

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：27102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861578

研究課題名(和文) 1H-MRSによる口腔・顎・顔面領域における鑑別診断と予後予測

研究課題名(英文) Differential diagnosis and predicting prognosis in oral and maxillofacial region using MRS

研究代表者

小田 昌史(Oda, Masafumi)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：10638117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：1H-MRSはMRIによる成分分析の手法であるが、病変の大きさや口腔・顎・顔面領域の解剖構造の複雑さのためその適用は困難を極めていた。今回の研究によりそれらを払拭し、臨床応用の可能性を高め、適用範囲を拡大することができた。実際に口腔がんから得られた結果よりいくつかの成分が検出された。これらの成分量により新しい情報が得られるようになり、その他の従来検査と併せて予後を検討する礎を築いた。

研究成果の概要(英文)：1H-Magnetic Resonance Spectroscopy had only limited application. That's caused by the size of lesion and the complicated anatomical structures in oral and maxillofacial region. We overcome those problems and widened its application range by this study. Some components were detected from oral and maxillofacial lesions by 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy. We laid the foundation of prognosis with this method.

研究分野：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：MR spectroscopy 口腔がん

1. 研究開始当初の背景

我が国の超高齢社会の到来により、様々な組織・器官でこれ迄注目されてこなかった多くの疾患にスポットが当たるようになってきている。特に口腔・顎・顔面領域に関連する疾患は、快適な Quality of life (QOL) を送るための摂食・嚥下を障害することからその注目度は極めて高くなってきた。特に口腔がんは口腔の機能を多く失ってしまうため、注意すべき疾患として診断、治療の重要性が指摘されている。腫瘍性疾患の評価は CT、MRI、超音波検査及び¹⁸F-FDG/PET 検査の研究により、近年目覚ましい発展を遂げている。しかし、典型像を示さない病変の鑑別、活動性及び再発等の予後予測は極めて難しいことを経験する。¹H-MRS は中枢神経領域や前立腺、乳腺に応用する研究が盛んに行われている MRI による成分分析の手法である。¹H-MRS による Choline、Creatin、N-acetyl aspartate 等の成分分析の結果、それらの領域では鑑別診断及び再発診断の有意な向上が報告されている。それにも関わらず、口腔・顎・顔面領域においては報告が少ない。¹H-MRS による病変の成分分析を加えることで、これまでとは異なった情報を得ることが可能となる。そこで、我々はこれ迄の形態学的な評価に加えて、¹H-MRS をはじめ¹⁸F-FDG-CT-CT、拡散強調画像、ADC map 等の機能的評価を加え、総合判断することでその限界を打破できないかと考えた。

2. 研究の目的

¹H-MRS による病変の成分分析が可能になると、これまでとは異なった情報を得ることができ、¹⁸F-FDG-CT-CT、拡散強調画像、ADC map 等と組み合わせることで診断能の向上が見込まれる。それにも関わらず、口腔・顎・顔面領域においてはその研究報告は極めて少なく、また診断への応用は困難とされているのが現状である。その理由には口腔・顎・顔面領域における磁場の不均一性、対象となる

病変が大きくなければ十分な検査結果を得ることが困難であるといった問題、周囲脂肪組織からのノイズが大きいといった問題等が挙げられる。我々はこれらの問題点を打破し、¹H-MRS の口腔・顎・顔面領域への臨床応用を目的とした。また同時に、MRS と従来の診断画像との融合により、総合的診断能を向上させることを目的として従来の¹⁸F-FDG-CT-CT、拡散強調画像などについても併せて検討した。

3. 研究の方法

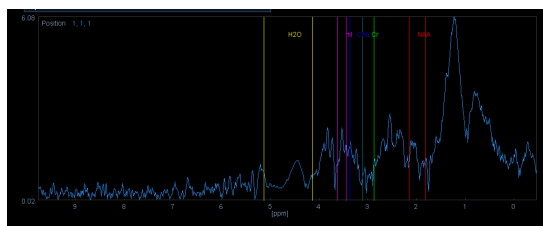
当大学倫理委員会の承認(承認番号 12-16)を得て研究を遂行した。¹H-MRS sequence の検討における研究対象は健常者ボランティア 15 名であった。舌、唾液腺、咀嚼筋などそれぞれの撮像対象ごとに最適な撮像条件を検討した。患者に関しては厚生労働省より告示されている「臨床研究に関する倫理指針」に則って被験者個人の尊厳、人権の尊重及びプライバシーの保護には十分留意して研究を実施した。被検者に対して¹H-MRS 撮影を含めた以下の検査を行った。撮影は、パノラマエックス線画像、CT、MRI、¹⁸F-FDG-PET-CT を施行した。MRI 検査は東芝社製 1.5 Tesla 全身用 MRI 装置 (Excelart Vantage by Atlas) を用いて施行した。撮像領域は口腔がんの局所領域、全顎部、耳下腺領域、舌下腺領域及び下顎骨を含めた。MR 撮影に関しては MRS、T1 強調画像、T2 強調画像、造影 Dynamic T1 強調画像、拡散強調画像、functional MRI (fMRI)、Dynamic MR sialographic imageなどを施行した。¹H-MRS を撮像し、腫瘍内の choline や Cr などの成分量を数値化して検討した。T1、T2 強調画像にて患者の口腔がんについて、形態的变化を評価した。拡散強調画像を撮像し、画像を基に見かけ上の拡散係数(ADC)の分布を表す ADC map を作成した。腫瘍内の適切な部位に ROI を取り、腫瘍ごとに ADC 値を検討した。

なお、治療に関しては主治医の判断、患者の希望に任せて行うものとした。また、¹⁸F-FDG-PET-CT を早期像、晩期像共に撮像し、それより各悪性腫瘍における平均¹⁸F-FDG の集積率 (SUVmean) 及び SUV の最大値 (SUVmax) を取得した。また、遠隔転移及び重複がんの存在も評価することとした。

4. 研究成果

¹H-MRS の健常者ボランティアに関して、 Surface coil の導入、local shimming の改善及び manual shimming による磁場不均一性への対策を講じた。MRS のパラメータ設定、ノイズ除去のためのサチュレーションパルスの配置を検討しボクセルサイズを 5 mm 四方とした。唾液腺については脂肪含有量が多く Cr などの目的のピークが脂肪のピークに隠れてしまい、データ取得が困難であった。一方、脂肪含量が比較的少ない組織では成分のピークが検出可能であった。筋内脂肪が大きなピークを示しているが水抑制は十分に効果を示し、Cr のピークが検出可能であった。口腔・顎・顔面領域の腫瘍性疾患の多くは脂肪組織をほとんど形成しないこととボクセルサイズを小さくすることができたことから、MRS の臨床応用を視野にいれることが可能と考える。

病変の¹H-MRS に関して口腔がんから取得した MRS の一例を示す。



Choline, NAA, Cr などのピークが検出されている。この患者の病変は咽頭部に発生した扁平上皮癌であった。Choline は細胞膜代謝のうちリン脂質に関する代謝物であり、細胞膜代謝の破壊や更新と相関することが多いとされ、今回のピークの検出と合致する結果と考えられる。Cho/Cr 比は上述の筋組織のものと比較すると有意に高い値であった。NAA

は神経細胞に比較的高密度に局在しているとされる物質で、脳腫瘍で頻用されるマーカーであり、それ以外の領域ではあまり指標とされなかった。しかし、同部にピークが認められることから今回の研究目的のひとつである悪性度判定や鑑別診断の指標となり得る可能性があると考ええる。また、2.5 ppm や 3.8 ppm にもピークを検出している。これらの物質についても同様のことが当てはまる。我々の研究で用いたボクセルサイズはこれまでの報告と比較し 1/4 以下で実施することが可能となった。

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 19 件)

1. Yamamoto N, Takahashi Y, Kono T, Abe A, Kawamura K, Joujima T, Wakasugi-Sato N, Nishimura S, Oda M, Tanaka T, Kito S, Kawano K, Morimoto Y: Importance of absorbable surgical sutures for the prevention of stitch abscess after surgery in patients with oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal (in press).
2. Oda M, Miyamoto I, Nishida I, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Saeki K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo M, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y: A spatial association between odontomas and gubernaculum tracts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016; 121: 91-5.
3. Kito S, Koga H, Kodama M, Habu M, Kokuryo S, Oda M, Matsuo K, Nishino T, Matsumoto-Takeda S, Uehara M, Yoshiga D, Tanaka T, Nishimura S, Miyamoto I, Sasaguri M, Tominaga K, Yoshioka I, Morimoto Y: Alterations in 18F-FDG accumulation into neck-related muscles after neck dissection for patients with oral cancers. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016; 21: e341-e348.
4. Oda M, Nishida I, Miyamoto I, Habu M, Yoshiga D, Kodama M, Osawa K, Tanaka T, Kito S, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Nishimura S, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y. Characteristics of the gubernaculum tracts in mesiodens and maxillary anterior teeth with delayed eruption on MDCT and CBCT. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2016; 122:

511-6.

5. 鬼頭慎司, 小田昌史, 田中達朗, 若杉 (佐藤) 奈緒, 西村 瞬, 森本泰宏: 口腔癌患者に対する頸部郭清術後の頸部筋肉への¹⁸F-FDG集積. 第59回北九州医工学術者協会誌, 2016

6. Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K, Kokuryou S, Habu M, Oda M, Kodama M, Tsurushima H, Sakaguchi O, Sakurai T, Tanaka J, Morimoto Y, Yoshioka I, Tominaga K: Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using visually enhanced lesion scope in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int* 2015; 26: 1997-2006.

7. Nishida I, Oda M, Tanaka T, Kito S, Seta Y, Yada N, Fujita Y, Saeki K, Morikawa K, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Habu M, Kodama M, Miyamoto I, Kokuryo S, Nishimura S, Matsuo M, Tominaga K, Yoshioka I, Maki K, Morimoto Y: Detection and imaging characteristics of the gubernaculum tract in children on cone beam and multi-detector CT. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120: e109-17.

8. 森本泰宏, 小田昌史: エックス線写真の基礎的知識 (デジタルシステムを含む). *歯科医療* 2015; 29: 4-11.

9. Shiiba S, Tanaka T, Sakamoto E, Oda M, Kito S, Ono K, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Seta Y, Imamura Y, Nakanishi O, Inenaga K, Morimoto Y: Can the neurovascular compression volume of the trigeminal nerve on MR cisternography predict the success of local anesthetic block after initial treatment by the carbamazepine? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: e15-21.

10. Shiki K, Tanaka T, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Oda M, Nishimura S, Morimoto Y: The significance of cone beam computed tomography and the limitations of panoramic radiographs in the visualization of anatomical variations and lesions in the maxillary sinus for patients undergoing dental implant planning in a private dental office in Japan. *Head Face Med* 2014, 10:20. DOI: 10.1186/1746-160X-10-20.

11. Tanaka T, Oda M, Nishimura S, Kito S, Wakasugi-Sato N, Kodama M, Kokuryo S, Habu M, Miyamoto I, Yamashita Y, Aso A, Sadasue K, Nagashima R, Tominaga K, Yoshioka I, Morimoto Y: New approach for functional evaluation of swallowing by visualizing saline flow using high-speed continuous MRI

based on T2-weighted sequences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118: 490-6. doi: 10.1016/j.oooo.2014.05.014.

12. Oda M, Yoshino K, Tanaka T, Shiiba S, Makihara E, Miyamoto I, Nogami S, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Nishimura S, Murakami K, Koga M, Kawagishi S, Yoshioka I, Masumi S, Kimura M, Morimoto Y: Identification and adjustment of experimental occlusal interference using functional magnetic resonance imaging. *BMC Oral Health* 2014, 14:124. DOI: 10.1186/1472-6831-14-124.

13. Oda M, Tanaka T, Habu M, Ono K, Kodama M, Kokuryo S, Yamamoto N, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Nishimura S, Murakami K, Koga M, Kaneuji T, Yoshiga D, Miyamoto I, Yamashita Y, Seta Y, Awano S, Yoshioka I, Matsuo K, Tominaga K, Ansai T, Inenaga K, Morimoto Y: Diagnosis and prognostic evaluation for xerostomia using dynamic MR sialography. *Curr Med Imaging Rev* 2014; 10: 84-94.

14. Morimoto Y, Oda M, Kito S, Tanaka T, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Nishimura S, Koga H: Clinical applications of current and advanced diagnostic imaging modalities for oral diseases. *J Radiol Radiat Ther* 2014; 2(1): 1027.

[学会発表](計 45件)

1. Masafumi Oda, Tatsuro Tanaka, Shinji Kito, Shinobu Matsumoto-Takeda, Shun Nishimura and Yasuhiro Morimoto: Identification of experimental occlusal interference using fMRI. Asia-Pacific Conference, Fukuoka (Kyushu Dental University) May 11th, 2016.

2. Shun Nishimura, Tatsuro Tanaka, Masafumi Oda, Shinji Kito, Nao Wakasugi-Sato, Shinobu Matsumoto-Takeda, and Yasuhiro Morimoto: Clinical application of the new approach for the evaluation of swallowing by high-speed, T2-weighted magnetic resonance imaging. Interdisciplinary Medical, Dental and Soft-material Researches on the move -Showcase Review at Kitakyushu-, Kitakyushu International Conference Center, Jan 22nd, 2016.

3. 小田昌史: 被ばくの一般論と小児への影響について. 第24回北九州市小児口腔保健学会・学術大会(2月14日), 2016

4. 鬼頭慎司, 森本泰宏, 田中達朗, 小田昌史, 松本(武田)忍, 西村 瞬: 同窓会奨励研究発表「頭頸部領域における¹⁸F-FDG集積を探る-核医学の世界から歯科と医科との密接な連携を目指す-」. 第76回九州歯科学会総会, 北九州(5月28日), 2016.

5. 鬼頭慎司, 古賀博文, 田中達朗, 小田昌史, 松本(武田)忍, 西村 瞬, 若杉(佐

藤) 奈緒, 志岐一欣, 今村義治, 森本泰宏: 頸部郭清術後の口腔癌患者における頸部筋肉への 18F-FDG 集積. 第 57 回日本歯科放射線学会総会, 大阪 (6 月 19 日), 2016

6. 小田昌史, 田中達朗, 鬼頭慎司, 松本(武田) 忍, 若杉(佐藤) 奈緒, 岩脇(大塚) 梢, 西村 瞬, 森本泰宏: CT およびパノラマ X 線検査による導帯管の描出率に関する検討. 日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会, グランキューブ大阪(平成 28 年 6 月 18~19 日), 大阪, 2016.

7. 田中達朗, 西村 瞬, 小田昌史, 若杉(佐藤) 奈緒, 松本(武田) 忍, 鬼頭慎司, 森本泰宏: 三叉神経痛患者の予後予測における画像診断の有効性, 神戸(7 月 17~18 日), 2016.

8. 鬼頭慎司, 小田昌史, 田中達朗, 若杉(佐藤) 奈緒, 西村 瞬, 森本泰宏: 口腔癌患者に対する頸部郭清術後の頸部筋肉への 18F-FDG 集積. 第 59 回北九州医工学術者会議, 北九州 (10 月 21 日), 2016

9. 鬼頭慎司, 古賀博文, 小田昌史, 森本泰宏: 口腔癌患者における頸部郭清術後の頸部筋肉への 18F-FDG 集積. 第 56 回日本核医学会学術総会, 名古屋 (11 月 3 日), 2016.

10. 鬼頭慎司, 古賀博文, 田中達朗, 小田昌史, 若杉(佐藤) 奈緒, 西村 瞬, 松本(武田) 忍, 岩脇(大塚) 梢, 内田 朱美, 広松 辰巳, 今村義治, 城嶋孝章, 餅田健一, 森本泰宏: 口腔癌診断における 18F-FDG-PET-CT の有用性と限界について-数症例の画像供覧をもとに-. 日本歯科放射線学会 第 36 回関西・九州合同地方会, 福岡 (12 月 10 日), 2016.

11. Masafumi Oda, Tatsuro Tanaka, Shinji Kito, Shinobu Matsumoto-Takeda, Shun Nishimura, Keita Murakami, Masahiro Koga, Yasuhiro Morimoto: Prevalence and imaging characteristics of detectable tonsilloliths on CT Asia-Pacific Conference, Fukuoka (Kyushu Dental University) Jan 24th, 2015.

12. 小田昌史: 被曝線量測定研修会によって何がかわるか. 第 21 回コンピュータ応用・画像情報研究会 (仙台市戦災復興記念館) 6 月 5 日, 2015

13. 西村 瞬, 田中達朗, 小田昌史, 鬼頭慎司, 松本(武田) 忍, 森本泰宏: 超高速撮像 MRI による嚥下機能評価の試み. 第 75 回九州歯科学会総会, 北九州 (5 月 23 日), 2015.

14. 森本泰宏, 小田昌史, 鬼頭慎司, 松本 忍, 西村 瞬, 田中達朗, 福島直樹, 辻 裕文, 有住 14. 隆史, 曾我富美雄, 楠崎晴規: 歯科用コーンビーム CT の歯科疾患への応用 歯と歯周組織病変を中心に. 第 15 回日本外傷歯学会総会, 北九州 (7 月 11~12 日), 2015.

15. 小田昌史, 田中達朗, 鬼頭慎司, 若杉(佐藤) 奈緒, 松本(武田) 忍, 大塚(岩脇) 梢, 西村 瞬, 森本泰宏: パノラマエックス

線写真による口蓋扁桃結石の検出率の検討. 第 28 回日本口腔診断学会 (東京医科歯科大学) 9 月 4,5 日, 2015.

16. 小田昌史: Identification of experimental occlusal interference. 第 43 回日本磁気共鳴医学会 (東京ドームホテル) 9 月 10~12 日, 2015.

17. 鬼頭慎司, 古賀博文, 田中達朗, 小田昌史, 松本(武田) 忍, 若杉(佐藤) 奈緒, 西村 瞬, 岩脇(大塚) 梢, 内田 朱美, 広松 辰巳, 志岐 一欣, 今村義治, 森本泰宏: リンパ節診断における 18F-FDG-PET-CT の有用性について 数症例の画像供覧をもとに. 日本歯科放射線学会 第 35 回関西・九州合同地方会, 大阪大学中之島センター (12 月 12 日), 2015.

18. Oda M, Tanaka T, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Nishimura S, Morimoto Y: Magnetic resonance angiography with fresh blood imaging for identification of hemangiomas and around blood vessels in oral cavity. The 2nd Asia-pacific conference in Fukuoka, International symposium on oral education and research in Kitakyushu, Kitakyushu, Japan, January 25, 2014.

19. 鬼頭慎司, 古賀博文, 田中達朗, 小田昌史, 若杉(佐藤) 奈緒, 松本(武田) 忍, 西村 瞬, 志岐一欣, 森本泰宏: 口腔顎顔面領域における ¹⁸F-FDG の非特異的集積. 第 74 回九州歯科学会 総会・学術大会, 九州歯科大学 (5 月 31、6 月 1 日), 2014.

20. 鬼頭慎司, 古賀博文, 田中達朗, 小田昌史, 若杉(佐藤) 奈緒, 西村 瞬, 松本(武田) 忍, 志岐一欣, 森本泰宏: 口腔領域における悪性腫瘍原発巣以外への非特異的な ¹⁸F-FDG 集積. 第 27 回口腔診断学会・第 24 回日本口腔内科学会合同学術大会, 九州大学 (9 月 18、19、20 日), 2014.

21. 森本泰宏, 松本 忍, 鬼頭慎司, 田中達朗, 小田昌史, 若杉奈緒, 西村 瞬, 古賀正浩, 村上慶太, 岩脇 梢, 内田朱美, 廣松辰巳, 志岐一欣: 九州歯科大学附属病院歯科放射線科における画像検査件数の推移. 日本歯科放射線学会第 34 回関西・九州合同地方会, 長崎大学 長崎国際ブリックホール (12 月 6 日), 2014.

〔図書〕(計 1 件)

Kito S, Koga H, Oda M, Tanaka T, Kodama M, Habu M, Miyamoto I, Kokuryo S, Yamamoto N, Matsumoto-Takeda S, Yoshiga D, Nishino T, Nishimura S, Yada N, Noriaki K, Matsuo K, Uehara M, Sasaguri M, Konoo T, Yoshioka I, Tominaga K, Morimoto Y: The important pitfalls in the diagnosis of cancer in the oral cavity using 18F-FDG-PET-CT in Horizons in Cancer Research; Nova Science Publishers, P. 85-96 (Chapter 6), 2015.

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小田 昌史 (Masafumi Oda)
九州歯科大学・助教
研究者番号：10638117

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()