

令和元年5月21日現在

機関番号：80126

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11671

研究課題名(和文) 顎骨骨髓炎における分子イメージングと炎症性サイトカインによる革新的診断・治療戦略

研究課題名(英文) Innovative diagnostic and therapeutic strategies with molecular imaging and inflammatory cytokines in osteomyelitis of the jaw

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) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は骨吸収抑制剤関連顎骨壊死(ARONJ)患者15例を対象に高気圧酸素療法(HBO)を行い、その前後で骨SPECTを撮像した。近年開発された骨SPECT定量解析ソフトウェアを用いて、SPECT画像を後方視的にソフトウェアを用いて定量解析を行った。結果、正常骨をコントロールとした計算式を用いることにより、補正SUV(Standardized uptake value)maxとMBV(Metabolic bone volume)を算出し、それぞれ症例間で比較が可能となった。HBOを含めた消炎治療の前後において症例全体の補正SUVmaxならびにMBVは有意に減少することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨シンチグラフィは古くから顎骨骨髓炎の診断にも使用されてきた。しかし、SUVのような客観的定量指標がなく、活動性の正確な評価や治療効果のモニタリングには不向きであった。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。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、ARONJの発生数も増加の一途をたどっている。本研究結果はARONJと併存する顎骨骨髓炎の重症度を正確に捉えたものであり、ARONJ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)：Fifteen ARONJ patients were enrolled in this clinical study. Each patient underwent SPECT before and after the hyperbaric oxygen therapy (HBO). Recently, the quantitative analysis using the standardized uptake value (SUV) has been applied to the bone SPECT because of the development of devices and software. We evaluate the usefulness of SUV evaluation in bone SPECT for the curative effect of osteomyelitis of jaw (OMJ) by comparing before and after the HBO retrospectively.

This is a first study applying SPECT quantitative analysis software to determine the curative effect of OMJ by comparing the states before and after antiphlogistic therapy including HBO. We proposed two equations for the adjusted SUVmax and threshold SUV to enable data comparisons between cases. The overall aSUVmax and MBV were significantly reduced after HBO, and all of the SPECT quantification data reflected the specific clinical findings.

研究分野：口腔外科

キーワード：顎骨骨髓炎 SPECT 定量解析 顎骨壊死

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 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、骨吸収抑制剤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剤関連顎骨壊死(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。骨シンチグラフィは古くから顎骨骨髄炎の診断にも使用されてきた。しかし、SUVのような客観的定量指標がなく、活動性の正確な評価や治療効果のモニタリングには不向きであった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、顎骨骨髄炎の活動性を骨 SPECT 定量解析ソフトウェアを用いて解析すること、得られた指標を universal なデータとして患者間で比較する方法を探ることである。

3. 研究の方法

我々は顎骨骨髄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) (cm<sup>3</sup>) の算出も可能である。

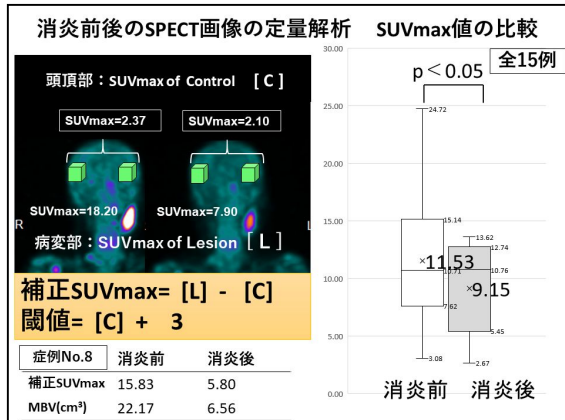
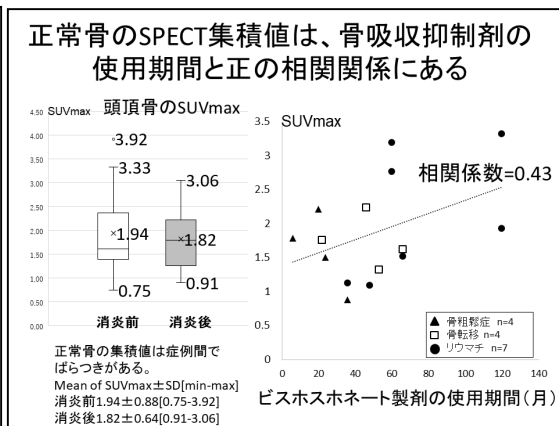
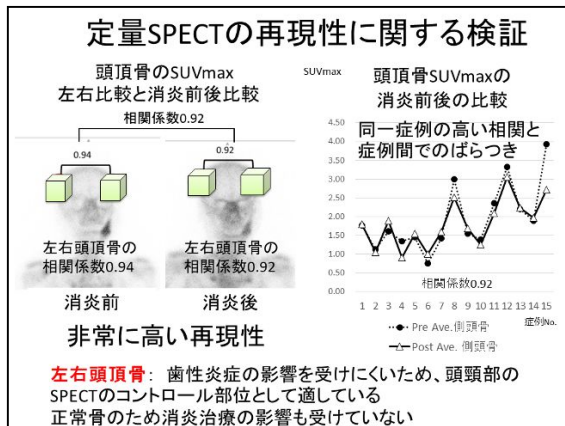
(1) 閾値の設定に先立ち、予備研究として正常骨(頭蓋骨)の SUVmax が歯原性感染症や HBO の影響を受けないか。左右の側性が存在しないか、骨吸収抑制剤の使用期間によって、正常骨も骨代謝に影響を受けないかを調査した。

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

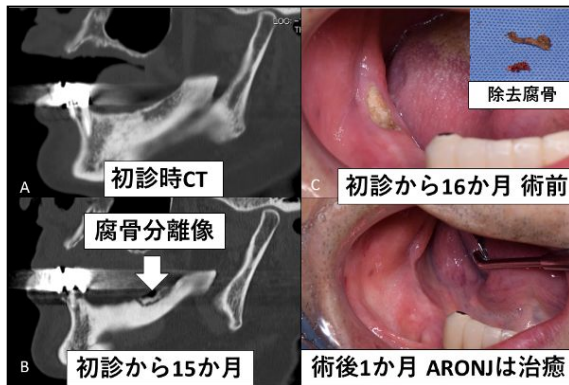
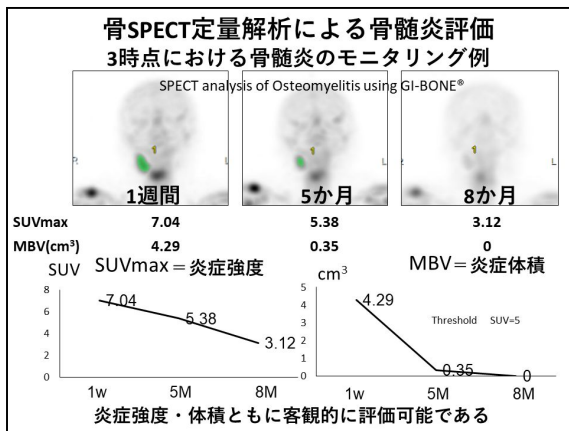
(3) また、北海道がんセンターの歯科口腔外科を受診した前立腺癌骨転移のためにゾレドロン酸を長期投与後に、下顎骨 ARONJ Stage2 に至った患者の消炎治療効果を SPECT 定量評価によるモニタリングを 3 時点で行った。

4. 研究成果

(1) ARONJ 患者 15 名を対象として GI-BONE®を用いた、画像解析を行った。その際生じた疑問が「画像解析データの再現性」と、「骨吸収抑制剤の使用期間によって、正常骨においても骨代謝に影響をうけないか」という 2 点であった。実際に各症例の頭頂骨(左右 2 領域)を正常骨として 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。骨シンチグラフィの定量解析は非常に再現性が高い検査手法であることが判明した。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、ビスホスホネート製剤の使用期間に応じて、頭頂骨の集積値が上昇していることが明らかになった(相関係数=0.43)。



(2) 本定量解析は非常に精度および再現性が高いことが判明した。また、正常骨(頭蓋骨)をコントロールとした計算式を用いることにより、補正 SUV 値を算出し、同様に正常骨をコントロールとした閾値設定により MBV も算出し、それぞれ症例間で比較を行った。HBO 前後において全体の補正 SUV ならびに MBV は有意に減少することが判明した。



(3) 症例は71歳の男性で、下顎右側歯肉の腫脹と疼痛を主訴に当科を受診した。前立腺がんの骨転移のため、ゾレドロン酸(4mg)を約2年にわたり、4週間毎に24回静脈内投与されていた。下顎右側臼後部に2か所、瘻孔と排膿を認め、また瘻孔周囲歯肉に強い腫脹と疼痛を認めた。右側下顎骨骨髄炎の診断のもと初診日よりアモキシシリンにて消炎を開始した。消炎開始後1週目には瘻孔周囲の腫脹はやや改善が認められ骨SPECTシンチグラフィを撮像した。その後8週間以上の骨露出を認めたため、下顎右側の骨吸収抑制剤関連顎骨壊死(ARONJ) Stage2と診断した。5か月後、8か月後にも骨SPECTシンチグラフィ撮像し、その経過についてGI-BONE®にて解析をおこなったところ、SUVmax、Metabolic bone volume(MBV)共に著明な改善が認められた。また、初診から18か月のCTにて腐骨の分離像が認められたため、局所麻酔下、腐骨除去を施行した。瘻孔は消失し、ARONJは寛解に至った。

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。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、ARONJの発生数も増加の一途をたどっている。本研究結果はARONJ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、ARONJ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)

秦 浩信 北尾友香、骨SPECT定量解析ソフトウェアにより顎骨骨髄炎のモニタリングを行った1例、日本口腔科学会誌、査読有、Vol.68、No.1、2019、38-44

DOI: <https://doi.org/10.11277/stomatology.68.38>

Yoshimasa Kitagawa, Hironobu Hata, Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw(3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw, Japanese Dental Science Review Vol.55、No.1、2019、65-70 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.12.001>

北川善政 秦浩信、金原出版、臨床放射線、【薬剤関連顎骨壊死の画像診断 up to date】薬剤関連顎骨壊死のPET検査、Vol63、No10、2018、1071-1081

#### 〔学会発表〕(計6件)

秦 浩信、北尾友香 他、骨SPECT定量解析ソフトウェアGI-BONEにより顎骨骨髄炎のモニタリングを行った1例、第72回国立病院総合医学会、2018

秦 浩信 北尾友香 他、骨SPECTシンチグラフィ定量解析ソフトウェアによる骨髄炎の評価 (Evaluating osteomyelitis of the jaw using bone SPECT quantity analysis software)、第58回日本核医学会、2018

秦 浩信、浅香卓哉、大賀則孝 他、骨髄炎の新たな評価方法としての骨SPECT定量解析ソフトGI-BONEの有用性、第71回日本口腔科学会学術集会、2017

秦 浩信、骨SPECT定量解析ソフトGI-BONEによる顎骨骨髄炎の新たな画像評価の確立に向けて、第27回日本口腔内科学会/第30回日本口腔診断学会学術集会(ランチョンセミナー)、2017

秦 浩信、顎骨骨髄炎に対する骨SPECT定量解析ソフトGI-BONEの応用 第33回日本診療放

射線技師学術大会（ランチョンセミナー） 2017

秦 浩信、骨髓炎の新たな評価方法としての骨 SPECT 定量解析ソフト GI-BONE の有用性、第 71 回日本口腔科学会学術集会 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：北川善政

ローマ字氏名：(KITAGAWA Yoshimasa)

所属研究機関名：北海道大学・歯学研究院

部局名：口腔診断内科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00224957

研究分担者氏名：大賀則孝

ローマ字氏名：(OHGA Noritaka)

所属研究機関名：北海道大学・歯学研究院

部局名：口腔診断内科

職名：助教

研究者番号(8桁)：40548202

研究分担者氏名：佐藤 淳

ローマ字氏名：(SATO Jun)

所属研究機関名：北海道大学・歯学研究院

部局名：口腔診断内科

職名：講師

研究者番号(8桁)：60319069

研究分担者氏名：宮腰昌明

ローマ字氏名：(MIYAKOSHI Masaaki)

所属研究機関名：北海道大学・歯学研究院

部局名： 口腔診断内科

職名： 助教

研究者番号（8桁）： 90614933

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。