

— 総説 —

嚥下を制御する神経機構

山田 好秋

新潟大学歯学部口腔生理学講座

Neural control mechanism for swallowing

Yoshiaki Yamada

Department of Oral Physiology
Niigata University School of Dentistry

キーワード：摂食，嚥下，末梢性誘発，中枢性誘発，嚥下中枢，摂食・嚥下障害

1. はじめに

嚥下は短時間に多くの筋が収縮し複雑な構造を持つ嚥下関連器官が決められた順序で運動し、遂行される特異な反射である。このため、神経生理学的にも動作学的にも興味を集め、基礎的な研究が精力的に行われてきた¹⁻³⁾。一方、機能的な面では、嚥下は食塊の通路と気道の通路という2面性を持つ咽頭の切り換え機構として重要な働きを持っている。しかも、食塊の物性や食塊の大きさなどが各器官の運動と複雑に関連しているため、生体の運動機能を計測しただけでは嚥下機能を評価できない。嚥下が障害されれば、食塊は喉頭を経て肺に入り、誤嚥を生じる。通常は咳反射が食塊を喉頭から吐き出すが、高齢者や脳血管の後遺症の患者ではうまく機能できず、時として誤嚥と、これに続く肺炎などの重篤な疾患を引き起こす。

このような背景から、臨床的には高齢者や脳血管障害の後遺症の患者に対し、経管的栄養補給が行われてきた。この方法は、下咽頭をバイパスすることで誤嚥を回避しようとするものであり、嚥下の機構を理解しなくても治療可能であった。経管栄養は、治療・看護する立場からは管理が容易であるが、患者にとっては食べるという生きる楽しみの一つが奪われ、肉体的にも精神的にも苦痛を訴えることが多い。しかも、経管栄養法が必ずしも誤嚥を解決する方法ではないという事実は意外に知られていない。最近、経管的栄養補給に頼る治療方法は、患者だけでなく治療・看護の現場からも疑問視され始めている。経管的栄養補給を経口的栄養補給に切り替えることで患者の意識レベルや全身状態に改善が見られる症例が紹介され、経口的栄養補給の重要性が認められてきた⁴⁾。ここでは、病態生理的観点から嚥下の機構について紹介する。

2. 嚥下とは

嚥下は口腔内に取り込まれた食物や飲料水を、咽頭・食道を経て胃に送り込む反射性の運動である。この運動は、食物の移送だけでなく、分泌物や微粒子を上気道から排除する機能も持ち、結果として気道を食物片の進入から防御している。嚥下時には口腔・咽頭・喉頭・食道の筋が、短時間のうちに決められた順序で活動し、複雑な運動を遂行する。この複雑な運動を Magendie⁵⁾は口腔相・咽頭相・食道相に分けて説明した。以来、この分類が広く使われてきた。しかし最近、嚥下は摂食運動の一部であり、食物を視覚的・嗅覚的情報により認知することから始まるとの考え方が臨床に広まっている。この分類に従えば、嚥下は先行相、準備相、口腔相、咽頭相、食道相の摂食5相の中で後半の3相を占める運動ととらえることができる。

嚥下の神経制御機構は通常3つの構成要素に分けられる。①末梢性入力：三叉神経・舌咽神経・迷走神経で、

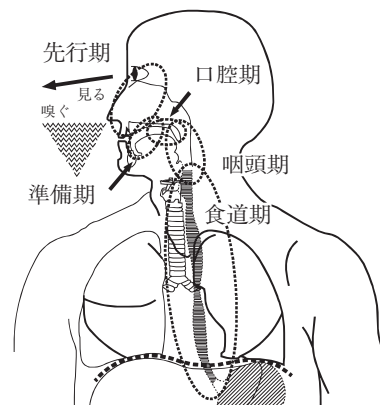


図1 摂食・嚥下過程

末梢の情報を中枢へ伝える。②脳幹の嚥下中枢：三叉神経・舌咽神経・迷走神経・舌下神経核を經由して順序の決まった発火パターンを送り出しそれぞれの筋活動を調節している。③皮質下行性入力：運動前野にあり嚥下を誘発したり修飾する。これら3つの要素は互いに影響し合って正常な嚥下を誘発している。これらの一つでも障害されると嚥下障害が起こる⁶⁾。

嚥下の神経生理に関する現在の知識は動物実験結果をヒトに当てはめたもので、脳幹の嚥下中枢や眼窩回前方を連続刺激すると嚥下が誘発できるという事実に基づいたものである。さらに、迷走神経、舌咽神経、三叉神経の求心線維を刺激しても嚥下を誘発したり修飾できる。この他にも、上喉頭神経刺激は皮質刺激と組み合わせられると嚥下誘発が促進され、嚥下器官からの感覚情報が皮質性嚥下下行路に促通効果を持つことが示唆されている。さらに、嚥下に関連した脳神経は脳幹で収束し、三叉神経と迷走神経の求心線維はそれぞれ三叉神経脊髄路と脳幹にある孤束核に終わる。

嚥下はいわゆる咽頭相だけで完成する運動ではない。口腔内に取り込まれた食物を歯列まで移送し、咀嚼後これを咽頭に移送するまでの一連の動作が必要である。従って、嚥下と咀嚼運動はそれぞれ独立した運動として取り扱われるが、ある範囲内では2つの運動に同期する必要がある⁷⁾。また、食塊の移送には舌運動の詳細な研究が必要である⁸⁾。臨床的には誤嚥を防ぐ機構として、喉頭蓋による喉頭口の閉鎖のみ注目されがちであるが、呼吸の一時停止や声門閉鎖など、呼吸器の運動も嚥下を実行する上で重要である⁹⁻¹⁰⁾。

3. 嚥下の誘発

嚥下は末梢性にも中枢性にも誘発できると考えられている。大脳皮質及び皮質下の種々の部位が嚥下の誘発に重要な役割を担っていて、随意的に誘発できる。ただし、口腔内になにもない状態での嚥下(空嚥下)は一度や二度は可能であるが、連続して繰り返すことは困難である。そのようなとき、水などを口に含むと、嚥下は再び容易に誘発できる。実験的にも唾液分泌を抑制したり粘膜を麻酔したときなど、末梢からの入力がないと、連続した嚥下の開始が困難になることが示されている。臨床的にも一定の時間内に空嚥下が何回できるかを計測することで、嚥下機能の評価を行う手技(repeated saliva swallowing test:RSST)も開発されている。

動物実験では、内臓反射を促進する部位である扁桃体一視床下部を刺激すると、嚥下の誘発閾値を下げる事が出来る。また、ヒトの場合、軟口蓋・口蓋垂・舌の背側・喉頭蓋の咽頭面・口峽柱・舌喉頭蓋溝・後咽頭壁・そして咽頭食道接合部に触刺激や軽い圧が加わると、嚥下が誘発される¹¹⁾と報告されている。しかし、実際に健常

者でこれらの部位を刺激すると嚥下反射より絞扼反射が誘発されやすい。さらに、嚥下とは逆に胃の内容物を口から吐出する嘔吐反射の誘発域もこれら嚥下誘発域と一致している。興味あることには、脳血管障害の後遺症の患者では、上記の刺激に対して絞扼反射が誘発されることが少ないと言われる。そしてこれらの患者では口峽柱や軟口蓋を冷却した金属などで軽くふれると嚥下の誘発が促進されることが臨床的に知られ、治療に応用されている。軟口蓋・口蓋垂・口峽柱などの嚥下誘発閾は、刺激の質や強さに対応してそれぞれ異なる感受性を持ち、同一個体内でも感受性の分布に違いがある。

末梢性嚥下誘発

嚥下を誘発する受容部位は多様であり、嚥下誘発時には多くの感覚神経が興奮している。末梢神経を刺激すると、三叉神経上顎枝・舌咽神経・迷走神経の枝である上喉頭神経(SLN)が、嚥下を誘発する受容体を支配していることが分かる。中枢のレベルではこれらの感覚情報はまず孤束と三叉神経脊髄路の2つの系に伝えられる。三叉神経の求心線維も孤束核に入っているとの報告もある。この2つの系のうち孤束と孤束核が嚥下を誘発する主な求心路を形成していると考えられている。特に上喉頭神経を經由する求心神経が嚥下誘発にはもっとも閾値が低い。Ciampini and Jean¹²⁻¹³⁾によれば、嚥下誘発に関与すると考えられる求心神経のうち、上喉頭神経だけが単独で嚥下を誘発できるが、舌咽神経は嚥下誘発を促進することはあっても、舌咽神経の刺激だけで嚥下を誘発することはできない。しかし、最近の我々の研究室の実験結果から、舌咽神経の感覚枝を選択的に刺激すれば、舌咽神経刺激だけでも嚥下が誘発できることが分かった¹⁴⁾。なお、三叉神経の刺激は嚥下運動を促通するが、この神経刺激だけでは嚥下は誘発できない。

嚥下誘発域からの感覚情報の通路にある脳幹の孤束または孤束核を刺激すると、下咽頭や喉頭を支配している上喉頭神経刺激同様、嚥下咽頭相が誘発できる。この孤束および孤束核を片側刺激して誘発される咽頭筋活動は両側性であり、咽頭筋の発火順序は嚥下特有のパターンを示す点で、上喉頭神経刺激で誘発される嚥下咽頭相と同じである。上喉頭神経または孤束核刺激により嚥下を誘発した際、これらの刺激が嚥下を起動しただけなのか、または順序よく収縮している咽頭筋活動まで制御できるのかは、嚥下中枢の末梢性調節機構を考える上で重要である。この点に関してJean¹⁵⁾は生理的状況下では嚥下関連の神経は咽頭(及び食道)の受容器から情報を受け取り、嚥下された食塊の大きさや物性に嚥下運動が適合するように、中枢のプログラムを修飾していると推測している。

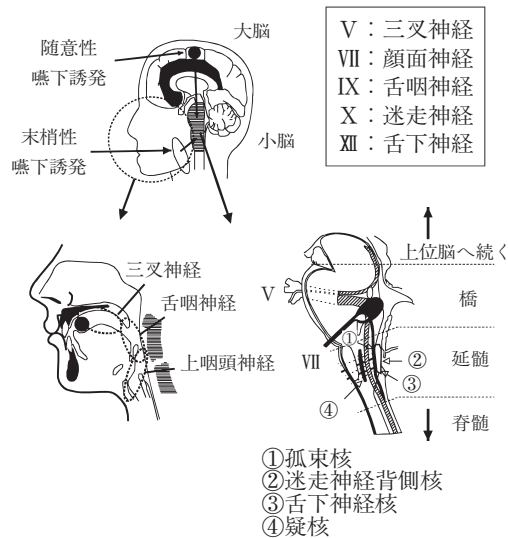


図2 嚥下の神経機構

嚥下の咽頭相・食道相を制御している脳幹部位は、その入力が皮質性か末梢性かにより異なり、それぞれ特有のパターンにより活性化される。嚥下を誘発するためにはある一定以上の入力、脳幹のパターン発生器に到達する必要がある。この入力は、互いに時間的にも空間的にもあまり接近しては効果がない。また、異なる系の入力は互いに閾値を低下させる、すなわち、パターン発生器の興奮性を高める。たとえば、舌咽神経や上喉頭神経を同時刺激するように、別々の神経を組み合わせると、嚥下閾値はさらに低下する。関連する大脳皮質と、末梢神経刺激を同時に行っても嚥下の閾値を下げることが出来る。Hamdy et al.¹⁶⁾は下喉頭および食道への皮質遠心路に対する、ヒトの三叉神経および迷走神経興奮効果を、磁気刺激により研究した。そして、三叉神経または迷走神経刺激を皮質刺激に先行させると、皮質性に誘発される嚥下応答は促進されると報告している。すなわち、末梢嚥下誘発性入力は皮質性に誘発される嚥下運動を促進すると考えられる。

中枢性嚥下誘発

動物で脳の破壊実験を行った結果、中心前皮質の外側が嚥下誘発に強く関係していることが分かった。Larson et al.¹⁷⁾は、サルの外側中心前皮質を両側性に破壊した結果、食物の口腔内移送能力が障害されたと報告している。この中で嚥下時に食塊を咽頭に移送する手段として頭部を後屈させることを見いだしている。この皮質部位は咀嚼にも関与しており、サルでは Brodmann の 4 野と 6 野を含む中心前皮質の顔面領野を両側性に破壊すると、大きな食物を取り込む際の口を大きく開ける動作や、咀嚼運動の特徴の一つである閉口時の下顎の側方偏位の運動量が減少する¹⁸⁾。サルで顔面運動を制御している 1 次運

動野のすぐ外側に限局した皮質咀嚼野を両側性に破壊すると、通常の咀嚼パターンが維持できない。ウサギの皮質咀嚼野を両側性に破壊すると、①大きな食物を把持できない、②自ら摂食行動を開始しない、③カタレブシーを示す、④食塊を咽頭に移送できない、⑤長時間咀嚼する、⑥咀嚼運動パターンに影響は少ない、⑦咀嚼反射は残存する、など脳機能が低下した患者の摂食・嚥下機能障害に見られる多くの症状と類似した結果が報告されている¹⁹⁻²¹⁾。Sumi²²⁾は麻酔したウサギで、前頭皮質の外側前方部を片側性に破壊すると橋を刺激して誘発される嚥下と咀嚼の運動範囲が減少し、両側性に破壊するとその減少の程度が増加すると報告している。これらの破壊実験は、大脳皮質の特定の部位が嚥下に密接な関係を持つことを示唆しているが個々の報告には一致しない点も多々ある。これは破壊実験では動物種による差だけでなく、破壊部位のわずかな違いでも観察される結果に大きな違いが現れるため、これらの結果だけでは明確な結論は出せない。

皮質の電気刺激効果を調べる研究も、嚥下の制御機構と大脳皮質の関係を明らかにする上で重要である。嚥下は中枢の中でもいろいろな部位の刺激により誘発できる。一次運動野を電気刺激しても嚥下は誘発できないが、中心前回のすぐ前に位置する前側前方部を刺激すると誘発できる。このときの嚥下はリズムカルな咀嚼運動を伴って誘発されることが多い。さらに、この部位の皮質刺激は一次運動野を破壊しても嚥下を誘発できる。従って、嚥下が一次運動野から独立して誘発・制御されていることが示唆される。

嚥下を誘発する皮質部位は動物種の間で異なっている。たとえば、てんかん治療時に覚醒したヒトで中心溝付近の外側部や上シルビウス皮質を電気刺激すると、嚥下や咀嚼運動、またはその両者を誘発できる。この時誘発された運動には種々の口腔顔面運動や感覚を伴っており、時には唾液分泌や発声も観察されている。動物実験でも麻酔下のウサギで前頭葉の前外側部を連続刺激して同様の結果が報告されている。また、皮質と上喉頭神経を同時刺激すると皮質誘発性咀嚼運動が抑制され、反射性嚥下が誘発されることも報告されている。興味あることには、この皮質領域を単発刺激すると上食道括約筋の収縮が観察されるものの、嚥下は誘発されない。嚥下誘発における皮質刺激、上喉頭神経刺激、そして舌咽神経刺激のいずれもが連続刺激を必要とし、かつ同じ範囲の刺激頻度を最適値とすることから、嚥下反射を引き起こす求心路は孤束核に共通した入力部分を持つことが示唆される。事実、孤束核を破壊すると、嚥下は中枢性にも末梢性にも誘発困難になる。

大脳皮質と皮質下の構造もまた嚥下に影響を与える。皮質下構造物としては：内包、視床下域(腹側視床)、扁

桃体, 視床下部, 黒質, 中脳網様体, 脳幹のモノアミン作動性核, などがあげられている。特に, 扁桃体や外側視床下部を含む前脳内のある部位ではドーパミン系を介して嚥下誘発が促通されると報告されている。

臨床的局面

多くの臨床報告から脳血管障害 (cerebrovascular accident: CVA) の後遺症, または脳性麻痺 (cerebral palsy: CP) のような皮質性機能障害が嚥下機能障害を引き起こすことが知られている。脳性麻痺は脳皮質の虚血や脳内出血, または幼児期の脳代謝障害によってもたらされる。これらの障害はしばしば運動皮質から脳幹や運動神経への主要な下行路である錐体路を障害するため, 摂食嚥下機能障害 (dysphagia) や構音障害に代表される口腔顔面の随意運動障害を併発することが多い。脳血管障害が両側の大脳半球に起これば嚥下障害の発症は避けられないが, どちらの半球であれ片側の半球麻痺でも二次的に嚥下障害を発症することがある。脳幹にある嚥下中枢と嚥下に関与する脳神経の感覚核や運動核が皮質から両側性に支配されているため, 半球麻痺による嚥下障害は回復する可能性が高いことが臨床的にも明らかである。

大脳半球の血管障害は, 唾液嚥下ができない, 嚥下咽頭相の開始が困難である, 嚥下に必要な口腔運動の協調性が失われる, 食塊の咽頭通過時間が延長する, 咽頭の蠕動運動が低下する, 誤嚥がある, 輪状咽頭筋に機能障害が見られる, 下咽頭収縮筋の弛緩不全, など色々なタイプの嚥下障害を引き起こす。従来嚥下口腔相だけが皮質性に制御され, 皮質の影響は口腔相だけに及ぶと考えられてきたが, 脳血管障害の影響は咽頭相や食道相にも及ぶことが臨床的にも生理学的にも確認されている。しかし, 嚥下障害の病態生理については不明な点が多い。

脳血管障害の後遺症または脳性麻痺患者に見られる嚥下機能障害が, 皮質からの下行性出力の障害だけでなく, 口腔・上気道・食道からの求心性入力処理過程の障害によっても引き起こされる。これらの末梢部位には消化管や気道上部を食塊が通過する際に食塊の性質や動特性に関する情報を中枢神経系に提供している多くの受容器が存在する。この末梢感覚情報が嚥下にも重要な影響を与えている。たとえば, ヒトでは食塊の量は舌・舌骨の運動範囲, 上食道括約筋の弛緩に影響することが報告されている。皮質を経由する末梢情報による嚥下運動修飾機構は, 運動野が感覚野を経由して間接的にあるいは視床を経由して直接的な体性感覚入力を受けているとの, 神経解剖学的・神経生理学的証拠によって裏付けられている。

温度のような感覚情報も嚥下に影響する。口峽部など, 口腔-咽頭の粘膜を冷刺激すると, 高度の嚥下障害患者

に嚥下誘発効果が得られるとの臨床報告があり²³⁾, 嚥下訓練の効果的な方法として広く臨床応用されている。冷刺激が嚥下に対して即効性を示すものの, 冷刺激の治療方法としての有効性を支持する十分な証拠は無いと否定的な報告がある反面, 粘膜温より数度高い温度またはずっと低い温度の金属探針で温度刺激した結果, 上喉頭神経の内側枝 (知覚枝) を電気刺激して誘発される嚥下の数が増加したとの動物実験結果もある。このような議論の中で, Kaatzke-McDonald et al.²⁴⁾はヒトの口峽柱に冷温感覚受容器が存在することを示した。この研究では, 温度刺激 (冷), 化学刺激 (塩水, ショ糖水), 機械刺激 (軽い触刺激), そして空刺激を口峽に加え, 嚥下の潜時および嚥下の繰り返し頻度への効果を調べている。その結果, 体温と同じ温度に暖めた金属性探針での軽い触刺激と空刺激の間で比較しても, 潜時・頻度に有意な差はなかった。しかし, 冷刺激では空刺激と比較して潜時および反復頻度は有意に増加した。結果は, 冷刺激で嚥下を誘発する温度感受性受容器が口峽に存在することを示唆している。

このように口峽柱付近が触・温度・疼痛感覚を伝えることは, 生理学的には記載はあるものの, 下咽頭, 鼻腔, および喉頭粘膜に独立した温冷受容器が存在することを示す組織的証拠はほとんどない。ヒトの口腔・咽頭に分布する種々の受容器からの感覚性情報は, 三叉神経・顔面神経 (中間神経)・舌咽神経・迷走神経によって伝達され, 一般に受容器の密度は口腔の前方から後方にかけて減少すると言われている。

4. 嚥下反射

嚥下が誘発される直前, 食塊は舌背に乗せられる。この時舌尖は上顎切歯の口蓋側または硬口蓋前方に押しつけられ, 舌背は白歯部と口蓋粘膜に向け側縁部を挙上させることでスプーン状のくぼみを作る。ひとたび食塊が舌背に乗せられると口腔相が始まる。口唇は閉鎖し, 上下の切歯は接近する。舌の前2/3は上顎顎堤の端と硬口蓋前方部に向け上昇する。この時, 奥舌は後方に向け軟口蓋と接触するまで弓なりとなり, 食塊を咽頭に押し込む。舌根部は下前方に移動し, 下咽頭は開大し, 食塊を咽頭へ流すための傾斜した通路を形成する。軟口蓋は後咽頭壁と接触し, 鼻咽腔を閉鎖し, 食塊の鼻腔への進入を防ぐ。嚥下は口を開いたままでも可能であるが, この場合は食塊の移送が困難となり, かなり苦しい思いをする。咽頭相の初期には, 舌は速い動きで食塊を中咽頭から下咽頭へ押し出す。咽頭括約筋は順次収縮し, 食塊を押し進める。食塊の先端部は尾側より速く動くので, 食塊が咽頭を通過する際には長く尾を引く。咽頭相では喉頭口は喉頭蓋で閉鎖される。最初, 喉頭蓋は上を向いているが, 舌骨の挙上に加えて甲状舌骨筋の収縮により喉頭が

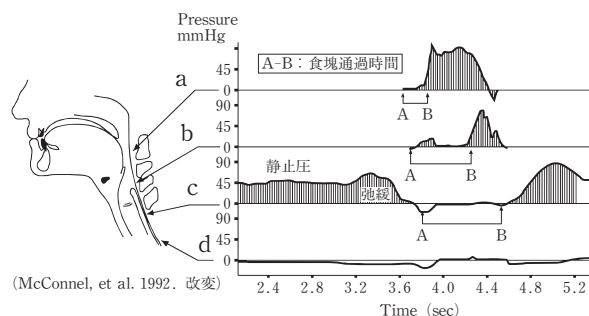


図3 嚥下時の咽頭・食道の圧変化

挙上し、その結果喉頭蓋は水平位をとるようになる。さらに筋収縮が続くと、喉頭蓋の先端は喉頭口を越えて尾側に回転する。嚥下の最終相である食道相は食塊が上食道括約筋を通過すると開始する。ここは常に緊張が高まっており、胃内容物が食道に逆流するのを防いでいる。嚥下に伴い上食道括約筋は弛緩し、食塊が食道に流れ込む。嚥下の持続時間は動物種により異なり、羊では2秒以内ヒトでは8秒を越えることもある。この差は主に嚥下の食道相によって決まり、口腔・咽頭相は0.6～1 sである。

嚥下は口腔・咽頭・食道の筋が決められた順序で、短時間に収縮・弛緩し遂行される。機能的には食塊を口腔から食道を経て胃に送り込むことが重要である。このため、種々の筋により局所的に圧差が形成され、この圧差に従って食塊は移送される²⁵⁾。嚥下時、中咽頭から食道までの各部位で圧変化を記録した例を図3に示す²⁶⁾。咽頭では食塊が通過する間(図中A-B間)圧は低く、食塊が通過した後に圧が上昇し、食塊を後方(上方)から押し進めていることが分かる。一方、食道入口部では少し様相が異なる。すなわち、安静時には括約筋が働き(圧を高めて)食道内容物の逆流を防ぐが、食塊の通過に合わせて弛緩している。食道においては、筋収縮による圧は食塊移送にあまり重要ではなく、重力によって下方に移送されることが重要である。従って、臨床的には摂食・嚥下機能の低下した患者の食事では、姿勢が大きく影響することを忘れてはならない。すなわち、臥位では食塊に重力が作用できず、嚥下が障害される。

嚥下反射の末梢性修飾機構

嚥下は感覚性フィードバックを受けていることが神経生理学的な実験から明らかである。この感覚性フィードバックの関与の程度は嚥下の3つの相でそれぞれ異なる。口腔相は、食物を粉碎する機能を持つ咀嚼運動に関連して、随意的制御を行う。口腔には触覚や圧覚受容器が豊富に分布し、これらの感覚受容器は口腔内にある食

品などの内容物の形・硬さ・立体的形状を把握することができる。顎関節の位置、下顎挙上筋の長さや張力が、下顎の位置感覚として持続的に中枢へ入力されている。咀嚼運動によって食塊が十分粉碎されると、嚥下の口腔相が開始される。口腔相では、舌が周期的に運動し、食塊を後方に移送する。この間下顎は固定される。食品の硬さに応じて下顎を固定するための筋力を変化させている。実験的な研究から、長時間口蓋に圧刺激を加えると、舌に蠕動運動様の収縮が観察されることが報告されている；この結果は、末梢からのフィードバックが嚥下時、口腔相の舌運動を制御していることを示唆している。

咽頭相は、口腔相と比較してより多くの筋が関与する、より自動的な応答であるが、この相を誘発する閾値・筋活動の大きさ・そして持続時間は末梢からの感覚性入力により修飾されている。たとえばオトガイ舌筋やオトガイ舌骨筋活動は、食塊の密度が高い場合には、収縮時間が長くなると報告されている。口蓋・口峽・咽頭扁桃・舌体・咽頭からの感覚入力が持続的にあると嚥下を繰り返すための誘発閾値は低下するが、これらの粘膜を麻酔すると、繰り返し嚥下の誘発時間は延長する。すなわち、末梢からの感覚情報は嚥下誘発に大きく影響している。しかし、全身麻酔下に行われた動物実験によれば、舌と咽頭筋の支配神経を切断しても、嚥下の順序には影響しない。すなわち、嚥下は中枢性にプログラムされていることが理解できる。

嚥下の3番目の相(食道相)では、食道に食塊の存在しない状態、および実験的に食道の一部を拡張したときには、蠕動運動の抑制がある。また、連続嚥下を行うと、その間、蠕動運動は抑制される。この抑制には下咽頭の粘膜の受容器が関係していると考えられる。すなわち、末梢感覚情報は蠕動運動に影響を及ぼしている。食塊は、一次蠕動運動を修飾するだけでなく、二次蠕動運動を誘発する刺激でもある。

末梢性入力は口腔咽頭相で活動する筋(mylohyoid, geniohyoid, genioglossus)や食道括約筋の活動に興奮または抑制性的影響を与える。たとえば、十分な量の水を嚥下する場合'wet swallow'と、特に嚥下する食品等がない状態で随意的に嚥下を行う場合'dry swallow'を比較すると：後者では蠕動運動のスピード、収縮の振幅・持続時間に大きく影響する。さらに、食塊の量は嚥下の口腔相および咽頭相のいろいろな局面に影響することが報告されている。たとえば、ヒトでは下咽頭のいくつかの筋は筋電図で調べると振幅と持続時間が食塊の硬さによって変化する。

嚥下中枢

嚥下に関連する求心神経で運動神経と直接シナプスするものはほとんどない。また、運動神経の一部を切断し

でも嚥下の運動パターンに影響はみられない。したがって、一連の嚥下動作は求心神経と運動神経の間にある介在神経で構成されるパターン発生器 (Central pattern generator: CPG) でその基本的なプログラムが形成されていると考えられている。これまでの研究から CPG は延髄にあるとされている。なぜなら、実験的には小脳・橋の破壊は嚥下に影響しないし、四丘体のレベルまたは脊髄の C1 レベルの横断でも嚥下に変化はない。すなわち問 (obex) と三叉神経運動核の間の構造が破壊されない限り嚥下は影響されない。

ヒトでも無脳症の胎児に嚥下が可能であり、正常な胎児は皮質や皮質下の構造が完成する前の胎生12週以内に嚥下ができることが報告されている。したがって、この時期の CPG はまだ確認できていない。また、左右一対の CPG は延髄を正中離断すると独立して機能することができ、片側の上喉頭神経刺激により片側の嚥下が誘発される。このように CPG の基本的な性質は脳幹にある咀嚼中枢と同じである²⁷⁾。

脳幹部の構造は複雑であり、嚥下中枢を選択的に破壊することは実験的には困難である。しかし、Wallenberg 症候群として以前から知られている脳幹部の血管障害は嚥下に障害をもたらすことが知られている。この疾患は椎骨動脈の枝である後上脳動脈 posterior inferior cerebral artery の閉塞によってもたらされる。典型的な症状はめまい・悪心・嘔吐・(運動失調、発作性のしゃっくり、眼震、注視不全から来る) 衰弱/消耗であり、感覚異常はほとんど認められない。臨床検査では、同側の角膜反射が消失し、同側の顔面上部知覚麻痺が特徴的である。同側の声帯麻痺から来る複声と同側口蓋の部分麻痺 (不全麻痺) が見られる。検査ではさらに、体の対側に疼痛と温度感覚の減少が見られる。虚血または梗塞が延髄外側に障害をもたらす、前庭系に影響してめまいを生じる。下位の神経核や第5脳神経の伝導路に障害が及ぶと、角膜反射や顔面麻痺が起こる、これに対して対側の温度感覚麻痺は対側の痛みと温度感覚を伝える脊髄視床路および第5神経核が障害を受けたときの症状である。延髄の断面から、外側 $\frac{2}{3}$ の虚血は索状体が関与する同側性機能障害を引き起こす。時としてしゃっくりを伴う軟口蓋と咽頭筋の張力低下は疑核の障害を反映し、気管切開を必要とするが回復が期待できる²⁸⁾。

嚥下は口腔・咽頭・喉頭・食道の筋が協調して行われるが、その収縮のタイミングは固定されている。この順序よく行われる運動パターンは前述した嚥下の CPG にある介在神経のネットワークにより統合されている。この CPG の介在神経は延髄の孤束核とその近傍の網様体を含む背側部、ならびに疑核の上にある外側網様体に位置する腹側部に存在する。CPG がひとたび活性化されると、末梢からのフィードバックがなくても順序だった嚥

下パターンを起動し、嚥下関連筋活動を統合することができる。しかし、CPG の活動は末梢からの求心性入力によっても修飾されている。中枢性の入力、特に大脳皮質嚥下領域からの入力も少なくとも口腔咽頭相で CPG の活動を制御できる。

Jean²⁾は嚥下中枢に次のような仮説を提唱している：背側の神経群は嚥下運動を誘発し、嚥下全体の流れを作り出している起動ニューロンである。この神経群は腹側の神経群の活動を制御しており、腹側の神経群は背側で作られた嚥下パターンを嚥下関連筋の運動神経に配分する切り換えニューロンである。

神経薬理学的研究

嚥下誘発が困難な患者を、薬物投与で治療できれば画期的である。その基礎となる神経薬理学的研究から、嚥下の各相を制御する脳幹神経回路に関与する化学伝達物質機構が明らかになってきた。glutamate のような神経興奮物質で化学刺激すると延髄背側にある嚥下咽頭相と食道相を制御する premotoneuron はここにプログラムされた嚥下過程を活性化する。すなわち孤束核を興奮性アミノ酸受容体作動薬で刺激すると、食塊の移送はできないものの、嚥下咽頭相から独立した食道相特有の蠕動運動が誘発できる。しかし、どんなアミノ酸が作動しているのかはまだ不明である。嚥下中枢内で咽頭相または食道相を支配している premotoneuron はそのどちらも glutamate または aspartate 様の伝達物質を分泌する。しかし、最近コリン作動性迷走神経求心神経の存在も注目を集めている。

持続的に活動している GABA 作動性機構は、孤束核内で嚥下咽頭相および食道相の両方に関与している。picrotoxin, bicuculline などの GABA 拮抗剤を使って孤束核の GABA 受容体を包括的に遮断すると、リズム的な嚥下周期時間は延長する。また、拮抗剤を孤束核に局限して注入すると蠕動様食道運動を確実に誘発できる。前者の効果は興奮性アミノ酸拮抗薬である AP-7 に影響され、後者の効果は孤束内のムスカリン性アセチルコリン受容体阻害剤によって消失し、GABA-A 拮抗剤投与によって誘発される嚥下の食道相を抑制する。これらの結果は、嚥下咽頭相および食道相に関与する premotoneuron が標的運動神経にパターン化された出力を出す際、それぞれ NMDA とムスカリン性アセチルコリン受容体を介するシナプス入力に影響を受けることを裏付けている。GABA-A 受容体の阻害がこれらの興奮性入力を脱抑制する機構については今後の研究を待たなければならない。

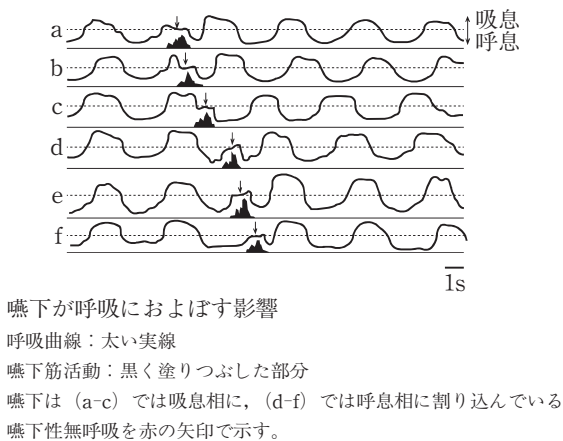
5. 嚥下に関連する運動 (咀嚼・呼吸) :

ほとんどの哺乳動物では咽頭は嚥下と呼吸の共通路で

ある。この形態は食塊が咽頭を通過する際、これが気道に入り込む、いわゆる誤嚥の危険性を生む。そこで誤嚥のリスクを低減させるための機構がいくつか備わっている。機械的防御機構の一つとして声門閉鎖があり、嚥下に伴い呼吸を制御している。食塊が喉頭口を乗り越えて食道に送り込まれる際に強い吸息が起これば、食塊の一部は吸気と共に気道に吸い込まれてしまう。したがって嚥下時には呼吸を一時抑制する機構が備わっている。この呼吸抑制は嚥下性無呼吸と呼ばれヒトの正常嚥下には欠かせない。

Paydarfar et al.⁹⁾は嚥下を実験的に種々の呼吸位相に一致させて誘発し、嚥下による呼吸時の気流変化を観察した。そして以下の順序で変化することを報告している：(1)気流の急速な減少、(2)気流の一時的停止、(3)短時間の非呼吸性吸息、(4)呼息。最初の気流の急速な減少は嚥下開始に一致し、一過性呼吸停止へと続いていた。この嚥下性無呼吸の持続時間は嚥下が呼吸のどの相に起こったかに関係なくほぼ一定であると報告している。この報告は健常者を対象に行った結果であるが、鎌倉ら¹⁰⁾は年齢別に呼吸の周期時間と嚥下性無呼吸持続時間を比較し、呼吸の周期時間は加齢と共に短縮し、嚥下性無呼吸持続時間は延長すると報告している。

声門閉鎖のタイミングは誤嚥防止に重要なパラメータである。Paydarfar et al.⁹⁾は声門閉鎖が嚥下の初期に誘発され、食塊の咽頭通過後まで声門閉鎖は持続することを見いだした。しかし、麻酔下に挿管された患者でも声門閉鎖は記録されている²⁹⁾ので声門閉鎖は嚥下性無呼吸には必須ではないと結論している。呼吸周期と嚥下のタイミングは臨床的にも基礎的にも興味ある点である。この点に関しては、被験者に嚥下のタイミングを指示すれば、呼吸の位相と関係なく嚥下を誘発できるが、自発嚥下ではどの相でも同じ頻度で嚥下が誘発されるわけでは



(Paydarfar, et al., 1995)

図4 嚥下が呼吸に及ぼす影響

ないと報告している。そして、嚥下と呼吸リズム発生器を結ぶ神経回路はよく分かっていないが、嚥下は呼吸リズムをリセットし、嚥下の多くは吸息末期から呼息中期にかけて開始することが多く、逆に呼息末期と吸息初期にはまれであり、嚥下中枢と呼吸中枢は相互に影響し合うが、強い制御関係を維持しているとは考えられないと推察している。

一方、McFarland and Lund⁷⁾は呼吸と嚥下の関係だけでなく咀嚼運動についてもヒトを対象に研究している。その結果、①咀嚼時には呼吸のリズムは速くなり、このリズムは咀嚼が終了するとすぐに平常時より遅くなる、そして②呼吸は咀嚼の開口相に始まることを報告している。また、咀嚼は呼吸リズムに大きく影響するが、嚥下が誘発される際に、呼吸と咀嚼リズムの同期が強化されることはなく、嚥下の準備として呼吸と咀嚼の位相を嚥下に都合良く一致させるような、そんな調節が行われているとは考えられないと述べている。しかし、嚥下が誘発されれば一時的に咀嚼と呼吸の両方のリズムがリセットされ、呼吸周期は延長し、ヒトでも動物でも呼吸と咀嚼のリズムに同期性は見られない。これらのことから嚥下中枢は咀嚼中枢と呼吸中枢にそれぞれ独立したコマンドを送っている可能性があるかと推察している。

McFarland and Lund⁷⁾もまた嚥下と呼吸のタイミングを計測している。その結果は先に紹介した Paydarfar et al.⁹⁾の結果とは逆で、嚥下は例外なく呼息相末期に起こるとの結果を得ている。この2つの報告に見られる違いだけでなく、嚥下と呼吸のタイミングは研究者によって結果がまちまちである。Paydarfa et al.⁹⁾はこの点に言及し、呼吸の測定方法に問題があり、胸郭運動を採用している研究が多いが、呼吸流を測ることでより正確な計測をすべきだと主張している。臨床的な観点から、鎌倉らは若齢群、初老群、高齢群に分けて嚥下時の呼吸の型を検索した。そして、どの群でも嚥下性無呼吸後に呼気を後続する型が吸気を後続する型に比べ発現頻度が高いものの、若齢群と初老群に比べ高齢群では前者の発現頻

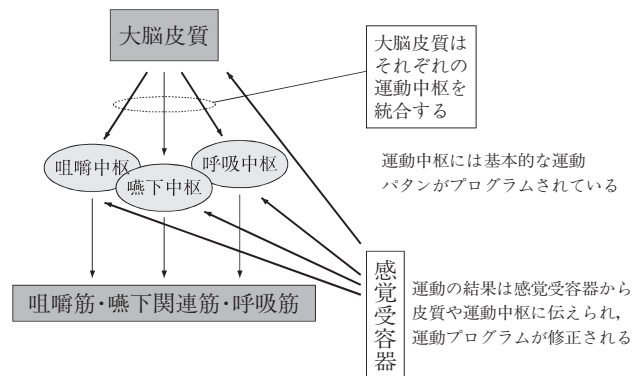


図6 嚥下とこれに関連する運動の統合

度が有意に低下すると報告している。誤嚥を防ぐ機構としてみれば、嚥下性無呼吸後に呼吸を後続する方が誤嚥の危険性が少ないと予想されることから、呼吸と嚥下のタイミングをとっていても加齢に伴い誤嚥の危険性が増加すると考えられる。咀嚼に関連した無呼吸の持続時間が長い被験者や、健常者と診断された被験者であっても咀嚼開始時異常呼吸を呈する者があったとの報告がある。これらのことから、咀嚼および嚥下が健常者でも呼吸機能を障害する可能性があり、乳児や肺機能に障害のある患者では、その危険性がさらに高くなる可能性がある⁷⁾。

6. ま と め

歯科の分野では口腔機能の一つに栄養摂取器官としての重要性を指摘しながらも、咀嚼機能を中心とした研究・教育が行われてきた。その理由として、社会的要求が歯または歯列の回復にあり、摂食機能の回復を考慮する余地が少なかったことが考えられる。しかし、高齢社会を迎え、寝たきり老人や脳血管障害の後遺症などで脳の機能が低下した患者が増加するにしたがい、社会の歯科に対する要求は大きく変化している。ここで紹介した摂食・嚥下機能は、健常者には全く意識されない機能であるが、ひとたび障害が起これば生きる喜びが半減するだけでなく、肺炎などの重篤な疾患を引き起こす危険性も持っている。この分野の研究が歯科医学の一分野として発展することを期待したい。

文 献

- 1) Miller A. J.: Deglutition. *Physiol. Rev.*, 62 : 129-184, 1982.
- 2) Jean A.: Brainstem control of swallowing: localization and organisation of the central pattern generator for swallowing. In: *Neurophysiology of the Jaws and Teeth*, edited by A Taylor, New York: MacMillan, 1990, chapt. 10, pl 294-321.
- 3) Martin, R. E., Sessle, B. J.: The role of the cerebral cortex in swallowing. *Dysphagia*, 8 : 195-202, 1993.
- 4) 金子芳洋, 千野直一, 摂食・嚥下リハビリテーション, pp306, 医歯薬 1998
- 5) Magendie F.: MD Thesis, Paris. Cited in Magendie F(1936). *Precis elementaire de Physiologie*, Tome 2. Paris. 1808.
- 6) Wiles C. M.: Neurogenic dysphagia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*, 54 : 1037-1039, 1991.
- 7) McFarland D. H. and Lund J. P.: Modification of mastication and respiration during swallowing in the adult human. *J Neurophysiol*, 74 : 1509-1517, 1995.
- 8) Adb-el-Malek S.: A contribution to the study of the movements of the tongue in animals, with special reference to the cat. *J. Anat.*, 73, 15-30, 1938.
- 9) Paydarfar D., Gilbert R. J., Poppel C. S. and Nassab P.: Respiratory phase resetting and air-flow changes induced by swallowing in humans. *J Physiol*, 483 : 273-288, 1995.
- 10) 鎌倉やよい, 杉本助男, 深田順子, 加齢に伴う嚥下時の呼吸の変化, 摂食・嚥下リハ学会雑誌, 2 : 13-22, 1998.
- 11) Pommerenke W. T.: A study of the sensory areas eliciting the swallowing reflex. *Am J Physiol*, 84 : 36-41, 1928.
- 12) Ciampini G. and Jean A.: Role des afferences glossopharyngiennes et trigeminales dans le declenchement et le dereoulement de la deglutition. I. Afferences glossopharyngiennes. *J. Physiol.*, Paris, 76 : 49-60, 1980.
- 13) Ciampini G. and Jean A.: Role des afferences glossopharyngiennes et trigeminales dans le declenchement et le dereoulement de la deglutition. II. Afferences trigeminales. *J. Physiol.*, Paris, 76 : 61-66, 1980.
- 14) 北川純一, 真貝富夫, 高橋義弘, 山田好秋: ラット咽喉頭領域の嚥下誘発部位とその神経支配. 歯基礎誌, 40 (補冊) : 202, 1998.
- 15) Jean A.: Control of the central swallowing program by inputs from the peripheral receptors. A review. *J Autonom Nerv Syst*, 10 : 225-233, 1984.
- 16) Hamdy S., Aziz Q., Rothwell J. C., Hobson A., Barlow J. and Thompson D.: Cranial nerve modulation of human cortical swallowing motor pathways. *Am J Physiol* 272 : G802-G808, 1997
- 17) Larson C. R., Byrd K. E., Garthwaite C. R. and Lushie E. S.: Alterations in the pattern of mastication after ablation of the lateral precentral cortex in rhesus macaques. *Exp Neurol* 70 : 638-651, 1980.
- 18) Luschei E. S. and Goodwin G. M.: Role of mankey precentral cortex in control of voluntary jaw movements. *J Neurophysiol* 38 : 146-157, 1975.
- 19) Bremer F.: Physiologie nerveuse de la mastication chez le chat et le lapin. *Arch Int Physiol* 21 : 308-352, 1923.

- 20) Enomoto S., Shwartz G. and Lund J. P.: The effects of cortical ablation on mastication in the rabbit. *Neurosci Lett* 82 : 162-166, 1987.
- 21) Inoue T., Kato T., Masuda Y., Nakamura Y., Kawamura Y. and Morimoto T.: Modification of masticatory behavior after trigeminal deafferentation in the rabbit. *Exp Brain Res* 74 : 579-591, 1989.
- 22) Sumi T.: Role of the pontine reticular formation in the neural organization of deglutition. *Jpn J Physiol* 22 : 295-314, 1972.
- 23) Lazzara G., Lazarus C. and Logemann J. A., Impact of thermal stimulation on the stimulation triggering of the swallowing reflex. *Dysphagia* 1 : 73-77, 1986.
- 24) Kaatzke-McDonald M. N., Post E. and Davis P. J.: The effects of cold, touch, and chemical stimulation of the anterior faucial pillar on human swallowing: *Dysphagia*, 11 : 198-206, 1996.
- 25) 森敏裕: 嚥下第II期における嚥下圧動態の研究. *日耳鼻*, 95 : 1022-1034, 1992.
- 26) McConnel F. M. S., Guffin Jr T. N., Cerenko D. and Ko AS-H.: The effects of bolus flow on vertical pharyngeal pressure measurement in the pharyngoesophageal segment: clinical significance. *Otolaryngolo Head Neck Surg*, 106 : 169-174, 1992.
- 27) 中村嘉男, 咀嚼運動の生理学, 医歯薬出版, 東京, 1998
- 28) Groher M. E.: *Dysphagia*, Butterworth-Heinemann, Newton, 1992.
- 29) Nishino T. and Hiraga K.: Coordination of swallowing and respiration in unconscious subjects. *J Appl Physiol*, 70 : 988-993, 1991.