

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	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ィトスパズムの発生機序に関する研究
2	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
3	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
4	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
5	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
5	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	戸口 幸治	冠動脈バイパス術、スパズム、薬理作用
2	黒谷 佳代	動脈硬化、生活習慣病、血清脂肪酸組成、臨床研究
3	中西 美紗緒	超音波、real-time tissue elastography、妊娠子宮
4	櫻井 俊之	ヘリコバクター・ピロリ菌、メタボリック・シンドローム、糖尿病
5	一ノ瀬 (津野) 顕子	抗菌光線力学的療法、口腔ケア
6	稲垣 剛志	頸椎損傷、非骨傷性頸髄損傷、clinical decision rule

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的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 :

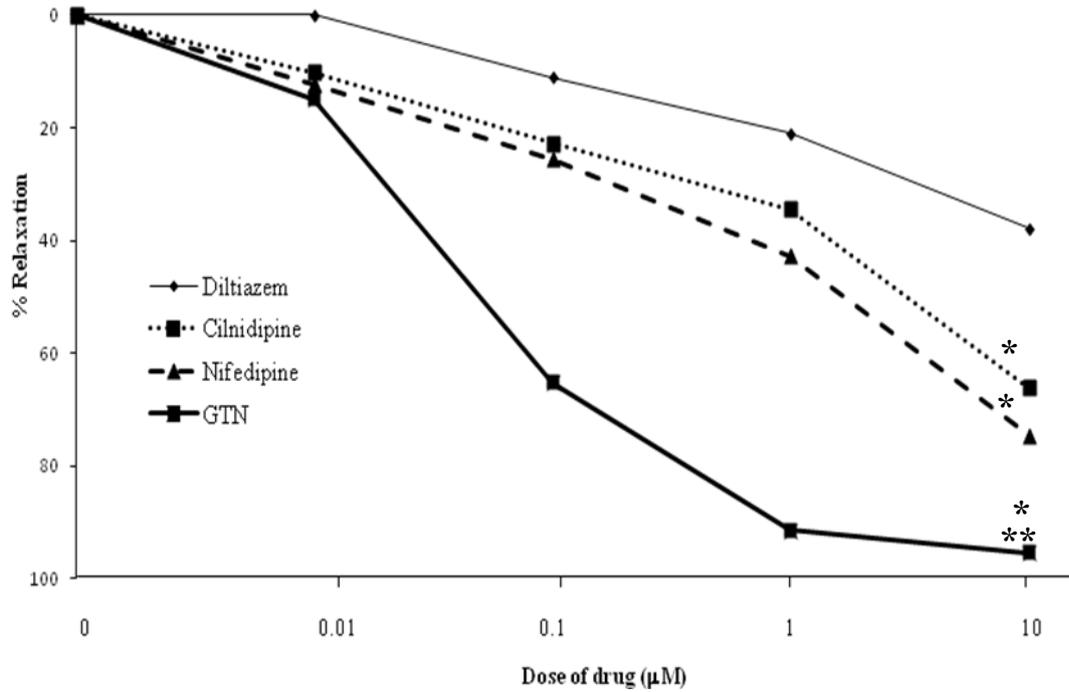
冠動脈バイパス術 (CABG; coronary artery bypass grafting) において致死的合併症と考えられる、グラフトスパズムの発生機序を、冠動脈バイパス術でバイパスグラフトとして最も頻用される血管である、ヒト内胸動脈を用いて検討する。同血管平滑筋の収縮には複数の機序が関与するが、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬では、古典的 Ca 拮抗薬である nifedipine、slow-kinetic を特徴とする amlodipine、N 型 Ca チャネル遮断作用を併せ持つ cilnidipine、T 型 Ca チャネル遮断作用を併せ持つ efonidipine、ベンゾチアゼピン系 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、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。

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。

【方法】

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た。患者エントリーは、国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科、循環器内科、心臓血管外科、皮膚科にて、2014 年 3 月 31 日まで実施した。研究対象者は、国立国際医療研究センター病院に通院または入院中の心筋梗塞、脳卒中の既往のない患者のうち、PWV/ABI 検査を受診した（する）人、もしくは糖尿病・高血圧・脂質異常症などの動脈硬化リスクの高く、担当医師が動脈硬化の検査の必要性があると判断した人である。調査期間中、270 名の協力を得て（目標症例 300 名の 9 割）、心臓足首血管指数検査（cardio-ankle vascular index: CAVI）、質問紙調査、採血、および身体計測を実施した。参加者には、CAVI 検査、食事調査票および生活習慣調査票の出力結果を返却した。

参加者 270 名のうち、6 名より同意撤回があった。残りの 264 名のうち、CAVI、血清脂肪酸、解析に必要なデータに欠損のある人（n=10）、CAVI 異常値（CAVI \geq 20）の人（n=1）、足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index: ABI）が 0.9 未満の人（n=14）を除く 239 名を解析対象者とした。

研究用に 11ml の採血を行ない、血糖、HbA1c、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール、GOT、GPT、 γ GTP を測定した。残血清を -80°C にて保管した。残血清から、九州大学栄養化学教室にて血清脂肪酸組成を測定した。脂肪酸は、Folch 法によって脂質を抽出し、コレステロールエステルとホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、遊離脂肪酸を分離した後、ガスクロマトグラフィー法にて個々の脂肪酸を同定した。同定された脂肪酸は、ミリスチン酸 (14:0)、ペンタデカン酸 (15:0)、i-ヘキサデカン酸 (iso-16:0)、パルミチン酸 (16:0)、パルミトレイン酸 (16:1(n-7))、i-ヘプタデカン酸 (iso-17:0)、マーガリン酸 (17:0)、ヘプタデセン酸 (17:1)、ステアリン酸 (18:0)、オレイン酸 (18:1(n-9))、バクセン酸 (18:1(n-7))、リノール酸 (18:2(n-6))、 γ -リノレン酸 (18:3(n-6))、 α -リノレン酸 (18:3(n-3))、アラキジン酸 (20:0)、エイコセン酸 (20:1)、エイコジエン酸 (20:2)、ジホモ γ リノレン酸 (20:3(n-6))、アラキドン酸 (20:4(n-6))、エイコタペンタエン酸 (20:5(n-3))、ドコサペンタエン酸 (22:5(n-3))、ドコサヘキサエン酸 (22:6(n-3)) である。

CAVIおよびABIは、フクダ電子 Vasera-1000にて測定した。また、身長、体重、腹囲、血圧を測定した。

対象者を CAVI<9.0、9≤CAVI<11、CAVI≥11 に分け、各群のそれぞれの脂肪酸の調整幾何平均値を重回帰分析により算出した。脂肪酸データの分布は正規分布に従っていないため、対数変換し、結果は幾何平均として示した。共変量は、年齢、性別、BMI、喫煙習慣、飲酒習慣、糖尿病既往歴、脂質異常症既往歴、高血圧既往歴とした。群間の傾向性の検定には、各群に0-2を割り当て、重回帰分析を用いた。有意水準を $\alpha = 0.05$ (危険率5%) として、両側検定をおこなった。統計解析は、SAS9.3を用いた。

【結果】

CAVI<9の対象者は110名(46.0%)、9≤CAVI<11は109名(45.6%)、CAVI≥11は20名(8.4%)であった。CAVI値が高い人ほど、男性、飲酒習慣がある人が多く、年齢、収縮期血圧が高く、BMIおよび拡張期血圧が低い傾向であった。

コレステロールエステル中の脂肪酸とCAVI値との関連について検討した結果、CAVI値が高い人ほどオレイン酸(18:1(n-9))レベルが高いという関連がみられた(傾向性P=0.03)。一価多価不飽和脂肪酸についても同様の関連がみられた(傾向性P=0.05)。また、CAVI値とドコサヘキサエン酸(22:6(n-3))との正の関連が、n-3多価不飽和脂肪酸のサプリメント摂取者を除外した後も、みられた(傾向性P=0.02)。一方、多価不飽和脂肪酸、特にn-6多価不飽和脂肪酸は、CAVI値と負の関連を示した(両方とも傾向性P=0.05)。

ホスファチジルコリン中の脂肪酸については、CAVI値と飽和脂肪酸との正の関連がみられた(傾向性P=0.02)。一方、コレステロールエステルと同様に、多価不飽和脂肪酸、特にn-6多価不飽和脂肪酸は、CAVI値と負の関連を示した(それぞれ傾向性P=0.04と0.02)

ホスファチジルエタノールアミン中の脂肪酸は、いずれもCAVI値と有意な関連が認めなかった。

【まとめ】

以上の結果より、糖尿病、高血圧、脂質異常症患者において、血中の多価不飽和脂肪酸、特にn-6多価不飽和脂肪酸レベルが高い人ほど、動脈硬化進展が遅く、飽和脂肪酸レベルが高い人ほど、動脈硬化進展が早いことが示唆された。これは、先行研究の知見とも一致していた。しかし、一価不飽和脂肪酸およびn-3多価不飽和脂肪酸についての結果の解釈には注意が必要である。今後、さらに大規模集団において、前向きに本研究の結果を確認することが期待される。上記内容を論文化し、国内外の学術雑誌への投稿を進める。

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

研究報告書 :

生体の組織硬度を描出する超音波診断装置の新機能Real-time tissue elastography (以下: elastography)は,リアルタイムに圧迫の状態をグラフに表示し,得られたelstography画像において,任意の2カ所の弾性比率を数値化し,組織弾性の相対的評価を行う.乳腺や甲状腺領域における悪性腫瘍の診断で臨床応用されている.産婦人科領域では実用化に至っておらず,正常子宮における基礎データの蓄積も乏しい.現在,非妊時を含め,子宮の硬度を測定する方法はなく,妊娠中の子宮収縮も分娩監視装置による外側陣痛計での定性評価しかできない.産科領域では,切迫早産や分娩時期の予測・診断への応用,子宮頸管熟化不全に伴う難産や過期妊娠の子宮頸部硬度の評価などの臨床応用が期待される.

今回,非妊娠および妊娠子宮の子宮体部の組織弾性の基礎データを蓄積すること,子宮体部における組織弾性の妊娠経過に伴う生理的変化について基礎的検討を行うこと,子宮の組織弾性の半定量評価が可能か,また妊娠子宮におけるelastographyの応用と有用性について評価するため,基礎的検討を行った.

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。尚, データ収集は全て一人の医師が行った。

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のデータのばらつきが大きいことから、プローベ圧迫手技の確立、検者間誤差の確認が必要と考えられた。

今後の課題として、子宮直下の構造物が胎盤であった場合に、子宮筋層のstrain ratioは低値で羊水腔である場合より柔らかい可能性が示唆されており胎盤付着部の子宮筋層が胎盤が付着していない筋層より柔らかいとすると、子宮収縮時(陣痛時)に絨毛間腔で血液を蓄えたり、陣痛に伴って胎盤剥離が起こらないシステムの一つである可能性がある。

今後、陣痛時の胎盤付着部の子宮筋層と胎盤非付着部の子宮筋層の子宮硬度測定を行いその差異を確認したい。

課題番号 : 24指116

研究課題名 : ヘリコバクター・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；
糖尿病患者における前向き研究

主任研究者名 : 櫻井俊之

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、メタボリック・シンドローム、糖尿病

研究成果 :

<研究の背景・目的>

本研究は、本来、胃癌発生リスクの軽減や胃潰瘍再発予防の効果が証明されている、ヘリコバクター・ピロリ菌除菌が、糖尿病患者のメタボリック・シンドローム因子に影響を与えるか否かを調査する目的で行われている。

ヘリコバクター・ピロリ菌感染は慢性胃炎を生じることが知られており、この慢性胃炎が進行すると胃粘膜萎縮が進み、胃癌や胃潰瘍発生の母地となる。一方、近年ではピロリ菌感染はその他の多様な病態と関連があることが示唆されている。鉄欠乏性貧血、一部のリンパ腫、血小板減少性紫斑病などはすでに関連が明らかであるが、それだけでなく、除菌すると一部の糖尿病やインスリン抵抗性が改善するとする報告が見られている。

一方、ピロリ菌を除菌した患者からは、「食欲が改善した」という感想を言われることが臨床現場では多い。除菌して慢性胃炎が改善すると食欲が回復する可能性は、推測されているが立証はされていない。もし推測通り食欲が回復すると、糖尿病患者に除菌をした場合、コントロールの悪化を招く可能性がある。したがって、糖尿病患者に除菌を行うと、最終的にコントロールが改善するのか悪化するのかは現在まったく不明である。本研究はこの点を明らかにすることを目的とした。

<方法>

ヘリコバクター・ピロリ菌感染を診断した糖尿病患者を除菌治療し、除菌前、除菌後3ヶ月、除菌後6ヶ月で食事摂取量・カロリーが変化するか否かを調査した。副次的項目として、糖尿病やメタボリックシンドロームに関連する以下の因子がどの程度変化するかを調査した。

選択基準：40歳～70歳、糖尿病で加療中、性別不問、BMI25以上、

除外基準：インスリン使用中、すでに除菌後、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の既往を有する、悪性疾患を有する、重度の肝機能障害または腎機能障害を有する、胃切除術後

調査項目：身長・体重、BMI、内臓脂肪面積、腹囲、血圧

内服薬、喫煙歴、アルコール摂取歴、食事内容・量、摂取カロリー

血液検査一般、生化学検査一般、ホルモン検査

インスリン抵抗性

ヘリコバクター・ピロリ菌抗体、ペプシノーゲンI/II比

上部消化管内視鏡

<結果>

食事摂取量：ヘリコバクター・ピロリ菌抗体陽性で除菌治療した群と、ヘリコバクター・ピロリ菌陰性の群双方とも、食事摂取量に変化は認められなかった。両群での差も認められなかった。

その他の因子：血液検査でのHbA1c値が、ピロリ菌抗体陽性で除菌治療した群では、除菌前と比較し、除菌3か月後、6か月後では、悪化する傾向が認められた。一方、ピロリ菌陰性の群では変化が認められなかった。統計学的には有意差は認められなかった。

<考察>

本研究のこれまでの結果では、いまだ明らかに有意な結果は得られなかった。特に、食事摂取量は、除菌前後では変化が認められなかった。一方、血糖コントロールの評価に用いられる、HbA1c 値は除菌治療を行った群で除菌後に悪化する傾向がみられた。食事摂取量やカロリー量に変化ないのに、コントロールの値のみ悪化した理由は不明であり、その他の因子を含め詳細な検討を追加している。エントリーした症例数が 36 と少ないため、さらに規模の大きな研究が必要である。また、糖尿病患者の治療内容について背景が若干異なっており、これらが交絡因子となっていることが考えられる。今後さらなる検討を追加していきたい。

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 颯子

キーワード : 抗菌光線力学的療法, 口腔ケア

研究成果 :

抗菌光線力学的療法 (antimicrobial photodynamic therapy, 以下 aPDT) は, 酸素の存在下で光増感剤に光線を照射することで活性酸素を生じさせ殺菌効果を期待するもので, 皮膚科領域では尋常性痤瘡の治療, 歯科領域では歯周治療, 歯内療法, インプラント周囲炎の治療などで既に臨床応用が始まっている。

一方, aPDT は口腔ケアへの応用も期待されるが, 予防的に用いた臨床報告はいまだない。近年, 口腔ケアが全身の健康を保つために重要であることが明らかになっているが, 口腔ケアに aPDT を応用することができれば, 口腔内に疼痛があり機械的な口腔ケアを実施するのが困難な全身疾患を有する患者などにおいて非常に有用と考えられる。本研究では臨床研究に先立ち, *in vitro* において aPDT の殺菌効果や細胞毒性の評価, および活性酸素の測定を行い, 臨床における光増感剤の至適濃度や LED の照射時間を決定した後に臨床試験を行った。その結果, aPDT によって健常者口腔内の歯垢形成が抑制されることが初めて示された。以下にその概要を示す。

<方法>

実験 1 : *Streptococcus oralis* (*S. oralis*) に対する aPDT の殺菌効果

96 穴プレートのウェルに, *S. oralis* 懸濁液 30 μ l (10⁸ CFU/ml) および光増感剤である TBO 溶液 (100, 500, 1,000 μ g/ml) 30 μ l を混和した。20 秒間静置後, 赤色 LED 光 (最大波長 650nm) を 0.94 W/cm² にて 20 秒照射した。混和液を段階希釈したものを血液寒天培地に播種し, 37 $^{\circ}$ C の好気下にて 48 時間培養後, コロニー数 (CFU) を計測した。

実験 2 : 線維芽細胞に対する aPDT の毒性試験

マウス線維芽細胞 (L929) を 96 穴プレートでコンフルエントにし, 各種濃度の TBO を加えた。20 秒間静置後, PBS にて 2 回洗浄し, LED 光を 20 秒照射した。その後, 各ウェルに培養液と MTS assay の試薬を加え, 37 $^{\circ}$ C で 2 時間培養後, マイクロプレートリーダーにて吸光度を測定し, 細胞活性度を評価した。

実験 3 : aPDT により生じる活性酸素の定性・定量的評価

aPDT により生じる活性酸素を, 電子スピン共鳴装置により定性・定量的に計測した。

実験 4 : 健常者における歯垢形成抑制効果の検討

歯列不正がなく, 歯周組織が健康な歯科医師ボランティア 11 名を対象とした。被験部位は両側下顎第一・第二小白歯とし, 左右側を実験群 (aPDT を施行) と対照群 (aPDT 施行せず) のいずれかに無作為に割り付けた。実験群では TBO (1,000 μ g/ml) を綿球で塗布し 10 秒間静置後, 含嗽にて水洗し, その後, 各歯の頬側・舌側に 20 秒ずつ, 合計 80 秒の照射を行った。aPDT は 1 日 2 回計 6 回施行し, 実験期間中は対象歯のブラッシングと含嗽薬の使用を禁止した。処置 4 日目に, 歯面に付着した歯垢の表面積の割合を写真撮影により計測し, 第二小白歯舌側面に付着した歯垢を全て採取し, 細菌カウンタ (パナソニック ヘルスケア社) を用いて歯垢中の細菌数を計測した。尚, 本実験は東京医科歯科大歯学部および国立国際医

療研究センター倫理委員会の承認を得て行われた。

<結果>

S. oralis に対して、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 ($p=0.02$)。

マウス線維芽細胞を対象とした毒性試験では、aPDT による細胞活性の低下は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。

また、TBO を用いた aPDT によって発生する活性酸素はヒドロキシラジカルが主であった。

健常者における aPDT の歯垢生成抑制効果の検討では、aPDT 群では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無処置の対照歯群に比較し、有意に減少した。

<考察>

S. oralis は口腔内常在菌であり感染性心内膜炎患者の血液中からも検出されるなど、全身の健康へも影響を与えると考えられている細菌である。TBO と赤色 LED による 20 秒間照射の結果、*S. oralis* は有意に細菌数が減少した。また、TBO 濃度 1,000 μ g/ml と LED 光 20 秒照射による aPDT の細胞毒性は、既存の口腔内消毒薬とほぼ同等であったが、本実験では aPDT を実施した直後 2 時間の急性毒性のみの評価であるため、細胞増殖への長期的な影響については今後さらなる研究が必要である。aPDT で発生する活性酸素種は一般的に一重項酸素と考えられているが、今回新たな知見として、TBO を光増感剤とした場合はヒドロキシラジカルの産生が主であることが明らかになった。また健常者における歯垢形成抑制効果を検討した結果、4 日間で計 6 回の aPDT により有意に歯垢の形成が抑制され、周囲の組織傷害等も認められなかった。

本条件での aPDT の問題点として、TBO による歯の着色や光照射による歯髄の石灰化などの問題が懸念される。今回は短期間の臨床研究であったためこれらの問題は生じなかったが、日常のプラークコントロールとして長期的に繰り返し使用される場合にはより注意を払う必要がある。また、歯垢の付着した面積での評価をみると、aPDT を 4 日間施行した歯と対象歯での差は、平均すると 56%程度で有意な減少が認められたが、aPDT の光照射の条件や光増感剤の種々の改良により更なる効果の増強が望まれる。

<結論>

本研究により、aPDT により歯面の歯垢形成が抑制されることが示された。aPDT は口腔ケアとして新たな代替手段あるいは補助的な手段となる可能性を有していることが明らかになった。今後は光増感剤の濃度や改良、光源の出力や照射頻度、副作用などに関して更なる研究が必要である。

【原著論文】

Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. Ichinose-Tsuno A, Aoki AI, Takeuchi Y, Kirikae T, Shimbo T, Lee MC, Yoshino F, Maruoka Y, Itoh T, Ishikawa I, Izumi Y. *BMC Oral Health* 2014, 14:152 doi:10.1186/1472-6831-14-152

【学会発表】

一ノ瀬 顕子[津野], 青木 章, 竹内 康雄, 丸岡 豊, 石川 烈, 和泉 雄一. 抗菌光線力学的療法を用いた健常者における歯垢生成抑制効果. 第 23 回日本光線力学学会学術大会 2013.06.08 旭川市

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 :

研究目的は、本研究に先行して行った後ろ向き研究にて導いた 2 つの clinical decision rule の妥当性を評価することである。

研究目的① 頭頸部外傷患者における頸椎 CT 撮影の clinical decision rule (CT-CDR)

研究目的② 軽症非骨傷性頸髄損傷疑いの患者における頸椎 MRI 撮影の clinical decision rule (MR-CDR)

デザインは多施設前向き観察研究である。

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。

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。

2015 年 3 月に International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine (ベルギー) にて「A clinical decision rule for cervical magnetic resonance imaging for suspected cervical spinal cord injury without bony injury is useful in predicting severity of cervical stenosis」の発表を行った。

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は 3000 を超えたが、そのうち研究参加の同意を取得でき、かつフォローアップできた症例はまだ 2000 に達していない。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 60 であった。研究目的のうち軽症非骨傷性頸髄損傷疑いにおける MR-CDR の妥当性の検証については、研究開始時に算出した必要症例数を概ね達成したため、データクリーニングを行い解析した。その結果を下記に記す。

・軽症非骨傷性頸髄損傷疑いの患者における、MRI 撮影の clinical decision rule (MR-CDR) の妥当性について

軽症非骨傷性頸髄損傷疑いの患者における MRI 上の頸髄内病変の有無に対して MR-CDR は感度 85.7% (95%信頼区間 60.1~95.0)、特異度 33.3% (95%信頼区間 12.1~35.4) であり、感度は 100% ではなかった。この点において MR-CDR は Validate されなかった。

しかし、MR-CDR は脊柱管狭窄 (MRI 上の脊髓腔前後径で評価) の重症度との関連が認められた。(5.0 mm vs. 8.3 mm, $p=0.0003$)

近年のガイドラインでは、昏睡状態にある鈍的頭部外傷患者においては頸椎 CT の結果で骨折や不安定性が疑われなければ、MRI を施行せずに頸椎固定を解除しても大きな問題はないとされている。従

って軽症の非骨傷性頸髄損傷を疑う患者全てにおいて、治療方針を決める上で頸椎 MRI は必須ではない可能性がある。MR-CDR は脊髄内病変の確実な否定のためには用いることはできないが、脊柱管狭窄の重症度評価においては有効と思われることから、頸椎 MRI 施行の是非を決定する上で MR-CDR は一助となると考えられるため、今後も研究の余地はある。

・頭頸部外傷患者における、CT 撮影の clinical decision rule (CT-CDR) の妥当性について
頭頸部外傷症例が 2000 に達していない。目的①の CT-CDR の妥当性の評価を行うためには症例を追加する必要があるため、研究機関の延長を申請する予定である。