

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19592177
 研究課題名 (和文) 口腔乾燥症の病態解明と治療法の確立
 研究課題名 (英文) Development of pathogenesis based therapy for xerostomia
 研究代表者
 田中 達朗 (TANAKA TATSUROU)
 九州歯科大学・歯学部・講師
 研究者番号：50326469

研究成果の概要 (和文)：Dynamic MR sialography を用いることで左右の耳下腺、顎下腺の個々の機能評価が出来ることを報告した。また、この Dynamic MR sialography 上に描出されるクエン酸刺激後の耳下腺管の最大面積や刺激前後での耳下腺管の面積変化率は口腔乾燥症の患者群の方が正常ボランティア群に比べ有意に低いことを報告した。今回の研究結果から、Dynamic MR sialography で得られるパラメーターにより、従来とは異なった観点からの口腔乾燥症の病態解明や治療法の選択基準確立へのアプローチ法を提案した。

研究成果の概要 (英文)：We reported the functional differences between the parotid and submandibular glands in the healthy volunteer using dynamic MR sialography. In addition, Differences between the parameters of dynamic MR sialography were elucidated between the healthy volunteer and the patient with dry mouth as chief complaint. The maximum area of the detectable ducts in the patient group was significantly smaller, while the change in detectable duct area was significantly lower. In other words, our study suggests that dynamic MR sialographic images and data can be useful in the diagnosis of patients with dry mouth as chief complaint.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	800,000	240,000	1,040,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：口腔乾燥症、MRI、sialography、唾液腺、機能、治療

1. 研究開始当初の背景

口腔乾燥症は、口が乾くという不快な症状のみならず誤嚥性肺炎、摂食障害、発音障害などこれに起因する様々な病態の成立に関与するということが報告され注目を集めていた。しかしながら、口腔乾燥症はその成り

立ちが、複合的で多岐な要因にわたっており、有用な診断基準は確立されてはいなかった。我々は、これ迄も MRI を用いて、顎顔面領域に対する様々な診断法を開発してきた。特に唾液腺疾患に対する診断法としては、MR sialography に特殊な sequences の 3D-FASE

法を応用することで、唾液腺抹消導管までの高解像度な描出や唾液腺管内を内視鏡のように描出する MR virtual endoscopic views の作成に成功し、唾液腺疾患に対する新たな画像診断法を提案してきた (Morimoto & Tanaka ら, 2002, 2004)。また、唾液腺抹消導管の詳細に描出できる MRI の撮像条件の検索のために唾液腺の実験モデルを作成しての基礎的な実験も行ってきた (Morimoto & Tanaka ら, 2005)。その中で我々は、これまで開発してきた唾液腺に対する MRI の撮像法および診断法を改良することで、唾液腺の MR sialography のダイナミック撮像を行うことに成功した。これにより従来は核医学検査を行わなければ評価が困難であった唾液腺の機能状態を擬似的に描出することに成功した。これを利用し、健常者とシェーグレン症候群の患者での唾液の流出パターンに違いがあることも明らかにした (Tanaka ら, 2005)。さらに、健常者ボランティアで MR データから計測した大唾液腺の体積と実際の唾液の分泌量に相関性があることを報告してきた (Inoue & Tanaka, Ono & Tanaka ら, 2006)。一方で、当大学の附属病院でも口腔乾燥症患者のための専門外来を立上げており、治療に関しても多くの実績を培ってきた。しかしながら、口腔乾燥症に対する治療法の選択基準は、患者の希望と伴に主治医の経験からくる判断という曖昧な部分が大きなものとなっていた。そこで、我々は、客観的な画像による口腔乾燥症の病態の解明および診断基準の確立を行い、その病態に応じた適切な治療法の確立を目指して研究を行った。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、唾液腺の安静時の状態に加え、クエン酸刺激による唾液腺の経時的な状態変化を MRI により検出できる方法を開発し、健常者については、唾液の流量の違いによる特徴的な所見を報告してきた。しかしながら、我々のこれまでの研究では、口腔乾燥症患者についての特徴的な所見にまでは言及することは出来なかった。そこで今回の研究では、MRI による口腔乾燥症患者に特徴的な所見を検出し、診断基準を確立することを目的として行った。

3. 研究の方法

研究対象は健常者および患者のボランティアとした。本研究は、厚生労働省より告示されている「臨床研究に関する倫理指針」の内容に該当するため、これらの指針に沿って、被験者の個人の尊厳及び人権の尊重とプライバシーの保護に十分留意して実施した。研究に協力を得られる者に関しては全身の状

態や使用薬剤、日常の生活習慣などについての問診を行った。MR sialography の撮像は我々がこれまで開発を行ってきた Dynamic MR sialography の手法とし、唾液腺の機能検査はクエン酸による味覚刺激を行い、刺激前と刺激直後から唾液腺管を 30 秒ごとの連続撮影にて描出を行った。撮影終了時間は刺激後の唾液腺管描出状態が刺激前の描出状態に戻る迄とした。撮影後、MR データを workstation 上で処理し、唾液腺管のみを描出する。同時に描出された唾液腺管の面積を計測する。次に、その面積の変化を時間経過とともにグラフ化し時間-検出可能唾液腺管曲線 (Dynamic curve) を描き、グラフから各種パラメーターを測定した。健常者と患者でのそれぞれの特徴的な所見について検出し比較検討を行った。また、我々がこれまで開発してきた Dynamic MR sialography についてもクエン酸による味覚刺激の直後の状態検出については、時間的、空間的にももう少し分解能が必要と感じる部分もあった。したがって、撮像法に関しても、今まで以上に高速かつ高解像度に撮影出来るようなシステムの開発を行った。更に、実際の唾液量の測定や唾液の生化学的な解析も併せて行い得られた結果の比較検討を行った。以上により、口腔乾燥症の病態解明、診断基準の確立を試みる。同時にそれぞれの検査の特徴所見と患者に行った治療法、治療効果も併せて検討していくことで適切な治療法の選択基準の確立も試みた。

4. 研究成果

これまでに静的な状態でしか撮像・診断ができなかった唾液腺の MRI 検査を動的な状態での検出を可能とするような Dynamic MR sialography の開発を行った。この撮像法を、2009 年度までに口腔乾燥症患者 30 名、シェーグレン症候群患者 5 名、健常者ボランティア 40 名に対して応用することが出来た。その結果として、健常者ボランティアのデータより Dynamic MR sialography は、左右の耳下腺、顎下腺の個々の機能評価が出来ることを報告した。また同時に耳下腺と顎下腺は味覚刺激後の唾液の流出パターン、反応時間などが異なる様相を呈することを示した。更に、この撮像法を口腔乾燥症と診断された患者に対して応用することで、味覚刺激後の唾液の流量、反応時間、流出パターンなどが健常者とは異なる様相を呈することを示した。これらは、唾液腺の機能状態を従来の手法とは全く異なった MRI により検出し、診断を行うことを可能にするもので、口腔乾燥症、シェーグレン症候群などの唾液腺機能の低下を来す疾患の診断に際して新たな指標となり得る要素を示したものと考えられる。特に唾液腺

やその周囲組織に異常を訴える患者に対しでは、MRI 検査が頻繁に用いられていることを考慮すると、形態と機能を同時に検査出来るこの手法は患者の負担軽減という点において臨床的にも意義あるものとする。

加えて、現在は口腔乾燥症患者に対し、唾液腺洗浄療法、薬物投与などの治療を行った患者から得られた Dynamic MR sialography のデータを基に画像所見や唾液の流出パターンの違いによる治療効果の違いについてもレトロスペクティブに分析を行っている。これらの結果をもとに、今後は口腔乾燥症の病態解明とともに治療法の確立を行っていく予定である。

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 12 件)

1. Ono K, Tanaka T, Inoue H, Ansai T, Wakasugi-Sato, Muraoka K, Yokota M, Takehara T, Morimoto Y, Inenaga K. Small salivary gland size in patients with xerostomia of unknown etiology. Arch Oral Biol 54: 369-73, 2009. 査読あり
2. Tanaka T, Sakamoto E, Shiiba S, Oda M, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Imamura Y, Nakanishi O, Morimoto Y. Relationship between the curative effects of carbamazepine administration and the neurovascular compression volume of the trigeminal nerve measured using magnetic resonance cisternography. Clin J Pain 2009; 25: 752-9. 査読あり
3. Yoshioka I, Shiiba S, Tanaka T, Nishikawa T, Sakamoto E, Kito S, Oda M, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Kagawa S, Nakanishi O, Tominaga K, Morimoto Y. Importance of clinical features and CT findings in numb chin syndrome: report of two cases. J Am Dent Assoc 2009; 140: 550-4. 査読あり
4. Yoshioka I, Tanaka T, Oda M, Kodama M, Habu M, Kito S, Okabe S, Wakasugi-Sato N, Kuroiwa H, Tominaga K, Morimoto Y. Usefulness of CT scan images for planning the bone cut for Intra-oral Vertical Ramus Osteotomy. Journal of Maxillofacial & Oral Surgery 7 : 245-250, 2008. 査読あり
5. Okabe S, Morimoto Y, Ansai T, Yoshioka I, Tanaka T, Taguchi A, Kito S, Wakasugi-Sato N, Oda M, Kuroiwa H, Ohba T, Awano S, Takata Y, Takehara T. Assessment of the relationship between the mandibular cortex on panoramic radiographs and the risk of bone fracture and vascular disease in 80-year-olds. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 ;106:433-42. 査読あり
6. Tanaka T, Ono K, Ansai T, Yoshioka I, Habu M, Tomoyose T, Yamashita Y, Nishida I, Oda M, Kuroiwa H, Wakasugi-Sato N, Okabe S, Kito S, Takahashi T, Tominaga K, Inenaga K, Morimoto Y. Dynamic magnetic resonance sialography for patients with xerostomia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 ;106:115-23. 査読あり
7. Morimoto Y, Konoo T, Tominaga K, Tanaka T, Yamaguchi K, Fukuda J, and Ohba T. Relationship between cortical bone formation on mandibular condyles and alternation of the magnetic resonance signals characteristic during growth. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007 ;131:473-80. 査読あり
8. Ono K, Inoue H, Masuda W, Morimoto Y, Tanaka T, Yokota M, Inenaga K. Relationship of chewing-stimulated whole saliva flow rate and salivary gland size. Arch Oral Biol. 52:427-431. 2007. 査読あり
9. Tanaka T, Ono K, Habu M, Inoue H, Tominaga K, Okabe S, Kito S, Yokota M, Fukuda J, Inenaga K, Morimoto Y. Functional evaluations of the parotid and submandibular glands using dynamic MR sialography. Dentomaxillofac Radiol 36: 218-223. 2007. 査読あり
10. Tominaga K, Konoo T, Morimoto Y, Tanaka T, Habu M, Fukuda J. Changes in temporomandibular disc position during growth in young Japanese. Dentomaxillofac Radiol 2007 36: 397-401. 査読あり
11. Tominaga K, Yamamoto K, Khanal A, Morimoto Y, Tanaka T, Kodama M, Fukuda J. Intraoperative surgical clearance confirmation of tongue carcinomas using ultrasound. Dentomaxillofac Radiol 36: 409-411. 2007. 査読あり
12. 田中達朗、若杉奈緒、岡部幸子、鬼頭慎司、森本泰宏 : Dynamic MR sialography

を用いた唾液腺の機能評価. 北九医工誌
16: 23-26, 2007. 査読なし

[学会発表] (計 10 件)

1. 田中達朗, 鬼頭慎司, 若杉奈緒, 松本 忍, 小田昌史, 内田朱美, 広松辰巳, 森本泰宏: 口腔乾燥症患者に対するDynamic MR sialographyの有用性. 日本歯科放射線学会 第14回臨床画像大会. 北海道大学 (10月24日), 2009.
2. Tanaka T, Yoshioka I, Kagawa S, Oda M, Wakasugi-Sato N, Matsumoto S, Kito S, Morimoto Y. Dynamic MR sialography for patients with Sjögren syndrome. The 7th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology, Nara (November). 2008
3. 田中達朗, 小田昌史, 若杉奈緒, 松本忍, 鬼頭慎司, 森本泰宏: シェーグレン症候群患者に対するDynamic MR sialographyの有用性. 日本歯科放射線学会第49回学術大会, 名古屋 (5月), 2008.
4. 森本泰宏, 土生 学, 友寄泰樹, 吉岡 泉, 尾崎由衛, 小野堅太郎, 田中達朗, 富永和宏, 安細敏弘, 柿木保明, 高橋 哲, 稲永清敏: 口腔乾燥症治療(唾液腺洗浄法)の効果予測におけるDynamic MR sialographyの可能性. 第68回九州歯科学会総会, 北九州 (5月), 2008.
5. Tanaka T, Okabe S, Yoshioka I, Tominaga K, Konoo T, Kito S, Morimoto Y: Alteration of the magnetic resonance imaging signals characteristic of mandibular condyles in growing children. 16th IADMFR, Beijing, China (June), 2007.
6. Morimoto Y, Okabe S, Yoshioka I, Ono K, Tanaka T, Kito S, Inenaga K: Functional evaluation of parotid glands using dynamic MR sialography with citric acid stimulation. The 16th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, Beijing, China (June), 2007.
7. 田中達朗, 岡部幸子, 鬼頭慎司, 森本泰宏: 成長期顎関節のMR I 所見の変化. 第48回日本歯科放射線学会総会・学術大会, 大宮 (5月), 2007.
8. 田中達朗, 若杉奈緒, 小田昌史, 岡部幸子, 鬼頭慎司, 森本泰宏: MR sialographyを用いた唾液腺機能の評価. 第12回臨床画像大会, 柏 (10月), 2007.
9. 岡部幸子, 田中達朗, 鬼頭慎司, 森本泰宏: 正常ボランティアにおけるDynamic MR sialography. 第48回日本歯科放射線学会総会・学術大会, 大宮 (5月), 2007.
10. 森本泰宏, 小野堅太郎, 田中達朗, 富永和宏, 安細敏弘, 柿木保明, 高橋 哲, 稲永清敏: 排泄機能を指標にした唾液腺病変の診断に対する新たなアプローチ. 第67回九州歯科学会総会, 北九州 (5月), 2007.

[図書] (計 1 件)

Tanaka T, Konoo T, Yoshioka I, Habu M, Kito S, Kodama M, Oda M, Wakasugi-Sato N, Matsumoto S, Kagawa S, Terashita M, Tominaga K, Morimoto Y: Double contour-like structures”, characteristic magnetic resonance signals on mandibular condyles seen during child growth. In RESEARCH ADVANCES IN ORAL DISEASES 1. p.15-22, GLOBAL RESEARCH NETWORK, INDIA, 2009.

[その他]

ホームページ等

<http://www2.kyu-dent.ac.jp/depart/radiology/study.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 達朗 (TANAKA TATSUROU)
九州歯科大学・歯学部・講師
研究者番号: 50326469

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし