

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11163

研究課題名(和文) 上部消化管手術後の消化管運動および栄養状態と咀嚼力の関連性

研究課題名(英文) Relationship between nutritional status and mastication after upper gastrointestinal surgery

研究代表者

松本 壮平 (Matsumoto, Sohei)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：10398448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：上部消化管手術の栄養状態と口腔嚥下機能の低下と栄養状態との関連を検討した。Wister系ラットを用いて抜歯を行なった咀嚼機能低下モデルを作成し、健常ラットとの胃・腸管運動機能の比較評価を行ったが、ラットでは抜歯を行っても咀嚼力の低下が予想より少なく、栄養障害が少ない結果であり、思ったような結果が出なかった。咀嚼ガムを用いた実験を予定していたが、コロナ禍のため対面での咀嚼力測定が感染拡大リスクがあり困難となったため、この実験が滞った。嚥下機能測定として反復唾液嚥下テストが食道癌術後の合併症や術後低栄養と強く関連することが判明し学会発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔嚥下機能とくに反復唾液嚥下テストと術後合併症および患者の栄養状態は密接に関連することが判明した。この測定は簡便にベッドサイドで施行することができるため、非常に有用な検査である。反復唾液嚥下テストが低下している患者に対しては術後の低栄養を防ぐため、術直後から長期にわたる嚥下リハビリの継続の必要性が示唆された。これらの知見により周術期管理が見直されることが想定されるため、非常に重要なことがわかったと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between the nutritional status of upper gastrointestinal tract surgery and the decline in oral swallowing function and nutritional status. We created a model of decreased masticatory function using Wister rats with extracted teeth, and evaluated its gastric and intestinal motility function in comparison with that of healthy rats. However, the results were not as expected because the decrease in chewing ability was less than expected even after tooth extraction in rats, and nutritional disorders were less. An experiment using chewing gum was planned, but this experiment was delayed because of the risk of spreading infection and the difficulty of measuring mastication ability in person due to the COVID-19. The repeated salivary swallow test was found to be strongly associated with postoperative complications and postoperative malnutrition after esophageal cancer surgery, and the results were presented at an academic conference.

研究分野：上部消化管外科

キーワード：咀嚼力 術後栄養障害 口腔・嚥下機能

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の癌治療の解決すべき問題の一つに栄養障害からくるフレイルが挙げられる。口腔での咀嚼・嚥下機能は食物の消化・吸収の第一段階であるため、咀嚼力・嚥下機能の低下は栄養障害の一因となる。そして咀嚼力・嚥下機能の低下は誤嚥性肺炎などフレイル特有の疾病につながる可能性がある。上部消化管手術は胃切除を伴い、本来の胃の機能である蠕動運動や器械的咀嚼が障害を受け、このことが残胃の運動および食物の消化・吸収に悪影響を及ぼしていると考えられる。特に口腔での咀嚼力が低下している患者では、さらに栄養障害のリスクを上昇させていると予想される。咀嚼と胃排出能についてはいくつかの報告があるが、咀嚼が排出能を促進させるという報告や、変化しないとの報告があり、一定の結論は出ていない。しかし、咀嚼が行えない経管栄養患者では胃の運動機能が低下すること、機能性胃腸症患者において咀嚼が病態改善に貢献することも報告されている。従って、咀嚼と上部消化管機能とは密接に関連すると考えられる。以上のことより、咀嚼・嚥下機能と胃排出能の関係性を解明することは、胃内容排出遅延やダンピング症状の原因究明にもなると考えるに至った。また上部消化管手術の中でも特に、食道癌手術では嚥下機能の低下が術後合併症として多く、術後の低栄養と強く関連する。しかしながら嚥下機能と術後の合併症および栄養状態との関連は明らかではない。

以上のように咀嚼・嚥下機能と消化管の運動機能と周術期から術後にかけての栄養状態との関連については不明な点が多い。

### 2. 研究の目的

本研究では上部消化管周術期の咀嚼・嚥下機能に着目し、咀嚼と残胃の運動生理および咀嚼・嚥下機能と周術期の栄養状態との関連を検討する。また咀嚼・嚥下機能の向上が、術後の栄養障害を軽減するかどうかを検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 咀嚼と胃の運動生理の関係を検討する

上部消化管手術の術前・術後に咀嚼力と胃排出能を測定し、関連性を調査する  
直接的咀嚼力: 咀嚼ガムを自由咀嚼した際溶出する糖の割合・色調の変化を測定  
間接的咀嚼力: 咬合力測定フィルムを使用し、咬合力表示面積, 平均圧, 最大圧, 咬合力を測定  
13C 呼気試験: 液体食(ラコール 大塚製薬)を試験食とし 13C 酢酸ナトリウム 100mg を標識物質としててんかし, 呼気採取は摂取後 2 時間まで 10 分毎に行い, 呼気中の 13CO2 の存在率を赤外分光分析装置で測定  
血糖値, 血中ホルモン濃度: 試験食摂取前と摂取後 4 時間まで計 11 回の採血を行い, グルコース, インシュリン, レプチン, グレリンの同度を測定する。

Wister 系ラットを用いて抜歯を行なった咀嚼機能低下モデルを作成し, 健常ラットとの胃・腸管運動機能の比較評価を行う。またラットの胃切除モデルも作成して, 同様の実験を行い, 術後の体重の変化を測定, 及び胃内容排出率を計測する。

胃・腸管機能測定: Wister 系ラットを咀嚼力低下群(抜歯後に粉状標準食で飼育)とコントロール群に分類し, 胃の幽門部を結紮, 6 時間後に胃を摘出し胃内容物を遠心分離して胃液量と胃液 pH を測定。胃酸排出量・胃液ペプシン活性を計測。

胃内容物排出率: 絶食後のラットに Evans blue を投与し, 食道括約筋上部・幽門部を結紮後に胃を摘出, 胃を 0.1N NaOH に保存し希釈後に吸光度計を用いて胃内残存色素量より胃内容物排出率を算出する。胃切除モデルも作成し同様の実験を行い, 動物モデルでも咀嚼力と胃・腸管機能の評価を行う予定ある

#### 栄養状態測定方法

血液生化学的指標(血性総蛋白, アルブミン, 総コレステロール, コリンエステラーゼ, 尿中クレアチニン, 血中ビタミン, 微量元素, 末梢血総リンパ球数), 身体計測指標(身長, 体重, BMI, 内臓脂肪面積, 上腕筋囲, 握力, 体組成), 血液生化学的指標(プレアルブミン, トランスフェリン), 身体計測指標(自動間接熱量計により, 呼吸商, 安静時エネルギー消費量を測定)といった栄養状態を術前・術後に計測し, 咀嚼力と術前後の栄養状態の相関を検討する。

#### (2) 咀嚼力・嚥下機能評価と術後合併症, 周術期栄養状態との関連

咀嚼力の低下したりハビリ対象患者(30 人/年と想定)を選定し, 反復唾液嚥下テスト(RSST), 水飲みテスト, 最大発声持続時間(MPT), 喉頭挙上, 舌圧測定, 嚥下造影, 嚥下内視鏡を行い, 誤嚥の有無を精査する。そのうえで, 咀嚼力と嚥下との関連を検討する。エコー検査によるオトガイ舌骨筋の測定を行うことで, 咀嚼筋の筋力を測定することとする。さらに患者の血液・唾液を遠心分離の後, 血漿・漿液成分を採取。試薬, サブスタンス P 抗体を加えて, 反応させ ELISA 法にて吸光度を測定し血中・唾液中のサブスタンス P を測定し, 咀嚼力との相関を検証する。

## 嚥下機能評価

RSST, 水飲みテスト, MPT, 喉頭挙上を測定し, 食道癌術後の合併症と術後栄養状態との関連を調査する.

## 咀嚼リハビリ

舌筋力強化訓練, 閉口筋(咬筋, 側頭筋, 翼突筋), 開口筋(顎舌骨筋, オトガイ舌骨筋)のトレーニング, 及び口腔ケア(義歯調整, 口腔内清掃, 舌マッサージなど)などのリハビリメニューを, 口腔外科と協力し対象者に行う. 必要があれば1-3週間程度入院で, 集中的なリハビリを施行する. また栄養士から栄養指導も行うことで, 手術待機中の患者の栄養状態の向上を図る. 術直前に咀嚼力測定・栄養状態測定を再検し, 改善の有無を確認する. 術前化学療法対象者は手術までの待機期間が約2か月あるため, この間外来でもリハビリを継続する. 術直後の絶食期間中もリハビリは継続し, 咀嚼・嚥下の筋力低下の防止に努める. 術後半年・1年後に再度咀嚼力測定・栄養状態測定, 咀嚼筋の筋肉量測定を行い, 長期間のリハビリ効果を検証する. 現在応募者らは上部消化管手術後に胃外科・術後障害研究会が発行した胃切除後のQOL評価に特化したPGSAS45を用いて, 食事摂取状況, 胃切除後症候群の有無などのアンケート調査を行っている. これらを術後半年・1年・2年と行い, リハビリにより患者のQOLや満足度, 症状が改善効果を検証する

## 4. 研究成果

### (1) 咀嚼と胃の運動生理の関係

2020年からのコロナ禍のため, 咀嚼ガムを用いた咀嚼力の測定が困難となった. また感染のリスクの問題から呼気濃度の測定も難しくなった.

ラットを用いた実験では抜歯モデルを用いて胃・腸管の運動機能の評価を行った. 抜歯のみでは胃・腸管の運動低下を及ぼさなかった. 抜歯のみでは咀嚼力低下をきたさない可能性が考えられた. 胃切除モデルでの実験では抜歯モデルでの胃・腸管運動機能の軽度低下が観察されたが, 有意差を示すには至らなかった.

### (2) 咀嚼力・嚥下機能評価と術後合併症, 周術期栄養状態との関連

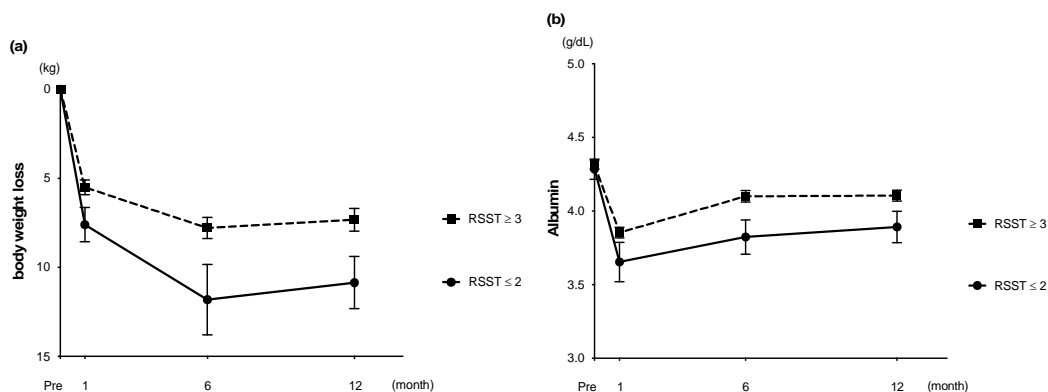
胃切除では咀嚼力・嚥下力低下をきたすことが少なく, 食道癌患者中心の検討となった.

#### 咀嚼・嚥下機能と術後合併症との関連

咀嚼力低下とRSST, 水飲みテストとは相関関係を認めた. しかしながら, MPTを含めた他の嚥下機能とは関連を認めなかった. 嚥下機能と周術期合併症との関連を検証した. RSSTは30秒で2回以下が嚥下機能低下の指標となるが, RSSTの低下と反回神経麻痺, 呼吸器合併症とは優位に関連していた. 反復唾液嚥下テストと縫合不全との関連は認めなかった. また最大発声持続時間は反回神経麻痺と相関を認めたが, 縫合不全や呼吸器合併症とは関連を認めなかった. 喉頭挙上は反回神経麻痺, 呼吸器合併症, 縫合不全との関連を認めなかった.

#### 術後栄養状態と嚥下機能との関連

反復唾液嚥下テストの低下は術後の栄養状態と優位に関連していた. 術後2週目の反復唾液嚥下テスト低下患者は術後半年, 1年での体重が優位に減少していた(図a). さらに術後のアルブミン値も優位に低下することが判明した(図b). さらに術後1ヶ月, 半年, 1年後のヘモグロビンレベル, 術後1ヶ月後, 半年後の総蛋白も低下していることが判明した.



また, 食道癌術後の体重減少と優位に関連する因子として, 術後2週目のRSST低下が独立した予測因子であることが判明した. これらのことから, RSSTは食道癌術後合併症と栄養状態と密接に関連し, ベッドサイドで測定できる簡便な指標であることより, 嚥下リハビリの成果となる可能性が示唆された. 現在も嚥下機能低下患者では長期のリハビリを行っており, 長期リハビリの有効性を検証している.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本壮平
2. 発表標題 食道切除術周術期の口腔・嚥下機能評価
3. 学会等名 第121回日本外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Matsumoto Sohei
2. 発表標題 Evaluation of oral and swallowing function during perioperative esophagectomy
3. 学会等名 第76回日本消化器外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本壮平
2. 発表標題 食道切除術周術期の口腔・嚥下機能評価
3. 学会等名 第121回日本外科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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	宮尾 晋太郎  (Miyao Shintaro)  (00833708)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員    (24601)	

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	切畑屋 友希  (Kirihataya Yuki)  (20865282)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員    (24601)	

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