

—原著—

嚥下反射誘発時の呼吸関連筋活動の変調

吉津和憲, 井上 誠

新潟大学大学院医歯学総合研究科 摂食・嚥下リハビリテーション学分野

Modulation of respiration-related muscle activity during reflex swallowing

Kazunori Kitsu, Makoto Inoue

Division of Dysphagia Rehabilitation, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

平成 21 年 4 月 26 日受付 6 月 9 日受理

Key words : 呼吸(Respiration), 嚥下(Swallowing), 筋電図 (Electromyography), 気管内圧 (Tracheal pressure)**Abstract** : Coordination of respiration-related muscle activity and tracheal pressure during reflex swallowing was investigated in animals.

The experiments were carried out in ten anesthetized male rabbits. Reflex swallowing was evoked by injection of distilled water into oropharyngeal region. Swallowing events recorded were divided into three types, depending on when the reflex was evoked : Early I type was defined as the one evoked before the peak of diaphragmatic burst, Late I type evoked after the peak of the diaphragmatic burst and Before I type evoked before the onset of diaphragmatic burst. About 90% of swallowing in the present study was evoked in the inspiratory phase. Respiration-related muscle activity was modulated during swallowing as well as the tracheal pressure and the modulatory pattern of them was different among the swallowing types. Particularly, the duration of positive-tracheal pressure was significantly shorter during Before I swallowing than Early I or Late I. The duration of diaphragmatic burst and tracheal positive pressure tended to be expanded during Early I and Late I swallowing as compared to before or after swallowing. Furthermore, the respiratory rate was decreased before the onset of Early I swallowing while that was not the case during Late I and Before I swallowing.

The present study suggested that the peripheral inputs to the respiratory center resulted in the early modulation of respiratory-related muscle activity. However, the results that the modulation of respiratory pattern lead to the occurrence of swallowing may also suggest that the neuronal activity responsible for the initiation of swallowing changes that of the respiratory center before the onset of swallowing.

抄録 : 麻酔下の動物を用いて、末梢性に誘発された嚥下反射時の関連筋活動および気管内圧・食道内圧が呼吸運動とどのような協調を見せるかを検索した。

実験には、全身麻酔下のウサギ 10 羽を使用し、蒸留水を口腔咽頭に注入することにより嚥下反射を引き起こした。嚥下タイプを、嚥下開始が横隔膜筋電図活動のピーク前に来る Early I 型、後に来る Late I 型、さらに横隔膜筋電図の活動開始前に嚥下を開始される Before I 型に分けた。今回記録した全嚥下の約 9 割は吸気相において嚥下反射が誘発される結果が得られた。平常時に呼吸関連活動を示す横隔膜筋電図や気管内圧は、嚥下タイプによって持続時間に差がみられ、Before I 型嚥下時の内圧発生持続時間は有意に短かった。横隔膜活動持続時間および気管内圧発生時間について、Early I 型ならびに Late I 型では、嚥下前後に比べて嚥下時には延長する結果が得られた。さらに Early I 型では、呼吸頻度は嚥下が誘発される前から減少する傾向がみられたのに対して Late I 型や Before I 型においては、嚥下時以外には呼吸頻度の変調は認められなかった。

末梢刺激による感覚信号は、先に呼吸中枢へと作用しているように思われるが、呼吸リズムの変化は直後の嚥下反

射の誘発を伴っていることから、嚥下運動への引き金となる起動神経群の活動が、嚥下運動発現前に呼吸中枢に作用したものであることが示唆された。

緒 言

口腔内に取り込まれた食物は、上下の臼歯間もしくは舌と口蓋で圧縮されることにより粉碎され、さらに唾液と混じりあうことによって食塊が形成される。この一連の過程は摂食運動の準備期もしくは咀嚼期と呼ばれ、同時に食塊は舌の蠕動様運動によって順次口腔から咽頭へと移送される。これらの食塊や唾液による咽頭への刺激により嚥下反射が誘発され、多くの筋の協調運動を伴って食塊は咽頭から食道に送られる。嚥下運動は、随意性のみならず反射性にも引き起こされる^(1, 2)。ことに、食塊が咽頭を通過する嚥下の咽頭相は1秒足らずの時間で起きることが知られており、生体で制御される最も複雑な反射応答であるといわれている。また、一旦嚥下反射が開始されると、その間呼吸は止められる。これは嚥下性無呼吸と呼ばれており、末梢では、声門閉鎖、喉頭口閉鎖が起きて食塊が喉頭や気道に落ち込むのを防ぐだけでなく、中枢性にも呼吸が止められ気道の防御に寄与する^(1, 3)。

呼吸運動と嚥下運動の協調の中で、ヒトでは呼吸相において嚥下反射が優位に誘発されることが知られている^(4, 5)。このことは、嚥下時に食塊や唾液を誤嚥しないためには有効であるという点で合理的であると考えられるのに対して、イヌ、サルなどでは吸気相において優位に誘発されることが報告されている⁽³⁾。呼吸運動と嚥下運動は胎生期には独立して発現し始め、その協調に関しては生後獲得されることから、ヒトとそれ以外の動物における形態学的または外的な環境因子の相違がこのような違いを生むことが予想されるが、その詳細については明らかにされていない。

そこで今回我々は、麻酔下の動物を用いて、末梢性に誘発された嚥下反射時の関連筋活動および食道内圧、気管内圧が呼吸運動とどのような協調を見せるかを検索した。

方 法

実験には、ウサギ10羽(日本白色種、雄、体重2.5-3.5 kg)を使用し、全身麻酔下にて行った。全身麻酔にあたり耳静脈よりPropofol (4 mg/kg, iv)を投与し、実験中は顔面や前肢、後肢へのピンチ刺激にて応答しない麻酔深度を維持するために、Propofolを注入ポンプにて持続的に投与(4 mg/kg/h, iv)した。

全身麻酔後ウサギを仰臥位に固定し、筋電図記録のために、舌骨上筋群、輪状咽頭筋、横隔膜へ双極性ワイヤー

電極を挿入した。電極間距離はそれぞれ20 mmとした。食道内圧と気管内圧記録のために頸部切開の後、圧トランスデューサに連結した16 Gサフロ針を気管および食道に直接刺入した後にこれらを固定した。

次に、持続的注入ポンプを用いて蒸留水を一定速度で口腔咽頭内に注入することにより嚥下反射を引き起こした。嚥下反射の同定には、舌骨上筋群、輪状咽頭筋に見られる群発活動を用いた(図1)。

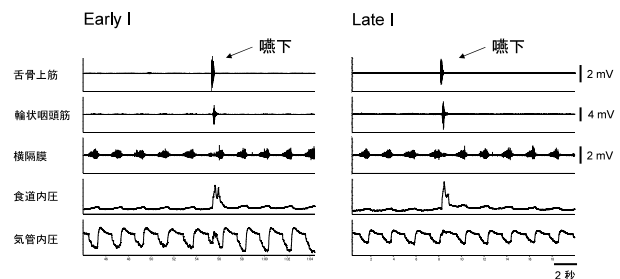


図1 嚥下反射誘発時の同時記録

横隔膜活動に対する嚥下誘発のタイミングにより、本実験において観察された嚥下をEarly I型、Late I型、Before I型に分けた。

筋電図および内圧記録は、増幅後ADコンバータ(PowerLab, ADInstruments, USA)を介してパーソナルコンピュータに取り込まれた。解析はオフラインにて、データ解析ソフト(Chart 5 for windows, ADInstruments, USA)を用いて行った。舌骨上筋群に関しては嚥下に伴う一過性の活動を抽出し、活動開始・停止時刻と活動持続時間を求めた。輪状咽頭筋は平常時に持続的な活動を示し、嚥下時には一度抑制を受けた後に一過性の大きな活動を示す^(3, 6)。今回は、嚥下に伴う抑制開始、一過性の活動開始・停止時刻と活動持続時間を求めた。横隔膜活動は平常時には吸気に伴う紡錘状の活動を示す(図1)。はじめに嚥下とは関連のないこれらの平常時の吸気関連活動持続時間を求めた。さらに嚥下開始時には一過性の活動低下を示すことから、活動低下の開始および停止時刻と嚥下時の横隔膜活動全体の活動持続時間を求めた。

食道内圧は、嚥下時に食道括約筋の活動に伴い一過性の上昇を示すことから、内圧発生開始および停止時刻ならびに持続時間を求めた。気管内圧に関しては平常時には呼気に伴う活動を示す。はじめに嚥下とは関連のないこれらの呼気関連内圧発生持続時間を求めた。さらに嚥下開始時には一時的な活動の低下を示すことから、嚥下時の気管内圧低下の開始および終了時刻と気管内圧発生

持続時間を求めた。

各値の比較は Kruskal-Wallis 検定を用い、有意差ありと判定された場合は Post Hoc Test として Dunn's Test を用い、5 % 以下の危険率をもって有意差ありと判定した。

結 果

嚥下誘発に伴い舌骨上筋群、輪状咽頭筋の活動、食道内圧には一過性の上昇、さらに横隔膜や気管内圧には抑制性の変調がみられた (図 1)。

方法で述べた如く、横隔膜筋電図は吸気に同期した紡錘状の活動を示した。嚥下活動開始の指標を舌骨上筋群の活動とし、嚥下開始と紡錘状の横隔膜活動のピークのタイミングを比較し、嚥下開始がピーク前に来る Early I 型、後に来る Late I 型、さらに横隔膜活動の開始前に嚥下が始まる Before I 型の 3 つの嚥下タイプに分けた。今回記録した全嚥下 49 例を分類したところ、Early I 型、Late I 型、Before I 型の発生率はそれぞれ 61 %、27 %、12 % であった (表)。

表 誘発された嚥下タイプとその出現頻度

	Total	Early I	Late I	Before I
Number	49	30	13	6
%	100	61	27	12

次に、各嚥下タイプにおける嚥下時のそれぞれの筋活動持続時間を求めた (図 2)。嚥下に特有な一過性の活動を示す舌骨上筋群、輪状咽頭筋、食道内圧は、誘発される嚥下タイプに関係なく、それぞれの持続時間に有意差はみられなかった。

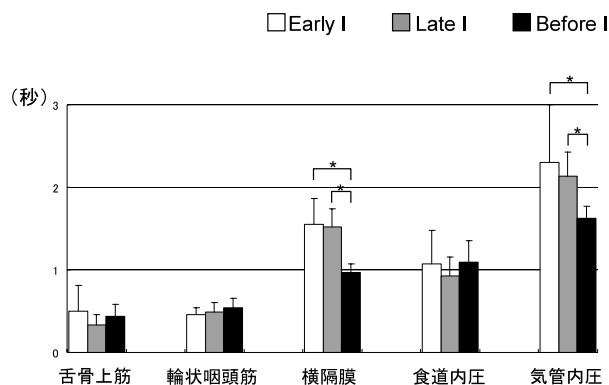


図 2 タイプ別嚥下関連活動時間

呼吸関連活動を示す横隔膜筋電図や気管内圧は、誘発される嚥下タイプによって持続時間には有意差がみられたのに対して、嚥下時のみに特有の一過性の活動を示した舌骨上筋群、輪状咽頭筋、食道内圧には違いがみられなかった。

一方、平常時に呼吸関連活動を示す横隔膜筋電図や気

管内圧は、誘発される嚥下タイプによって持続時間には有意な差がみられ、ことに Before I 型嚥下時の内圧発生持続時間は有意に短かった。次に横隔膜活動持続時間および気管内圧発生持続時間について、平常時のものと比較した (図 3)。Early I 型ならびに Late I 型では、嚥下前後の平常時に対して嚥下時には延長する結果が得られたが、Before I 型では有意な差はみられなかった。

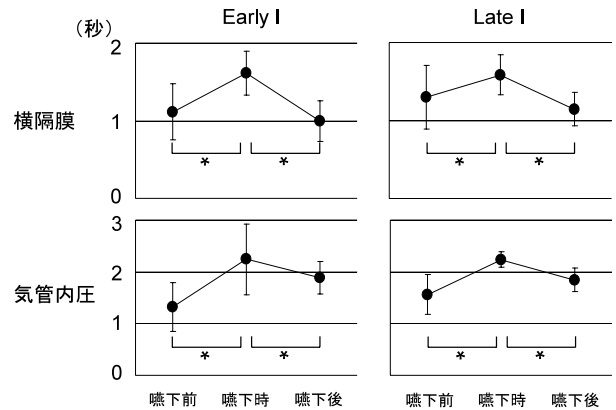


図 3 嚥下時と安静時の呼吸関連活動の比較

嚥下前後の呼吸関連活動時間に比べて、嚥下時の活動持続時間は Early I 型、Late I 型ともに有意に長かった。

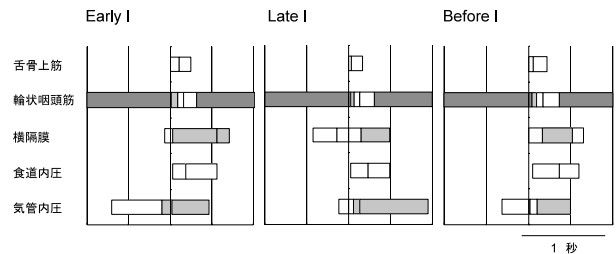


図 4 タイプ別嚥下関連活動のパターン

白抜きのバーは嚥下時にみられた一過性の興奮性応答、黒いバーは嚥下とは関係のない持続的な活動 (輪状咽頭筋)、そして灰色のバーは嚥下時にみられた抑制性の応答を示す。また、各バーの間にある縦線はピーク値をとった時の時刻を示す。舌骨上筋筋電図や食道内圧は嚥下時のみに特有の活動を示したのに対して、輪状咽頭筋は嚥下開始に伴い一過性の抑制を示した後大きな群発活動を示した。また、呼吸関連活動を示す横隔膜筋電図や気管内圧は嚥下に伴い一過性の抑制を示した。

各嚥下タイプにおけるそれぞれの活動のタイミングを比較した (図 4)。嚥下時のみに活動を示す舌骨上筋群および食道内圧については、誘発された嚥下タイプに関わらず、いずれのタイミングにおいても嚥下タイプ間での差はみられなかった。横隔膜活動はいずれの嚥下タイプにおいても嚥下運動に伴い嚥下開始直後に抑制をみせ始めた。嚥下開始から活動停止までの時間を比較したと

ころ、最も延長したのは Early I 型であったが、有意差はみられなかった。気管内圧に関しては、Early I 型において嚥下開始前から気管内圧上昇の抑制が始まったが、他の 2 つのタイプは、いずれも嚥下開始直後より抑制を開始した。

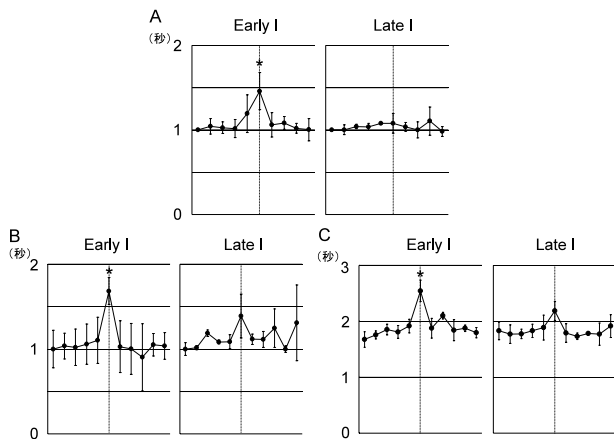


図5 嚥下時およびその前後における呼吸活動の変調

A, B, C ともに、縦の破線は嚥下時の値を示す。嚥下前後の連続する 11 回の活動を記録した。

A, 呼吸速度 (横隔膜の活動開始間隔時間)。

Early I 型嚥下では、呼吸速度が嚥下前に低下する傾向にあったのに対して、Late I 型嚥下では呼吸速度の変調はみられなかった。

B, 横隔膜活動持続時間。

嚥下前後の嚥下関連活動時間に比べて、嚥下時の活動時間は長く、Early I 型においては有意差がみられた。

C, 気管内圧発生の持続時間。

嚥下前後の気管内圧発生持続時間に比べて、嚥下時の時間は長く、Early I 型においては有意差がみられた。

さらに各嚥下タイプについて、嚥下前後における呼吸関連活動の変調パターンを呼吸速度、横隔膜活動時間に注目して検索した (図 5)。Early I 型では、呼吸速度、横隔膜活動持続時間、気管内圧発生持続時間いずれにおいても嚥下時は有意に上昇したが、呼吸速度は嚥下が誘発される前から低下する傾向が見られた (図 5A)。これに対して横隔膜活動持続時間 (図 5B) や気管内圧発生持続時間 (図 5C) には嚥下前後での差はみられなかった。一方、Late I 型においては、横隔膜活動持続時間や気管内圧発生持続時間において嚥下時に延長する傾向はみられたものの (図 5B, C), 呼吸速度の変調は認められなかった (図 5A)。

考 察

麻酔下のウサギを用いて、末梢への水刺激により嚥下反射を誘発した。嚥下反射は、その 9 割近く (61% + 27%) が吸気相において誘発された。さらに、嚥下反射が誘発された時の呼吸相の違いにより Early I 型、Late

I 型および Before I 型に分けられた。

嚥下が誘発される際の呼吸相は、種によって異なることが報告されている。イヌ、サル、ウサギ^(1, 7, 8)などではほとんどの嚥下は吸気相で誘発され、ヒツジでは全体の約半数は吸気相で誘発される⁽⁹⁾のに対して、ヒトやネコ^(4, 8, 10, 11, 12)では呼気相において頻繁に嚥下が誘発されることが報告されている。これらの違いが何によるものであるかについては未だ不明のままである。嚥下時にみられる無呼吸が食塊や唾液の誤嚥を防ぐための防御機構であると考えれば、ヒトのように嚥下は呼気相で誘発されるほうが合理的であると考えられる。また、吸気相で嚥下が入り込むと嚥下後の呼吸は短い呼気相へと続き、それは呼吸時間の短縮に伴う肺活量の減少へとつながるのに対して呼気相に嚥下入り込むと嚥下後も呼気相が続くことにより肺活量には変化がみられない⁽⁴⁾ことから、呼気相で嚥下反射が誘発されたほうが呼吸機能に及ぼす影響は小さいはずである。ヒト以外の動物の中咽頭の容量は非常に小さく食塊の貯留は少ないことが示唆されている⁽¹³⁾。嚥下と呼吸のタイミングはどの種においても生後獲得されるものであることから、ヒトと動物の口腔・咽頭・喉頭における形態と機能の違いがこのような差を生んだものではないか、と考えられるが詳細については今後検討する必要がある。

今回、我々は、嚥下が誘発されたときの呼吸相を、横隔膜活動を基準にして分けることにより Early I 型、Late I 型、Before I 型に分類した。中でも、吸気相で誘発された Early I 型と Late I 型嚥下間で大きく異なっていたのは、嚥下前後における呼吸リズムや呼吸関連筋の活動時間の変調パターンである。呼吸リズムに関しては、Late I 型嚥下では、嚥下前後においてリズムの変化は観察されなかった。さらにこの結果は Before I 型でも同様であった。詳細なデータ解析は行わなかったものの、多くの Late I 型では嚥下中に呼吸は呼気相に転換しているものと思われる。呼気相において誘発された嚥下活動は、肺活量や呼吸リズムに変化を与えないことが報告されている⁽⁴⁾ことから、Late I 型では呼吸活動に与える影響は少ないと思われる。今回の我々の結果は、これまでの報告と合致したものであると考えられた。

嚥下性無呼吸に関して、麻酔下の動物を用いて実験的に咽頭領域への刺激により嚥下誘発を試みた実験では、刺激方法によって嚥下を伴わない無呼吸が観察されている^(3, 10)。さらに、舌骨筋群の活動を基準とした嚥下時間のみを観察する限り、麻酔下の動物を用いた研究では、無呼吸時間は嚥下タイプに関わらず一定であることが報告されている⁽¹⁰⁾。これに対してヒトの随意嚥下を調べた研究では、嚥下する食塊の量によって嚥下性無呼吸時間は変化するが、誘発された時の呼吸相の違いによって分類された嚥下タイプの違いでは嚥下性無呼吸時間には

差はなかったという⁽⁵⁾。これらの報告を考慮すると、今回の我々の研究においても同様に無呼吸時間に大きな違いはないことが予想される。それならば Early I 型のみにみられた嚥下前からの気管内圧の上昇は何を意味しているのであろうか。声門は吸気時に開き呼気時には緊張する⁽¹⁴⁾。Early I 型の嚥下では嚥下開始時には大きく声門が開いているはずである。このことは嚥下時の誤嚥を招きやすいことを示唆している。従って嚥下に先立って声帯の緊張を上げて声門を閉じることにより、気管内圧の減少を生じさせていることが示唆された。

呼吸関連活動は示さず、嚥下時のみに特有の一過性の活動を示した舌骨上筋群、輪状咽頭筋、食道内圧発生に関しては、それぞれの持続時間や活動のタイミングは嚥下タイプ間での違いはみられなかった。これらの活動は末梢性に引き起こされる嚥下運動に必須のものであり、それぞれ舌骨の挙上、食道入口部の開大、食道筋の蠕動運動に直接関わる機能をもつ⁽³⁾。嚥下中枢の働きによって引き起こされる一連の嚥下運動のうち、これらの活動は呼吸中枢の影響を受けないものであり、一度惹起された活動は嚥下タイプに関わらず、円滑な食塊の食道への送り込みのために働くことが強く示唆された。

横隔膜の抑制は、吸気による嚥下時の誤嚥を防止するためのものと思われ、嚥下タイプに関わらずその開始のタイミングは嚥下開始に一致していたことから、嚥下中枢が呼吸中枢へと作用することで機能していることは間違いない。一方、嚥下反射の発生により、呼吸活動のリズムはリセットされた。呼吸リズムの変化は嚥下前から始まっていたことより、末梢刺激は、呼吸中枢への作用が先立っているように思われるが、呼吸リズムの変化は直後の嚥下反射の誘発を伴っていることから、嚥下運動への引き金となる起動神経群の活動が、嚥下運動発現前に呼吸中枢に作用したものであることが示唆される。今後は、嚥下運動と呼吸運動双方に関わる脳幹の神経を記録することにより、これらの神経活動の変化の動態を詳細に記録することによりそれぞれの中核がいかなる相互作用のもとに働くかを調べていきたいと考えている。

参考文献

- 1) Doty RW and Bosma JF: An electromyographic analysis of reflex deglutition. *J Neurophysiol*, 19: 44-60, 1956.
- 2) Jean A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*, 81: 929-69, 2001.
- 3) Doty RW: Handbook of Physiology, section 6, The Alimentary Canal, Vol. vol. IV, Motility, Neural organization of deglutition., 1861-1902, American Physiological Society, Bethesda, 1968.
- 4) Nishino T, Yonezawa T and Honda Y: Effects of swallowing on the pattern of continuous respiration in human adults. *Am Rev Respir Dis*, 132: 1219-22, 1985.
- 5) Paydarfar D, Gilbert RJ, Poppel CS and Nassab PF: Respiratory phase resetting and airflow changes induced by swallowing in humans. *J Physiol*, 483 (Pt 1):273-88, 1995.
- 6) Fukushima S, Shingai T, Kitagawa J, Takahashi Y, Taguchi Y, Noda T and Yamada Y: Role of the pharyngeal branch of the vagus nerve in laryngeal elevation and UES pressure during swallowing in rabbits. *Dysphagia*, 18: 58-63, 2003.
- 7) Tass PA: Phase resetting in Medicine and biology. *Stochastic Modeling and Data Analysis*, Springer-Verlag, New York, 1999.
- 8) McFarland DH and Lund JP: An investigation of the coupling between respiration, mastication, and swallowing in the awake rabbit. *J Neurophysiol*, 69: 95-108, 1993.
- 9) Feroah TR, Forster HV, Fuentes CG, Lang IM, Beste D, Martino P, Pan L and Rice T: Effects of spontaneous swallows on breathing in awake goats. *J Appl Physiol*, 92: 1923-35, 2002.
- 10) Dick TE, Oku Y, Romaniuk JR and Cherniack NS: Interaction between central pattern generators for breathing and swallowing in the cat. *J Physiol*, 465: 715-30, 1993.
- 11) Eldridge FL, Paydarfar D, Wagner PG and Dowell RT: Phase resetting of respiratory rhythm: effect of changing respiratory "drive". *Am J Physiol*, 257: R271-7, 1989.
- 12) Martin BJ, Logemann JA, Shaker R and Dodds WJ: Coordination between respiration and swallowing: respiratory phase relationships and temporal integration. *J Appl Physiol*, 76: 714-23, 1994.
- 13) Laitman JT and Reidenberg JS: Specializations of the human upper respiratory and upper digestive systems as seen through comparative and developmental anatomy. *Dysphagia*, 8: 318-25, 1993.
- 14) Sakamoto T, Nonaka S, Katada A: Neural control of the respiratory cycles, Control of respiratory muscles during speech and vocalization. 249-258, CRC Press, New York, 1997.