

平成 30 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11197

研究課題名（和文）サルコペニアによる摂食嚥下障害の早期発見と早期介入

研究課題名（英文）Early detection and early intervention against the dysphagia that results from Sarcopenia in older people

研究代表者

永尾 寛 (NAGAO, Kan)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（歯学系）・准教授

研究者番号：30227988

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、加齢に伴うオトガイ舌骨筋の形態的变化が咀嚼機能や嚥下機能などの口腔機能に与える影響について明らかにすることであった。

まず歯の喪失に伴いオトガイ舌骨筋の筋組成が変化するという仮説のもとでラットを用いて検証したところ、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。次に、超音波測定装置を用いてオトガイ舌骨筋の断面積を測定し、咀嚼機能、嚥下機能との関係性を調べたところ、断面積の低下は、間接的に咀嚼機能の低下、直接的に嚥下機能の低下につながる可能性が示唆された。オトガイ舌骨筋の評価は嚥下機能の低下を予測する上で有効な因子と成る可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of our study was to clarify the influence of age-related geniohyoid (GH) muscle morphology on the masticatory/swallowing function. Our hypothesis is that tooth loss leads to morphological changes in the GH muscle, resulting the masticatory/swallowing function. To verify this hypothesis, we conducted two experiments. In experiment 1, malocclusion was induced by tooth extraction in 6-month-old male rats. In extraction group, tooth loss induces muscular atrophy in GH muscles. In experiment 2, cross sectional area (CSA) of GH muscle was measured using ultrasonic device and masticatory/swallowing functions were evaluated in 103 subjects. Decline in CSA of GH muscle was associated with the decline in the masticatory function indirectly and the swallowing function directly.

In conclusion, our study revealed that morphological changes in the GH muscle can predict reduced swallowing function.

研究分野：高齢者歯科

キーワード：オトガイ舌骨筋 Myosin Heavy Chain 嚥下機能 咀嚼機能 presbyphagia 超音波測定

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会の我が国では咀嚼・嚥下障害を有する患者が急速に増加している。咀嚼・嚥下障害は誤嚥性肺炎や低栄養につながるため、近年では高齢者の「食の安定性」を下支えする口腔機能、嚥下機能が着目され、口腔機能の低下の前段階をオーラルフレイル、嚥下機能の低下の前段階を Presbyphagia と提唱し、この段階での早期発見・早期介入が重要視されるようになってきた。

Presbyphagia は歯の喪失や唾液生成量の減少、舌運動遅延化、感覚機能の低下など、加齢に伴う嚥下機能の変化を表す¹⁾。Ney らは Presbyphagia の存在下では脳血管障害や Parkinson 病の発症により嚥下障害を生じやすいとしており、その大きな要因として咀嚼や嚥下に関わる筋のサルコペニアを指摘している²⁾。

咀嚼や嚥下に関わる筋の中で舌骨上筋群の役割は重要であり、咀嚼時の開口運動³⁾、舌運動時の舌骨の位置制御⁴⁾、嚥下時の舌骨の挙上⁵⁾などの役割を担う。特にその中でもオトガイ舌骨筋は嚥下時に舌骨を前方に牽引し食道入後部を開大させるという大変重要な役割を担っている⁶⁾。現在まで、研究、臨床いずれにおいてもサルコペニアの対象は四肢骨格筋に限定されており、咀嚼機能、嚥下機能において重要なオトガイ舌骨筋については十分に検討されてこなかった。

そこで我々は、オトガイ舌骨筋に着目し、加齢に伴うオトガイ筋の筋量の低下(サルコペニア)や筋組織の変化などの形態的变化と咀嚼機能、嚥下機能との関連性について明らかにすることとした。

2. 研究の目的

本研究ではオトガイ舌骨筋に着目し、同筋の形態的变化(筋量の低下、組織の変化)と摂食嚥下機能との関連性を明らかにし、オーラルフレイルや Presbyphagia を早期発見する客観的方法を確立することを目的とした。このスクリーニング法の確立により、オーラルフレイルや Presbyphagia への早期介入も可能となり、結果的には摂食嚥下障害のリスクを減少させることが期待できる。

本研究は2つの実験系よりなる。まず実験1では加齢によって生じる歯の喪失がオトガイ舌骨筋に与える影響について明らかにし、実験2ではオトガイ舌骨筋の形態的变化が咀嚼機能・嚥下機能に与える影響について明らかにすることとした。

3. 研究の方法

(1) 歯の喪失がオトガイ舌骨筋の形態に与える影響に関する検討

24 週齢の自然発症高血圧(SHR)ラット 20 匹を、実験群と対照群に各々10匹ずつランダムに分け、飼育から1週間後に実験群で上顎両側臼歯を全て抜歯した。飼育中は固形飼料

にて飼育し、食餌・水ともに自由摂取とした。また飼育中は週に1回体重および食事摂取量を計測した。8 週後、屠殺し、摘出したオトガイ舌骨筋、咬筋からサンプルを精製し、リアルタイム 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。なお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。

(2) オトガイ舌骨筋の形態的变化が咀嚼機能および嚥下機能へ与える影響の検討

被験者

2014 年4月から2016 年8月までの期間で、徳島大学病院歯科外来を受診した患者および徳島大学病院職員、大学院生、学生、計103名(男性46名、女性57名;平均年齢59.4±19.5歳)を対象とした。包含基準として顎機能障害および嚥下障害を訴えていない、独歩可能でこちらの指示に従える者とした。

オトガイ舌骨筋の評価

オトガイ舌骨筋の評価では超音波診断装置(LOGIQBookXP、GE、東京)を用いて、筋の断面積をBモードにて測定し、水10ml嚥下時のオトガイ舌骨筋の筋収縮速度をMモードにて測定した。断面積はプローブの位置を下顎骨下縁と甲状軟骨上端を結ぶ線上において下顎骨下縁より後方3分の1の位置に横走査にて位置づけし、角度はフランクフルト平面に垂直になるように規定した(図1)。

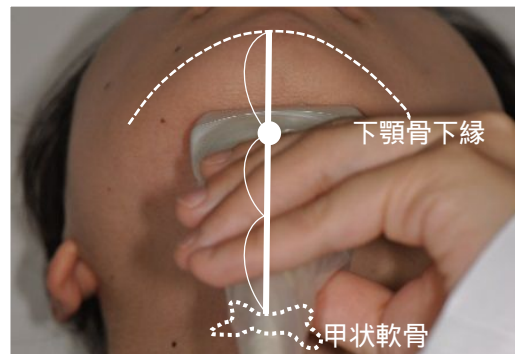


図1 筋断面積測定時のプローブの位置

筋収縮時にはプローブを横走査で位置づけし、筋の最も暑い位置をスキャンラインとし、嚥下によって得られた波形の傾き(D/T)から速度を算出した。筋断面積の測定と筋収縮速度の測定はそれぞれ5回行い平均値を求めた。Bモード、Mモードによって得られた画像を図2、3に示す。

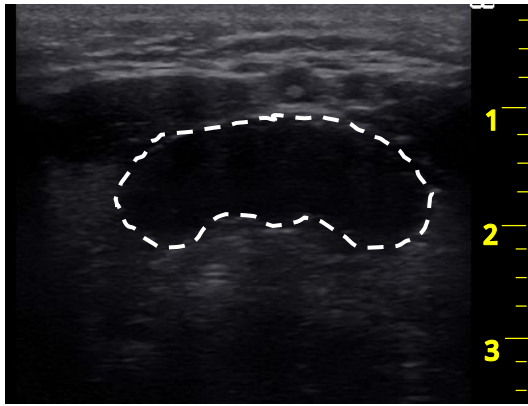


図2 オトガイ舌骨筋の断面 (Bモード)

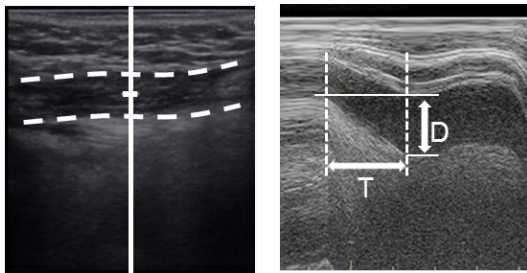


図3 筋収縮速度 (Mモード)

身体状況・口腔状況の評価

身体状況として身長、体重、BMI、頸囲を、口腔状況として残存歯数、咬合支持歯数、舌圧、開口力を測定した。

咀嚼機能・嚥下機能の評価

咀嚼機能の評価は 25 品目からなる摂取可能食品アンケートを用いた咀嚼スコア⁷と咀嚼の VAS 評価を用い、嚥下機能の評価は、嚥下質問紙表 (EAT-10) の日本語版⁸を用いて評価した嚥下スコアと、本田ら⁹によって報告された嚥下音持続時間を用いた。

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、被験者に十分な説明を行い、同意を得て行った。

4. 研究成果

(1) 歯の喪失がオトガイ舌骨筋の形態に与える影響に関する検討

体重・食餌摂取量の変化

体重は実験群、対照群ともに週齢とともに増加傾向にあったが各群で両群間に有意差は認められなかった。食餌摂取量については、実験群では対照群と比較し低い傾向があったが、各週で両群間に有意差は認められなかった。

ミオシンタイプの解析

ミオシンタイプ別の mRNA 発現量について、オトガイ舌骨筋 (図4) および咬筋 (図5) の筋組成は、実験群では対照群と比較し、

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オトガイ舌骨筋、咬筋ともに実験群では MyHCtype の発現が増加していた。

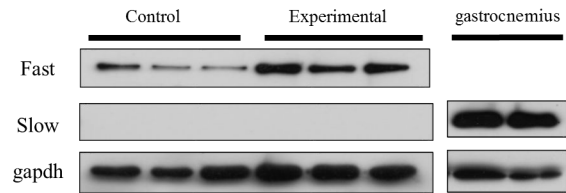
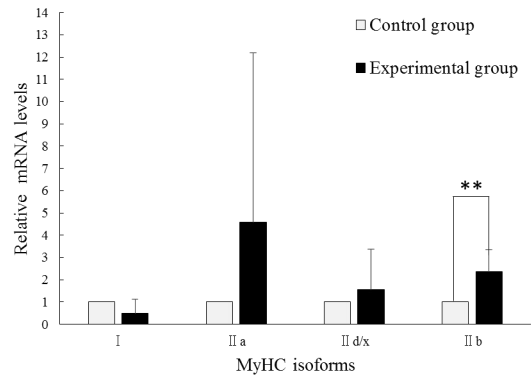


図4 オトガイ舌骨筋におけるミオシンタイプ別の mRNA 発現量とタンパク質発現

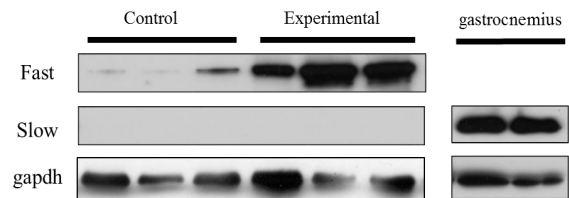
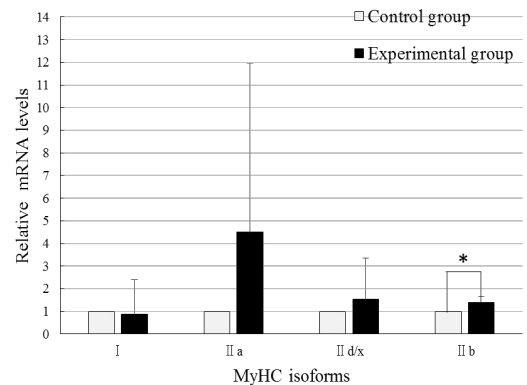


図5 咬筋におけるミオシンタイプ別の mRNA 発現量とタンパク質発現

MyHCtype から MyHCtype への筋組成の変化は、筋肉の速筋化を示しており、廃用性筋萎縮の特徴である。これらの所見から、高齢ラットでの歯の喪失はオトガイ舌骨筋および咬筋において速筋化による廃用性筋萎縮を進行させる可能性が示唆された。

(2) オトガイ舌骨筋の形態的变化が咀嚼機能および嚥下機能へ与える影響の検討

各測定項目の性別による比較

各測定項目の性別による違いを調べた結果、身長、体重、BMI、頸囲、舌圧、開口力、オトガイ舌骨筋の断面積は男性の方が女性よりも高く有意差を認めた。嚥下音持続時間は女性の方が男性よりも高く有意差を認めた ($p<0.05$)。一方、年齢、残存歯数、咬合支持数、咀嚼スコア、咀嚼の VAS 値、嚥下スコア、オトガイ舌骨筋の筋収縮速度では男女間に有意差は認められなかった。

オトガイ舌骨筋の形態が影響を与える因子の探索(表1)

オトガイ舌骨筋の断面積の影響を受ける因子を探索するために、オトガイ舌骨筋の断面積を独立変数とし、各測定項目を従属変数とした単回帰分析を行った。分析の結果、従属変数を年齢、性別、身長、体重、残存歯数、咬合支持数、舌圧、開口力、頸囲、オトガイ舌骨筋の筋収縮速度、咀嚼の VAS 値、咀嚼スコア、嚥下音持続時間とした場合に、オトガイ舌骨筋の断面積からの有意な影響が見られた。

| GH muscle CSA (Independent variable) | | |
|--------------------------------------|---------------------------|---------|
| Dependent variables | Standardized coefficients | p value |
| Age | -0.426 | 0.000* |
| Gender | -0.691 | 0.000* |
| Height | 0.626 | 0.000* |
| Weight | 0.535 | 0.000* |
| Body mass index | 0.190 | 0.476 |
| Neck circumference | 0.269 | 0.006* |
| Remaining teeth number | 0.371 | 0.012* |
| Occluding teeth number | 0.375 | 0.010* |
| Tongue pressure | 0.522 | 0.000* |
| Jaw-opening strength | 0.648 | 0.000* |
| Contraction velocity of GH muscle | -0.600 | 0.015* |
| Mastication score | 0.326 | 0.000* |
| VAS value of mastication | 0.324 | 0.000* |
| Duration of swallowing sound | -0.435 | 0.000* |
| Swallowing score (EAT-10) | -0.186 | 0.060 |

* $P<0.05$

表1 オトガイ舌骨筋の断面積を独立変数とした単回帰分析

咀嚼機能に影響を与える因子の探索

咀嚼機能に影響を与える因子を探索するために、咀嚼スコアと咀嚼の VAS 値を従属変数とし各測定項目を独立変数とした重回帰分析を行った(表2)。その結果、咀嚼の VAS 値では、オトガイ舌骨筋の断面積、頸囲、咬合支持歯数が有意な独立変数として抽出され、標準偏回帰係数(β)はそれぞれ 0.190、-0.238、0.588 で、重決定係数(R^2)は 0.465

だった。咀嚼スコアでは、舌圧、咬合支持歯数が有意な独立変数として抽出され、 β はそれぞれ 0.260、0.398、 R^2 は 0.275 だった。

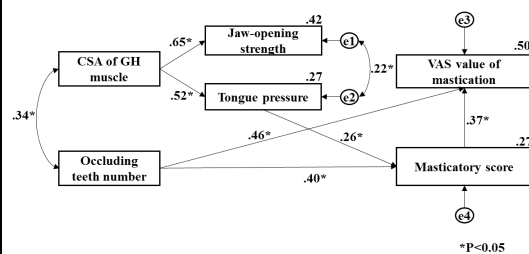
| Dependent variable | Abstracted independent variable | Standardized coefficients | t value | p value |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------|---------|
| VAS value of mastication | CSA of GH muscle | 0.190 | 2.357 | 0.000** |
| | Neck circumference | -0.238 | -3.119 | 0.002** |
| | Occluding teeth number | 0.588 | 7.520 | 0.000** |
| $R^2=0.465$ | | | | |
| Masticatory score | Tongue pressure | 0.260 | 2.961 | 0.004** |
| | Occluding teeth number | 0.398 | 4.538 | 0.000** |
| $R^2=0.275$ | | | | |

** $P<0.01$

表2 咀嚼機能を従属変数とした重回帰分析

単回帰分析と重回帰分析の結果をもとに、咀嚼の VAS 値に有意な影響を与えていたオトガイ舌骨筋の断面積、頸囲、咬合支持歯数、咀嚼スコアに有意な影響を与えていた舌圧、咬合支持歯数、またオトガイ舌骨筋と関連する開口力の計 8 因子を組み込んで仮説モデルを作成し、共分散構造分析を行った。その結果、 $\chi^2=5.321$ 、 $df=7$ 、 $p=0.621$ 、 $GFI=0.983$ 、 $AGFI=0.949$ 、 $CFI=1.000$ 、 $RMSEA=0.000$ と適合度の良いモデルが採択された(図6)。

得られたモデルにおいて、オトガイ舌骨筋の断面積は舌圧($\beta=0.52$)、開口力に有意な影響を与えていた。開口力はオトガイ舌骨筋を含む舌骨上筋群の力の指標であり、オトガイ舌骨筋の筋量の減少は開口力の低下を招く可能性が示唆された。舌圧は舌骨が舌骨上筋群によって固定されることで生み出される力であるため、オトガイ舌骨筋の筋量の低下が舌圧の低下を招く可能性が示唆された。オトガイ舌骨筋の断面積と咀嚼機能の関係を見てみると、オトガイ舌骨筋の断面積から咀嚼スコア、咀嚼の VAS 値への直接的な影響は認められなかった。しかしながら舌圧は咀嚼スコア($\beta=0.26$)に有意な影響を与えており、したがって、オトガイ舌骨筋の断面積から咀嚼スコアへは舌圧を介して、間接的に影響を与えていることが示された。



* $P<0.05$

図6 咀嚼機能のパスモデル

嚥下機能に影響を与える因子の探索

嚥下機能に影響を与える因子を探索するために、嚥下スコア、嚥下音持続時間を従属変数とし、各測定項目を独立変数とする重回帰分析を行った(表3)。分析の結果、嚥下スコアでは咬合支持数($\beta = -0.334$ 、

R²=0.112)が、嚥下音持続時間ではオトガイ舌骨筋の断面積 ($\beta = -0.435$, R²=0.190)が有意な独立変数として抽出された。

| Dependent variable | Independent variable | Standardized coefficients | t value | p value |
|------------------------------|------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| Swallowing score (EAT-10) | Remaining teeth number | -0.334 R ² =0.112 | -3.561 | 0.000** |
| Duration of swallowing sound | GH muscle CSA | -0.435 R ² =0.190 | -4.860 | 0.000** |

**P<0.01

表3 嚥下機能を従属変数とした重回帰分析

単回帰分析の結果で有意となった因子のうち、オトガイ舌骨筋の関連する筋力であると考えられる開口力、舌圧、オトガイ舌骨筋の筋収縮速度の3因子と、重回帰分析の結果、嚥下音持続時間を従属変数とした場合に有意となったオトガイ舌骨筋の断面積の計5因子を取り込んだ仮説モデルを作成し、 $\chi^2=0.971$, $df=3$, $p=0.808$, GFI=0.992, AGFI=0.972, CFI=1.000, RMSEA=0.000と適合度の良いモデルを得た(図7)。

オトガイ舌骨筋の断面積は舌圧 ($\beta=0.52$)、開口力 ($\beta=0.65$)に有意な影響を与えていた。オトガイ舌骨筋の断面積は直接、嚥下音持続時間に有意な影響を与えていた ($\beta = -0.38$)。しかしながら、舌圧、開口力から嚥下音持続時間への影響は有意ではなかった。

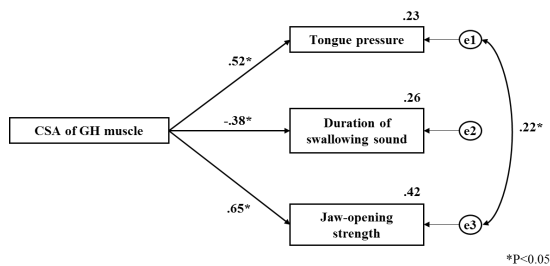


図7 嚥下機能のパスモデル

(3) 考察

実験1において、歯の喪失により、オトガイ舌骨筋が組織学的に廃用性筋萎縮の所見を呈することが示唆されたことから、歯の喪失による臼歯部咬合支持の低下が咀嚼回数の低下へとつながり、オトガイ舌骨筋の筋活動レベルが低下することによって不使用による廃用へとつながった可能性が考えられる。実際に実験2で検証した咀嚼機能に影響を与える因子のパスモデルでも、オトガイ舌骨筋の断面積と咬合支持数の間に有意な双方向のパス ($\beta=0.34$) が存在している。すなわち、オトガイ舌骨筋などの舌骨上筋群が有効に働くためには、その固定源である咬合支

持が重要であると考えられる。さらに実験2において、オトガイ舌骨筋の形態(断面積)から関連する筋の機能(舌圧、開口力、オトガイ舌骨筋の筋収縮速度)への影響を介して、嚥下機能や咀嚼機能に影響を与えるという仮説のもとで、検証を行ったが、嚥下機能については、オトガイ舌骨筋の断面積は舌圧や開口力を介さず直接嚥下音持続時間に影響を与えていることが明らかとなった。この理由としては、本研究で行った舌圧測定は嚥下時の圧力を必ずしも反映していないこと、また開口力には嚥下に関与しない外側翼突筋を含み、一方で嚥下に関与する顎二腹筋後腹、茎突舌骨筋が含まれないことが原因であると考えられる。一方、咀嚼機能において、オトガイ舌骨筋の断面積は舌圧を介し、咬合支持歯数とともに咀嚼スコアに影響を与えていた。オトガイ舌骨筋の筋量が低下することで、舌圧発生時の固定源となる舌骨の位置の制御が不安定となり、結果舌圧が低下し、咬合支持数の低下と相重なることで、円滑な咀嚼運動が妨げられた結果、咀嚼機能の低下が生じると考えられる。このように、オトガイ舌骨筋は咀嚼機能、嚥下機能に関連しており、同筋の筋量の低下は、咀嚼機能の低下および嚥下機能の低下を予測する上で有効な因子となる可能性が示唆された。

- 1) Jahnke V. : Dysphagia in the elderly.HNO 1991; 39: 442-444. [German]
- 2) Ney : Denise Senescent Swallowing: Impact, Strategies and Interventions
- 3) Parviz Janfaza, Joseph B Nadol Jr, Robert J. Galla M.S.I. et al.: Surgical Anatomy of the Head and Neck. Harvard University Press 258, 2011
- 4) Hiimeae KM and Palmer JB: Tongue movements in feeding and speech. Crit Rev Oral Biol Med 14, 413-29, 2003
- 5) Bardan E, Kern M, Arndorfer RC et al.: Effect of aging on bolus kinematics during the pharyngeal phase of swallowing. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 290, G458-65, 2006
- 6) Pearson WG Jr, Langmore SE and Zumwalt AC: Evaluating the structural properties of suprahyoid muscles and their potential for moving the hyoid. Dysphagia 26, 345-51, 2011
- 7) Koshino H, Hirai T, Toyoshita Y, et al.: Development of new food intake questionnaire method for evaluating the ability of mastication in complete denture wearers. Prosthodontic Research & Practice 7, 12-18, 2008
- 8) Wakabayashi H and Kayashita J: Translation, reliability, and validity of the Japanese version of the 10-item Eating Assessment Tool (EAT-10) for the screening of dysphagia. Jomyaku Keicho Eiyō 29,

871-6, 2014

- 9) Honda T, Baba T, Fujimoto K, et al.: Characterization of Swallowing Sound: Preliminary Investigation of Normal Subjects. PLoS One 13;11:e0168187, 2016

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)

Takuro B, Takaharu G, Keiko F, Tsuyoshi H, Kazutomo Y, Kan N, and Tetsuo I. Age-related changes in geniohyoid muscle morphology predict reduced swallowing function. Journal of Oral Health and Biosciences 30; 18-25, 2017 (査読あり)

〔学会発表〕(計2件)

馬場 拓朗, 岡村 裕彦, Yang Di, 永尾寛, 羽地 達次, 市川 哲雄. ラット臼歯部咬合支持の喪失がオトガイ舌骨筋および咬筋の筋組成へ与える影響. 日本解剖学会第70回中国・四国支部学術集会 2015.10.25 愛媛大学城北キャンパス (愛媛県松山市)

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回総会・学術大会 2016.6.18 アステイ徳島 (徳島県徳島市)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永尾 寛 (NAGAO, Kan)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授

研究者番号：30227988

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()