

平成 30 年 8 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463096

研究課題名(和文)顎変形症患者におけるmfMRIを用いた咀嚼筋疲労の分子イメージング

研究課題名(英文)Molecular imaging of masticatory muscle fatigue with skeletal class III patients by mfMRI and 31P-MRS

研究代表者

北原 亨 (Kitahara, Toru)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：00274473

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：下顎前突患者および健常者を対象に、筋機能MRI(mfMRI)による横緩和時間(T2値)と、31P-MRSによるクレアチンリン酸(PCr)および無機リン(Pi)による咀嚼筋疲労測定法の確立を試みた。実験的咬みしめ前後、平均T2値は両群とも一過性の延長を示し、健常者群に比べ患者群の咬筋のT2値の延長がみられた。咬みしめ後、健常者群PCrは有意な減少を示し、回復期には、患者群PCrは有意な増加を示した。健常者群Piでは有意な一過性の増加を示した。筋機能MRIおよび31P-MRSは、下顎前突症患者を対象にした咀嚼筋疲労の評価に有用であるが、さらなる検討が必要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have previously demonstrated that muscle function MRI (mfMRI) and 31P-MRS are useful for assessing masseter fatigue. We attempted to establish a measurement method for masseter fatigue using the T2 relaxation time by mfMRI along with creatine phosphate (PCr) and inorganic phosphorus (Pi) by 31P-MRS in patients with mandibular protrusions as well as healthy subjects.

The average T2 time indicated a transient increase in both groups prior to and following experimental clenching. Moreover, the average T2 value of the patient group indicated a significant increase compared to that of the healthy group. PCr indicated a transient decreasing tendency in both groups with a tendency for fewer changes in the patient group compared to those in the healthy group. In addition, both groups indicated a transient Pi increasing tendency.

mfMRI and 31P-MRS are believed useful in assessing masseter fatigue in patients with mandibular protrusions.

研究分野：歯科矯正学

キーワード：咀嚼筋疲労 筋機能MRI 31P-MRS 下顎前突症

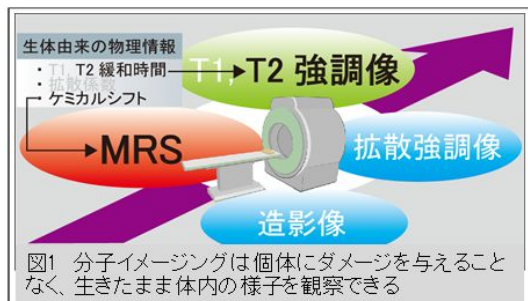
1. 研究開始当初の背景

筋疲労とは、『最大筋力の低下』もしくは『最大短縮速度の低下』と定義される (Ritchie et al. Muscle Nurve.1984; 7(9) 691-9)。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、医療のエンドポイントである「生活の質の向上」に大きく関わっていることが認識されるようになった。近年、咬筋の痛みに対して、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、患者群では健常人に比べて、筋肉に浮腫性変化がみられることが Ariji ら (Ariji Y et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98:337-341)、Gambarota ら (Gambarota G et al. NMR Biomed 2005;18:345-351) により明らかとなった。しかしながら、咀嚼筋疲労の診断は、問診触診といった患者の主観に頼ることが多く、客観的な診断法はいまだ確立されていない。

下顎前突患者は健常者に比較してタイプ I 線維 (赤筋) が優位であり、タイプ II 線維 (白筋) の選択的萎縮、比率の減少がみられ、この現象は顎機能の障害により、最大咬合力が弱いことに起因している可能性も示唆されており (北川 善政ら 日顎変形誌. 1991;1(1):72-9) や、下顎前突患者における筋疲労については、咬みしめ時の筋活動に関して最大咬みしめ時、正常者は咀嚼筋の中で咬筋が優位であるのに対し、下顎前突者では側頭筋筋活動に比べて咬筋筋活動が弱く機能的な不調和があること (小笠原 利行ら 日本口腔科学会雑誌. 1999;48(1):54-9) という研究結果が見受けられる。

このように健常者と下顎前突患者の咀嚼筋の生理学的特徴の違いに関する研究は散見されるが、筋機能 MRI および ³¹P-MRS を併用した筋疲労、特に回復期についての研究はほとんどなされていない。MR 装置を用いることで、非侵襲的に内在性代謝物質を検出し、形態・機能情報だけでなく、咀嚼筋のエネルギー代謝情報をも取り込んだ複合的な診断法が求められてきている。

分子イメージングは可視化されていなかった個体内での分子の動きを見えるようにする手法である。個体にダメージを与えることなく、生きたまま体内の様子を観察できるのが特徴である。われわれは、MR T2 強調画像における T2 緩和時間(T2 値)と MRS におけるクレアチンリン酸 (PCr) および無機リン (Pi) の化学シフトに着目した (図 1)。

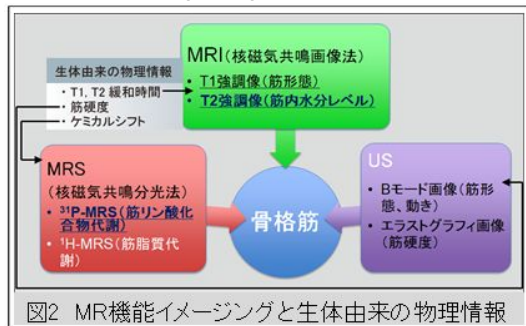


2. 研究の目的

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 機能イメージング方法の研究は盛んに行われ、細胞レベルでの生化学代謝反応を計測する核磁気共鳴分光法 (MRS) などがある。³¹P は生命活動に必須となるアデノシン三リン酸やクレアチンリン酸 (PCr) といった高エネルギーリン酸化合物に含まれており、筋のエネルギー代謝を評価する上で重要な核種であり、MRS による咬みしめ前後の疲労関連物質 (PCr, ATP, Pi) を半定量評価することが可能である (図 2)。



咀嚼筋の疲労や痛みは、様々な咀嚼障害 (顎関節症など) として顎変形症の患者に最も多く認められることが知られている。この咀嚼筋の機能障害の発症メカニズムに関しては未だ不明な部分が多い。咀嚼筋にクレンジングなどの過剰な負荷を与えると筋組織に炎症性変化が起こるとされるが、その炎症の有無や程度の評価は、主に患者の訴える疲労感や疼痛の強さなどから判断され、客観的かつ定量的な評価法は乏しく、生理学的情報と生化学的情報が統合された診断法の確立は急務であるといえる。

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 mfMRI の手法を用いることで、広い撮像領域と優れた空間分解能によって、実験的咬みしめ後の咀嚼筋の疲労状態は可視化される。また、³¹P-MRS によって生体内高リン酸化合物の非侵襲的測定が可能であることにより、生理的環境を維持した状態での疲労物質の代謝変化を測

定することができる。

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 ^{31}P -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。

本研究の目的は、比較的断面積の小さい咀嚼筋においても、分子イメージングによる新たな画像診断手法が妥当であるかを検証し、咀嚼筋疲労診断法を確立することである。

3. 研究の方法

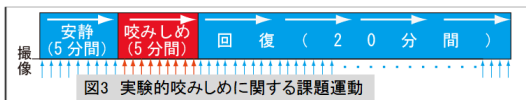
以下の作業仮説を検証する。

仮説 1：筋機能 MRI において、噛み締め前後の咬筋の T2 値は一過性に上昇する。また、患者群の T2 値は、健常対照群と比較して延長した値を示す。

仮説 2： ^{31}P -MRS を用いて評価した場合、噛み締め前後の咬筋中の高エネルギーリン酸化合物のうち、PCr は一過性に減少し、Pi は一過性に増加する。また、患者群の PCr は健常対照群と比較して小さな値を示し、治療前患者群の Pi は健常対照群と比較して大きな値を示す。

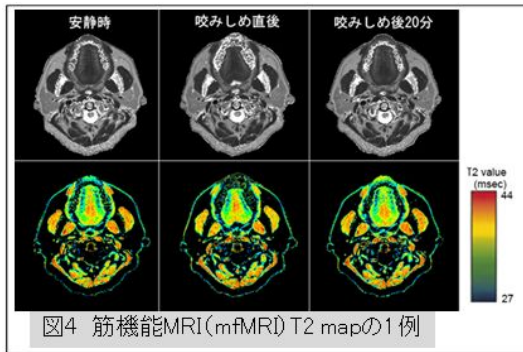
実験的噛みしめによる被験筋は咬筋とした。疲労による組織内変化の観察対象は、下顎前突を呈する顎変形症成人患者 19 名(男性 7 人、女性 12 人、29.4 歳 \pm 9.2 歳、ANB: $-2.2 \pm 3.2^\circ$ 、Wits: $-11.2 \pm 6.7\text{mm}$ 、前顔面高比: 1.30 ± 0.1)と、ホームページで公募した健常ボランティア 19 名(男性 12 人、女性 7 人、28.4 歳 \pm 4.3 歳)とした。下顎前突患者は適格基準を 20 歳以上の患者 外科的矯正治療法の適応について文書による同意が得られている患者 ANB 角が 0° 以下、あるいは Wits appraisal が -5mm 以下の下顎前突患者とし、健常者群は 20 歳以上で矯正歯科ホームページを通して応募してきた協力の同意を得られたものとし、倫理審査委員会で承認された UMIN-CTR 登録済の本実験を実施した。

課題運動：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)。



筋機能 MRI：実験的噛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

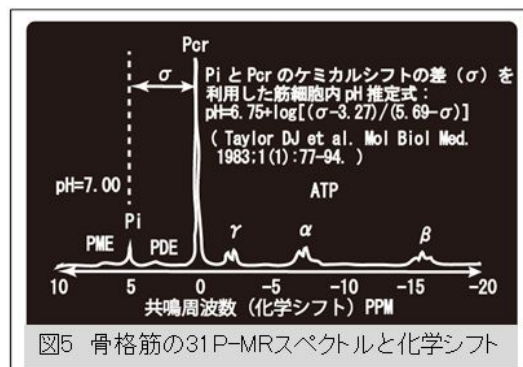
筋の安静時およびクレンチング後の T2 値を経時的に計測可視化し定量を行った。TE を変化させ T2 値を算出し T2map を作成した(図 4)。



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。

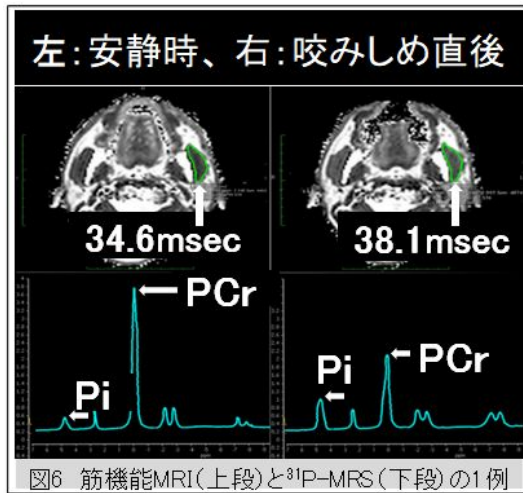
この化学シフトによって、生きた筋細胞内の ATP、クレアチンリン酸、無機リン酸が区別され、それぞれの信号強度から相対的な濃度が定量できる(図 5)。



^{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)

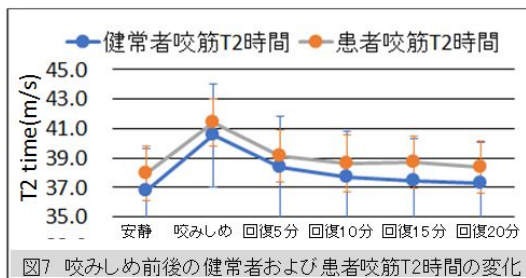
4. 研究成果

結果 1 図 6 上段：安静時と比較して、咬みしめ直後で咬筋 T2 値は 34.6msec から

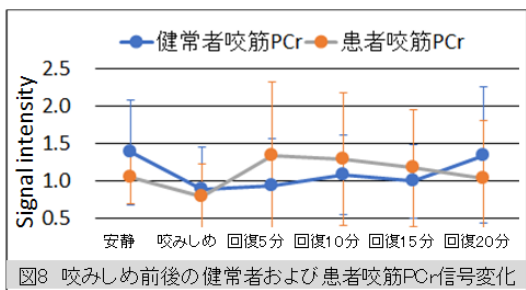


38.1msec へ延長(増加)が認められた。下段：安静時 (PCr :1.25 , Pi :0.11) と比較して咬みしめ直後 (PCr : 0.83 , Pi :0.36) は、咬筋のクレアチンリン酸の信号強度減少と、無機リン信号強度増加が認められた。

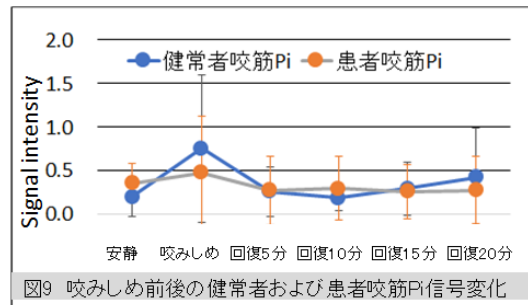
結果 2 実験的咬みしめ前後の咬筋 T2 時間の変化について 咬みしめ前後、平均 T2 値は両群とも一過性の延長を示し、健常者群に比べ患者群の咬筋の T2 値の延長がみられた (図 7)。



結果 3 実験的咬みしめ前後の ³¹P-MRS における咬筋 PCr 信号強度および咬筋 Pi 信号強度の変化について 咬みしめ後、健常者群 PCr は顕著な減少を示し、回復期には患者群 PCr は顕著な増加を示した (図 8)。

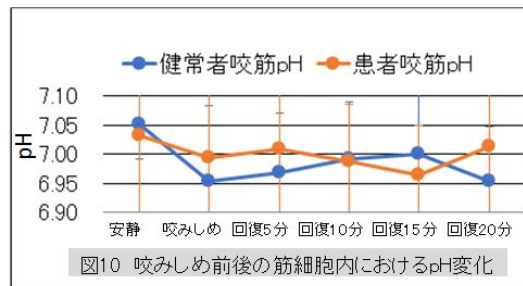


患者群の安静時 Pi は健常対照群と比較して大きな値を示した。また、健常者群 Pi では顕著な一過性の増加を示した (図 9)。



考察

骨格筋の T2 値の延長は、筋細胞内における pH 低下による酸性化を示すと考えられている (図 10)。



今回、健常群に比べ患者群咬筋の T2 値の延長がみられたことは、実験的咬みしめ前後において、患者群咬筋で酸性化傾向が顕著であったためであると考えられる。一方、PCr と Pi の半定量評価の結果から、咬みしめに伴うそれぞれの一過性の増減が見られ、患者群咬筋におけるリン酸化合物の低代謝効率が示唆されたが、結果のばらつきが大きかった。

結論

筋機能 MRI および ³¹P-MRS は、下顎前突症患者を対象にした咀嚼筋疲労の評価に有用であるが、さらなる検討が必要であると考えられた。

参考文献

1. Bigland-Ritchie B, Fawcett D, Woods JJ, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve*. 1984;7(9):691-9.
2. Arijima 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.
3. Gambarota G, Philippens M, Cairns BE, Dong XD, Renema WK, Heerschap A. MRS assessment of glutamate clearance in a novel masticatory muscle pain model. *NMR Biomed*. 2005;18(6):345-51.

4. 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).
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Taylor DJ, Bore PJ, Styles P, Gadian DG, Radda GK. Bioenergetics of intact human muscle. A ^{31}P 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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 北原 亨、飯久保正弘、湯浅賢治、高橋 一郎. 筋機能 MRI および ^{31}P -MRS を用いた咀嚼筋疲労の分子イメージング (第 73 回日本矯正歯科学会大会優秀発表賞) 日本矯正歯科学会 千葉 2014/10/20-22
2. 北原 亨. 咀嚼筋疲労の生理・生化学的機能評価の取り組み 日本矯正歯科学会大会 福岡 2015/11/18-20
3. 北原 亨、飯久保正弘、湯浅賢治、高橋 一郎. 筋機能 MRI および ^{31}P -MRS による咬筋疲労分子イメージング 九州矯正歯科学会 福岡 2016/2/6-7
4. 荒川 雅博、北原 亨、飯久保正弘、湯浅賢治、高橋 一郎. 下顎前突症患者における筋機能 MRI および ^{31}P -MRS を用いた咀嚼筋疲労の分子イメージング (第 76 回日本矯正歯科学会大会優秀発表賞) 日本矯正歯科学会 札幌 2017/10/18-20
5. 荒川雅弘、北原亨、飯久保正弘、湯浅賢治、高橋一郎. 下顎前突症患者における筋機能 MRI および ^{31}P -MRS を用いた咀嚼筋疲労の分子イメージング 九州矯正歯科学会 鹿児島 2018/2/17-18

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

北原 亨 (KITAHARA TORU)

九州大学・歯学研究科 (研究院)・講師

研究者番号 : 00274473

(2) 研究分担者

湯浅 賢治 (YUASA KENJI)

福岡歯科大学・歯学部・教授

研究者番号 : 40136510

飯久保 正弘 (IIKUBO MASAHIRO)

東北大学・歯学研究科 (研究院)・講師

研究者番号 : 80302157