2 | 摂食嚥下運動の神経学的基盤

Neuroscientific Basis of Deglutition

山脇正永*

Masanaga Yamawaki

Key words : 嚥下運動／嚥下障害／脳機能マッピング／パターンジェネレーター

要旨

嚥下運動は高度に組織化された sequential な運動であり、随意的要素および不随意的要素が混在したものである。その神経系のプロセスとしては、口腔内をはじめとする感覚入力、食認知・食欲を含めた認知機能、さまざまな情報の統合・分析、感覚フィードバックを含む嚥下運動、の要素からなり、延髄のみならず大脳も関与している。臨床的には、このプロセスの異常の部位によって、異なるパターンの嚥下障害をきたすことが知られている。現在の医学では、嚥下障害の治療およびリハビリテーションは困難を極めることが多いが、嚥下運動の神経学的メカニズムのいっそうの解明により、新たな治療法・リハビリテーション法の開発が期待される。

嚥下運動の神経プロセス

摂食嚥下機能は、人間にとって最も基本的な生理的機能であるとともに、精神的・文化的・社会的機能ももつものである。その機能異常である嚥下障害においては、食物が気管へ侵入する誤嚥、誤嚥性肺炎、栄養障害をきたし、生命予後および生活の質を大きく左右する。嚥下運動は約 300 ms で種々の口腔咽頭食道器官が共同して、食塊（ボラス）を食道へ確実に誘導する運動である¹⁾。当然、緻密なフィードバックシステムに基づくが、嚥下運動には延髄・脳幹での情報処理のみならず、tent 上の神経系も関与する。摂食嚥下運動の神経メカニズムは図 1 のように大きく 4 つのプロセスにまとめられる。その特徴としては、①高度に組織化された sequential な運動である、②随意的要素と不随意的要素が混在した運動である、③感覚性

求心入力も重要な役割を担う、という点が挙げられる。本稿では、これらの摂食嚥下運動の特徴を中心として、その神経調節メカニズムについて考察していきたい。

食感および感覚入力

嚥下運動の障害は、主として出力系（運動系）に重点が置かれやすいが、滑らかな嚥下運動をきたすためには感覚入力系も非常に重要な役割を果た

図 1 摂食嚥下と脳機能のプロセス

* 京都府立医科大学大学院総合医療・医学教育学
 (〒602-8566 京都府京都市上京区梶井町 465)
 E-mail : myamawaki@koto.kpu-m.ac.jp

す。入力系として、三叉神経、舌咽神経咽頭枝、上喉頭神経（superior laryngeal nerve：SLN）の刺激は嚥下運動を誘発する。このうち特に SLN は嚥下運動のみを誘発し、嚥下運動を惹起する神経として知られている。SLN のうちタイプ Aα および Aδ 線維が嚥下と関連あるとされている。一方、食道の蠕動運動に関与するのは迷走神経のタイプ A および C 線維である。口腔から咽頭粘膜の感覚器としては、痛覚受容体、温度受容体、機械受容体（Merkel 細胞、Meissner 小体）、化学受容体、水受容体などが存在する。嚥下運動に関連するものとして、substance P（SP）と calcitonin gene-related peptide（CGRP）は咽頭喉頭粘膜に広く分布していることが報告されている。さらに、嚥下障害患者において capsaicin 投与により誤嚥性肺炎が減少した報告があり、咽頭粘膜刺激により嚥下反射が亢進したと考察されている。

この感覚入力と関連して、嚥下運動は器官側の問題だけでなく、ボラス側の特性も関与する。実際われわれの日常生活でも、食べにくいもの、食べやすいものがある。特に嚥下障害患者においては、テクスチャーをはじめとする食形態によって、誤嚥をきたしやすいものときたしにくいものに分類できる。食べにくい物性についてはその感覚情報が送られ、それを代償すべく運動に反映される。嚥下障害患者への対応として、テクスチャーなど物性は重要な因子となる。実際に食物側（ボラス側）の因子については、味、温度、刺激性、粘性などによって大きく左右される。味覚が摂食嚥下運動に影響を及ぼすことは経験的にはよく知られているが、その相互作用の神経学的メカニズムの解明は緒に就いたばかりである。

食感覚および食関連感覚の統合処理

口腔・咽頭からの多くの感覚神経は、三叉神経

核システム（主知覚核および三叉神経脊髄核）、舌下神経核、迷走神経核を介して、2 次的に孤束核（nucleus tractus solitarius：NTS）にシナプスを形成している²⁾（図 2）。NTS は体性知覚性核領域であり、吻側には味覚を伝える顔面神経、舌下神経、迷走神経の線維が入っている。NTS の尾側には胸腔内臓、腹腔内臓よりの求心路が入っており、迷走神経背側核や網様体内の内臓中枢と関連があり、脊髄側核内の植物神経性核へ遠心路を送っている。網様体内のニューロンとも連絡がある。NTS は心血管系、呼吸系、味覚系、嚥下運動系などとの連絡がある中継点となっている。口腔内および喉頭蓋の機械的刺激は、NTS ニューロンを最もよく興奮させる。NTS からの出力線維は疑核（nucleus ambiguus：NA）に求心線維として入っている。NA は舌下神経、迷走神経、副神経頭蓋根の共通した運動神経核であり、咳、嘔気・嘔吐の反射弓および反射的な嚥下運動の経路の一部となっている。

感覚入力から嚥下運動へ

延髄以遠の器官で嚥下反射が再現され得るとすれば、より吻側的大脑はどのように関与しているのだろうか。摂食嚥下を行う際に嚥下運動を意識する場合もあり、脳幹より上位の障害をきたす神経疾患において嚥下障害が起こることもよく知られている。この経路の上位の系として、味覚・食感などの感覚情報を延髄から脳へ投射する入力線維、運動野・島皮質から延髄嚥下中枢への出力系（上位ニューロン）も嚥下反射を修飾する。さらにその上位として感情、報酬系など高次脳機能の関与もある。

現在までに、嚥下運動の中枢神経機構については、簡単な運動について fMRI、MEG、PET などを用いた解析が報告されているが、一定の知見を得られていない。嚥下時の脳機能活動部位については、外側中心前回、補足運動野（supplementa-

図2 嚥下運動と口腔内刺激

fMRIによる脳活動パターンを示す。嚥下運動時には一次運動感覚野、島皮質を中心に活性がみられる。

a: 嚥下運動時, b: 口腔内刺激時, c: 少量嚥下時, d: 息こらえ時

ry motor area: SMA), 前帯状回, 島および前頭弁蓋, 中心後回と頭頂葉, 側頭葉の報告がある。さらに, 嚥下運動の左右差について, 随意嚥下 (command swallow, volitional swallow) と反射嚥下 (non-command swallow, reflex swallow) での活動変化についても報告がある³⁾ (図3)。

われわれの研究グループでは, functional near-infrared spectroscopy (NIRS) により, 嚥下関連運動における脳機能活動を測定している。光トポグラフィー装置による NIRS 測定は, 自由な姿勢をとることができ, 口腔顔面筋を含む動作を伴う摂食・嚥下運動の脳機能解析に有用であった⁴⁾。仰臥位での fMRI の報告と同様に, 反射嚥下に比べ随意嚥下で脳活動が広く賦活される点, NIRS 信

号強度の差により舌・咽頭などの運動が分離できる可能性が確認された。また, 咀嚼運動・随意嚥下運動においては運動アーチファクトにも注意し解析すべきと考えた。摂食・嚥下運動時の NIRS 信号を測定することにより, 嚥下障害の機能評価, リハビリテーション評価への応用について解析中である。

嚥下運動のパターン形成

嚥下運動の本体は, ボーラスを誤嚥しないように口腔から咽頭・食道を経て胃まで送る運動である。この運動は, 通常次の5期に分類される: 先行期 (食物の認知・摂食の意欲), 準備期 (咀嚼しボーラスを整える), 口腔期 (ボーラスを舌により

図3 延髄における嚥下中枢

NTS-DSG へは末梢および中枢からの入力がある。NTS からは nA 近傍の VLM-VSG に入力線維があり、nA および各脳神経核に出力する。

咽頭へ搾り出す), 咽頭期 (ボラスが気道に入らないように食道入口部へ誘導), 食道期 (蠕動によりボラスを胃へ送る)。この運動に関与する筋群は 30 種類にも及び、これらが 1 秒以内に正確に sequential な運動を行うことによって成立する。

この sequential な運動には高度に組織化された調節系が必要であり、延髄の嚥下中枢である central pattern generator (CPG) が大きく関与していることが明らかになっている。嚥下運動の延髄を介した入力出力ループは、CPG を介したものと考えられている²⁾。すなわち、入力系としては舌・口腔・咽頭の末梢感覚器 (味覚, 触覚, 圧覚など) から三叉神経, 舌咽神経咽頭枝, SLN を経て延髄孤束核から CPG へ至る。CPG からの出力系としては、三叉神経, 顔面神経, 舌咽神経, 迷走神経, 舌下神経の運動神経核を経て嚥下関連筋群へ至るものである。CPG には大きく分けて 2 つの神経群が同定されている。すなわち, NTS-DSG: 孤束核 (NTS) にある dorsal swallowing group (DSG) と, VLM-VSG: 偽核 (nA) の近傍の延髄腹外側 (VLM) にある ventral swallowing group (VSG) である (図 2)。NTS-DSG は, sequential または rhythmic で自発的な firing を呈し, 嚥下開始および以降の sequential で円滑な運動の基礎リズムを

発生するニューロン群と考えられている。一方, LVM-VSG は, 嚥下中の sequential な運動を円滑に行うために, 各神経核の運動ニューロン群の切り替えに関与すると考えられている。実際に, 末梢神経刺激による嚥下反射自体は, これら CPG より下位のコンポーネント (延髄～末梢器官) のみで成立し得る。

CPG においてどのような情報処理が行われ嚥下運動に表現されているかについては, 仮説の域を出ていない。情報処理メカニズムを証明するためには神経回路におけるニューロン・タイプの解析が重要であるが, 現在までにその報告は少ない。CPG 構成ニューロンの neurotransmitter については, NMDA type を主とする興奮性アミノ酸 (EAA) 受容体が NTS において嚥下運動発生, 連続運動形成に関与することが報告されている。一方, 抑制メカニズムについては GABA 関連メカニズムが, 咽頭～食道の運動連関にはコリン作動性ニューロンの関与が報告されている。

食認知

食物の認知あるいは摂食嚥下運動の認知がどのように行われているかについては, ほとんど研究されていない。近年の脳機能マッピングを用いた研

究では、嗅覚と食感覚の統合処理において補足運動野（SMA）が関与するという報告、自発的嚥下運動時の前頭葉機能が年齢によって変化しているという報告がされている^{5, 6)}。嚥下運動のセルフイメージについても、研究が緒に就いたばかりである。これらの研究は今後の摂食嚥下治療あるいはリハビリテーションを格段に進展させる可能性があり、統合情報処理および統合運動としての摂食嚥下障害の中枢神経メカニズムの解明が望まれる。

文 献

- 1) Ertekin C, Aydogdu I : Neurophysiology of swallowing. Clin Neurophysiol 2003 ; **114** : 2226-2244
- 2) Jean A : Brain stem control of swallowing : neuronal network and cellular mechanisms. Physiological Rev 2001 ; **81** : 929-969
- 3) Michou E, Raginis-Zborowska A, Watanabe M, Lodhi T, Hamdy S : Repetitive transcranial magnetic stimulation : a novel approach for treating oropharyngeal dysphagia. Curr Gastroenterol Rep 2016 ; **18** : 10
- 4) Yamawaki M : Application to basic research for dysphagia. in Risk Management for Dysphagia : Application of Hazard & Operability Study (HAZOP) (ed by Yamawaki M). University Education Press, Okayama, 2010 ; pp110-120
- 5) Iannilli E, Bult JH, Roudnitzky N, Gerber J, de Wijk RA, Hummel T : Oral texture influences the neural processing of ortho- and retronasal odors in humans. Brain Res 2014 ; **1587** : 77-87
- 6) Windel AS, Mihai PG, Lotze M : Neural representation of swallowing is retained with age. A functional neuroimaging study validated by classical and Bayesian inference. Behav Brain Res 2015 ; **286** : 308-317