

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592472

研究課題名(和文) 味覚誘発脳磁界反応を利用した鼓索神経障害の他覚的評価と予後診断

研究課題名(英文) The objective assessment of electrically induced taste sensation using the

研究代表者

山内 大輔 (YAMAUCHI, Daisuke)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：70361102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：舌の電気刺激誘発脳磁界反応において、電気刺激により誘発される「味覚」に対する反応を「触・痛覚」などの体性感覚に対する反応から分離して評価する方法を検討した。その結果、従来汎用されてきた等価電流双極子を用いた検討では純粋に味覚誘発反応を分離して評価するが難しいこと、最近導入されたtime-frequency解析を用いることにより両者に対する反応を同時に評価しえること、が明らかになった。

研究成果の概要(英文)：The evoked magnetic fields following the electrical tongue stimulation were assessed in order to establish the objective evaluation of electrically induced taste sensation. The results indicated that the source estimation using the equivalent current dipole analysis would not be necessarily adequate to evaluate the pure taste evoked responses in isolation from somatosensory response. On the other hand, both responses (those for taste and for somatosensory) can be separately evaluated simultaneously by using a time-frequency analysis that has been introduced recently.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・耳鼻咽喉科学

キーワード：脳磁図 味覚誘発脳磁界 鼓索神経

### 1. 研究開始当初の背景

舌には、舌前方 2/3 の味覚をつかさどる鼓索神経が分布している。鼓索神経は、側頭骨内で顔面神経より分枝するが、中耳腔を耳小骨(ツチ骨、キヌタ骨)に近接して走行するため、同部位の操作を伴う中耳手術の後には、味覚障害が少なからず発症することが知られている(30 - 80%)。手術後の味覚障害は、改善する症例も少なくないとされるが(50 - 60%)、現時点で味覚障害に関する他覚的な評価法は確立されておらず、また、予後予測を行う方法もない。

また、味覚障害の評価は、主に、患者の主観的判断に基づき行われているため、聴覚障害における「詐聴」や「機能性難聴」に相当する、「詐味覚障害」「機能性味覚障害」の評価ができないという問題点も存在する。

味覚の評価としては、さまざまな濃度の味をしみ込ませたる紙を、舌におき、どのような味がするかを調べるテストディスクにより検査と、電気味覚検査が知られている。後者は、味覚検査舌や軟口蓋などの味蕾への電気刺激により「金属をなめたような味」が誘発されること利用したものであるが、その簡便性からも味覚障害の診断において広く用いられている。

しかし、本検査は、電気刺激に対する主観的な味覚判断を指標に評価するため、再現性や客観的判断を求められる評価としては限界があった。また、舌には、口腔内の知覚を司る三叉神経の知覚枝も分布しており、患者によっては、三叉神経の刺激としての「触・痛覚などの体性感覚」と鼓索神経刺激による「味覚」の区別ができない場合が少なからず存在した。

一方、他覚的な感覚判断の評価法として、脳磁図が知られている。脳磁図は、感覚の客観的評価を行うのに有用な計測デバイスであり、脳磁図を用いた電気刺激による体性感覚誘発脳磁界の計測は、確立した計測手法となっているが、口腔領域では、刺激部位と記録部位が近接しているため刺激波形によるアーティファクトの混入もあり、味覚誘発脳磁界反応に関しては、必ずしも多くの報告があるわけではない。

電気味覚の客観的評価を目的に、電気刺激誘発脳磁界を用いて味覚中枢の描出を試みた報告は、涉猟しえる範囲では Yamamoto (2003) らの報告を認めるのみであるが、1) 電気刺激による三叉神経知覚枝刺激による影響については考慮されていない、2) 食塩による生理的な刺激による誘発反応と潜時の不一致がある (Yamamoto らの報告した電気刺激誘発による反応の潜時は、NaCl 刺激より長い) など、の問題点があった。

そこで、本研究では、正常被験者を対象に、電気刺激により誘発される「味覚」に対する脳磁界反応と「触・痛覚」などの体性感覚に

対する脳磁界反応の評価とその分離を目的に検討をおこなうこととした。

### 2. 研究の目的

今回の研究の目的は、以下の2点であった。  
(1) 正常被験者を対象に、舌の電気刺激誘発脳磁界反応において、電気刺激により誘発される「味覚」に対する反応と「触・痛覚」などの体性感覚に対する反応の分離方法を確立する。

(2) さらに、正常人で確立された方法を用いて、臨床応用(鼓索神経障害による味覚障害の客観的評価、口腔癌術後の口腔内知覚の客観的評価)を前提とした予備的検討を計画する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 電気刺激の方法、評価

##### 刺激電極

これまで、共同研究者の菅野らが、舌、口唇、口蓋の電気刺激のために作成、使用している電極(臨床検査用電極固定用クリップに蝸電図用銀ボール電極を歯科技工材料で装着、加工した特性電極。ガス滅菌後に使用)を用いてまず計測を開始した(図1)。

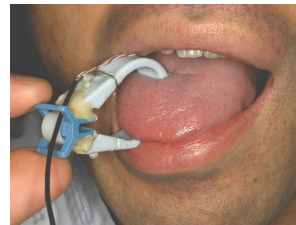


図1 舌の電気刺激による知覚誘発電位測定に使用している電極(臨床検査用電極固定用クリップに蝸電図用銀ボール電極を歯科技工材料で装着、加工した特性電極。ガス滅菌後に使用)

しかし、本装置は、体性感覚誘発反応の測定に使用してきた電極であるため、味覚誘発に最適な電極であるとは限らなかったため、味覚感覚の誘発や反応の結果によって、電極のサイズなど工夫を行うこととした。

##### 刺激装置

日本光電社製 電気刺激装置 (SEN-3401) 並びに (アイソレーター (SS-203J)) を用いて刺激を行った。

##### 電気刺激の条件

以下の刺激条件で誘発磁界の探索的検討を行い、知覚、味覚誘発反応記録条件の最適化を図った。

- ・ 刺激方法：単極刺激、双極刺激
- ・ 刺激部位：舌背
- ・ 電流：10-400  $\mu$ A
- ・ 1回の電流刺激時間：20  $\mu$ s-200 ms
- ・ 刺激感覚：1-20 s

## 評価方法

### a) 自覚的味覚評価:

味覚の有無、強さ、知覚刺激状態(触覚、痛覚)を問診、並びにVAS (visual analogue scale)により評価した。

### b) 誘発磁界の評価

過去の文献より(Nakahara et al, 2004, Onoda et al 2005)体性感覚誘発、味覚誘発脳磁界の信号源は、それぞれ、“central sulcus 深部”、“transitional cortex between insula and the parietal operculum”が予想されるので、信号源推定より刺激条件と反応神経の関係を解析・評価し、体性感覚誘発脳磁界反応、味覚誘発脳磁界反応を記録する至適条件を考察した。

## (2) 脳磁界反応の計測、解析

### 脳磁図(Magnetoencephalography: MEG)の計測

MEG計測は、分担研究者が所属する加齢研ブレインイメージング研究棟に設置のMEG計測システム(横河電機社製PQA160C最大200チャンネル)を用いて実施した。

計測は、上記MEG機器にプレインストールされている計測シーケンスを用い、脳の神経活動に伴い発生する磁場の計測・記録を非侵襲的に行い、等価電流双極子推定法や数値演算ソフトウェアMATLABを用いた解析ソフトウェア、脳機能解析ソフトウェアBESA、Coohea (Yokogawa Electric Corporation)等を用いてデータ解析を行った。また、MEGで求められた解析結果は、3D-MR画像と統合することにより機能マッピングを行った。

### MRI

上述のMEG解析結果と統合するMRI画像は、やはり、加齢研ブレインイメージング研究棟に設置の超高磁場MRI(フィリップス社製インテラアチーバ3.0T)を用いてT1強調画像の撮像を行う。MRI撮像方法は上記MRI機器にプレインストールされている通常の撮像シーケンス(機能画像・構造画像ともに)を用いて行った。

## 4. 研究成果

### (1) 刺激電極、電流刺激条件

様々な刺激電極(銀ボール電極、皿電極)、刺激方法(単極、双極)、刺激条件(持続時間、刺激間インターバル)について、まず、自覚的な評価をもとに、検討を行った。

#### その結果、

100 $\mu$ sなどの短刺激では、電流を大きくしても味覚の誘発はほとんど惹起されないこと、

味覚の誘発には、100ms以上の比較的に長い刺激電流の持続時間が必要なこと、

またその場合、正常人での閾値電流量は0.01mA - 0.1mA程度であること、

また電極はクリップ型の電極を使用した場合、クリップによる触覚、痛覚の自覚が大きく味覚の知覚の妨げになる可

能性があること、

味覚の誘発には、双極より、単極(referenceを腕、指などに設置)刺激が有効なこと、

単極刺激に用いる電極は、知覚測定用に使用してきた銀ボール電極よりも、面積の大きい皿電極のほうが安定して記録できること、

刺激間間隔(ISI: inter-stimulus interval)は、1秒に1回程度の短いISIで計測すると、味覚感覚に減弱が起こり得ること

などが明らかとなった。

以上の結果、並びに、実際のMEGでの予備的検討より、味覚誘発脳磁界の計測には、図2に示すような皿電極を舌背に置き(対極: 手指)、刺激時間(duration)200ms-400ms、ISI: 10sで電流0.01mAより上昇、主観的な

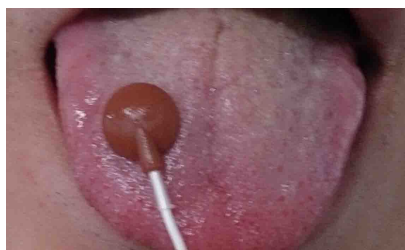


図2: 電気味覚誘発脳磁界反応に使用した皿電極の設置。皿電極は舌間にある唾液層により、程よく固定された。また、計測時には、舌は口内に戻すが、電極のコードを歯列で固定することにより、皿電極は問題のない状態で固定された。

味覚閾値を決定した後、閾値より電流をステップアップさせながら、電気刺激誘発脳磁界を計測した。

### (2) MEG等価電流双極子による検討

図3には、前述の条件で計測した電気刺激誘発脳磁界の等価電流双極子による解析結果の例を示す。

図3には3つの計測結果を示したが、MEG等価電流双極子に基づく推定信号源は、計測間でばらつきが大きく、再現性は低いと言わざるを得ない結果であった。すなわち、従来、味覚中枢としては、島から頭頂弁蓋部が報告されているが、計測1のように、同部付近に同定される場合もあったが、明らかに同部から離れた信号源が推定されることも少なかった。

原因としては、単極電気刺激では味覚が誘発されるが、実際には、味覚のみではなく、三叉神経を介した舌の体性感覚、対極を設置した指の知覚なども刺激されているため、単一の信号源で推定した場合、それらの刺激量

のバランスで様々な場所に信号源が同定される可能性が一因として考えられた。

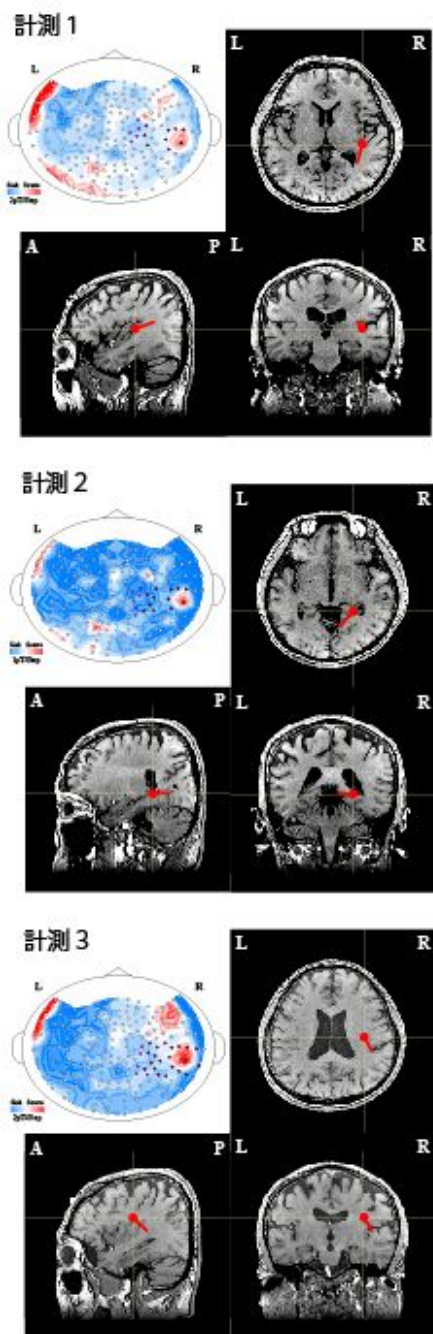


図3：舌背単極電気刺激による誘発脳磁界の等価電流双極子による信号源推定例

安定して評価できる刺激条件を、探索したが、結局、安定した再現性のある信号源推定を得ることはできず、今回の研究期間内に、本評価法（等価電流双極子での信号源推定）での味覚の他覚的評価は確立できなかった。

(3) Coohea (Yokogawa Electric Corporation)を用いた time-frequency 解析

による検討

そこで、複数の信号源を描出可能な time-frequency 解析による評価を、最近開発された解析ソフト Coohea (Yokogawa Electric Corporation)を用いて行った。

代表的な結果を図4に示す。

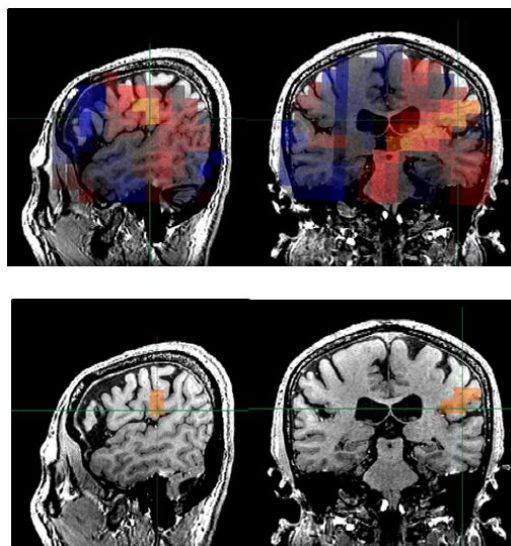


図4：Coohea (Yokogawa Electric Corporation)を用いた time-frequency 解析による検討例

下図には上図の活動域のうち、permutation test ( $p < 0.05$ ) で有意な領域を示す。

MEG 等価電流双極子による検討で予想されたように、左舌背の電気刺激により味覚中枢であるとされる右半球の島から頭頂弁蓋部を含め広い領域での活動が示された。

この結果は、電気刺激による味覚誘発では、味覚以外の様々な領域の活動が惹起されるため、惹起される脳活動にはさまざまな要素が含まれることを示しているが、また、一方で本法を用いることで、味覚中枢の活動の有無を評価できる可能性を示している。

今後は、実際に味覚障害を有する患者を対象に計測した場合、弁蓋部の活動が低下して描出されるか否かを検討する必要があるが、本法の確立に時間を要したため、今回の研究期間内では検討することができなかった。実際の味覚障害患者での検討は、今後の検討課題である。

#### 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)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山内 大輔 (YAMAUCHI DAISUKE)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70361102

(2) 研究分担者

菅野 彰剛 (KANNO AKITAKE)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：20578968

(3) 研究分担者

川瀬 哲明 (KAWASE TETSUAKI)

東北大学・大学院医工学研究科・教授

研究者番号：50169728