

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：80126

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10279

研究課題名(和文)顎骨骨髄炎のSPECT定量解析方法の標準化とARONJの治療法開発への挑戦

研究課題名(英文) Standardization of SPECT quantitative analysis for osteomyelitis of the jaw and challenges for the development of treatment method of ARONJ

研究代表者

秦 浩信 (Hata, Hironobu)

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター(臨床研究部)・臨床研究部・歯科口腔外科医師

研究者番号：70450830

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)：本研究ではMRONJの消炎治療の前後で骨SPECTの定量画像解析を行い、同一施設内の患者間でのSUV比較とモニタリングが可能であることを実証した。その際骨SPECT定量解析は非常に再現性が高い検査手法であることを証明した。新たにBPを使用していない歯性骨髄炎でSPECTを撮像した14例を新たに追加し、比較検討をしたところ、頭頂骨のSUV値はBP使用例(MRONJ)に対してBP未使用例(歯性骨髄炎)で有意に低い($p < 0.01$)こと、さらにはBPの使用期間と頭頂骨のSUV値には相関性があることが明らかになった。これらの結果を英語論文二編で公表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨SPECT定量解析ソフトウェアを骨髄炎の活動性ならびに治療効果のモニタリングに応用することを実現した本研究の成果は、実臨床において非常に有益である。本研究結果はMRONJと併存する顎骨骨髄炎の重症度を正確に捉えたものであり、MRONJの治療・予防という社会貢献に繋がる可能性を秘めている

研究成果の概要(英文)：In this study, quantitative image analysis of bone SPECT was performed before and after medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)'s anti-inflammatory treatment. As a result, we demonstrated that standardized uptake value(SUV) comparison and monitoring between patients in the same facility is possible. In addition, bone SPECT quantitative analysis proved to be a highly reproducible test method. When 14 new cases of SPECT imaging for dental osteomyelitis that did not use BP were added and compared, the SUV value of the parietal bone was higher than that of BP used cases MRONJ. It was found that dental osteomyelitis was significantly lower ($p < 0.01$), and that there was a correlation between the duration of BP use and the SUV value of the parietal bone. These results were published in two English articles.

研究分野：口腔画像診断

キーワード：定量SPECT 骨シンチグラフィ 骨吸収抑制剤関連顎骨壊死顎骨壊死 MRONJ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長寿・高齢化に伴う骨粗鬆症患者の増加と、がん治療の進歩による骨転移長期生存患者数の増加により、骨吸収抑制薬を使用する患者数は世界的に増加している。また、それに伴い重大な合併症である骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ) の発生数も増加の一途をたどっている。ARONJ の病態解明や治療方法の確立は、現在の歯科界が抱える命題の一つであり迅速な対応が求められている。^{99m}Tc 骨シンチグラフィは既に 40 年近い歴史のあるモダリティである。主に全身のプランナー画像を撮像し、骨転移の診断に広く利用されてきた。口腔外科領域においても顎骨骨髓炎の診断に古くから使用されてきたが、FDG-PET における SUV (standardized uptake value) のような集積強度の客観的定量評価法がなく、治療効果のモニタリング評価には不向きであった。また、骨髄炎は急性期であっても臨床像と血液検査値は必ずしも一致しないため、活動性を評価する、gold standard が長年確立されてこなかった。このような背景において、骨 SPECT (single photon emission computed tomography) の定量解析ソフトウェアの登場はまさに光明であり、骨髄炎の活動性の評価に本ソフトウェアを応用できないか、という発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は多施設共同研究によって顎骨骨髓炎の評価における GI-BONE® の有用性を検証し、顎骨骨髓炎の汎用性の高い判定基準や病期診断基準を設けることである。

3. 研究の方法

我々は顎骨骨髓炎の消炎目的に高気圧酸素療法 (HBO) を行い、その前後に SPECT を撮像した ARONJ 患者を対象として、後方視的に骨 SPECT の定量解析を行った。対象は 2008 年 7 月 ~ 2014 年 9 月に北海道大学口腔内科を受診した ARONJ 患者 15 例である。

使用した骨 SPECT 定量解析ソフトウェアである GI-BONE® (AZE 社) は Tc 製剤の集積強度として SUVmax などの SUV 解析が可能であり、閾値の設定によって集積体積 Metabolic bone volume (MBV) (cm³) の算出も可能である。(1) 閾値の設定に先立ち、予備研究として正常骨 (頭蓋骨) の SUVmax が歯原性感染症や HBO の影響を受けないか。左右の側性が存在しないか、骨吸収抑制薬の使用期間によって、正常骨も骨代謝に影響を受けないかを調査した。

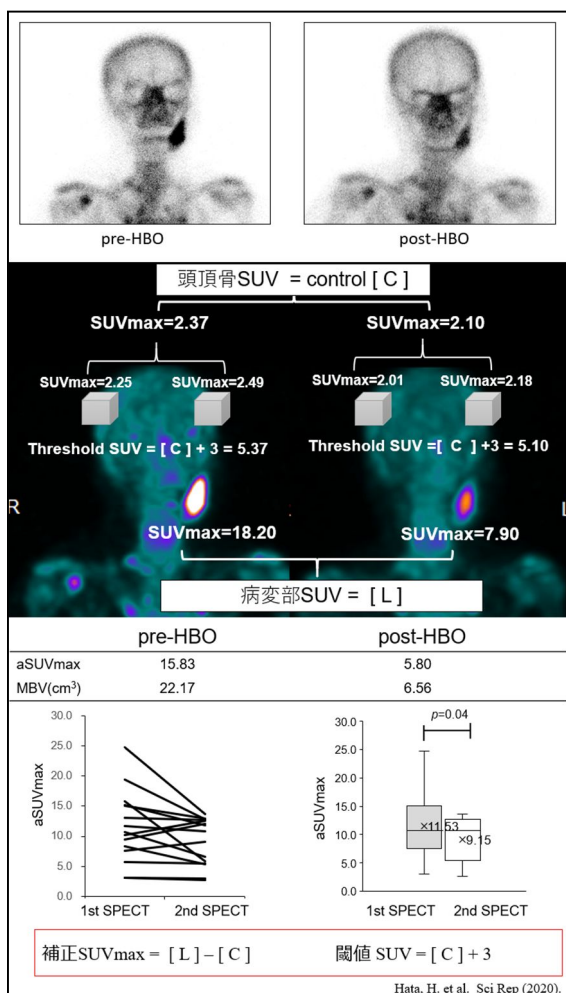
(2) (1)の結果を受けて 15 例の ARONJ 患者の SUVmax、MBV 値を算出した。

予備研究から各症例の頭頂骨 (左右 2 領域) を control として SUVmax を調べると、左右差はなく、HBO 前後において同一患者では頭頂骨データにほぼ差がなかった。新たに BP を使用していない歯性骨髄炎で SPECT を撮像した 14 例を新たに追加し、BP 使用患者と BP 非使用患者の頭蓋骨の SUVmax について比較検討を行った。

4. 研究成果

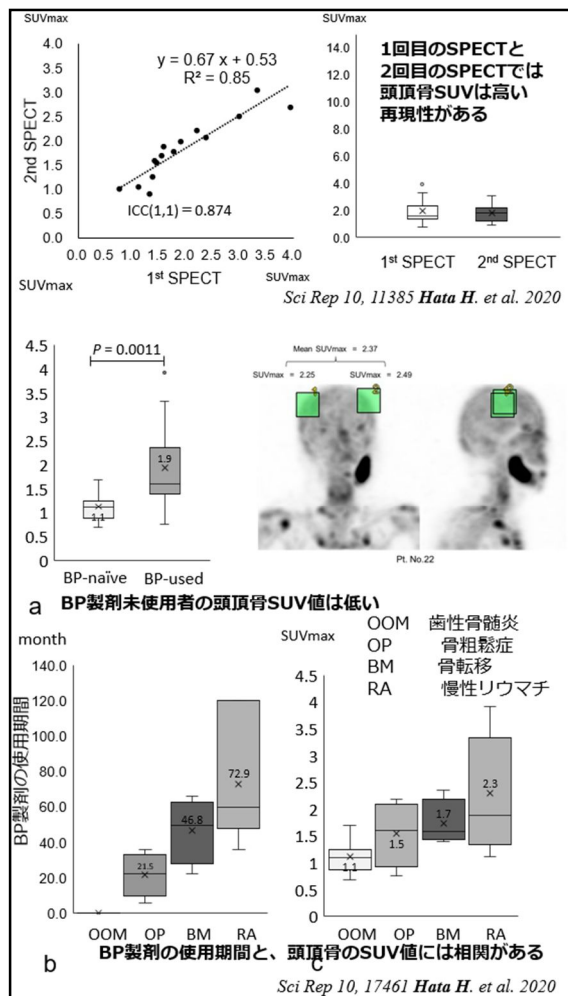
我々は、MRONJ 患者 15 名に対して高気圧酸素療法 (HBO) の前後で撮像した顎骨 SPECT を、後方視的に GI-BONE® を用いて解析した。この際、骨髄炎部の集積値である SUVmax をそのまま他患者と比較して良いかという疑問が生じ、予備研究を行った。結果、骨吸収抑制剤の使用期間に応じて、症例毎に骨代謝が影響を受け ^{99m}Tc-HMDP の集積値に反映されることが判明した (詳細は「これまでの研究活動」に記載)。この結果を受けて、SUVmax の標準化 (個体間の補正) を行うために、次の式を考案した。補正 SUVmax = [病変部の SUVmax] - [頭頂骨 (左右) の SUVmax の平均値] また、集積体積理由から、症例毎そして撮像回毎に設定すべきと考え、次の計算式を用いた。閾値 SUVmax = [頭頂骨 (左右) の SUVmax の平均値] + 3

代表例では、HBO 後の 2 回目の撮像時点で



補正 SUVmax (aSUVmax) は 15.83 から 5.80 に減少した。全例においても、約 5 週という短

期間にも関わらず、HBO の前後で SUVmax の平均値は 11.53 から 9.15 まで減少し、骨髄炎の改善が確認された($P < 0.05$)。本研究では MRONJ の消炎治療の前後で骨 SPECT の定量画像解析を行い、同一施設内の患者間での SUV 比較とモニタリングが可能なることを実証した(Hata H. et al. Sci Rep 2020)。



その際「画像解析データの再現性」と、「骨吸収抑制薬の使用期間によって、正常骨においても骨代謝が影響をうけないか」という新たな疑問が生じた。各症例の頭頂骨(左右2領域)をcontrolとしてSUVmaxを調べると、左右差はなく、HBO前後において同一患者では頭頂骨データにほぼ差がなかった。骨SPECT定量解析は非常に再現性が高い検査手法であることを証明した。しかしながら頭頂骨のSUVmaxは症例間に広ばらつきがあり、解析の結果、ビスフォスフォネート製剤(BP)の使用期間に応じて、頭頂骨の集積値が上昇している可能性が見いだされた。そのため、新たにBPを使用していない歯性骨髄炎でSPECTを撮像した14例を新たに追加し、比較検討をしたところ、頭頂骨のSUV値はBP使用例(MRONJ)に対してBP未使用例(歯性骨髄炎)で有意に低い($p < 0.01$)こと、さらにはBPの使用期間と頭頂骨のSUV値には相関があることが明らかになった。以上から、症例間で集積値の比較を行うには、骨吸収抑制薬が及

ぼす骨代謝の影響を考慮し、SUV値を補正する必要がある、との結論に至った。これらの研究成果は(Hata H. et al. Sci Rep 2020) に掲載された。

骨SPECT定量解析ソフトウェアを骨髄炎の活動性ならびに治療効果のモニタリングに応用することを実現した本研究の成果は、実臨床において非常に有益である。本研究結果はMRONJと併存する顎骨骨髄炎の重症度を正確に捉えたものであり、MRONJの治療・予防という社会貢献に繋がる可能性を秘めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hata Hironobu, Kitao Tomoka, Sato Jun, Asaka Takuya, Ohga Noritaka, Imamachi Kenji, Hirata Kenji, Shiga Tohru, Yamazaki Yutaka, Kitagawa Yoshimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Monitoring indices of bone inflammatory activity of the jaw using SPECT bone scintigraphy: a study of ARONJ patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11385
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-68428-x	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 Hata Hironobu, Kitao Tomoka, Sato Jun, Asaka Takuya, Imamachi Kenji, Miyakoshi Masaaki, Hirata Kenji, Magota Keiichi, Munakata Yamato, Shiga Tohru, Yamazaki Yutaka, Kitagawa Yoshimasa	4. 巻 10
2. 論文標題 Quantitative bone single photon emission computed tomography analysis of the effects of duration of bisphosphonate administration on the parietal bone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-74335-y	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 秦 浩信, 北尾友香, 今待賢治, 浅香卓哉, 山崎 裕, 北川善政	4. 巻 68
2. 論文標題 骨SPECT 定量解析ソフトウェアにより顎骨骨髓炎の モニタリングを行った1 例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 口腔科学会誌	6. 最初と最後の頁 38～44
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 秦 浩信
2. 発表標題 GI-BONEによる顎骨骨髓炎のモニタリングの可能性
3. 学会等名 第44回神奈川PET・SPECT研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H. Hata, T. Kitao, K. Imamachi, J. Sato, T. Asaka, N. Ohga, K. Hirata, T. Shiga, Y. Kitagawa
2. 発表標題 Novel monitoring indices of osteomyelitis of the jaw using bone SPECT quantitative analysis: Preliminary study for patients with ARONJ
3. 学会等名 32nd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 秦 浩信 北尾友香 今待賢治 浅香卓哉 佐藤 淳 平田賢治 志賀 哲
2. 発表標題 骨SPECT定量解析の抜歯判断への応用：ARONJ予防に向けた予備調査（第一報）
3. 学会等名 第58回日本核医学会
4. 発表年 2019年

〔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
研究分担者	北川 善政 (Kitagawa Yoshimasa) (00224957)	北海道大学・歯学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	大賀 則孝 (Ohga Noritaka) (40548202)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	
研究分担者	今待 賢治 (Imamachi Kenji) (40779873)	独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター（臨床研究部）・臨床研究部・歯科口腔外科医師 (80126)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	佐藤 淳 (Sato Jun) (60319069)	北海道大学・歯学研究院・講師 (10101)	
研究分担者	齊田 友香（北尾友香） (Saita Tomoka) (60838142)	北海道大学・医学研究院・客員研究員 (10101)	
研究分担者	浅香 卓哉 (Asaka Takuya) (80637265)	北海道大学・歯学研究院・助教 (10101)	

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