

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463011

研究課題名(和文) 口腔外科疾患に対する骨シンチグラフィ定量評価システムの開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development and clinical application of the bone scintigraphy quantitative evaluation system for oral and maxillofacial diseases

研究代表者

大林 由美子 (Ohbayashi, Yumiko)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：10284374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は各種口腔外科疾患に対する骨シンチグラフィの定量的評価法の開発を目指し、口腔外科疾患の診断および評価の精度の向上を図る事を目的とした。定量化は骨シンチグラフィにおけるピクセル値を正規化した値としてBone Uptake Value (BUV)を算出し定量化した。これにより急激に増加している骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ)の原因薬剤のひとつであるビスフォスフォネートの長期投与により顎骨の骨代謝活性が亢進することを証明したことで、骨シンチグラフィ定量評価がARONJ発生のメカニズムに関与することが示唆された。またARONJの予測因子および治療経過の指標として有用であることが解明した。

研究成果の概要(英文)：Our primary objectives were to (1) develop a quantitative analysis of bone scintigraphy images for various oral surgical diseases and (2) improve the accuracy of the diagnosis and evaluation of oral surgical diseases. We quantified bone scintigraphy images using a value we termed the 'bone uptake value (BUV),' calculated as the bone accumulation of radiopharmaceuticals, by correcting each pixel value of bone scintigraphy. The results of this quantification demonstrated that a long-term administration of bisphosphonate, one of the causative agents of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ), increases the bone metabolic activity of the jaw. Our present findings indicate that the quantitative analysis of bone scintigraphy images described herein can be used to elucidate the mechanism underlying the occurrence of ARONJ. Our results also clarify that results of this quantitative analysis would be useful as a predictor and an indicator of the treatment course of ARONJ.

研究分野：口腔外科

キーワード：骨シンチグラフィ 定量化 口腔外科疾患 Bone Uptake Value (BUV)

1. 研究開始当初の背景

骨シンチグラフィは悪性腫瘍の骨転移、骨折、骨髄炎などの骨・軟部組織領域の核医学検査として日常診察に欠かせない。口腔外科領域の疾患においても、骨シンチグラフィは診断、治療の経過等に多用されている。骨シンチグラフィの長所は骨代謝の状態を反映し、骨病変を早期にとらえることが可能であるだけでなく1)、全身骨のイメージの取得が可能であり、異常部の認識が容易で、被曝線量の増加を伴わずに多方面からの情報が取得できる。一方短所は、集積が疾患特異的でないため、これまでは集積の有無による定性的診断法にとどまり、定量的に診断することが困難であった。

これに対し近年、骨シンチグラフィの定量評価に向けた検討が始まった。これまでに悪性腫瘍の骨転移や骨粗鬆症等における定量化が試みられ、患者間や患者内における治療効果の客観的な指標として、また骨代謝マーカーに代わるものとしての有用性が示唆されている2-5)。これらは研究段階の定量評価であり、実際の臨床に簡便に定量評価をすることは困難で、現時点では骨シンチグラフィ診断支援ソフト BONE NAVI が現段階で臨床応用されている。しかしこの BONE NAVI は主に転移性骨腫瘍の診断に使用されており、口腔外科領域の複雑な構造の異常を検出することが困難である。研究開始当初は口腔外科領域での骨シンチグラフィ定量化を臨床応用できる研究はなかった。

Bone Uptake Value(以下 BUV)は骨シンチグラフィ定量ソフト検討会と富士フィルム RI ファーマ株式会社が共同開発した骨シンチグラフィを定量化するためのソフトウェアである。これは骨シンチグラフィ全身像における骨集積カウントを投与量および体重で正規化した値として Bone Uptake Value(BUV)を算出する。しかし、この BUV ソフトウェアは開発段階で、これまでに必ずしも全ての口腔外科疾患の病態が定量評価できるわけではないことをつきとめている。そのため本研究により各種口腔疾患の評価に最適な骨シンチグラフィの定量評価システムが開発されれば、口腔癌骨転移、顎骨骨髄炎、さらにビスフォスフォネート関連顎骨壊死などの、より正確で詳細な画像診断が可能となる。

2. 研究の目的

本研究では各種口腔外科疾患に対する骨シンチグラフィの定量的評価法の開発を目指し、口腔外科疾患の診断および評価の精度の向上を図ることを目的とした。

具体的には1)この BUV ソフトウェアの欠点は骨シンチグラフィ全身像でなければ解析できず、また関心領域の平均値しか BUV を計測できないことがあげられる。本研究ではまず富士フィルム RI ファーマと共同し、ソフトウェアを改良し、まず頭頸部を中心と

した画像からの解析を可能にし、関心領域内の平均 BUV、BUV の最高値を計測できるように改善する。また、関心領域が1か所しか設定できず、複数の関心領域を設定したい場合には同じ定量測定操作を複数回行わないといけないため、同時に複数の関心領域を設定できるように改良を加える。2)改良した BUV データを蓄積し、近年急激に増加している骨吸収抑制薬関連顎骨壊死(ARONJ)の予測因子として、また治療経過において骨シンチグラフィ定量評価が有用であるかどうかの検証を明らかにする。またビスフォスフォネート(BP)長期使用により ARONJ に加え非定形大腿骨骨折(AFF)リスクが高まることが知られている。顎骨や大腿骨は大きな加重が加わる部位であるが、ARONJ と AFF では病態が異なり、BP 投与による影響は部位特異性があるものと思われるが、詳細については明らかになっていない。ビスフォスフォネート長期投与による顎骨と大腿骨の骨代謝の変化を定量評価することで、発生のメカニズム解明の一助となり得るかを検討する。

3. 研究の方法

(1) システムの改良

骨シンチグラフィ全身像だけではなく、頭頸部の骨シンチグラフィ画像も解析できるように、また関心領域の平均 BUV、BUV 最高値の測定が可能になるように RI ファーマと共同で改良した。

(2) ARONJ の予測因子としての骨シンチグラフィ定量評価の有用性

BP 投与症例と他の口腔外科疾患(control)患者における健側下顎骨での骨シンチグラフィ定量解析を比較した症例対照研究を行った。BP 群 18 例、control 群 23 例とした。BUV の平均値および最大値をエンドポイントとした。ROI の部位の選択および面積については測定バイアスが影響を与えることを避けるため、健側下顎骨の ROI は測定者に各患者の診断名を伏せ、頸椎に重ならない下顎骨体部を選択した。また、ROI の面積について2群間で分析した。統計解析では Mann-Whitney U-test を用い2群間の健側下顎骨および上腕骨の平均値、最大値を測定した。性別、年齢の分布は交絡因子となり得るため、2群間の年齢について解析し、性別における健側下顎骨の平均値、最大値も測定した。健側下顎骨 ROI における BUV の平均値、最大値から受信者操作特性曲線 Receiver Operating Characteristic curve(ROC 曲線)を描き、曲線下面積と感度、特異度を参考にし、カットオフ値を決定した。

(3) ARONJ 治療経過において骨シンチグラフィ定量評価が有用であることの検証

テリパラチド(TPTD)は、骨に及ぼす証明された同化作用のある骨粗鬆症治療薬で、日本では TPTD の連日の皮下自己注射と週一回の皮下注射が利用可能である。ARONJ の従来の治療法に加え、TPTD 投与は、有用な補助的

療法として報告されている。ARONJ の女性患者 10 人を、標準治療に週 1 回製剤を投与した 4 例 (T 群・投与期間 6 か月) と、標準治療に連日投与製剤を投与した 6 例 (F 群・投与期間 6 か月 4 例、12 か月 2 例) に分類した。治療開始後 6 か月から 1 年後の治療経過、画像による骨欠損部の骨新生の程度、骨シンチグラフィ定量評価による BUV の変化をエンドポイントとした。

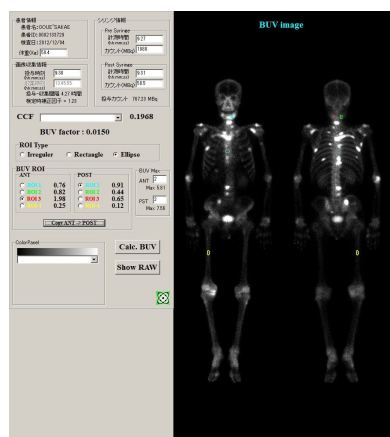
(4) ビスフォスフォネート長期投与による顎骨と大腿骨の骨代謝の変化を骨シンチグラフィ定量評価で検討

対象は 2012 年 5 月から 2017 年 2 月までに香川大学医学部附属病院歯・顎・口腔外科を受診し、骨粗鬆症により BP 治療を受けた 50 歳以上の女性でステロイド治療の経験がない 18 例 (BP 群) とし、コントロールは他の口腔外科疾患により治療前に骨シンチグラフィ検査を必要とした 50 歳以上の女性 19 例とした。骨シンチグラフィ定量評価は健常下顎骨、大腿骨、上腕骨に集積した ^{99m}Tc-MDP に ROI を設定し、Bone Uptake Value (BUV) の平均値および最大値をエンドポイントとした。

4. 研究成果

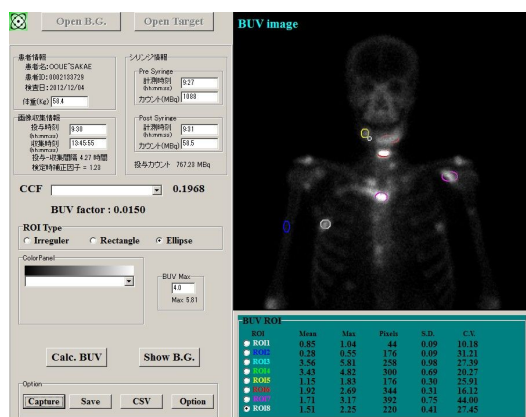
(1) システムの改良

研究当初の BUV 測定



骨シンチグラフィ全身像からの BUV 測定で、しかも関心領域の設定は 1 か所のみであった。

改良した BUV 測定

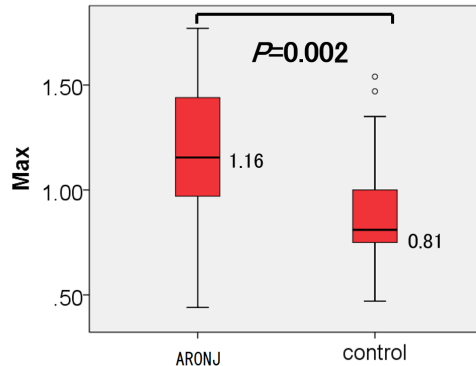


頭頸部画像から BUV 測定が可能になり、同時に 8 か所の関心領域が測定可能になった。

(2) ARONJ の予測因子としての骨シンチグラフィ定量評価の有用性

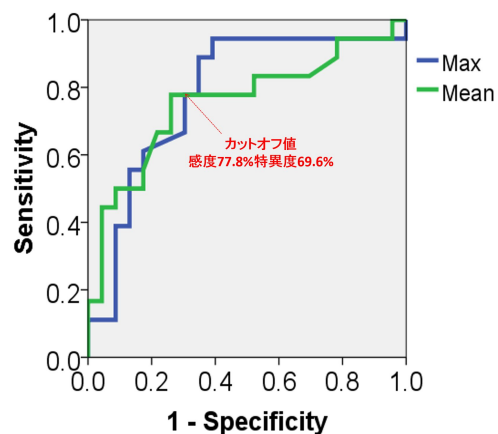
BP 群の健側下顎骨 ROI における平均 BUV および最大 BUV の中央値は 0.74, 1.16 であつた。

健側下顎骨 ROI における最大 BUV



たのに対し、control 群では 0.50, 0.81 で、BP 群とコントロール群での平均値および最大値 BUV に有意差がみられた。

ROC 曲線における曲線下面積では最大 BUV のほうが平均 BUV よりも大きく、最大 BUV の感度、特異度が最大となるポイントは感度 77.8% 特異度 69.6% であつたため、最大 BUV 0.935 をカットオフ値とした。健側下顎骨定量解析の最大 BUV により ARONJ を予測できる



可能性が示唆された。カットオフ値を BUV 0.935 とすると感度 77.8% 特異度 69.6% であつた。

(3) ARONJ 治療経過において骨シンチグラフィ定量評価が有用であることの検証

6 か月後の臨床ステージの変化は：T グループでは CR2 例、変化なし 1 例、ステージの悪化 1 例であつた。F グループでは CR1 例、変化なし 1 例、ステージの改善 4 例であつた。12 ヶ月の後の変化は：T グループでは変化なし 1 症例、ステージの悪化 1 例、追跡不能 2 例であつた。F グループでは 5 例が CR、ステージの改善が 1 例であつた。骨シンチグラフィ定量分析では：T グループは集積が 10.0% 改善し、F グループは 20.1% 改善した。骨溶解部の骨形成率は、以下の通りであつた：6

か月後では T グループ 15.9%、F グループ 14.5%であった。F グループの 4 例における

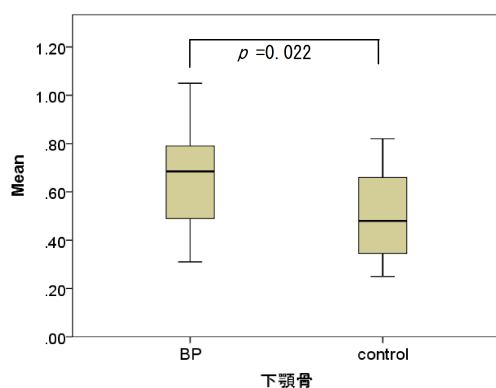
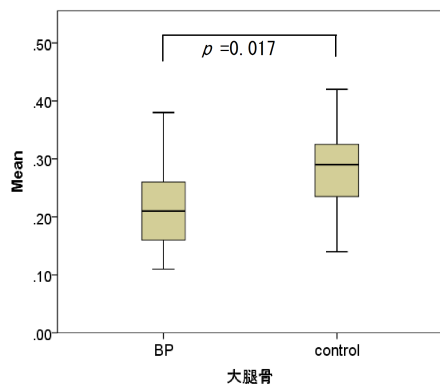


12 ヶ月後の骨形成率は 40.1%であった。治療経過に骨シンチグラフィ定量評価が有用であることが明らかになった。

治療前後で BUV 値が 20.1%改善

(4) ビスフォスフォネート長期投与による顎骨と大腿骨の骨代謝の変化を骨シンチグラフィ定量評価で検討

BP 群の BP 投与期間中央値は 4.1 年で、健康下顎骨 ROI における平均 BUV および最大 BUV の中央値は 0.68、1.10 であったのに対し、コントロール群では 0.48、0.87 で、BP 群大腿骨 ROI では 0.21、0.42、コントロール群では 0.29、0.52 で両群に有意差がみられた。上腕骨では有意差がみられなかった。BP 投与による下顎骨の骨代謝は有意に亢進し、大腿骨では有意に抑制されており、骨シンチグラフィ



定量評価が BP 長期投与での有害事象発生のメカニズムの解明に寄与する可能性が示唆された。

< 引用文献 >

- 1) Subramanian G, et al. Radiology. 1971 Apr;99(1):192-6.
- 2) Takahashi Y, et al. Ann Nucl Med. 2012

Aug;26(7):586-93.

3) Trynieszewski W, et al. Med Sci Monit. 2011 Oct;17(10):CR563-71.

4) Moore AE, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Feb;39(2):326-36.

5) Fukumitsu N, et al. Ann Nucl Med. 2010 May;24(4):287-93. Epub 2010 Apr 9.

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)

Yumiko Ohbayashi; Fumi Nakai, Akinori Iwasaki, Takaaki Ogawa, Yuka Yamamoto, Yoshihiro Nishiyama, Minoru Miyake The utility of bone scintigraphy in the assessment of mandibular metabolism during long-term bisphosphonate administration. Odontology 査読有 2017 Epub ahead of print

[学会発表](計 8 件)

1. Y. Ohbayashi, F. Nakai, A. Iwasaki, T. Ogawa, Y. Yamamoto, Y. Nishiyama, M. Miyake The changes in mandibular metabolism in response to long-term bisphosphonate therapy: Utility of bone scintigraphy the 23rd European Association for Cranio Maxillo-Facial Surgery (EACMFS) Congress 2016 年 9 月 13-16 日 London

2. F. Nakai, Y. Ohbayashi, A. Iwasaki, T. Ogawa, Y. Yamamoto, Y. Nishiyama, M. Miyake THE EFFECT OF ZOLEDRONIC ACID ON BONE, DETERMINED BY A QUANTITATIVE ANALYSIS OF BONE SCINTIGRAPHY IMAGES the 23rd European Association for Cranio Maxillo-Facial Surgery (EACMFS) Congress 2016 年 9 月 13-16 日 London (England)

3. 大林由美子, 宮崎 亮, 安部大輔, 田中麻央, 中井康博, 秦泉寺紋子, 中井 史, 岩崎昭憲, 小川尊明, 三宅 実 薬剤関連顎骨壊死に対するテリパラチド週 1 回製剤と連日投与製剤との治療効果の比較 第 61 回 (公社) 日本口腔外科学会総会・学術大会 2016 年 11 月 25-27 日 幕張メッセ(千葉県)

4. Y. Ohbayashi, F. Nakai, A. Iwasaki, Y. Nakai, M. Httori, Y. Yamamoto, Y. Nishiyama, M. Miyake THE PREDICTABILITY OF BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW USING A QUANTITATIVE ANALYSIS OF BONE SCINTIGRAPHY International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery 2015 2015 年 10 月 27-30 日 Melbourne (Australia)

5. 中井 史, 大林由美子, 安部大輔, 宮崎亮, 中井康博, 服部政義, 秦泉寺紋子, 岩崎昭憲, 三宅 実 骨シンチグラフィ定量解析においてビスフォスフォネート製剤が骨に与える影響の検討 第 60 回日本口腔外

科学会総会・学術大会 2015年10月16-18日
名古屋国際会議場(愛知県)

6. 大林由美子, 岩崎昭憲, 服部政義, 中井康博, 白崎 俊, 馬越通崇, 澤井 史, 三宅 実 松井義郎薬剤関連顎骨壊死における骨シンチグラフィ定量解析での予測性の研究 第59回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会 2014年10月17-19日 幕張メッセ(千葉県)

7. 大林由美子, 三宅 実, 中井康博, 白崎俊, 澤井 史, 岩崎昭憲, 松井義郎 骨シンチグラフィ定量化解析についての有用性の検討第68回日本口腔科学会学術集会 2014年5月8-9日 京王プラザホテル(東京都)

8. 大林由美子, 澤井 史, 岩崎昭憲, 山本由佳, 西山佳宏, 三宅 実 骨シンチグラフィ定量解析による薬剤関連顎骨壊死の予測性の研究 平成26年度香川県医学会 2014年11月9日 坂出グランドホテル(香川県)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大林 由美子 (OHBAYASHI yumiko)

研究者番号: 10284374

香川大学・医学部・准教授

(2)研究分担者

岩崎 昭憲 (IWASAKI akinori)

研究者番号: 10437676

香川大学・医学部附属病院・助教

三宅 実 (MIYAKE minoru)

研究者番号: 20239370

香川大学・医学部・教授

山本 由佳 (YAMAMOTO yuka)

研究者番号: 30335872

香川大学・医学部・准教授

中井 史 (NAKAI fumi)

研究者番号: 70595090

香川大学・医学部・助教