

総説特集：摂食機能と味覚・うま味の関連－7

嚥下誘発と味覚・うま味の関連

山田 好秋・高辻 華子・北川 純一・山村 健介
 (新潟大学・大学院医歯学総合研究科・摂食環境制御学・口腔生理学)

高齢者社会に突入した現在の日本において、食事を口腔から摂取することが困難な患者が増加していることが、しばしば医療および介護の現場で問題になっている。我々の研究室では、摂食・嚥下障害の問題を解決するための応用研究に取り組んでいる。これまでの嚥下誘発に関する動物実験を詳細に検討し、ヒト経鼻的電極を考案した。ヒトの咽頭領域へ電気刺激を与えることにより、再現性のある嚥下誘発方法を開発した。さらに、実際の食事行動を想定し、ヒト嚥下誘発システムによる電気刺激と同時に咽頭・喉頭領域へ味刺激を与え、味覚刺激の嚥下誘発に対する効果を検討している。

キーワード：嚥下、咽頭、舌咽神経咽頭枝、味覚、リハビリテーション

はじめに

世界でも類を見ないスピードで高齢化社会に突入した現代日本が抱える問題のひとつに、寝たきり者や脳血管障害の後遺症で摂食・嚥下機能に障害をもつ患者さんの増加がある。摂食・嚥下機能の低下は、唾液や食物の一部が喉頭を越えて下気道に侵入し、最悪の場合、窒息や誤嚥性肺炎などの重篤な疾患を招く可能性がある。栄養補給の観点からは、胃瘻や経管栄養が検討されるが、食物を口腔から摂取し、美味しさを享受することは、人間の本能的な欲求であり、生活の質を考慮した場合、好きな食物を家族と食卓を囲んで楽しむことができることが望ましい。超高齢社会では、かつて目標としていた長く生きるということだけではなく、どのように過ごすのかという老年期の生活の質が問題となる。

摂食・嚥下障害に関連する領域では、食物の物性を適度に変えることで、誤嚥のリスクを回避するというコンセプトから嚥下障害食が開発されてきた。現在の嚥下障害食は、物性だけでなく見た目や匂い・味の面でも改善され、大変良いものが開発されている。しかし、嚥下誘発の促通という視点からは、

食物の物性が咽頭粘膜にどのような刺激効果を持つのか、また味そのものがどのような刺激効果を持つのか、興味深いものがある。

また、食事の介助を行う介護・看護の現場では、「食事時の嚥下は覚醒していないと危険である」「患者さんの経口摂取に対する意欲を高めることが重要である」「摂食を安全に介助するために冷刺激や触刺激が有効である」などの臨床経験に基づいた対応がとられている。これらの方法は断片的には生理学的解釈が可能であるが、「覚醒」「意欲」「冷刺激や触刺激」などの因子がヒトでの嚥下誘発に及ぼす影響を検証した研究はなく、基礎および臨床研究により科学的な裏付けを求める声が強いの。

我々の研究室では10年以上にわたり、嚥下誘発機構について集中的に研究を行ってきた。動物実験において、舌咽神経の舌枝は嚥下誘発に対して抑制的であるが、咽頭枝が嚥下誘発に重要な役割を果たしていることを明らかにした¹⁻³⁾。また、咽頭・喉頭領域への酸味刺激が嚥下誘発を促通することを示した⁴⁾。さらに、うま味が咽頭領域で受容されていることを、舌咽神経咽頭枝のうま味応答を示すことで

* Received June 15, 2010; Accepted June 20, 2010

Involvement of taste in swallowing reflex.

** Yoshiaki Yamada, Hanako Takatsuji, Junichi Kitagawa, Kensuke Yamamura. Division of Oral Physiology, Department of Oral Biological Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 2-5274, Gakkocho-dori, Niigata 951-8514, Japan; kitagawa@dent.niigata-u.ac.jp

山田 好秋・高辻 華子・北川 純一・山村 健介

明らかにした^{5,6)}。

これらの動物実験を経て、ヒトの咽頭領域を電気刺激することで嚥下を誘発させるヒト嚥下誘発システムを開発した。我々のヒト嚥下誘発システムの利点は、内視鏡を併用し電極を鼻腔から挿入するため、嘔吐を起こすことなく嚥下を誘発できることである。さらに、電極を固定する材質を選別することで、安定的に咽頭後壁に留置する手法を開発した。このヒト嚥下誘発システムを使って、これまで動物ではできなかった実験、すなわちヒトの嚥下誘発に及ぼすさまざまな要因を定量的に評価することが可能となった。そこで、実際の摂食行動を想定し、ヒト嚥下誘発システムによる電気刺激と同時に、咽頭・喉頭領域へうま味などの味刺激を与え、嚥下誘発に対しどのような効果があるかを調べる研究に着手した。本稿では、これらの研究結果を概説し、ヒト嚥下誘発システムの可能性について考察する。

1. 嚥下誘発の神経機構

嚥下は短時間に多くの筋が収縮し、決まった順序で嚥下関連器官が運動し、遂行される反射である。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⁷⁻⁹⁾。

嚥下は随意的にも、口腔および咽頭・喉頭領域に多数存在する受容器を刺激することでも誘発できる。口腔内に何もないうち、数回の随意嚥下は可能であるが、次第に嚥下することが困難になる。このときに、少量の水を咽頭領域に与えると、容易に嚥下することができる。つまり、嚥下誘発の神経機構を考えるとときには、末梢からの感覚入力と上位中枢入力の両方を考察する必要がある(図1)。

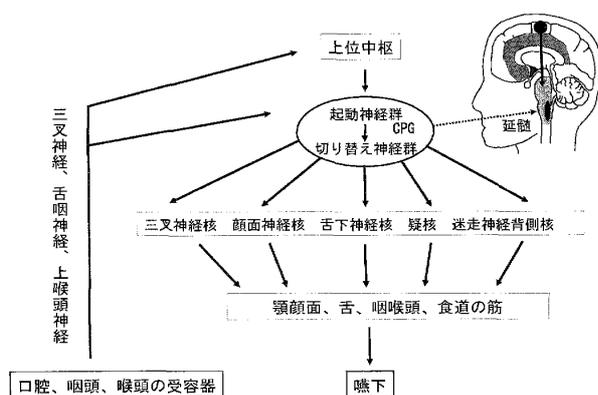


図1 嚥下誘発の神経機構

嚥下誘発に関与する感覚は、味覚、触覚、温冷覚などが考えられるが、嚥下のための特別な受容器があるとは考えられていない。三叉神経・舌咽神経・迷走神経の枝である上喉頭神経が支配する感覚受容器から脳幹への末梢性入力が、主に嚥下誘発に関与する。特に上喉頭神経からの感覚入力は、嚥下誘発に対してもっとも有効であり、上喉頭神経からの入力だけで嚥下を誘発できる^{10,11)}ことが知られている。一方、舌咽神経は支配領域である咽頭部への機械刺激により容易に嚥下を誘発するにも関わらず、電気刺激ではほとんど嚥下が誘発されない^{12,13)}とされていた。また、三叉神経の刺激は嚥下運動を促進するが、この神経刺激だけでは嚥下は誘発できないことが知られている。

嚥下中枢の存在する脳幹の孤束または孤束核を片側刺激すると、両側性の咽頭筋活動が誘発される。このとき咽頭筋群の発火パターンは上喉頭神経刺激と同様に嚥下特有の順序を示す。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中枢を起動しただけなのか、または順序よく収縮する咽頭筋活動パターンまで制御できるのかは、嚥下中枢の調節機構を考える上で重要である。

2. 動物実験

咽頭・喉頭領域の機械刺激は嚥下誘発に有効であること、および喉頭領域を支配している上喉頭神経の電気刺激も、嚥下誘発に非常に効果的であることが知られていた。しかしながら、咽頭領域を支配している舌咽神経の電気刺激は、上喉頭神経に比べ、嚥下誘発効果が低い。このことは嚥下に関するパラドックスと呼ばれていた^{12,14,15)}。我々の研究室では、この問題を解決するために、ラットを用いて実験を行った。はじめに、咽頭・喉頭領域における嚥下誘発部位を詳細に調べた。von-Frey 刺激毛を用いた機械刺激による検索の結果、嚥下誘発部位は、口蓋咽頭弓、軟口蓋の後縁、喉頭蓋の咽頭側外縁、披裂喉頭蓋ヒダであった。舌咽神経咽頭枝を切断すると、口蓋咽頭弓、軟口蓋の後縁への刺激に対して嚥下誘発がなくなることから、これらの部位が舌咽神経咽頭枝支配であることが判った^{2,3)}。つぎに舌咽神経咽頭枝を電気刺激したところ、上喉頭神経の電気刺激と同程度の嚥下誘発効果が得られた(図2)。

そして、舌咽神経咽頭枝と上喉頭神経の同時刺激

嚥下誘発と味覚・うま味の関連

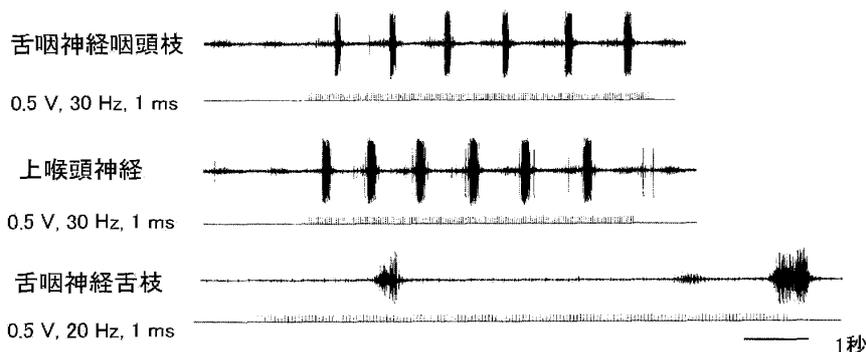


図2 舌咽神経咽頭枝、上喉頭神経、舌咽神経舌枝を電気刺激したときの顎舌骨筋電図。嚥下の指標として、顎舌骨筋から誘導した筋電図を用いた。舌咽神経咽頭枝への電気刺激は、上喉頭神経電気刺激と同様の嚥下誘発効果を示した。(Kitagawa *et al.*, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002より改変)

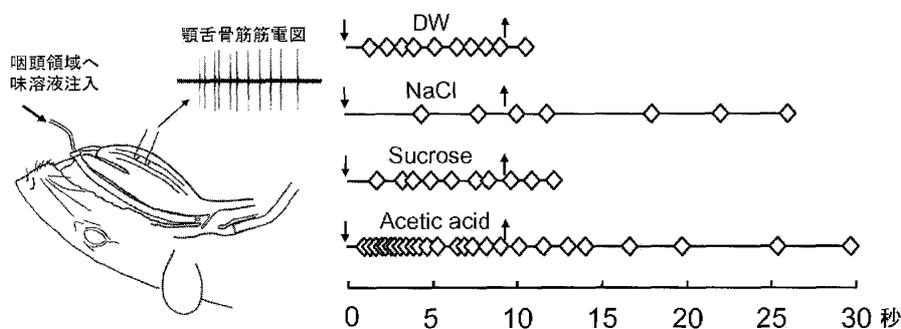


図3 酸味は嚥下誘発を促通する。ラット咽頭領域へ、蒸留水 (DW)、食塩水 (0.5 M NaCl)、砂糖水 (0.5 M Sucrose)、酢酸 (30 mM Acetic acid) を注入したときに誘発された嚥下を示している。図中の↓は注入開始、↑は注入をやめた時点を示している。◇は嚥下を表している。(Kajii *et al.*, *Physiol Behav.* 2002より改変)

は嚥下誘発の促通を示した¹⁶⁾。一方、舌咽神経舌枝の電気刺激は、嚥下誘発に効果がなく(図2)、さらに、舌咽神経舌枝と上喉頭神経の同時刺激は嚥下誘発を抑制した³⁾。つまり、舌咽神経の咽頭枝が嚥下誘発に重要な役割を果たしており、舌枝は嚥下誘発に重要でないことが判った。

また、我々は味覚と嚥下誘発の関連性についての研究を、動物実験で行っている。食物を飲み込む時には、食塊が粘膜を接触する機械刺激のほかに、味覚などの化学刺激も嚥下誘発には重要な要素と考えられる。嚥下困難者に対して、酸味を加えた食塊は嚥下を促すという臨床報告があるが、その機構については唾液分泌の増加や感覚入力の増大などの点から議論されており、味覚による嚥下誘発効果に関しては明らかにされていなかった。我々はこの問題を解明するため、ラット咽頭・喉頭領域への味溶液刺

激による嚥下誘発効果を調べた。その結果、蒸留水、食塩水、砂糖水、酢酸いずれの溶液刺激でも嚥下は誘発された。中でも、酢酸は蒸留水、食塩水、砂糖水よりも著しい嚥下誘発効果を示し、嚥下回数が増加した(図3)。

この実験では、溶液注入時の機械的刺激および唾液分泌の影響を最小限にしていることから、これまでに報告されている「酸味を呈する食塊が嚥下誘発を促通する」という現象には、味覚による嚥下誘発促通効果が重要な役割を果たしていることが示唆される。

さらに、我々の研究室では、咽頭領域における味覚応答性についての研究も行ってきた。これまでの味覚研究は、舌領域からの入力について調べられたものがほとんどであり、咽頭領域の味覚応答性についての研究は少ない。咽頭領域の感覚は、嚥下誘発

山田 好秋・高辻 華子・北川 純一・山村 健介

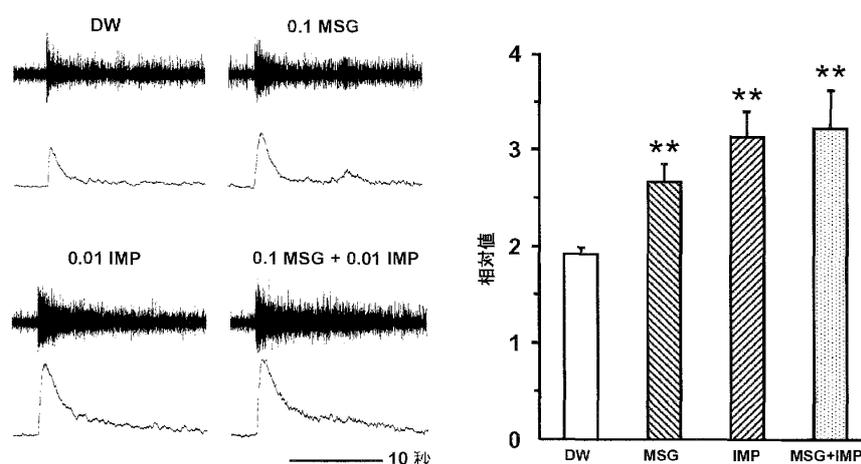


図4 うま味に対するマウス舌咽神経咽頭枝応答。マウス咽頭領域を、蒸留水 (DW)、グルタミン酸ナトリウム (0.1 M MSG)、イノシン酸ナトリウム (10 mM IMP) および0.1 M MSG+10 mM IMP で刺激したときの、舌咽神経咽頭枝の応答。刺激に対する応答の大きさは刺激後2秒間の積分応答を生理食塩水の応答を1.0とした相対値で表している (平均値±SE)。(Kitagawa *et al.*, *Neurosci Lett.* 2007より改変)

や食物の美味しさに対して重要な役割を果たすと考えられる。そこで、マウスおよびラットの咽頭領域をうま味溶液で刺激し、舌咽神経咽頭枝応答を調べた結果、グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸ナトリウムに応答を示した (図4)。

ラット舌咽神経咽頭枝においても、うま味応答が記録された^{5,6)}。

3. ヒトにおける嚥下誘発研究

我々の嚥下研究は、嚥下困難者に対する臨床応用を最終的な目的としている。動物実験において、電気刺激により容易に嚥下を誘発できることに着目し、ヒト嚥下誘発システムの開発を開始した。これまでの報告では、被験者個々に作られた口蓋床を利用した電極¹⁷⁾を使用して嚥下を誘発する試みがなされていた。しかしながら、この方法では嚥下誘発にもっとも効果的な咽頭領域の刺激が困難であった。これに対し、我々が開発したヒト嚥下誘発システムは、内視鏡による観察の下、電極を鼻腔から挿入し、咽頭後壁に固定する方法である (図5)。

鼻腔から挿入した電極で咽頭領域を刺激することにより効果的に嚥下を誘発することができる。

そこで、健常者を対象にヒト嚥下誘発システムを用いて、嚥下誘発にもっとも効果的な刺激部位や刺激パラメータを明らかにする実験を行った。その結果、舌咽神経咽頭枝によって支配される中咽頭領域

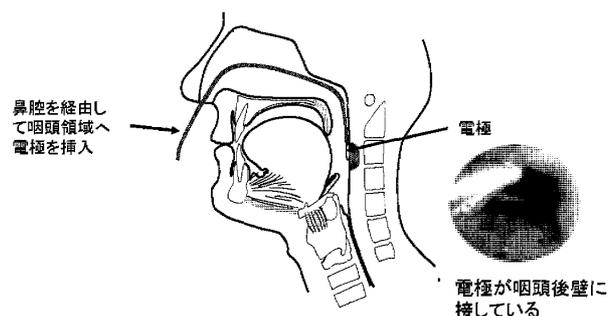


図5 ヒト嚥下誘発システムによる咽頭領域への電気刺激方法。内視鏡で観察しながら電極を鼻腔から挿入し、咽頭後壁に固定する。

と上喉頭神経により支配される下咽頭領域への連発電気刺激が、効果的に嚥下を誘発することを明らかにした。また、嚥下が誘発される際、被験者が咽頭領域に「水が流れる」あるいは「水が湧き出す」ような感覚を生じることが判明した。また、睡眠により意識レベルが低下したとき、電気刺激による嚥下誘発閾値が上昇するという結果を得ている。

4. ヒト嚥下誘発とうま味の関連

現在、我々の研究室ではヒト嚥下誘発システムを用いて、実際の摂食・嚥下行動を想定し、咽頭領域への電気刺激と味覚の同時刺激が嚥下誘発にどのような効果を及ぼすかを調べている。とりわけ、私たちにとっては馴染みのあるグルタミン酸ナトリウム

嚥下誘発と味覚・うま味の関連

の嚥下誘発効果に焦点を当て、将来的に美味しくて飲み込みやすい食品・素材開発につながるような研究を目指している。

おわりに

ヒト嚥下誘発システムを開発し、電気刺激による嚥下誘発の手法が確立されたことは、大きな研究成果と考えられる。臨床面において、嚥下障害患者の診断や嚥下リハビリでの直接訓練への応用が期待される。また、脳卒中患者での嚥下器官廃用萎縮の予防に有効的な利用が考えられる。基礎研究においては、我々の研究テーマでもある口腔・咽喉頭領域への化学（味）刺激が嚥下誘発に及ぼす影響や香り・風味を含めた食品のテクスチャーと嚥下誘発の関連性などの実験に利用可能である。ヒト嚥下誘発システムを開発したことは、基礎研究の成果を臨床の場に還元するひとつのモデルケースになるのではないかと考えており、現在、各分野の専門臨床家と協力してその可能性を探っているところである。

参考文献

- 1) Kitagawa J, Shingai T, Takahashi Y and Yamada Y: New evidence for initiation of swallowing from the pharynx. *In Neurobiology of Mastication - from Molecular to Systems Approach* (Nakamura Y and Sessle BJ eds), Elsevier Science BV, Tokyo, pp. 483-486 (1999)
- 2) 北川純一, 真貝富夫, 高橋義弘, 山田好秋: 咽喉頭の嚥下誘発神経に関する研究. *日本顎口腔機能学会誌* 7, 47-52 (2001)
- 3) Kitagawa J, Shingai T, Takahashi Y and Yamada Y: Pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve plays a major role in reflex swallowing from the pharynx. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282, R1342-1347 (2002)
- 4) Kajii Y, Shingai T, Kitagawa J, Takahashi Y, Taguchi Y, Noda T and Yamada Y: Sour taste stimulation facilitates reflex swallowing from the pharynx and larynx in the rat. *Physiol Behav* 77, 321-325 (2002)
- 5) 北川純一, 真貝富夫, 高橋義弘, 山田好秋: マウスとラットにおける舌咽神経咽頭枝のうま味応答性の比較. *味と匂誌* 7, 535-538 (2000)
- 6) Kitagawa J, Takahashi Y, Matsumoto S and Shingai T: Response properties of the pharyngeal branch of the glossopharyngeal nerve for umami taste in mice and rats. *Neurosci Lett* 417, 42-45 (2007)
- 7) Miller AJ: Deglutition. *Physiol Rev* 62, 129-184 (1982)
- 8) Jean A: Brainstem control of swallowing: localization and organization of the central pattern generator for swallowing. *In Neurophysiology of the Jaws and Teeth* (A Taylor ed) Palgrave Macmillan, New York, pp. 1294-321 (1990)
- 9) Martin RE and Sessle BJ: The role of the cerebral cortex in swallowing. *Dysphagia* 8, 195-202 (1993)
- 10) Ciampini G and Jean A: Role of glossopharyngeal and trigeminal afferents in the initiation and propagation of swallowing. I--Glossopharyngeal afferents. *J Physiol (Paris)* 76, 49-60 (1980)
- 11) Ciampini G and Jean A: Role of glossopharyngeal and trigeminal afferents in the initiation and propagation of swallowing. II--Trigeminal afferents. *J Physiol (Paris)* 76, 61-66 (1980)
- 12) Doty RW: Neural organization of deglutition. *In Handbook of Physiology* (Schultz SG ed), Amer Philosophical Assn, Bethesda, pp. 1861-1902 (1968)
- 13) Sinclair WJ: Role of the pharyngeal plexus in initiation of swallowing. *Am J Physiol* 221, 1260-1263 (1971)
- 14) Miller FR and Sherrington CS: Some observations on the buccopharyngeal stage of reflex deglutition in the cat. *Q J Exp Physiol* 9, 147-186 (1916)
- 15) Sinclair WJ: Initiation of reflex swallowing from the naso- and oropharynx. *Am J Physiol* 218, 956-960 (1970)
- 16) Kitagawa J, Nakagawa K, Hasegawa M, Iwakami T, Shingai T, Yamada Y and Iwata K: Facilitation of Reflex Swallows from the Pharynx and Larynx. *J Oral Sci* 51, 167-171 (2009)
- 17) Park CL, O'Neill PA and Martin DF: A pilot exploratory study of oral electrical stimulation on swallow function following stroke: an innovative technique. *Dysphagia* 12, 161-166 (1997)

山田 好秋・高辻 華子・北川 純一・山村 健介

<著者紹介>

山田 好秋（やまだ よしあき）氏略歴

- 1974年3月 新潟大学歯学部 卒業
- 1978年3月 新潟大学大学院歯学研究科（口腔生理学専攻）修了
歯学博士
- 1978年8月 米国ミシガン大学 Visiting Assistant Professor
- 1981年4月 長崎大学歯学部口腔生理学講座 助教授
- 1993年8月 新潟大学歯学部口腔生理学講座 教授
- 2003年4月 新潟大学歯学部長
- 2008年4月 新潟大学副学長



高辻 華子（たかつじ はなこ）氏略歴

- 2008年3月 明海大学歯学部 卒業
- 2008年4月 明海大学歯学部臨床研修センター
- 2009年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻
歯科矯正学分野 大学院生



北川 純一（きたがわ じゅんいち）氏略歴

- 1998年3月 新潟大学歯学部歯学科 卒業
- 2002年3月 新潟大学大学院歯学研究科歯学基礎系（口腔生理学
専攻）修了 歯学博士
- 2002年4月 ミシガン大学歯学部 博士研究員
- 2003年9月 日本大学歯学部生理学教室 助手
- 2006年4月 日本歯科大学生命歯学部生理学講座 講師
- 2008年4月 日本大学歯学部生理学教室 専任講師
- 2009年10月 新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座口腔生理学分野 准教授



山村 健介（やまむら けんすけ）氏略歴

- 1990年3月 新潟大学歯学部歯学科 卒業
- 1994年3月 新潟大学大学院歯学研究科（口腔生理学専攻）修了
歯学博士
- 1995年4月 新潟大学歯学部口腔生理学講座 助手
- 1997年8月 カナダ・トロント大学歯学部 博士研究員
- 2006年6月 新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講
座口腔生理学分野 助教授
- 2009年4月 新潟大学大学院医歯学総合研究科摂食環境制御学講座口腔生理学分野 教授

