文投稿中である。</p> <ol style="list-style-type: none"> Streptococcus oralis(OMI 607)に対する抗菌効果の検証: TBO単独ではいずれの濃度においても抗菌効果は認められなかったが、500µg/ml以上のTBO存在下でLED照射を行ったところ細菌数の減少が認められた(p=0.02)。 細胞毒性試験: aPDTによるマウス線維芽細胞(L929)に対する細胞毒性をMTS assayにて検証したところ、既存の口腔内消毒薬(3%オキシドール, 0.025%塩化ベンザルコニウム)と同等以下であり、安全性が示された。 aPDTによって発生する活性酸素の定性、定量的評価: 従来、aPDTの殺菌効果は一重項酸素が主に担っていると考えられていたが、TBO 1000µg/ml, LED20秒照射の条件下で電子スピン共鳴法による測定を行ったところ、一重項酸素の発生は認められず、ヒドロキシラジカルが発生していることが示され、新たな知見が得られた。 健常者におけるaPDTの歯垢生成抑制効果の検討: 本実験は倫理委員会の承認を得て実施された。東京医科歯科大学歯周病学分野医局員11名を対象とした。aPDTにはTBO(1mg/mL), 赤色LEDを用いた。第1日目に両側下顎小臼歯に付着した歯垢を歯垢染色液で明示し、超音波スケーラーや研磨器具で完全に除去し、その後左右の小臼歯2歯をそれぞれ被験歯または対照歯に無作為に割り付けた。被験歯にのみ、第1日目に1回, 第2・3日目は朝夕計2回, 第4日目は朝1回aPDTを施行し、第4日目の夕方に臨床的パラメータ(歯肉溝滲出液中の細菌数, 採取した歯垢中の細菌数, 歯面に付着した歯垢の面積)を被験歯群と対照歯群とで比較した。被験歯に対するaPDTとしては、TBO 1mLを小綿球で塗布して10秒放置後に含嗽してもらい、LEDを1歯の頬側舌側に各20秒, 2歯で計80秒照射を行った。実験期間中の含嗽薬の使用は禁止し、被験歯と対照歯にはブラッシングを行わないこととした。被験歯群では対照歯群に比較し、歯面に付着した歯垢の面積および付着した歯垢中の細菌数が有意に減少した。本研究によりaPDTが口腔ケアの新たなツールとなる可能性が示された。
7	<p>本研究に先行して行った後ろ向き研究にて導いた、頸椎CT撮影のclinical decision rule(CT-CDR)、MRI撮影のclinical decision rule(MR-CDR)の妥当性を検証する目的で多施設前向き観察研究を行っている。2013年5月末までに聖隷浜松病院が共同研究機関として参加することが決まり、同研究機関でのデータ集積を開始した。2013年10月に第7回Asian Conference on Emergency Medicine(東京)にて「Clinical decision rules for cervical CT and MRI in head or neck trauma patients.」の口演を行った。2014年3月末までに、国際医療研究センター病院、聖隷浜松病院を併せて頭頸部外傷患者約3000症例を登録した。そのうち、頸椎CTにて骨折を認め頸椎損傷と診断した症例は39あり、非骨傷性頸髄損傷と診断した症例は79あった。研究開始時に算出した必要症例数を達成したため、現在データクリーニングを行っており、続いて解析を予定している。CT-CDRを導いた後ろ向き観察研究の成果として、タイトル「頭頸部外傷患者における頸椎CT撮影の新たなclinical decision ruleの提案」の論文を日本救急医学会雑誌に投稿し受理され、2013年4月に掲載された。本論文は2013年10月に日本救急医学会総会にて最優秀論文賞を受賞した。</p>

(平成26年6月作成)

課題番号 : 24 指 116
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10
主任研究者名 : 伊藤 俊之
分担研究課題名 : 「HIV感染者の骨密度評価・およびその低下要因に関する横断的観察研究」
分担研究者名 : 木内 英

キーワード : 骨密度、HIV、プロテアーゼ阻害剤

研究成果 :

【方法】HIV感染男性患者184人について、腰椎・股関節における骨密度をdual-energy X-ray absorptiometry (DXA)を用いて測定し、年齢・BMI・血友病・喫煙歴・AIDS発症歴・nadir CD4・CD4 200未満の期間・ART内服期間・テノフォビル内服期間・プロテアーゼ阻害薬内服期間との関連を多変量解析にて評価した。

【結果】骨粗鬆症(DXA T-score \leq -2.5)と骨密度低下症(同-2.5<T-score \leq -1.0)は、腰椎でそれぞれ10%、46%、大腿骨で12%、54%に認められた。多変量ロジスティック解析では、腰椎、大腿骨ともにプロテアーゼ阻害薬の使用年数(それぞれオッズ比1.110, 1.187, 95%信頼区間それぞれ1.003-1.207, 1.043-1.351, p=0.042, 0.009)と低body mass index(それぞれオッズ比0.938, 0.852, 95%信頼区間それぞれ0.892-0.992, 0.783-0.927, p=0.024, <0.001)が有意なリスク因子であった。プロテアーゼ阻害薬を中止した患者の骨密度は腰椎では継続患者に比して有意に高かった(T-score -0.8 vs. -1.3, P=0.04)が、大腿骨では有意差を認めなかった(-1.3 vs. -1.5, P=0.38)。

【考察】HIV感染者では約半数が骨密度低下症になっており、プロテアーゼ阻害薬が有意なリスク因子であった。基礎研究でもプロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の活動性を亢進させることが示されており、プロテアーゼ阻害薬は破骨細胞の多い腰椎など海綿骨で骨密度低下作用がより強くでると思われる。しかし、プロテアーゼ阻害薬を中止した患者では、継続患者よりも有意に骨密度が高くなっていることから、骨密度低下患者に対してプロテアーゼ阻害薬を他剤に変更することで骨密度が改善する可能性が示された。この研究成果は英文雑誌に掲載された。

課題番号 : 24 指 116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療の EBM に資する研究 10

主任研究者名 : 伊藤 俊之

分担研究課題名 :

冠動脈バイパス術周術期に発症する致死性のグラフトスパズムの発生機序に関する研究

分担研究者名 : 戸口幸治 (心臓血管外科 医師)

キーワード : 冠動脈バイパス術、スパズム、薬理作用

研究成果 : 以下の論文投稿中

冠動脈バイパス術 (CABG; coronary artery bypass grafting) において致死性の合併症と考えられる、グラフトスパズムの発生機序を、冠動脈バイパス術でバイパスグラフトとして最も頻用される血管である、ヒト内胸動脈を用いて検討する。同血管平滑筋の収縮には複数の機序が関与するが、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬では、古典的 Ca 拮抗薬である nifedipine、slow-kinetic を特徴とする amlodipine、N 型 Ca チャネル遮断作用を併せ持つ cilnidipine、T 型 Ca チャネル遮断作用を併せ持つ efonidipine、ベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗薬では diltiazem、硝酸薬である nitroglycerine、K チャネル開口作用と一酸化窒素を介した血管拡張薬である nicorandil、Rho kinase 阻害作用を持つ fasudil、PDE3 (cGMP-inhibited phosphodiesterase) 活性を選択的に阻害する cilostazol などを用いて、バイパスグラフトの収縮および弛緩に関する機序およびそれらの相互作用を明確にする。グラフトスパズムの主たる発生機序および相互作用が解明され、スパズム予防が完全に可能になれば、現在、日本における冠動脈バイパス術の 30 日 mortality を現行以上に改善できると考える。

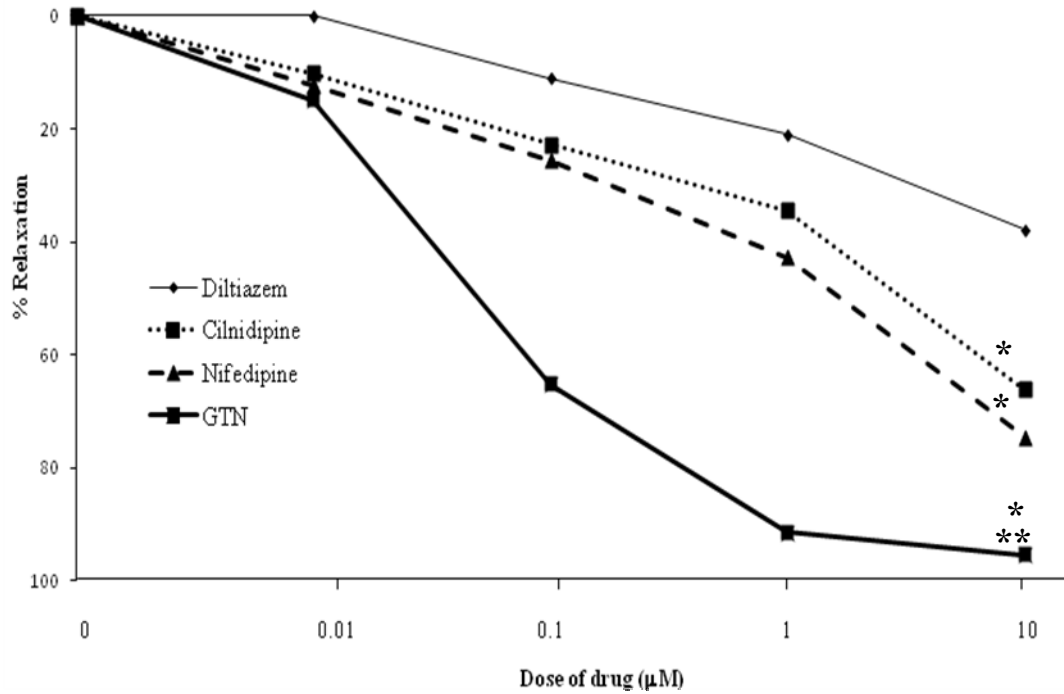
今回は、nifedipine、cilnidipine、diltiazem および nitroglycerine について検討した結果を報告する。

ノルアドレナリンにより収縮したヒト内胸動脈は、Figure 1 に示すように diltiazem に比べ有意に強力に nifedipine、cilnidipine および nitroglycerine により弛緩を示した。

更に 25 年度は上記 4 薬剤に加え、benidipine、amlodipine および Rho-kinase について検討中である。

Figure

Figure 1. Pair-wise comparison between overall effects of different vasodilators and dose on IMA relaxation allowing for impact of within effects of vasodilator dose, with Bonferroni-corrected P -values. A significant interaction by vasodilators and dose on IMA relaxation ($P_{\text{interaction}} = 0.0001$).



* ; significant different compared with Diltiazem.

** ; significant different compared with Cilnidipine or Nifedipine.

課題番号 : 24 指 116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療の EBM に資する研究 10

主任研究者名 : 伊藤 俊之

分担研究課題名 :

糖尿病・高血圧・脂質異常症患者における動脈硬化進展に関する血清脂肪酸組成の研究

分担研究者名 : 黒谷 佳代

キーワード : 動脈硬化、生活習慣病、血清脂肪酸組成、臨床研究

研究成果 :

【目的】現在までに、心血管疾患に対しては魚由来の n-3 系多価不飽和脂肪酸が予防的であるという知見が得られているが、動脈硬化の進展に関与している脂肪酸について検討した研究はほとんどない。また、糖尿病・高血圧・脂質異常症患者では、動脈硬化のリスクが高く、動脈硬化進展に関連する血清脂肪酸組成などの栄養関連要因を明らかにすることは重要である。本研究では、糖尿病、高血圧、脂質異常症等の動脈硬化高リスク集団において、動脈硬化進展に関連している血清脂肪酸組成を明らかにする。

【成果】2012 年 3 月 6 日に国立国際医療研究センター倫理委員会より承認を得た「動脈硬化進展の予防に関する多目的臨床研究」において 2012 年 5 月より調査を開始した。同意取得補助、および調査実施に関しては、臨床研究センター臨床研究支援部の全面的な協力を得ている。2012 年度と 2013 年度は 270 名の協力を得て（目標症例 300 名の 9 割）、国立国際医療研究センターにおいて調査（動脈硬化度測定 CAVI、質問紙調査、採血）を実施した。参加者には、食事調査と生活習慣調査票の出力結果を個人に返却した。また、2013 年度末までに、保存血清からパイロット調査として、61 名分の脂肪酸組成を測定し、CAVI との関連を検討した。脂肪酸はガスクロマトグラフィー法で、九州大学栄養化学教室にて測定した。CAVI 値が高く、動脈硬化が進展しているほど、血清リン脂質ホスファチジルコリン中のオレイン酸濃度が高いことがわかった。最終年度（平成 26 年度）は、九州大学栄養化学教室では全対象者の血清脂肪酸測定が困難なため、富山大学医学部公衆衛生学講座にて血清脂肪酸組成を測定し、測定データおよび調査票データをクリーニング後整理し、解析用データベースを作成する。本目的である動脈硬化度と血清脂肪酸組成との関連について分析を行い、研究成果を論文や学会にて報告する。

課題番号 : 24 指 116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10

主任研究者名 : 伊藤 俊之

分担研究課題名 : 妊娠子宮における超音波エラストグラフィーの臨床応用に関する研究

分担研究者名 : 中西美紗緒

キーワード : 超音波 real-time tissue elastography 妊娠子宮

研究成果 :

2012年9月から2014年3月まで妊娠10-41週の妊婦計75例に対し妊娠子宮の子宮体部の組織弾性測定のためreal-time tissue elastographyを施行した。Real-time tissue elastographyは1st trimester, 2nd trimester, 3rd trimester, 分娩第1期, 産褥期に施行し、妊娠子宮の組織弾性を子宮筋層と皮下脂肪の比率(strain ratio)として測定した。現在までに計182のstrain ratioを測定している。その結果、妊娠中は妊娠前、産褥期と比較して有意に子宮筋層のstrain ratioが低くなっていることが示された。これは、妊娠中の子宮筋層が柔らかくなっていることを示している。

超音波は日立アロカHI Vision Aviusを用いた。4-8MHzのプロローベを子宮の直上の腹壁正中にsagittalにあて子宮筋層と皮下脂肪のstrain ratioを測定した。Strain ratio(B/A)は子宮筋層をAとし、皮下脂肪をBとしてその弾性比率を求めた。Strain ratioの計測値が高ければ、子宮筋層は硬いことを示している。年齢や皮下脂肪の厚さ、子宮筋層の厚さとstarin ratioとの間に相関は認めなかった。さらに、子宮筋層直下の子宮内容物に関して胎盤、胎児、羊水の3群にわけ検討したところ子宮筋層に胎盤が付着していた場合にstarain ratioは有意に低く、羊水であった場合にstarin ratioは有意に高いことがわかり、子宮筋層直下に存在する子宮内容物によって子宮筋層の組織弾性が変化することが示唆された。以上から超音波エラストグラフィーによる妊娠中の子宮筋層の組織弾性を測定し、妊娠子宮の組織弾性の変化を確認することができた。しかしながら、strain ratioのデータにはばらつきがあるため、今後さらに測定方法などばらつきを低減させる工夫が必要である。尚、データ収集は全て一人の医師が行った。上記結果について日本産科婦人科学会に発表した。今後論文作成予定である。

課題番号 : 24 指 116

研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10

主任研究者名 : 伊藤 俊之

分担研究課題名 : ピロリ菌除菌はメタボリック・シンドローム因子に影響を与えるか；糖尿病患者を対象とした前向き研究

分担研究者名 : 櫻井俊之

キーワード : ヘリコバクター・ピロリ菌、除菌、インスリン抵抗性、食事摂取量

研究成果 : 現在、研究は進行中である。

課題番号 : 24 指 116
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10
主任研究者名 : 伊藤 俊之
分担研究課題名 : 抗菌光線力学的療法による新たな口腔ケアの手法の開発と評価
分担研究者名 : 一ノ瀬 顕子
キーワード : 抗菌光線力学的療法, 口腔ケア

研究成果 :

平成25年度は、トルイジンブルー(以下TBO)と赤色LED(中心波長650nm, 出力5W)を用いた抗菌光線力学的療法(antimicrobial photodynamic therapy, 以下aPDT)に関する下記の実験結果を第23回日本光線力学学会にて発表した。また現在論文投稿中である。

1. Streptococcus oralis(OMI 607)に対する抗菌効果の検証

TBO単独ではいずれの濃度においても抗菌効果は認められなかったが、500 μ g/ml以上のTBO存在下でLED照射を行ったところ細菌数の減少が認められた(p=0.02)。

2. 細胞毒性試験

aPDTによるマウス線維芽細胞(L929)に対する細胞毒性をMTS assayにて検証したところ、既存の口腔内消毒薬(3%オキシドール, 0.025%塩化ベンザルコニウム)と同等以下であり、安全性が示された。

3. aPDTによって発生する活性酸素の定性, 定量的評価

従来, aPDTの殺菌効果は一重項酸素が主に担っていると考えられていたが, TBO 1000 μ g/ml, LED20秒照射の条件下で電子スピン共鳴法による測定を行ったところ, 一重項酸素の発生は認められず, ヒドロキシラジカルが発生していることが示され, 新たな知見が得られた。

4. 健常者におけるaPDTの菌垢生成抑制効果の検討

本実験は倫理委員会の承認を得て実施された。

東京医科歯科大学歯周病学分野医局員11名を対象とした。aPDTにはTBO(1mg/mL), 赤色LEDを用いた。

第1日目に両側下顎小白歯に付着した菌垢を菌垢染色液で明示し, 超音波スケーラーや研磨器具で完全に除去し, その後左右の小白歯2歯をそれぞれ被験歯または対照歯に無作為に割り付けた。被験歯にのみ, 第1日目に1回, 第2・3日目は朝夕計2回, 第4日目は朝1回aPDTを施行し, 第4日目の夕方に臨床的パラメータ(歯肉溝滲出液中の細菌数, 採取した菌垢中の細菌数, 歯面に付着した菌垢の面積)を被験歯群と対照歯群とで比較した。被験歯に対するaPDTとしては, TBO 1mLを小綿球で塗布して10秒放置後に含嗽してもらい, LEDを1歯の頬側舌側に各20秒, 2歯で計80秒照射を行った。実験期間中の含嗽薬の使用は禁止し, 被験歯と対照歯にはブラッシングを行わないこととした。被験歯群では対照歯群に比較し, 歯面に付着した菌垢の面積および付着した菌垢中の細菌数が有意に減少した。本研究によりaPDTが口腔ケアの新たなツールとなる可能性が示された。

課題番号 : 24 指 116
研究課題名 : 疾病の治療方法、保健医療の EBM に資する研究 10
主任研究者名 : 伊藤 俊之
分担研究課題名 : 救急外来における CT・MRI 撮影の臨床判断ルールの開発と検証
分担研究者名 : 稲垣 剛志

キーワード : 頸椎損傷、非骨傷性頸髄損傷、clinical decision rule

研究成果 :

本研究に先行して行った後ろ向き研究にて導いた、頸椎 CT 撮影の clinical decision rule (CT-CDR)、MRI 撮影の clinical decision rule (MR-CDR) の妥当性を検証する目的で多施設前向き観察研究を行っている。

2013 年 5 月末までに聖隷浜松病院が共同研究機関として参加することが決まり、同研究機関でのデータ集積を開始した。

2013 年 10 月に第 7 回 Asian Conference on Emergency Medicine (東京) にて「Clinical decision rules for cervical CT and MRI in head or neck trauma patients.」の口演を行った。

2014 年 3 月末までに、国際医療研究センター病院、聖隷浜松病院を併せて頭頸部外傷患者約 3000 症例を登録した。そのうち、頸椎 CT にて骨折を認め頸椎損傷と診断した症例は 39 あり、非骨傷性頸髄損傷と診断した症例は 79 あった。研究開始時に算出した必要症例数を達成したため、現在データクリーニングを行っており、続いて解析を予定している。

CT-CDR を導いた後ろ向き観察研究の成果として、タイトル「頭頸部外傷患者における頸椎 CT 撮影の新たな clinical decision rule の提案」の論文を日本救急医学会雑誌に投稿し受理され、2013 年 4 月に掲載された。本論文は 2013 年 10 月に日本救急医学会総会にて最優秀論文賞を受賞した。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：24 指 116

研究課題名：疾病の治療方法、保健医療のEBMに資する研究10

主任研究者名：伊藤俊之

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss.	Ei Kinai, et al.	AIDS Res Hum Retroviruses.	30(6):553-9	2014年

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
HIV合併血友病患者における骨密度、およびその低下要因に関する研究	木内 英	第26回日本エイズ学会	横浜	2012年11月
HIV感染者における骨密度、およびその低下要因に関する研究	木内 英	第27回日本エイズ学会	熊本	2013年11月
Comparison of the effects of clinically available vasodilators on the spasm model of human internal thoracic artery ヒト内胸動脈スパズムモデルに対する臨床使用可能な血管拡張薬の作用の比較	中村 裕二、北原 健、長阪 智、曹 新、福田 尚司、恵木 康壯、赤羽 悟美、杉山 篤	日本薬理学会	福岡	2013年3月
OPCABにおける内胸動脈グラフトスパズムを予防するための基礎的検討	福田尚司、中村裕二、恵木康壯、藤岡俊一郎、戸口幸治、王志超、保坂茂、Pham Ngoc Minh、溝上哲也、曹 新、小原 浩、中瀬古寛子、安東賢太郎、杉山 篤	日本冠動脈外科学会	東京	2014年7月
妊娠子宮における超音波エラストグラフィの臨床応用に関する研究	中西美紗緒	日本産科婦人科学会	東京	2014年3月
抗菌光線力学的療法による歯垢生成抑制効果に関する臨床研究	一ノ瀬頭子	第23回日本光線力学学会	旭川	2013年6月
Clinical decision rules for cervical CT and MRI in head or neck trauma patients.	Takeshi Inagaki	Asian Conference on Emergency Medicine	Tokyo, Japan	2013年10月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
HIV感染症と骨密度異常	木内 英	第23回抗ウイルス療法研究会総会	東京	2013年6月
Long-term use of protease inhibitors associated with bone mienral density loss	Ei Kinai	14th Kumamoto AIDS Seminar	Kumamoto	2013年10月

研究発表及び特許取得報告について

Long-term use of protease inhibitors associated with bone mienral density loss	Ei Kinai	5th Japan-Korea Joint Symposium on HIV/AIDS	Seoul	2013年12月
--	----------	---	-------	----------

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。