

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592835

研究課題名(和文) 近赤外線、MRI、超音波を用いたシェーグレン症候群の非侵襲的画像診断法の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive image diagnosis of Sjogren's syndrome using near-infrared spectrometer, MRI and sonography

研究代表者

吉野 真弓(清水真弓)(Yoshino (Shimizu), Mayumi)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50253464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：シェーグレン症候群の非侵襲的画像診断法の確立を目標に基礎研究を行った。近赤外線組織酸素モニターで酸刺激後の耳下腺には酸素化ヘモグロビンの上昇傾向が認められたが、超音波像上の損傷程度との関連は認められず、同一患者内での傾向の不一致も認められた。またMRIではmotion sensitized driven equilibrium (MSDE)法を応用したが、画像に有意な差は認められなかった。従来法の唾液腺シンチグラフィのダイナミックカーブ分析では、顎下腺で全ての計測項目に患者群と非患者群に有意差を認め、顎下腺の値を基準に診断基準を作成する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We performed an experimental study for establishing non-invasive image diagnosis of Sjogren's syndrome (SS). The tendency of an elevation of oxy-hemoglobin after acid stimulation was observed using near-infrared spectrometer in the parotid glands. However, it did not correlate with the degree of gland damage. Moreover, we could not obtain similar results even in the same patients. Motion sensitized driven equilibrium (MSDE) method on MRI could not offer better images. Dynamic curve analysis on the conventional salivary gland scintigraphy showed significant differences between SS and non-SS in every calculated value in the submandibular glands. Therefore, diagnostic criteria on salivary gland scintigraphy should be established based on the values in the submandibular glands.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：近赤外線 MR-sialography 超音波 唾液腺シンチグラフィ シェーグレン症候群 非侵襲

## 1. 研究開始当初の背景

シェーグレン症候群の厚生労働省診断基準のうち、唾液腺の画像検査としては唾液腺造影と唾液腺シンチグラフィーが採択されている。しかしながら、唾液腺造影は感度や特異度は高いが侵襲的であり、唾液腺シンチグラフィーは感度・特異度がやや低い上に、簡便とも言い難い。また、両法とも被曝を伴う欠点がある検査法である。それで近年、MR-sialographyや超音波診断法 (Shimizu et al, 2006, 2008) といった非侵襲的なシェーグレン症候群の画像診断法が研究されている。これらは正診率が唾液腺シンチグラフィーより上であるが、初期変化の検出に関しては唾液腺造影には及ばず、未だ唾液腺造影に置き換わるに至っていない。この原因として、以下のことが考えられる。

(1)MR-sialographyはT2強調画像のパラメータを強くしたHeavy T2の像を中心に撮像されているため、血流信号も同時に増強されてしまう。よって、シェーグレン症候群初期に現れる末梢導管の微細な変化は検出されにくい。  
(2)超音波検査は撮像と診断が術者に大きく依存し、他の検査と比較して客観性に乏しい。  
(3)これらの検査はいずれも診断をつけるための初回検査として施行され、反復されない。よって個体差の大きい横断的なデータの集約しかできず、診断能向上に結びつかない。これらの原因を改善することができれば、シェーグレン症候群の非侵襲的画像診断の診断能の向上と普及が期待できると考えられた。

## 2. 研究の目的

上記の問題点を補う、近赤外線組織酸素モニタ併用超音波診断、MRI 診断が中心の、シェーグレン症候群の非侵襲的な画像診断法の確立を目的とした。近赤外線組織酸素モニタにより組織損傷程度を数値化し、客観性が脆弱な超音波検査を補完する。またMRIでは従来のMR-sialographyにMSDE法を応用し、血流信号の抑制により末梢導管拡張の描出能向上を図る。これらの非侵襲的な画像診断法でシェーグレン症候群の同一患者の治療経過を、縦断的に画像化することにより臨床経過と対比し、診断精度の向上を試みることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)近赤外線組織酸素モニタによる唾液腺の診断

上記でMRの通常撮像セットを行った患者群約20名、MSDE法を応用した患者群約20名に、携帯型近赤外線組織酸素モニタを、まず単独で耳下腺・顎下腺に応用する。無刺激での部位別測定、酸刺激前後の部位別測定を行う。

同じ患者群に、次に超音波撮像を行う。超音波単独、近赤外線組織酸素モニタ単独、両検査併用の場合の正診率を算出する。

### (2)Motion sensitized driven equilibrium (MSDE) 法の応用

まず、通常のT1強調、T2強調画像、MR-sialographyでのシェーグレン症候群の正診率を20例程度の患者で算出する。その後、ボランティアの協力のもと、MR-sialographyにMSDE法を応用する。この撮像法は当施設では腹部に既に応用されている撮像法である (Nagao et al, 2011)。種々の撮像条件を変化させ、最適化を図る。最適化の後、患者にMSDE法を応用し、正診率を20例程度の患者で算出し、上記と比較する。

## 4. 研究成果

### (1)近赤外線組織酸素モニタによる唾液腺の診断

2社の近赤外線組織酸素モニタをテストし、絶対値で組織酸素濃度を評価することができ、Omegawave社の装置を購入した。まず、正常者での基礎データ取得を行った。顎下腺ではばらつきが大きい、酸刺激後の耳下腺には酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) の上昇傾向が認められた。

次に13名のシェーグレン症候群患者のデータ取得を行った。正常者同様、酸刺激後の耳下腺にはOxy-Hbの上昇傾向が認められたが、同一患者の複数回施行で違う傾向が認められたり、超音波像上の損傷程度との関連は認められないなど、唾液腺の組織損傷程度の数値化において、有効な手段とは言えないことが判明した。

### (2)Motion sensitized driven equilibrium (MSDE) 法の応用

Motion sensitized driven equilibrium (MSDE) 法の応用に先立ち、MR-sialographyを行った。同法に関しては当施設では経験がなかったため、他施設のプロトコルを参考に改良を加え、撮像した。MR-sialographyのプロトコルが定まった後、MSDE法を試行したが、施行前画像、施行後画像に有意な差は認められなかった。

### (3)唾液腺シンチグラフィーの診断基準の検討

#### 正常値の検討

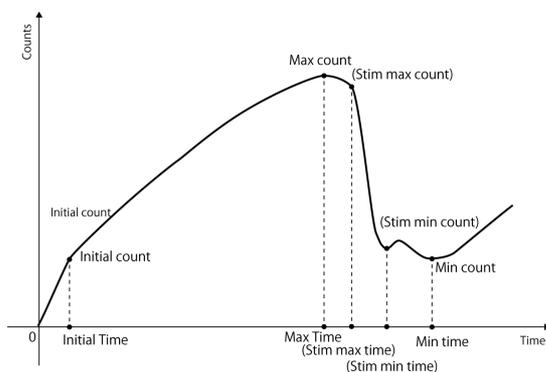
非侵襲的なMRIや超音波検査と比較する現行のシェーグレン症候群の画像検査、唾液腺造影、唾液腺シンチグラフィーのうち、明確な基準のない唾液腺シンチグラフィーに関して診断基準の検討を行った。シンチグラフ

ィーにおける正常群のデータがないことが問題点として上げられたため、まず正常値の検討を行った。甲状腺腫瘍の RI 治療前の患者群（唾液腺は正常）を正常群として、シェーグレン症候群を疑ったが否定された群（Non-SS 群）との比較を行った。耳下腺では正常群と Non-SS 群に最大カウント数や排泄率において差異が認められた（正常群 < Non-SS 群）が、顎下腺には差異は認められず、排泄試験に関して反応を示さない症例を除外した顎下腺の Non-SS 群は正常群を代用できるのではないかと考えられた。

後日、上記の正常群には甲状腺腫瘍による唾液腺の機能低下の存在が判明し、正常群としての適正が疑問視された。正常群に関しては再検討の必要があると考えられた。

#### ダイナミックカーブの半定量解析

シェーグレン症候群を疑ってシンチグラフィを行った症例を、確定診断がついた群（SS 群）と否定された群（Non-SS 群）に分け、それぞれについてダイナミックカーブの半定量解析を行い、取込率、最大集積、排泄率、排泄速度、取込速度について比較した。図 1 にダイナミックカーブにおける計測点を



示す。

図 1 ダイナミックカーブにおける計測点

排泄率、排泄速度とも全体の最大値（Max count）最小値（Min count）を用いるより、刺激時の slope での最大値（Stim max count）最小値（Stim min count）を用いた方が、SS 群と Non-SS 群間の有意差が大きかった。

SS 群と Non-SS 群間に有意差が認められた項目は、耳下腺では最大集積、排泄率、排泄速度であったが、顎下腺ではすべての項目で有意差が認められた。

唾液腺シンチグラフィでは SS の所見は顎下腺に強く反映されることが示唆された。従って、顎下腺の値を基準に診断基準を作成する必要があると考えられた。

#### 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 1 件)

Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T, Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients, *Mod Rheumatol*, 査読有, 23(2), 2013, 219-225, doi: 10.1007/s10165-012-0812-9.

〔学会発表〕(計 9 件)

森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、中村 誠司、ドライマウスならびに関連疾患の診断基準の up to date, 第 11 回九州シェーグレン症候群研究会, 2012.5.2, 福岡.

清水 真弓、岡村 和俊、吉浦 一紀、シェーグレン症候群の検出のための唾液腺シンチグラフィにおける正常像の検討、日本歯科放射線学会第 51 回九州・第 55 回関西合同地方会, 2012.12.8, 福岡.

Shimizu M, Okamura K, Abe K, Moriyama M, Ohyama Y, Nakamura S, Yoshiura Y, Imaging diagnosis for Sjogren's syndrome by scintigraphy - Comparison with sonography and sialography -, 12th International Symposium on Sjogren's Syndrome, 2013.10.10-12, Kyoto, Japan.

清水 真弓、IgG4 関連涙腺唾液腺疾患とシェーグレン症候群の画像診断、第 13 回九州シェーグレン症候群研究会, 2014.5.24, 福岡.

大山 順子、吉川 浩世、山田 朋弘、清水 真弓、森山 雅文、古川 祥子、中島 寅彦、清島 保、森 悦秀、両側耳下腺、口唇腺に MALT リンパ腫を発症したシェーグレン症候群の 1 例、第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会, 2014.9.10, 長崎.

大山 順子、吉川 浩世、山田 朋弘、清水 真弓、森山 雅文、古川 祥子、清島 保、森 悦秀、シェーグレン症候群を背景とした耳下腺、口唇腺 MALT リンパ腫の 1 例、第 24 回日本口腔内科学会, 2014.9.19, 福岡.

清水 真弓、IgG4 関連涙腺唾液腺炎 (IgG4-DS) とシェーグレン症候群 (SS) の各種モダリティにおける診断精度の検討、第 34 回日本画像医学会, 2015.2.27-28, 東京.

清水 真弓、岡村 和俊、木瀬 祥貴、竹下 洋平、古橋 寛子、Warangkana Weerawanich、森山 雅文、大山 順子、古川 祥子、中村 誠司、吉浦 一紀、IgG4-DS の各種画像診断における診断精度の検討 - SS との鑑別を中心に -、第 8 回 IgG4 研究会 2015.3.21、福岡。

清水 真弓、Warangkana Weerawanich、徳森 謙二、岡村 和俊、吉浦 一紀、唾液腺シンチグラフィ定量解析によるシェーグレン症候群の診断、NPO 法人日本歯科放射線学会 第 56 回学術大会 2015.6.5-6、仙台。

〔図書〕(計 3 件)

森山 雅文、中島 衡 編、メディカルレビュー社、「見逃すと怖い膠原病 Q&A100」、2014、80-81 頁。

森山 雅文、中村 誠司、後閑 武彦 編、金原出版株式会社、「臨床放射線 第 59 巻第 8 号 8 月号、特集：唾液腺の IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群を取り巻く新しい概念と画像診断」、ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群の新しい理解、2014、1033-1043 頁。

清水 真弓、後閑 武彦 編、金原出版株式会社、「臨床放射線 第 59 巻第 8 号 8 月号、特集：唾液腺の IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群を取り巻く新しい概念と画像診断」、IgG4 関連涙腺唾液腺炎とシェーグレン症候群の画像診断 各種モダリティにおける画像診断、2014、1056-1065 頁。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉野(清水)真弓 (YOSHINO (SHIMIZU), Mayumi )

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50253464

(2)研究分担者

河津 俊幸 (KAWAZU, Toshiyuki )

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20294960

岡村 和俊 (OKAMURA, Kazutoshi )

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：20346802

大山 順子 (OHYAMA, Yukiko )

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：70294957

森山 雅文 (MORIYAMA, Masafumi )

九州大学・歯学研究院・助教

研究者番号：20452774

阿部 光一郎 (ABE, Koichiro )

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00380387

(平成 24 年度)

馬場 真吾 (BABA, Shingo )

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：80380450

(平成 25-26 年度)