原　　著

義歯治療による咬合力の上昇が脳活動に及ぼす影響 -7T f MRI を用いた客観的評価 -

中里 文香
岩手医科大学歯学部補綴・インプラント学講座
（主任：近藤 尚知　教授）
（受付：2017年12月８日）
（受理：2018年１月10日）

抄　　録

認知症治療は，原因を根治できるものが未だ存在せず，あくまで進行を抑える対症療法が主流となっている．そのため，認知症を発症する以前の認知症対策が重要課題となっている．近年，脳血流量の増減が認知機能などの脳機能に影響を与えることが明らかとされてきている．本研究では高齢者の咬合力と脳血流量との関係に着目し，無歯顎高齢者に対して義歯による補綴治療を行い，咬合力の上昇による脳活動の変化を明らかにすることを目的に検討を行った．

対象は，上下顎全部床義歯の新製作を主訴に岩手医科大学歯科医療センターを受診した，65 歳以上の無歯顎高齢者とした．補綴専門医が義歯診察･検査法を用いて初診時装着義歯（旧義歯）の診査を行った結果，要再製と診断された義歯を装着した 17 名の対象者を被験者とし，従来法にて上下顎全部床義歯（新義歯）を製作した．口腔機能評価は，咬合力を測定し，脳活動評価は 7 T functional Magnetic Resonance Imaging（f MRI）を用い咀嚼運動（chewing）と安静を交互に 3 回繰り返すブロックデザインで撮像を行った．評価時期は旧義歯装着時（Old Dentures: OD）と新義歯装着後（New Dentures: ND）とした．

咬合力は，OD と比較し ND において有意な上昇を求めた．脳活動は，OD と比較し ND において側頭極，下頭頂小葉，下前頭回，島，中前頭回，下側頭回，海馬，楔前部，中側頭回，小脳に有意な上昇が認められた．また，咬合力の増加と相関して，小脳，上側頭回，中側頭回，上前頭回，下前頭回，島，一次運動野，一次体性感覚野，被殻，視床，海馬傍回に脳活動の上昇が認められた．

無歯顎高齢者に対し義歯治療による咬合力の上昇が認められた場合，認知機能や記憶に関与する前頭葉ならびに海馬傍回の脳活動が上昇し，前頭葉ならびに海馬傍回の機能の維持に関与している可能性が示唆された．

The effect of bite force improvement on brain activity with denture treatment.
-Objective evaluation with 7 T f MRI-

Ayaka NAKASATO

Department of Prosthodontics and Oral Implantology, School of Dentistry, Iwate Medical University
（Chief: Prof. Hisatomo KONDO）
1-3-27, Chuo-dori, Morioka, Iwate, 020-8505, Japan

緒　　言

世界アルツハイマー報告書 2015[1] によると，世界の認知症患者数は，約 4700 万人と報告され，2050 年には 1 億 3100 万人に急増すると予測されている．認知症の発症要因は，年齢，性別，うつ病[2]，糖尿病[3]，喫煙[4] や活動性の低下[5] などいくつか知られているが，原因やメカニズムは明らかになっていない．そのため，現在の認知症治療は，原因を根治できるものが存在せず，あくまで進行を抑える対症療法のみとなっており，認知症を発症する以前の認知症対策が急務となっている．

認知機能の維持と向上に影響する介在因子として，生物学的に脳血流量[6] や脳容積[7]，行動学的に睡眠状態[8] や身体機能[9]，社会心理学的に精神状態[10] などが報告されている．これらの認知機能に与える様々な因子の中で脳血流量[11,12] に関しては，加齢による脳血流量の低下，認知症患者の脳血流量の有意な低下[13]，脳血流量の低下は神経細胞密度の減少に影響するなどの報告[14] がある．一方で，習慣的な運動により認知機能が向上する要因として，前頭前野の血流量の上昇が関連していることを示唆した報告[15] もあり，脳血流量の増減は認知機能などを司る脳機能に影響を与えるとされている．

歯科の領域においても，口腔機能と脳血流量との関連性についての報告がこれまでにされている[16~18]．機能的磁気共鳴画像（functional Magnetic Imaging: f MRI）を用いた脳活動を観察した研究では，Hirano らは，健常有歯顎者において，咀嚼は右側前頭皮質，楔前部，視床，海馬ならびに下頭頂葉を賦活させ，前頭前野の神経ネットワークに影響を及ぼし認知機能を向上させると報告している[17]．Yan らは，上下顎無歯顎者に対して，implant supported fixed denture を装着し Clenching 時の脳活動を観察したところ，一次感覚野，前頭前野，ブローカ領域，島ならびに海馬の賦活を認め，立体認知機能が改善したと報告している[19]．また他の手法を用いた研究では，我々は，Voxel Based Morphometry（VBM）を用いて無歯顎高齢者と有歯顎高齢者の脳容積を脳形態画像から比較した結果，無歯顎高齢者の海馬が有意に萎縮していることを明らかとし，歯の欠損が脳の器質的変化を引き起こす可能性を示唆している[20]．Banu らは，無歯顎患者に対し無歯顎状態時と上顎全部床義歯，下顎 implant overdenture 装着時においてガム咀嚼を行わせ脳波と認知機能検査の比較を行った結果，下顎 implant overdenture の装着により脳波の α 波が上昇し認知機能検査のスコアが向上したと報告している[16]．脳血流量，脳容積，脳波などの様々な手法を用いた口腔機能と脳に関連する過去の報告から，歯根膜感覚[21]，咀嚼筋筋活動[21]，粘膜感覚[21]，咬合力[22,23]，舌運動[24]，補綴状態[25,26] や，歯周状態[27,28] など，多岐ににわたる口腔機能を司る因子が脳機能に影響を及ぼしていることは推察できる．

その中で，咬合力と認知機能に関する研究では，Takeshita らは，高齢者 1962 人に対して咬合力と認知機能の関連性を調査した結果，最大咬合力と認知機能の正の相関を明らかにし，歯の保存だけでなく，補綴治療によって口腔機能を回復し咬合力を維持することで認知機能低下の危険因子を排除できる可能性を示唆している[29]．Hosoi らは義歯治療による効果について咬合力と脳機能の相関を脳波にて測定した結果，咬合力の上昇は脳機能を活性化させることを示唆している[22]．また Shoi らも，大臼歯部の遊離端欠損症例において義歯装着による咬合回復は，中前頭回の活動に影響を及ぼすことを f MRI の観察から報告している[25]．補綴治療による口腔機能の改善と脳機能ならびに認知機能に及ぼす影響について調査した過去の研究から，咬合力の維持と認知機能との関連性が推察できる．しかし，高齢者に対し補綴治療による咬合力の上昇が脳活動に与える影響を脳深部まで観察し脳部位の同定を行った研究は少ない．そこで，我々は高齢者の咬合力の上昇は認知機能に関わる脳領域の活動を活性させるという仮説を立てた．本研究は，この仮説を検証するため無歯顎高齢

者に対し全部床義歯による補綴治療を行い，咬合力の上昇がどの脳領域に影響を及ぼすか同定することを目的に行った．

対 象 と 方 法

1．被験者の選定

対象は，上下顎全部床義歯の新製作を主訴に岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診した，65 歳以上の無歯顎高齢者とした．

義歯の新製作の必要性に関しては，補綴専門医が日本補綴歯科学会の推奨する義歯診察・検査法に則り，対象者の装着義歯（旧義歯）を義歯床形態・顎堤との適合状態・顎位・人工歯の咬耗や排列状態・清掃状態・修理痕などを評価し総合評価を「適切・やや不適切・不適切・著しく不適切」に区分した．診察の結果，「不適切・著しく不適切」と診断された旧義歯を 1 年以上装着しており，義歯の新製作が必要と診断された対象者に対して，本研究の趣旨と内容を十分に説明し，研究の同意を得られた対象者を被験者とした．義歯製作に関しては補綴専門医が従来法にて新義歯を製作し調整を行った．

被験者の除外基準は，身体の中に金属や磁石が入っているもの，検討に必要なデータの欠落があるもの，義歯治療を行った歯科医師とは別の歯科医師が新義歯の診察を行い，総合評価が「やや不適切・不適切・著しく不適切」と診断されたものを除外した．

口腔機能と脳活動の評価は，旧義歯装着時（Old Dentures: OD）と新義歯装着後（New Dentures: ND）に行った．なお，本研究は本学歯学部倫理委員会の承認（No.01233）を得て行った．

2．口腔機能評価

口腔機能の評価には咬合力測定を用いた．測定時の姿勢は座位にて，フランクフルト平面と床が平行になるように調整した．測定方法は，上下顎全部床義歯を装着した状態で咬合力測定フィルム（デンタルプレスケール®，GC，東京，日本）を最大咬合力で 3 秒間持続的に咬合させた．被験者 1 人に対し同検査を 3 回実施し，咬合力測定装置（オクルーザー 709，GC，東京，日本）を用いて咬合接触面積，咬合圧，咬合力の平均値を算出し評価した．

3．脳活動評価

脳活動の計測は，f MRI（functional magnetic resonance imaging）とし，7 T MR スキャナー（MR950，GE Medical Systems，Waukesha，U.S.A）を用いた．構造画像として 3 次元 T1 強調画像（T1-weighted 3D-FSPGR: 3D-fast spoiled gradient recalled acquisition in the steady state）の撮像を行い，機能画像は T2 強調高速撮像法（T2-weighted GRE EPI: Echo planar imaging）を行った．3D-FSPGR のパラメータは repetition time（TR）: 3,000 ms，echo time（TE）: 23 ms，flip angle（FA）: 12°，field of view（FOV）: 256 × 256 mm, slice thickness: 1.0 mm，slice gap: 0 mm，スライス枚数: 176 枚，マトリックスサイズ: 256 × 256，voxel size: 1.0 × 1.0 × 1.0 mm とし，EPI のパラメータは，repetition time（TR）: 3,000 ms, echo time（TE）: 23 ms, flip angle（FA）: 80°, field of view（FOV）: 210 × 210 mm，slice thickness: 2.2 mm，slice gap: 0.0 mm，スライス枚数: 60 枚，voxel size: 2.18 × 2.18 × 2.2 mm とした．f MRI の撮像に関しては，30 秒の安静（Off）と 30 秒の運動課題（Task）を交互に 3 回繰り返すブロックデザインを用い，実験タスクは Chewing とした（図 1）．Chewing は，被験者の任意のリズムで実施するよう事前に指示をし，タスク刺激はオーディオシステムを用いて規格化し，タスクの開始と終了時を「はじめ」「おわり」の聴覚刺激にて行っ

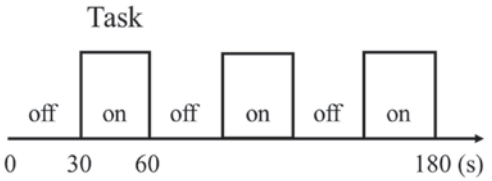


図 1：実験デザイン
30 秒の Chewing（Task）と 30 秒の安静（Off）との差分を行うことで，Chewing における脳活動を観察する

た．なお，Chewing は，無味無臭ガムを用いて行った．

4．データ解析

口腔機能の統計学的分析は ND と OD の差を統計解析ソフトウェア（SPSS Statistic 19.0, IBM Japan，東京，日本）を用いて Wilcoxon signed rank test を行い，有意水準は５％とした．

また脳画像解析には SPM12（Well-come Department of Imaging Neuroscience, London, U.K; available at http://www. fil.ion.ucl.ac.uk/spm/）を用いた．画像の前処理として，頭部の動きの補正（Realignment）を行い，頭部の動きが 1.5mm を超えないことを確認した．次に，画像変形ソフト（Advanced Neuroimaging Tools: ANTs, http://stnava.github.io/ANTs/）を使用してカスタムテンプレートを製作し，そのカスタムテンプレートに合わせて ANTs を用いて個人の EPI 画像を変形し，さらに Montreal Neurological Institute 座標系に SPM の Normalize を使って変形した．これまでの処理により生じたノイズを取り除き，個人差を緩和するためのフィルター処理（Smoothing）を行った．Smoothing サイズは（5,5,5）とした．その後，SPM の一般線形モデルを用いた混合効果解析によって Chewing の ND と OD の差分を行い，個人解析を行った後，2nd level で one sample *t* test を行い，集団解析を行った．この際，有意水準は $p<0.01$（uncorrected）とし，有意差を示した領域を活動部位とした．脳活動領域については MNI 標準座標上で座標を求め，

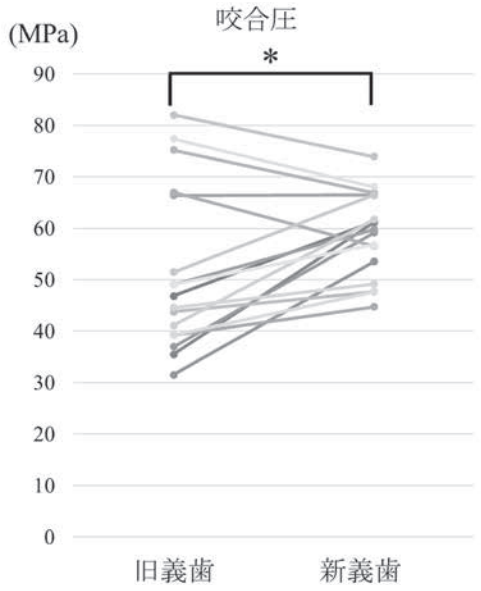


図３：咬合圧の OD と ND の変化を示す

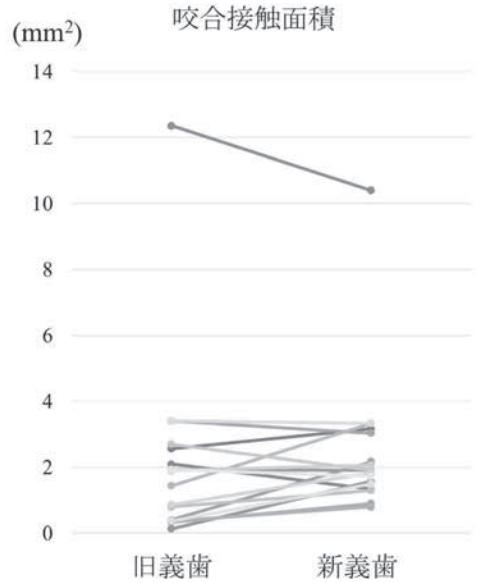


図２：咬合接触面積の OD と ND の変化を示す

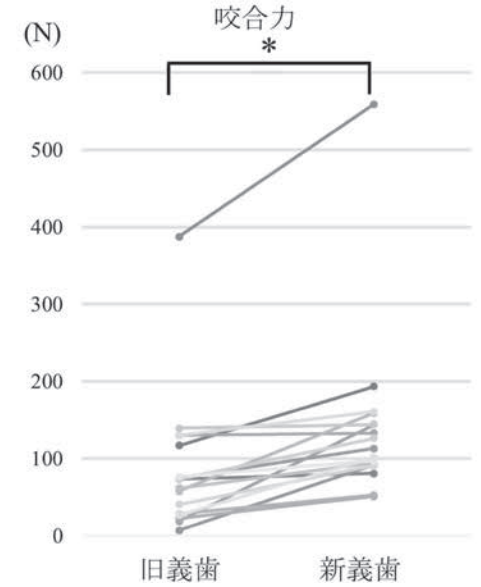


図４：咬合力の OD と ND の変化を示す

SPM Anatomy toolbox を用いて脳部位を同定した．また，咬合力の増加と相関して上昇する脳活動領域の同定を回帰分析を用いて行い，有意水準は $p<0.05$（uncorrected）とした．

結　　果

1．被験者について

研究に同意を得られた 19 名のうち，身体の中に金属や磁石が入っているもの２名を除外した 17 名（男性 4 名，女性 13 名：平均年齢 80.5 ± 6.17 歳）を被験者とした．

2．口腔機能評価について

咬合接触面積は OD1.67（0.39-2.60）mm^2，ND1.9（1.46-3.07）mm^2 で有意な差は認められなかった（図２）．咬合圧は，OD46.87（39.27-66.40）MPa，ND59.80（53.57-66.50）MPa で ND において有意に上昇した（図３）．最大咬合力は

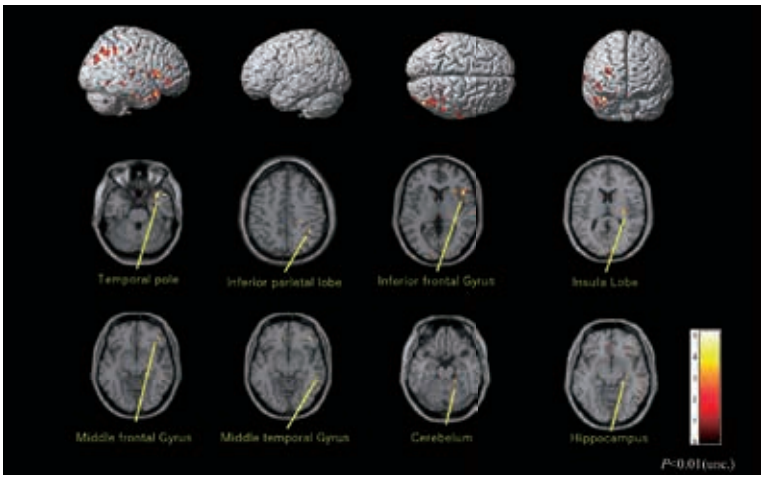


図５：OD と比較し ND において Chewing で有意に脳活動を認めた部位

表１　OD と比較し ND において Chewing で認められた脳活動部位の解剖学的位置
MNI 座標標準形の原点は（0,0,0）は前交連に位置し，x 座標の正が右半球，負が左半球，Y 座標の正が前交連よりも前方，負が後方，Z 座標の正が前交連よりも上方，負が下方を表す
BA :Brodmann 領野　t Value: 脳活動部位の画素の t 値
X,Y,Z;MNI 座標標準系 X,Y,Z 座標における位置（mm）

				Montreal Neurological Institute		
R/L	Region of Activation	BA	Maximal t Value	X	Y	Z
R	Temporal pole		5.218865871	37.5	16.5	-27
R	Inferior parietal lobule		3.192498922	39	-48	46.5
R	Inferior frontal gyrus	44	4.12494421	46.5	18	6
R	Insula lobe		4.102081299	31.5	-21	13.5
R	Middle frontal gyrus		3.832178116	33	37.5	21
R	Middle temporal gyrus		3.713159561	58.5	-36	-9
L	Middle temporal gyrus		3.360921144	-64.5	-49.5	0
R	Inferior temporal gyrus		3.6492939	49.5	0	-37.5
L	Precuneus		3.084743977	-7.5	-78	52.5
R	Cerebelum		3.47063899	21	-42	-19.5
L	Cerebelum		3.294003487	-4.5	-58.5	-40.5
R	Hippocampus		3.975032091	30	-19.5	-10.5

OD73.10（28.13-116.87）N，ND113.10（91.80-144.27）N であり ND において有意な上昇を認めた（図４）.

３．脳活動評価について

OD と比較し ND において，右側側頭極，右側下頭頂小葉，右側下前頭回，右側島，右側中前頭回，両側中側頭回，右側下側頭回，左側楔前部，小脳，右側海馬に有意な脳活動が認められた（図５，表１）.

また咬合力の増加により上昇した脳活動領域は，小脳，右側上側頭回，両側中側頭回，右側上前頭回，右側下前頭回，左側島，右側一次運動野，右側一次体性感覚野，右側被殻，両側視床，両側海馬傍回であった（図６，表２）.

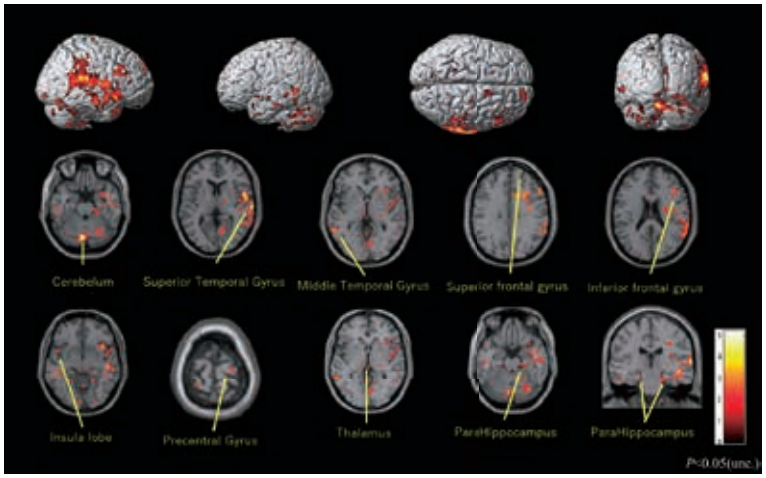


図６：咬合力と相関して上昇した脳活動部位

表２　咬合力と相関して上昇した脳活動部位の解部学的位置
MNI 座標標準形の原点は（0,0,0）は前交連に位置し，x 座標の正が右半球，負が左半球，Y 座標の正が前交連よりも前方，負が後方，Z 座標の正が前交連よりも上方，負が下方を表す
BA :Brodmann 領野　t Value: 脳活動部位の画素の t 値
X,Y,Z;MNI 座標標準系 X,Y,Z 座標における位置（mm）

				Montreal Neurological Institute		
R/L	Region of Activation	BA	Maximal t Value	X	Y	Z
L	Cerebelum		5.197848797	-4.5	-78	-24
R	Cerebelum		3.655876398	33	-72	-19.5
R	Superior temporal gyrus	22	5.144067764	67.5	-19.5	7.5
R	Middle temporal gyrus		4.797738075	48	-21	-9
L	Middle temporal gyrus		3.675244331	-58.5	-49.5	0
R	Superior frontal gyrus	9	4.255103111	21	60	31.5
R	Inferior forntal gyrus		4.016114712	37.5	19.5	25.5
L	Insula Lobe		3.057793617	-46.5	9	-7.5
R	Precentral gyrus	4	2.899827242	24	-21	76.5
R	Postcentral gyrus	3a	2.111061335	28.5	-34.5	48
R	Putamen		2.523580313	24	21	0
R	Thalamus		2.534744501	12	-10.5	7.5
L	Thalamus		2.444055319	-4.5	-21	0
R	ParaHippocampal gyrus		2.745243788	21	-22.5	-21
L	ParaHippocampal gyrus		2.208459139	-19.5	-36	-10.5

考　　察

1．口腔機能評価

可撤性義歯の機能評価には，咀嚼筋筋電図[30~33]，咀嚼能力[34, 35]，咬合力[36, 37]の測定などがある．本研究において口腔機能評価として用いた咬合力の測定は，複雑な装置を必要とせずチェアーサイドでの測定が可能であり，咬合接触面積と咬合圧の積にて算出する[38]ため，義歯治療効果や予後の評価に有用とされている．義歯装着者の口腔機能評価として有用される咀嚼筋筋電図による評価に関して，奥田は，有床義歯装着者に対し新義歯装着後の咀嚼筋筋電図の順応過程を観察した結果，義歯装着後の咀嚼筋筋電図の値が安定した推移を示し機能評価ができるまでに少なくとも新義歯装着後１週かかることを報告している[39]．本研究においても旧義歯装着時と新義歯装着直後の咀嚼筋筋電図の測定を行ったが，新義歯装着直後の筋電図は安定せず個人差があり，咀嚼筋の生理学的な変化を評価することが難しかったことから筋電図による口腔機能評価は行わなかった．個人差が生じた理由としては，新義歯装着直後の違和感や精神状態などが反映されたためと推察される．また義歯の機能評価に有用とされているグミゼリーを用いた咀嚼能力評価[40]に関して，本研究において予備実験を行ったが，被験者はグミゼリーの摂取経験が少なく，グミゼリーの咀嚼がうまくできず試験に抵抗を示す被験者が多くいた．このことから，本研究の被験者に対して咀嚼能力を客観的に測定することが困難であると判断し用いなかった．

プレスケールを用いた咬合圧，咬合接触面積，咬合力を測定した結果，旧義歯装着時と比較し新義歯装着時において咬合圧ならびに咬合力の有意な上昇を認めた．本研究の被験者が使用していた旧義歯は，「不適切・著しく不適切」と診断され，主に顎堤粘膜と義歯との適合不良，義歯床形態不良，人工歯の咬耗などが観察された．これらの問題点を解決した新義歯を装着し顎堤粘膜と義歯との適合状態が改善することで，顎堤粘膜と義歯にかかる圧が上昇し，咬合圧測定フィルムにかかる圧が旧義歯装着時と比較し新義歯装着時おいて上昇したためと考えられる．咬合接触面積に関しては，旧義歯装着時において，上下顎全部床義歯の人工歯の咬耗により人工歯の咬合接触面積が大きくなっていた．これは，全部床義歯装着者の咬合接触面積値は義歯装着直後から義歯調整を繰り返すことで増加するという報告[41]に一致し，新義歯装着時は装着直後で咬耗もなく，調整回数も少ないことで咬合接触面積が小さかったと考えられ，新義歯装着時と旧義歯装着時において有意差が認められなかったと推察する．以上のことから，旧義歯装着時と比較し新義歯装着時において適合状態，義歯床形態，咬合の改善が反映され咬合力の上昇が認められたことから，本研究において義歯の客観的評価を行えたと考える．

2．脳活動評価

非侵襲的な脳機能計測方法には，機能的磁気共鳴画像（functional Magnetic Imaging: f MRI），陽電子断層画像（Positron Emission Tomography: PET），近赤外分光法（Near Infra-Red Spectroscopy: NIRS），脳波（Electroencephalography: EEG），脳磁波（Magnetoencephalography: MEG）などがある．f MRI は他の計測と比較し脳表から脳深部まで高い空間分解能をもつことが特徴であり[42]，血流変化に基づく脳活動を計測する f MRI を用いた研究が数多く報告され，その手法は確立されている[17~19,26]．本研究においても，咬合力の増加によって賦活される脳部位を全脳領域で観察する必要があったため，f MRI を用いた検討を行った．f MRI の撮像時に関し，体位が水平位であり，日常の咀嚼時と撮像時の体位が異なるという問題がある．体位に関しては，水平位においても最大咬合力が変化しない[43]という過去の報告があること，予備実験において水平位と座位における最大咬合力に変化がなかったことから，水平位での fMRI 撮像は，咬合力に影

響を及ぼさないと考えられる．咀嚼と脳活動に関して調査した過去の研究において，Onozukaらは，1.5 T f MRIを用いて咀嚼と脳活動の相互作用を調査した結果，咀嚼は感覚運動皮質，補足運動野，島，視床，小脳の脳活動を上昇させること[44]や，年齢別に脳活動を観察しても，両側感覚運動皮質，補足運動野，島，視床ならびに右側前頭前野の脳活動を上昇させると報告している[18]．Hiranoらは，健常者有歯顎者33名に対し，3 T f MRIを用い無味無臭ガムを咀嚼させ脳活動を観察した．その結果，咀嚼は右側前頭皮質，楔前部，視床，海馬ならびに下頭頂葉の賦活をさせ，前頭前野の神経ネットワークに影響を及ぼすことで認知機能を向上させると報告している[17]．またChoiらは，8名の健常有歯顎者に対し，1.5 T f MRIを用い無味無臭ガムを咀嚼させ内側頭葉における脳活動を観察した．その結果，海馬，嗅内皮質，海馬傍回の脳活動を認め，咀嚼が記憶に関わる内側頭葉を効果的に刺激することを示唆している[12]．これらの過去の報告により，f MRIを用いて咀嚼運動による脳活動を脳深部まで評価することは可能であることがわかる．また本研究では旧義歯装着時と比較し新義歯装着時において，側頭極，下頭頂小葉，下前頭回，島，小脳，海馬に有意な脳活動が認められ，1.5 T，3Tを用いた過去の研究と一致した結果が得られた．したがって本研究で用いた7Tによる手法は咀嚼による脳活動を捉えることができたと考えられる．

3．口腔機能の変化が脳活動に及ぼす影響について

咀嚼運動は，中枢神経系によりコントロールされており，年齢や口腔内状態，食形態などが感覚のフィードバックに大きく影響することが報告されている[45]．また咀嚼運動による刺激は中枢神経に影響を与え，特に海馬の機能の維持に関わるとの報告もある[46]．本研究では，旧義歯装着時と比較し新義歯装着時において，Chewing時に右側側頭極，右側下頭頂小葉，右側下前頭回，右側島，右側中前頭回，両側中側頭回，右側下側頭回，左側楔前部，小脳，右側海馬の有意な脳活動の上昇が認められた．これらの部位は，新義歯装着により，口腔粘膜，咀嚼筋筋活動量，咀嚼スピード，咬合高径，義歯床形態など様々な因子が脳活動に影響を与えた可能性があり，新義歯装着時においてChewing時に有意に上昇した脳部位は，多岐にわたる神経伝達経路によって活動していると考えられる．本研究の神経伝達経路に関し，被験者がChewing開始の指示情報を聴覚情報として入力し，その情報が一次体性感覚野から頭頂葉連合野，下頭頂小葉を経て総合的に認知する．その後，前頭連合野においてTaskを試行するための判断が行われ，感覚連合野と運動関連領域と結びつきがある中前頭回において感覚情報に基づいた運動調整が行われる[47]．高次運動野や一次運動野に随意的な咀嚼運動を行う指令が送られると同時に被殻や小脳からの咀嚼運動の調整も行われ，またChewingの運動により義歯からの口腔粘膜への感覚や咀嚼筋からの感覚情報が島や視床を介して中枢にフィードバックされ一連の咀嚼運動に関わっていることが考えられる[48]．本研究では旧義歯装着時と比較し新義歯装着時において粘膜，骨ならびに咀嚼筋などからの感覚情報のフィードバックが増大し，前述の神経伝達経路を経由することにより，脳活動の上昇が認められたと推察できる．また認知機能や記憶に関与する脳領域に関して，海馬や海馬傍回の脳活動は，咀嚼運動により生じた感覚情報が感覚を統合する前頭葉もしくは嗅内皮質に入力され海馬へ伝達された可能性が考えられる[21]．さらに海馬から嗅内野を介して下側頭回，意味記憶や物体認知に影響および視覚的記憶を担う側頭極，認知・記憶に関与する前頭前野での活動の上昇を認めたこと，アルツハイマー病での脳血流量の低下が初期に認められる[49]楔前部においても脳活動の上昇が認められたことから，新義歯装着により認知機能に関与する脳領域の活動を上昇させることが明らかとなった．

咬合力の増加と相関して小脳，右側上側頭回，

両側中側頭回，右側上前頭回，右側下前頭回，左側島，右側一次運動野，右側一次体性感覚野，右側被殻，両側視床，両側海馬傍回の脳活動の上昇が認められた．本研究では，咬合力の変位量と脳活動の上昇の相関を評価することで，新義歯装着による被験者の主観的感覚，咀嚼スピードや顎運動などの変化の要因を排除して，咬合力の上昇が影響を及ぼす脳部位の同定が可能となった．以前の研究においても口腔機能と認知機能が関連する神経ネットワークについては明らかになっておらず不明な点は多いが，本研究の結果は旧義歯と比較し新義歯装着時において，咬合力の有意な上昇により義歯床を介し上下顎顎堤粘膜への粘膜感覚が三叉神経，三叉神経節，三叉神経主知覚核，視床，前頭前野，海馬傍回を経由して上昇したためと考えられる．

以上により，本研究において，上下顎全部床義歯装着者の咬合力が上昇した場合，認知機能や記憶に関与する前頭葉ならびに海馬傍回の脳活動を上昇させることが明らかとなった．このことにより，脳血流量が認知機能に与える影響についての過去の報告[15]と同様に，咬合力の増加は前頭葉が関与する判断，思考，注意などの高次脳機能や海馬，海馬傍回が関与する記憶に関して影響を与える可能性が示唆された．

しかし，新義歯装着による口腔領域から中枢に伝達された刺激変化の生理学的要因に関して詳細は明らかではない．また口腔機能の向上と脳活動の上昇による認知機能への影響を明らかにするためには脳活動領域の神経伝達経路や新義歯装着前後の前頭葉と海馬の認知機能評価を経時的に評価する必要があり，今後の検討課題となった．

結　　論

本研究では，無歯顎高齢者に対し義歯による補綴治療を行い，咬合力の増加が影響を及ぼす脳領域の同定をすることによって，以下の結論を得た．

1．上下顎全部床義歯装着において不適切な義歯の装着時よりも適正な義歯を装着することで咬合力の上昇を認めた．

2．上下顎全部床義歯装着高齢者において，咬合力の上昇は小脳，右側上側頭回，両側中側頭回，右側上前頭回，右側下前頭回，左側島，右側一次運動野，右側一次体性感覚野，右側視床，海馬傍回の認知機能や記憶に関与する領域を含めた脳活動を上昇させることが明らかとなった．

上記より，無歯顎高齢者に対し義歯治療による咬合力の上昇は，認知機能や記憶に関与する前頭葉ならびに海馬傍回の脳活動を上昇させ，脳活動に伴う脳血流の上昇の観点から前頭葉と海馬傍回の機能を維持できる可能性が示唆された．

謝　　辞

稿を終えるにあたり，終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜りました補綴・インプラント学講座近藤教授に深謝申し上げます．また，種々のご協力をいただきました補綴・インプラント学講座小林琢也准教授，諸先生方，ならびに岩手医科大学超高磁場 MRI 診断・病態研究部門佐々木真理教授および同講座の先生方に心より御礼申し上げます．

利益相反について

本研究において，開示すべき利益相反はない．

文　　献

1）World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015（参照 2017-05-03）.
2）Jorm, A.F., C.M. van Duijn, V. Chandra, L. Fratiglioni, A.B. Graves, A. Heyman, E. Kokmen, K. Kondo, J.A. Mortimer, W.A. Rocca, S.L. Shalat, H. Soininen: Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int. J. Epidemiol., 20: S43-7, 1991.
3）Biessels, G.J., F.E. De Leeuw, J. Lindeboom, F. Barkhof, and P. Scheltens: Increased cortical atrophy in patients with Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 77: 304-307, 2006.
4）Rusanen, M., M. Kivipelto, C.P. Quesenberry, Jr., J.

Zhou, and R.A. Whitmer: Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. Arch. Intern. Med., 171: 333-339, 2011.
5) Mielke, M.M., R.O. Roberts, R. Savica, R. Cha, D.I. Drubach, T. Christianson, V.S. Pankratz, Y.E. Geda, M.M. Machulda, R.J. Ivnik, D.S. Knopman, B.F. Boeve, W.A. Rocca, and R.C. Petersen: Assessing the temporal relationship between cognition and gait: slow gait predicts cognitive decline in the Mayo Clinic Study of Aging. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci., 68: 929-937, 2013.
6) Burdette, J.H., P.J. Laurienti, M.A. Espeland, A. Morgan, Q. Telesford, C.D. Vechlekar, S. Hayasaka, J.M. Jennings, J.A. Katula, R.A. Kraft, and W.J. Rejeski: Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. Front. Aging Neurosci., 2: 23, 2010.
7) Erickson, K.I., C.A. Raji, O.L. Lopez, J.T. Becker, C. Rosano, A.B. Newman, H.M. Gach, P.M. Thompson, A.J. Ho, and L.H. Kuller: Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. Neurology, 75: 1415-1422, 2010.
8) Zagaar, M., A. Dao, A. Levine, I. Alhaider, and K. Alkadhi: Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. Sleep, 36: 751-761, 2013.
9) Erickson, K.I., M.W. Voss, R.S. Prakash, C. Basak, A. Szabo, L. Chaddock, J.S. Kim, S. Heo, H. Alves, S.M. White, T.R. Wojcicki, E. Mailey, V.J. Vieira, S.A. Martin, B.D. Pence, J.A. Woods, E. McAuley, and A.F. Kramer: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 108: 3017-3022, 2011.
10) Bridle, C., K. Spanjers, S. Patel, N.M. Atherton, and S.E. Lamb: Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br. J. Psychiatry, 201: 180-185, 2012.
11) Hirano, Y., Obata, T., Takahashi, H., Tachibana, A., Kuroiwa, D., Takahashi, D., Ikehira, H., and Onozuka, M.: Effects of chewing on cognitive processing speed. Brain. Cogn., 81: 376-381, 2013.
12) Choi, Y.H., W.H. Jang, S.U. Im, K.B. Song, H.K. Lee, H.D. Lee, Y.S. Seo, and S.H. Jang: The brain activation pattern of the medial temporal lobe during chewing gum: a functional MRI study. Neural Regen. Res., 12: 812-814, 2017.
13) Ainslie, P.N., J.D. Cotter, K.P. George, S. Lucas, C. Murrell, R. Shave, K.N. Thomas, M.J. Williams, and G. Atkinson: Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. J. Physiol., 586: 4005-4010, 2008.
14) Kety, S.S.: Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. J. Chronic Dis., 3: 478-486, 1956.
15) Rhyu, I.J., J.A. Bytheway, S.J. Kohler, H. Lange, K.J. Lee, J. Boklewski, K. McCormick, N.I. Williams, G.B. Stanton, W.T. Greenough, and J.L. Cameron: Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. Neuroscience, 167: 1239-1248, 2010.
16) Banu, R.F., P.T. Veeravalli, and V.A. Kumar: Comparative Evaluation of Changes in Brain Activity and Cognitive Function of Edentulous Patients, with Dentures and Two-Implant Supported Mandibular Overdenture-Pilot Study. Clin. Implant Dent. Relat. Res., 18: 580-587, 2016.
17) Hirano, Y., Obata, T., Kashikura, K., Nonaka, H., Tachibana, A., Ikehira, H., and Onozuka, M.: Effects of chewing in working memory processing. Neurosci. Lett., 436: 189-192, 2008.
18) Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., Hirano, Y., Niwa, M., Nishiyama, K., and Saito, S.: Age-related changes in brain regional activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J. Dent. Res., 82: 657-660, 2003.
19) Yan, C., L. Ye, J. Zhen, L. Ke, and L. Gang: Neuroplasticity of edentulous patients with implant-supported full dentures. Eur. J. Oral Sci., 116: 387-393, 2008.
20) Kobayashi, T., Kubota, M., Takahashi, T., Nakasato, A., Nomura, T., Furuya, J., Kondo, H.: Effects of tooth loss on higher brain function: a voxel-based morphometry study. J. Prosthodont. Res.
21) Ono, Y., Yamamoto,T., Kubo, K. Y., and Onozuka, M.: Occlusion and brain function: mastication as a prevention of cognitive dysfunction. J. Oral Rehabil., 37: 624-640, 2010.
22) Hosoi, T., Morokuma, M., Shibuya, N., and Yoneyama, Y.: Influence of denture treatment on brain function activity. Japanese Dental Science Review, 47: 56-66, 2011.
23) Kothari, M., L. Baad-Hansen, and P. Svensson: Bilateral sensory deprivation of trigeminal afferent fibres on corticomotor control of human tongue musculature: a preliminary study. J. Oral Rehabil., 43: 656-61, 2016.
24) 山脇正永 : fNIRS を用いた嚥下関連運動時の脳機能解析 . 耳鼻と臨床 , 52: S270-S275, 2006.
25) Shoi, K., Fueki, K., Usui, N., Taira, M., and Wakabayashi, N.: Influence of posterior dental arch length on brain activity during chewing in patients with mandibular distal extension removable partial dentures. J. Oral Rehabil., 41: 486-495, 2014.
26) Kimoto, K., Ono, Y., Tachibana, A., Hirano, Y., Otsuka, T., Ohno, A., Yamaya, K., Obata, T., and Onozuka, M.: Chewing-induced regional brain activity in edentulous patients who received man-

dibular implant-supported overdentures: a preliminary report. J. Prosthodont. Res., 55: 89-97, 2011.
27）村岡宏裕 , 田中達朗 , 久保田浩三 , 森本泰宏 , 横田誠 : 歯周基本治療により咬合状態が改善し脳活性を認めた症例　Functional MRI による解析を用いて . 日本歯周病学会会誌 , 50: 121-128, 2008.
28）Kamer, A.R., E. Pirraglia, W. Tsui, H. Rusinek, S. Vallabhajosula, L. Mosconi, L. Yi, P. McHugh, R.G. Craig, S. Svetcov, R. Linker, C. Shi, L. Glodzik, S. Williams, P. Corby, D. Saxena, and M.J. de Leon: Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly. Neurobiol. Aging., 36: 627-633, 2015.
29）Takeshita, H., Ikebe, K., Gondo, Y., Inagaki, H., Masui, Y., Inomata, C., Mihara, Y., Uota, M., Matsuda, K., Kamide, K., Takahashi, R., Arai, Y., and Maeda, Y.: Association of Occlusal Force with Cognition in Independent Older Japanese People. JDR Clinical & Translational Research, 1: 69-76, 2016.
30）Pisani, M.X., A.L. Segundo, V.M. Leite, R.F. de Souza, M.A. da Silva, and C.H. da Silva: Electromyography of masticatory muscles after denture relining with soft and hard denture liners. J. Oral Sci., 55: 217-224, 2013.
31）Michman, J. and A. Langer: Clinical and electromyographic observations during adjustment to complete dentures. J. Prosthet. Dent., 19: 252-262, 1968.
32）Akagawa, Y., Okane, H., Kondo, N., Tsuga, K., and Tsuru, H.: Comparative evaluation of chewing function with removable partial dentures and fixed prostheses supported by the single-crystal sapphire implant in the Kennedy Class II partially edentulous mandible. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 4: 205-210, 1989.
33）Tallgren, A., S. Holden, B.R. Lang, and M.M. Ash, Jr.: Jaw muscle activity in complete denture wearers--a longitudinal electromyographic study. J. Prosthet. Dent., 44: p. 123-32, 1980.
34）Geertman, M.E., A.P. Slagter, M.A. van Waas, and W. Kalk: Comminution of food with mandibular implant-retained overdentures. J. Dent. Res., 73: 1858-1864, 1994.
35）Kapur, K.K.: A clinical evaluation of denture adhesives. J. Prosthet. Dent., 18: 550-558, 1967.
36）Haraldson, T., U. Karlsson, and G.E. Carlsson: Bite force and oral function in complete denture wearers. J. Oral Rehabil., 6: 41-48, 1979.
37）Okuma, K., Hirano, S., and Hayakawa, I.: Occlusal pressure pattern analysis of complete dentures for evaluation of occlusal adjustment. J. Med. Dent. Sci., 51: 197-203, 2004.
38）瀬戸秀洋 , 高場雅之 , 新谷明幸 , 菅沼岳史 , 船登雅彦 , 胡書海 , 古屋良一 , 川和忠治 : 画像解析による感圧シートの基礎的性質の検討 . 昭和歯学会雑誌 , 24: 369-372, 2004.
39）奥田啓之 : 有床義歯装着後の咀嚼筋活動からみた順応過程に関する研究 . 歯科医学 , 58: 93-109, 1995.
40）千綿一郎 , 志賀博 , 小林義典 : 咀嚼運動の機能的分析　安定性の評価のための被験食品の検索 . 日本補綴歯科学会雑誌 , 42: 857-866, 1998.
41）大熊健司 , 平野滋三 , 早川巌 : T- スキャン II の臨床応用に関する研究　全部床義歯の咬合接触の評価における有用性 . 口腔病学会雑誌 , 69: 277-284, 2002.
42）Logothetis, N.K.: What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature, 453: 869-878, 2008.
43）土田幸弘 : 頭位の変化が咀嚼筋の随意収縮活動に及ぼす影響について . 日本補綴歯科学会雑誌 , 35: 89-102, 1991.
44）Onozuka, M., Fujita, M., Watanabe, K., Hirano, Y., Niwa, M., Nishiyama, K., and Saito, S.: Mapping brain region activity during chewing: a functional magnetic resonance imaging study. J. Dent. Res., 81: 743-746, 2002.
45）Lund, J.P.: Mastication and its control by the brain stem. Crit. Rev. Oral Biol. Med., 2: 33-64, 1991.
46）Chen, H., M. Iinuma, M. Onozuka, and K.Y. Kubo: Chewing Maintains Hippocampus-Dependent Cognitive Function. Int. J. Med. Sci., 12: 502-509, 2015.
47）Miller, E.K. and J.D. Cohen: An integrative theory of prefrontal cortex function. Annu. Rev. Neurosci., 24: 167-202, 2001.
48）Ettlin, D.A., H. Zhang, K. Lutz, T. Jarmann, D. Meier, L.M. Gallo, L. Jancke, and S. Palla: Cortical activation resulting from painless vibrotactile dental stimulation measured by functional magnetic resonance imaging（FMRI）. J. Dent. Res., 83: 757-761, 2004.
49）Cavanna, A.E. and M.R. Trimble: The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. Brain, 129: 564-583, 2006.

The effect of bite force improvement on brain activity with denture treatment : objective evaluation with 7T f MRI

Ayaka NAKASATO
Department of Prosthodontics and Oral Implantology, School of Dentistry, Iwate Medical University
(Chief: Prof. Hisatomo KONDO)
[Received : December 8 2017 : Accepted : January 10 2018]

Abstract

The purpose of the present study was to evaluate the effect of bite force improvement after denture treatment on brain activity in elderly edentulous people.

Subjects were edentulous patients aged 65 and older, who visited the Iwate Medical University Hospital Dental Center with a chief complaint of inconvenience of their complete dentures (Old dentures). Seventeen subjects were judged to need new complete dentures by a prosthodontist were included in this study. After the evaluation, the prosthodontist made new dentures. Oral function was evaluated by bite force and brain activity was examined with f MRI. The task paradigm for f MRI was an alternation between 30 seconds of chewing gum and 30 seconds of rest, and the procedure was repeated three times in each scanning session. The old denture (OD) condition and the new denture (ND) condition were compared.

Both bite force and brain activity with the ND were significantly increased compared with OD. Chewing gum was associated with activity in the temporal pole, inferior parietal lobe, frontal lobe, insula lobe, temporal lobe, hippocampus, precuneus and cerebellum. Bite force was associated with activity in the cerebellum, temporal lobe, frontal lobe, insula lobe, precentral gyrus, postcentral gyrus, putamen, thalamus and parahippocampus gyrus.

In edentulous elderly people, bite force improvement was associated with higher brain activity in the frontal lobe and parahippocampus gyrus, and thus might contribute to maintain cognitive function.

Key words : fMRI, bite force, complete denture, edentulous