

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10461

研究課題名(和文)咀嚼嚥下障害モデル動物による腸内細菌叢の解析

研究課題名(英文)Basic nutritional analysis of dysphagia using animal models

研究代表者

中川 量晴(Nakagawa, Kazuharu)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：60585719

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者や摂食嚥下障害患者では、誤嚥性肺炎を予防するため食事にとろみ調整食品を用いて嚥下しやすくする。本研究はとろみ調整食品の使用が生体にどのような影響を及ぼすか、基礎的データを取得することである。

とろみ調整食品が栄養吸収に影響を及ぼすか検討したところ、体重増加率と腎臓重量がとろみ群で有意に低値であった。また血中グルコース(GLU)と中性脂肪(TG)が有意に低値であった。誤嚥を予防する目的で摂取するとろみ調整食品は、生体機能を維持するための栄養吸収を抑制する可能性がある。嚥下障害の重症度を適切に評価し、とろみ調整剤を必要な方に、必要な量だけ使用することが重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

嚥下障害の臨床ではとろみ調整食品を用いることは誤嚥を予防するために大変有用である。しかしながら、とろみ調整食品の使用法や使用量は、嚥下障害の診断に基づいて決定されず、その場の判断のみで使用されることがしばしばある。すなわち、嚥下障害の重症度を適切に評価し、必要な方にだけ必要な量を用いることが重要となるが、本研究成果は、その点を栄養学的な観点からあらためて提示したものである。本研究は、とろみ調整食品が栄養吸収におよぼす影響を基礎的に検討した最初の研究である。嚥下障害患者を取り巻く、誤嚥性肺炎、低栄養などの医学的な管理に寄与する新しいエビデンスの構築に役立てたい。

研究成果の概要(英文)：A fluid thickener is used for the ease of swallowing meals to prevent aspiration pneumonia in the older adults and patients with dysphagia. This study aimed to obtain basic data on the effects of fluid thickener using an animal model.

An examination of the effect of fluid thickener on nutrient absorption revealed that the rate of weight gain and kidney weight were significantly lower in the fluid thickener group. Furthermore, blood glucose and triglyceride levels were significantly lower. Fluid thickener consumed to prevent aspiration may inhibit nutrient absorption for maintaining biological function. The severity of dysphagia and the use of the fluid thickener only for those who need it and only in the necessary amount should be assessed appropriately.

研究分野：摂食嚥下リハビリテーション

キーワード：摂食嚥下障害 栄養吸収 栄養代謝 とろみ調整食品 ラット

1. 研究開始当初の背景

誤嚥性肺炎や低栄養は、おもに加齢や嚥下障害に起因し、その予防策は高齢化が進むわが国の重要課題の一つである。肺炎はわが国における死因の上位を占めるが、65歳以上の高齢者では誤嚥性肺炎による死亡割合が肺炎の大部分を占めるとされている。また低栄養も高齢者に多くみられ、加齢による生理的变化に加えて、疾患や精神的・社会的要因により引き起こされる。高齢者や摂食嚥下障害患者では、誤嚥性肺炎や低栄養を予防するため経口摂取を断念し、胃ろうなどの経腸栄養を選択することや、とろみ調整食品を用いて誤嚥を予防することがある^{1,2)}。しかしながら、嚥下障害や経腸栄養管理をする患者の腸内環境に関する報告やとろみ調整食品の添加が栄養吸収にどのような影響を及ぼすかについての報告はほぼ皆無である。

2. 研究の目的

そこで本研究では、経腸栄養管理が腸内細菌叢にどのような影響を及ぼすかの基礎的データを取得することを目的とした。

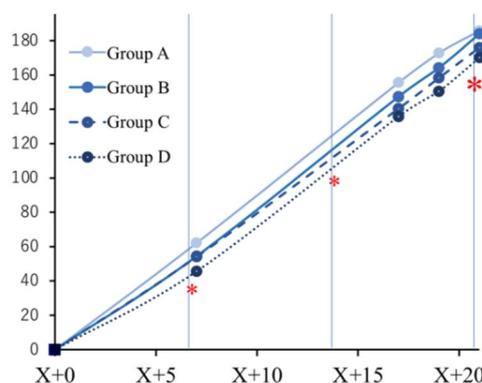
胃ろう患者においても、胃食道逆流を防止する目的で経腸栄養剤や濃厚流動食にとろみづけを行う場合がある。すなわち、経口非経口を問わず、嚥下障害患者が長期的にとろみ調整食品を摂取することは少なくなく、経腸栄養剤などの栄養食品にとろみをつけて長期に摂取している場合には、腸内環境の変化から栄養吸収に何らかの影響をおよぼしている可能性がある。よって、まずはラットを用いてとろみ調整食品が栄養吸収に与える影響を検討した。

3. 研究の方法

本研究では、実験飼料として濃厚流動食と代表的なとろみ調整食品を用いた。4週齢 Spregue-Dawley 系雄性ラットを7日間順化させた。濃厚流動食のみを与えた液体飼料群 (control, n=5) を A 群、濃厚流動食にとろみ調整食品を添加し 0.5%, 1%, 1.5% の濃度に調整した群をそれぞれ B、C、D 群 (n=5) として4群に分け、3週間飼育した。濃厚流動食の投与量は、事前に計測した3日間の自由摂取量をもとに、平均摂取量の60%を1日投与量 (50mL /匹, 100kcal) とした。なお、水分は自由に摂取させた。実験開始日より各個体の体重を測定し、3週後に一晩絶食としたうえで十分なイソフルランの吸入麻酔下で心臓への直接穿刺で全血を採取し、安楽死させた。採取した血液は速やかに冷却し、直ちに遠心分離し血漿を抽出した。得られた血漿から、TP, ALB, BUN, CRE, Na, K, AST, ALT, T-CHO, TG, GLU を測定した。また同時に肝臓、腎臓、精巣上体脂肪を切離し、生理食塩水で洗浄後、濾紙で余分な水分を取り除き、重量を測定した。実験開始日からの体重増加率を各群間で、また得られた各臓器 (肝臓、腎臓、精巣上体脂肪) 重量と血液検査結果に関して4群間で相違があるか統計学的に解析した。検定法は基準群と比較するために Dunnett 法を用い、SPSS ver.25.0 で統計解析を行った。p<0.05 を有意とした。

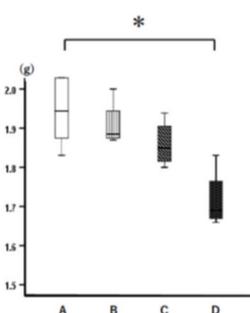
4. 研究成果

(1) 各群の体重増加率を右図に示す。X+7日目、X+14日目、X+21日目では、D群の体重増加率がA群に比べて有意に低かった。さらに、x+14日目では、C群の成長率がA群に比べて有意に低かった (* p<0.05)。

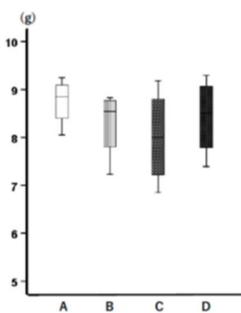


(2) 各群における臓器重量を下図に示す。腎臓重量は、D群がA群に比べて有意に低く (* p<0.05) 重量はとろみ濃度に依存して減少していく傾向にあった(A)。精巣上体脂肪重量は各群間に有意な差を認めなかった(B)。肝臓重量はA群と比較してCおよびD群で低値な傾向を示した(C)。

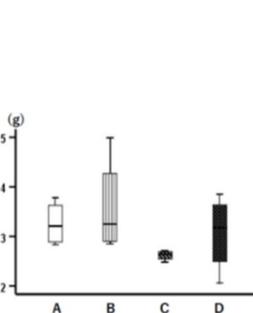
(A) 腎臓重量



(B) 脂肪重量



(C) 肝臓重量



(3) 各群(n=4)の血液生化学的検査の結果を下表に示す。TG (mg/dL) は A 群と比較して C, および D 群が、GLU (mg/dL) は A 群と比較して D 群がそれぞれ有意に低値を示した (*A vs. C, §A vs. D, p=0.01)。

	Group A	Group B	Group C	Group D
TP (g/dL)	5.82±0.14	5.66±0.07	5.64±0.10	5.60±0.10
ALB (g/dL)	4.12±0.13	4.14±0.04	3.98±0.14	4.16±0.05
BUN (mg/dL)	3.10±0.89	13.04±1.29	14.16±0.93	11.78±0.64
CRE (mg/dL)	0.26±0.02	0.24±0.01	0.26±0.02	0.22±0.01
Na (mEq/L)	143.60±0.51	143.80±0.49	143.00±1.48	143.40±0.60
K (mEq/L)	6.74±0.21	6.56±0.32	8.04±1.32	5.72±0.31
AST (IU/L)	193.20±32.87	232.80±62.03	394.20±176.01	144.00±16.45
ALT (IU/L)	95.20±10.47	86.80±10.51	111.80±23.79	82.40±6.00
T-CHO (mg/dL)	52.00±4.23	53.40±2.82	44.60±3.78	46.20±4.99
TG (mg/dL)	57.60±5.52	65.00±8.94	32.00±4.32*	42.40±16.59§
GLU (mg/dL)	119.40±7.25	120.20±10.03	102.60±7.45	89.20±2.89§

平均値 ± 標準偏差

ALB: Albumin, アルブミン、ALT: Alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BUN: Blood urea nitrogen, 尿素窒素、CRE: Creatinine, クレアチニン、GLU: Glucose, 血糖値、K: Potassium, カリウム、Na: sodium, ナトリウム、T-CHO: Total cholesterol, 総コレステロール、TG: triacylglycerol, 中性脂肪、TP: Total Protein, 総たんぱく

(4) 本研究より、高濃度のとろみ調整食品の添加は、ラットの体重増加や腎臓の発育を有意に抑制した。さらに、血中 TG および GLU を有意に低下させることが明らかとなった。

とろみ調整食品は、主原料の違いにより大きく 3 種類に分けられる。わが国で現在広く用いられているのは第 3 世代と呼ばれるデキストリンとキサンタンガムを主原料にしたものである。キサンタンガムとは水溶性の増粘多糖類であり、他と比較して耐酸性、耐塩性、安定性、耐熱性などに富む。さらに粘度発現が速く、安定性にも優れるため、液体に素早くとろみを付与することができることから、嚥下障害の臨床現場で広く用いられる。

これまでに、動物やヒトを対象とした研究より、グアガムが血糖値上昇抑制やコレステロール抑制などの生理作用を持つことが明らかにされてきた。これは、グアガムの粘性の強さが生理効果に大きく関与するためである。水溶性食物繊維(グアガムやキサンタンガム)は、栄養の吸収などに関わる腸吸収上皮細胞表面の糖被と似た物理化学的特性を持つ。糖被は栄養素の腔内拡散速度に影響を与える非拡散水層を形成しており、水溶性食物繊維は糖被と混ざり合うことで非拡散水層の厚さを増し、吸収時間の延長を促すことで栄養素の吸収を阻害する(3)。さらにグアガムとキサンタンガムを混ぜると、それぞれ単独の場合と比較して粘性が高くなる。グアガム・キサンタンガム混合物を高ショ糖食投与ラットに投与した場合は、それぞれを単独で投与するよりも血清コレステロールおよび中性脂肪が抑制された(4)。

(5) 本研究では、粘性がない A 群と比較して体重増加率や腎臓重量は粘度の高い C および D 群で有意に低値を示し、とろみ濃度に依存的に抑制された。食物繊維の過剰摂取は炭水化物、ビタミン、ミネラルの吸収を阻害する(5)。本研究において、各群の 1 日投与量 (50mL/匹, 100kcal) は同等であったにも関わらず体重や腎臓重量に有意差が生じた要因として、キサンタンガムの過剰摂取がラットの発育に必要な炭水化物や微量元素の吸収を抑制し、発育不良が生じた可能性が考えられる。また有意差は見られなかったものの、A 群と比較してとろみ剤を添加している C 群の ALT が高値な傾向にあった。これまでに、嚥下障害の新生児がとろみ調整食品を添加したヒト母乳や粉ミルクを摂取したことにより、腸の炎症と壊死を特徴とする壊死性腸炎 (NEC) を発症した例が報告されている(6)。マウスでは、キサンタンガムはリポ多糖とほぼ同程度にリンパ球やマクロファージを活性化する。この効果は成体細胞よりも新生児の方が顕著であることが知られており、キサンタンガムを長期間摂取することで、腸管に炎症が起こる可能性が示唆されている(7)。潰瘍性大腸炎の腸管外合併症として肝障害が挙げられ、ある濃度のとろみ調整食品の長期摂取が、肝臓重量の低値、AST, ALT の高値傾向を招いたのかもしれない。

(6) 以上より、とろみ調整食品を長期的に摂取したときの特性が明らかになった。すなわち、高齢者や嚥下障害患者が誤嚥を予防する目的で摂取するとろみ調整食品は、体重や臓器重量を維持するための栄養吸収を抑制する可能性がある。また、とろみ調整食品に含まれるキサンタンガムの生理作用から、グルコースや脂肪の代謝吸収を阻害する可能性がある。嚥下障害の臨床ではとろみ調整食品を用いることは大変有用である。しかしながら、とろみ調整食品の使用法や使用量は、嚥下障害の診断に基づいて決定されていないことがしばしばある。嚥下障害の重症度を適切に評価し、誤嚥を予防するために必要な方にだけ、必要な量を用いることが重要である。本研

究成果は、その点を栄養学的な観点からあらためて提示したものと見える。また近年、耐糖能異常の嚥下障害患者は増加している。とろみ調整食品がグルコースの代謝吸収に影響をおよぼすのであれば、耐糖能異常患者の使用量にも十分配慮する必要が生じる。新しく得られた知見を広く嚥下障害や栄養管理、高齢者医療の現場、関連する学会において周知する予定である。また、これらの知見を基礎的なデータとして、当初の目的であった経腸栄養管理と腸内細菌叢との関連について検討を進めていく。本研究は、とろみ調整食品が栄養吸収におよぼす影響を基礎的に検討した最初の研究である。嚥下障害患者を取り巻く、誤嚥性肺炎、低栄養などの医学的な管理に寄与する新しいエビデンスの構築に役立てたい。

<引用文献>

- (1) O'Gara, J. A. Dietary adjustments and nutritional therapy during treatment for oral-pharyngeal dysphagia. *Dysphagia* 1990, 4 (4), 209-212, DOI: 10.1007/bf02407267.
- (2) Kuhlemeier, K. V.; Palmer, J. B.; Rosenberg, D. Effect of liquid bolus consistency and delivery method on aspiration and pharyngeal retention in dysphagia patients. *Dysphagia* 2001, 16 (2), 119-122, DOI: 10.1007/s004550011003.
- (3) Fuse, K.; Bamba, T.; Hosoda, S. Effects of pectin on fatty acid and glucose absorption and on thickness of unstirred water layer in rat and human intestine. *Dig Dis Sci* 1989, 34 (7), 1109-1116, DOI: 10.1007/bf01536383.
- (4) Yamamoto, Y.; Sogawa, I.; Nishina, A.; Saeki, S.; Ichikawa, N.; Iibata, S. Improved hypolipidemic effects of xanthan gum-galactomannan mixtures in rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 2000, 64 (10), 2165-2171, DOI: 10.1271/bbb.64.2165.
- (5) Doi, K.; Matsuura, M.; Kawara, A.; Tanaka, T.; Baba, S. Influence of dietary fiber (konjac mannan) on absorption of vitamin B12 and vitamin E. *Tohoku J Exp Med* 1983, 141 Suppl, 677-681, DOI: 10.1620/tjem.141.suppl_677.
- (6) Woods, C. W.; Oliver, T.; Lewis, K.; Yang, Q. Development of necrotizing enterocolitis in premature infants receiving thickened feeds using SimplyThick®. *J Perinatol* 2012, 32 (2), 150-152, DOI: 10.1038/jp.2011.105.
- (7) Ishizaka, S.; Sugawara, I.; Hasuma, T.; Morisawa, S.; Möller, G. Immune responses to xanthan gum. I. The characteristics of lymphocyte activation by xanthan gum. *Eur J Immunol* 1983, 13 (3), 225-231, DOI: 10.1002/eji.1830130309.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katagiri S., Shiba T., Tohara H., Yamaguchi K., Hara K., Nakagawa K., Komatsu K., Watanabe K., Ohsugi Y., Maekawa S., Iwata T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Re-initiation of Oral Food Intake Following Enteral Nutrition Alters Oral and Gut Microbiota Communities	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Cell Infect Microbiol	6. 最初と最後の頁 434
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcimb.2019.00434	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kazuharu Nakagawa, Yuki Nagasawa, Kanako Yoshimi, Haruka Tohara
2. 発表標題 Effects of Thickened Food Products on Nutrient Absorption When Used for Preventing Aspiration in Dysphagia: A study using the rat model
3. 学会等名 biennial iADH research competition online（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長澤祐希, 中川量晴, 吉見佳那子, 玉井斗萌, 吉澤彰, 山口浩平, 原豪志, 中根綾子, 戸原玄
2. 発表標題 とろみ調整食品が栄養摂取に及ぼす影響 - ラットの発育を観察した基礎的研究 -
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第31回学術大会, (ウェブ)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長澤祐季, 中川量晴, 吉見佳那子, 山口浩平, 吉澤彰, 中根綾子, 古屋純一, 戸原玄
2. 発表標題 飼料形態がラットに及ぼす影響
3. 学会等名 第35回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長澤祐季, 中川量晴, 吉見佳那子, 玉井斗萌, 吉澤 彰, 山口浩平, 中根綾子, 戸原 玄
2. 発表標題 耐糖能異常嚥下障害患者に対するとろみ調整食品の影響
3. 学会等名 第26・27回合同学術大会日本摂食嚥下リハビリテーション学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長澤祐季, 中川量晴, 吉見佳那子, 吉澤 彰, 玉井斗萌, 山口浩平, 中根綾子, 戸原 玄
2. 発表標題 とろみ調整食品が栄養吸収に影響を及ぼす可能性 ラットの発育を観察した基礎的研究
3. 学会等名 日本老年歯科医学会第32回学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中川量晴	4. 発行年 2021年
2. 出版社 講談社エディトリア	5. 総ページ数 10
3. 書名 食と医療, 摂食嚥下障害の診かたと新しい知見. 歯・口腔内の健康と栄	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	戸原 玄 (Tohara Haruka) (00396954)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	片桐 さやか (Katagiri Sayaka) (60510352)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関