

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18787

研究課題名（和文）顎変形症患者の筋電図、mfMRIと31-PMSによる咀嚼筋疲労の分子イメージング

研究課題名（英文）Masticatory muscle fatigue observed by muscle function magnetic resonance imaging and electromyogram in jaw deformity patients

研究代表者

荒川 雅弘（Arakawa, Masahiro）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：50850484

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：下顎前突患者 19 名と健常者 19 名の咬筋に対して、実験的咬みしめ前後の一過性の筋疲労を mfMRI と 31P-MRS を用いた分子イメージングを使用した新しい画像診断としての有効性を評価した。その結果、下顎前突患者群の平均 T2 値は、安静時の健常者群の平均 T2 値よりも有意に延長し、平均 T2 値は、実験的咬みしめの間に両方のグループで一時的に延長することが示された。また、PCr の値は実験的咬みしめ前後で一過性の低下、Pi の値は一過性の上昇を示し、31P-MRS ケミカルシフトの差より得られる下顎前突患者群の咬筋の pH は、実験的咬みしめ前後に一時的な低下を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋疲労は、最大筋力の低下もしくは最大収縮速度の低下と定義されており、咬筋、側頭筋を主とした咀嚼筋の疲労や痛みは開口障害や咀嚼障害、慢性疼痛を引き起こし、生活の質の向上に大きく影響していると認識されている。これまで、骨格筋疲労の評価のゴールドスタンダードは、筋表層の活動電位を高い時間分解能で記録できる表面筋電図であるとされてきた。しかしながら、針電極を用いた深層の筋の記録は侵襲的であり、筋全体の活動の記録を行うのは量的に限界があるなどといった問題点も指摘されてきた。しかしながら、今研究結果より筋機能 MRI および 31P-MRS は咬筋の筋疲労の評価の診断法として有効であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The transverse relaxation time of muscle functional magnetic resonance imaging, and 31P-magnetic resonance spectroscopy were used to investigate the reliability as parameters for measuring the masseter muscle in patients with skeletal mandibular prognathism. The subjects were 19 patients diagnosed as skeletal mandibular protrusions and 19 healthy subjects as a control group. Transverse relaxation time determined by mfMRI along with creatine phosphate and inorganic phosphorus determined by 31P-MRS before, during, and after clenching were used for molecular imaging of muscle fatigue. The average T2 value of the patient group was significantly higher than that of the healthy control group at rest. Furthermore, the average T2 value transiently increased in both groups during experimental clenching. The pH in the masseter muscle of the patient group was significantly lower than that in the healthy control group at rest and recovery.

研究分野：矯正歯科

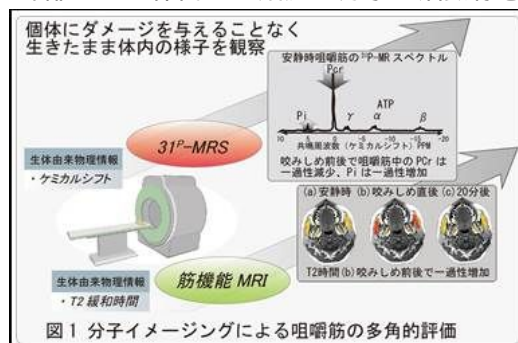
キーワード：筋疲労 筋機能 MRI 31P-MRS

1. 研究開始当初の背景

咀嚼筋の疲労と痛みは、開口障害、咀嚼機能障害、および痛みを引き起こすと認識されており、『生活の質の向上』という医学的エンドポイントに大きな影響を及ぼすと言われている。咬筋の痛みに関しては、超音波装置やMR装置を用いて画像評価した報告が散見され、超音波装置を用いて画像評価したArijiらの研究では、患者群では健常人に比べて、筋肉に浮腫性変化がみられ(Ariji Y et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004), MRIを用いた実験的咬みしめ研究(Nagayama K et al. J Comput Assist Tomogr 2010)では、筋痛患者の咬筋は自由水が増加していたとの報告は認められるしかし、外科的矯正手術を受ける多くの患者は、効果的な客観的かつ定量的評価なしに、自己評価のレベルと自分自身の痛みに基づいて咀嚼筋疲労があると診断されているのが現状である。そのため、生理学および生化学的情報を組み合わせた診断方法を確立は急務といえる。近年、核磁気共鳴装置(MRI)や超音波などの画像評価技術は目覚ましい進歩を遂げている。直接的な画像評価法ではないが、MRI装置を用いたリン-31核磁気共鳴分光法(31P-MRS)も、骨格筋の代謝を非侵襲的に評価できる方法として活用されている。分子イメージングとは、生体内の分子運動の視覚化を、非侵襲的に可能にするという特徴がある。

分子イメージングとは、生物が生きた状態のまま外部から生体内での細胞・分子の活動様態を観察することである(図1)。

咀嚼筋疲労評価の際には、筋機能MRIにおける横緩和時間(T2), および31P-MRS(核磁気共鳴分光法)における化学シフト(ケミカルシフト)に多角的疲労評価指標として着目した。生体内の分子機能の直接的な可視化が可能となり、生理・生化学的情報および解剖学的情報を同時に取得、これらのシナジー効果によって、新たな咀嚼筋疲労診断手法の確立が期待される。

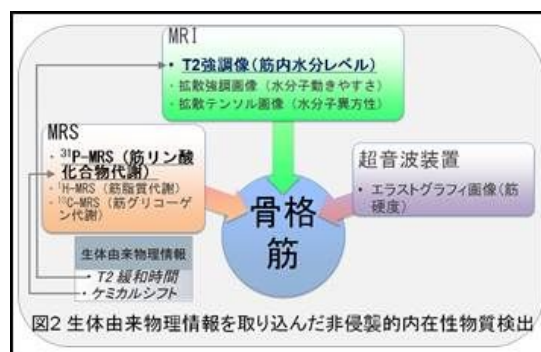


2. 研究の目的

筋機能MRI(mfMRI)とは、Fleckensteinら(Fleckenstein J et al. Am J Roentgenol 1988;151:231-237)が報告した“運動に関与した筋の横緩和時間(T2値)は上昇する”および“骨格筋の活動様相をMRIで評価するには、筋が活動し、疲労した後の状態(T2値が上昇した状態)で評価する”という事実を利用し、骨格筋を含む軟部組織の形態評価と、T2値変化のマッピングによる筋活動の機能評価をMRIで同時に行うという手法である。

MRIパラメータの1つである横緩和時間(T2値)は水分含有量に比例した値であるだけでなく、運動に関与した筋の運動後の値は増加することが知られている。下肢骨格筋の活動性の画像化に関しては、運動前後の筋のT2値画像を作成し比較提示する、筋機能MRIをAkimaら(Akima H et al. Eur J Appl Physiol 2004;91:7-14)が提案している。

MRスペクトロスコピー(MRS)はMRによる分子イメージングとして最も代表的である。細胞レベルでの生化学代謝反応を計測することが可能で、1H-MRS、13C-MRSなどがある。なかでも、31P-MRSは生命活動に必須となるアデノシン三リン酸、クレアチンリン酸(PCr)や無機リン(Pi)といった高エネルギーリン酸化合物を定量対象としており、四肢骨格筋においては研究報告があり(Kemp GJ et al. Acta Physiologica 2014), 実験的咬みしめ前後の疲労関連物質(PCr, ATP, Pi)を半直接的に定量可能である。(図2)



これまで、大腿四頭筋など大きな断面積を有する骨格筋においては、患者にとって侵襲のない検査法であるmfMRIおよび31P-MRSを用いて、筋疲労の分子イメージングが行われてきた。これにより、筋の生理学的情報・生化学的情報を同時に取得し比較することが行われるようになった。

咀嚼筋疲労は顎機能障害(顎関節症)の一般的プロブレムであり、その発症継続化因子の1つにクレンチング(咬みしめ)が考えられている。顎機能障害が存在した場合、開閉口咀嚼筋

の筋活動量，活動比率や左右的均衡性などに変化が現れ，その治療を成功させるには筋活動の平衡を得ることが重要である。

この研究の目的は，下顎前突患者と健常者の咬筋に対して実験的咬みしめを行い，下顎前突患者と健常者との咬筋の易疲労性の差を検証し，筋機能 MRI にて平均 T2 値の変化を評価することと，下顎前突患者と健常者の咬筋に対して実験的咬みしめを行い，下顎前突患者と健常者の咬筋の易疲労性の差を検証することである。

3. 研究の方法

咬筋の実験的負荷

咬みしめ時の強さは，最大かみしめ咬合力を 100%MVC(maximum voluntary clenching)とした時の 30%MVC の咬合力を，ウレタンブロックを臼歯部に設置した状態で，一定時間(5 分間)維持させた。課題運動前後には安静期間(前に 1 セット，後に 4 セット設定する)を確保した(図 3)。各被験者の最大咬合力は，圧力測定システム(I-SCAN ver5.83J)を使用して測定した。撮像は福岡歯科大医科歯科総合病院画像診断科にて行った。撮像時は体動を防ぐために頭部を固定し，mfMRI の撮像を行った。咬みしめ時は臼歯部にウレタンブロックを咬ませ，30%MVC のタイミングはマイクにて指示した。MR 画像の取得は福岡歯科大学医科歯科総合病院で行った。

筋機能 MRI：実験的咬みしめにもない咀嚼筋内で起こっている変化を T2 値で解析し，筋肉のエネルギー代謝や生理・生化学的变化を評価に加え，筋疲労診断を確立することが可能かどうかを探る目的で一連の研究を行なった。1.5T の MRI 装置(Intera Achieva, フィリップス社製)を用いて，被験者の咀嚼筋の安静時およびクレンチング後の T2 値を経時的に計測可視化し定量を行った。TE を変化させ T2 値を算出し T2map を作成した(図 4)すべての検査は，感度をエンコードする SENSE-Flex-M コイルを使用し，MRI 装置は 1.5 T (Intera Achieva nova dual; Philips Medical Systems)を使用した。データの取得は，2000ms の繰り返し時間(TR)と 10、20、30、40、50、60、70、および 80ms でスピンエコーシーケンスを利用して，輪状軟骨から硬口蓋まで連続した 4mm の軸方向でスキャンを行った。安静、咬みしめ中、咬みしめ後の 5 分から 20 分後に高速スピンエコー(FSE)シーケンスを使用して T2 マップを取得した。また，にて行った。

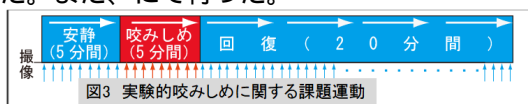


図3 実験的咬みしめに関する課題運動

MR スペクトロスコピー(MRS)：MRS は，生体内の化合物の非侵襲的測定を可能にしたことにより，生理的環境を維持した状態での代謝変化を測定できるため，ヒト骨格筋代謝の研究を飛躍的に発展させる主要な役割を果たしてきた。最大の利点の 1 つは，細胞内にフリーに存在する物質，つまり，生化学反応に直接関与する物質の濃度を算出できることであり，本研究における疲労した咀嚼筋組織内のリン酸化合物にあたる。

分子イメージングによるリン酸化合物の定量化と可視化：筋肉の ^{31}P -MRS では，その組織に含まれるクレアチンリン酸，無機リン酸，および ATP を構成する 3 つのリン原子などが測定対象となる。それぞれのリン原子が吸収・放出する電波の周波数が 10^{-6} 程度異なる。その周波数の差が化学シフトと呼ばれ，Hz の単位あるいは ppm で表示される。

この化学シフトによって，生きた筋細胞内の ATP，クレアチンリン酸，無機リン酸が区別され，それぞれの信号強度から相対的な濃度が定量できる(図 5)。

^{31}P -MRS は，骨格筋のリン酸エネルギー代謝評価に用いられる。スペクトルの各ピークの化学シフトは分子の種類を表し，また，ピークの面積はその存在量を反映している。図 5 には PCr と Pi のケミカルシフトを利用した筋細胞内 pH 推定式が示されている(Taylor DJ et al. Mol Biol Med. 1983;1(1):77-94)

すべての被験者で T2 マップは咬筋最大筋腹部で取得できるように設定した。安静時、咬みしめ時、回復時の 3 群における Scheffe の多重比較を行い，健常者群と患者群の各評価項目の比較は独立した 2 群の t 検定を行った。すべての手順は，SPSS version 23(シカゴ，イリ

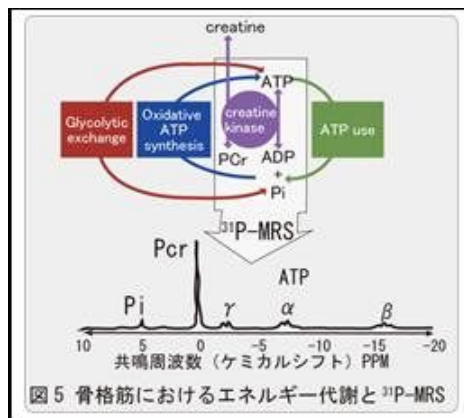


図5 骨格筋におけるエネルギー代謝と ^{31}P -MRS

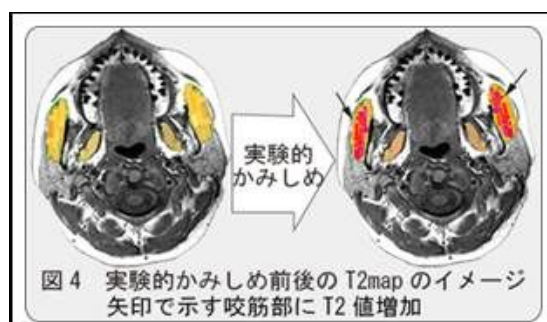


図4 実験的咬みしめ前後の T2map のイメージ
矢印で示す咬筋部に T2 値増加

ノイ、米国)

4. 研究成果

1. 被験者の特徴

被験者の特徴を表 1 に示す。年齢は健常者が 27.8 歳、標準偏差が 4.4 歳で患者群が 29.4 歳で標準偏差が 9.2 歳、男女比は健常者群が女性 6 名、男性 13 名に対し、患者群が女性 12 名、男性が 7 名だった。患者群の ANB 角度は 2.2°、標準偏差が 3.2° で、Wits appraisal の値は 11.2mm 標準偏差が 5.8mm だった。

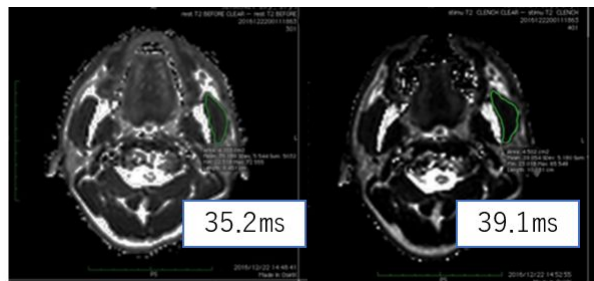
表 1 被験者の特徴

	健常者群		患者群	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
年齢 (歳)	27.8	4.4	29.4	9.2
性別				
男性	13		7	
女性	6		12	
ANB 角 (°)			-2.2	3.2
Wits appraisal (mm)			-11.2	5.8

2. 筋機能 MRI の結果

図 5 は撮影を行った一例で、安静時および咬みしめ時の T2 マップを示す。この被験者の平均 T2 値は、安静時と咬みしめ後で、それぞれ 35.2ms と 39.1ms と T2 値の延長を示した。

図 5 筋機能 MRI 撮影を行った一例



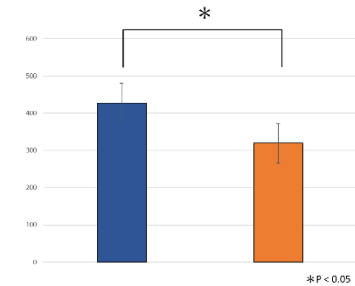
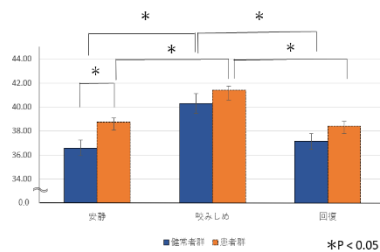
また、患者群と健常者群の咬筋の咬みしめ前後の T2 値の変化を図 2 に示す。患者群の平均 T2 値は、安静時の健常者群よりも有意に延長した値を示した (P < 0.05)。また、両群において咬筋の平均 T2 値は、咬みしめ前後で有意な一過性の増加を示した (P < 0.05)。

図 6 咬みしめ前後の筋機能 MRI の結果

図 7 咬筋断面積の結果

3. 咬筋の断面積の差

図 3 は患者群と健常者群の咬筋断面積を示す。患者群の咬筋の断面積は平均 320.5 ± 61.6mm² だった



が、健常者群の断面積は平均 427.6 ± 142mm² だった。患者群の断面積は健常者群の断面積よりも有意に小さかった (P < 0.05)

1) ³¹P-MRS の結果

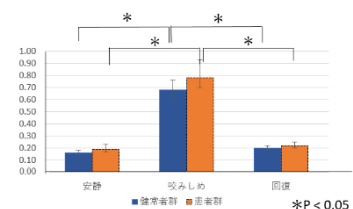
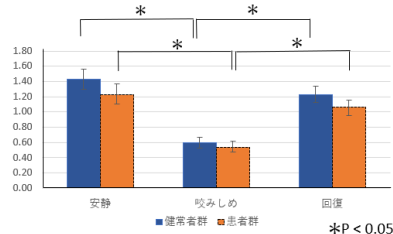
図 8.9 に、PCr および Pi 信号強度の変化を示す。PCr の信号は、咬みしめ前後の両群ともの一過性の有意な減少を示した (P < 0.05)。さらに、Pi において両群とも一過性の有意な増加を示した (P < 0.05)。

図 8 咬みしめ前後の PCr 信号強度の変化

図 9 咬みしめ前後の Pi 信号強度の変化

2) pH の結果

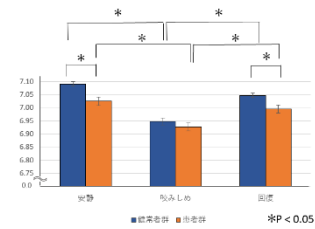
図 7 に、患者と健常者群の咬筋における咬みしめ前後の pH の変化を示した。安静時および回復時に患者群の pH は健



常者群に比べて有意に低いとい

う結果を示した (P <0.05)。また、両群とも咬みしめ前後の一過性の有意な低下が見られた (P <0.05)。

図 10 咬みしめ前後の pH の変化



考察

31P-MRS を利用したいくつかの研究では、運動する腓腹筋や手首屈筋などの大きな骨格筋において、筋の疲労と高エネルギーリン酸化合物の代謝状態との間に強い相関性が存在することが確認された (9, 11, 13, 31, 32)。しかしながら、比較的小さい骨格筋である咬筋への 31P-MRS を用いた研究は多くは行われていない。本研究の結果から、31P-MRS は咬筋などのより小さな筋にも適していたと考えられる。本研究の結果、得られた PCr と Pi の変化は過去に行われた比較的大きな骨格筋の変化と同様の変化が見られた。また、pH の結果で示されているように、一過性の咬みしめ前後で患者群、健康者群ともに一過性の酸化傾向が見られた。これにより 31P-MRS は、安静時の下顎前突患者の咬筋の疲労を評価するための有用な方法ということが示された。また下顎前突患者の pH は安静時および回復時で、健康者群よりも有意に低かった。これは、安静時および回復時において、患者群の咬筋の高エネルギーリン酸化合物の代謝効率が低いことを示唆しており、日常生活において顎顔面の形態と筋疲労が関連している可能性があることを示している。

結論

下顎前突患者群 19 名と健康者群 19 名の咬筋に対して、実験的咬みしめ前後の一過性の筋疲労を mfMRI と 31P-MRS を用いた分子イメージングを使用して、これらの新しい画像診断法としての有効性を評価した。その結果、下顎前突患者群の平均 T2 値は、安静時の健康者群の平均 T2 値よりも有意に延長し、平均 T2 値は、実験的咬みしめの間に両群で一時的に延長することが示された。また、PCr の値は実験的咬みしめ前後で一過性の低下、Pi の値は一過性の上昇を示し、31P-MRS のケミカルシフトの差より得られる両群の咬筋の pH は、実験的咬みしめ前後に一時的な低下を示した。また、患者群の pH は安静時および回復時において健康者群よりも有意に低かった。これらの結果より mfMRI および 31P-MRS は咬筋の筋疲労の評価の診断法として有効であること、ならびに下顎前突患者の咬筋には日常的疲労があるものと推察された。

参考文献

1. Ariji Y, Sakuma S, Izumi M, Sasaki J, Kurita K, Ogi N, et al. Ultrasonographic features of the masseter muscle in female patients with temporomandibular disorder associated with myofascial pain. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;98(3):337-41.
2. Nagayama, K., et al. (2010). "Clinical significance of magnetization transfer contrast imaging for edematous changes in masticatory muscle." *J Comput Assist Tomogr* 34(2): 233-241.
3. Kitagawa Y, Hashimoto K, Shioda S. Histochemical Study of the Masseter Muscle in Patients with Maxillofacial Deformity 1st report : Analysis of Female Cases The Japanese Journal of Jaw Deformities. 1991;1(1).
4. Ogasawara T, Ishii Y, Yamamoto S, Yamada T, Iwasa M, Hayashi K, et al. Isotonic and Isometric EMG Analysis of Jaw Closing Muscles Activity in Patients with Mandibular Prognathism *Journal of The Japanese Stomatological Society* 1999;48(1):54-9.
5. Fleckenstein J, Canby R, Parkey R, Peshock R. Acute effects of exercise on MR imaging of skeletal muscle in normal volunteers. *Am J Roentgenol*. 1988;151(2):231-7.
6. Akima H, Takahashi H, Kuno S-y, Katsuta S. Coactivation pattern in human quadriceps during isokinetic knee-extension by muscle functional MRI. *European Journal of Applied Physiology*. 2004;91(1):7-14.
7. Kemp G.J., et al. Quantification of skeletal muscle mitochondrial function by 31P magnetic resonance spectroscopy techniques: a quantitative review. *Acta Physiologica*. 2014.
8. Taylor DJ, Bore PJ, Styles P, Gadian DG, Radda GK. Bioenergetics of intact human muscle. A 31P nuclear magnetic resonance study. *Molecular biology & medicine*. 1983;1(1):77-94.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Arakawa Masahiro, Kitahara Toru, Inadomi Daisuke, Iikubo Masahiro, Hyakutake Hiroto, Yuasa Kenji, Takahashi Ichiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Molecular imaging in masseter muscle observed by muscle function magnetic resonance imaging and ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients with a jaw deformity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 231 ~ 238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cre2.494	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Toshihiro Shimokawa ¹ , Toru Kitahara ¹ , Masahiro Arakawa ¹ , Hiroto Hyakutake ² , Kenji Yuasa ³ , Ichiro Takahashi ¹
2. 発表標題 Masticatory muscle fatigue observed by muscle function magnetic resonance imaging and electromyogram in jaw deformity patients
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress（国際学会）
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------