（ 様式D－２ ）
（ 別　　紙 ）

令和５年度　海外派遣研究員研究報告書

令和　６年　８月　19 日

日本大学理事長　　殿
日 本 大 学 学 長　　殿

所　　属　　歯学部（総合歯学研究所）
資格・氏名　　准教授・松本　邦史

■本報告書の内容を公表することは，了承しております。
□本報告書の内容を公表することは，差し控えください。

令和５年度海外派遣研究員（短期 A）の研究実績を，下記のとおり報告いたします。

記

１　区　　分　　短期 A

２　研 究 課 題

Radiomics を応用した顎関節症に対する新規評価法に関する研究

３　派 遣 期 間　　西暦２０２４年３月 31 日～２０２４年６月 17 日

４　派　遣　先　　ノルウェー王国、ドイツ連邦共和国

５　研 究 目 的

顎関節症は顎関節疾患のなかで最も多く，その有病率は 15%程度とされている。顎関節症の病態は，咀嚼筋痛障害，顎関節痛障害，顎関節円板障害，変形性顎関節症の 4 つに分類されている。診断には病歴や臨床症状などから総合的に判断されるが，画像検査は，最も有効な診断手法と考えられる。

通常，顎関節疾患に関わる画像検査は形態的な評価を専ら行う。咀嚼筋痛障害の診断に必須の筋触診は、再現性が低いこと、定量性がないこと、触診できる筋が限られること、そして被験者の主観によって判断されることなど臨床的制限が多く、これに適した画像検査は現状存在しない。その結果、咀嚼筋痛障害の病態については不明な点が極めて多い。この現状から脱却するため、組織の生物学的情報と医用画像から抽出した texture 特徴量（とくに有望な texture 特徴量を本研究内では画像バイオマーカーと呼ぶこととする）を関連付けた網羅的解析手法である radiomics を用いて、咀嚼筋痛障害の画像バイオマーカーを発見し、客観的な病態指標として有効かどうかを解明する。さらに、画像バイオマーカーが筋触診に代わる客観性と定量性を持った新規診断法の開発を目指す。本研究により、未だ不明な点が多い咀嚼筋障害の病態解明に一石を投じられると同時に、根拠に基づく診断を提供できると考えられる。

顎関節に関わる画像研究がもっとも盛んに行われている北欧、そしてこの分野の世界のトップランナーであるオスロ大学歯学部歯科放射線学講座においても、筋組織を定量的に解析する研究は行われていない。しかし、彼らのもつ顎関節の画像研究の経験や画像解析スキルは本研究を進めるうえで不可欠であり、彼らとこの萌芽的研究の妥当性や方法論についてブラッシュアップすることが必要である。また、ヨーロッパの医学放射線分野では radiomics が盛んに行われており、この分野で著名な放射線科医が参加を予定している 19th European Congress of DentoMaxilloFacial Radiology に参加し、講演受講、意見交換をすることで、本研究課題の将来の方向性、進め方を模索したい。このような背景や理由から、ノルウェーでの研究実施・ブラッシュアップ、ドイツでの情報収集・意見交換が、本研究の成果への近道であると同時に、この研究を礎とした筋の質的評価の未来に寄与すると考えている。

６　研　究　概　要

①研究の方法

予備実験として、空間分解能・組織分解能の低い拡散強調像 ADCmap での関心領域（ROI）の設定が適切に行えるかを検討した。MRI は 3.0T MR スキャナ（Siemens Magnetom Spectra）を用いて得られた、脂肪抑制 T2 強調横断像（SE; TR: 6950, TE: 79, pixel spacing: 0.6875 mm, FA:143, slice thickness 5.5 mm, FOV: 220 mm）と拡散強調像 ADCmap（singe shot EPI; RT: 8500, TE: 76, bandwidth 1700 Hz/pixel, pixel spacing: 1.175 mm, FOV: 220 mm, slice thickness: 5.5 mm, matrix size: 128, b value=0&1,000 s/mm2)を使用した。解析ソフトとして、LIFEx（open source）を用い、Bluetooth（Apple Sidecar）を利用し PC 本体と連結した iPad 上で Apple Pencil を利用して ROI を描記した。ROI は、脂肪抑制 T2 強調横断像と拡散強調像 ADCmap 横断像それぞれ、下顎管の高さの画像で両側咬筋、内側翼突筋を、下顎頭の高さの画像で外側翼突筋の外形に ROI を設定した。同様の作業を２週の間隔で計２回行い、それぞれの ROI の面積の再現性を Pearson の相関係数を用いて評価した。

上記予備実験の結果、拡散強調像 ADCmap での ROI 設定は再現性が著しく劣るため、脂肪抑制 T2 強調横断像を利用し ROI 設定を行い、その ROI を拡散強調像 ADCma に移設し、拡散強調像 ADCmap の ROI 内の texture 解析を行うこととした。

令和 2 年 11 月～令和 6 年 4 月の期間に顎関節症の臨床診断で MRI 撮像を行った患者のうち、画像形成に問題がない患者 126 名 252 咬筋を対象とした。MRI および解析ソフトウェアは上記と同様とした。脂肪抑制 T2 強調横断像において、下顎管の高さの横断像でから両側咬筋に ROI を設定し、その ROI を ADC map に移設し、2D 条件で texture 解析を行った（図１）。（また、同様に内側翼突筋と外側翼突筋の解析を行ったが、臨床的な異常がほとんどみられなかったため、統計分析は現時点で未実施である）。

臨床所見から、疼痛なし群（咬筋に疼痛または触診時の圧痛なし）と疼痛あり群（咬筋に機能時の疼痛または触診時の圧痛あり）の 2 群に分けた。Mann-Whitney の U 検定により、2 群間の texture 解析の 142 種類の texture 特徴量の比較を行った。また、有意差がみられた texture 特徴量があった場合には、効果量測定を行うこととして、効果量 r が 0.1 を上回る texture 特徴量を有望な画像バイオマーカーをすることとした。

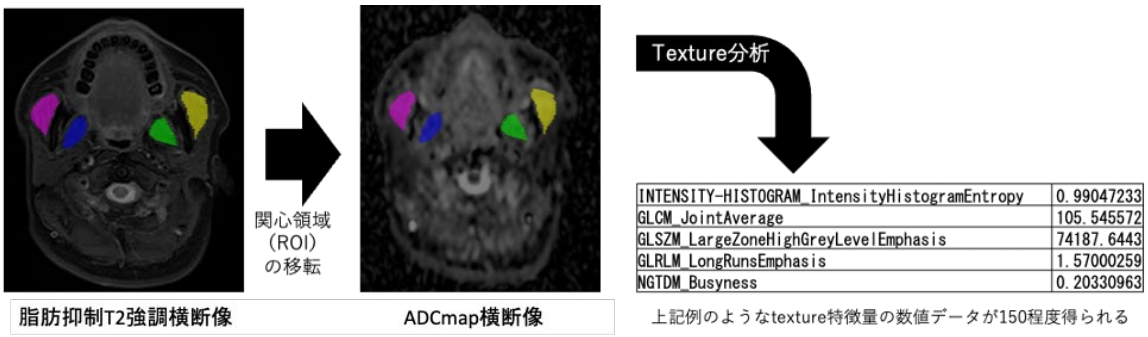


図１　解析の流れ

②渡航先での活動内容

ノルウェーでは、オスロ大学歯学部歯科放射線学講座（および付属歯科病院歯科放射線科）に滞在し、日々ラボでの画像計測を行いながら、計測手法の改善、妥当性検証を行ったうえで、本実験を開始した。ROI 計測は咀嚼筋ごとに手作業で設定するため、1 例あたり 20 分程度の時間を要する。また、試験的に ROI を 3 次元に拡大した volume として、texture 分析を行ったが、1 例当たりの作業時間が 4 倍程度になり、現実的でないためこれは断念した。また、オスロ大学歯学部付属歯科病院歯科放射線科に在籍する顎関節画像診断の世界的な権威がリタイア後も定期的に出勤しており、本研究の難しさ、これからどのように発展させていくかなどの、本研究に関わることに加え、歯科放射線臨床に係るレクチャーを数回受ける機会が得られた。

また、病院併設機関への滞在だったため、朝は症例カンファレンス、週 1〜2 回の勉強会、さらに歯科放射線科だけでなく、他診療科外来、学生外来の見学や他診療科のカンファレンス、合同症例検討会にも複数回参加する機会を得た。

6/11 にオスロを発ち、ドイツ連邦共和国フライブルクにて行われた 19th European Congress of DentoMaxilloFacial Radiology に参加した。本研究に関わる一般演題はなかったが、texture 分析および radiomics に関わるシンポジウムのシンポジストと、解析方法やその妥当性について意見交換を行った。

7　研究結果・成果

筋痛あるいは筋圧痛がなかったのは計 176 咬筋（疼痛あり群）、疼痛があったのは計 76 咬筋（疼痛あり群）であった。142 種の texture 特徴量のうち、６種につい

て、２群間の計測値に有意差を認めた（P<0.05)。また、このうちGLCM Difference Variance、GLCM Contrast、GLRLM Short Run Low Grey Level Emphasis、GLSZM Low Gray Level Zone Emphasisの４種類のtexture特徴量は比較的高い効果量を示した（表１)。

	GLCM Difference Variance	GLCM Contrast	GLRLM Short Run Low Grey Level Emphasis	GLSZM Low Gray Level Zone Emphasis
疼痛なし群 (176)	26.2 (19.2)	50.5 (33.8)	0.0087 (0.01)	0.0083 (0.01)
疼痛あり群 (76)	22.9 (19.1)	43.6 (30.3)	0.0070 (0.01)	0.0067 (0.01)

表１

以上から、痛みのある咬筋には、ADCmapで検出できる何らかの画像的特徴があることがわかった。これらが咀嚼筋に生じた基質的変化であるかどうかは不明であるものの、少なくとも痛みを検出するための画像バイオマーカーを抽出できたことは、本研究の目的の一つを達成できたと考えている。

現時点での結論として、radiomicsが顎関節症の診断に有効かどうかは現時点では不明ではあるが、radiomicsが顎関節症の客観的診断指標に十分なる可能性があるといえ、今後前向き研究での妥当性、予知性を探る臨床研究を行うための礎となった。

一方、現状、ROIの再現性確認、他の咀嚼筋のtexture解析、ROIを全断面で設定した3次元的なtexture解析を試験的に行い、方法論としては確立できたと考えているが、咬筋以外の筋について、どのように痛みの有無を抽出するかを今後検討していく予定である。また、現時点でアーチファクトの影響が強い、またはROIを移設する際に位置のズレが生じる症例が散見されることから、臨床で十分な活用できるかが課題となる可能性がある。一方で、超音波検査といった他の検査で、同様の解析を行ってはどうかといった助言を受けており、今後、MRIと超音波検査の２本立てで咀嚼筋の評価を実施することを検討している。

以　　上