

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591909

研究課題名（和文） 脳磁図を用いた咽喉頭の知覚の定量的計測

研究課題名（英文） Neuromagnetic detection of laryngeal area: Sensory evoked fields to air-puff stimulation

研究代表者

安達 一雄 (ADACHI KAZUO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：90380386

研究成果の概要（和文）：

口腔、咽頭、喉頭の感覚情報の中枢への投射は、安全な嚥下を担保する上で大変重要である。咽頭や喉頭の機能についての皮質活動が神経イメージングの技法で示された報告はあるが、喉頭領域から大脳皮質領域への感覚情報の中枢投射については解明されていない。この研究の目的は、空気による喉頭粘膜の触圧覚刺激によって誘発される大脳皮質活動を脳磁図 (magnetoencephalography; MEG) を用いて記録することが目的である。12 人の正常ボランティアに、喉頭への空気刺激に反応した嚥下や検査中の体動を抑制するトレーニングを実施した。最小ノルム法 (minimum norm estimates: MNE) を用いて喉頭粘膜触圧覚刺激時の脳磁場活動 (laryngeal somatosensory evoked fields: LSEFs) の発生部位を同定した。10 例において再現性のある左半球の誘発磁場活動が約 100ms の潜時に記録できた。活動のピークは、一次感覚野 (S1) の尾側外側に同定された。我々の結果は、個人間や被験者間において再現性のある LSEFs を同定できる可能性があることを証明した。この研究成果によって、「喉頭の感覚情報の体性成分は S1 の尾側外側に投射する」という研究仮説の解明に新たな研究方法を提案できた。

研究成果の概要（英文）：

The sensory projections from the oral cavity, pharynx, and larynx are crucial in assuring safe deglutition. Although several studies using neuro-imaging techniques have demonstrated cortical activation related to pharyngeal and laryngeal functions, little is known regarding sensory projections from the laryngeal area to the somatic cortex. The purpose of this study was to establish the cortical activity evoked by somatic air-puff stimulation at the laryngeal mucosa using magnetoencephalography. Twelve healthy volunteers were trained to inhibit swallowing in response to air stimuli delivered to the larynx. Minimum norm estimates was performed on the laryngeal somatosensory evoked fields (LSEFs) to best differentiate the target activations from non-task-related activations. Evoked magnetic fields were recorded with acceptable reproducibility in the left hemisphere, with peak latency of approximately 100 ms in all subjects. Peak activation was estimated at the caudolateral region of the primary somatosensory area (S1). These results establish the ability to detect LSEFs with anacceptable reproducibility within a single subject and among subjects. Therefore, this study suggests a new field for future research on the laryngeal somatic afferent input to the caudolateral region of the S1.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 22 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
平成 23 年度	600,000	180,000	780,000
平成 24 年度	700,000	210,000	910,000
平成年度			
平成年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科

キーワード：喉頭粘膜感覚、中枢投射、脳磁図（MEG）、再現性

1. 研究開始当初の背景

喉頭粘膜感覚の求心性入力は、一般内臓性入力であり延髄の孤束核に終止するが、その中枢投射については分かっていない。過去に咽頭粘膜刺激を行った研究においては、Penfield らの体性感覚地図に一致する中心後回外側下部に中枢投射が見られたと報告されているが、喉頭粘膜刺激を行って検討した報告はなく、Penfield らの原著においても咽頭感覚と喉頭感覚の局在は区別されていない。このような喉頭の感覚低下を生じる病態として、延髄の嚥下中枢とその上位の皮質延髄路を損傷するような脳卒中が重要である。現在までもさまざまな検討が行われているが、喉頭感覚の客観的な評価は困難であった。近年、時間/空間分解能が高い脳磁図（MEG）による研究がすすみ、口腔咽頭の感覚の評価が国内外で少しずつ始まっている。

この MEG は感覚刺激時の脳磁気信号を客観的に評価するうえでもっともすぐれた検査方法であり、本研究によって喉頭の感覚の定量的評価方法を確立するための足掛かりをつけることが可能である。

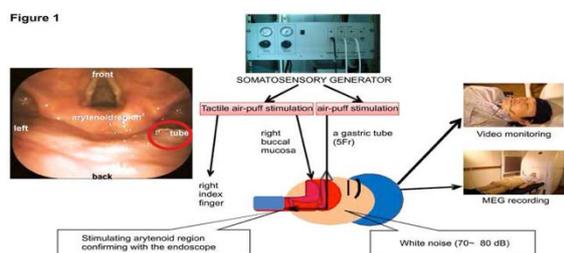
2. 研究の目的

喉頭感覚は気道防御において重要であり、脳卒中患者でみられる喉頭感覚の障害では、重度の嚥下障害が生じる。喉頭粘膜感覚の求心性入力は、一般内臓性入力であり延髄の孤束核に投射するが、その中枢投射については分っていない。過去に咽頭粘膜刺激においては、一次感覚野尾側外側に中枢投射が見られるとの報告はあるが、喉頭粘膜感覚の中枢投射部位の同定は現代の非侵襲を前提とする脳計測においては困難である。そこで高時空分解能

のMEGを用いて、喉頭粘膜の感覚刺激時の脳活動の計測を試みた。

3. 研究の方法

12人の正常ボランティアに、喉頭への空気刺激に反応した嚥下や検査中の体動を抑制するトレーニングを実施した。信号波形とともに検査時の体動の様子を同時記録し、体動を抑制できていることを確認できた10名を解析に用いた。10名の喉頭粘膜のairpuffによる触圧覚刺激を150回行った際の脳活動を測定し、再



現性確認のため別の日に再測定を行った。

Figure1に測定の概略を示す。測定中の被験者の状態をビデオ解析しアーチファクトの原因を被験者にフィードバックした。また右頬粘膜及び右示指刺激による脳活動も同時測定し、潜時と局在を比較した。刺激部位は内視鏡で確認しながら披裂部を刺激できるように下咽頭部にチューブ先端を留置した。

MaxFilter, LP100Hz, HP1Hz, 60Hzノッチフィルタを適用後、刺激毎に加算平均を行い、最小ノルム法で活動源の評価を行った。一次感覚野尾側外側にROIを設定し、ROI上の振幅の変化並びにセンサーチャンネルから目視検査により潜時を解析した。

4. 研究成果

結果：

Figure2 (黒波形：フィードバック前、赤波形：フィードバック後)のようにビデオ解析

によるフィードバック前後の波形には違いが見られた。喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された laryngeal sensory evoked fields (以下LSEFs)は両側半球において記録され、刺激後100ms前後に頂点を認めた。刺激後100msはとも両半球の一次感覚野尾側外側に推定される傾向があった。

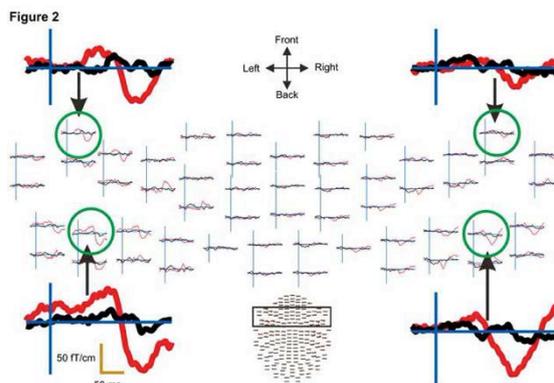


Figure3は10名の被験者の喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された左半球のROIにおける脳磁場活動の測定結果と、平均波形を表す。Aは各被験者の左半球のROIの活動の振幅波形を表し、100ms前後の振幅のピークは全症例に見られた。Bは各被験者の左半球の信号発生部位を個人のROIに同定したものを示す。赤い信号は陽性を表し、青の信号は陰性を表す。全症例において個人のROIの尾側外側に反応が見られた。Cは各被験者の左半球の信号発生部位を標準脳のROIに同定したものを示す。全症例において標準脳のROIの尾側外側に活動が見られた。最下端は、左からROIにおける10名の平均波形、ROIにおける活動の平均、ROIに設定した標準脳での左半球の中心溝を表す。平均波形の発生部位は標準脳のROIの尾側外側に同定された。喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された両半球の一次感覚野尾側外側にみられる波形のピークの中でも、左半球の100ms前後の脳活動は被験者間にお

いて再現性が示された。

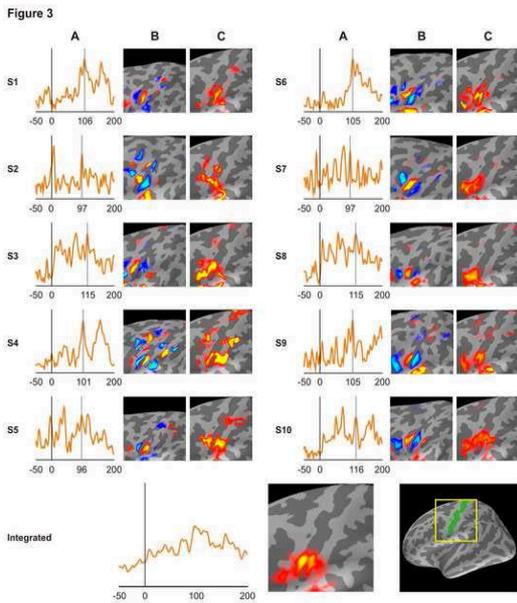


Figure4は、被験者1 (S1) における4回の喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された左半球のROIにおける脳磁場活動の測定結果を表す。(A1: Day 1, Run1, 5 psi. A2: Day 1, Run 2, 8 psi. A3: Day 2, Run 1, 2 psi. A4: Day 2, Run 2, 3 psi)。Aは信号発生部位を個人のROIに同定したものを表す。Bは左半球のROIの活動の振幅波形を表す。CはMEGのsensor波形の振幅を表す。刺激強度の増減に合わせて、左半球のROIの活動の振幅やMEGのsensor波形の振幅が増減した。左半球のROIにおける再現性は、個人のsession間においてもみられた。

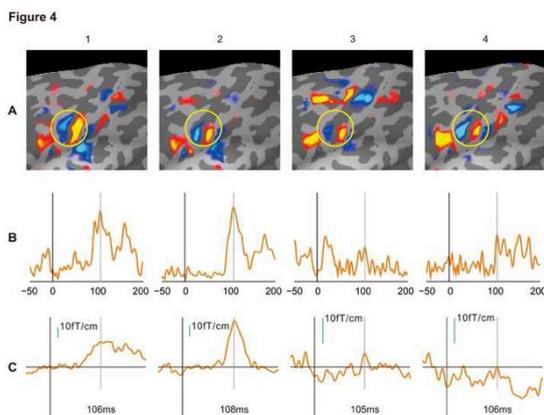
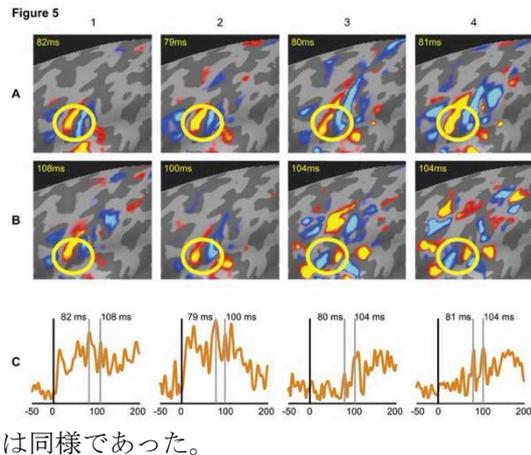


Figure5は、被験者3 (S3) における4回の喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された左半球のROIにおける脳磁場活動の測定結果を表す。(1: First day, first run, 8 psi. 2: First day, second run, 12 psi. 3: Second day, first run, 8 psi. 4. Second day, second run, 12 psi)。Aは80ms前後での振幅のピーク時の信号発生部位を個人のROIに同定したものを表す。Bは100ms前後での振幅のピーク時の信号発生部位を個人のROIに同定したものを表す。Cは左半球のROIの活動の振幅波形を表す。100ms前後の波形は信号の向きが異なる場合も見られたが、左半球のROIにおける活動領域



は同様であった。

Figure6は被験者6 (S6) における3つの異なる部位を刺激した際のMNE解析結果を示す。A-Cは左半球の中心溝におけるROIを表す。Aは喉頭粘膜刺激、Bは右口唇粘膜刺激、Cは右示指刺激時の左半球のROIにおけるMNE解析結果を表す。喉頭粘膜刺激時の反応は、右口唇粘膜や右示指刺激時の反応に比べ、中心溝の尾側に見られた。この結果は、Penfield's homunculus mapに一致していた。

Figure 6

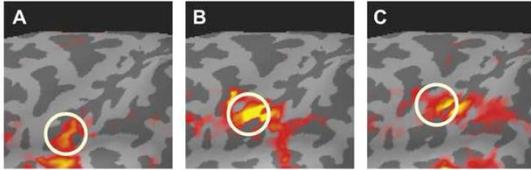


Figure7は2人の被験者（S1とS4）における右口唇粘膜刺激におけるMNE解析結果を表す。1～3は左中心溝のROIを表す。AはS1の結果を表す。BはS4の結果を表す。4は左半球のROIの活動の振幅波形を表す。LSEFsに比べ、被験者間においても高い再現性が見られた。

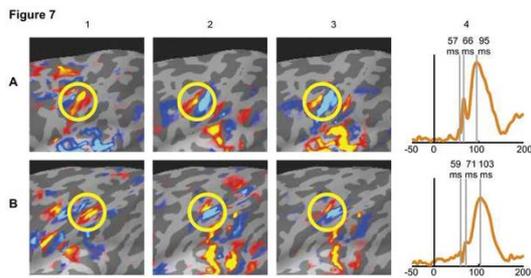


Table1は10名の被験者の喉頭粘膜の感覚刺激に誘発された左半球のROIにおける脳磁場活動の振幅波形のピーク潜時を表す。10症例の左半球LSEFsには、異なる計測日においても潜時と部位において同一被験者では再現性が見られた（Table1）。

Table 1. The LSEF peak latencies at approximately 100 ms from air-puff stimulation.

Subject #	Day 1 Run 1	Day 1 Run 2	Day 2 Run 1	Day 2 Run 2
Subject 1	106	108	105	116
Subject 2	99	97	110	109
Subject 3	108	115	104	104
Subject 4	90	90	101	96
Subject 5	96	91	99	108
Subject 6	92	102	96	105
Subject 7	110	97	96	115
Subject 8	99	115	85	97
Subject 9	99	118	105	103
Subject 10	101	117	116	NA

NA: not available

考察:

従来咽喉部位刺激による誘発反応を非侵襲で測定する場合、刺激に伴う、嚥下反射、筋電図、聴覚反応などのアーチファクトが問題とされてきた。またSEFは覚醒度による影響も無視できない。本研究では、被験者をMEG経験者に限定し、事前訓練、ビデオ解析によりアーチファクトの抑制を行った。解析法としては最小ノルム法を用い、複数活動領域の識別を行った。LSEFsが左半球に再現性を持ってみられた理由は、技術的な問題は残るが、過去嚥下運動開始時の脳活動が左半球優位であるという報告があり、喉頭感覚の中樞投射は左半球優位であることを示している可能性がある。

結論:

再現性や信号発生部位同定における精度の問題は残るが、この検討方法によって、喉頭粘膜の感覚刺激時の脳活動をMEGで記録できた。本研究結果は一般内蔵感覚と考えられてきた喉頭の求心性入力の一部がS1へ投射している可能性を示唆すると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 5 件)

①宮地英彰、安達一雄、梅崎俊郎、澤津橋基広、咽喉頭粘膜感覚刺激時の脳磁場活動. 第112 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2011年5月19-21日京都.

②宮地英彰、梅崎俊郎、澤津橋基広、喉頭粘膜触圧覚刺激時の脳磁場活動. 日本生体磁気学会. 2012年5月31日-6月1日 東京.

③Hideaki Miyaji, Toshiro

Umezaki, Motohiro Sawatsubashi, 18th

International conference on Biomagnetism
August 26-30, 2012 Paris.

④宮地英彰、安達一雄、梅崎俊郎、澤津橋基
広、喉頭粘膜触圧覚刺激時の脳磁場活動. 福岡
県地方部会第161回耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
術講演会. 2012年12月1日 福岡.

⑤宮地英彰、安達一雄、梅崎俊郎、澤津橋基
広、咽喉頭粘膜感覚刺激時の脳磁場活動. 第
112 回日本耳鼻咽喉科学会学術講演会. 2012
年5月8-12日京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安達 一雄 (ADACHI KAZUO)

九州大学 大学病院・助教

研究者番号：90380386

(2) 研究分担者

梅崎俊郎 (UMEZAKI TOSHIRO)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号:80223600

澤津橋基広 (SAWATSUBASHI MOTOHIRO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号:20315203