

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

日本大学大学院松戸歯学研究科歯学専攻

鈴木 裕介

(指導: 葛西 一貴 教授)

本稿は、主となる参考論文 Effects of nasal obstruction on prefrontal cortex activities during chewing (Orthodontic Waves 共著 令和 3 年 1 月掲載予定) および副となる参考論文 鼻腔通気障害が学童期児童の QOL に及ぼす影響について (日大口腔科学 共著 第 44 巻 3 号 平成 30 年 9 月発行)をまとめたものである。

[Abstract]

This study was conducted to clarify the effects of experimentally induced nasal obstruction (NO) on prefrontal activation and jaw movement activities, as well as feelings of discomfort and difficulty of breathing during chewing.

Eighteen healthy volunteers were enrolled as subjects. The levels of awareness of discomfort and sense of difficulty of breathing with nasal breathing (NB) and NO were determined using a visual analogue scale (VAS) following chewing and imagery tasks. Masticatory movements were analyzed for masticatory path width, cycle duration, masticatory velocity, number of masticatory cycles, and duration of pre-swallowing phase during mastication in the subjects with establishment of NO and NB. An fNIRS device (Hb131S, astem Co., Japan) was used to measure prefrontal cortex activities.

Discomfort and difficulty of breathing under the NO condition were significantly increased as compared with NB. Also, cycle duration with NO was significantly increased as well as the number of masticatory cycles, whereas those in the pre-swallowing phase were significantly decreased as compared to NB. Furthermore, prefrontal activities during chewing with NO were significantly decreased as compared to NB.

These results indicate that nasal obstruction during chewing may induce a decline in prefrontal activities, accompanied with deterioration comfort and difficulty of breathing, and modulated jaw movement activities.

[緒言]

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^{1,2)}。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³⁾。また、Daimonら⁴⁾やY-Hsuら⁵⁾は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を報告し、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を示唆している。

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的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。fNIRSはfMRIほどの空間分解能は有していないが、座位などの日常の生活環境に近い状態での計測が可能となっている。また、咀嚼運動計測などに必要な計測機器を装着した状態での同時計測が可能のため歯科に関連する領域でも様々な計測が行われている⁶⁻⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁻¹³⁾。また、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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。さらには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^{16, 17)}。つまり、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。これらのことから鼻閉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への対処として医科領域ではアデノイド及び口蓋扁桃摘出術などが行われ、これらにより上咽頭部の通気障害が取り除かれると Obstructive Sleep Apnea Syndrome (以下; OSAS) のリスクが減少することが報告されている¹⁸⁾。また、矯正歯科領域においては上顎歯列狭窄の改善のために、急速拡大装置などにより上顎骨の側方拡大を行うことで副次的に鼻閉症状が軽減したとの報告も上がっている¹⁹⁾。このように顎顔面領域は医科的治療が歯科領域にも治療効果を与える可能性が高い領域であり医科歯科での連携が求められる場所であると考えられる。しかし、医科歯科での連携は未だ十分とは言えず鼻閉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い。

そこでまず、鼻閉が児童の Quality of life (以下; QOL) に及ぼす影響を小児 OSAS 患者の QOL 評価表として使用されている Obstructive Sleep Apnea 18-items Quality of life questionnaire (以下; OSA-18 問診表)²⁰⁾ (Fig.1) により調査を行った²¹⁾。上咽頭部の通気障害を表す客観的な指標として鼻腔抵抗値、主観的な指標として OSA-18 問診表²⁰⁾ (Fig.1) を用い、被験者は 9 歳から 11 歳の児童 85 名とし、鼻腔抵抗値により正常群 (N 群)、重度鼻閉塞群 (AN 群) に分類し、比較検討した。その結果、OSA-18 問診表²⁰⁾ (Fig.1) のトータルスコアにおいて正常群に比べ重度鼻閉群は有意に高いスコアが認められ (Fig.2)、鼻閉が児童の QOL の低下を引き起こすことが明らかになった。この研究に着想を得て、本論文では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、実験的鼻閉が成人の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。

[被験者および方法]

1. 被験者

被験者は日本大学松戸歯学部歯科矯正学講座のボランティア 18 名(男性 5 人, 女性 13 名, 平均年齢 30.2 ± 1.9 歳)である。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²²⁻²⁴⁾。なお, 本研究は日本大学松戸歯学部倫理委員会の承認を受けている。(承認番号 EC19-036)(承認番号 EC20-19-18-17-039-3)

2. 方法

1) 計測状態および計測 task (Fig.3)

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。ガム咀嚼時には被検被験食品として[NO TIME (4.35g), ロッテ(株), 日本]を使用した。

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 (Fig.3)。

2) 不快感と呼吸困難感に関する Visual Analogue Scale 計測

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(以下; VAS)を使用して数値化した。VAS スコアは 0~100 のスケールにて表し, 0 は「不快感なし」, 「呼吸困難感なし」, 100 は「想像できる最悪の不快感」, 「想像できる最悪の呼吸困難感」を示すよう設定した²⁵⁾。

3) 咀嚼運動計測 (Fig.4)

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²⁶⁾。ランドマークとして対象者の鼻尖部および軟組織 Menton に直径 8.0mm のマーカーを取り付け, 被験食品は嚥下までに要する咀嚼時間を測定するためにグミ [Fit's グミ (5.0g), ロッテ(株), 日本] を使用した (Fig.4-A)。咀嚼経路幅の分析は Uesugi ら²⁷⁾を参考に咀嚼開始後第 5 サイクルから第 14 サイクルまでの計 10 サイクルを対象として分析を行った。Figure 4-B に示す平均咀嚼経路の分割点について, 便宜的に咬頭嵌合位を Level 0, 最大開口位を Level 10 と定めて, Level 1 から Level 9 にそれぞれ相当する開口路から閉口路までの距離を求めてそれらの平均値を前頭面における咀嚼経路幅とした (Fig.4-B)。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。

4) fNIRS による前頭前野脳活動計測 (Fig.5-A,B)

4 チャンネル fNIRS (Hb131S, astem(株), 日本) を使用して, 前頭前野における酸素化ヘモグロビン(以下; Oxy-Hb), 脱酸素化ヘモグロビン(以下; Deoxy-Hb), 総ヘモグロビン(以下; Total-Hb) を測定した。Oxy-Hb の変化は, 脳活動の活性化度合いを示す指標とされているため^{28,29)}, 本実験においては Oxy-Hb に着目する事とした。サンプリングレートは 0.1 秒に設定し測定中, 被験者にはリラックスし目を

開けて正面の点を注視するよう指示した。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(Fig.5-A)。さらに task 開始直前の 10 秒を pre-task, task 終了直後 10 秒を post-task とした(Fig.5-B)。また今回採用した task 時間は task 開始から 10 秒までとした。本実験において咀嚼時の Oxy-Hb 上昇のピークが task 開始後約 10 秒で現れること、咀嚼によって誘発された脳活動が task 開始 10 秒前後で出るというこれまでの報告と一致することからこのように task 時間の設定を行った。⁶⁾ また, Rest は task を中断し、被験者の正面に設置された点をリラックスし目を開けた状態で注視するよう指示した。これらによって、得られたデータは Band pass filter により咀嚼中の筋活動による筋肉からの血流成分, 呼吸成分, 心拍成分などのノイズ($\text{Hz} < 0.01$, $0.1 < \text{Hz}$)を排除した³⁰⁾。また pre-task と task での Oxy-Hb 量の差を $\Delta\text{Oxy-Hb}$ と定義しそれぞれの状態で課した task による影響を検討した。またタスクシーケンスの影響を除去するため C-NB, C-NO, I-NB および I-NO をランダムに実行した。また, Chewing task 時のガムの硬さが均一となるように実験開始前に 1 分ほどガム咀嚼を行ってもらい、十分にガムが軟化した状態で計測を行った。

5) fNIRS チャンネルの解剖学的位置関係 (Fig.6)

プローブ設定位置の解剖学的ランドマークは国際 10-20 法を用い Iz, Nz, LPA, RPA より Cz を求め頭部の中心線を決定した後に fNIRS を装着した。また, それぞれのチャンネル位置は被験者の解剖学的形態が異なる事を考慮に入れ被験者全員のチャンネル位置を 3 次元デジタイザー[PATRIOT, Polhemus (株), 米国] を使用して三次元極座標へと変換し, Montreal Neurological Institute 標準脳へ転写し³¹⁻³⁴⁾,その位置を推定した。これらの操作によって得られたチャンネル位置は, 本

計測に用いた fNIRS のチャンネルが 1 つで概ね直径 3 センチの領域を計測しているため、その計測領域に Brodmann area で表す領域がどの程度含まれているかを図に示した。(Fig.6)

計測領域に含まれた領域は以下である。背外側前頭前野(Dorsolateral prefrontal cortex (以下; DLPFC) = BA46), 眼窩前頭皮質(Orbitofrontal cortex (以下; OFC) = BA11), 前頭極領域(Frontal polar area (以下; FPA) = BA10), 下前頭回(Inferior frontal gyrus (以下; IFG) = BA44, 45, 47)。

3. 統計解析

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 検定を用い, 正規分布を取らないことを確認した上で 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 検定を用い正規分布を取ることを確認した上で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。

[結果]

1) 計測状態および計測 task ごとの不快感および呼吸困難感の Visual Analogue Scale による比較(Table 1)

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感が NB と比較して有意に増加した($p<0.05$, Wilcoxon 符号付順位和検定)(Table 1)。また, NO 時の Chewing task の VAS 値は NO 時の Imagery task の VAS 値よりも有意に高い値を示した($p<0.05$, Wilcoxon 符号付順位和検定)(Table 1)。

2) 鼻閉の有無による咀嚼運動の比較(Table 2)

咀嚼経路幅および 1 サイクルの速度は, NB と NO の間で有意差を認めなかった (Table 2)。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 (Table 2)。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 (Table 2)。
($p<0.05$, Wilcoxon 符号付順位和検定)

3) Oxy-Hb の総合平均波形 (Fig.7)

被験者の平均値による Oxy-Hb 波形を Fig.7 に示す。C-NB (Fig.7-A)と比較して C-NO (Fig.7-B)で前頭前野の Oxy-Hb の減少が認められた (Fig.7-A, B)。一方, I-NB (Fig.7-C)と I-NO (Fig.7-D)では大きな変化は認められなかった (Fig.7-C, D)。

4) Oxy-Hb の pre-task, task, post-task での Topographical map による比較 (Fig.8)

C-NB, C-NO, I-NB, および I-NO での pre-task, task, post-task 中の前頭前野 Oxy-Hb 変化を Topographical map として示す。C-NO (Fig.8-B)と比較して C-NB (Fig.8-A)で task 時に大きな活性化を示した。また I-NB (Fig.8-C)および I-NO (Fig.8-D)の

task 時はあまり変化を示さなかった(Fig.8-C, D)。

5) Pre-task から task への Oxy-Hb 変化量(Fig.9)

C-NO は C-NB に比べ, Ch1, Ch3, Ch4 で $\Delta\text{Oxy-Hb}$ が有意に低い値を示した($p < 0.05$, 二元配置反復測定分散分析 および Tukey 検定)(Fig.9)。しかし, I-NB, I-NO 間では有意差は認められなかった(二元配置反復測定分散分析) (Fig.9)。さらに, I-NB では C-NB に比べて, Ch3, Ch4 で $\Delta\text{Oxy-Hb}$ が有意に低い値を示した ($p < 0.05$, 二元配置反復測定分散分析 および Tukey 検定)(Fig.9)。

[考察]

現在、鼻閉の有無が中枢神経系である脳に与える影響に関する報告は少ない。そこで、本研究では鼻閉を認めない被験者に対しノーズクリップにより実験的に鼻閉を作り出すことにより、鼻閉が咀嚼運動および前頭前野の活性にどのような影響を与えるかを咀嚼運動計測と同時に脳活動計測が可能な fNIRS を用いて調査を行うこととした。

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(Table 1)。この不快感と呼吸困難感は、慢性的な NO 患者も感じていることが報告されている²⁵⁾。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大させるが、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、嚥下に至るまでに要する咀嚼時間の減少を示した(Table 2)。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(Table 2)。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、口呼吸が咀嚼回数と筋活動を減少させるという今までに報告されている結果と一致した結果が得られたのではないかと考えられる^{4,5)}。つまり、鼻閉が発生することにより咀嚼効率は低下し、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(IFG)において有意に低い値を示した(Fig.9)。これらの部位は全て前頭前野に含まれる領域であり, 特に DLPFC は海馬との関係が密接でありワーキングメモリーと深くかかわっていると言われている⁸⁻¹¹⁾。またこの領域は咀嚼により活性化する事が知られており, 認知・記憶と関係している⁸⁻¹³⁾。咬合干渉などの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 の増加は脳血流量の上昇を表し脳活動の活性化の指標となっている^{28, 29)}。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^{6, 8)}, Yokoyama ら⁷⁾は咀嚼頻度が低いと咀嚼中に前頭前野における Oxy-Hb 量が低下すると報告している。また, 咀嚼活動の低下が記憶力と学習能力の低下に寄与する可能性が様々な研究により示唆されている^{8-11, 34-36)}。更に, Tsubamoto-Sano ら³⁷⁾は, 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を動物実験より示している。

したがって, 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。

しかしながら本研究の対象者は安静時鼻呼吸を行う者たちを実験的に鼻閉とした。いわば急性の鼻閉患者であり, 実際の鼻閉患者は慢性的な鼻閉であると考えられる。そのため, 今後, 実際の慢性鼻閉の患者を対象とした調査を行うことにより鼻閉が咀嚼時にヒトの脳に及ぼす影響をより詳細に検討することが可能になると考えられる。

本研究は健康な被験者に対し実験的に鼻閉を引き起こした上で咀嚼中の前頭葉の活性化と咀嚼運動, および咀嚼中の不快感と呼吸困難感を評価した最初の研究である。

[結論]

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検討した結果、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、息苦しさ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嚥下までに要する咀嚼回数が減少し、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した。
- 3) 鼻閉時の前頭前野における咀嚼による賦活は鼻呼吸時の咀嚼による賦活に比べ有意に低い値を示した。

以上のことから、鼻閉は咀嚼の変調を引き起こし咀嚼時前頭前野においての脳賦活を低下させることが示唆された。

[参考文献]

- [1] Trask GM, Shapiro GG, Shapiro PA. The effects of perennial allergic rhinitis on dental and skeletal development: a comparison of sibling pairs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;92(4):286-293.
- [2] Nunes Jr WR, Francesco R.C.D. Variation of patterns of malocclusion by site of pharyngeal obstruction in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(11):1116-1120.
- [3] Stewart M, Ferguson B, Fromer L. Epidemiology and burden of nasal congestion. *Int J Gen Med*. 2010;3:37–45.
- [4] Daimon S, Yamaguchi K. Changes in respiratory activity induced by mastication during oral breathing in humans, *J Appl Physiol* (1985) 2014;1;116(11):1365-1370.
- [5] Y Hsu H, Yamaguchi K. Decreased chewing activity during mouth breathing. *J Oral Rehabil* 2012;39(8):559-567.
- [6] Narita N, Ishii T, Iwaki S, Kamiya K, Okubo M, Uchida T, et al. Prefrontal Consolidation and Compensation as a Function of Wearing Denture in Partially Edentulous Elderly Patients. *Front Aging Neurosci* 2020;11:375.
- [7] Yokoyama T, Sato M, Natsui S, Kuboyama N, Suzuki K, Inaba H, et al. Effect of Gum Chewing Frequency on Oxygenation of the Prefrontal Cortex. *Percept Mot Skills* 2017;124(1):58-71.
- [8] Sakatani K, Tsujii T, Hirayama T, Katayama Y, Takeda T, Amemiya A, et al. Effects of occlusal disharmony on working memory performance and prefrontal cortex activity induced by working memory tasks measured by NIRS. *Adv Exp Med Biol* 2013; 765:239-244.
- [9] Onozuka M, Fujita M, Watanabe K, Hirano Y, Niwa M, Nishiyama K, et al. Mapping

brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study, J Dent Res. 2002;Nov;81(11):743-746.

[10] Chen H, Iinuma M, Onozuka M, Kubo K. Chewing Maintains Hippocampus-Dependent Cognitive Function. Int J Med Sci 2015;12(6):502-509.

[11] Hirano. Y, Okada T, Kashikura K, Nonaka H, Tachibana A, Ikehira H, Onozuka M. Effects of chewing in working memory processing. Neurosci Lett. 9;436(2):189-192.

[12] Fukuda H, Ma N, Suzuki S, Harasawa N, Ueno K, Gardner JL, et al. Computing Social Value Conversion in the Human Brain. J Neurosci. 26;39(26):5153-5172.

[13] Turnbull A, Wang HT, Murphy C, Ho NS, Wang X, Sormaz M, et al. Left dorsolateral prefrontal cortex supports context-dependent prioritisation of off-task thought. Nat Commun. 23;10(1):3816.

[14] Yamazaki K, Wakabayashi N, Kobayashi T, Suzuki T, Effect of Tooth Loss on Spatial Memory and TrkB-mRNA Levels in Rats, Hippocampus. 2008;18:524-547.

[15] Aoki H, Kimoto K, Hori N, Toyoda M. Cell proliferation in the dentate gyrus of rat hippocampus is inhibited by soft diet feeding. Gerontology 2005; 51(6):369-374.

[16] Lexomboon D, Trulsson M, Wårdh I, Parker MG, Chewing ability and tooth loss: association with cognitive impairment in an elderly population study, J Am Geriatr Soc. 2012;Oct;60(10):1951-1956.

[17] Lin C. Revisiting the link between cognitive decline and masticatory dysfunction. BMC Geriatr 2018;5;18(1):5.

[18] Krzeski A, Burghard M, Obstructive sleep disordered breathing in children – an important problem in the light of current European guidelines. Otolaryngol Pol.2018;Jun;29:72(5):9-16.

[19] McNamara Jr JA, Lione R, Franchi L, Angelieri F, Cevitanes LHS, Darendeliler

M, et al. The role of rapid maxillary expansion in the promotion of oral and general health. Prog Orthod. 2015; 16:33.

[20] Franco RA Jr, Rosenfeld RM, Rao M: First place--resident clinical science award 1999. Quality of life for children with obstructive sleep apnea, Otolaryngol Head Neck Surg. 2000; Jul; (1 Pt 1):9-16.

[21] 石岡 亮, 根岸 慎一, 鈴木 裕介, 小松 昌平, 齋藤 奈月, 石井 かおり, ほか: 鼻腔通気障害が学童期児童の QOL に及ぼす影響について, 日大口腔科学 44:120-126, 2018.

[22] 内藤健晴, 宮崎総一郎, 野中聡: 鼻腔通気度測定法(rhinomanometry)ガイドライン, 日鼻誌, 40:327-331, 2001. 内藤健晴, 宮崎総一郎, 野中聡: 鼻腔通気度測定法(rhinomanometry)ガイドライン, 日鼻誌, 40:327-331, 2001.

[23] 加瀬康弘, 大木幹文: 音響鼻腔通気度測定法(Acoustic rhinomanometry)ガイドライン, 日鼻誌, 40:322-326, 2001.

[24] 宮崎総一郎: 鼻呼吸と睡眠呼吸障害, Pharma Media, 26:81-86, 2008.

[25] Rhee JS, Sullivan CD, Frank DO, Kimbell JS, Garcia GJM, A systematic review of patient-reported nasal obstruction scores: Defining normative and symptomatic ranges in surgical patients, JAMA Facial Plast Surg 2014; 16(3):219-225.

[26] Lee P-C, Yu J-H, Huang H-L, Li Y-F. Comparison in Mandibular Movements between Subjects with Deep Bite and Normal Occlusion. J Dent & Oral Care 2015; 1(1):5-13.

[27] Uesugi H, Shiga H. Relationship between masticatory task using a gummy jelly and masticatory movement. J Prosthodont Res 2017; 61(4):419-425.

[28] Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model, J Appl Physiol (1985)

2001;90(5), 1657-1662.

[29] Strangman G, Culver JP, Thompson J.H, Boas DA, A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage* 2002;17(2)719-731.

[30] Pinti P, Scholkmann F, Hamilton A, Burgess P, Tachtsidis I, Status C. Current Status and Issues Regarding Pre-processing of fNIRS Neuroimaging Data: An Investigation of Diverse Signal Filtering Methods Within a General Linear Model Framework, *Front Hum Neurosci* 2019;11(12)505.

[31] Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):243-249.

[32] Okamoto M, Wada Y, Yamaguchi Y, Kyutoku Y, Clowney L, Singh AK, et al. Process-specific prefrontal contributions to episodic encoding and retrieval of tastes: A functional NIRS study. *Neuroimage* 2011;54(2):1578-1588.

[33] Aasted CM, Yücel MA, Cooper RJ, Dubb J, Tsuzuki D, Becerra L, et al. Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial. *Neurophotonics*. 2(2):020801.

[34] Singh AK, Okamoto M, Dan H, Jurcak V, Dan I. Spatial registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *Neuroimage*. 2005 Oct 1;27(4):842-851.

[35] Seraj Z, Al-Najjar D, Akl M, Aladle N, Altijani Y, Zaki A, et al. The Effect of Number of Teeth and Chewing Ability on Cognitive Function of Elderly in UAE: A Pilot Study. *Int J Dent*. 2017; 2017:5732748.

[36] Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, Giannelli SV, Graf CE, Carlier S, et al. Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients. *Gerodontology*

2015; Jun;32(2):149-156.

[37] Tsubamoto-Sano N, Ohtani J, Ueda H, Kaku M, Tanne K, Tanimoto K. Influences of mouth breathing on memory and learning ability in growing rats. J Oral Sci 2019; 61(1):119-124.

[図および表]

OSA-18 日本語版

あなたのお子様は過去4週間にどのくらい...

睡眠障害-S

- S-1: 大きないびきをかいていましたか？
- S-2: 夜中にいきをこらえたり、息が止まったりしていましたか？
- S-3: 寝ている間にのどを詰まらせたような音をさせたり喘いだりしていましたか？
- S-4: 頻繁に寝返りを打ったり夜中に目を覚ましたりしていましたか？

身体的障害-P

- P-1: 鼻が詰まるせいで口で息をしていましたか？
- P-2: たびたび口で息をしていましたか？
- P-3: 鼻水がでていましたか？
- P-4: 食べ物が飲み込みづらそうでしたか？

情緒-E

- E-1: 感情的に不安定でしたか？
- E-2: 攻撃的であったり、はしゃぎすぎたりしていましたか？
- E-3: 反抗的でしたか？

日中の問題-D

- D-1: 昼間にひどく眠たそうでしたか？
- D-2: 集中力にかけたり、集中できる時間が短かったりしましたか？
- D-3: 朝起きるときにぐずったりしていましたか？

過去4週間に、以上のようなお子様の症状により・・・

保護者の視点-C

- C-1: お子様の健康状態に不安をいただきましたか？
- C-2: お子様が十分に息をしていないのではないかと思われましたか？
- C-3: 保護者の日常生活に支障をきたしましたか？
- C-4: 保護者をイライラさせましたか？

評価方法(点)

- 1. なかった
- 2. ほとんどなかった
- 3. ときどきあった
- 4. よくあった
- 5. 結構あった
- 6. 大分あった

Fig.1 OSA-18 質問票

Franco らにより提唱された小児 Obstructive Sleep Apnea Syndrome 患者の Quality of life の 評価表であり、過去 4 週間における小児の生活状況を睡眠障害、身体的障害、情緒、日中の問題および保護者の視点の 5 項目より評価し、各項目は合計 18 個の質問により構成されており 7 段階評価の総計で評価する。

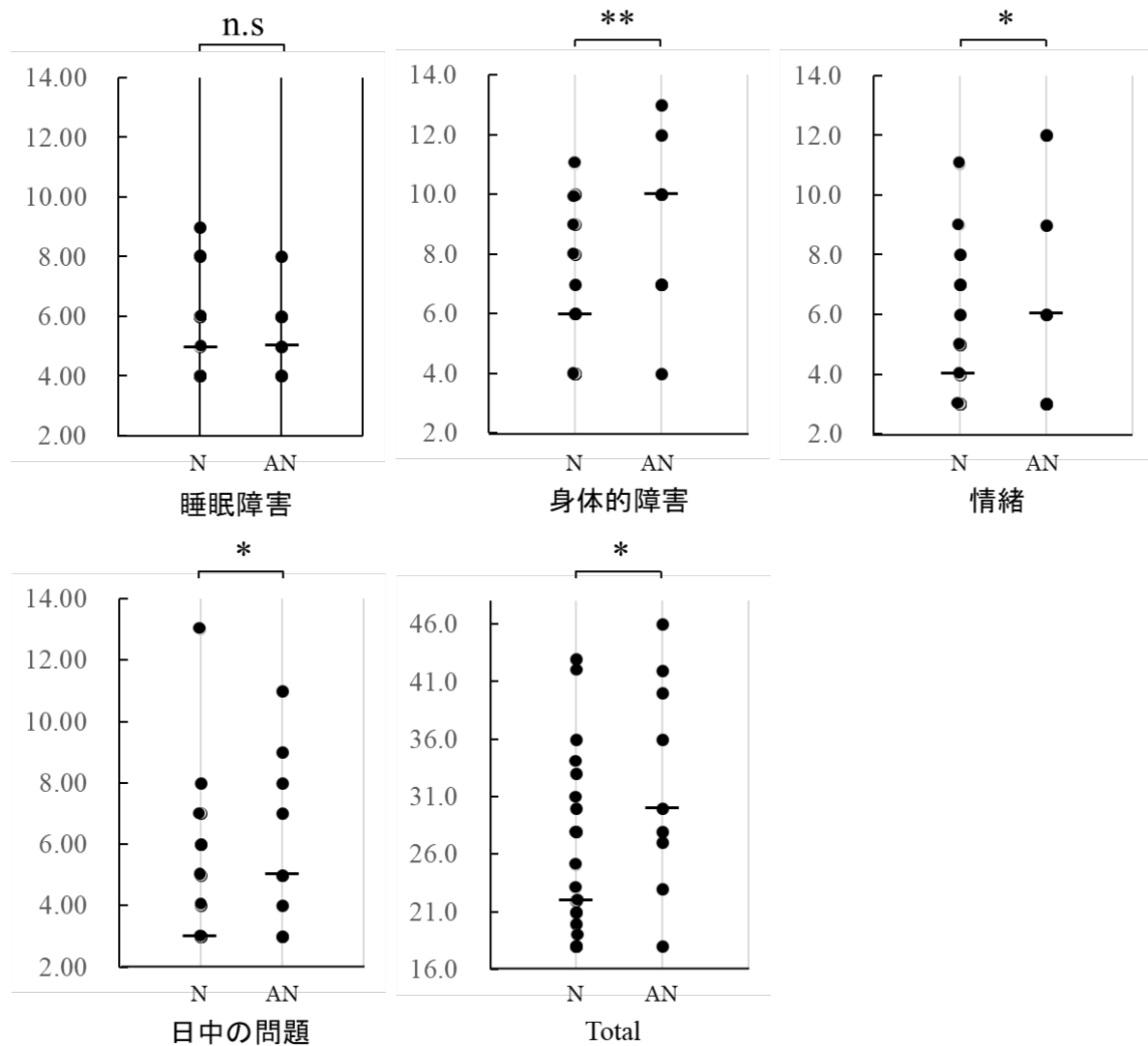


Fig.2 OSA-18 質問票における N 群および AN 群の群間比較

OSA-18 質問票により各領域をスコア化したところ、正常(Normal: 以下; N)群に比べ重度鼻閉(Abnormal: 以下; AN)群は身体的障害、情緒、日中の問題において優位に高い値を示した。また、合計でのスコアにおいても N 群に比べ AN 群で優位に高い値を示した。

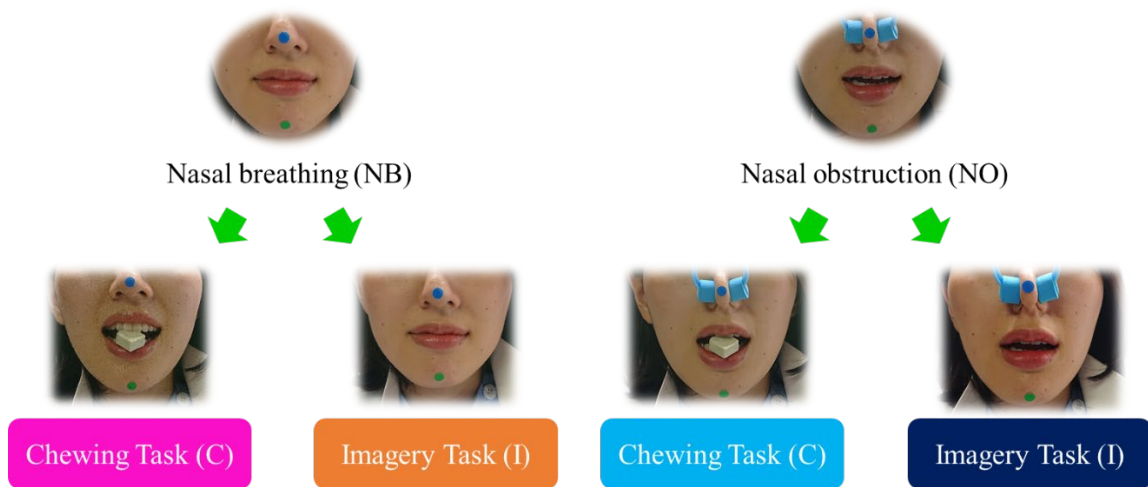


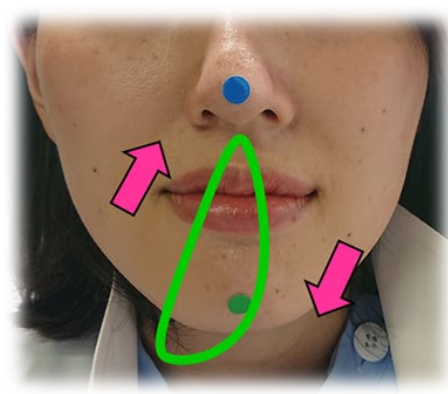
Fig.3 計測状態および計測 task

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。ガム咀嚼時には被験食品として [NO TIME(4.35g), ロッテ㈱, 日本]を使用した。

NB での Chewing task を A: C-NB, NO での Chewing task を B: C-NO, NB での Imagery task を C: I-NB, NO での Imagery task を D: I-NO と定義した。

A



B

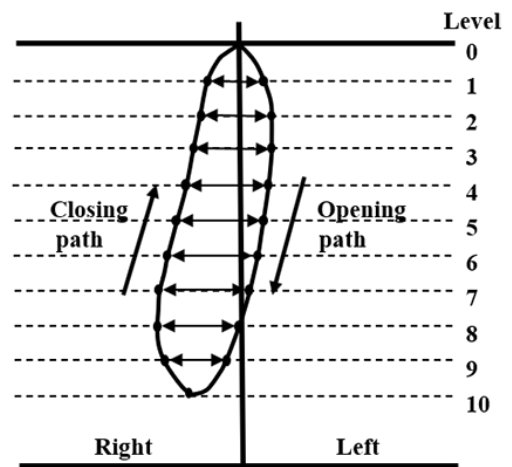


Fig.4 グミ咀嚼中の計測風景および解析

A: 頭部をヘッドレストにより固定した上で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、顎運動分析を行った。被験食品は、嚥下までに要する咀嚼時間を測定するためにグミ [Fit's グミ(5.0g), ロッテ(株), 日本]を使用した。

B: 計測に用いた基準点は鼻尖および軟組織 Menton とした。咀嚼運動は、鼻呼吸状態および鼻閉状態でそれぞれ行い、咀嚼開始より 5 サイクルから 14 サイクルまでの 10 サイクルについて分析をした。

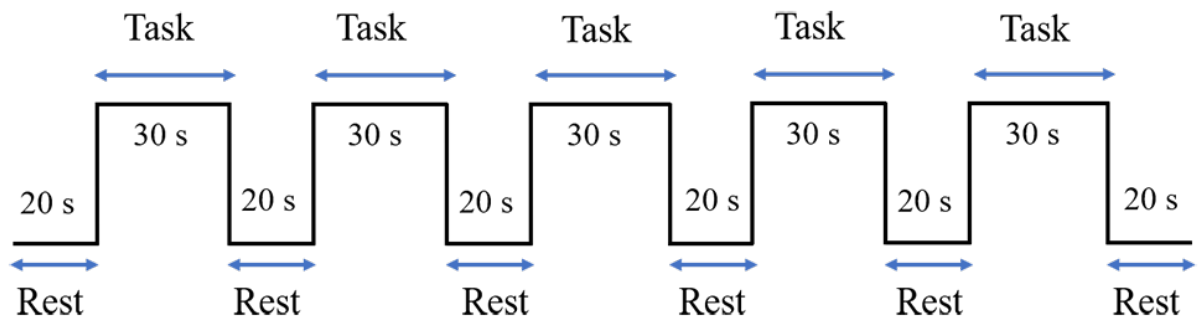


Fig.5-A ブロックデザイン

計測 task はガム咀嚼をおこなう 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 Imagery task とした。Rest は task を中断し、被験者の正面に設置された点をリラックスし目を開けた状態で注視するよう指示した。

それぞれの 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にて実験を行った。

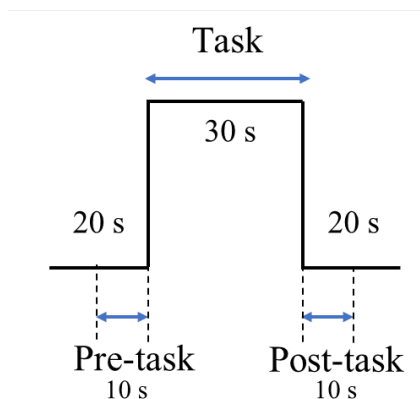


Fig.5-B ブロックデザイン拡大図 (1 ブロック)

Task 開始直前の 10 秒を pre-task, task 終了直後から 10 秒を post-task と設定した。

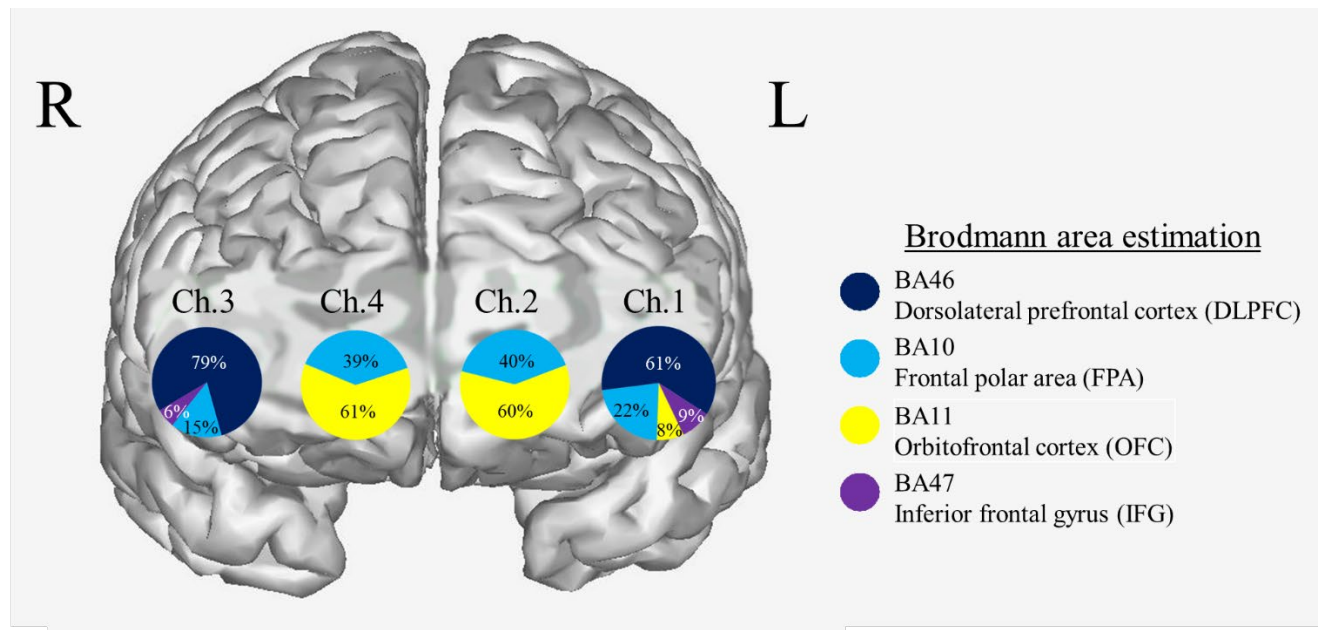


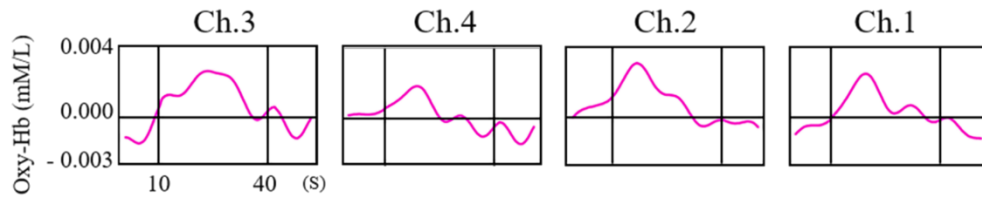
Fig.6 fNIRS チャンネルの解剖学的配置位置関係

プローブ設定位置の解剖学的ランドマークは国際 10-20 法を用い Iz, Nz, および両側の PA より Cz を求め頭部の中心線を決定した後に fNIRS を装着した。また、それぞれのチャンネル位置は被験者の解剖学的形態が異なる事を考慮に入れ被験者全員のチャンネル位置を 3 次元デジタイザー[PATRIOT, Polhemus (株), 米国] を使用して三次元極座標へと変換し, Montreal Neurological Institute 標準脳へ転写し, そのチャンネルの位置を推定した。

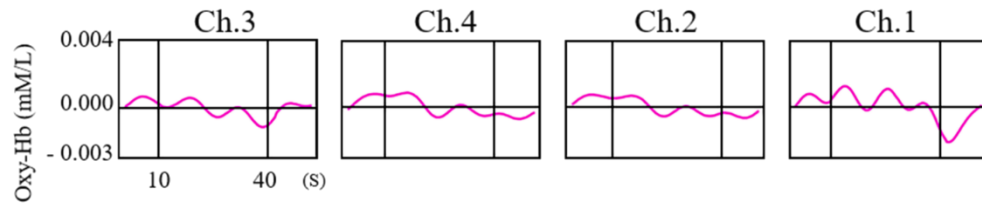
これらの操作によって得られたチャンネル位置は、チャンネルが概ね直径 3 センチの領域を計測しているため、その計測領域を Brodmann area にて表した。

計測領域に含まれた領域は以下である。背外側前頭前野(Dorsolateral prefrontal cortex (以下; DLPFC) = BA46), 眼窩前頭皮質(Orbitofrontal cortex (以下; OFC) = BA11), 前頭極領域(Frontal polar area (以下; FPA) = BA10), 下前頭回(Inferior frontal gyrus (以下; IFG) = BA44, 45, 47)。

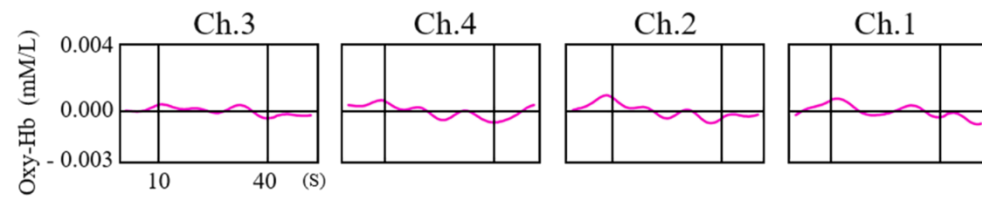
A C-NB



B C-NO



C I-NB



D I-NO

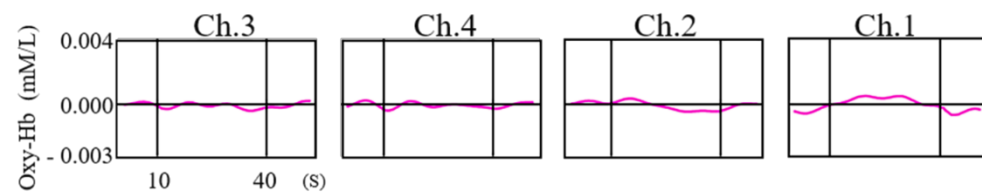


Fig.7 Oxy-Hb の総合平均波形

被験者の平均値による Oxy-Hb 波形を示す。Y 軸と X 軸は、それぞれ Oxy-Hb 量(mM/L)と時間(s)を示す。 10 秒と 40 秒の縦線は、30 秒のタスク期間の開始と終了を示す。

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。

NB での Chewing task を A: C-NB, NO での Chewing task を B: C-NO, NB での Imagery task を C: I-NB, NO での Imagery task を D: I-NO と定義した。

C-NB 比較して C-NO で前頭前野の Oxy-Hb の減少が認められた。一方, I-NB と I-NO では大きな変化は認められなかった。

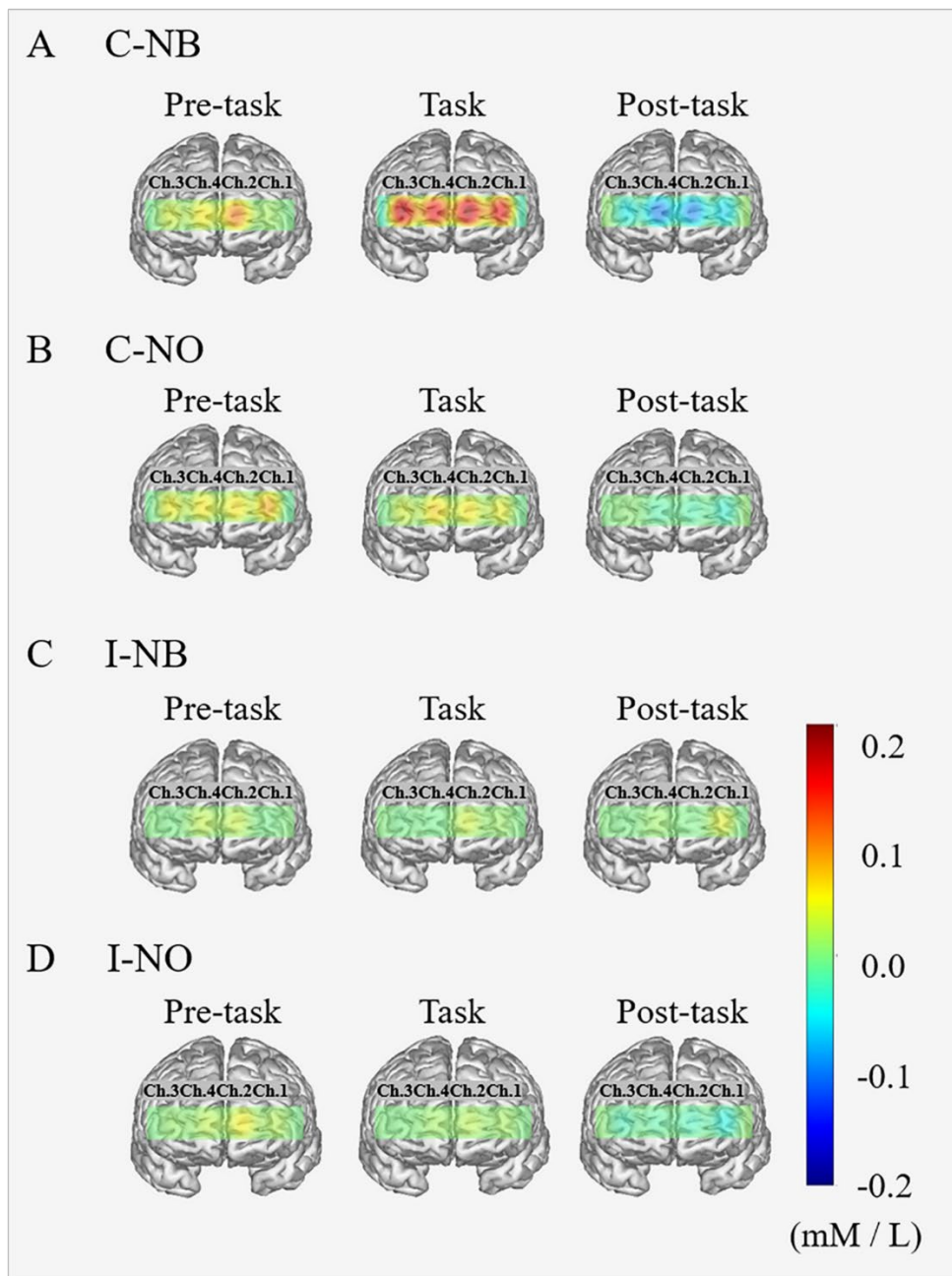


Fig.8 Oxy-Hb の pre-task, task, post-task での Topographical map による比較

Oxy-Hb の pre-task, task, post-task での変化を Topographical map にて示す。

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。

NB での Chewing task を A: C-NB, NO での Chewing task を B: C-NO, NB での Imagery task を C: I-NB, NO での Imagery task を D: I-NO と定義した。

C-NO と比較して C-NB で task 時に大きな活性化を示した。また I-NB および I-NO の task 時はあまり変化を示さなかった。

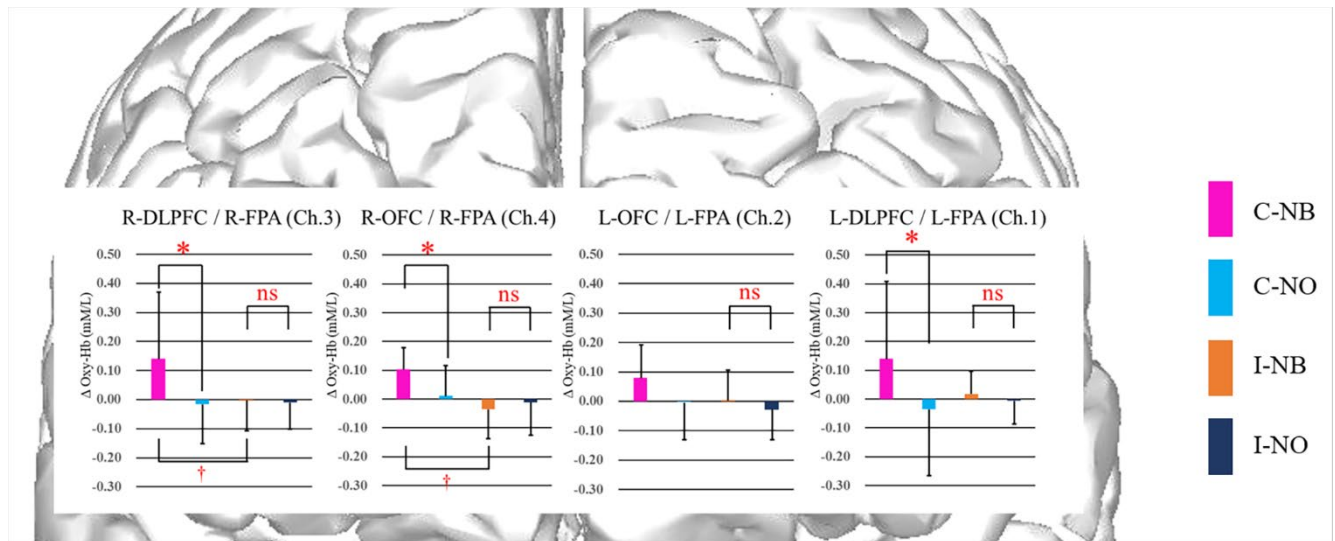


Fig.9 Pre-task から task への Oxy-Hb 変化量

Pre-task から task への Oxy-Hb 変化量の比較を示す。

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。

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。

また、各チャンネルの主となる計測部位を Brodmann area にて示す。背外側前頭前野(Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) = BA46), 眼窩前頭皮質(Orbitofrontal cortex (OFC) = BA11), 前頭極領域(Frontal polar area (FPA) = BA10), 下前頭回(Inferior frontal gyrus (IFG) = BA44, 45, 47)。

C-NO では C-NB に比べ、Ch1, Ch3, Ch4 で Δ Oxy-Hb が有意に低い値を示した($p < 0.05$, 二元配置反復測定分散分析 および Tukey 検定)。しかし、I-NB と I-NO 間では有意差は認められなかった(二元配置反復測定分散分析)。

Table 1 計測状態および計測 task ごとの不快感および呼吸困難感の Visual Analogue Scale による比較

Chewing task	NB (N=18)		NO (N=18)		p-value
	Median	(25% - 75%)	Median	(25% - 75%)	
不快感	4	(0.0 - 6.4)	97.5	(89.0 - 100.0)	**
呼吸困難感	3	(0.0 - 6.1)	100	(98.2 - 100.0)	**
Imagery task	NB (N=18)		NO (N=18)		p-value
	Median	(25% - 75%)	Median	(25% - 75%)	
不快感	3	(0.0 - 6.1)	14.5	(5.0 - 39.0)	**
呼吸困難感	0	(0.0 - 0.8)	26	(17.6 - 37.5)	**

NB: Nasal breathing condition, NO: Nasal obstruction condition

Wilcoxon符号付順位和検定, **: $p < 0.01$; ††: $p < 0.01$

Interquartile range; (25% - 75%)

Table 2 鼻閉の有無による咀嚼運動の比較

	NB (N=18)		NO(N=18)		p-value
	Median	(25% - 75%)	Median	(25% - 75%)	
咀嚼経路幅 (mm)	1.3	(1.0 - 2.8)	1.6	(1.0 - 2.8)	ns
1サイクルに要する時間 (s)	0.7	(0.7 - 0.8)	0.8	(0.7 - 1.0)	**
1サイクルの速度 (mm/s)	20.6	(16.9 - 28.1)	24.8	(18.6 - 33.5)	ns
嚥下までに要する咀嚼回数	41	(30.0 - 49.0)	34	(24.0 - 42.0)	*
嚥下までに要する咀嚼時間 (s)	36	(32.0 - 42.0)	28	(23.0 - 36.0)	**

NB: Nasal breathing condition, NO: Nasal obstruction condition

Wilcoxon符号付順位和検定, ns: not significant; *: $p < 0.05$; **: $p < 0.01$

Interquartile range; (25% - 75%)