

論文審査の結果の要旨

氏名：鈴木 裕介

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：実験的鼻閉が成人の咀嚼時前頭前野の賦活状態に与える影響について

審査委員： (主査) 教授 近藤 信太郎
(副査) 教授 小見山 道
教授 牧山 康秀

アレルギー性鼻炎、アデノイド肥大などによって発生する上咽頭部の通気障害は鼻呼吸の代償として慢性的な口呼吸を引き起こす。口呼吸の有病率は概ね 10~40%と報告されておりこれは決して少ない数字ではない。また、口呼吸時に咀嚼回数の減少や咀嚼時筋活動の低下が起こること、咀嚼時筋活動の低下により臼歯への咬合力の垂直成分が減少することによりオープンバイトなどを惹起する可能性が示唆されている。

近年 functional Magnetic Resonance Imaging (以下; fMRI)による脳血流動態の計測や、頭表から脳内に照射した近赤外光により酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンを計測する functional near-infrared spectroscopy (以下; fNIRS)による、脳神経活動に伴う脳血流の局所の変化をとらえる計測により脳活動を可視化することが可能となった。これらの装置を用いた調査により脳機能と咀嚼との関連が検討されており、咀嚼が感覚運動野、補足運動野、島、視床、および小脳における血中酸素化レベル依存信号の両側性の増加をもたらすことが明らかとなっている。このことは咀嚼が脳神経活動の局所的な増加をもたらし、これらの領域が認知機能・記憶領域と密接な関りがあることから、咀嚼は認知および記憶と密接に関わっていると考えられている。動物実験からも臼歯を失ったラットの学習能力の低下が認められること、摂取する食品の硬さによって海馬における細胞発現が異なることなどが報告されていること、疫学調査から咀嚼機能の低下は、認知機能の低下および認知障害の発生率と関連があると報告されていることから、咀嚼障害や咀嚼機能の低下が中枢神経系に影響を与えていると推察される。

これらのことから上咽頭部の通気障害により引き起こされる口呼吸は口腔機能を変化させ顎顔面領域の成長発育に影響を与えるだけでなく、中枢神経系にも影響を及ぼしている可能性が考えられるため早期に治療すべき疾患であると考えられる。

現在、上咽頭部の通気障害による口呼吸の悪影響が広く社会に認知されているわけではなく、医科歯科での連携も十分とは言えない。そこで本論文の著者は先行研究として、鼻閉が児童の Quality of life (以下; QOL)に及ぼす影響を QOL 評価表として使用されている Obstructive Sleep Apnea 18-items Quality of life questionnaire (OSA-18 問診表)により調査を行い、鼻閉が児童の QOL の低下を引き起こすことが明らかとした。さらに鼻閉の有無が咀嚼時前頭前野の賦活状態に与える影響を fNIRS を用いて調べることにより、口呼吸が咀嚼運動および前頭前野の賦活状態に与える影響について検討した。

被験者はボランティア 18 名(男性 5 名, 女性 13 名, 平均年齢 30.2 ± 1.9 歳)とし、除外基準として第三大臼歯以外の歯に欠損を認める者、顎顔面形態に異常を認める疾患を有する者、HADS, MMSE, SCL-90 により精神的な問題を持つと判断された者、鼻腔通気度計測により鼻腔抵抗値が $0.25(\text{Pa} / \text{cm}^3 / \text{s})$ 以上である者とした。鼻腔抵抗値の設定は日本鼻腔通気度標準化委員会が推奨している $\Delta P100\text{Pa}$ での抵抗値を採用した。計測は不快感と呼吸困難感に関する Visual Analogue Scale(以下; VAS)計測、咀嚼運動計測、fNIRS による前頭前野脳活動計測をそれぞれ行った。

計測状態は鼻閉を認めず安静時鼻呼吸を行う状態(Nasal breathing condition : 以下; NB)とノーズクリップによる実験的鼻閉を行った状態(Nasal obstruction condition : 以下; NO)とした。計測 task はガム咀嚼をおこなう task(以下; Chewing task)と実際にはガム咀嚼をせずにガム咀嚼を行っている状態をイメージする task(以下; Imagery task)を NB および NO においてそれぞれ行った。また、NB での Chewing task を(C-NB), NO での Chewing task を(C-NO), NB での Imagery task を(I-NB), NO での Imagery task を(I-NO)と定義した。C-NB, C-NO, I-NB および I-NO 時の不快感および呼吸困難感を Visual Analogue Scale を使用して数値化した。

さらに嚥下までの顎運動をビデオカメラにより録画し、顎運動自動追尾解析プログラム [DigiGnatho

Ver1.3, ライズ(株, 日本] を使用して, 咀嚼運動分析を行った測定項目は, 咀嚼経路幅, 1 サイクルに要する時間, 1 サイクルの速度, 嚥下までに要する咀嚼回数, および嚥下までに要する咀嚼時間とした。

前頭前野における酸素化ヘモグロビン (以下; Oxy-Hb) は 4 チャンネル fNIRS (Hb131S, astem(株, 日本) を使用し測定を行った。実験デザインは task(30 秒)の後に rest(20 秒)を行うことを 1 ブロックとし, これを 5 回繰り返すブロックデザインとした。Task 直前の 10 秒(以下; pre-task)と task 直後の 10 秒(以下; post-task)の期間はそれぞれ 10 秒とした。また, pre-task と task の Oxy-Hb 量の差を Δ Oxy-Hb とした。

統計解析は, 咀嚼運動の NB と NO による比較, VAS スコアの C-NB, C-NO, I-NB および I-NO での比較には Shapiro-Wilk 検定および Wilcoxon 符号付順位和検定を使用した。C-NB, C-NO, I-NB, および I-NO 間の Oxy-Hb 値の比較には Shapiro-Wilk 検定, 二元配置反復測定分散分析および Tukey 検定を使用した。

これらの統計解析は, 統計解析ソフト(SPSS 26.0, IBM (株, 米国) を使用し, 有意水準は 5%とした。

その結果, VAS スコアに関しては Chewing task および Imagery task どちらにおいても, NO において不快感と呼吸困難が NB と比較して有意に増加した。咀嚼運動においては咀嚼経路幅および 1 サイクルの速度は, NB と NO の間で有意差はなかった。一方, NO 条件下での 1 サイクルに要する時間は NB と比較して NO において有意に長かった。さらに, 嚥下までに要する咀嚼回数と嚥下までに要する咀嚼時間は, NB と比較して NO において有意に減少した。脳活動に課しては C-NO は C-NB に比べ, Ch1, Ch3, Ch4 で Δ Oxy-Hb が有意に低い値を示した。しかし, I-NB, I-NO 間では有意差は認められなかった。さらに, I-NB では C-NB に比べて, Ch3, Ch4 で Δ Oxy-Hb が有意に低い値を示した。

実験的に誘発された NO 条件下で Chewing task および Imagery task を行うと不快感および呼吸困難感は, NB と比較して有意に増加した。さらに, NO での Imagery task と, Chewing task を比較すると Chewing task において不快感と呼吸困難感は著しく増加した。これはどちらの task においても NO は不快感と呼吸困難感を増強させるが, Imagery task 中は咀嚼を行っていないため鼻呼吸をスムーズに口呼吸に変化させ呼吸の代償を引き起こすことができるため Chewing task よりも不快感と呼吸困難感の増加量が少なかったと考えられる。

また, 咀嚼運動において NO では NB と比較して, 嚥下までに要する咀嚼回数の減少, 嚥下までに要する咀嚼時間の減少を示した。また, 1 サイクルの速度に関しては NO では NB と比較して増加した。つまり鼻閉は咀嚼障害を引き起こすことが示唆されていると考えられ, 咀嚼効率は低下し食物をあまりよく噛まずに嚥下に至る状態が引き起こされると推察される。

NO での Chewing task による Oxy-Hb の増加量は, NB での Chewing task での Oxy-Hb の増加量と比較して, 眼窩前頭皮質(OFC), 前頭極領域(FPA), 背外側前頭前野(DLPFC), 下前頭回(IPG)において有意に低い値を示した。咀嚼障害が無い場合, 前頭前野における Oxy-Hb の増加が起こることが報告されており, Oxy-Hb の増加は脳活動の活性化を意味すると考えられている。歯の喪失および咬合の不調和による咀嚼障害は, 前頭前野における Oxy-Hb の低下を引き起こすことが報告されており, 咀嚼活動の低下が記憶力と学習能力の低下に寄与するとの報告が見られること, 口呼吸が咀嚼回数の減少だけでなく記憶と学習に関連する障害を引き起こす可能性があることが動物実験より示されていることから, NO 状態では咀嚼運動の低下, 不快感や呼吸困難感の増強が誘発され, その結果として咀嚼に関与する前頭前野活動の低下が引き起こされていると考えられる。その結果, 以下の結論を得た。

- 1) 鼻閉時に咀嚼を行うことにより不快感, 呼吸困難感は有意に増加することが判明した。
- 2) 鼻閉時は鼻呼吸時に比べ咀嚼回数が減少し, 嚥下までに要する咀嚼時間は減少したが, 1 サイクルの速度については増加させた。
- 3) 鼻閉時の前頭前野における咀嚼による前頭前野賦活状態は鼻呼吸時の咀嚼による賦活状態に比べ有意に低い値を示した。

以上の結果から本論文の著者は, 鼻閉による上咽頭部の通気障害は咀嚼の変調を引き起こし咀嚼時に前頭前野における脳賦活を低下させると結論付けている。

本研究は口呼吸が咀嚼運動および前頭前野の賦活状態に与える影響について新たな知見を得たものであり, 歯科医学ならびに歯科矯正臨床に大きく寄与し, 今後一層の発展が望めるものである。

よって本論文は, 博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと認められる。

以上

令和3年1月21日