

## 近赤外線口腔内照射による大脳皮質賦活化の検討 —唾液分泌量との関連—

坂口 和歌子<sup>1)</sup> 大塚 剛郎<sup>2)</sup> 淵田 慎也<sup>3)</sup>  
猿田 樹理<sup>3)</sup> 槻木 恵一<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup>神奈川歯科大学病理・組織形態学講座環境病理学分野 (主任 槻木恵一)

<sup>2)</sup>神奈川歯科大学歯学部

<sup>3)</sup>神奈川歯科大学教育企画部

(受付: 2021年7月30日, 受理: 2021年9月10日)

### Cerebral Cortex Activation by Near-Infrared Oral Irradiation

Wakako SAKAGUCHI<sup>1)</sup>, Takeru OTSUKA<sup>2)</sup>, Shinya FUCHIDA<sup>3)</sup>,  
Juri SARUTA<sup>3)</sup> and Keiichi TSUKINOKI<sup>\*1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Environmental Pathology, Kanagawa Dental University, 82 Inaoka-cho, Yokosuka,  
Kanagawa 238-8580 Japan

<sup>2)</sup>Department of Dentistry, Kanagawa Dental University, 82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa 238-8580 Japan

<sup>3)</sup>Department of Education Planning, Kanagawa Dental University, 82 Inaoka-cho, Yokosuka, Kanagawa 238-8580 Japan

#### Abstract

Near-infrared light, which has a shorter wavelength than far-infrared light, is used in a variety of fields from daily life to medicine. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a simple and non-invasive technique to view the activation reactivity of the cortical network. NIRS supports psychological and mental functions by measuring hemoglobin around the cerebral cortex under the head with near-infrared light. The right hemisphere of the cerebral cortex is associated with intuitive understanding, computational ability, and many other cognitive functions, while the left hemisphere is associated with motor and sensory perception and language comprehension. In this study, we measured brain activity using NIRS and experimentally verified whether brain activity is accelerated by irradiating the muscles around the oral cavity with a device that uses near-infrared light. We also compared the change in saliva volume before and after the irradiation. We found that irradiating the oral cavity with near-infrared light significantly increased the cerebral cortical blood flow and cerebral oxygen saturation level (n=11, p<0.05). Furthermore, when the amount of saliva before and after the experiment was compared, it was found that the amount of saliva increased after irradiation. These results suggest that irradiating the oral cavity with near-infrared radiation improves blood flow in the muscles around the oral cavity, activates the cerebral cortex, and affects the salivary glands. This result was thought to be due to the activity of the brain's neural activity and the corresponding increase in the local blood flow and blood volume in the brain. It was suggested that the continuation of such functional oral care may lead to factors that prolong healthy life.

\*責任著者連絡先: 〒238-8580 神奈川県横須賀市稲岡町82番地  
神奈川歯科大学病理・組織形態学講座環境病理学分野  
槻木恵一

TEL&FAX: 046-822-9537 e-mail: tsukinoki@kdu.ac.jp

## 緒 言

可視波長域に対し、波長の長い領域を赤外線波長域といい、赤外線は波長域により、近赤外線、中赤外線、遠赤外線に分類されている<sup>1)</sup>。近赤外線は700-2,500 nm、中赤外線は3,000-4,000 nm、遠赤外線は4,000-10,000,000 nmとされている<sup>2)</sup>。近赤外線は食品や医薬品の非破壊検査<sup>3)</sup>、近赤外線カメラによるセキュリティや生体内物質を可視化するバイオイメージング、テレビやエア・コンディショナーのリモコンなど生物学、医学、薬学だけでなく我々の生活に至るまで様々な分野で活用されている<sup>4)</sup>。近赤外線はヒトの体内を通り、ヘモグロビンにより吸収され、酸素と結合した酸化ヘモグロビン (OXHb) と結合していない脱酸化ヘモグロビン (DXHb) では吸収のされ方が波長に応じて異なる<sup>5)</sup>。医療の分野で使用されているパルスオキシメータは近赤外線を用いており、指を通過する近赤外線を捉えて、動脈血の酸素飽和度を測定している<sup>5,6)</sup>。また、正常細胞や組織を傷害することなく、選択的に癌細胞のみに傷害を与えることができる近赤外線を用いた特異的な癌治療法として近赤外光線免疫療法 (Near Infrared Photoimmunotherapy: NiR-PIT) が2011年にMitsunagaらによって発表された<sup>7)</sup>。現在、乳癌や大腸癌、胃癌などで治療効果が証明され、頭頸部癌や隣臓癌での応用でも研究が進んでいる<sup>8)</sup>。さらに、近赤外線の臨床応用として近赤外線スペクトロスコーピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) が挙げられる。NIRSは、近赤外線が生体を通過する際にヘモグロビンにより吸収されることを利用して、生体の血液量を非侵襲的に測定することができる。また、近赤外光のうち波長700-1,000 nmのものは、骨を含む生体組織を0.1%程度通過し、ヘモグロビンに吸収される<sup>9)</sup>。神経細胞活動が亢進すると、組織の酸素消費、糖代謝が増加し、頭皮の下およそ2~3 cmの領域で生体内を散乱し、頭皮上の3 cm程度の距離にある入射プローブと検出プローブが、通過した近赤外線光を捉え、組織内で散乱・吸収を繰り返され、脳血流量の増加が生じる<sup>10,11)</sup>。頭皮の下2~3 cmには大脳皮質があり、おもに大脳皮質のヘモグロビン濃度を測定することで心理・精神機能を支えている大脳皮質の神経ネットワークの賦活反応性を非侵襲的、簡便に捉えられ、またリラックスした自然な状態の被験者の状態を捉えられる<sup>12)</sup>。反面、核磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging: MRI) や陽電子放出断層撮影 (Positron emission tomography: PET) などと比べると、空間分解能が低い、脳深部構造を検討できないという点でNIRSが劣る。脳の神経活動が増加

することで血管が拡張し、動脈血による酸素供給量が局所での酸素消費量を上回ることで、脳活動が生じている部位ではOXHb濃度が増大し、DXHb濃度が減少する<sup>13)</sup>。これは、脳の局所的な神経活動が増加することで血管が拡張し、動脈血による酸素供給量が局所での酸素消費量を上回るためと考えられている<sup>9)</sup>。

近年、超高齢社会を迎え、口腔の健康が口腔の疾病予防だけではなく、全身の健康や介護予防、認知症予防などにも寄与することが明らかになってきた。これまでに、咀嚼運動と認知レベルとの関連を示唆する報告<sup>14)</sup>や、歯肉マッサージによる大脳前頭前野の活性化について報告がされてきている<sup>15)</sup>。今回、NIRSと同じ近赤外線を使用した機器を口腔周囲筋に照射することで、脳活動量が増加し、唾液量にも変化がみられたら、嚥下機能低下予防など介護予防へ繋げられる研究になるのではないかとという仮説を立てた。近赤外線口腔内照射により大脳皮質の活動は増加するのか、NIRSを用いて測定を行い、それにより唾液量も増加するのかについても実験的に検討したので報告する。

## 実験対象および方法

### 1. 対象

平均年齢  $43.8 \pm 6.2$  歳の健常成人男女 (男性: 女性 = 6: 5) 計 11 名を対象とした。被験者は神奈川歯科大学の職員、大学院生の中から研究の協力に応じてくれた方から無作為に選出した。なお、本研究は神奈川歯科大学研究倫理審査委員会 (No. 712) の承認を得て、被験者にも書面にて同意をもらい行った。

### 2. 方法

#### 1) 被験者の状況

年齢、性別、投薬状況、口腔乾燥の状況などアンケート調査を処置終了後に行った。被験者は全身疾患や歯周病などの口腔内疾患も認めず、全員非喫煙者だった。また、花粉症治療薬として抗アレルギー薬を服用している被験者が 11 人中 2 人いた。

#### 2) 唾液採取法

課題前後に各 2 分間口腔内に専用ワッテを含んでもらい安静時唾液を採取した。唾液採取には Salivette (SARSTEDT 社、ドイツ) を使用した。唾液採取の間隔は 30 分以上あけて行った。唾液採取後、ワッテを  $4^{\circ}\text{C}$ 、1700 rpm で 10 分間遠心機にかけ、重量を測定した。

#### 3) 超音波、近赤外線による歯肉マッサージ法

①超音波による歯肉マッサージ、②近赤外線の口腔内照射、③超音波による歯肉マッサージと近赤外線による口腔内照射の順番で課題を被験者自身が行った。

上下顎左右頬側歯肉と頬粘膜を 1 分ずつ 1 モード計

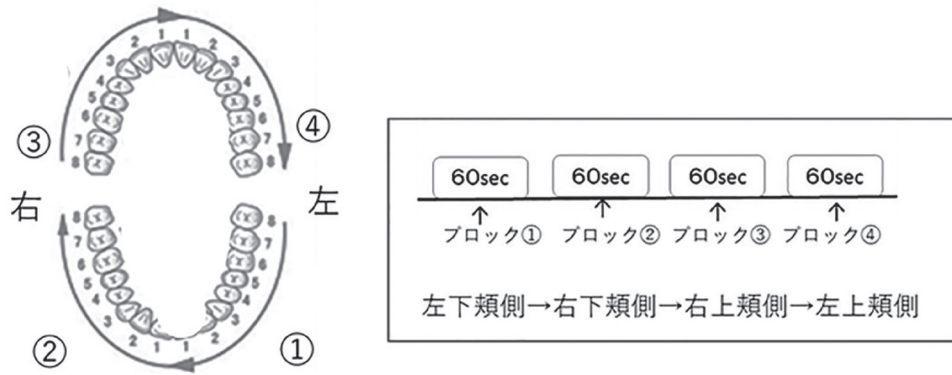


図1a ①から④の4つのブロックに分け、各ブロック60秒ずつ作業を行った。

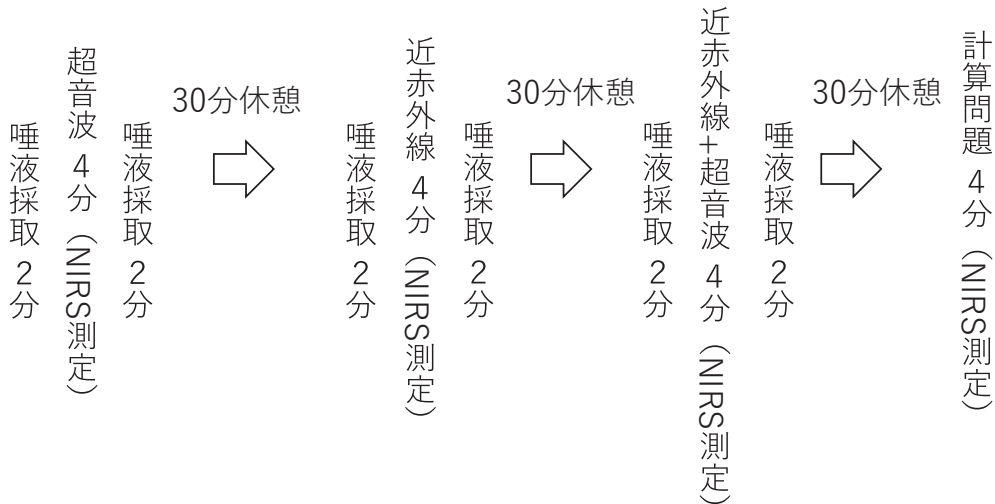


図1b 超音波、近赤外線、近赤外線と超音波、計算の順に行い、それぞれの課題前と課題後唾液を採取し30分置き、次の課題を行った。課題の間は、NIRSを装着し、計測した。

4分行った後(図1a), ④簡単な計算問題45問を解いた。それぞれの課題の間は30分休憩した(図1b)。明るい静かな環境下で、会話をせず、課題の最中はできるだけ外の景色を見るように促してリラックスして行った。また、背もたれの安定した椅子に座ってもらい、頭をできるだけ動かさないよう指示した。

超音波による歯肉マッサージ、近赤外線の照射はサリオラ・ボーテ(美容機器、トラストレックス社、大阪、日本)を使用した(図2)。①から③のモードの異なる3つの機器を使用し、超音波もしくは近赤外線、そして近赤外線と超音波の両方が出力されるため、被験者自身が口腔内で機器を動かし、照射する部位、歯肉マッサージをする部位を移動した。超音波のモードでは、振動エネルギーにより熱エネルギーに変換される構造になっており、主に辺縁歯肉をマッサージし

た。

#### 4) 脳血流量の測定

①から④の課題を行う間、被験者の前額部にNIRSを装着して行い、大脳皮質の酸素化ヘモグロビン(OXHb)および筋組織酸素飽和度(STO2)を計測できるBrain-NIRS System Hb13(非医療機器、株式会社アステム、神奈川、日本)を使用した(図3)。NIRSは、近赤外光を用いており、皮膚、筋組織、頭骨、髄液、脳組織のように組織が多層に介在していても、散乱がある媒質中の光強度の変化を表す拡張ランバート・ピア則(MLB則)に基づいて内部のヘモグロビン濃度変化を算出できる特徴を持つ<sup>16)</sup>。生体表面に貼付したセンサーヘッドはLEDから波長の異なる2つの近赤外光を照射し、生体内部を透過してきた光を受光素子で検出することで、生体組織中の酸素濃度を非侵襲



図2 サリオーラボーテ（トラストレックス社，大阪，日本）を使用して行った。

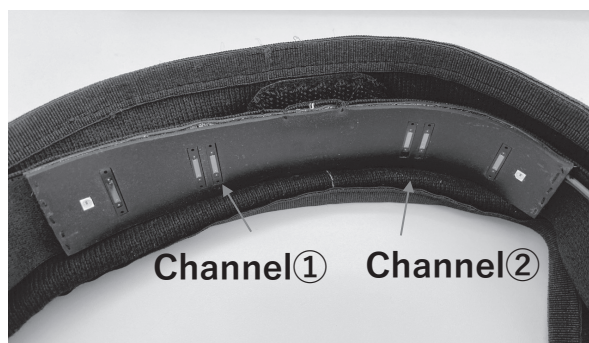


図3 NIRSはHb13（株式会社アステム，神奈川，日本）を用いた。ワイヤレスで2チャンネルが内蔵されており，前頭前野部に装着し計測した。

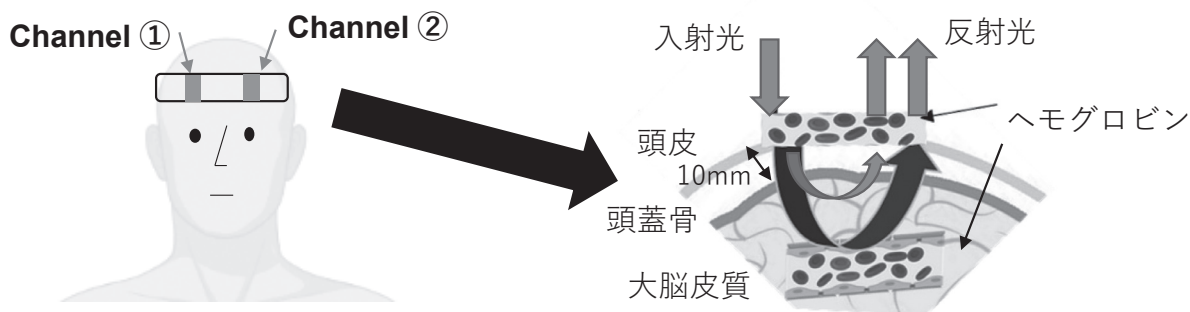


図4 NIRS計測における近赤外線光の検出。頭表に装着した送光部から近赤外線光を照射し入射した光は吸収と散乱を受けながら，頭皮，頭蓋骨，髄液，大脳皮質へ達する。その後，反射光として受光部へ戻り計測される。

的に計測する（図4）。

### 3. 統計解析

課題前の超音波のみ，近赤外線のみ，超音波＋近赤外線，計算それぞれのOXHb左右平均値，および課題前後のOXHb左右平均値の変化量を算出し，Kolmogorov-Smirnov検定を用いて正規性の検定を行った。正規性を確認した上で，Welchの一元配置分散分析を行い，有意差が認められたものに対してBonferroni法による多重比較を行った。また，課題

前後の唾液量はKolmogorov-Smirnov検定を用いて正規性を確認した上で，対応のあるt検定にて比較した。有意水準は危険率5%とした。統計解析にはIBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, Armonk, NY, USA)を使用した。

## 結 果

### 1. アンケート結果

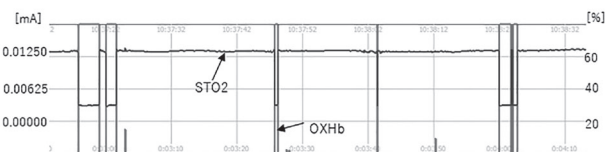
アンケートの集計結果，「日常口渇を感じるものが

表 1 アンケート結果

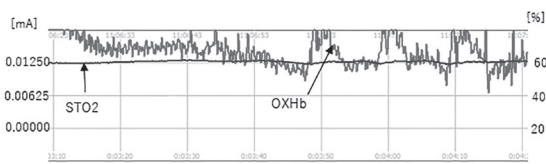
日常、口渇を感じることはありますか？	ある	27.30%	ない	72.70%
ある場合、どんな時に感じますか？	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲酒した翌朝</li> <li>・ 工作中</li> <li>・ 集中しているとき</li> <li>・ 3時間以上飲食しないとき</li> </ul>			
使用後唾液がでた感覚はありましたか？	ある	81.80%	ない	18.20%
①～③どれが一番唾液が出ると感じましたか？	①超音波		9.00%	
	②近赤外線		27.30%	
	③超音波+近赤外線		36.40%	
	どれでもない		27.30%	
リラックス効果があると感じましたか？	ある	36.40%	ない	63.60%
①～③どれがリラックス効果があると感じましたか？	①超音波			
	②近赤外線			
	③超音波+近赤外線		100.00%	
	どれでもない			

アンケート結果。年齢もあり、日常口渇を感じるヒトは27.3%と少なかったが、超音波によるマッサージ、近赤外線照射後は81.8%のヒトが唾液が出たと感じていた。

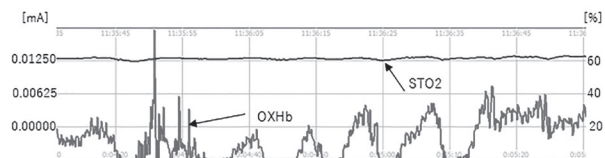
a. 超音波



b. 近赤外線



c. 近赤外線+超音波



d. 計算



図5 NIRSによって得られた波形を示す。a. 超音波による歯肉マッサージによる波形, b. 近赤外線の口腔内照射による波形, c. 超音波による歯肉マッサージおよび近赤外線の口腔内照射による波形, d. 計算問題解答時の波形。bの近赤外線照射時がOXHbは常に増加していた。dの計算問題解答時は波形に増減が認められた。

ある」と回答したヒトは、27.3%と少なかった。そのなかで、「どのようなときに口渇を感じるか」という質問に対し、「飲酒した翌朝」、「何かに集中しているとき」などが多かった。ほとんどの場合が、対処法として「飲水する」と回答していた。

また、「この機器を使用して唾液が出た効果を感じたか」という質問に対し、「感じた」と回答したヒト

が81.8%だった。そのなかで「超音波+近赤外線の機器が最も唾液が出たと感じた」と回答したヒトが36.4%で最も多かった。リラックス効果は36.4%のヒトが「感じた」と回答し、「超音波+近赤外線のモードでリラックスを感じた」と回答していた(表1)。

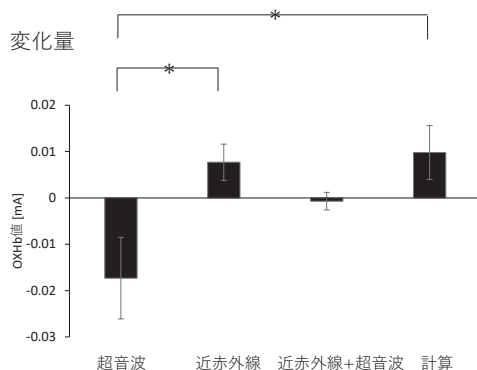
2. NIRS 結果

NIRSによって得られた波形では超音波のみは

OxHb

作業前	平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限	上限
超音波	-0.0203	0.0080	-0.0380	-0.0025
近赤外線	-0.0402	0.0179	-0.0801	-0.0002
近赤外線+超音波	-0.0074	0.0060	-0.0208	0.0060
計算	-0.0009	0.0073	-0.0171	0.0153

P=0.150 : Welch's ANOVA



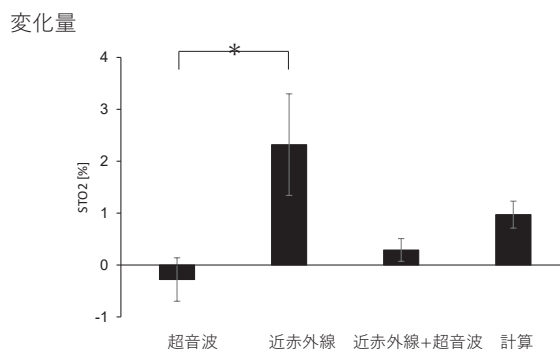
\* P<0.05 : Bonferroni (多重比較)  
( P=0.043 : Welch's ANOVA )

図6 各課題開始前のOXHbの平均値と標準誤差を示す。変化量を統計解析した結果、超音波と近赤外線照射、超音波と計算解答時に有意差を認めた。

STO2

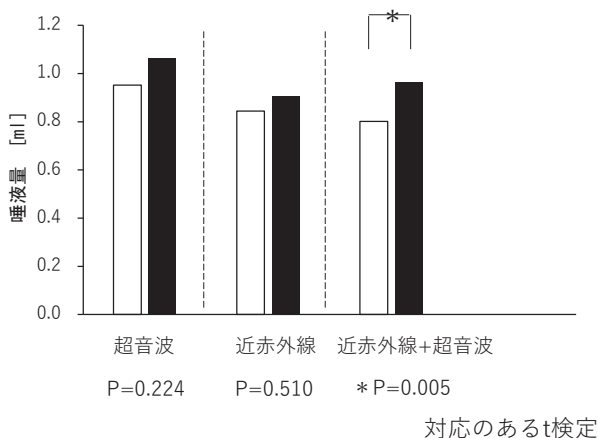
作業前	平均値	標準誤差	95%信頼区間	
			下限	上限
超音波	60.83	1.29	57.95	63.71
近赤外線	56.72	2.12	52.00	61.44
近赤外線+超音波	58.82	1.53	55.41	62.23
計算	59.21	1.45	55.98	62.44

P=0.440 : Welch's ANOVA



\* P<0.05 : Bonferroni (多重比較)  
( P=0.033 : Welch's ANOVA )

図7 各課題開始前のSTO2の平均値と標準誤差を示す。超音波による歯肉マッサージ時、近赤外線照射時の間に有意差を認めた。



P=0.224    P=0.510    \* P=0.005

対応のあるt検定

図8 課題開始前と作業後の唾液量の変化を示す。超音波による歯肉マッサージと近赤外線照射を行った前後で唾液量に有意差を認めた。

OxHbの増加がさほど認められないことがわかる(図5a)。また近赤外線のみでは、一定時間OxHbが増加を継続していることがわかる(図5b)。超音波+近赤外線では近赤外線ほどではないが、OxHbは増加していた(図5c)。計算問題を解いた際は、OxHbの増減を繰り返していた(図5d)。統計解析の結果、課題開始前と開始後のOxHb変化量は、超音波と近赤外線、超音波と計算との間に有意差が認められた(図6)。また、処置開始前と開始後のSTO2変化量は、超音波と近赤外線との間に有意差が認められた(図7)。

3. 唾液量

課題前後の唾液量の比較では、超音波、近赤外線、超音波+近赤外線すべてにおいて課題後は増加していた。超音波+近赤外線群では前後の唾液量に有意差が認められた(図8)。

## 考 察

大脳皮質は大脳の外層にあり、神経細胞の細胞体および樹状突起を含む。大脳は、大脳皮質とその下の大脳基底核からなり、大脳皮質では、運動系、体性感覚、視覚、聴覚の処理を行う。また、大脳皮質は、意識に関与しており、解剖学的に認知経路への関与のある部位で<sup>17,18)</sup>、左右2つの半球に分かれおり、右半球は左半身の運動・感覚や空間的能力、直感的理解に関係し、左半球は右半身の運動・感覚や言語的理解、計算能力に関係しているとされる<sup>19,20)</sup>。前脳基底部のマイネルト核(NBM)には、大脳皮質における脳血流量の調整、および認知機能に関わるニューロンが存在する。アルツハイマー型認知症などの脳の疾患で見られる認知機能低下は、NBMの神経細胞が変性、脱落することが一因とされている<sup>21,22)</sup>。近年、日常生活の中で咀嚼運動などによりNBMを活性化することで前頭部の血流量が増加し、認知症予防につながるということがわかってきた<sup>14,23)</sup>。今回、口腔内に近赤外線を用いた機器を照射したところ、OXHb、STO2ともにほかの群と比べ優位に高くなった。近赤外線照射により大脳皮質の血流量および酸素飽和度が増加した、つまり近赤外線を口腔内に照射したことにより大脳皮質が活性化されたことが示唆された。

課題の中で最もOXHbが増加したのは計算を解いている時であり、STO2は近赤外線照射時が最も高い値であった。これは、計算を解いたことにより大脳皮質が最も活性化されることがわかったが、近赤外線により口腔周囲筋の血流が改善され酸素飽和度が高くなったと考えられた。さらに、唾液量は3群ともに処置終了後のほうが増加しており、近赤外線+超音波の課題時のみ優位に増加した。アンケートでも81.8%のヒトが「近赤外線照射後、唾液量の増加を感じた」と回答した。一般的に、咀嚼機能が低下すると、咬筋などの刺激がなくなることで、刺激時唾液量が減少すると考えられている<sup>24)</sup>。これは咬筋などの口腔周囲筋が近赤外線照射により血流量の増加効果が得られ、さらに超音波刺激による相乗効果によって唾液量が増加したと考えられる。

嚥下障害があるヒトは健常者と比べ嚥下の口腔期で重要になる咀嚼能力、舌圧が有意に低く、また口腔乾燥により上手く嚥下できない場合が多くみられる<sup>25)</sup>。それによりオーラル・フレイル、口腔機能低下症、摂食機能障害と移行していくと考えられている<sup>26)</sup>。そこで、近年は要介護高齢者の口腔ケアでは口の中の細菌や汚れを除く器質的口腔ケア、そして口腔機能訓練やマッサージなど口の機能を維持・向上させる機能的

口腔ケアを推進し、口の健康だけでなく、食べる、話すといった生活の機能を維持し、全身の健康維持につながる考えが広まってきている<sup>27)</sup>。要介護状態になる前から日常的に機能的な口腔ケアを継続して行うことで、介護予防や健康寿命を延ばす因子になると考えられる。本研究の結果からも、近赤外線を口腔内に照射することで、脳血流量および唾液量の増加が認められたことから、近赤外線を日常的に口腔内に照射することで健康維持につながると思われた。今後、より被験者数を増やし、高齢者や口腔乾燥を認める被験者を対象に研究を行うことで、さらに近赤外線の効果を検証していく。

## 結 論

本研究の結果、日常的に機能的な口腔ケアとして近赤外線照射や歯肉マッサージを取り入れることで、唾液量の増加、さらには、大脳皮質の活性化が期待できることがわかった。

## 利益相反

投稿論文に関し、申告すべき利益相反はありません。

## 謝 辞

本研究実施にあたり、ご協力頂いた被験者の皆様、井出デンタルクリニック井出徹先生、機器を御提供して頂きました株式会社トラストレックス代表取締役西村純一氏、古川麻子氏に深謝いたします。

## 参 考 文 献

1. 森本裕二, 劔物 修: 近赤外分光法による脳内酸素飽和度測定. 日臨麻会誌. **19**: 248-251, 1999.
2. 高倉大匡: 近赤外線分光法. *Equilibrium Res.* **74**: 552-556, 2015.
3. 河野澄夫: 近赤外分光法による農産物等の非破壊品質評価. 農業機械学会誌. **75**: 67-73, 2013.
4. 佐藤隆幸: 近赤外線を利用した生体の可視化. *Medical Photonics.* **7**: 53-57, 2011.
5. 福田正人: 近赤外線スペクトロスコーピ. *Equilibrium Res.* **69**: 1-15, 2010.
6. Masato Fukuda: Near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Brain Nerve.* **64**: 175-183, 2012.
7. M Mitsunaga, M Ogawa, N Kosaka, L T Rosenblum, P L Choyke, H Kobayashi: Cancer cell-selective *in vivo* near infrared photoimmunotherapy targeting specific membrane molecules. *Nat Med.* **17**: 1685-1691, 2011.
8. 長屋匡信: 新規癌治療法である近赤外光線免疫療法(NIR-PIT). 信州医誌. **68**: 83-95, 2020.
9. 松田康宏, 小野弓絵: 非侵襲生体信号の処理と解析-V-NIRS信号の処理と解析. システム/制御/情報.

- 62 : 435-440, 2018.
10. 福田正人, 須田真史, 青山義之, 武井雄一, 亀山正樹, 成田耕介, 上原 徹, 三國雅彦, 佐藤利正: NIRS の神経生理学的基礎. 臨床精神医学. **37** : 1283-1294, 2008.
  11. 小山泰明: NIRS (near-infrared spectroscopy) の臨床的意義. ICU と CCU. **44** : 367-374, 2020.
  12. Eiji Okada, David T Delpy: Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Applied Optics*. **42**: 2906-2914, 2003.
  13. DT Delpy, M Cope, P van der Zee, S Arridge, S Wray, J Wyatt: Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol*. **33**: 1433-1442, 1988.
  14. 釘宮嘉浩, 上田貴之: 口腔機能と認知機能の関連についての近年の研究. 歯科学報. **119** : 475-478, 2019.
  15. 力丸哲也, 大倉義文, 栢 豪洋: 口腔内ブラッシングによる大脳前頭前野の活性変化についての検討 — 近赤外線分光法を用いた機能局在の解析—老年歯学. **29** : 329-339, 2015.
  16. Kenji Yoshitani , Masahiko Kawaguchi, Norikazu Miura, Takashi Okuno, Tomoko Kanoda, Yoshihiko Ohnishi, Masakazu Kuro: Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology*. **106**: 458-462, 2007.
  17. 林 朋広, 佐藤暢哉: ラットの脳梁膨大後部皮質損傷が空間課題に与える影響. 生理心理学と精神生理学. **38** : 34-47, 2020.
  18. 青柳閣郎, 大山哲男, 加賀佳美, 相原正男: AD/HD の前頭葉機能: NIRS, 自律反応を中心に. 臨床神経生理. **49** : 15-21, 2021.
  19. 滝沢 龍, 笠井清登, 福田正人: ヒト前頭前野の発達と進化. 日本生物学的精神医学会誌. **23** : 41-46, 2012.
  20. 田村 守: 機能的近赤外分光法—fNIRS. 神経進歩. **47** : 891-901, 2003.
  21. 松下隆司, 下濱 俊: Meynert 基底核とアセチルコリン神経伝達 日本臨床. **69** : 210-213, 2011.
  22. 高宮彰紘, 三村 將. 認知症に対する脳深部刺激 (DBS). 老年精神医学雑誌. **29** : 1287-1291, 2018.
  23. 堀田晴美, 鈴木はる江, 井上富雄: 皮質咀嚼野刺激による大脳皮質における血管拡張反応とそのメカニズム. 自律神経. **57** : 206-211, 2020.
  24. 柿木保明: 口腔乾燥症の病態と治療. 日補綴会誌. **7** : 136-141, 2015.
  25. 三浦宏子, 大澤絵里, 野村真利香, 玉置 洋: オーラル・フレイルと今後の高齢者歯科保健施策. 保健医療科学. **65** : 394-400, 2016.
  26. 元川賢一朗: 在宅自立前期高齢者における摂食嚥下機能およびフレイルに関する研究. 北海道歯誌. **38** : 185-194, 2018.
  27. Yutaka Watanabe, Hirohiko Hirano, Hidenori Arai, Shiho Morishita, Yuki Ohara, Ayako Eda, Masaharu Murakami, Hiroyuki Shimada, Takeshi Kikutani, Takao Suzuki: Relationship Between Frailty and Oral Function in Community-Dwelling Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. **65**: 66-76, 2017.
-