

## 論文の内容の要旨

氏名：合 羅 佳奈子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：顔面皮膚振動刺激による自律神経活動の変調

—前頭皮質血流量，心拍数および脳波の解析—

摂食嚥下をスムーズに行わせるために、唾液は重要な働きを有する。そのため、様々な疾患により唾液の分泌量が低下すると、円滑な摂食嚥下機能を発揮することができず、QOL が著しく低下するといわれている。唾液分泌機能の低下を回復する目的で、顔面皮膚に振動刺激を与える治療法が開発され、臨床応用の可能性が検討されつつある。これまでの研究で、周波数 89Hz、振幅 1.9 $\mu$ m の振動を耳下腺上部の顔面皮膚に与えると、唾液分泌だけでなく瞳孔反射が亢進することから、顔面皮膚の振動刺激は自律神経系の活動性に対して強く影響を及ぼすと考えられる。さらに、機能的近赤外線分光法（fNIRS：functional near - infrared spectroscopy）を用いて前頭葉の脳血流量内の酸化ヘモグロビン値（OxyHb）を計測した結果、振動刺激によって OxyHb の変化がゼロレベルに近づくことが明らかになり、振動刺激が脳活動に対して何らかの影響を及ぼす可能性が示された。このような結果から、顔面皮膚の振動刺激は、顔面皮膚からの振動感覚が中枢神経系に伝えられて脳活動に変化を及ぼし、振動感覚を惹起するだけでなく、脳を介した自律神経系活動の変調にも関与する可能性があると考えられるが、その詳細な神経機構には不明な点が多く残されている。

そこで本研究は、顔面皮膚の振動刺激による唾液分泌効果が認められ、fNIRS における OxyHb 値がゼロレベルに近づいたときに、脳活動がどのように変化するかを解明する目的で、前頭葉 OxyHb、心電図（ECG：Electrocardiogram）および前頭葉脳波（ $\alpha$ 波、 $\delta$ 波、 $\beta$ 波、 $\theta$ 波）を同時記録し、それぞれの関連性について解析を行った。

被験者は摂食嚥下障害及び唾液分泌障害のない健常成人 13 名（男子 3 名、女子 10 名、年齢 29 $\pm$ 5.51）とした。被験者はリクライニング椅子に座り、装置を付けた閉眼安静状態を 25 分間保ち、その後振動刺激装置で 3 分間耳下腺上の顔面皮膚を刺激した。安静時初期の 3 分間（before）から 22 分間のインターバルを置き、振動刺激 3 分間（during）を与え、安静時と刺激中の OxyHb 量を記録した。一方、ECG と脳波は実験連続的に記録した。

本研究で OxyHb 量計測のターゲットとした計測点は最も毛髪や眉毛から離れた部位で、それぞれの影響を受けないと考えられる 4 つのチャンネルレコーディングエリアから記録された波形について、加算平均した波形から計算された積分値を平均値として用いた。

ECG 第 II 誘導波形を解析し、R-R 間隔のヒストグラムを作成し、周波数分布を解析した。ヒストグラムにて最も度数の高い級を各計測区間の R-R 間隔として算出した。

脳波は前頭葉に設置した記録電極を用いて記録し、周波数により  $\alpha$ 波（8.0 - 13.0Hz）、 $\delta$ 波（0.5 - 4.0Hz）、 $\beta$ 波（13.0 - 30.0Hz）、 $\theta$ 波（4.0 - 8.0Hz）に分類し、各周波数の出現率を解析した。

各個人における安静時と刺激中の測定値を paired t test を用いて検定した。P 値が 0.05 以下を有意と判定した。各周波数の脳波の出現率あるいは R-R 間隔と OxyHb の積分値との間に相関があるか否かを検定した。相関係数の有意性の検定では相関係数 R 値を求め、P 値が 0.05 以下を有意と判定した。

顔面皮膚振動刺激によって、13 名中 4 名に関しては OxyHb 量の減少を認めたが、残りの被験者では増加傾向が認められた。このように、個々の被験者間ではばらつきがみられるものの、OxyHb 量の平均積分値は安静時が  $-4.52 \pm 8.60$  であり、振動刺激を与えることによって  $1.35 \pm 15.06$  と、有意な変化を示した（ $p < 0.01$ ）。

ECG 第 II 誘導の R-R 間隔に対する顔面皮膚振動刺激の効果について解析を行ったところ、全被験者の内 2 名に関しては振動刺激によって R-R 間隔が減少する傾向を認めたが、他の被験者においては全て、振動刺激によって増加した。また、平均 R-R 間隔を before と during で比較した結果 before が  $899.23 \pm 132.76$  で during が  $947.69 \pm 128.66$  と、有意な変化を認めた（ $p < 0.001$ ）。

$\alpha$ 波、 $\delta$ 波、 $\beta$ 波および $\theta$ 波について各周波数の出現率を算出し、before と during での出現率を比較した。 $\alpha$ 波に関しては13名の被験者の内、4名において出現率が増加したが、他の被験者においては全て減少した。一方、before における $\alpha$ 波の平均出現率は $18.60 \pm 16.00\%$ 、during での平均出現率は $15.22 \pm 11.35\%$ と非常にばらつきが大きかった。また、振動刺激の影響をみると、振動刺激によりやや減少傾向を認めたものの、有意な差はなかった。 $\delta$ 波、 $\beta$ 波および $\theta$ 波では、刺激前の before および during の両方において出現率のばらつきが非常に大きく、刺激による波形の出現率には有意な関係を見出すことができなかった。

OxyHb 量変化と各脳波成分の出現率の間に相関性があるかどうかについて、解析を行った。 $\alpha$ 波、 $\delta$ 波、 $\beta$ 波および $\theta$ 波の全てにおいて、OxyHb の変化量と出現率とに有意な相関は認められなかった。しかし、 $\theta$ 波に関しては、before に比べて during の方が OxyHb の増加が緩やかになる傾向が認められた。

同様に $\alpha$ 波、 $\delta$ 波、 $\beta$ 波および $\theta$ 波の出現率と R-R 間隔の関係に対する振動刺激の効果について解析を行ったがどの波形成分に関しても両者に有意な関係は認められなかった。

顔面皮膚の感覚情報は三叉神経脊髄路核に投射し、さらに視床を介して大脳皮質一次体性感覚野に運ばれ、刺激感覚が認知される。顔面皮膚からの感覚情報は視床—大脳皮質へ運ばれる途中で、延髄の網様体にも同時に送られ、それぞれの領域に存在するニューロン活動を変調させることが知られている。網様体に送られた感覚情報は賦活系として大脳皮質全体のニューロン活動の変調に関与するといわれている。一方で、OxyHb 量の変化は神経活動と比例関係にあるといわれており、OxyHb 量の変化を計測することによって神経活動の増減を測定することが可能であると考えられている。それゆえ、顔面皮膚振動刺激に対する OxyHb 量の変化は前頭皮質に存在するニューロンの活動性変化を反映するもので、顔面皮膚への振動刺激が前頭皮質に存在するニューロンの活動性を変調した可能性が高いと考えられる。このようなことから、顔面皮膚の振動刺激は三叉神経脊髄路核から網様体を介した賦活系の活動性を変調させ、その結果として OxyHb 量の変化が誘導された可能性があると考えられる。

心拍変動は、外部環境変化からくるストレスへの適応、恒常性維持機能にかかわる自律神経系の活動状態やバランスを間接的に把握することができる。交感神経が活性化されると R-R 間隔の変化は小さくなるのに対し、副交感神経が活性化されると R-R 間隔の変化は大きくなる。振動刺激によって有意な R-R 間隔の延長が認められたことから、顔面皮膚の振動刺激によって副交感神経活動が亢進した可能性が示された。

顔面皮膚の振動刺激による各脳波成分の出現率と OxyHb 量の変動および自律神経応答との関係を明らかにする目的で、before と during におけるそれぞれの関連性について解析を行ったところ、どの脳波成分の出現率も before および during の OxyHb 変化量とは有意な相関を認めなかったが、それぞれの傾向をみると $\theta$ 波は OxyHb 量と相関する傾向を認めた。従来の結果では、OxyHb 量の変動はその領域に存在するニューロンの活動性変化を反映すると報告されていることから、OxyHb 量の変動は振動刺激によって前頭皮質のニューロン活動が変化した可能性を示している。また、 $\theta$ 波の出現率とは有意な相関を検出することはできなかったが、他の脳波成分の出現率と比較すると OxyHb 量と相関する傾向を認めた。 $\theta$ 波は一般に眠りかけに現れ、物事を意識して考えずに夢を見ているように、深く落ち着いた状態でよく検出される脳波成分であるといわれている。そのため顔面皮膚の振動刺激によって視床を介して大脳皮質に送られた感覚情報が前頭皮質のニューロン活動の変調に関与した可能性が考えられる。