

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：27102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22592096

研究課題名(和文) 口腔乾燥症の診断・治療のガイドライン構築に向けて

研究課題名(英文) The establishment of guidelines for diagnosis and treatment of xerostomia

研究代表者

田中 達朗 (Tanaka, Tatsuro)

九州歯科大学・歯学部・准教授

研究者番号：50326469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、これまでに開発してきたDynamic MR sialographyを口腔乾燥症患者、シェーグレン症候群患者、健常者ボランティアに対して施行し、味覚刺激後の唾液の流出パターンや反応時間などから、患者と健常者では異なる様相を呈することを示した。それに加えて、口腔乾燥症患者に対しての治療を行った患者から得られたDynamic MR sialographyの画像所見や唾液の流出パターンの差違を検討することで、その治療効果に相違があることを報告した。これによりDynamic MR sialographyのデータによる口腔乾燥症患者の治療の予後予測の可能性について示した。

研究成果の概要(英文)：We developed and clinically applied dynamic MR sialography as a new noninvasive diagnostic technique for the functional evaluation of salivary glands. We showed that dynamic MR sialographic images and data have a high potential as a diagnostic tool for Sjogren syndrome and xerostomia. In addition, we demonstrated that the high correlations were found between the changing ratio of the dynamic MR sialographic data, and improvement on clinical manifestations for dry mouth sensation after saline solution irrigation of the parotid glands and improvement of salivary flow rate in our study. We speculate that MR sialography could also predict the effectiveness of treatments for xerostomia other than the saline solution irrigation treatment.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：口腔乾燥症 唾液 MRI 診断 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・発音障害など、これを起因とする様々な疾患の原因ともなりうるということが報告されていた。しかしながら、口腔乾燥症の成り立ちは複合的であり、その診断基準に関しても曖昧なものが多かった。治療に関しても、個々の患者に対して主治医の判断により対処療法的に取り組んでいるという状態であった。よって、不快な症状に加え様々な疾患の原因となりうる口腔乾燥症の診断基準とその原因別の治療法の確立は急務であると考えた。

我々はこれ迄に 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に関しては様々な手法を開発・提案してきた。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、Dynamic MR sialography を開発してきた。そこで、我々が開発してきた MRI の撮像法を口腔乾燥症患者や唾液腺疾患を有する患者に応用することで、口腔乾燥症の病態の解明や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することを旨として研究を行ってきた。

2. 研究の目的

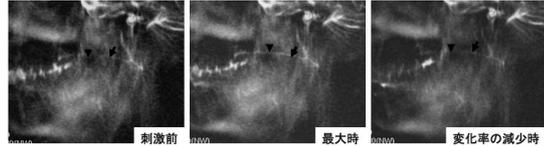
口腔乾燥症の病態解明、診断基準の確立を行い、その病態に応じた適切な治療法を確立することを目指して行った。

3. 研究の方法

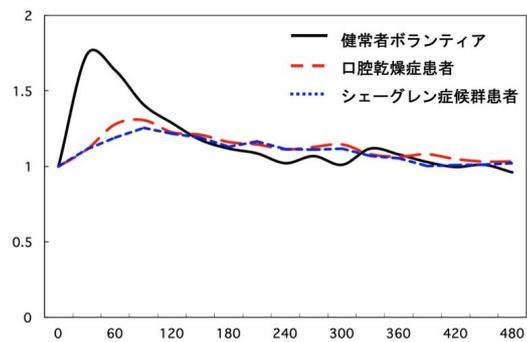
研究対象は研究の趣旨を説明し賛同して頂いたボランティアとした。なお、本研究は、厚生労働省より告示されている「臨床研究に関する倫理指針」の内容に該当するため、これらの指針に沿って、被験者の個人の尊厳及び人権の尊重とプライバシーの保護に十分留意して実施した。対象者に関しては全身の状態や使用薬剤、日常の生活習慣などについての問診を行った。同時に、我々がこれまで研究開発を行ってきた Dynamic MR sialography を撮像した。この手法としては、唾液腺の機能検査とし、クエン酸による味覚刺激を行い、刺激前と刺激直後から唾液腺管を MR sialography 30 秒ごとに連続撮像し唾液腺の描出を行った。撮像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。撮像後には得られた MR データを workstation 上で処理し、唾液腺管のみを描出した。描出された唾液腺管の面積を計測し、その面積の変化を時間経過ごとにグラフ化し時間-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。同時に、我々がこれまで開発してきた Dynamic MR sialography についても、今まで以上に高速かつ高解像度に撮影

出来るような手法の開発も行った。それに加え、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することで適切な治療法の選択基準の確立も試みた。

Dynamic MR sialography の画像



時間-検出可能唾液腺管曲線



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 の開発を行い、口腔乾燥症患者、シェーグレン症候群患者および健常者ボランティアに対して応用してきた。その結果として、左右の耳下腺、顎下腺の個々の機能評価出来るようにし、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、この撮像法を臨床的に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手法により、口腔乾燥症や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ては、MRI 検査が頻繁に用いられていることを考慮すると、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考えられる。

加えて、口腔乾燥症患者に対する唾液腺洗浄療法を行った患者から得られたデータより、クエン酸による味覚刺激後の反応が乏しい患者では、治療効果が得られにくいという

結果を示した。このことは、我々の開発してきた Dynamic MR sialography が、唾液腺洗浄療法の予後予測にも活用出来ることを示したものと考える。その他にも口腔乾燥症患者に対する薬物療法、唾液腺マッサージなどの様々な治療法との関連性も解析中である。今後も口腔乾燥症の治療法に即した診断手法の研究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 9 件)

1. 田中達朗, 鬼頭慎司, 若杉奈緒, 松本忍, 大塚 梢, 小田昌史, 森本泰宏: Dynamic MR sialography の臨床応用. 北九医工誌; 21: 18-21. 2011.

2. Oda M, Tanaka T, Kito S, Matsumoto-Takeda S, Otsuka K, Hayashi Y, Wakasugi-Sato N, Yoshioka I, Habu M, Kokuryo S, Kodama M, Nogami S, Miyamoto I, Yamamoto N, Ishikawa A, Zhang M, Matsuo K, Shiiba S, Seta Y, Yamashita Y, Takahashi T, Tominaga K, Morimoto Y: Magnetic resonance angiography with fresh blood imaging for identification of hemangiomas and blood vessels around hemangiomas in oral and maxillofacial regions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.

3. Yoshioka I, Tanaka T, Habu M, Oda M, Kodama M, Kito S, Seta Y, Tominaga K, Sakoda S, Morimoto Y: Effect of bone quality and position of the inferior alveolar nerve canal in continuous, long-term, neurosensory disturbance after sagittal split ramus osteotomy. J Craniomaxillofac Surg; 40: e178-183. 2012.

4. Yoshioka I, Tanaka T, Habu M, Oda M, Kodama M, Kokuryo S, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Seta Y, Fukudome Y, Tominaga K, Sakoda S, Morimoto Y: Criteria and limitations for selecting a sagittal split ramus osteotomy for patients with skeletal mandibular prognathism and open bite. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 115: 455-65. 2013.

5. Oda M, Tanaka T, Yamashita Y, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Nishimura S, Habu M, Kodama M, Uehara M, Kaneuji T, Kokuryo S, Miyamoto I, Yoshiga D, Seta Y, Tominaga K, Yoshioka I, Morimoto Y: Identification of peripheral vessels in oral and maxillofacial regions on magnetic resonance angiography obtained using a balanced steady-state free-precession sequence with a time-spatial labeling inversion pulse and using

fresh blood imaging. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 116: 791-7. 2013.

6. 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: predict the success of local anesthetic block after initial treatment by the carbamazepine? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 117:e15-21. 2014.

7. 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. 118: 490-496. 2014.

8. 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. 14: 124. 2014.

9. Oda M, Tanaka T, Habu M, Ono K, Kodama M, Kokuryo S, Yamamoto N, Kito S, Nao Wakasugi-Sato, Shinobu Matsumoto-Takeda, Shun Nishimura, Keita Murakami, Masahiro Koga, Takeshi Kaneuji, Daigo Yoshiga, Ikuya Miyamoto, Yoshihiro Yamashita, Yuji Seta, Shuji Awano, Izumi Yoshioka, Kou Matsuo, Kazuhiro Tominaga, Toshihiro Ansai, Kiyotoshi Inenaga and Yasuhiro Morimoto: Diagnosis and Prognostic Evaluation for Xerostomia Using Dynamic MR Sialography. Current Medical Imaging Reviews, 10, 84-94. 2014.

[学会発表](計 3 件)

1. 田中達朗, 鬼頭慎司, 小田昌史, 松本忍, 若杉奈緒, 大塚 梢, 林 祐樹, 深井康宏, 時津高俊, 志岐一欣, 森本泰宏: 口腔乾燥症唾液腺洗浄療法の予後予測における Dynamic MR sialography の有用性. 第 16 回日本歯科放射線学会臨床画像大会, 2011

2. Tanaka T, Yamamoto N, Kito S, Matsumoto-Takeda S, Wakasugi-Sato N, Otsuka K, Oda M, Imamura Y, Haraoka T, Ono I, Nishio Y, Miyamoto I, Yamashita Y, Takahashi T, Morimoto Y: Utility of

ultrasonography for diagnosis of stitch abscess after surgery of oral cancer. The 18th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, Hiroshima, Japan, 2011.

3. Tanaka T, Oda M, Kito S, Wakasugi-Sato N, Morimoto Y : Identification of peripheral vessels in oral and maxillofacial regions visualized by the Fresh Blood Imaging technique. ASIA-PACIFIC CONFERENCE in FUKUOKA 2013 International Symposium on Oral Education and Research in Kitakyushu. Kitakyushu Japan, 2013.

〔図書〕(計 1 件)

1. Yamashita Y, Yamamoto N, Tanaka T, Oda M, Miyamoto I, Yoshiga D, Nogami S, Kito S, Wakasugi-Sato N, Matsumoto-Takeda S, Ishikawa A, Matsuo K, Koga H, Ozeki S, Takahashi T, Morimoto Y: Clinical applications of robotic image-guided fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent oral squamous cell carcinoma patients who cannot undergo surgery in Oral Cancer: Symptoms, Management and Risk Factors. 269-284. Nova Science Publishers, 2013.

〔産業財産権〕

なし

〔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・准教授

研究者番号 : 50326469

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし