

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09754

研究課題名（和文）マルチモダリティによる薬剤関連顎骨壊死の画像解析と予後の予測因子の新たな探索

研究課題名（英文）Multimodal imaging of medication-related osteonecrosis of the jaw for prognostication

研究代表者

小椋 一郎 (Ogura, Ichiro)

日本歯科大学・新潟生命歯学部・教授

研究者番号：30349972

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤関連顎骨壊死症例に対して行われた術前術後の口内法、パノラマエックス線検査、CT、MRI、核医学検査などの検査画像を用いて、薬剤関連顎骨壊死の予後予測のための画像評価を行った。その結果、口内法、パノラマエックス線画像を用いて、コンピュータ支援診断システムを可能とした。また、SPECT-CTを用いて、顎骨疾患の定量診断を可能にした。さらに、薬剤関連顎骨壊死の画像所見と病理組織学的所見の関係を明らかにした。以上より、薬剤関連顎骨壊死症例は他の顎骨疾患とは異なる病状を明らかとした。本研究成果は、今後の薬剤関連顎骨壊死予後予測の研究において、大変重要な知見と考える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤関連顎骨壊死は通常の骨髄炎と比較して治療に難渋する症例もあり、臨床的ならびに学術的に特に注目されている。通常、薬剤関連顎骨壊死症例に対して術前術後の口内法、パノラマエックス線検査、CT、MRI、核医学検査など画像検査が行われているが、これらの画像検査は治療および術後評価のためであり、薬剤関連顎骨壊死の予後予測のための画像評価の検討がなされていない。本研究成果は薬剤関連顎骨壊死症例の治療成果向上となる貴重な情報であり、歯学に寄与するところ大と考える。

研究成果の概要（英文）：This study assessed multimodal imaging features of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), such as intraoral radiograph, panoramic radiography, CT, MRI and SPECT, for prognosis of MRONJ. This study indicated computer-assisted measurement of mandible with intraoral radiograph and panoramic radiography, quantitative evaluation of jaw lesions with SPECT/CT, and CBCT imaging and histopathological characteristics of MRONJ. These research results are considered to be a very important knowledge in the research of the prognosis of MRONJ in the future.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：CT MRI SPECT MRONJ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ビスフォスフォネート (bisphosphonate: BP) 製剤は骨粗鬆症、悪性腫瘍骨転移、多発性骨髄腫など、骨吸収が亢進する疾患の治療薬として汎用されているが、その一方で、副作用として顎骨壊死がみられる。さらに、ビスフォスフォネート製剤以外の骨吸収阻害薬や血管新生阻害薬などの薬剤でも顎骨壊死の報告がみられるため、これらは薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) と総称され、通常の骨髄炎と比較して治療に苦慮する症例もあり、近年、臨床面と学術面において特に注目されている。

### 2. 研究の目的

薬剤関連顎骨壊死は極めて重篤な有害事象であるため、これに関係する研究は世界中で盛んに行われており、米国口腔顎顔面外科学会からポジションペーパーも発表されている。しかし、予後予測因子の研究は未解決の問題がまだ数多く残されている。本研究の目的は、口内法、パノラマエックス線検査、歯科用コーンビーム CT、マルチスライス CT、MRI、核医学検査などマルチモダリティを用いて薬剤関連顎骨壊死を画像解析し、予後の予測因子を詳細に検討することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 薬剤関連顎骨壊死の口内法画像所見の検討

硬組織密度値計測システム (DentalSCOPE) を用いて、口内法エックス線画像を経時的に評価し、臨床経過との関連を明らかにする。骨の状態を表すのに適切な「アパタイトスケール」から骨密度 ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) を推定する。濃度・密度の異なる参照体と検出器 (Imaging Plate) を用意して、歯や歯槽骨と同時に撮影する。また、画像上の参照体濃度を自動計測し、計測したい部位 (ROI) の骨密度を簡単に求め、測定結果を表示する。測定結果を経時的に評価し、臨床経過との関連を詳細に検討する。

#### (2) 薬剤関連顎骨壊死のパノラマエックス線画像の検討

骨形態解析システム (PanoSCOPE) を用いて、パノラマエックス線画像を経時的に評価し、臨床経過との関連を明らかにする。パノラマエックス線画像からオトガイ孔付近の下顎骨下縁皮質骨の厚さや形態を計測し、骨形態指数を算出する。測定結果を経時的に評価し、臨床経過との関連を詳細に検討する。

#### (3) 薬剤関連顎骨壊死の歯科用コーンビーム CT 所見の検討

画像解析システム (FineCube) を用いて、歯科用コーンビーム CT を経時的に評価し、臨床経過との関連を明らかにする。CBCT 画像解析ソフトを用いて、画像を経時的に評価し、臨床経過との関連を詳細に検討する。

#### (4) 薬剤関連顎骨壊死のマルチスライス CT および MRI 所見の検討

医用画像管理システム (Picture Archiving and Communication System, PACS) を用いてマルチスライス CT および MRI を経時的に評価し、臨床経過との関連を明らかにする。PACS の画像解析ソフトを用いて、画像を経時的に評価し、臨床経過との関連を詳細に検討する。

#### (5) 薬剤関連顎骨壊死の核医学検査所見の検討

医用画像管理システム (PACS) を用いて核医学検査 (SPECT/CT) を経時的に評価し、臨床経過との関連を明らかにする。

#### 4 . 研究成果

##### (1) 薬剤関連顎骨壊死の口内法画像所見の検討

硬組織密度値計測システム(DentalSCOPE)を用いて、口内法エックス線画像を評価し、臨床経過との関連を明らかにした(Oohashi M, Mizuhashi F, Sugawara Y, Saegusa H, Katsumata A, Ogura I. Computer-assisted measurement of radiographical alveolar bone density using intraoral radiographs: preliminary study on comparison between men and women in young adults. J Oral Maxillofac Radiol 2020; 8:1-4. )

##### (2) 薬剤関連顎骨壊死のパノラマエックス線画像の検討

骨形態解析システム(PanoSCOPE)を用いて、薬剤関連顎骨壊死のパノラマエックス線画像を評価し、臨床経過との関連を明らかにした(Ogura I, Kobayashi E, Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Igarashi K, Katsumata A. Computer programme to assess mandibular cortex morphology in cases of medication-related osteonecrosis of the jaw with osteoporosis or bone metastases. Imaging Sci Dent 2019; 49:281-286. )

##### (3) 薬剤関連顎骨壊死の歯科用コーンビームCT所見の検討

画像解析システム(FineCube)を用いて、薬剤関連顎骨壊死の歯科用コーンビームCT画像を評価し、臨床経過との関連を明らかにした(Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K. Aging and cortical bone density of mandible with CBCT. Int J Diagn Imaging 2018; 5:23-27., Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y, Igarashi K, Haga-Tsujimura M, Nakahara K, Kobayashi E. CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. Imaging Sci Dent 2021; 51:73-80. )

##### (4) 薬剤関連顎骨壊死のマルチスライスCTおよびMRI所見の検討

医用画像管理システム(Picture Archiving and Communication System, PACS)を用いて、薬剤関連顎骨壊死のマルチスライスCTおよびMRIを評価し、臨床経過との関連を明らかにした(Ogura I, Oda T, Sue M, Sasaki Y, Hayama K. Comparison between squamous cell carcinoma and inflammatory diseases of the oral and maxillofacial region using gallium-67 scintigraphy with computed tomography and magnetic resonance imaging. Pol J Radiol 2018; 83: e452-458., Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K. Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging of osteonecrosis in the mandible: osteoradionecrosis versus medication-related osteonecrosis of the jaw. Imaging Sci Dent 2019; 49:53-58. )

##### (5) 薬剤関連顎骨壊死の核医学検査所見の検討

医用画像管理システム(PACS)を用いて、薬剤関連顎骨壊死のSPECT/CT画像を評価し、臨床経過との関連を明らかにした(Ogura I, Kobayashi E, Nakahara K, Igarashi K, Haga-Tsujimura M, Toshima H. Quantitative SPECT/CT imaging for medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary study using volume-based parameters, comparison with chronic osteomyelitis. Ann Nucl Med 2019; 33:776-782., Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K. Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of osteonecrosis of the jaw: preliminary study on diagnostic ability of maximum standardized uptake value. Clin Radiol 2020; 75:46-50., Toshima H, Ogura I. Assessment of inflammatory jaw pathologies using bone SPECT/CT

maximum standardized uptake value. Dentomaxillofac Radiol 2020; 49:20200043. )

以上のように、本研究によってマルチモダリティによる薬剤関連顎骨壊死患者の特徴的画像所見を解明した。本研究成果は今後の薬剤関連顎骨壊死予後予測の研究において、大変重要な知見を得られたと考える。本研究成果は薬剤関連顎骨壊死症例の治療成果向上となる貴重な情報であり、歯学に寄与するところ大と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Sasaki Y, Ogura I	4. 巻 48
2. 論文標題 Shear wave elastography in differentiating between benign and malignant cervical lymph nodes in patients with oral carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Dentomaxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/dmfr.20180454	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogura I, Kobayashi E, Nakahara K, Igarashi K, Haga-Tsujimura M, Toshima H	4. 巻 33
2. 論文標題 Quantitative SPECT/CT imaging for medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary study using volume-based parameters, comparison with chronic osteomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 776 ~ 782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01390-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogura I, Kobayashi E, Nakahara K, Haga-Tsujimura M, Igarashi K, Katsumata A	4. 巻 49
2. 論文標題 Computer programme to assess mandibular cortex morphology in cases of medication-related osteonecrosis of the jaw with osteoporosis or bone metastases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 281 ~ 286
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5624/isd.2019.49.4.281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogura I, Mizuhashi F, Sugawara Y, Ohashi M, Sekiguchi H, Saegusa H	4. 巻 7
2. 論文標題 Characteristics of the patients with temporomandibular joint effusion on magnetic resonance imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 30 ~ 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jomr.jomr_20_19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K	4. 巻 75
2. 論文標題 Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate SPECT/CT for the evaluation of osteonecrosis of the jaw: preliminary study on diagnostic ability of maximum standardised uptake value	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crad.2019.05.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ninomiya K, Toya S, Ogura I	4. 巻 36
2. 論文標題 Single-photon emission computed tomography/computed tomography for evaluation of salivary gland dysfunction: preliminary study on diagnostic ability of maximum standardized uptake value	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 163 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-019-00393-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Toshima H, Akashiba T, Ono J, Okada Y	4. 巻 50
2. 論文標題 Strain elastography of palatal tumors in conjunction with intraoral ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: 2 case reports	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 73 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5624/isd.2020.50.1.73	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Tanaka S, Mizutani M, Okada Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Imaging findings of pericoronar myofibrous hyperplasia: panoramic radiography and multidetector computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 73 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oohashi M, Mizuhashi F, Sugawara Y, Saegusa H, Ogura I	4. 巻 17
2. 論文標題 Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the palatal tumors: usefulness of apparent diffusion coefficient value for characterization of benign and malignant tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 142 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Oda T, Sue M, Sasaki Y, Hayama K	4. 巻 83
2. 論文標題 Comparison between squamous cell carcinoma and inflammatory diseases of the oral and maxillofacial region using gallium-67 scintigraphy with computed tomography and magnetic resonance imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Polish Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 452 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/pjr.2018.80209	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K	4. 巻 49
2. 論文標題 Tc-99m hydroxymethylene diphosphonate scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging of osteonecrosis in the mandible: osteoradionecrosis versus medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 53 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5624/isd.2019.49.1.53	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Nakahara K, Sasaki Y, Sue M, Oda T	4. 巻 48
2. 論文標題 Usefulness of shear wave elastography in the diagnosis of oral and maxillofacial diseases	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 161 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5624/isd.2018.48.3.161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Sugawara Y, Nagata K, Watanabe M	4. 巻 16
2. 論文標題 Artifact on MR imaging by a dental magnetic attachment keeper: preliminary study on a new keeper removable phantom	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oral Science International	6. 最初と最後の頁 25 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/osi2.1007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Sasaki Y, Sue M, Oda T, Kameta A, Hayama K	4. 巻 5
2. 論文標題 Aging and cortical bone density of mandible with CBCT	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Diagnostic Imaging	6. 最初と最後の頁 23 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5430/ijdi.v5n2p23	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oohashi M, Mizuhashi F, Sugawara Y, Saegusa H, Katsumata A, Ogura I	4. 巻 8
2. 論文標題 Computer-assisted measurement of radiographical alveolar bone density using intraoral radiographs: preliminary study on comparison between men and women in young adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jomr.jomr_2_20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oohashi M, Toshima H, Hayama K, Ogura I	4. 巻 85
2. 論文標題 Gallium-67 SPECT-CT for the evaluation of head and neck: preliminary study on maximum standardised uptake value in lesions, and in the parotid and submandibular glands	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Polish Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 224 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5114/pjr.2020.95458	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Toshima H, Ogura I	4. 巻 49
2. 論文標題 Assessment of inflammatory jaw pathologies using bone SPECT/CT maximum standardized uptake value	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dentomaxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/dmfr.20200043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sugawara Y, Minami Y, Ono J, Okada Y, Ogura I	4. 巻 8
2. 論文標題 Analysis of tongue squamous cell carcinoma with Doppler sonography and strain elastography using intraoral ultrasonography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 62 ~ 65
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/jomr.jomr_26_20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Minami Y, Ono J, Kanri Y, Okada Y, Igarashi K, Haga-Tsujimura M, Nakahara K, Kobayashi E	4. 巻 51
2. 論文標題 CBCT imaging and histopathological characteristics of osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Imaging Science in Dentistry	6. 最初と最後の頁 73 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5624/isd.20200230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ogura I, Minami Y, Sugawara Y, Mizuhashi R, Mizuhashi F, Oohashi M, Saegusa H	4. 巻 -
2. 論文標題 Odontogenic infection pathway to the parapharyngeal space: CT imaging assessment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Maxillofacial and Oral Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12663-020-01401-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------