

fMRIを用いた口腔内冷熱刺激に対する高次脳活動に関する研究

島田, 昂
九州大学大学院歯学府

<https://doi.org/10.15017/26332>

出版情報 : 九州大学, 2012, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

fMRIを用いた口腔内冷熱刺激に対する
高次脳活動に関する研究

2012 年

九州大学大学院歯学府

口腔機能修復学講座 インプラント・義歯補綴学分野

島田昂

指導教員：古谷野 潔 教授

対象論文

本研究の一部は、下記雑誌に投稿中である。

Author: 島田 昂 築山 能大 松山 美和 桑鶴 利香 吉浦 一紀 古谷野 潔

Title: 冷熱刺激時の高次脳活動を観察するための口腔内装置の開発

Journal: 老年歯科医学雑誌

目次

第Ⅰ章	要旨	… 1
第Ⅱ章	緒言	… 3
	1 : 背景	
	2 : 間接訓練に関する過去の研究	
	3 : fMRI の原理と fMRI に関する過去の研究	
	4 : 本研究の目的	
第Ⅲ章	fMRI を用い口腔内刺激装置に対する高次脳活動に関する 研究を行うための装置の開発	
	材料と方法	
	1 : 口腔内冷熱刺激装置	
	1) 口腔内装置 (冷熱刺激装置)	… 9
	2) 口腔外装置 (冷熱循環システム)	… 10
	2 : 被験者	… 13
	3 : 実験デザイン	… 13
	4. Visual analogue scale (VAS) による口腔内冷熱刺激装置の検証	… 14
	5 : 結果	
	1) 口腔内冷熱刺激装置の評価	… 16
	2) VAS による評価	… 16

6 : 考察	… 1 8
7 : 小括	… 2 1
第IV章 口腔内冷熱刺激時の高次脳活動賦活部位の特定	
材料と方法	
1 : 被験者	… 2 2
2 : 口腔内冷熱刺激装置	… 2 2
3 : 実験デザイン	… 2 3
4 : fMRI (機能的磁気共鳴画像) の撮像方法	… 2 3
5 : MRI データの前処理	… 2 3
6 : データ解析	
1) ヘッドモーションの経時的変化	… 2 5
2) 脳賦活部位の個人解析	… 2 5
3) 脳賦活部位の集団解析	… 2 5
7 : 結果	
1) ヘッドモーションの経時的変化	… 2 6
2) 脳賦活部位の個人解析	… 2 7
3) 脳賦活部位の集団解析	… 3 0
8 : 考察	… 3 2
9 : 小括	… 3 5
第V章 総括	… 3 6
第VI章 謝辞	… 3 7
参考文献	

第 I 章 要旨

医療・看護・介護の現場では、高齢者や脳血管障害患者の摂食・嚥下障害に対する関心が高く、quality of life（以下QOL）の改善という観点からも、そのリハビリテーションに強い関心が寄せられている。嚥下障害に対するリハビリテーションには、食物を用いる直接訓練と、食物を用いない間接訓練がある。直接訓練は訓練で使用する食物を誤嚥する可能性があるため、誤嚥の危険性が高い患者に対しては間接訓練が用いられている。また、経口摂取をしている患者に対して嚥下諸器官の準備運動の目的で間接訓練を行うことがある。一般的に行われている間接訓練としては感覚刺激を応用したものがあるが、その作用機序や効果について検証した研究は少ない。また、どのような感覚刺激がもっとも効果的かを調査した研究は少なく、感覚刺激の頻度や回数についても未だ定説はない。このため、口腔内外の感覚刺激などは摂食・嚥下障害に対するリハビリテーションに有効であるという漠然とした経験的概念が先行し、客観的手法を用いた実証報告は皆無である。

そこで本研究では、MRI装置内で口腔内へ冷熱刺激を付与できる新たな口腔内冷熱刺激装置を開発すること、および、開発した装置を用いて口腔内冷熱刺激を行い、その際の脳活動の賦活部位を同定することを目的とした。

本研究の端緒として、口腔内冷熱刺激装置の開発を行った。口腔内冷熱刺激装置は口腔内装置と口腔外装置に分けて作製した。冷熱刺激すなわち冷水を用いるための口腔内装置には、口蓋部に液溜まりを付与したマウスピースを被験者ごとに作製した。口腔内装置と口腔外装置の送水用シリンジをシリコンチュ

ープにて接続し、被験者に冷熱刺激を適切に付与できているかどうかをvisual analog scale（以下VAS）にて確認し、その有用性を確認した

次に、開発した装置の有用性を確認するために、fMRI による撮像を行った。被験者は右利きの健常ボランティア男性 8 名とした。被験者の口腔内冷熱刺激装置に冷水 (4°C) / 常温水 (25°C) をそれぞれ 60 秒ずつ還流させ、これを 1 block とし、計 4 block 行った。撮像には 3.0 テスラ (T) スキャナーを使用し、エコープラナー法 (echo planar imaging 以下 EPI 法) によって撮像を行い、脳の賦活部位の確認を行った。その結果、ヘッドモーションの影響がなく解析可能なデータを採取出来ることが確認できた。得られた fMRI のデータを個人解析した結果、脳の複数の部位に賦活部位を確認することができた。

このことより、今回臨床におけるアイスマッサージを想定し、作製した装置は口腔内に適切な冷熱刺激を与え、またその効果を fMRI を用いて評価する際に有用であることが示唆された。また、fMRI を用いた脳機能の評価結果より口腔内に冷熱刺激を与えることは脳の賦活に一定の効果があることが示唆された。

さらに、被験者数 8 名で、集団解析を行った結果、両側の cingulate gyrus (帯状回)、右側 superior temporal gyrus (上側頭回)、左側 parahippocampal gyrus (海馬傍回)、左側 lingual gyrus (舌状回)、右側 lentiform nucleus (レンズ核) に賦活が認められた。

本研究では間接訓練で行なわれているアイスマッサージを模倣した温度感覚の変化を与えることが出来る装置を開発した。また、装置を fMRI によって客観的に評価したところ脳機能の賦活を認めた。

第Ⅱ章 緒言

1. 背景

摂食・嚥下機能は、生きていくために必要な基本的機能であり、人間の本質的な欲求の1つとされている¹。摂食・嚥下機能が障害され、低栄養や脱水が生じると疾患や創傷の治癒が遅延する。反対に、良好な栄養状態が創傷治癒に効果的であることが報告されている^{2,3}。

一方、肺炎および気管支炎や摂食・嚥下機能の障害を引き起こす原因となる脳血管疾患を死因とする割合は高齢であるほど高くなっている⁴。また、摂食・嚥下障害は、誤嚥性肺炎などのさらなる疾患を招く可能性がある。肺炎による入院患者のうち60.1%が誤嚥性肺炎によることが示唆されており、70歳以上ではその誤嚥性肺炎の割合は80.1%と、高齢であるほど高いことが報告されている^{5,6}。さらに、摂食・嚥下障害によって食の楽しみがうばわれ、患者のQOLが著しく低下する。

摂食・嚥下障害の原因には、顎口腔系の疾病など腫瘍や術後の炎症や外傷などにより舌や筋などの構造そのものが障害されているもの（器質的原因）、脳卒中や神経変性疾患など構造そのものに問題はないがそれを動かす筋や神経に原因があるもの（機能的な原因）、認知症や鬱病などの心理的原因などが考えられる^{7,8}。高齢者では、加齢による咀嚼機能の低下、嚥下筋の筋力低下、味覚の低下、注意・集中力の低下などが要因となって嚥下機能の低下がみられる⁹。また高齢者は、生体の防御機構・免疫機構の低下により、わずかな誤嚥であっても重篤化し、心身に危険を及ぼす可能性がある。

現在、我が国では高齢者の割合が増加し、65歳以上の高齢者人口は2,975万人（前年2,925万人）と過去最高を記録し、高齢化率も23.3%（前年23.0%）となり、今後さらに上昇傾向にある¹⁰。この割合はイタリア（20.4%）、ドイツ（20.4%）、韓国（11.1%）などの諸外国に比べて世界で最も高い水準にある。また、高齢者人口が増加したことは、同時に有病者の増加を伴う。事実、脳血管障害患者の摂食・嚥下障害の増加などに伴い、要介護（要支援）認定者は平成22年3月に485万人であったのに対して23年3月には506万人（対前年度+22万人増、+4.5%増）と増加傾向にある¹¹。これに伴い、医療・看護・介護の現場では、高齢者や脳血管障害患者の摂食・嚥下障害に対する関心が高まっている。また、QOLの観点からも、その改善に強い関心が寄せられており、摂食・嚥下リハビリテーションの果たす役割も増している¹²。

摂食・嚥下障害に対するリハビリテーションには、摂食・嚥下訓練法があり、大きく直接訓練法と間接訓練法とに分けられる¹³⁻¹⁶。直接訓練は、実際の食物などを用いて行われるが、食物形態や性状だけでなく、その量や摂取方法にも工夫を加えるなど、実践的効果が期待できる。その反面、誤飲・誤嚥を引き起こす可能性もあり、実施には細心の注意が必要である。

一方、間接訓練は、摂食機能を支える基礎能力の向上を図ることを目的とした基礎的訓練として位置づけられており、摂食・嚥下障害やそれに関わる機能障害に直接アプローチすることができる。間接訓練には、嚥下に関連する筋群に対するもの、嚥下反射の誘発や強化のためのもの、嚥下と呼吸の調和のためのものなど、その種類・用途は多岐にわたり、アイスマッサージ、ブローイング訓練、嚥下パターンの練習などが一般的に行われている。

実際には間接訓練から直接訓練へと段階的な訓練を実施することで、患者自身の意識・覚醒状態の向上をはかることが可能である。また、訓練を行うことでコミュニケーションを図ることが可能であり、関連する筋群や末梢神経に直接作用するだけでなく、脳活動にも影響を与えると考えられる。実際に摂食・嚥下障害患者にリハビリテーションによる介入を行った結果、栄養面だけでなく機能的自立度評価表（functional independence measure 以下FIM）でも改善が認められたとの報告がある¹⁷。

しかし、口腔内外へのアイスマッサージなどによる感覚刺激、運動訓練、食形態の検討などは摂食・嚥下リハビリテーションを行う上で重要であるにもかかわらず、その効果的な方法や作用機序を検証した研究は極めて少ない^{18,19}。

2. 間接訓練に関する過去の研究

嚥下リハビリテーションの分野におけるこれまでの研究は、臨床で実施されているアイスマッサージ法、頭部挙上訓練、電気刺激療法などの訓練法に関する客観的評価に関するものが多い。口腔領域への刺激に関する研究では、温度の違いによる嚥下反射や筋活動の誘発を検討したもの^{20,21}、温度や化学刺激を用いて嚥下の頻度や運動時間を検討したもの²²⁻²⁴、刺激部位による評価²⁵など基礎的研究が少ないのが現状である。

近年、科学技術の発達に伴って脳機能の画像化が急速に発展し、多様な検査機器を用いた脳機能の評価に関する研究が行われるようになってきた。非侵襲的な脳機能の代表的評価法^{26,27}には、脳波（electroencephalogram: EEG）、脳磁図（magnetoencephalography: MEG）、ポジトロン断層法（positron emission

tomography: PET) , 機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) , 機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) などがあり, 脳機能の画像化による研究がなされている^{28,29}.

脳波・脳磁図は広範囲のニューロン活動をとらえるものであり, 空間分解能が低く局所的脳機能活動の観察が困難である. また fMRI と同じく空間分解能に優れた PET は, 体内に放射性同位元素の一種であるポジトロン核種で認識された薬剤を注入するため³⁰, 放射性物質を扱う特殊な施設が必要であるだけでなく, 被験者の放射線被曝のリスクがある. 一方, fNIRS は fMRI と同様に非侵襲的に脳活動を計測することができる技術で, 近赤外光を用いるため安全性が高いことや磁場を用いないこと, 計測姿勢や環境の制約が少ないことなどの利点を有する^{31,32}. しかしながら, fNIRS は脳の深部を計測することはできない.

fMRI は他の脳機能画像化法と比較して空間分解能・コントラスト分解能が非常に高く, 非侵襲的であり, 刺激によって異なる脳活動部位を画像化することが可能である. このため, fMRI は現在ヒトの脳機能を解析するには最適なツールであり, 脳科学研究のみならず大脳生理学・認知科学・神経心理学などの広い分野において研究応用されている³³⁻³⁹.

3. fMRI の原理と fMRI に関する過去の研究

脳機能画像化法の中で広く研究応用され始めた fMRI は, ボールド (blood oxygenation level dependent: bold) 効果^{40,41} という原理を用い, MR 装置を用いて脳機能を可視・画像化している. 脳機能が賦活すると, 安静時と比較して局所の脳血流量が 30~50%まで増加するのに対し, その消費量は 5%に留まるこ

とが知られている。酸素と結合したヘモグロビンはオキシヘモグロビン (oxyhemoglobin: oxyHb) は反磁性体であるのに対して、酸素と結合していないヘモグロビンはデオキシヘモグロビン (deoxyhemoglobin: deoxyHb) は常磁性体である。脳に刺激が加わった際、神経細胞周囲の oxyHb 濃度は安静時と比較すると相対的に増大する。このときそれぞれの磁化率が異なることから oxyHb が増加した際は MR 信号の減少、deoxyHb が増加した際には MR 信号の増加を引き起こす。すなわち、神経細胞周囲の活動が増加した際に MR 信号が増加することとなる。fMRI では、このときの MR 信号の変化を観察することで MR 信号に有意差がみられた部位を同定している。

2000 年以降、fMRI は脳機能の評価法としての有用性が認識され、現在ではリハビリテーションの分野のみならず歯学の多くの分野において利用されている^{42,43}。嚙下リハビリテーションの分野では、間接訓練の一つである運動訓練について fMRI を用いて客観的に評価し、その有用性を調査したものが^{44,45}。当教室においても、運動訓練の一部である口唇突出運動や舌突出運動時の脳活動を客観的に評価し、その有用性を報告している⁴⁶。同様に感覚刺激（冷熱刺激・匂い・味・視覚）についても、皮膚への鍼灸による温度刺激⁴⁷、味覚の刺激^{48,49}、匂い^{50,51}などについて、fMRI を用いて脳活動を観察した研究がいくつか報告されている。冷熱刺激については、皮膚や体を冷却して fMRI で脳機能を観察した研究はあるものの、臨床の現場で行われている方法と同様に口腔内に直接冷熱刺激を与えた研究はみられない。fMRI を用いて口腔内における温度感覚の実験を行うには、MRI 撮像に影響がない制限された条件下での口腔内の冷熱刺激を与えることが出来る実験系の開発が不可欠である。

4. 本研究の目的

そこで本研究の目的は、MRI 装置内で口腔内へ冷熱刺激を付与できる新たな口腔内冷熱刺激装置を開発すること、および、開発した装置を用いて口腔内冷熱刺激を行い、その際の脳活動の賦活部位を同定することとした。第Ⅲ章では、口腔内冷熱刺激装置の開発およびその有用性の検証を行い、第Ⅳ章では、開発した装置を用いて口腔内冷熱刺激を行い、その際の高次脳活動部位の同定および評価を行った。

第Ⅲ章 fMRI による高次脳活動を観察するための

口腔内冷熱刺激装置の開発

1. 口腔内冷熱刺激装置

開発した口腔内冷熱刺激装置は口腔内装置と口腔外装置で構成した。図 1 に口腔内装置および口腔外装置のブロック図を示す。

1-1) 口腔内装置（冷熱刺激装置）

口腔内装置として、被験者の上顎の石膏模型上で専用の液だまり付与型冷却装置を作製した。冷却装置は歯列から口蓋までを覆うスプリント型とした。

口腔内装置で被覆した口蓋部には、熱の伝導性・磁性・撮像時に起こりうるアーチファクトを考慮し、純Tiを使用した。使用するTiは歯科用金属とし、被験者ごとに鋳造作製を行った。Tiは歯科用金属の中ではアーチファクトが最も小さく、MRI検査を行なうにあたり障害にならないと報告されている^{52,53}。本格的な実験の開始前に口腔内装置をMRI装置に入れ、アーチファクトおよび磁力による金属の発熱の有無を観察したところ、解析に支障がないことを確認した。

冷却面となる液溜まりは両側の第1大臼歯近心面を結んだラインから第2大臼歯最遠心を結んだ範囲とした(図2)。液溜まりの高さは臼歯部歯頸部から5mm歯肉側に設定し、安静時に舌背が液溜まり上部に接触しないように配慮した。

冷却面以外の口蓋面および口腔内装置を維持する部位は、エチレン酢酸ビニル製円形状シート(ERKODENT社:エルコジュール,直径120mm,厚さ2mm)を用いた。液だまりには2つのアタッチメントを設け、そのうち1つを口腔外装置

とチューブを用いて接続した（図3）。口腔外装置により送出された液体は液だまりを通過し、もう一方のアタッチメントに連結されたチューブより排出され、廃棄用の容器に回収される。このことにより常温水および冷水を還流させることで、温度変化を被験者に与えることができる。実験に先だって、還流時に口腔内への液漏れがないかどうか、撮像時には被験者が違和感なく装着できることかなどについてチェックし、実験遂行に支障がないことを確認した。

1-2) 口腔外装置（冷熱循環システム）

高い磁場を有するMRI装置の場合、撮像時の被験者の体動や他者が装置に接近するだけでノイズとなるため、本研究で用いる口腔外装置をMRI室内に設置することは困難である。したがって、口腔外装置をMRI前室に設置することを前提として装置の組み上げを行った。

冷水・常温水を口腔内装置に還流させるために、チューブ1本を口腔外装置に接続し、MRI前室で二又に分岐させ、それぞれ冷水注入用および常温水注入用のアタッチメントと接続した。送水に用いるシリコンチューブは7メートルとした。送水には600mlの金属製送水用ポンプを使用し、その動力は人力とした。ポンプの流速は20cc/秒と設定した。冷水および常温水は、MRI前室の送水用ポンプから送水され、送水開始から約12秒後に口腔内装置に水が到達するように、口腔外装置と口腔内装置を設置した。

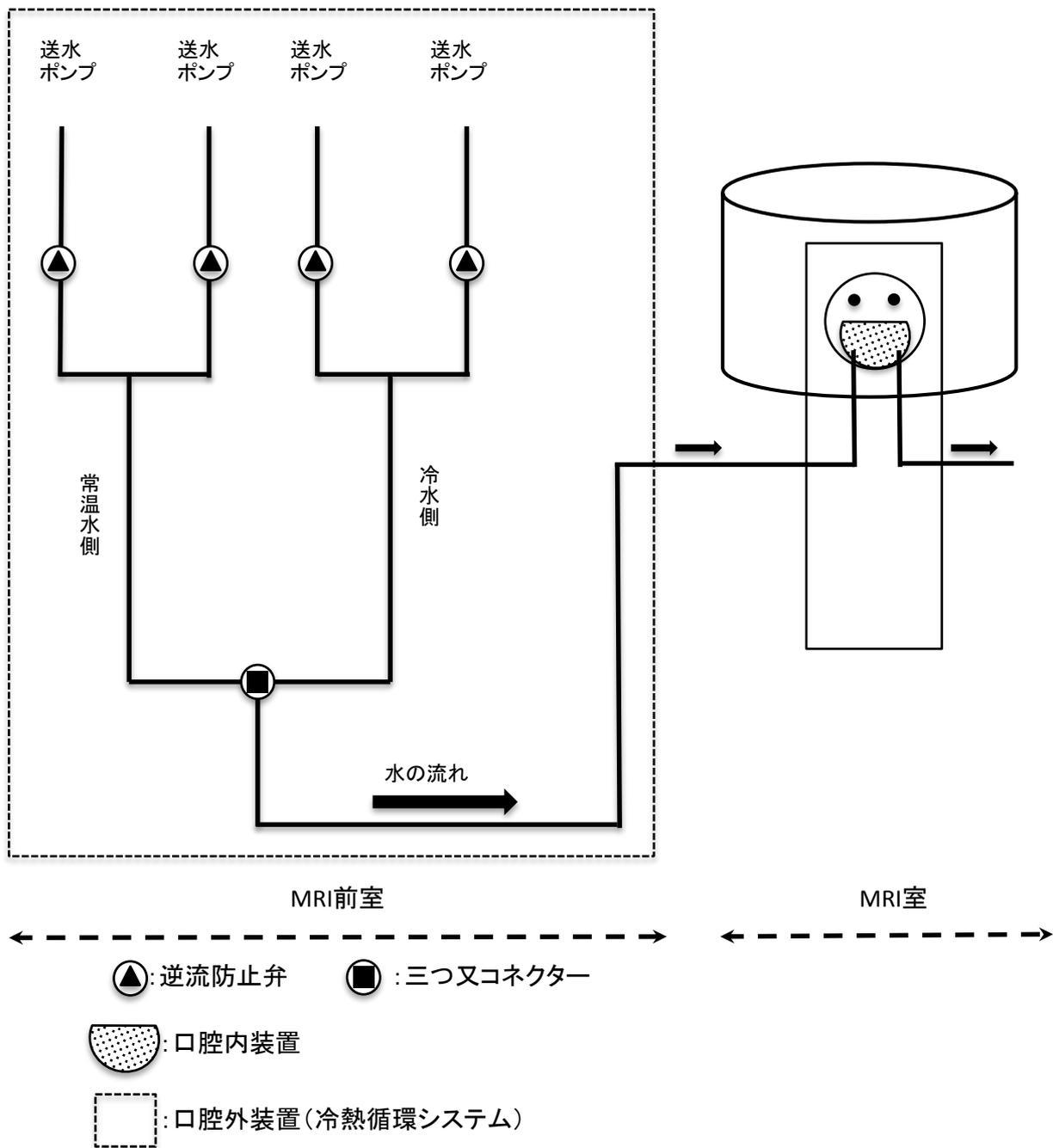


図 1: 口腔内外装置 (冷熱循環システム) のブロック図

冷水および常温水は MRI 前室より送水用ポンプから手動にて送水される。送水に用いるシリコンチューブは 7 m とした。



図 2 : 口腔内冷却範囲 (黒面)



図 3 : 冷却装置の咬合面観および側方面観

2. 被験者

被験者は、神経疾患や精神疾患の既往のない、右利きの健常ボランティア（健常有歯顎者）男性 8 名とした（平均年齢：28.5 歳）。本実験の目的，方法をあらかじめ被験者に十分説明し，文書による承諾を得た上で，実験を開始した。

なお，本研究は，九州大学大学院歯学研究院研究倫理委員会の認可（倫理委員会承認番号：22096）を受けた。

3. 実験デザイン

実験デザインにはブロックデザインを採用した。ブロックデザインでは task と rest を繰り返し行い，task と rest の MRI 画像を比較し，差分から脳活動の賦活部位を捉える。本研究では，task60 秒および rest60 秒の計 120 秒で 1 ブロックとし，実験開始から 60 秒間の rest を行ったあと，task 60 秒間，rest 60 秒間を交互に 4 回繰り返す計 4 ブロックを行なうこととした。

実験デザインおよびタイムスケジュールを以下に示す（図：4）。冷熱刺激の温度は，task 時に冷水 4℃，rest 時に常温水 25℃とし，冷水および常温水の送水のタイミングは音声によって指示した。撮像開始時と同時にカウントアップを開始し，MR 信号が定常状態となった約 30 秒経過後から送水を開始した。送水は，rest 用 600cc ポンプ 2 本，task 用 600cc ポンプ 2 本，計 4 本をチューブに接続し，rest 用ポンプ 2 本をそれぞれ 30 秒ずつ，計 60 秒間で送水した。task 時も rest 時と同様とし，task 時には rest 用ポンプの交換を行った。この一連の流れを 1 ブロックの撮像として計 4 ブロックまで実施した。

また，視覚からの情報が測定結果に影響を与えないように，被験者に MRI 前

室で行なう送水作業中の動作等が見えない状態を維持した。

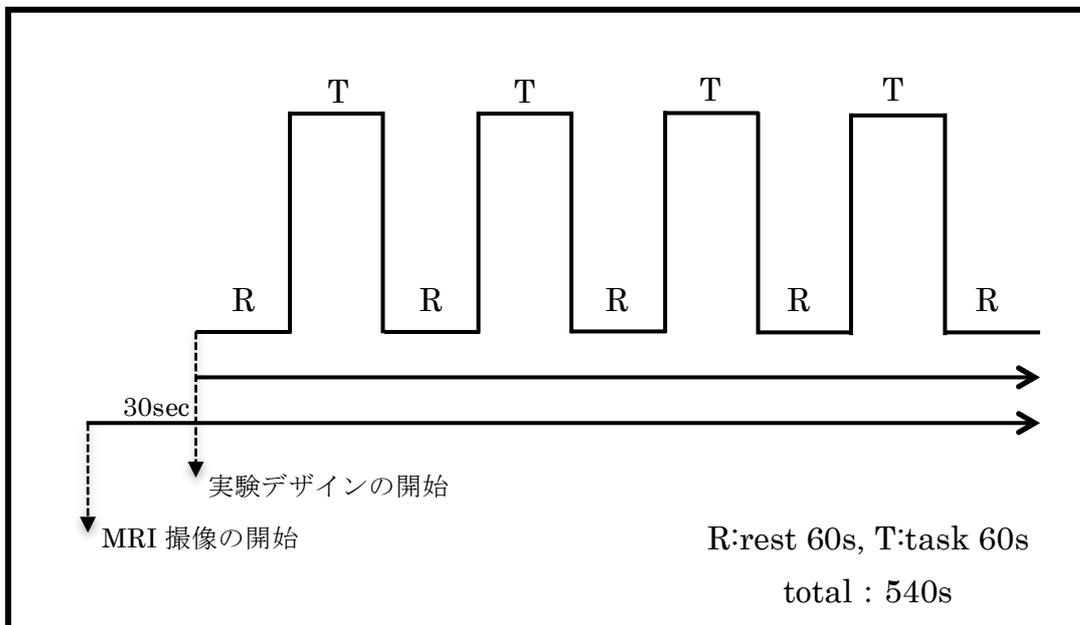


図 4: 実験デザイン (ブロックデザイン) およびタイムスケジュール

4. Visual analogue scale (VAS) による口腔内冷熱刺激装置の検証

作製した口腔内冷熱刺激装置の効果を検証するために、口腔内の感覚の経時
的变化をVASを用いて評価した。実験は室温25°Cの密室にてMRI撮像時と同じ体
位で行い、同一のブロックデザインとした。

被験者はfMRI撮像時の被験者と同一包含基準を満たすもので、神経疾患や精神
疾患の既往のない、右利きの健常ボランティア (健常有歯顎者) 男性8名を対象
とした (平均年齢: 28.5歳)。

実験開始時から10秒ごとに終了までの540秒間、口腔内の冷感覚についてVAS
を測定した (図5)



図:5 口腔内冷熱刺激装置の検証に用いた VAS

5. 結果

1) 口腔内冷熱刺激装置の評価

実験を行うにあたり装置の評価を行った。被験者は苦痛を感じることなくリラックスした状態で装置の着用ができた。また、還流時においても被験者の体動は認められず、口腔内への液漏れがないことも合わせて確認した。

2) VAS による評価

被験者 8 名における口腔内の経時的感覚の変化を 10 秒ごとに VAS で測定した結果を以下に示す (図 6)。

作製した口腔内冷熱刺激装置を用い、実験デザインにしたがって、25°C の常温水と 4°C の冷水を交互に還流させた結果、想定した冷温刺激が口腔内の刺激部位に付与できていることを VAS の変化によって確認することができた。

図 6 では、グラフ中の白いエリアが実験デザインの rest (25°C) に相当し、グラフ中の青いエリアが実験デザインの task (4°C) に対応する。グラフより、作製した冷熱刺激装置による口腔内の温度感覚の変化は、task や rest の開始時より遅く、立ち上がりが緩やかであることが確認できた。

また、口腔外装置で送出した冷水および常温水が被験者の口腔内に設置した刺激部位に到達するのに約 12 秒かかることを確認した。

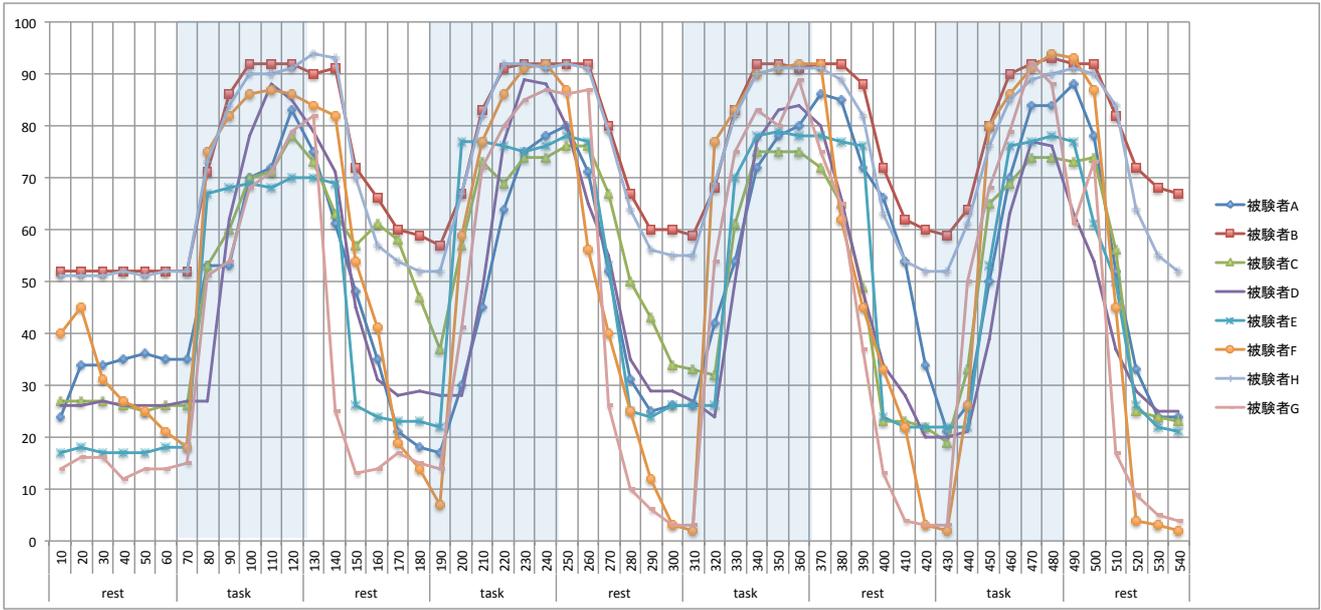


図 6: 全被験者の口腔内の温度感覚の経時的変化

6. 考察

本研究では、口腔内冷熱刺激装置を開発した。装置には冷熱刺激部位に液溜まりを付与し、そこに冷水・常温水を還流させることで選択的に口腔内に冷熱刺激を行うことができた。

一般的に臨床の現場で冷熱刺激を行う際には、前口蓋弓に刺激を加えて嚥下を誘発させることで感受性を高めるという方法が用いられている。この方法については妥当性が証明されており⁵⁴、過去の研究でも冷熱刺激を加える部位は前口蓋弓が第一選択とされている^{21,23-25}。

しかしながら、前口蓋弓は軟組織からなり、軟組織を刺激すると嚥下、体動が誘発され、MRI撮像時のノイズが発生しやすく、MRI装置内で選択的に冷熱刺激を加えることは困難である。そこで本研究では冷熱刺激部位を軟組織上にある前口蓋弓ではなく、大口蓋孔付近の硬口蓋の領域に設定した。冷熱刺激を加える領域とした。

冷熱刺激を与えるには、ペルチェ素子（熱伝導素子）を使用したもの（Seifertら⁵⁵、Peltz, E.ら⁵⁶、Kwan, C. L.ら⁵⁷、Davis, K. D.ら⁵⁸）冷風を使用したもの（Kanosueら⁵⁹）、冷水を使用したもの（Vitte, E.ら⁶⁰）などがある。ペルチェ素子を用いて安全に口腔内を冷却する方法は高額であり、MRI撮像に影響しない特殊な電源を用意する必要があるため、口腔内装置を作製するには困難であった。また、冷風を用いて口腔内を選択的に冷却するのは実用的ではない。そのため本実験では装置の作製が安価であり、口腔内を選択的に冷却することが可能である冷水を用いた装置を考案した。

液溜まりや冷水を還流させるためのアタッチメントを設置するスペースを確

保するために、本実験の口腔内装置は歯列から口蓋までを覆う設計とし、冷熱刺激時に装置が動かないように歯に固定するスプリント型とした。冷却部位を硬口蓋の領域に限定することで口腔内装置の大きさを可及的に最小化し、被験者の口腔内装置に対する装着感を良くすることで、冷熱刺激に集中することが可能となった。また、液溜まりに冷水を還流させ冷却を行うことで、直接口腔内で冷水による冷熱刺激を行った際の冷却後の冷水の処理が不要となる。これにより排水作業時や被験者が使用後の冷水を飲み込む必要がなく、それによって生じる体動を抑えることが可能となった。

さらに、装置をより簡素化することで被験者の負担軽減を図りリラックスした状態で撮像を行える環境を整えた。

本実験では task60 秒, rest60 秒の計 120 秒を 1 ブロックとするブロックデザインとした。ブロックデザインは task 時と rest 時の交互に撮像した機能画像を比較して、課題に対して賦活した脳の領域を検出する方法である。事象関連デザインと比較すると、ブロックデザインは感度の高い画像が得られるという長所がある。事象関連デザインでは task をランダムに設定することで学習を回避ができるがブロックデザインでは、被験者の task に対する慣れが発生する場合があります注意が必要である³⁷。

本実験では冷熱刺激の温度の設定を冷水4℃、常温水25℃として設定した。Kaatzkeら²¹は前口蓋弓に冷熱刺激を行った結果、0℃の冷熱刺激後に嚥下回数と嚥下の発生する確率が有意に増加し、37℃の温熱刺激では有意な増加が認められなかったことを報告した。また、金ら²⁰は舌筋群に筋群への温度刺激の実験を行った結果、4℃の冷熱刺激で筋活動が誘発され、22～25℃の常温刺激、45℃の

温熱刺激では筋群への効果が弱かったと報告した。

一般にアイスマッサージは刺激子として氷水で冷却した綿棒・舌圧子などを使用する。この場合、口腔内では4℃前後の冷刺激子となっているため、本実験で常温水25℃と冷水4℃の還流を行うことは、常温の室内で行われるアイスマッサージを再現するのに適していると考えられた。また、本実験はそれぞれの異なった温度の水を還流するため、4℃および25℃は温度を管理する上でも実効性が高かった。

本章では装置の開発および実験デザインおよびシステムの構築を行った。これらの有用性を検証する目的で健常ボランティアを対象にVASを用いて口腔内の温度感覚の経時的变化を確認したところ、全被験者に対して規格化された温度感覚の変化を付与できたと考えられた。

7. 小括

口腔内冷熱刺激装置を新たに開発した。開発した装置の評価を VAS を用いて被験者の口腔内の温度感覚の経時的変化で確認したところ、以下の結論を得た。

1. 全被験者が装置着用時に苦痛を感じることなくリラックスした状態を維持できていることが確認された。
2. 還流時に被験者の体動は認められず、口腔内への液漏れがないことが確認された。
3. 口腔外装置で送出した冷水および常温水が被験者の口腔内に設置した刺激部位に到達するのに約 12 秒かかることが確認された。
4. 全被験者において、硬口蓋に加えた冷熱刺激が知覚されたこと確認された。
5. 開発した口腔内冷熱刺激装置が、臨床で行なわれているアイスマッサージを模倣した温度感覚の変化を全被験者に対して付与できることが確認された。

第IV章 口腔内冷熱刺激時の高次脳活動賦活部位の特定

第III章では、MRI装置内で口腔内へ冷熱刺激を付与できる新たな口腔内冷熱刺激装置を開発し、開発した装置を用いて口腔内冷熱刺激を行い、VASを用いて有用性の検討を行った結果、被験者の口腔内において規格された温度感覚の経時的变化が確認された。

本章では、前章で開発した口腔内冷熱刺激装置を被験者に用い、fMRI（機能的磁気共鳴画像）を用いて口腔内冷熱刺激時に脳機能の賦活が認められるか確認を行なった。

1. 被験者

被験者は、神経疾患や精神疾患の既往のない、右利きの健常ボランティア（健常有歯顎者）男性8名とした（平均年齢:28.5歳）。本実験の目的、方法をあらかじめ被験者に十分説明し、文書による承諾を得た上で、実験を開始した。

なお、本研究は、九州大学大学院歯学研究院研究倫理委員会の認可（倫理委員会承認番号：22096）を受けた。

2. 口腔内冷熱刺激装置

第III章で開発した口腔内冷熱刺激装置を使用した。すなわち、口腔内冷熱刺激装置は口腔内装置と口腔外装置に分けて作製し、水を用いるための口腔内装置では、口蓋部に液溜まりを付与したマウスピースを被験者ごとに作製した。口腔内装置と口腔外装置の送水用シリンジをシリコンチューブにて接続し、被験者に冷熱刺激が届いたかどうかをVASにて確認した。

3. 実験デザイン

実験デザインは第Ⅲ章と同一とし、被験者の口腔内冷熱刺激装置に task 時に冷水 (4°C) , rest 時に常温水 (25°C) をそれぞれ 60 秒ずつ還流させ、これを 1 ブロック (120 秒) とし、計 4 ブロックの冷熱刺激を各被験者に行った。

4. fMRI (機能的磁気共鳴画像) の撮像方法

実験には、3.0T テスラ (T) MRI 装置 (Philips Achieva3.0T TX : Philips 社製) を用い、fMRI の撮像は EPI 法 (echo planar imaging : FID-EPI type) にて行った。EPI 法のシークエンスパラメーターは TR = 3000 s, TE = 35ms, field of view = 200mm, matrix size = 128 × 124pixels, voxel size = 1.56mm × 1.61mm × 3.0 mm, slice thickness = 3 mm と設定し、全脳をカバーした。また、1 volume あたり 42 スライス画像とし、160 volume のデータを得た。

fMRI の撮像後、同一セッション内で各被験者の解剖画像を得るため、3D 超高速撮像法 (MPRAGE) を用いて T1 画像 (TR = 8.1ms, TE = 3.7ms, Flip Angle = 8° , field of view = 240mm, matrix size = 240 × 240pixels, slice thickness = 1mm) の撮像を行った。

5. MRI データの前処理

得られた画像は、MATLAB (The MathWorks, Inc. Natic, MA, USA) の動作環境下で、脳機能画像解析ソフトウェアである SPM8 (statistical parametric

mapping: Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University of London, UK) を用いて前処理①～④を行った。

- ① Realignment (撮像タイミングの補正) : 機能画像を連続で撮像した場合、撮像中の体動や心拍などに伴う生理的動揺によって、頭位のズレが起こる (ヘッドモーション: 頭位動揺)。このため、撮像タイミングの補正を行い、最初の画像に後続の機能画像を回転・平行移動させ、画像の位置合わせを行った。この処理後に最初の機能画像に対して各データの変位量を表示した図を作成した。
- ② Coregistration (頭位の位置ズレ補正) : 機能画像と解剖画像を位置の重ね合わせ、すなわち脳機能賦活部位を正しく比較するため、機能画像と構造画像間の位置合わせを行った。
- ③ Normalization (解剖学的正規化) : 各被験者の機能画像を MNI (Montreal Neurological Institute : モントリオール神経学研究所) の標準脳へ変換した。
- ④ Smoothing (空間的平滑化) : 1) 統計検定の多重比較補正時に用いる Gaussian Random Field Theory の要件を満たす、2) ノイズを減少させる (S/N 比を上げる)、3) 解剖学的標準化により補正しきれない個人間の脳構造の違いを緩和するなどの目的のため、フィルター処理による画像の平滑化を行った。尚、MR 信号が撮像開始直後定常状態になるまでに時間かかることや、撮像のタイミングを調整するため実験開始を撮像開始の 30 秒後に設定したことから、得られた画像の最初の 14 volume は解析対象から除外した。

6. データ解析

1) ヘッドモーションの経時的変化

撮像中のヘッドモーションを確認するために、Realignment 処理後、六自由度で時系列に算出された頭部動揺をグラフ化し、さらにヘッドモーションによるアーチファクトを確認した。

2) 脳賦活部位の個人解析

前処理後のデータを用いて統計解析を行った後、一般線形モデルを用いて冷熱刺激に対応するデザインマトリックスを作成した。また、各 voxel の MR 信号の変化の有無をみるために t 検定を行った。さらに、標準脳の解剖画像上に有意な信号変化が生じた voxel の領域を重ね合わせて可視化した。

3) 脳賦活部位の集団解析

集団解析には conjunction analyses を用い、被験者 8 名の個人解析データから共通脳活動領域を検出した。脳機能画像解析ソフトウェア SPM での検定法には uncorrected (表中表記では unc. と省略) を用い、 $P < 0.01$ を有意とした。また、連続している voxel が 50 以上である部分を脳活動部位とし、前被験者の個人解析を行った。

得られた脳活動領域の解剖学的位置と Brodmann's areas の確認は、ブロードマン・解剖アトラスのフリーソフトである WFU PickAtlas

(<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) を用いた。

7. 結果

1) ヘッドモーシヨンの経時的变化

被験者 D のヘッドモーシヨンの経時的变化を図 7 に示す。図 7 の上のグラフは平行移動 (translation) を示し、横軸を volume 番号として、x 軸、y 軸、z 軸方向の移動距離それぞれ青・緑・赤の線を用いて単位 (mm) で表した。図 7 の下のグラフは回転移動 (rotation) を示し、横軸を volume 番号として、縦軸を、x 軸を中心とした回転 (pitch)、y 軸を中心とした回転 (roll)、z 軸を中心とした回転 (yaw) それぞれ青・緑・赤の線を用いて単位 (degrees) で表した。被験者 D の場合、平行移動の最大値が z 軸方向に約 0.8mm、回転移動の最大値が y 軸方向に約 0.5 degrees であった。

同様に、全被験者においてヘッドモーシヨンを調べたところ、全被験者のヘッドモーシヨンは平行移動量 1.0mm 以内、回転移動量 1.5 degrees 以内でありデータ解析上、問題のないことを確認した。

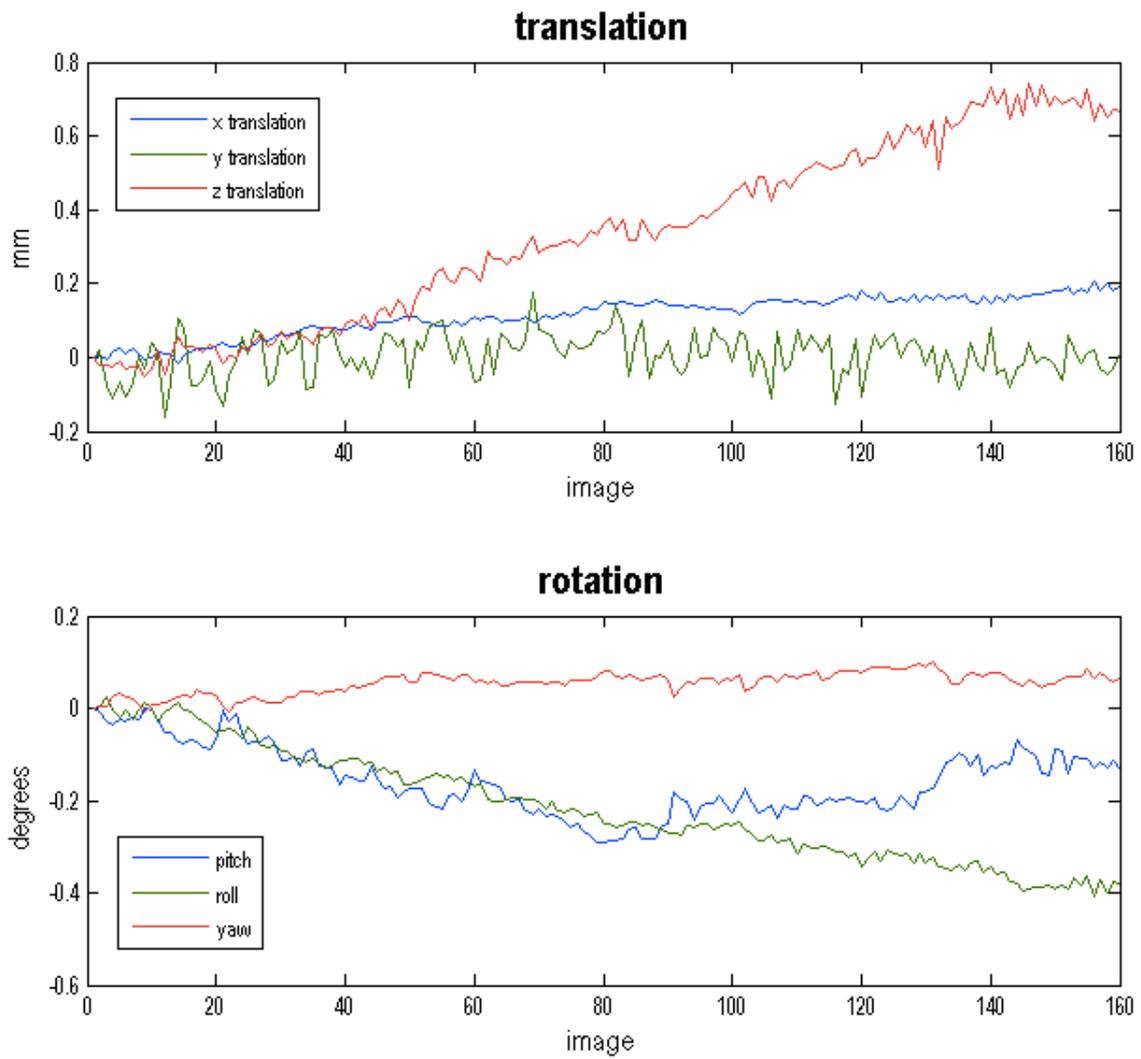


図 7: 被験者 D のヘッドモーションの経時的変化

(1セッションのヘッドモーション例)

2) 脳賦活部位の個人解析

全被験者における口腔内冷熱刺激時の脳活動の個人解析結果を図 8 および表 1 に示す。

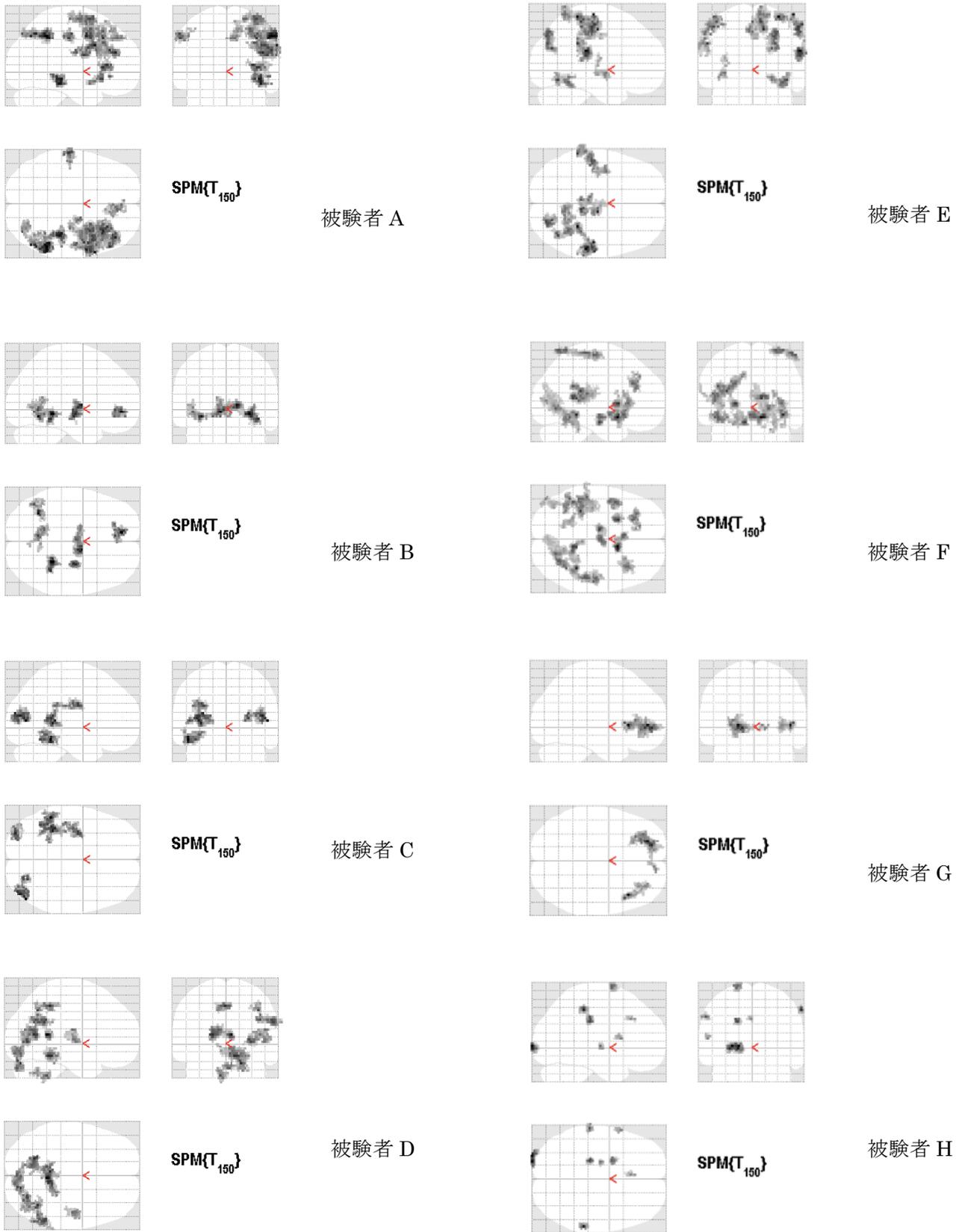


図 8 : 各被験者の解剖学的脳賦活部位

活動部位		被験者								
		A	B	C	D	E	F	H	G	
右	前頭葉	上前頭回	●				●		●	
		中前頭回	●						●	●
		下前頭回	●					●	●	
	頭頂葉	上頭頂小葉	●							
		下頭頂小葉	●			●	●			
		中心後回					●			
		縁上回				●				
	側頭葉	上側頭回				●	●			
		中側頭回	●		●	●				
		紡錘状回								
辺縁系	中心傍小葉					●				
	帯状回(前後)			●	●	●				
	海馬傍回		●		●	●				
	視床		●							
島	楔前部				●	●				
	島				●					
	sub-gyral extra-nuclear	●	●			●				
左	前頭葉	上前頭回								
		中前頭回						●	●	
		下前頭回						●		
	頭頂葉	上頭頂小葉								
		下頭頂小葉					●	●		
		中心後回					●			●
		縁上回								
	側頭葉	上側頭回			●			●		
		中側頭回		●	●					
		紡錘状回			●			●		
辺縁系	中心傍小葉					●				
	帯状回(前後)		●		●		●		●	
	海馬傍回								●	
	視床									
島	楔前部				●					
	島					●	●			
	sub-gyral extra-nuclear		●	●	●		●			

** : unc < 0.05 * : unc < 0.01

表 1 : 口腔内冷熱刺激時の脳賦活部位

解析の結果、口腔内冷熱刺激時における脳活動（前頭頂葉・側頭葉）の多くが右側に認められた。また被験者の約50%が帯状回のみにも両側性の脳活動を認めた。

3) 脳賦活部位の集団解析

全被験者における口腔内冷熱刺激時の脳賦活部位の集団解析結果を図9および表2に示す。

解析の結果両側のcingulate gyrus（帯状回）、右側superior temporal gyrus（上側頭回）、左側parahippocampal gyrus（海馬傍回）、左側lingual gyrus（舌状回）、右側lentiform nucleus（レンズ核）に賦活が認められた。

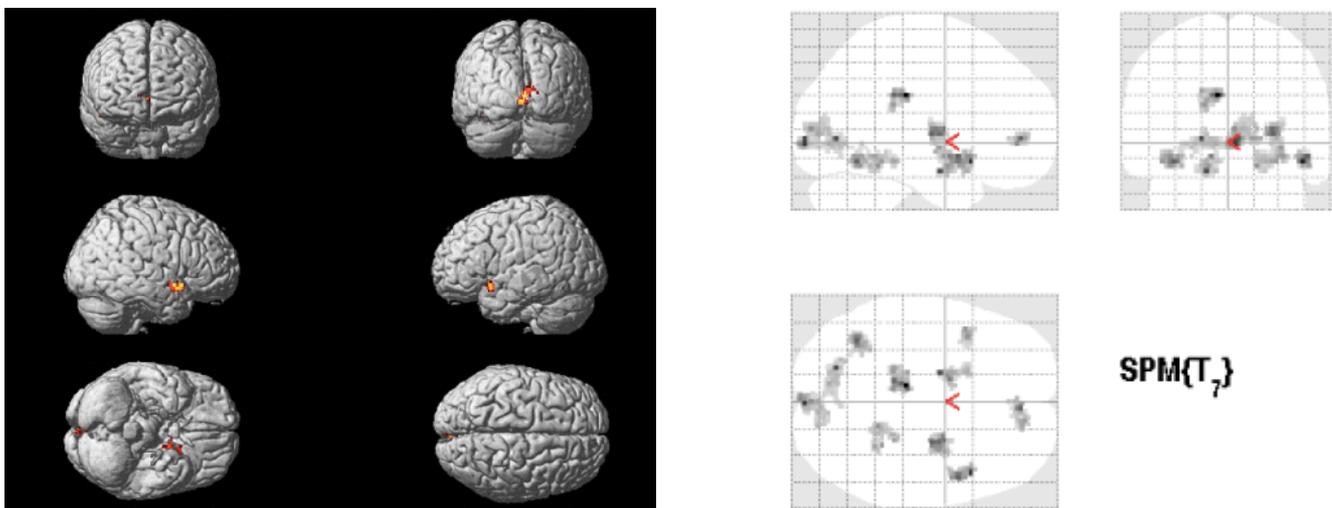


図9：口腔内冷熱刺激時の脳活動

kE	R/L	Region of activation	BA	Maximal t value	MNI coordinates of max-voxel		
					x	y	z
93	L	Cingulate gyrus (帯状回)		9.39	-8	-28	28
80	R	Superior temporal gyrus (上側頭回)		8.25	47	14	-14
	R	Superior temporal gyrus		6.51	50	6	-11
94	L	Parahippocampal gyrus (海馬傍回)	34	7.25	-16	-6	-20
100	L	Lingual gyrus (舌状回)		7.08	-19	-73	1
	L	Lingual gyrus	18	4.51	-9	-77	-2
	L	Lingual gyrus	19	4.08	-25	-70	-5
141	R	Lentiform nucleus (レンズ核)		6.39	28	-11	4
	R	Lentiform nucleus		6.15	27	-3	7
57	R	Cingulate gyrus	32	6.38	6	46	1
	R	Cingulate gyrus	10	4.89	10	48	1

表 1 : 口腔内冷熱刺激により活動した脳部位, Brodmann's areas (BA), t 値, MNI 脳座標を示す. $unc < 0.01$

8. 考察

8名の被験者に対し、開発した口腔内冷熱刺激装置を用いて冷熱刺激時の脳活動の評価を行った。

今回作製した冷熱刺激装置は液溜まりに冷水を還流させることで冷熱刺激を与えることが可能である。

液溜まりに冷水を還流させ冷却を行うことで、直接口腔内で冷水による冷熱刺激を行った際の冷却後の冷水の処理が不要となる。排水作業時や被験者が使用後の冷水を飲み込む必要がなくなり、それによって生じる体動を抑えることが可能となる。これによりヘッドモーションなど体動によるアーチファクトの少ないデータを得ることが可能となった。

今回の撮像では3.0TのMRI装置を使用した。高磁場の装置を使用することで従来一般的であった1.5T装置よりS/N比が増大することで空間分解能が向上し、細かな構造の描写が可能となった。また3.0TのMRI装置ではBOLD効果による信号変化率は1.5T装置の2.5倍であり、運動刺激よりも信号強度の弱い感覚刺激であっても、解析可能であるとされている⁶¹。本研究では感覚刺激のうち冷熱刺激の脳活動を評価したが、3.0TのMRI装置の使用により解析可能なデータを得ることができた。

本研究で用いた脳機能画像解析ソフトウェア SPM8 での検定法は、FWE と uncorrected とに分けられる。FWE は、全脳的全 voxel の統計的第一種過誤を対象とし、タスクに関係のない voxel を除去できるが、その一方で関係のある voxel をも除去されてしまう検定法である。一方、uncorrected は多重比較補正を考えない通常の仮説検定であり、uncorrected で検出される voxel の数は多いが、FWE

よりは統計学的信頼性が低い。しかしながら、FWE では検定が厳しく有意な脳活動を確認することが出来ないことがあり、この場合は uncorrected が適用される。Uncorrected による検定の信頼性を高めるため、voxel の大きさについての有意水準だけでなく、連続している voxel である cluster size についての有意水準との組み合わせによって検定を行なう。

これまで、皮膚への冷熱刺激に対して fMRI を用いて脳機能を評価した研究が報告されている⁵⁵⁻⁶⁰。Seifert らは、 27.0 ± 3.8 歳の被験者 12 名（男 7 名:女 5 名）に、ペルチェ素子を用いて前腕への冷熱刺激を行った結果、両側の島皮質、帯状回に賦活を認めたことを報告した⁵⁵。一方、Peltz らは、 25.7 ± 5.4 歳の被験者 11 名（男 6 名:女 5 名）に、ペルチェ素子を用いて左腕への冷熱刺激を行った結果、両側の前部島皮質、対側の後部島皮質、第一・第二体性感覚野、PFC、帯状回に賦活を認めたことを報告した⁵⁶。また Kwan らは、25-49 歳の被験者 13 名（男 7 名:女 6 名）にペルチェ素子を用いて左腕に冷熱刺激を行った結果、脳の帯状回と補足運動野（SMA）の腹面部に賦活を認めたことを報告した⁵⁷。そして、Davis らは、21-38 歳の被験者 12 名（男 9 名:女 3 名）に、ペルチェ素子を用いて母指の冷熱刺激を行い、被験者の全員に前部島皮質、外内側の視床下部の賦活が認められ、また被験者の 50% で対側の第二対体性感覚野に賦活が認められたことを報告した⁵⁸。

ペルチェ素子以外では、冷風を用いて体表に冷熱刺激を与えた研究があり、両側の扁桃に賦活を認め、前・後部島皮質、第一・第二体性感覚野、帯状回などに賦活は認められなかったとの報告がある⁵⁹。また、冷水を用いて外耳道に冷

熱刺激を与えた研究では対側の島皮質およびBrodmann's areas39, 40, 41, 42に賦活を認めたと報告がある⁶⁰.

本研究では、両側のCingulate gyrus (帯状回), 右側Superior temporal gyrus (上側頭回), 左側Parahippocampal gyrus (海馬傍回), 左側Lingual gyrus (舌状回), 右側Lentiform nucleus (レンズ核)の賦活を認める結果となった。これは帯状回の賦活に関しては皮膚冷熱刺激の過去の報告⁵⁵⁻⁵⁷と合致しておりその整合性を認めた。このことから臨床におけるアイスマッサージを再現した本装置が適切に口腔内に冷熱刺激を与えていたことを確認できた。

その反面, Superior temporal gyrus (上側頭回), Parahippocampal gyrus (海馬傍回), Lingual gyrus (舌状回), Lentiform nucleus (レンズ核)の賦活に関しては, 過去の報告とは異なった結果となった。同じ冷熱刺激にもかかわらず賦活部位に差が生じているのは冷熱刺激を加えた部位・刺激時の温度の違い・刺激時間・集団解析時におけるサンプル数の不足によるもの原因の1つと考えられた。

9. 小括

前章で開発した口腔内冷熱刺激装置を用いて被験者 8 名の口腔内冷熱刺激時における脳の活動領域の解析を行なったところ以下の結論を得た.

1. 全被験者において、ヘッドモーションは平行移動が 1.0mm 以内、回転移動が 1.5degrees 以内であることを確認した.
2. 本装置を用いることで脳機能を賦活させることが可能であることが確認できた.
3. 集団解析の結果より、両側の Cingulate gyrus (帯状回)、右側 Superior temporal gyrus (上側頭回)、左側 Parahippocampal gyrus (海馬傍回)、左側 Lingual gyrus (舌状回)、右側 Lentiform nucleus (レンズ核) の賦活を認めた.
4. 口腔内冷熱刺激時と皮膚冷熱刺激時に共通する脳の賦活領域を認めた.

第V章 総括

摂食・嚥下リハビリテーションの現場におけるアイスマッサージの有用性を確認するために、同様の温度感覚の変化を口腔内に与える冷熱刺激装置を作製した。装置を評価するために健常被験者8名に対しfMRIを用いて脳機能の賦活を確認したところ以下の結論を得ることが出来た。

1. 全被験者が装置着用時に苦痛を感じることなくリラックスした状態を維持でき、還流時に液漏れがないことが確認できた。
2. VASによる評価より開発した口腔内冷熱刺激装置が間接訓練の1つとして臨床の場で行なわれているアイスマッサージを模倣した冷熱刺激を与えることを確認した。
3. 本装置を用いることで撮像中にヘッドモーションなど体動によるアーチファクトの少ないデータを得ることが出来た。
4. fMRIを用いて開発した装置の客観的評価を行なったところ脳機能の賦活を確認した。
5. 口腔内冷熱刺激時と皮膚冷熱刺激時に共通する脳機能賦活領域を認めた。

本研究では間接訓練で行なわれているアイスマッサージを模倣した温度感覚の変化を与えることが出来る装置を開発した。また、装置をfMRIによって客観的に評価したところ脳機能の賦活を認めた。

第VI章 謝辞

稿を終えるにあたり、まず本研究に御協力いただきました被験者の皆様に深く感謝いたします。また、終始御懇篤な御指導と御高閲を賜りました、九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座インプラント・義歯補綴学分野古谷野潔教授に謹んで感謝いたします。そして、本研究を遂行するにあたり多大な御指導、論文の御高閲を賜りました、同分野、築山能大准教授、ならびに桑鶴利香助教に謹んで感謝いたします。

本研究を行うきっかけをくださり、研究の過程において御指導と御高閲を賜りました、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 口腔保健学講座口腔機能福祉学分野 松山美和教授に謹んで感謝いたします。

共同研究者として多大なる御協力、御助言を頂きました九州大学大学院歯学研究院口腔画像情報科学教室 吉浦一紀教授、筑井徹先生をはじめ、教室員の先生方に厚く感謝申し上げます。

実験の際に御尽力いただきました九州大学病院 医療技術部 放射線部門 中村泰彦技師長 小林幸次放射線技師 大賀正浩放射線技師 に厚く御礼申し上げます。

最後に、様々なご協力とご支援をいただきました九州大学大学院歯学研究院口腔機能修復学講座インプラント・義歯補綴学分野の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 金子芳洋 向井美恵 尾本和彦：食べる機能の障害 その考え方とリハビリテーション，第1版，p.9～10，医歯薬出版株式会社，東京，1995.
- 2) Cereda, E., Gini, A., Pedrolli, C., Vanotti, A.:Disease-specific, versus standard, nutritional support for the treatment of pressure ulcers in institutionalized older adults: a randomized controlled trial, J Am Geriatr Soc, 57: 1395～402, 2009.
- 3) 志越顕，上野ゆん子，熊谷頼佳：【臨床栄養に検査をどう生かすか】 褥瘡と栄養検査 微量元素の重要性も含めて，臨床病理レビュー，第1版，p.92-98，克誠堂出版，東京，2003.
- 4) 厚生労働省：平成23年度人口動態統計（年次別にみた死因順）2011.
- 5) 山脇正永：【高齢者の誤嚥性肺炎】 誤嚥性肺炎の疫学. Geriatric Medicine. 48:1617～1620, 2010.
- 6) Teramoto, S., Fukuchi, Y., Sasaki, H., Sato, K., Sekizawa, K., Matsuse, T.:High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan, J Am Geriatr Soc, 56:577～579, 2008.
- 7) 藤島一郎：[新版] 口から食べる - 嚥下障害 Q&A, 新版第一版，p.16～17，中央法規出版，東京，1998.
- 8) 高井逸史，村上将典，大西光子，中山美佐子，田中麻美，越智桂子，山口武彦:要介護高齢者の摂食嚥下障害に影響を及ぼす要因について，日本生理人類学会誌，11:127～132，2006.

- 9) 鎌倉やよい 藤本志保 深田順子：嚥下障害ナーシング フィジカルアセスメントからの嚥下訓練，第1版，p. 42～45，医学書院，東京，2003.
- 10) 内閣府：高齢社会白書，平成24年度版，p2～6，p11～13，印刷通販，東京，2012.
- 11) 厚生労働省：介護保険事業状況報告，2012.
- 12) 藤原邦寛，関恵美，竹林秀晃：繰り返す誤嚥性肺炎に対する理学療法. 土佐リハビリテーションジャーナル，8:29-35，2009.
- 13) 岡田澄子，藤谷順子：JJN スペシャル No. 52 摂食・嚥下リハビリテーションマニュアル，第1版，p55～67，医学書院，東京，1996.
- 14) 日本嚥下障害臨床研究会：嚥下障害の臨床 リハビリテーションの実際，第1版，p154～158，医歯薬出版株式会社，東京，1998.
- 15) 出江紳一：【口腔・咽喉頭の老化とアンチエイジング】 摂食・嚥下リハビリテーション，アンチ・エイジング医学，7:213～218，2011.
- 16) 藤島一郎，植田耕一郎，岡田澄子，北住映二，椿原彰夫，高橋浩二，谷本啓二，馬場尊，堀口利之，依田光正，藤原百合，荻安誠，日本摂食・嚥下リハビリテーション学会医療検討委員会：訓練法のまとめ(改訂2010)，日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌，14:644～663，2010.
- 17) 白石かおり，南波潤，吉金直美：摂食・嚥下障害を呈した症例に対する長期的介入の効果. 土佐リハビリテーションジャーナル，8:21～28，2009.
- 18) 木口らん，藤島一郎，松田紫緒，大野友久：寒冷刺激器による唾液腺上の皮膚アイスマッサージが健常成人の唾液分泌に及ぼす影響，日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌，11:179～186，2007.
- 19) 道脇幸博，横山美加，道健一，大越ひろ，高橋智子，広田恵実子：嚥下訓練食のテ

- クスチャー特性に関する検討, 日本摂食・嚥下リハビリテーション学会雑誌, 4:28~32, 2000.
- 20) 金光悦: 舌前突, 開口, 嚥下及び呼吸時のヒト舌筋活動と舌の反射応答について, 鶴見歯学, 14:429~442, 1988.
- 21) Kaatzke-McDonald, M.N., Post, E., Davis, P.J.: The effects of cold, touch, and chemical stimulation of the anterior faucial pillar on human swallowing, *Dysphagia*, 11:198~206, 1996.
- 22) 芦田千春, 東嶋美佐子, 古我知成: 口腔粘膜への温度・化学刺激が自発性嚥下のインターバル及び喉頭運動時間に与える影響, 川崎医療福祉学会誌, 14:349~357, 2005.
- 23) Gisela de Lama Lazzara, C.L.a.J.A.L.: Impact of Thermal Stimulation on the Triggering of the Swallowing Reflex, *Dysphagia*, 1:73~77, 1986.
- 24) Rosenbek, J.C., Roecker, E.B., Wood, J.L., Robbins, J.: Thermal application reduces the duration of stage transition in dysphagia after stroke, *Dysphagia*, 11:225~233, 1996.
- 25) Ali, G.N., Laundl, T.M., Wallace, K.L., deCarle, D.J., Cook, I.J.: Influence of cold stimulation on the normal pharyngeal swallow response, *Dysphagia*, 11:2~8, 1996.
- 26) 定藤規弘: 脳の機能はどこまで見られるか 脳機能と画像診断の進歩 非侵襲的脳機能画像法を用いた脳可塑性へのアプローチ, 環境と健康, 15:72~81, 2002.
- 27) 定藤規弘: 非侵襲的脳機能画像法の歴史と原理, 日本生理学雑誌, 66:132~138, 2004.
- 28) 西谷信之: 【脳機能評価と検査法の進歩 脳機能評価法としての有用性】 MEG, 脳と循環, 10:199~205, 2005.

- 29) 石井良平, 青木保典, 栗本龍, 池田俊一郎, レオニデス・カヌエト, 岩瀬真生, 數井裕光, 武田雅俊: 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学 (No. 10) 脳磁図による認知症研究, 老年精神医学雑誌, 22:857~863, 2011.
- 30) 高沢正志: 脳の科学 UP Date ポジトロン断層画像 (PET) によるヒト脳高次機能の解明, 脳 21, 7:89~92, 2004.
- 31) 灰田宗孝: 【脳機能評価と検査法の進歩 脳機能評価法としての有用性】 NIRS (近赤外線分光法), 脳と循環, 10:207~212, 2005.
- 32) 武田湖太郎: リハビリテーションアプローチのパラダイムシフト Near-infrared spectroscopy (NIRS) による脳機能評価 リハビリテーション領域における利用, 脳科学とリハビリテーション, 9:17~18, 2009.
- 33) Cerf-Ducastel, B., Van de Moortele, P.F., MacLeod, P., Le Bihan, D., Faurion, A.: Interaction of gustatory and lingual somatosensory perceptions at the cortical level in the human: a functional magnetic resonance imaging study, Chem Senses, 26:371~383, 2001.
- 34) Fruhholz, S., Fehr, T., Herrmann, M.: Interference control during recognition of facial affect enhances the processing of expression specific properties--an event-related fMRI study. Brain Res. 1269:143~57, 2009.
- 35) Pillai, J.J., Araque, J.M., Allison, J.D., Sethuraman, S., Loring, D.W., Thiruvaiyaru, D., Ison, C.B., Balan, A., Lavin, T.: Functional MRI study of semantic and phonological language processing in bilingual subjects: preliminary findings, Neuroimage, 19:565~76, 2003.
- 36) Yamada, Y., Stevens, C., Dow, M., Harn, B.A., Chard, D.J., Neville,

- H. J. :Emergence of the neural network for reading in five-year-old beginning readers of different levels of pre-literacy abilities: an fMRI study, *Neuroimage*, 57:704~13, 2011.
- 37) 泰羅雅登:脳を見る functional MRI による先端研究, 日本顎口腔機能学会雑誌, 9:153~165, 2003.
- 38) 杉下守弘:高次神経活動と脳機能画像 運動, 知覚, 言語機能の評価, 日本職業・災害医学会会誌, 49:538-542, 2001.
- 39) 坂本英史:【fMRI と精神医学】 fMRI でみる PTSD の情動反応 masked trauma 映像による PTSD の fMRI 研究, 臨床精神医学, 37:787~795, 2008.
- 40) Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W.:Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87:9868~9872, 1990.
- 41) Ogawa, S., Menon, R.S., Tank, D.W., Kim, S.G., Merkle, H., Ellermann, J.M., Ugurbil, K.:Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model.*Biophys J*, 64:803~812, 1993.
- 42) 水野潤造, 森田十誉子, 山崎洋治, 渋谷耕司, 久保金弥, 丹羽政美, 木村幸司, 山田健太郎, 小城明子:ブラッシングによる脳賦活 fMRI による研究 成人における基礎的解析, 老年歯科医学, 23:330~337, 2008.
- 43) 長峯隆:非侵襲的脳機能検査法とリハビリテーション, 北海道作業療法, 28:90~97, 2012.
- 44) Martin, R.E., MacIntosh, B.J., Smith, R.C., Barr, A.M., Stevens, T.K., Gati,

- J. S., Menon, R. S. :Cerebral areas processing swallowing and tongue movement are overlapping but distinct: a functional magnetic resonance imaging study, *J Neurophysiol*, 92:2428~2443, 2004.
- 45) Hesselmann, V., Sorger, B., Lasek, K., Guntinas-Lichius, O., Krug, B., Sturm, V., Goebel, R., Lackner, K. :Discriminating the cortical representation sites of tongue and up movement by functional MRI, *Brain Topogr*, 16:159~67, 2004.
- 46) Ogura, E., Matsuyama, M., Goto, T.K., Nakamura, Y., Koyano, K. :Brain Activation During Oral Exercises Used for Dysphagia Rehabilitation in Healthy Human Subjects: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study, *Dysphagia*, 27:353~360, 2011.
- 47) 田中忠蔵:皮膚刺激による脳の応答性, *全日本鍼灸学会雑誌*, 59:104~115, 2009.
- 48) Kami, Y.N., Goto, T.K., Tokumori, K., Yoshiura, T., Kobayashi, K., Nakamura, Y., Honda, H., Ninomiya, Y., Yoshiura, K. :The development of a novel automated taste stimulus delivery system for fMRI studies on the human cortical segregation of taste, *J Neurosci Methods*, 172:48~53, 2008.
- 49) Nakamura, Y., Goto, T.K., Tokumori, K., Yoshiura, T., Kobayashi, K., Nakamura, Y., Honda, H., Ninomiya, Y., Yoshiura, K. :Localization of brain activation by umami taste in humans, *Brain Res*, 1406:18~29, 2011.
- 50) 吉田達哉, 王力群, 一川誠, 外池光雄, 岩坂正和:匂いの快/不快に対する fMRI 脳イメージングと官能評価の検討, *日本味と匂学会誌*, 17:453~456, 2010.
- 51) 宇野富徳, 王力群, 三分一史和, 外池光雄, 町好雄:果物臭に対する脳活動部位の検討 機能的 MRI 研究, *日本味と匂学会誌*, 14:503~506, 2007.
- 52) 久木元喜昭, 戸村公紀:MRI における金属アーチファクトの検討(第1報), *日本口*

腔外科学会雑誌, 36:1104~1110, 1990.

53) 瀬々良介, 香川豊宏, 白木洋, 他:1.5 Tesla MRI に及ぼす歯科用材料の影響 SE 法における水平断画像の観察. 福岡歯科大学学会雑誌, 23:461~469, 1996.

54) Nakamura, T., Fujishima, I. :Usefulness of Ice Massage in Triggering the Swallow Reflex, J Stroke Cerebrovasc Dis, Nov4:2011

55) Seifert, F., Maihofner, C. :Representation of cold allodynia in the human brain--a functional MRI study, Neuroimage, 35:1168~80, 2007.

56) Peltz, E., Seifert, F., DeCol, R., Dorfler, A., Schwab, S., Maihofner, C. :Functional connectivity of the human insular cortex during noxious and innocuous thermal stimulation, Neuroimage, 54:1324~1335, 2011.

57) Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J., Davis, K.D. :An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli, Pain, 85:359~74, 2000.

58) Davis, K.D., Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J. :Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli, J Neurophysiol, 80:1533~46, 1998.

59) Kanosue, K., Sadato, N., Okada, T., Yoda, T., Nakai, S., Yoshida, K., Hosono, T., Nagashima, K., Yagishita, T., Inoue, O., Kobayashi, K., Yonekura, Y. :Brain activation during whole body cooling in humans studied with functional magnetic resonance imaging, Neurosci Lett, 329:157~60, 2002.

60) Vitte, E., Derosier, C., Caritu, Y., Berthoz, A., Hasboun, D., Soulie, D. :Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a

functional magnetic resonance imaging study, *Exp Brain Res*, 112:523~526, 1996.

61) 前原忠行:脳を見る画像診断の進歩と現状 3T MRI で見る脳構造, *順天堂医学*,
54:139~144, 2008.