

平成 21 年 6 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19592188

研究課題名（和文）放射線性骨髄炎の早期診断支援システムの確立

研究課題名（英文）Establishment of early detection method of osteomyelitis.

研究代表者

鹿島 勇 (KASHIMA ISAMU)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：00130914

研究成果の概要：

放射線性骨髄炎は、放射線治療の後遺障害として数ヶ月から数年後に発症し、放射線性骨壊死を続発した場合には顎骨の連続離断を余儀なくされる事が多い。本研究では、パノラマエックス線画像を用いて放射線性骨髄炎の早期診断をおこなうための手法の検討をおこなった。その結果、エックス線画像情報から骨梁領域の抽出をおこなう画像処理を施すことによって、エックス線画像を視覚的に評価するよりも早期の診断が可能となった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：画像工学的研究、画像診断、骨粗鬆症の効果判定法の開発

科研費の分科・細目：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：歯科用エックス線撮影、放射線性骨髄炎、診断支援

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌は全癌の1%に満たないが、外科的治療による機能的・形態的障害はQOLを大きく低下させる。放射線治療はこれらの障害を最小限にし得る治療法であるが、治療によって放射線性骨髄炎を併発し、骨壊死にまで進展した場合には骨の連続離断を余儀なくされる。しかし、早い段階で放射線性骨髄炎の検出をおこない得た場合には、薬剤および高圧酸素療法などによって進展を阻止することも可能である。そこで、放射線治療後の患者に対して定期的に撮影されるパノラマエックス線写真を用いた骨髄炎の早期発見

手法の開発を着想した。

## 2. 研究の目的

本研究では、エックス線画像による顎骨の炎症性変化の早期診断を目的として研究をおこなった。

(1) 歯科用パノラマエックス線写真を用いて経時的な変化を検出する放射線性骨髄炎の早期診断支援システムを確立すること。

(2) 放射線性骨髄炎と同様に慢性炎症を呈するインプラント周囲炎の早期診断支援システムを確立すること。

### 3. 研究の方法

放射線性骨髄炎は臨床で用いられている直線加速放射線治療装置を用いて惹起させた。本研究は顎骨における変化の抽出を目的としているが、小動物を用いたモデルでは顎骨の経時変化を追跡し得ない。そこで、規格撮影が可能で経時的な評価をおこなう大腿骨遠位骨端部を用いた実験（同一個体の追跡）と、下顎摘出骨を用いた実験（群間比較）とに分けて検討をおこなった。

また、埋入操作時の骨の熱傷および細菌感染に起因すると考えられるインプラント周囲の骨髄炎についても、早期の検出による治療効果が高いため、同様の手法による早期診断の可能性を検討した。

#### (1) マウス大腿骨における実験

##### ①動物モデルの作製

15週齢雄マウスの片側大腿骨に対して、同じ幾何学的条件下で背側から直線加速放射線治療装置を用いてX線(6MeV、照射野15×15mm)を2Gy/day・5day/week、総線量70Gyまで照射した。

##### ②評価法

吸収線量30Gyの時点から1週間間隔でマイクロフォーカスX線撮影装置とイメージングプレートを組み合わせ、実験側とコントロール側を対象にデジタル拡大規格撮影を3ヶ月間おこなった。得られたX線画像情報はFCR5000MA(ピクセルサイズ50 $\mu$ m)を用いて読み取りをおこない、デジタル画像情報にたいして海綿骨の骨梁抽出をおこなった。各ステージの骨梁抽出画像はそのまま骨梁構造解析を行った。また、摘出骨の照射野に一致した部位の病理組織標本作製した。反対側を対照とした。

画像評価は、原画像の視覚評価および骨梁抽出画像の視覚評価でおこなった。また、骨形態計測的手法による定量評価をおこない、定量性についても評価した。さらに、オートラジオグラフィおよび病理組織学的所見を加え、病態の進行を評価した。

#### (2) マウス下顎骨における実験

##### ①動物モデルの作製

15週齢雄マウスの片側顎骨臼歯部に対して、大腿骨と同じ幾何学的条件下で背側から直線加速放射線治療装置を用いてX線(6MeV、照射野15×15mm)を2Gy/day・5day/week、プロトコルに定めた規定線量まで照射した。

総吸収線量はそれぞれ35、50、55および60Gyとした。

##### ②評価法

規定線量照射後に待機期間を経て、摘出した下顎骨に対してマイクロフォーカスX線撮影装置とイメージングプレートを組み合わせ、実験側とコントロール側を対象にデジタル拡大規格撮影をおこなった。得られたX線画像情報はFCR5000MA(ピクセルサイズ50 $\mu$ m)を用いて読み取りをおこない、骨形態計測法による骨梁構造解析を行った。また、照射野に一致した部位の病理組織標本作製した。反対側を対照とした。

また、屠殺前に99mTc注射を施し、オートラジオグラフィによる骨シンチグラフィ検査も施行した。

画像評価は、原画像の視覚評価および骨梁抽出画像の視覚評価でおこなった。また、骨形態計測的手法による定量評価をおこない、定量性についても評価した。さらに、オートラジオグラフィおよび病理組織学的所見を加え、病態の進行を評価した。

#### (3) 歯科用インプラント周囲炎の評価法の検討(基礎実験)

##### ①テストチャート画像の作製

エックス線投影画像上で、インプラント周囲の骨梁構造を変化させ、その変化を鋭敏に検出する形態計測パラメータの検討をおこなうために、構造がほぼ均一なヒト摘出腰椎の海綿骨2mm厚ブロックを5枚作製した。中央にインプラント体を重ね、骨ブロックを重ねることで骨梁構造を変化させたテストチャート画像を作製した。

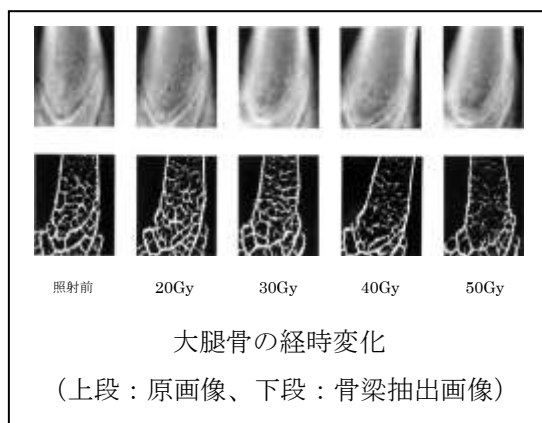
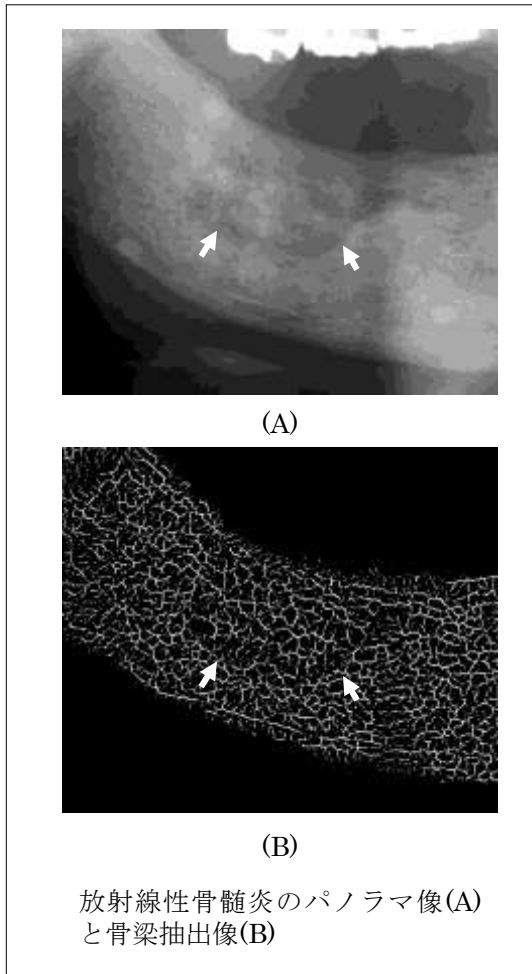
##### ②評価法

5種類の骨梁構造が異なる画像に対して、骨梁抽出の画像処理を行った後、骨構造解析的な手法により定量評価をおこなった。投影画像上の骨梁密度の変化を基準として、インプラント周囲の骨梁構造変化を鋭敏に検出し得るパラメータについて検討した。本実験は、インプラント周囲炎による骨の炎症性変化を骨梁構造の経時変化として検出することを想定したものである。

### 4. 研究成果

骨の炎症性変化は初期の段階において、びまん性の海綿骨破壊像を呈することが知られている。骨梁抽出処理によって海綿骨梁の抽出をおこなって視覚評価することにより、エックス線像の濃淡によらず炎症性変化を骨梁構造の変化として早期にとらえることが可能であった。また、これを骨形態計測的手法によって定量評価することにより、変化量を客観評価することが可能であった。インプラント

周囲炎の場合でも、同様の变化を認めることが臨床的に確認されているが、この場合、骨髓炎と比較するときわめて局所的な変化となるため、定量評価のためには最適な評価パラメータの検討が必要であった。



#### (1) マウス大腿骨における実験

大腿骨におけるX線像による視覚評価の結果として、50Gy相当照射時まで原画像上では可視的な変化を認めなかった。一方、骨梁抽

出画像上では、40Gy相当照射時から明かな変化を呈した。

一方、骨構造解析による定量評価の結果として、36Gyから構造パラメータに変化傾向を認めた。そして、40Gyから骨梁密度(BV/TV)に関して有意差を認めた。X線照射終了4週間まで1週間毎の経時的な単純X線撮影を行い、骨梁構造の解析を行ったが構造の改善効果は認められなかった。照射後4週後の病理切片(HE像)では骨梁の断片化が認められ、著明な炎症細胞浸潤を認めた。さらに、<sup>99m</sup>Tcによるオートラジオグラフィの結果として、20Gy相当からバックグラウンドとの間に差を生じた。オートラジオグラフィについては個体数がないため定性的評価とした。

#### (2) マウス下顎骨における実験

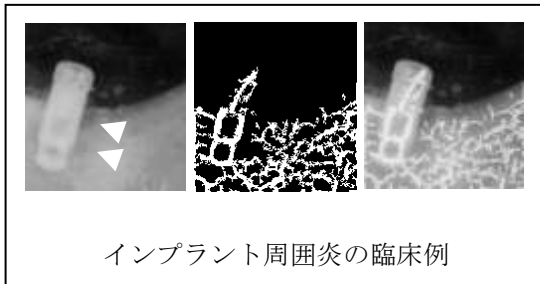
下顎骨におけるX線像による視覚評価の結果として、60Gy相当照射時まで原画像上では可視的な変化を認めなかった。一方、骨梁抽出画像上では、55Gy相当照射時から明かな変化を呈した。

一方、骨構造解析による定量評価の結果として、36Gyから骨梁密度(BAr/TAr)に関して構造パラメータに有意な変化を認めた。以後、60Gy相当照射群では、骨微細構造解析の結果に加え、NdNd/TArやN.Nd/TarなどのNode-strat解析結果においても有意な差を生じていることが確認された。照射後4週後の病理切片(HE像)では骨梁の断片化が認められ、著明な炎症細胞浸潤を認めた。さらに、<sup>99m</sup>Tcによるオートラジオグラフィの結果として、30Gy相当照射時からバックグラウンドとの間に差を生じた。

以上(1)、(2)の結果から、照射後の早い段階から、骨内の炎症性変化は惹起されているものの、これをエックス線の原画像上で視認できるようになるのは、その倍以上の線量の照射後であった。しかし、骨梁抽出画像の視覚評価を行うことによりこれより早期の検出を行い得た。また、下顎骨は大腿骨と比較して画像上での変化を検出しにくいことが示唆された。本研究では、マイクロフォーカスエックス線撮影装置による小動物の骨の拡大撮影をおこなった。本装置は一般の撮影装置と比較すれば鮮鋭度が高いが、小動物の拡大撮影と比較してヒトのエックス線写真はさらに鮮鋭度が高く、臨床応用時に本法による検出能は高まると推測される。また、広範囲にわたる照射野を一覧できるパノラマエックス線画像による評価を想定していたが、より精度の高い検出をおこなうために、口内法写真によ

る評価を行う必要性を示唆する結果であった。

### (3) 歯科用インプラント周囲炎の評価法の検討



歯科用インプラント周囲炎の評価法の検討の基礎実験では、骨梁面積の変化によって骨ブロックの重ね合わせによる変化を定量的に評価し得た。インプラント周囲に起こる局所的な炎症を骨梁構造の変化として抽出するための骨形態計測学的パラメータは、インプラントと接合する骨梁点数、およびインプラントと接合して他の骨梁とも接合する骨梁数をもっとも鋭敏で特異度が高く変化を検出した。

基礎実験の結果を臨床例に適用した結果、炎症性変化を認めている領域については骨梁構造が粗造化し、先のパラメータの値も低下していた。経時的に追跡したところ、パラメータ値の上昇とともに臨床的な動揺度は低下しており、定性的には本評価法が妥当であることを示唆する結果となった。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Hayashi K, Kaku Y, Kawamata R, Nakamura K, Sakurai T, Kashima I: Development of Computer-assisted Diagnosis Using Digital Radiography for the Evaluation of Dental Implant Osseointegration. Oral Science International. 5, 85-95, 2008. (査読あり)

〔学会発表〕(計3件)

林清信, 加来祐介, 中村貢治, 川股亮太, 櫻井孝, 鹿島勇: デジタルエックス線画像によるインプラント安定性評価のための Computer-assisted Diagnosis の開発. 第42回神奈川歯科大学学会総会. 神奈川, 2007年12月1日

加来佑介, 香西雄介, 川股亮太, 中村貢治, 櫻井孝, 鹿島勇: 下顎骨海綿骨変化モデルラットの作製. 第42回神奈川歯科大学学会総会. 神奈川, 2007年12月1日

川股亮太, 若尾博美, 鹿島勇: インプラントオッセオインテグレーション評価のためのコンピュータ診断支援システムの開発. 第62回日本口腔科学会総会, 福岡, 2008年4月17日

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

鹿島 勇 (KASHIMA ISAMU)

神奈川歯科大学・歯学部・教授

研究者番号: 00130914