

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 4 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592510

研究課題名（和文） 2種類 PET 診断を用いたビスホスホネート関連顎骨壊死に対する新たな治療戦略

研究課題名（英文） New strategy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws assessed by FDG and FMISO PET imaging

研究代表者

山崎 裕 (YAMAZAKI YUTAKA)

北海道大学・北海道大学病院・講師

研究者番号：90250464

研究成果の概要（和文）：ビスホスホネート関連顎骨壊死(BRONJ)は、ビスホスホネート製剤使用者における重大な副作用である。BRONJ に対する治療は確立しておらず、高気圧酸素療法の効果も賛否両論がある。従来の画像診断法では、病変の範囲を正確に予測することは困難であった。そこで、われわれは、2種類の PET を用いて BRONJ における高気圧酸素療法の有用性を評価した。本研究において、FDG-PET が高気圧酸素療法の効果判定や、ビスホスホネート関連顎骨壊死症例の予後予測に有効である可能性が示唆されたが、FMISO-PET はこれらの病態の評価には適さないことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is known as a major side effect of bisphosphonates. The disease is serious, and treatment options are lacking. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for BRONJ is controversial. Moreover, in BRONJ, it is difficult to rule out the accurate extension of bone infection and necrosis using conventional radiographic methods. We evaluated the effectiveness of HBO therapy in patients with BRONJ using two types of PET. This study demonstrates FDG-PET may be a useful tool to monitor the effect of therapy in HBO and to predict prognosis in BRONJ, but FMISO-PET may not be applied for them.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

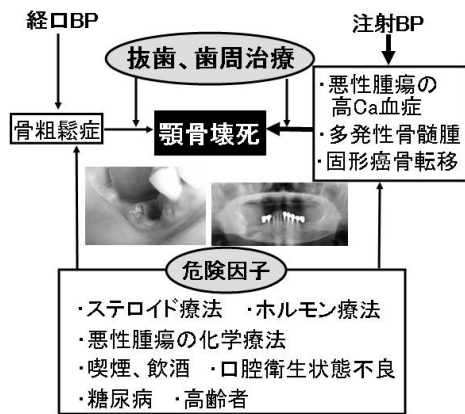
科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：FDG-PET, FMISO-PET, HBO, BRONJ

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ビスホスホネート関連顎骨壊死 (BRONJ) は、2003 年に米国でビスホスホネート (BP) 注射薬を投与された癌患者において初めて報告され (Marx, et al. J Oral Maxillofac Surg 61:1115, 2003)、本邦では、BP 製剤の保険適応の拡大が数年前に行われ

たこともあり、最近、著明な増加を示し、社会的問題にもとりざたされている。発生頻度は、BP 経口薬を投与されている骨粗鬆症患者の約 0.01%、BP 静注薬を投与されている悪性腫瘍患者で 1% 前後と、決して高い値ではないが、不適切な抜歯処置などが加わるとその発生頻度は 10 倍にも上昇する



(Mavrokokki, et al. J Oral Maxillofac Surg 65:415, 2007). 骨粗鬆症患者が現在本邦で 1000 万人以上と推定され、その大部分は閉経後の女性であることを考慮すると、今後、益々増加していくと思われる。

(2) 現在、BRONJ を含め難治性顎骨骨髄炎の評価には、単純 X 線、CT、MRI などの形態画像 (anatomical imaging) の他、機能画像 (functional imaging) として、骨シンチや Ga シンチが行われてきた。しかし、従来の画像診断では各々の検査の特性から、過小/過大評価される傾向があり、過小評価による炎症の再燃・広範な進展をきたす症例や過大評価による顎骨の区域切除後の QOL の低下がみられた。

<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) は新しく形成された肉芽組織、マクロファージ、炎症組織に集積する事が指摘されている (Kitagawa, et al. JNM 44: 198, 2003)。この欠点を利用して、われわれは以前より難治性顎骨骨髄炎の診断に FDG-PET を用い、従来の画像診断である CT、MRI、Tc、Ga などと比較した。その結果、FDG-PET は顎骨病変の性状をもっとも正確に反映し、従来の診断法に基づく顎骨離断した症例を、FDG-PET 診断に基づいて顎骨温存が可能であった症例を報告した (第 55 回米国核医学学会, 2008, New Orleans)。

また、最近本邦でも臨床応用が可能になった <sup>18</sup>F-フルオロミゾニダゾル (<sup>18</sup>F-FMISO) (ミゾニダゾルに <sup>18</sup>F を標識) は低酸素状態を反映する (Lee et al. Semin Nucl Med 37:451, 2007) が、BRONJ は基本的に低酸素、低血流状態であるため、病状の改善や HBO 治療の効果を評価する PET イメージングとして最適である。

(3) BRONJ は、投与された BP の種類や投与量、投与期間、背景因子の差で顎骨病変は大きく異なるため、同じ治療法、休薬期間で対処するのは妥当ではない。症例ごとの客観的な定量的指標があれば、症例に応じた適切な診断・治療が可能になり QOL に寄与すると思われる。

## 2. 研究の目的

(1) 現在、確立された有効な治療法が

ない BRONJ に対し、2 種類の核種を用いた PET を BRONJ の診断プロトコールに組み込み、病変の正確な進展範囲と病態の把握、高気圧酸素療法 (HBO) の効果判定、HBO 後の治療方法の決定、手術する場合には切除範囲の選択、を策定することを目的とする。

(2) 症例ごとに適切な治療戦略を確立して患者さんの QOL 向上に貢献することが目標である。

## 3. 研究の方法

(1) 対象: 経口 BP 製剤による BRONJ 症例のうち、保存的治療で制御困難であった Stage II ~ Stage III の 6 例

(2) 方法: 入院下に、術前 20 回の HBO を行う。HBO は川崎エンジニアリング株式会社の KHO-301B を使用し、2.4 気圧、60 分 (加圧時間 15 分、減圧時間 20 分) で週 5 回施行する。HBO の前後に画像評価として、パノラマ X 線写真、CT (HBO 前のみ)、MRI、3phase の骨シンチグラム、FDG-PET、FMISO-PET を撮像する。HBO 後に腐骨除去術を行い、術後さらに HBO 10 回を追加する。全経過を通じ、必要に応じて創部の局所洗浄と抗菌剤として clindamycin の経口または静脈内投与を行う。

## 4. 研究成果

(1) 症例の内訳

6 例の内訳は、男性が 1 例、女性が 5 例で、平均年齢は 81 歳 (78~90 歳) であった。BP 使用理由は骨粗鬆症が 4 例、ステロイド性骨粗鬆症予防が 2 例で、合併疾患では DM が 3 例、関節リウマチが 2 例であった。プレドニンの服用が 3 例に認められた。経口 BP 製剤は、アレンドロン酸が 2 例、リセドロロン酸が 3 例、両方の併用が 1 例で、服用期間は平均 3.7 年 (2~5 年) であった。全例、処方医と協議の上、HBO 開始前に BP の休薬が行われた。BP の病期分類 (AAOMS) <sup>1)</sup> は Stage 2 が 4 例、Stage 3 が 2 例であった。Stage 3 の 2 例は下顎骨下縁まで骨融解が進展し、顎下部に外歯瘻を形成した症例と、上顎全体から蝶形骨、頬骨、側頭骨に広範な腐骨形成を認めた症例であった。

(2) 治療成績

腐骨除去術を行った全例で、創部の治癒が得られ経過良好である。1 例は腐骨の範囲が極めて広範なため、これを全て採ると機能的形態的にも問題を生じるため、HBO 療法の最中に、可動性のある腐骨を適宜、鉗除するに留めた。

腐骨除去術では、2 例は閉鎖創にしたが、残りの 3 例は、可及的に創部を閉鎖し、軟膏ガーゼを挿入して開放創とした。腐骨除去術の際に大切なことは、健全な骨をなるべく露出させないことであるため、当科では閉鎖創にするための侵襲の方が治癒を障害させる危険が高いと考えられる場合には、無理に閉鎖創にしていない。創部が、治癒するまでの期

間は、開放創はすべて2か月を要したが、閉鎖創でも6週かかっており違いはさ程認めなかった。

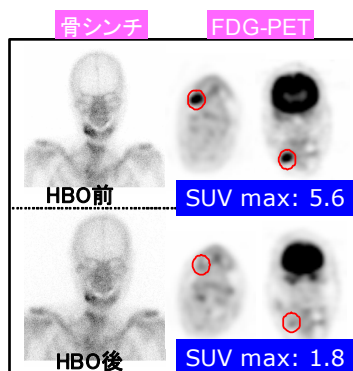
### (3) HBO 前後の画像所見

MR では2例に軟組織の軽度改善が認められたが、骨髄内の変化は認めなかった。骨シンチでは著明な改善が1例、わずかな改善が3例、著変なしが2例に認められた。

FDG-PET では著明改善が3例、改善が2例、悪化が1例であった。6例の SUVmax の HBO 前の平均は4.8 (2.7~5.6)で、HBO 後の平均は3.2 (1.8 ~ 4.7)であった。HBO 前後で SUVmax の変化を統計学的に解析したところ、有意な差は認められなかったが ( $p = 0.09$ )、HBO により SUVmax が低下する傾向は認められた。

なお、FDG-PET で HBO 後に SUVmax が2.6から4.1と高くなった1例は、骨シンチでは変化がなかった症例である。この症例は実際、HBO 後で腐骨除去術前に炎症が再燃し、その際に画像検査が行われた。

したがって3種の画像検査のなかではFDG-PET が最も HBO の臨床的効果を反映していた。



### (4) FMISO-PET の有用性

今回、FMISO-PET も HBO 前に撮影したが、いずれも集積が極めて弱く、病態の評価を行うことが困難であったため HBO 後には施行していない。従って FMISO-PET は顎骨骨髓炎の評価には不適であることが判明した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Nakamura M, Kitagawa Y, Yamazaki Y, Hata H, Kotsuji M, Fujibayashi Y, Okazawa H, Yonekura Y, Sano K.: Increased glucose metabolism by FDG-PET correlates with reduced tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Odontology* 100:

87-94, 2012. 査読有 DOI (10.1007/s10266-011-0024-3)

- ② 山崎 裕, 当科における高気圧酸素療法と腐骨除去術の併用療法の検討, 口腔外科ハンドマニュアル '11, 34-38, 2011. 査読なし
- ③ Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Tamaki N.: Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med* 35(8): 590-591, 2010. 査読有 DOI (0363-9762/10/3508-0590)

[学会発表] (計9件)

- ① Sato J, Kitagawa Y, et al.: FMISO PET reflects the pathological characteristics of oral squamous cell carcinoma. Society of Nuclear Medicine 58th Annual Meeting, 2011年6月7日, San Antonio, USA.
- ② Kitagawa Y, et al.: FDG-PET in combination with serum-soluble Interleukin-2 receptor (sIL-2R) to predict prognosis in patients with head and neck malignant lymphoma. Society of Nuclear Medicine 58th Annual Meeting, 2011年6月7日, San Antonio, USA.
- ③ 加島裕基, 山崎 裕, 他: FDG-PET が BRONJ に対する高圧酸素療法 (HBO) の評価に有用であった1例. 日本口腔外科学会地方会, 2011年5月21日, 日本歯科大学 (新潟)
- ④ Kitagawa Y, et al.: Clinical usefulness of FDG-PET in combination with serum-soluble interleukin-2 (sIL-2R) as a prognostic factor in patients with malignant lymphoma in the head and neck, Thw 8th Asian Congress of Oral and Maxillofacial Radiology, 2010年11月15日, Soul, South Korea.
- ⑤ Chowdhury NF, Hata H, et al.: Evaluation of hyperbaric oxygen therapy in bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw by using FDG-PET: Report of an advanced case. Thw 8th Asian Congress of Oral and Maxillofacial Radiology, 2010年11月15日, Soul, South Korea.
- ⑥ 佐藤 健彦, 山崎 裕, 他: 北大病院歯

科診療センターにおける BP 使用患者の  
口腔外科処置に関する臨床的検討、第 55  
回日本口腔外科学会総会、2010 年 10 月  
16 日、幕張メッセ (千葉)

- ⑦ Kitagawa Y, Yamazaki Y, et al. : FDG-PET  
to evaluate four type of chronic  
osteomyelitis of jaws in combination  
with conventional imaging modalities.  
Society of Nuclear Medicine 57th  
Annual Meeting, 2010 年 6 月 6 日, Salt  
Lake City, USA.
- ⑧ Hata H, Yamazaki Y, et al. : Usefulness  
of FDG-PET in diagnosis and management  
for refractory osteonecrosis of jaws.  
Society of Nuclear Medicine 56th  
Annual Meeting, 2009 年 6 月 15 日,  
Toronto, Canada.

[その他]

ホームページ等

<http://www.den.hokudai.ac.jp/kouge1/oralsurg1.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山崎 裕 (YAMAZAKI YUTAKA)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号 : 90250464

### (2) 研究分担者

北川 善政 (KITAGAWA YOSHIMASA)  
北海道大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号 : 00224957

秦 浩信 (HATA HIRONOBU)  
北海道大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号 : 70450830

### (3) 連携研究者

なし