

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15709

研究課題名(和文) オーラルフレイルのバイオマーカーの探索と補綴治療戦略

研究課題名(英文) Identification of biomarkers for the prediction of oral frailty and Prosthodontic planning using the markers

研究代表者

市川 哲雄 (ICHIKAWA, Tetsuo)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(歯学系)・教授

研究者番号：90193432

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：アンケート調査でフレイル得点もオーラルフレイル得点も年齢とともに一様の増加傾向を示した。歯が悪いこと、唾液、食べこぼしがフレイル得点に関係していた。食生活と摂食行動は40歳以降で適正な方向に推移した。オトガイ舌骨筋断面積と開口力、舌圧、嚥下の持続時間に比例し、筋量と咀嚼・嚥下機能との関連性が示された。咬合支持喪失群においては、速筋化が見られた。生体電気インピーダンス分析で、上腕と咬合力に相関が、舌圧は認められなかった。以上の結果、筋量関係が最も有効であり、バイオマーカーとしても筋量を示す指標が重要であり、当初予想した速筋、遅筋等の運動速度については指標になり得る知見は得られなかった。

研究成果の概要(英文)： The questionnaire analysis showed that scores of physical and oral frailty gradually increased with age; and the important age might be in the 50s-60s for oral frailty, and the assessment on “spilled food” and “eating difficulty” might be significant. The assessment of dietary recognition was consistent, and those of eating habits and eating action were improved after age 40. Geniohyoid muscle (GH) cross-sectional area (CSA) was significantly affected by age, gender, height, weight, tongue pressure, jaw-opening strength, swallowing sound duration, and GH velocity. GH CSA influenced swallowing and mastication. The bioimpedance analysis showed positive relationship between occlusal force and muscle volume of arms was found. A change to fast muscle was found in the no occlusal support group.

The above results suggested that the muscle volume would be a significant biomarker, whereas fast / slow muscle and movement speed would not be significant contrary to the expectation.

研究分野：Prosthodontics and gerodontology

キーワード：オーラルフレイル フレイル 食行動 オトガイ舌骨筋 筋線維 生体インピーダンス

1 . 研究開始当初の背景

超高齢社会になり、高齢者の筋肉系、骨格系の重要性が指摘されている。整形外科学会はロコモティブシンドローム（運動器障害により要介護になるリスクの高い状態）を、日本老年医学会はフレイル（虚弱、高齢になって筋力や活力が衰えた段階）を提唱している。内科学的にも骨格筋量・筋力の低下を特徴とする症候群としてサルコペニアが注目されている。歯学系では、高齢、要介護高齢者の摂食・嚥下障害に関連してチューイングシンドロームという概念や、口腔機能低下をオーラルフレイルと呼ぶことが提案されている。筋量低下に伴う嚥下機能の低下した状態は Presbyphagia（老嚥）とも呼ばれている。我々もこのような状況を踏まえ、摂食・嚥下機能を簡便に測る方法や「咀嚼の質」の概念を提唱した。

フレイル、オーラルフレイルに陥った状態を早期に発見し、適切な介入、治療に反映することにより、健全な状態に戻るという可逆性を期待し、生活機能の維持・向上を図ることが強く求められる。そのためには、筋量、筋質低下に伴う顎口腔機能低下リスクなどのオーラルフレイル状態を適切に予測、推定できるバイオマーカーを見つけることが喫緊の課題で、最終的には、そのバイオマーカーを用いて、リスク判断をして、よりよい介入や治療法の選択をすることが重要である。

2 . 研究の目的

本研究は、オーラルフレイル（Presbyphagiaを含めた）のバイオマーカーの探索とより有効な介入、治療法の臨床決断の確立をめざすことである。そのためのターゲットとして、咀嚼・嚥下関連の筋量、筋の質、とくに速筋/遅筋比に焦点を絞り、摂食・嚥下関連の各筋の様相を評価する。サルコペニア、オーラルフレイル関連マーカーも同時に網羅的に探索することによって、オーラルフレイルのカットオフ値とともに、治療選択、効果的な筋ト

レーニング介入を求めるものである。

3 . 研究の方法

【フレイル・オーラルフレイル・食行動のアンケート調査】

（1）質問内容

フレイルおよびオーラルフレイルに関する調査として、それぞれの兆候を示す質問票を作成した。フレイルに関連する質問項目は Fried の基準を参考に、体重、疲労感、握力、身体活動量、歩行速度に関する 5 項目を設定した。オーラルフレイルに関連する質問項目は日本老年歯科医学会が提唱した口腔機能低下症に関する論文、およびこれまでの学術集会での議論を含め、それらをもとに 7 項目を設定した。食行動に関しては、我々が開発した YN 式食行動質問票を用いて、18 項目を設定した。回答に関しては、各質問項目に対して“あてはまる”、“時々そういうことがある”、“そういう傾向がある”、“あてはまらない”の 4 段階で評価させる評定尺度法を用い、得点が高いと虚弱傾向が強くなるように設定した。さらに、性別、年齢といった基本情報を取得した。

（2）調査対象と方法

調査対象は、徳島大学病院歯科そしゃく科、10 か所のかかりつけ歯科医院来院患者、学術講演会・市民公開講座参加者、および 2 か所の介護老人福祉施設職員とその家族の内、アンケート調査に同意が得られた 1214 名を対象とした。調査の趣旨を被験者に十分説明した後、アンケートの回答をもって同意とした。本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：2404）を得て行った。

（3）解析方法

本研究において質問項目において欠損値が認められたが、欠損値を有する被験者を除外することに伴い選択バイアスが生じうる。そのためデータの欠損値補完のため多重代入法を用い 1214 人の補完されたデータセットを作成した。多重代入法の算出には SPSS®

version 22.0 および Missing Values モジュール (IBM Corp. Armonk, NY, USA)を用いた。

【オトガイ舌骨筋のフレイル】

103名(女性57人,男性46人,平均年齢 59.4 ± 19.5 歳)の被験者を対象に,超音波診断装置(LOGIQBookXP, GE, 周波数: 6MHz, Dynamic range: 90dB, Gain: 58dB)を用いてオトガイ舌骨筋の断面積と水10ml嚥下時の筋収縮速度を測定した。咀嚼機能の評価は,咀嚼スコアと咀嚼のVAS値,嚥下機能の評価は,EAT-10と嚥下音持続時間を用いた。基本属性として残存歯数,咬合支持歯数,舌圧(JM-TPM, JMS),開口力(KT-2014, Livet),身長,体重,BMI,頸囲を記録した。解析には単回帰分析,重回帰分析および共分散構造分析を用いた。なお,本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号2225)を得て行った。

【速筋・遅筋比の影響】

24週齢の雄性ラットを,抜歯した実験群と対照群に各々10匹ずつ,飼育した。8週後,摘出したオトガイ舌骨筋と咬筋についてRT-PCRとウエスタンブロットによりMyosin Heavy Chain(MyHC)のサブタイプを指標として筋組成を調べた。本研究は徳島大学動物実験委員会の承認(徳動物15002)を得て行った。

【生体インピーダンス法による筋肉量によるフレイル,オーラルフレイルの検討】

20歳代の男性6名を被験対象に部位別直接生体インピーダンス測定法による部位別筋肉量を推定できるボディコンポジションアナライザー(Inbody370)を用いて,腕,脚,体幹の筋肉量を測定するとともに,咬合力および舌圧を予備測定した。

4. 研究成果

【フレイル・オーラルフレイル・食行動のアンケート調査】

フレイルの総得点に対してオーラルフレイルの得点が有意に影響を与えるのは50歳代からであり,とくに“唾液を意識することが多くなった”が最もフレイルに影響を与えていた。またフレイル非傾向群に対するフレイル傾向群のオッズ比では,“唾液を意識することが多くなった”と“飲み込むことを意識することが多くなった”は,すべての項目でフレイル関連兆候と有意に関連していた。以上の結果より,フレイルとオーラルフレイルに関連する兆候には関連があり,とくに“嚥下に対する意識”の重要性が示唆された。

オーラルフレイル全体の得点は年齢の増加とともに一様の増加傾向を示したのに対して,食生活,摂食行動の得点は減少傾向を示した。食認知の得点に関しては,ほかの2項目と比較して年齢による大幅な増減は認められなかった。オーラルフレイル非傾向群に対するオーラルフレイル傾向群のオッズ比では,“歯が悪くなったこと”と“唾液を意識するようになった”は,ほかのオーラルフレイルに関連する項目と比較して,多くの食行動と有意に関連していた。また,“よく噛まない”という食行動の認識は“唇や舌を噛むようになった”というオーラルフレイルに関連する項目以外のすべての項目と有意に関連していた。また女性の場合,オッズ比の観点からはオーラルフレイルに関連する項目に有意に関連する項目は食生活が少なく,食認知,摂食行動の項目が多い結果となった。オーラルフレイルに関連する兆候と食行動には関連があり,とくに“よく噛むこと”の重要性が示唆された。

【オトガイ舌骨筋のフレイル】

オトガイ舌骨筋に関連する計測値は以下の通りである。

さらに共分散構造解析から,オトガイ舌骨筋の断面積の低下は,咀嚼機能において咀嚼スコアへ舌圧を介して間接的に影響を与えているのに対し,嚥下機能においては嚥下音

Measurement parameters	Men (n=46)	Women (n=57)	Total (n=103)	
Age	56.6 ± 20.1	61.0 ± 18.4	59.4 ± 19.5	
Height	167.0 ± 6.7	154.4 ± 7.1*	159.4 ± 9.1	
Physical status	Weight	65.9 ± 11.5	60.5 ± 12.1	
	BMI	23.5 ± 3.8	22.1 ± 3.1*	22.7 ± 11.7
Neck circumference	37.5 ± 3.1	33.5 ± 9.3*	35.2 ± 7.7	
Remaining teeth number	20.2 ± 9.3	18.8 ± 9.3	20.9 ± 9.0	
Occluding teeth number	8.5 ± 5.9	7.7 ± 5.6	7.8 ± 5.9	
Oral status	Tongue pressure	37.8 ± 10.5	31.0 ± 8.8*	33.7 ± 10.3
	Jaw-opening strength	9.2 ± 2.8	6.0 ± 2.3*	7.3 ± 3.0
Swallowing score	Swallowing score	0.9 ± 2.3	1.3 ± 2.1	1.2 ± 2.3
	Duration of swallowing sound	684.3 ± 94.7	758.8 ± 138.8*	694.5 ± 101.2
Geniohyoid muscle	Cross sectional area	170.4 ± 48.8	116.8 ± 23.5*	156.1 ± 49.0
	Contraction velocity	33.9 ± 12.1	33.7 ± 1.3	33.6 ± 12.5

Means ± Standard deviation

* Significance difference (p < 0.05) between genders

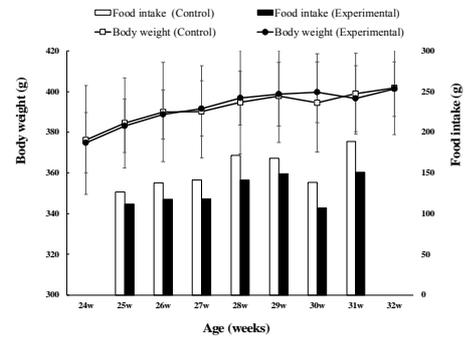
持続時間に直接的に影響を与えていた。オトガイ舌骨筋の断面積の低下は嚥下機能の低下を予測する新たな指標になる可能性が示唆された。

【速筋・遅筋比の影響】

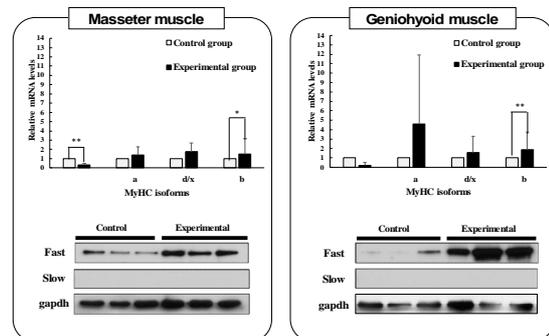
実験群と対照群のマウスの体重および食餌量の変化を下記に示す。

抜歯群では、オトガイ舌骨筋および咬筋の筋組成は、MyHC mRNA の発現が低下し、MyHC mRNA の発現が増加していた。タンパク質レベルにおいても抜歯群ではMyHCtype の発現が増加しており、咬合支持の喪失によりオトガイ舌骨筋に廃用性筋萎縮が生じる可能性が示唆された。

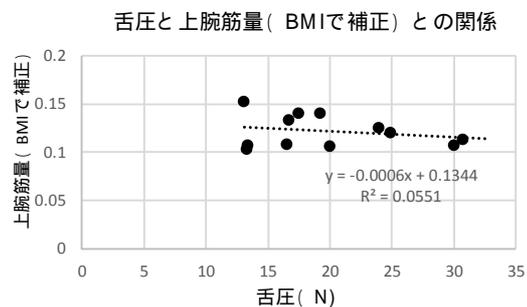
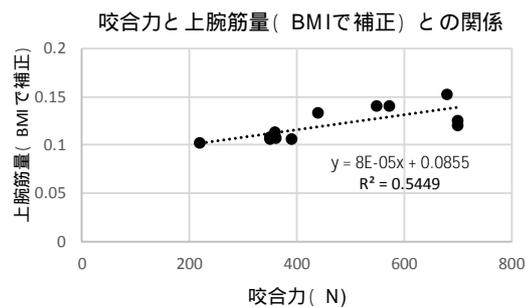
Changes in body weight and food intake after extraction



Changes in the subtype of masseter/geniohyoid muscle fibers



【生体インピーダンス法による筋肉量によるフレイル、オーラルフレイルの検討】



顎口腔系における筋力である咬合力と舌圧が腕、脚、体幹の筋肉量とどのような関係があるかを予備的に調査した。腕、脚、体幹の筋肉量は生体インピーダンス測定法で筋

肉量を推定し，BMI との比を求めた．咬合力は，上腕の相対的筋肉量に正の相関が認められたが，舌圧とは相関が認められなかった．

【補綴戦略と総括】

我々が用いたオーラルフレイルの早期発見早期対応の戦略としては，自己アンケート方式による質問票による抽出，ある種のバイオマーカーによる確定，そのバイオマーカーを頼りに適切なりハビリテーション法を見いだすことであった．あわせて，加齢による種々の変化とその変化を定量的に評価する方法を網羅的に検討した．

その結果，アンケートに関しては，筋量関係が最も有効であり，バイオマーカーとしても筋量を示す指標が重要であることが示唆された．一方，当初予想した速筋，遅筋等の運動速度については指標になり得る知見は得られなかった．

今後は，本研究結果を発展させていき，筋量のアンケート，筋量の定量的分析法，筋量増加エクササイズの3つの関係について研究を進めていく予定である．

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 6 件)

Wada S, Goto T, Fujimoto K, Watanabe M, Nagao K, Nakamichi A, Ichikawa T.

Changes in food bolus texture during mastication. J Texture Studies 2017; 48: 171-177. 査読有り

Honda T, Baba T, Fujimoto K, Goto T, Nagao K, Harada M, Honda E, Ichikawa T. Characterization of Swallowing Sound: Preliminary Investigation of Normal Subjects. PLoS One 2016; 11: e0168187. 査読有り

Goto T, Higaki N, Yagi K, Ishida Y, Watanabe M, Nagao K, Ichikawa T. An

innovative masticatory efficiency test using odour intensity in the mouth as a target marker: a feasibility study. J Oral Rehabilitation 2016; 43: 883- 888. 査読無し

Higaki N, Goto T, Ichikawa T. Periodontal tactile input activates the prefrontal cortex. Scientific Reports 2016; 6: 36893. 査読有り

服部 佳功, 枝広 あや子, 渡邊 裕, 平野 浩彦, 古屋 純一, 中島 純子, 田村 文誉, 北川 昇, 堀 一浩, 原 哲也, 吉川 峰加, 西 恭宏, 永尾 寛, 市川 哲雄, 櫻井 薫. 認知症患者の歯科治療に対する疑問と問題点 —Clinical Question 調査から— . 老年歯科医学 31 ; 2016 : 3-11 査読有り
Honda T, Baba T, Fujimoto K, Nagao K, Takahashi A, Ichikawa T. Swallowing sound waveform and its clinical significance: Evaluation using ultrasonography. J of Oral Health and Biosciences 2015; 28: 21-27. 査読有り

〔学会発表〕(計 11 件)

Goto T, Ichikawa T. Frailty and Oral Frailty: Biomarker and Prosthodontic Strategy . Advanced on seminar digital dentistry joint meeting Tokushima university alumnae association –Indonesia dental association. 2017.1.14. Lombok, INDONESIA.

岸本 卓大, 後藤 崇晴, 檜垣 宜明, 檜原 司, 中道 敦子, 市川 哲雄. オーラルフレイルと食行動に関する実態調査 . 日本咀嚼学会第 27 回学術大会 . 2016 年 11 月 5 日 広島大学 (広島県・広島市) 檜垣 宜明, 後藤 崇晴, 岩脇 有軌, 石田 雄一, 渡邊 恵, 友竹 偉則, 市川 哲雄. 咬合力維持における前頭前野の活動と感覚統合: インプラントと天然歯の比較 . 日本口腔インプラント学会 第 46

回学術大会 2016年9月16日~2016年9月18日 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

檜原 司,後藤 崇晴,今井 守夫,多田 望,萬好 哲也,井上 三四郎,薦田 淳司,佐藤 修斎,堀内 政信,宮本 雅司,岡島 雅代,市川 哲雄. オーラルフレイルとフレイルに関するアンケート調査:実態の把握. 日本補綴歯科学会 九州支部,中国・四国支部合同学術大会. 2016年9月3日~2016年9月4日 熊本県歯科医師会館(熊本県・熊本市)

檜垣 宜明,後藤 崇晴,市川 哲雄. 歯根膜からの感覚情報が前頭前野の活動に与える影響. 日本補綴歯科学会 第125回学術大会 2016.7.8-10, 石川県音楽堂(石川県・金沢市)

後藤 崇晴,檜垣 宜明,石田 雄一,渡邊 恵,永尾 寛,市川 哲雄. 口腔内において強度に着目した新しい咀嚼能率測定方法の開発. 日本補綴歯科学会 第125回学術大会. 2016年7月8日~2016年7月10日 ANA クラウンプラザホテル金沢(石川県・金沢市)

馬場 拓朗,後藤 崇晴,藤本 けい子,本田 剛,永尾 寛,市川 哲雄. オトガイ舌骨筋に着目した口腔機能低下予測因子の検討. 日本老年歯科医学会第27回学術大会. 2016年6月18日. アスティとくしま(徳島県・徳島市)

檜垣 宜明,後藤 崇晴,中村 詩織,中道 敦子,市川 哲雄. 咀嚼回数と食塊物性との関連について. 特定非営利活動法人日本咀嚼学会第26回総会・学術大会. 2015年9月26日. 鶴見大学会館(神奈川県・横浜市)

中村 詩織,後藤 崇晴,檜垣 宜明,中道 敦子,市川 哲雄. 一般青年の食行動と健康関連QOLおよび口腔関連QOLとの関連性の検討. 日本咀嚼学会第26回

総会・学術大会. 2015年9月26日. 鶴見大学会館(神奈川県・横浜市)

矢儀 一智,市川 哲雄. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の睡眠中の嚥下頻度の変化:下顎前方移動装置使用時と非使用時. 日本老年歯科医学会第26回学術大会. 2015年6月13日~2015年6月14日. パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市) 本田 剛,藤本 けい子,馬場 拓朗,永尾 寛,市川 哲雄. 嚥下音と嚥下動態の同時記録による嚥下音産生機序の解明. 日本補綴歯科学会第124回学術大会. 2015年5月30日~2015年5月31日. 大宮ソニックシティ(埼玉県・さいたま市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

市川 哲雄 (ICHIKAWA, Tetsuo)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号: 90193432

(2)研究分担者

誉田 栄一 (HONDA, Eiichi)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授
研究者番号: 30192321

矢儀 一智 (YAGI, Kazutomo)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号: 60456952

南 憲一 (MINAMI, Norikazu)
徳島大学・病院・医員
研究者番号: 60732914