

D. 考察

脳機能評価のための電気生理学的脳活動計測について

顎の運動は脳を活性化させるという考え方が一般に浸透しているが、電気生理学的にこのことを示すのは難しい。本研究課題では顎の運動による脳刺激を主たるテーマにしており、顎の運動に関わる電気生理学的計測を示す必要があった。事象関連電位は刺激の認知や期待、判断などに関連した頭皮上から得られる電位で、特に P300 と呼ばれる誘発電位後期陽性成分は、認知機能を反映するものとして注目されている。この P300 を計測する方法として、標的刺激に対してボタンを押すという課題が一般的であるので、これと顎を動かすという課題を与えた場合との違いを比較することで、顎を動かすというこの電気の生理学的意義を探ろうとした。

図 3 に示すように、標的を認知し、噛みしめるという顎口腔の運動に関連した課題を与えた場合においても、P300 が観察されることが判明した。本研究課題において、音やリズムを認知して咀嚼するという行為を遂行してもらったが、このとき P300 を発生させるような脳活動がおこなわれていると考えられる。

一方で、認知症患者におけるボタン押し課題で P300 の出現潜時が遅れ、顎運動で P300 が出現しにくかった (図 8) ということは、認知して行動に移すという一連の過程のどこかに異常があるということになる。ボタン押し課題は手を動かす運動であることから、打楽器演奏と同等と考えられるので、これに顎の運動課題を加えることは、脳に P300 発現を促す強力な課題となりうる。

本研究課題において、純粋な P300 成分を抽出する目的で、標的刺激反応波から非標的刺激反応波を引き算して、P300 成分波形をもとめた (図 4、5)。さ

らに、波形のプラス成分を時間積分することにより、事象関連 P300 成分を定量化することができた。標的刺激に対するボタン押し課題と顎を動かすという課題の場合を統計的に比較すると、顎を動かす場合の方が大きな応答を生み出していることがわかった (図 6)。この違いの原因については、現時点では不明である。しかし、2つの可能性に絞り込むことができる。ひとつは、顎を動かすという運動そのものの運動準備電位が事象関連電位に乗っている可能性があるということである。もうひとつの可能性は、事象を認知して、顎を動かすという課題の関連付けに、ボタン押しよりもより大きな P300 成分を生み出すような脳活動が必要であるということである。事象関連電位 P300 は標的をカウントする課題を与えた場合でも出現することから、課題の運動に依存しないと考えられているが、今回、健常者からの計測から、運動の種類による P300 成分の発現様式に違いのある結果となった。さらに、健常者では、顎を動かすという課題の方がボタン押しよりも大きな P300 成分を生み出したのに対して、認知症患者では、顎を動かすという課題の方がボタン押しよりも P300 成分を生み出しにくいという結果になり、認知症患者と健常者で逆の結果となった。よって、標的を認知して、顎を動かすという関連づけに、より大きな認知機能の駆動を必要とする可能性が示唆された。このことは、顎を動かすことによる脳の刺激効果を指し示しているのかもしれない。今後、詳細な検討により証明していく必要がある。

顎口腔運動による脳刺激システムの開発について

咀嚼運動をスプリントで検知し、聴覚・視覚・体性感覚刺激を生み出すトリガー信号を発するという当初の計画は、湿潤環境内でのスイッチングをさけた

ほうがよいという理由から変更となり、咀嚼筋のひとつである咬筋の活動を検知する口腔外のスイッチングシステムを開発して、これにより聴覚・視覚・体性感覚刺激をコントロールするトリガー信号を作り出した（図 12 上段）。顎関節症の治療にもちいるマイオモニター用の電極を、咬筋筋電位検知のための電極として使用した（図 12 中段）。

『咬筋筋電位・トリガー矩形波変換装置』により作り出されたパルス信号を、アナログシンセサイザーのトリガーインに入力すると、咀嚼運動により音発信をコントロールできる（図 12 下段）。ただし、あくまで音発信のオン・オフしかコントロールできないので、音程を変えることはできない。音程を変えたい場合、鍵盤を押さえれば、その押さえた音程の音に変わる。外部から音程を変えたい場合、ボルテージ・イン端子に電圧情報を入れる必要がある。現在の我々の開発した『咬筋筋電位・トリガー矩形波変換装置』では、振幅の決まった値しか作り出すことができないので、電圧情報は含まれていない。しかし、今後の計画として、かむ強さで振幅を変化させることのできる装置が開発されるなら、かむ強さで音の発信のみならず音程を変えることも可能になってくる。さらに、この装置を発展させるなら、スネア、タム、シンバルといった個々のドラムのコントロールやその他複数の楽器のコントロールを顎の運動でおこなうことが可能になってくる。

画像提示システムに関して、当初の計画では、パソコンを医療用ブラウン管モニターに接続して、映像を映す予定であったが、防音室内の壁にスクリーンを貼り付け、PCプロジェクターからパソコン映像を投射するという方法に変更した（図 15）。これにより、巨大な映像を映画館のような迫力で提示することが可能になった。画像に迫力があると、患者のみならず健常者でもその画像の世界に自分が入っていくような気分に陥る。このことは、過去の記憶の呼び起

こしだけでなく、気持ちに積極性をもたせる効果があった。

『顎口腔運動による脳刺激システム』の運用について

『顎口腔運動による脳刺激システム』の認知症患者への適用について、受動型治療と積極参加型治療の2種類の治療法を考案し、この組み合わせでシステムを運用した(図18、19)。あるひとつの課題曲について、まず、アレンジしていない原曲とその曲に関連する映像を同時に提示する。このとき、打楽器、ベース、顎運動などの積極的な参加をおこなわず、音楽と映像をただ聴いて見てもらう、とう受動型治療をおこなった。懐かしい音楽と大きなスクリーン映像の刺激を受けることで、昔の自分がそこにいるような気分になるという効果が得られた。このとき、歌詞(歌声)の存在は患者にとって大きく、多くの患者と一緒に歌うかまたは歌おうとしていた。この受動型治療で、若い頃のことを思い出し、気分を高揚させる効果が認められた。これに続いて、積極参加型治療を開始すると、自ら好んで複雑な運動パターンを習得しようと努力する傾向にあった。健常者にとっても、難易度の高い音楽的参加であるが、重度認知症患者においても、複雑なリズムをすこしずつ習得し、次第に打楽器、ベース、顎運動の3種類の運動性出力をうまく音楽に合わせられるようになってきた。

このように、新しいものを習得する過程そのものが脳の活性化を促していると考えられる。ただし、そのための必要条件は、「楽しい」という思いであると考えられる。その点で、今回実践した、受動型治療と積極参加型治療の組み合わせは、『顎口腔運動による脳刺激システム』の認知症患者への適用として、大きな効果があると考えられる。今後は、さらなる事象関連電位計測や、脳波周波数分析法などによる治療効果の学術的追跡調査が必要である。

E. 結論

認知症やアルツハイマー病患者の電気生理学的脳機能評価を試みた。事象関連電位 P300 は刺激の認知や期待、判断などに関連した頭皮上から得られる電位で、特に認知機能を反映すると考えられている。今回、標的刺激に対して、顎を動かすという課題で P300 が出現し、その応答が、ボタン押しといった他の運動課題よりよりも大きいことがわかった。ところが、認知症患者については、ボタン押し課題で P300 潜時の遅れと応答の減少を認め、顎を動かすという課題では P300 応答を認めにくい、という結果になった。このことは、認知症やアルツハイマー病の進行度判定に顎運動を課題とする事象関連電位 P300 計測が有用である可能性を示しており、さらに顎の運動は認知機能に関する脳領域をより活性化させることができる可能性を示している。

本研究で、『顎運動による脳刺激システム』を完成させ、音楽療法を基盤とした、受動型治療と積極参加型治療の2種類の治療法を考案し、この組み合わせで実際に認知症患者に適用した。受動型治療では、慣れ親しんだ音楽とそれに関連する画像を提示することによって古い記憶を呼び起こし、積極参加型治療では、慣れ親しんだ音楽をアレンジ録音した音楽にあわせて顎運動をおこなってもらい、その結果として視覚・聴覚・体性感覚が刺激され、感覚性入力と運動性出力を循環させて、広範囲かつ反復性に脳を刺激した。患者の達成度に応じて、顎の運動に打楽器、ベース等を追加して、より複雑な感覚性入力と運動性出力のパターンをおこなってもらった。多くの患者において、古い記憶が呼び起こされ、楽しみながら複雑なパターンの習得を試みるという傾向がみられたので、今回開発した『顎運動による脳刺激システム』は、認知症・アルツハイマー病の改善や進行防止に有用である可能性が示唆された。

今後、このシステムの治療効果について、詳細な追跡調査をおこない、学術的な評価判定が必要である。将来的に、このシステムが全国の高齢者施設に導入され、高齢者の active life loss の防止および社会復帰に貢献できるように研究を進めていくことが必要であると思われる。

F. 健康危険情報

現在のところ特に認めていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

第51回日本口腔外科学会総会（平成18年11月、福岡県北九州市）

口腔機能低下と認知症・アルツハイマー病による脳機能低下との関連性

Relationship between a decrease in masticatory function and losses of the brain function caused by dementia and Alzheimer's disease

吉村 弘、増山 有一、長尾 壽和、瀬上 夏樹

金沢医科大学・顎口腔機能病態学講座

3.その他（医学系新聞発表）

Medical Tribune Vol.39. No.17、2006年11月23日、P43

「脳機能維持には口腔機能を低下させないことが必要」

Dental Tribune Vol.3. No.1、2007年1月号、P11

「脳機能維持には口腔機能を低下させないことが必要」

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案特許.

なし。

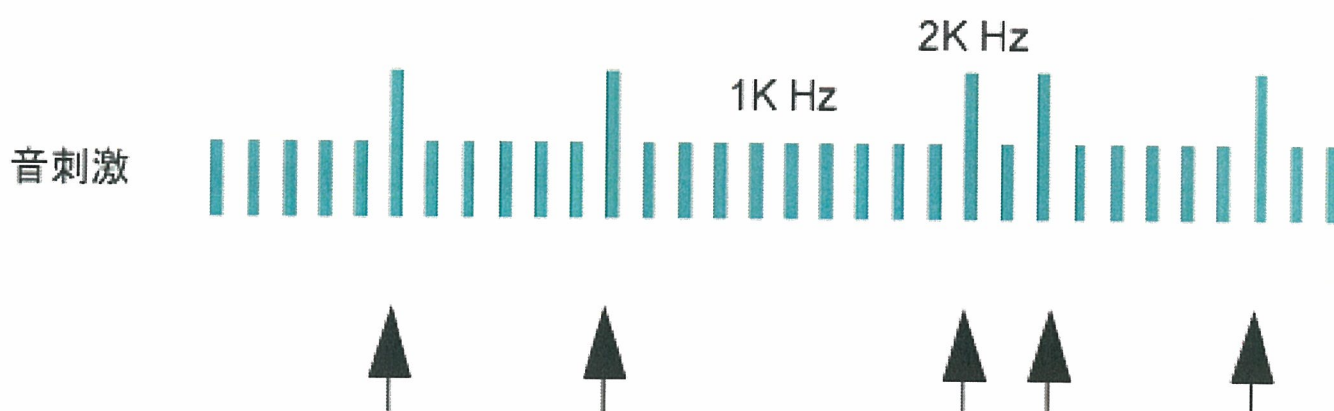
3. その他

なし。

認知機能の電気生理学的評価

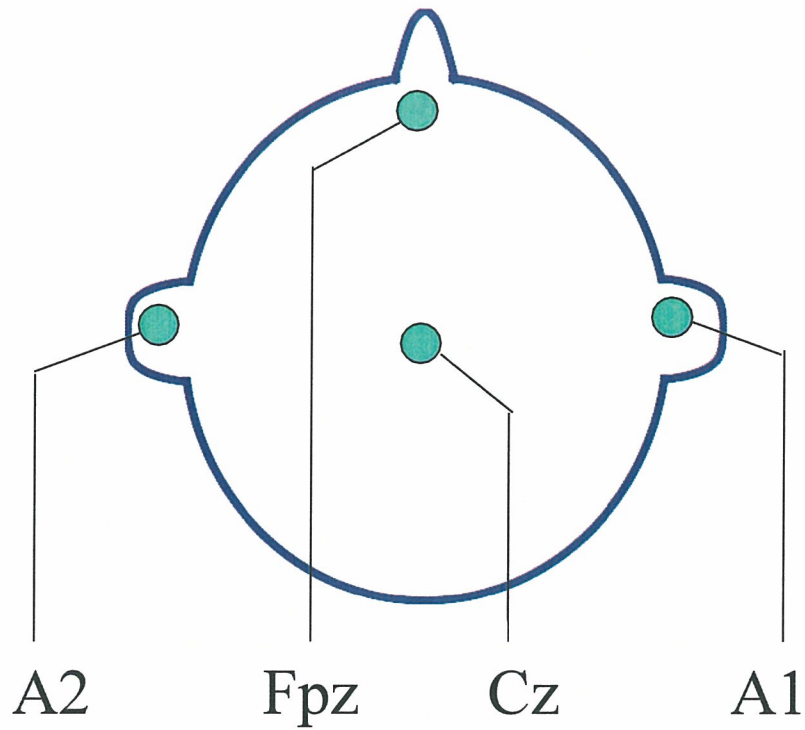
- ・事象関連電位は刺激の認知や期待、判断などに関連した電位で、脳の高次機能を反映していると考えられている。
- ・事象関連電位のなかで、**P300**と呼ばれる**誘発電位後期陽性成分**は、知的機能の中のもっとも重要な要素の一つである認知機能を反映するものとして、精神医学、神経内科領域で広く注目され、最近では認知症・アルツハイマー病の電気生理学的評価法として認められつつある。

事象関連電位P300の計測



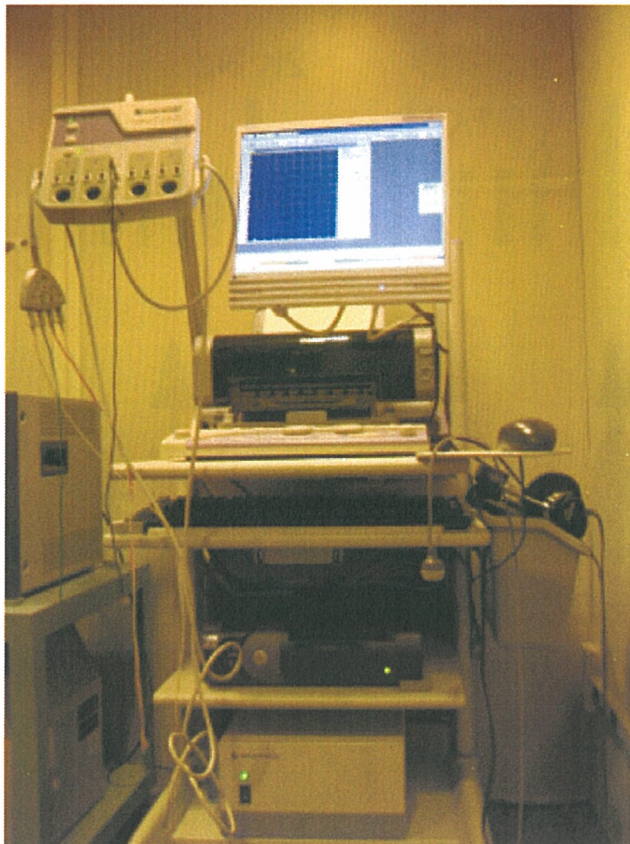
1Kzのクリック音を80%、2KHzのクリック音を20%の割合でランダムに聴かせ低頻度刺激に対してのみ反応させる。そして、2種類の刺激に対する脳波反応を別々に加算する。

図2



電極の位置

- ・ 導出電極 正中前額部 (Fpz)、正中中心部 (Cz)
- ・ 基準電極 左右耳朶 (A1、A2)

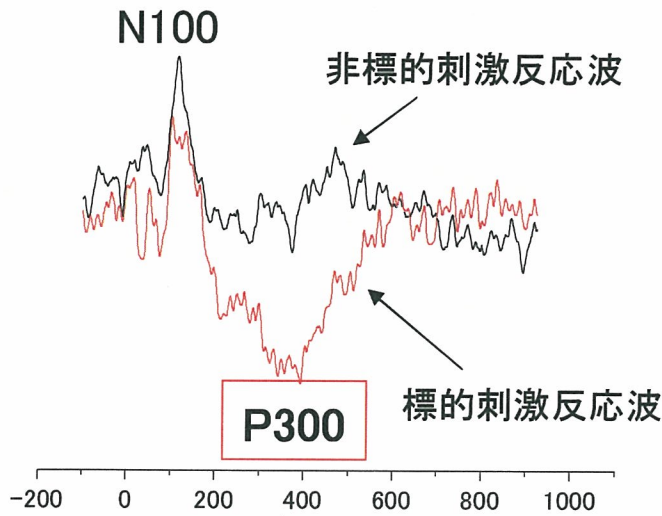


計測に用いた誘発電位検査装置
MEB-9204(日本光電)

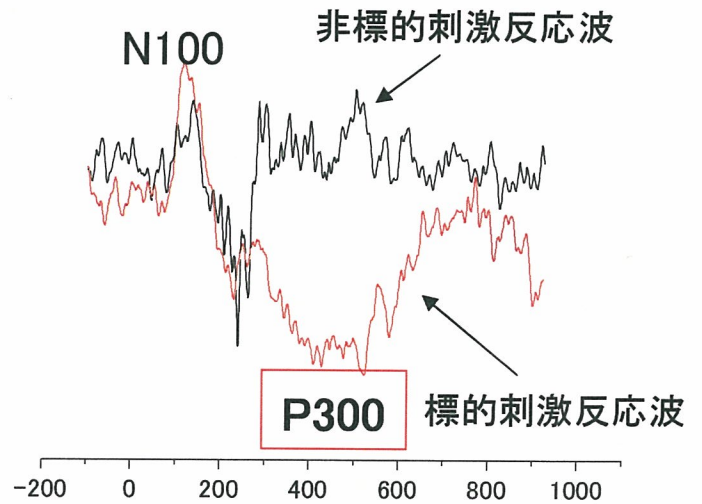
図3

健常者からの事象関連電位P300の計測結果

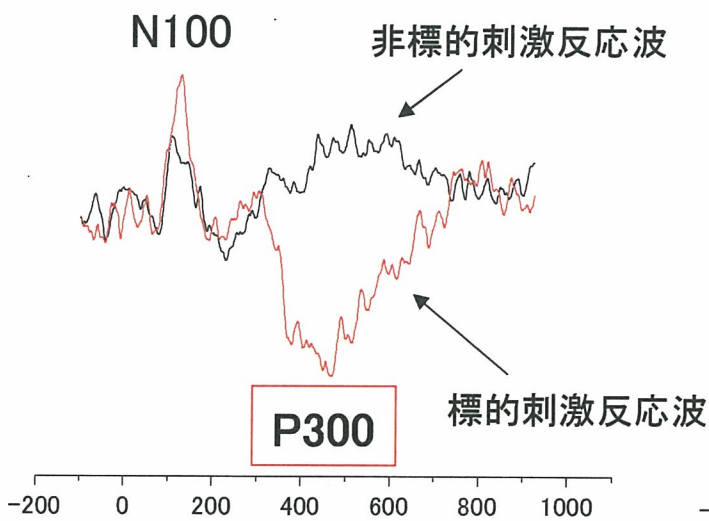
ボタン押し



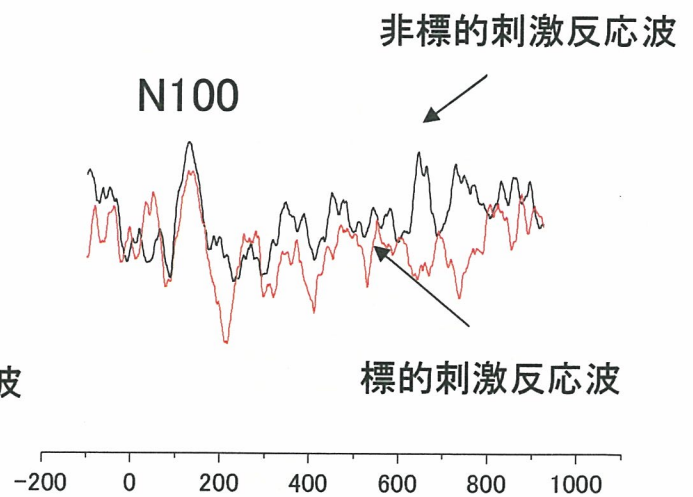
閉口運動
(噛みしめ)



カウント



何もしない



標的刺激を認知し、噛みしめるという顎口腔の運動に関連した課題を与えた場合においても、象関連電位P300が観測されることが判明した。

図4

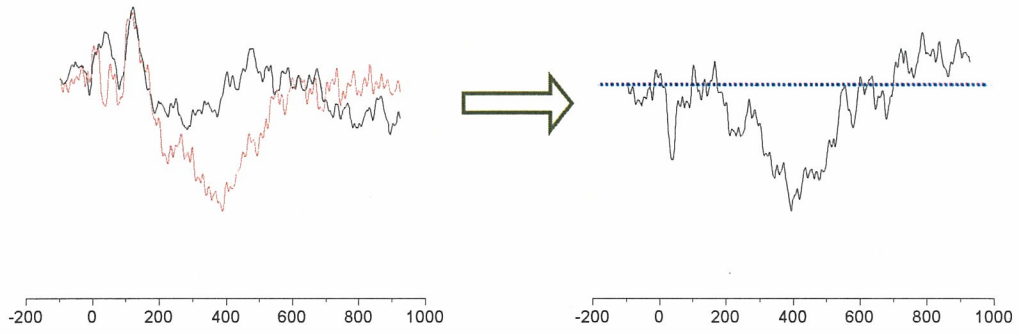
P300成分: Fpz記録

標的刺激
に対するタスク

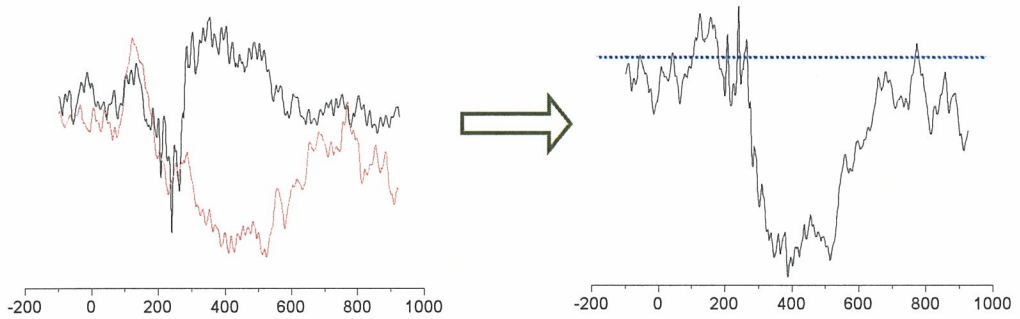
非標的刺激反応波
+
標的刺激反応波

二つの反応波の差より求めた
認知・判断に関わる成分

ボタン押し



閉口運動
(噛みしめ)



何もしない

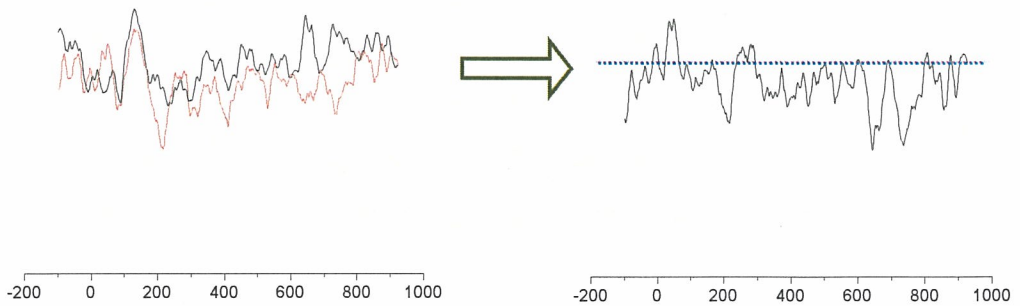


図5

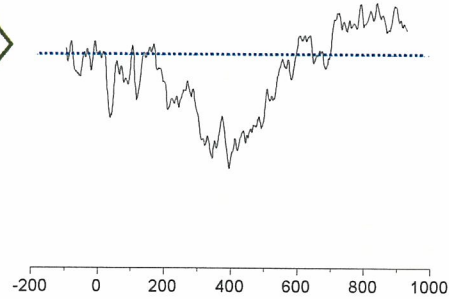
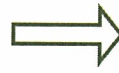
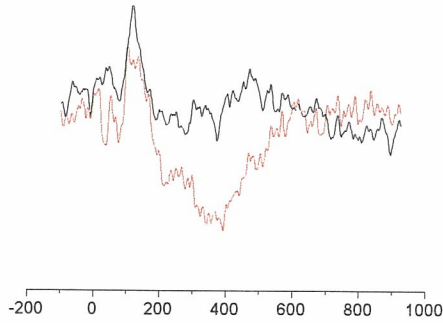
P300成分 : Cz記録

標的刺激
に対するタスク

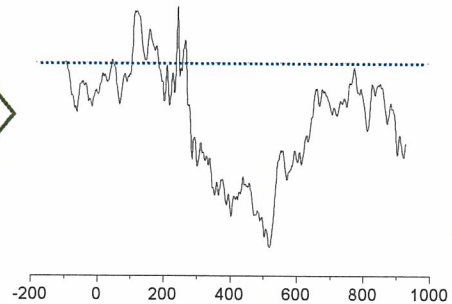
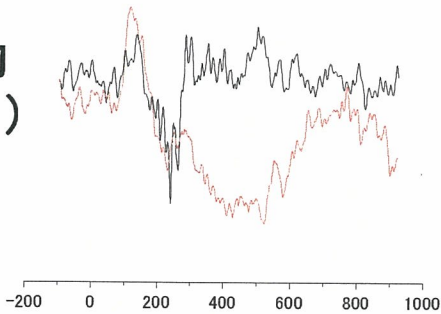
非標的刺激反応波
+
標的刺激反応波

二つの反応波の差より求めた
認知・判断に関わる成分

ボタン押し



閉口運動
(噛みしめ)



何もしない

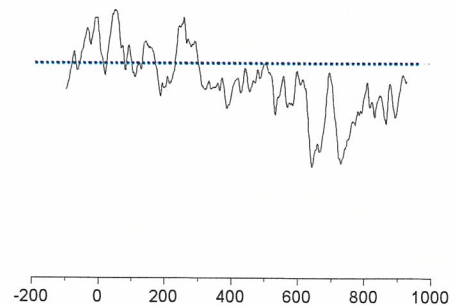
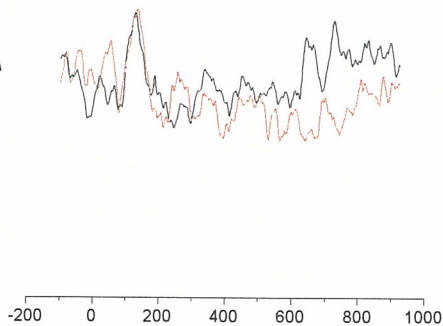
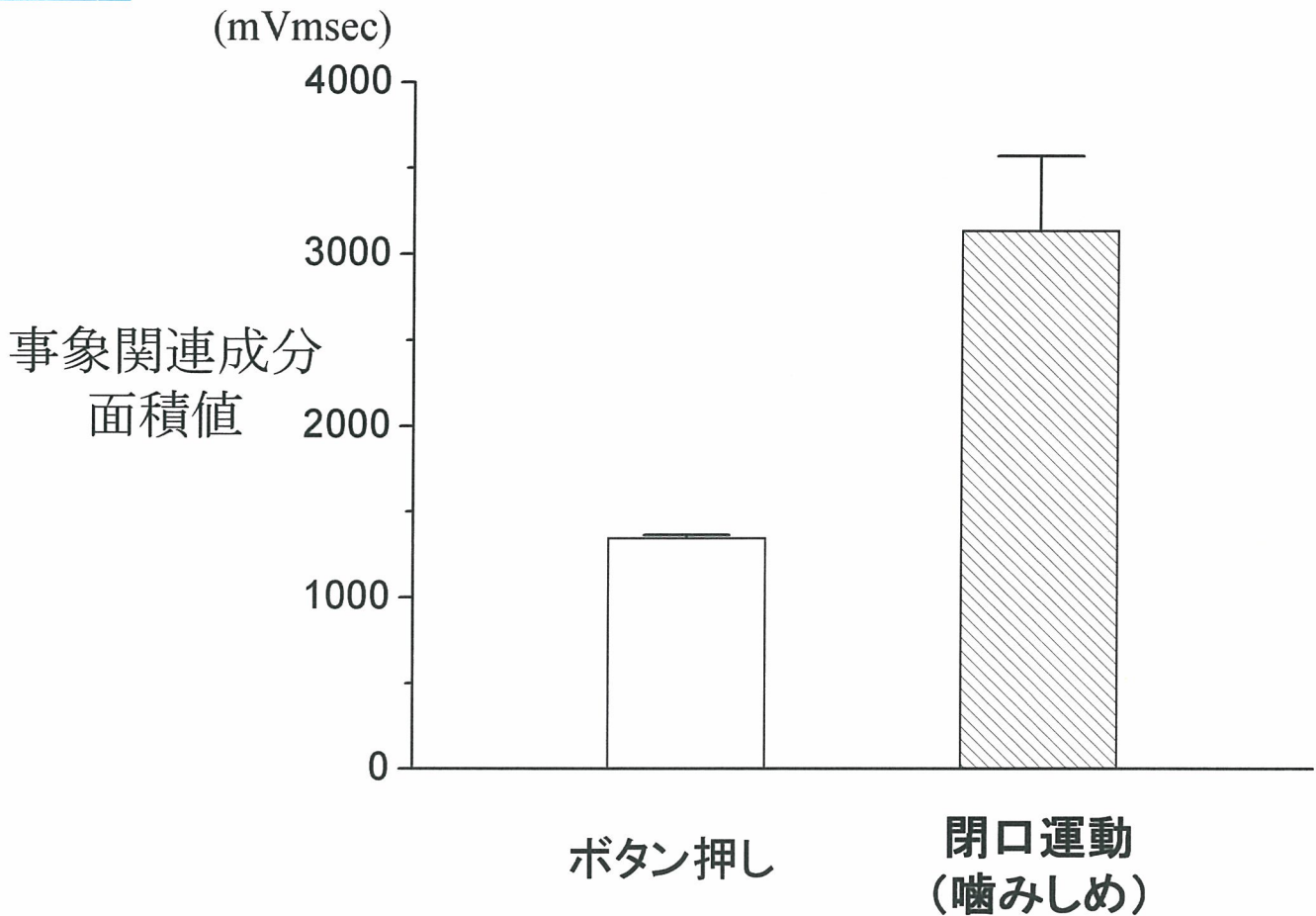


図6

P300成分の運動課題による違い



平均値 ± SD

ボタン押し : 1346.7 ± 18.4 (mVmsec)

閉口運動 : 3138.3 ± 430.8 (mVmsec)

t-検定

Independent Data1 col(ボタン押し) と col(閉口運動)の t-検定 :

| データ | 平均 | 分散 | N |
|-------|------------|--------------|---|
| ボタン押し | 1346.74222 | 337.36597 | 8 |
| 閉口運動 | 3138.325 | 185616.27382 | 8 |

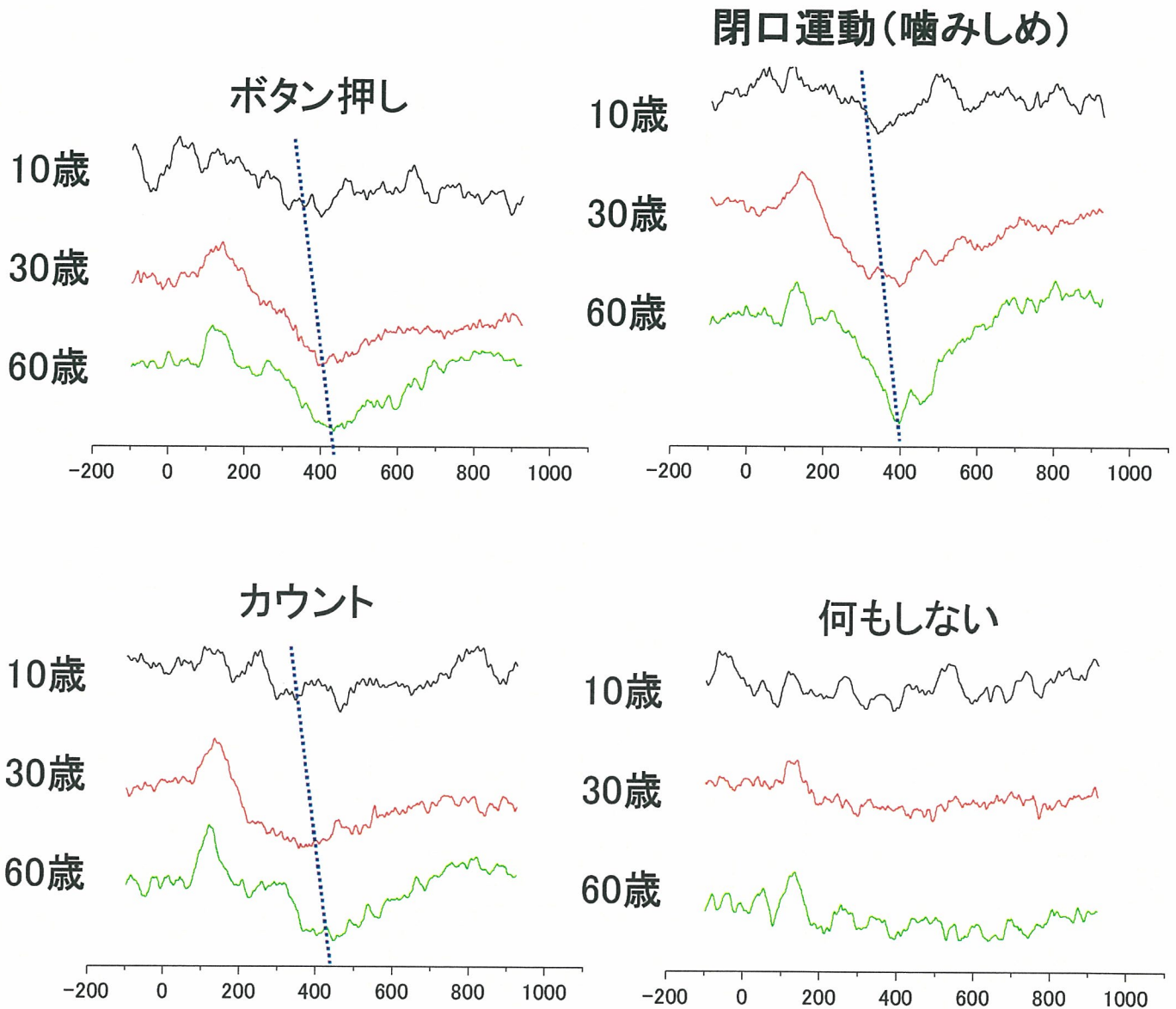
t = 7.19607

p = 0.00198

有意水準 0.01 で、
二つの平均は、有意差がある。

図7

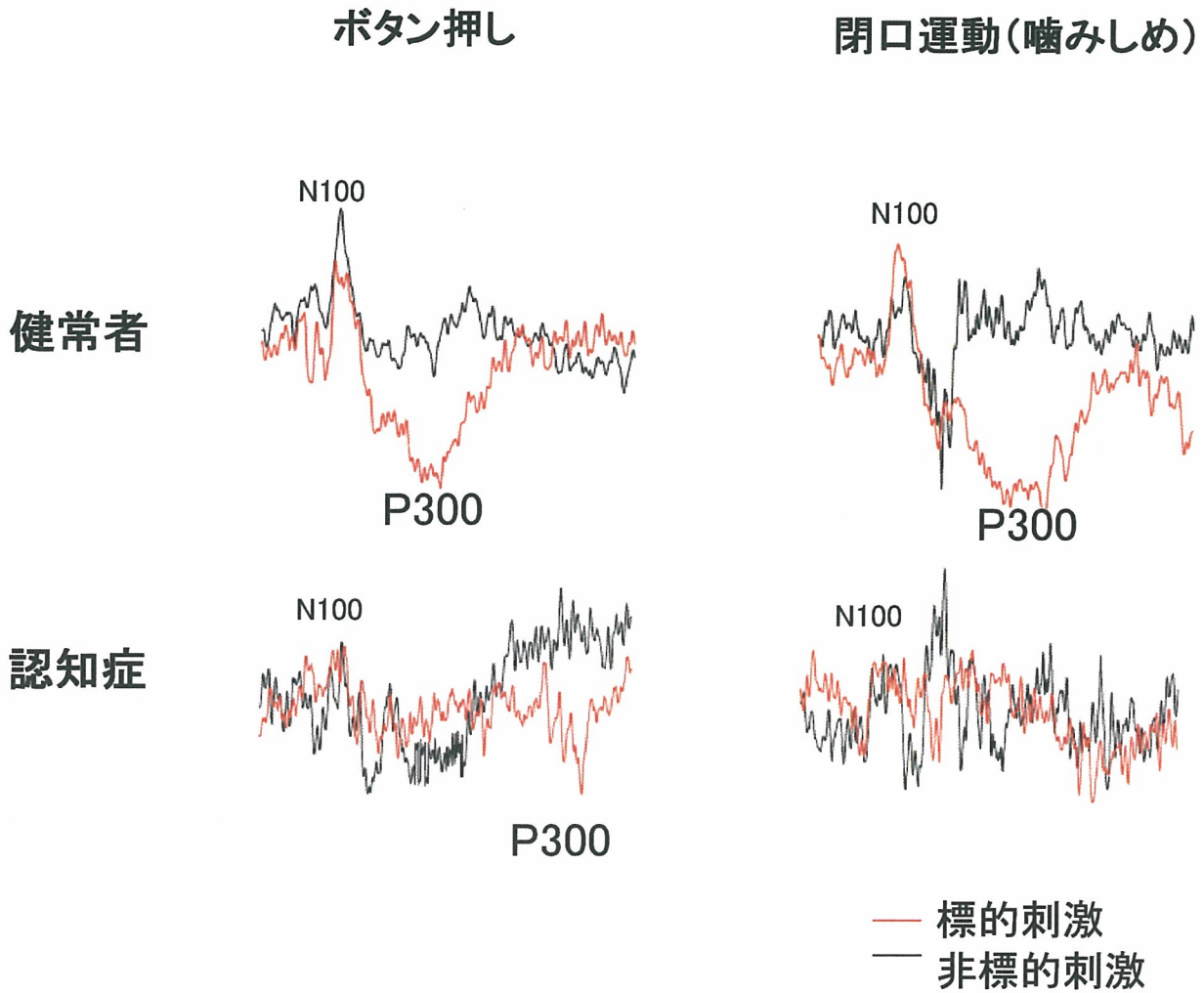
加齢に伴う事象関連電位P300の波形変化



加齢とともにP300のピーク潜時が延長した。今回、顎口腔の運動課題についても加齢にともなうP300のピーク潜時の遅延が確認された。

図8

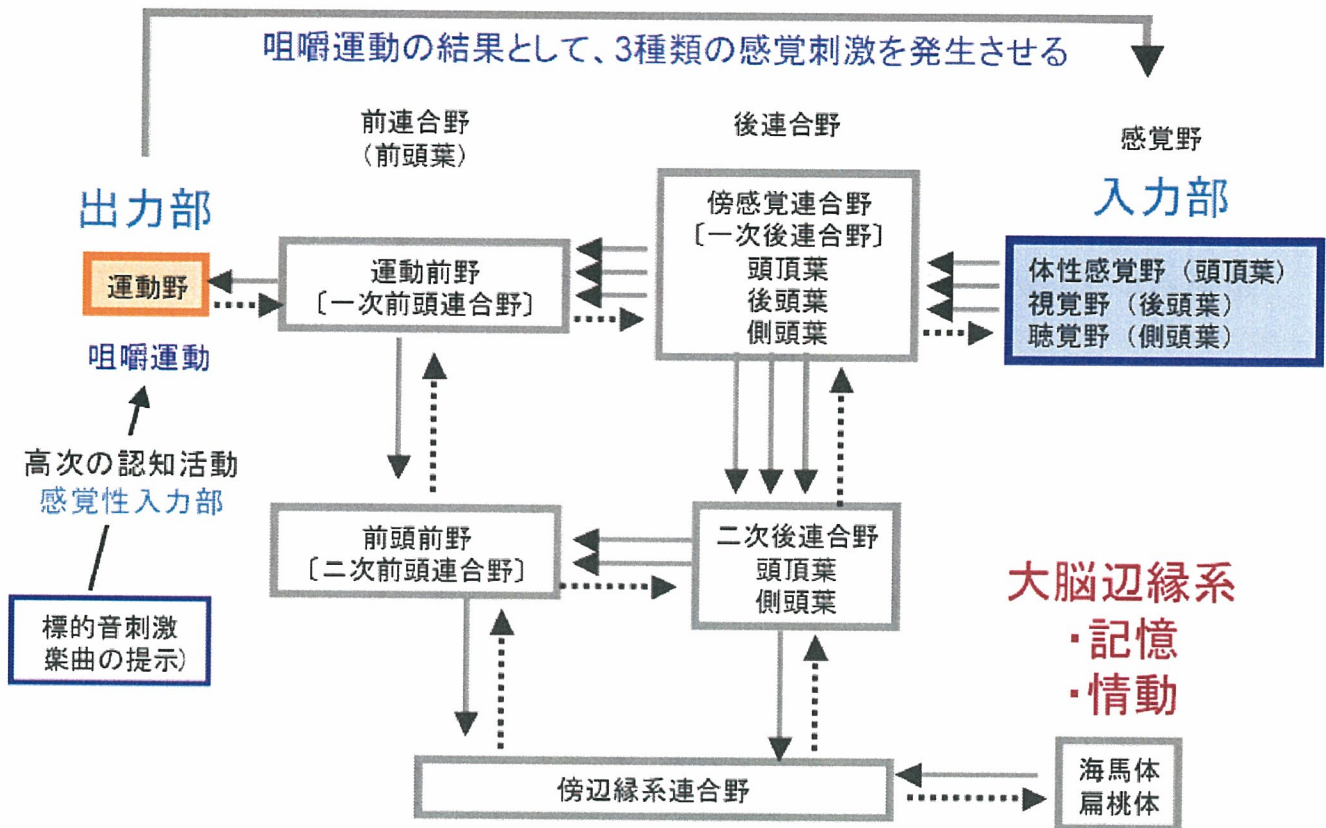
健常者と認知症患者の事象関連電位P300の比較



健常者について、標的刺激に対して明確なP300応答が出現した。一方、認知症患者については、P300の大幅な遅延がみられ、音を認知して顎の運動を開始するという少し複雑な関連付けについては、明確なP300応答が出現しにくい傾向にあった。事象関連電位P300、特に顎の運動と関連させたP300は、認知症・アルツハイマー病罹患患者の生理学的脳機能評価法のひとつとして有用である可能性が示唆された。

図9

脳刺激システムにおける情報の入力出力関係



高次の認知活動の結果としての顎口腔領域からの運動性出力は3種類の感覚性刺激を生み出し、脳は新たな感覚性入力を受けると同時に運動性出力を調整することが可能になる。入力・出力関係をループさせて、広範囲かつ反復性に脳を刺激する。

図10

当初の計画

変奏曲形式の音楽CDを聞く・・・ リズミックな変奏曲形式の楽曲を作製する

リズムにあわせた咀嚼運動・・・ リラックスして咀嚼運動する。

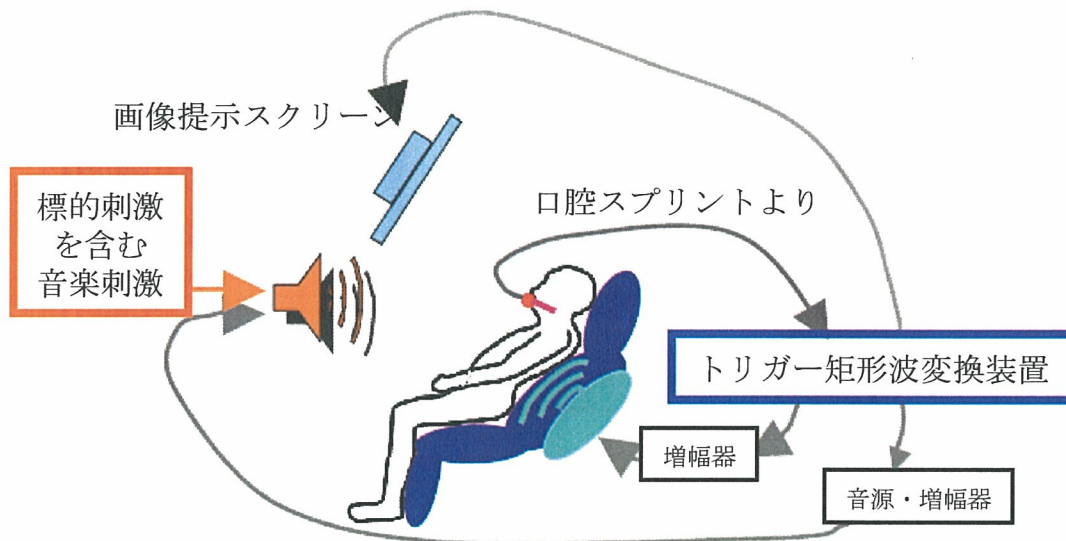
口腔スプリントからの
トリガー信号の発生

矩形パルスへの変換

音源入力端子→外部スピーカーへの出力→聴覚刺激

振動スピーカー→チェアの振動→体性感覚刺激

映像スクリーン→映像の変化→視覚刺激



問題点と対処

(1) 湿潤環境内でのスイッチングに問題はないか。

⇒トリガー信号の発生を口腔外(咀嚼筋)に求める。

(2) 咀嚼運動によりシンセの音が発信する驚きは非常に大きいですが、慣れて来ると、単調になりがち。さらに積極的参加はできないか。

⇒打楽器の追加。音源付ベースペダルの追加。達成度に応じて段階的に難易度を上げる。

(3) リズミックな変奏曲形式の楽曲を作製したが、当初ボーカル部分を楽器の音色にした。しかし、ほとんどの患者は歌詞をよく覚えていて、一緒に歌おうとした。ボーカル部分は不可欠であった。

⇒ボーカル部分の追加録音

図11

システムの改良

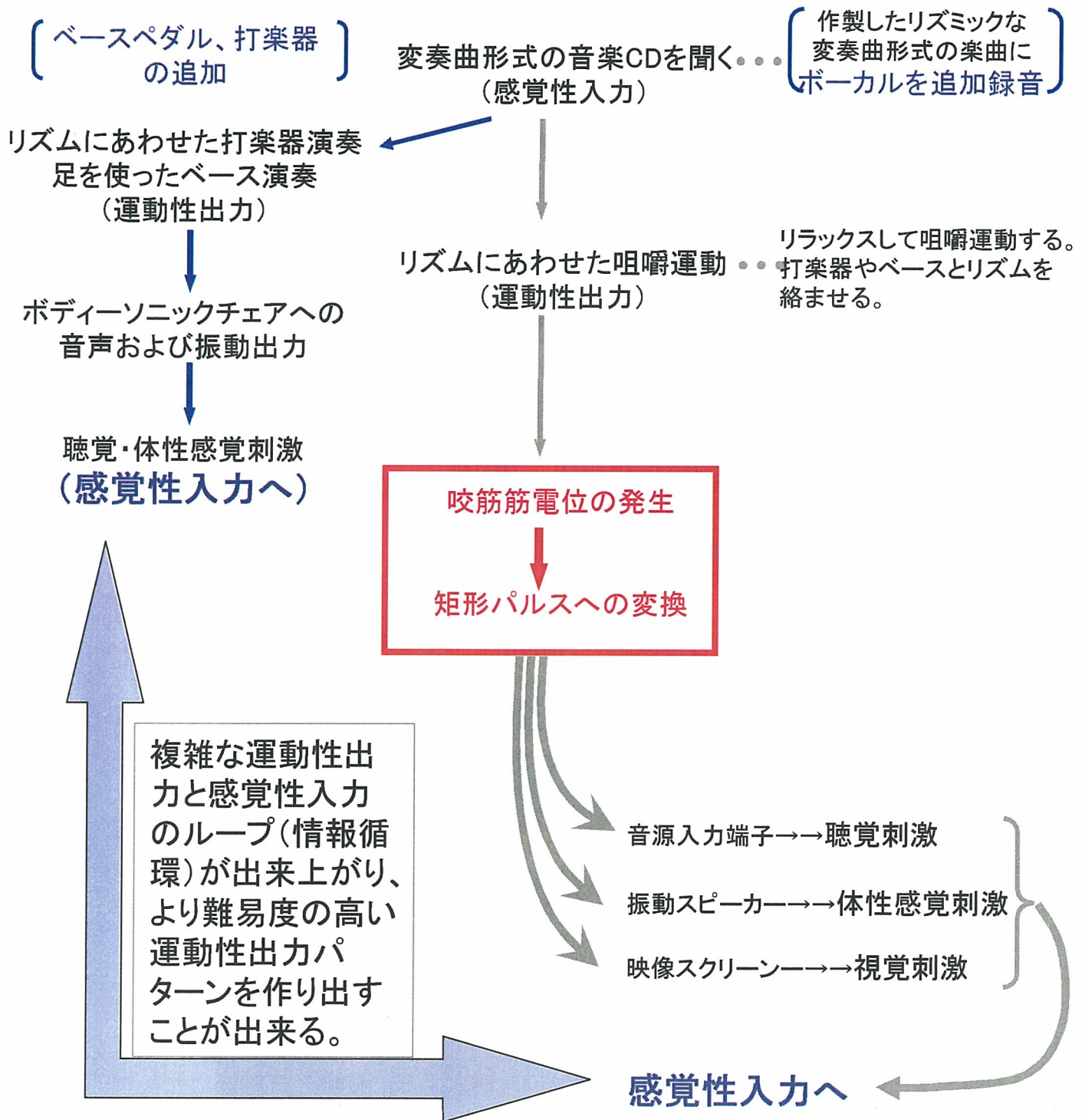
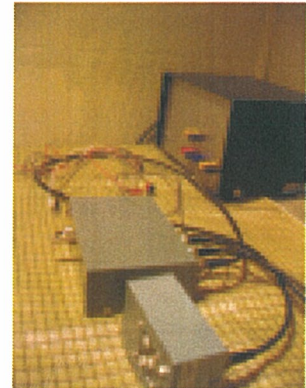
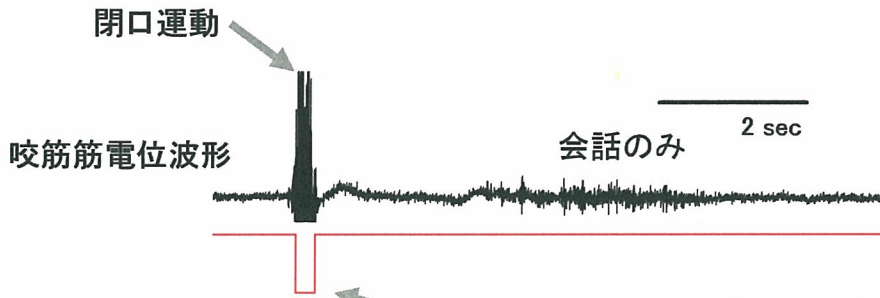


図12

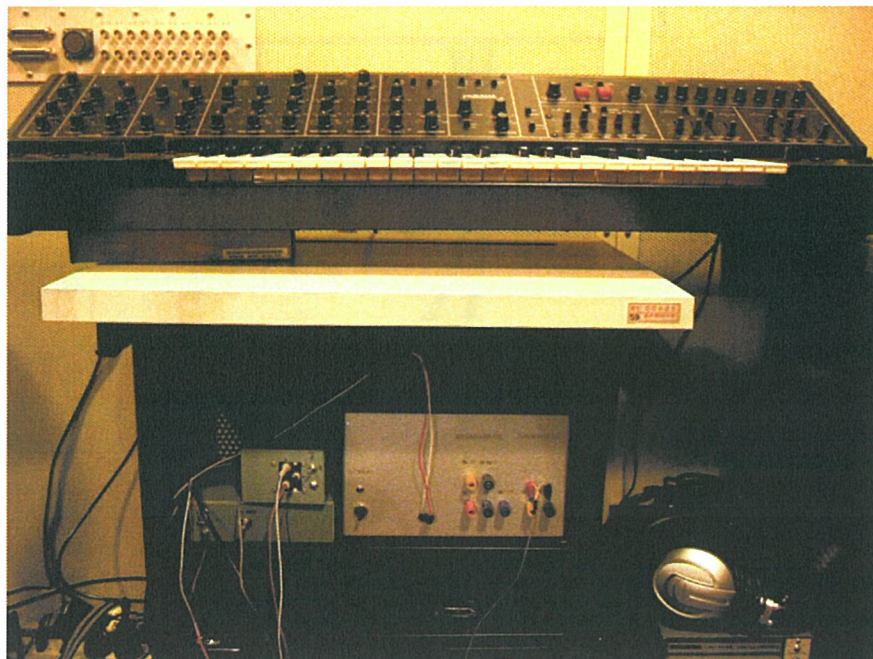
咬筋筋電位・トリガー—矩形波変換装置の作製



噛み締めることにより発生した電位が設定閾値を越えたためパルス波が発生した。これを音源トリガーインに入力すると、シンセ音が発信される。さらに画像変化を引き起こす。



咬筋筋電位を検知するための電極



咬筋筋電位・トリガー—矩形波変換装置と音源