

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592977

研究課題名(和文)びまん性硬化性下顎骨骨髓炎に対する新たな非侵襲的診断法と治療法の開発

研究課題名(英文) Novel noninvasive diagnostic and therapeutic strategy for diffuse sclerosing osteomyelitis of mandible

研究代表者

山崎 裕 (YAMAZAKI, YUTAKA)

北海道大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90250464

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：びまん性硬化性下顎骨骨髓炎は、病因が未だ不明で根治的治療法が確立されていない難治性骨髄炎である。現在、最も有効な治療法は、早期に診断を下し既存の治療法を避けて、ビスフォスフォネート製剤を投与することである。本研究の目的は、FDG-PET/CTと3-phase骨シンチを用いて他の骨髄炎と鑑別できるようなびまん性硬化性骨髄炎の特徴を検索することである。他の骨髄炎に比しFDG-PETのSUVmaxは有意に低く、3-phase骨シンチの血液プール相と骨相では高い集積が認められた。これらの結果から、この2つの画像検査の組み合わせは、びまん性硬化性下顎骨骨髓炎の鑑別診断に有効であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible has been considered an intractable disease of unknown etiology and no curative treatment. At present, most effective treatment of DSO is to perform diagnosis as soon as possible, and to administer bisphosphonates without conventional therapy. The purpose of this study was to appraise the value of FDG-PET/CT and 3-phase bone scintigraphy in differentiation of DSO from other osteomyelitis of jaws. DSO has unique characteristics of lower FDG uptake and higher pool and static images. These results suggest that FDG-PET combined with 3-phase bone scintigraphy could be clinically useful for the differentiation of DSO from other osteomyelitis of jaws.

研究分野：医歯薬学

キーワード：骨髄炎 びまん性硬化性下顎骨骨髓炎 骨シンチ ビスフォスフォネート製剤 FDG-PET

1. 研究開始当初の背景

(1) びまん性硬化性下顎骨髄炎 (Diffuse Sclerosing Osteomyelitis of Mandible: 以下 DSO) は、病因が未だ不明で根治的治療が確立されていない難治性疾患である。DSO 以外の下顎骨髄炎が、細菌感染による炎症性疾患であるのに対し、DSO は無菌性の骨髄炎である。そのため、高度の腫脹や疼痛が出現しても、膿瘍形成や排膿、腐骨形成などは認めず、病理組織学的にも、非特異性の慢性炎症像しか認めないため、診断がなかなかつけられず、患者は頑固な疼痛に長期間悩まされ続け、NSAIDs が年単位で投与されてもコントロールはつかず、患者の QOL は著しく低下する。この間、抗菌薬の長期間投与や、高気圧酸素療法、外科的消炎術が繰り返し施行され、症状は発作と緩解を繰り返し病変の一時的寛解は得られても、完全制御は困難である。(Yamazaki Y, et al. OOOOE, 104:67, 2007)。上記のように DSO は診断困難なため依然として骨シンチの骨相の集積だけを基に顎骨離断を施行する施設がある。現在、DSO に対し最も有効な治療法は、ビスフォスフォネート (以下 BP) 製剤 (Kuijpers SCC, J Craniomaxillofac Surg 39:65, 2011) だが、BP 製剤は再燃の問題はあるものの、投与後、1~2 日でほとんどの症例で劇的な除痛効果が得られ、長年の NSAIDs の投与から解放され画像所見も改善する。したがって早期に診断を下し、無効な外科的治療を避けて、BP 製剤を投与することが患者にとって最善の治療法になる。



(2) DSO の診断基準には、末井らの報告 (広島歯誌 27:426, 1995) があり、画像所見で、骨の萎縮とそれに伴う骨の変形を挙げているが、初期病変の段階では、これらの変化は認められない。前述のように病理組織検査は非特異的な慢性炎症像を呈するし、血液検査では炎症所見に乏しく DSO に特異的なマーカーは今のところ見当たらない。

(3) DSO の治療に使用される BP 製剤は、現在、一般に注射剤のアレンドロネートの点滴投与が行われているが、一時的には著効を示しても多くの症例で数か月から数年の間に再燃が認められるため、繰り返しの投与が行

われている。しかし、注射薬のため回数が多くなると、BP 関連顎骨壊死 (以下 BRONJ) のリスクが懸念され、より安全な投与間隔の基準が求められているが未だ確立されていない。近年、DSO に類似した骨病変と関節病変、皮膚病変を有する SAPHO 症候群というリウマチ性疾患に対し、生物学的製剤である TNF- 阻害薬が投与され、その有用性が報告された (Eleftheriou D, et al. Rheumatology 49:1505, 2010)。DSO は近年では、autoinflammatory disease とも考えられており、TNF- が過剰に産生され炎症を惹起している可能性がある。したがって TNF- 阻害薬は BP 製剤とは異なり、DSO に対しより根治的に近い効果をもたらす可能性がある。

2. 研究の目的

診断・治療法が確立されておらず、また疾患概念の統一もされていない難治性疾患である、DSO に対し、

(1) 3phase 骨シンチ、FDG-PET、CT、MRI を中心にした非侵襲的画像検査所見より、他の下顎骨髄炎との鑑別点を検索し、早期診断が可能な診断基準を構築すること。

(2) さらに治療法として、抗菌薬や外科的治療に抵抗性を示す本疾患に対し、現在唯一有効とされるビスフォスフォネート製剤は、頻回投与により顎骨障害の危惧があるため、代わって生物学的製剤の腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害薬の有効性を検証すること。

3. 研究の方法

(1) 対象：当科で経験した DSO 並びに難治性の下顎骨髄炎症例として、BRONJ、ORN (放射線性)、歯性 (Odont) の 3 種の骨髄炎。

(2) 方法：画像検索として、FDG-PET、3phase 骨シンチ、CT を撮影した。

FDG-PET: SUVmax と集積の範囲

3phase 骨シンチ

- ・1st 動脈相: 骨や軟組織の急性炎症反応を描出

- ・2nd 血液プール相: 軟組織の炎症反応を描出

- ・3rd 骨相: 骨の改造反応を描出

3 相それぞれについて 4 段階に Grading (Grade0~3)。

CT: 下顎管と軟組織の所見

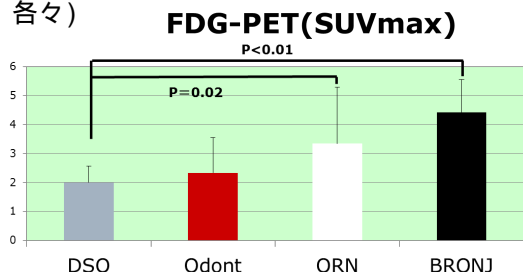
4. 研究成果

(1) 研究期間中に検索可能であった症例は DSO: 10 例 (男 2 例、女 8 例、平均年齢 57 歳)、BRONJ: 8 例 (男 1 例、女 7 例、平均年齢 80 歳)、ORN: 14 例 (男 12 例、女 2 例、平均年齢 66 歳)、Odont: 16 例 (男 10 例、女 6 例、平均年齢 55 歳) であった。

(2) FDG-PET の SUVmax

DSO: 1.99 ± 0.56 、BRONJ、Odont: 2.33 ± 1.21 、ORN: 3.34 ± 1.95 、BRONJ: 4.42 ± 1.13 であり、

DSO の SUVmax は、ORN や BRONJ の SUVmax に比し有意に低値であった ($p = 0.02$, $p < 0.01$ 各々)



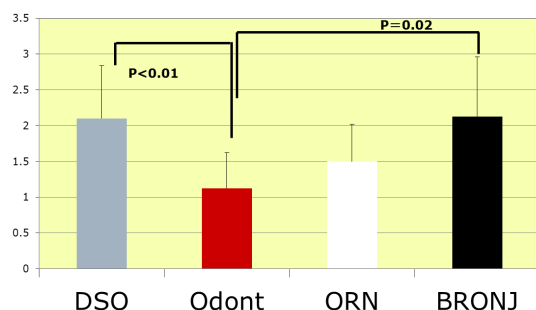
(3) 3phase 骨シンチ

動脈相：DSO, Odont, ORN は低値を示したが BRONJ は他の 3 つに比し有意に高かった。

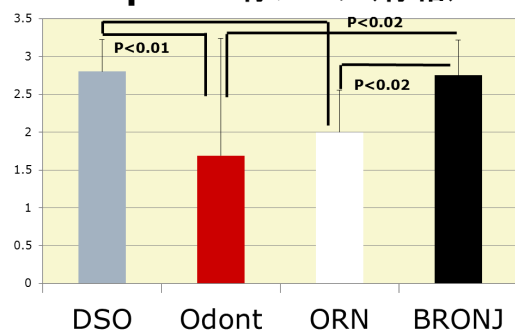
血液プール相：DSO は Odont より 有意に高い集積を認めた ($p < 0.01$)。

骨相：DSO は Odont や ORN に比し有意に高い集積を認めた ($p < 0.01$)

3-phase骨シンチ(血液プール相)



3-phase骨シンチ(骨相)



(4) CT

DSO 症例において下顎管の拡大傾向、咀嚼筋の腫大等の軟組織病変を認める症例を認めたとが明らかな傾向ではなかった。

(5) 治療としての TNF - 阻害薬投与

DSO の他にリウマチ疾患や乾癬を合併している症例は研究期間内には認めず、TNF- 阻害薬の DSO に対する有効性は検索できなかった。

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 1 件)

北川善政、秦 浩信：顎骨疾患における

核医学応用の可能性、PET journal 22: 10-12, 2013. 査読なし

[学会発表](計 3 件)

浅香卓也, 秦 浩信, 宮腰昌明, 佐藤 明, 佐藤 淳, 北川善政: FDG-PET を用いたビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対する高圧酸素療法の有効性の評価. 日本口腔外科学会総会学術大会, 2014 年 10 月 17 日, 幕張メッセ国際会議場(千葉県・千葉市)

Kitagawa Y, Asaka T, Hata H, Sato J, Yamazaki Y, Okamoto S, Hattori N, Shiga T, Tamaki N: FDG-PET and 3-phase bone scintigraphy to differentiate diffuse sclerosing osteomyelitis from other refractory chronic osteomyelitis of jaws. Society of Nuclear Medicine 60th Annual Meeting, 2013 年 6 月 10 日, Vancouver, Canada.

Kitagawa Y, Kyan-Onodera, Yamazaki Y, Hata H, et al: Role of FDG-PET in evaluating different 4 types of chronic osteomyelitis of jaws in combination with 3-phase bone scintigraphy. Society of Nuclear Medicine 59th Annual Meeting, 2012 年 6 月 11 日, Miami, USA.

[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:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 裕 (YAMAZAKI YUTAKA)

北海道大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：90250464

(2)研究分担者

北川 善政 (KITAGAWA YOSHIMASA)

北海道大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00224957

秦 浩信 (HATA HIRONOBU)

北海道大学・大学院歯学研究科・助教

研究者番号：70450830

(3)連携研究者

なし