

口腔への味溶液刺激がもたらす随意性嚥下への効果

畠山 文, 中村由紀, 真柄 仁, 辻村恭憲, 谷口裕重, 堀 一浩, 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

新潟大学医歯学総合研究科

摂食・嚥下リハビリテーション学分野 (主任教授: 井上 誠)

Effect of oral taste stimulation on voluntary swallowing in healthy humans

Aya Hatakeyama, Yuki Nakamura, Jin Magara, Takanori Tsujimura, Hiroshige Taniguchi, Kazuhiro Hori, Makoto Inoue

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

Division of Dysphagia Rehabilitation (Chief: Prof. Makoto Inoue)
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Niigata, Japan

抄録

味覚刺激が嚥下運動にどのような変化を与えるかについて調べることを目的として、異なる濃度の塩味またはうま味溶液を口腔内に微量注入した時の随意性嚥下運動を記録した。健常成人 29 名を対象として、出来るだけ早く繰り返し嚥下するよう指示し、その際に咽頭または口腔への溶液刺激 (0.2 mL/min) を与えた。咽頭への溶液刺激は蒸留水または 0.3 M NaCl 溶液とし、口腔への溶液刺激は蒸留水または 3 種類の Na イオン濃度 (6 mM, 40 mM, 240 mM) のうま味溶液 (モル濃度比 2 対 1 のグルタミン酸ナトリウムとイノシン酸ナトリウム混合溶液)、うま味溶液と同濃度の Na イオンを含む NaCl 溶液とした。測定開始後 4 から 9 回目までの各嚥下間の平均時間を嚥下間隔時間として各条件間で比較した。NaCl 溶液, 蒸留水いずれの咽頭刺激においても嚥下間隔時間の顕著な個人差が認められた。NaCl 溶液刺激時の嚥下間隔時間は蒸留水よりも有意に長く、咽頭の水受容器による嚥下反射誘発促進効果, NaCl 溶液による水受容器応答の抑制が確認された。さらに NaCl 溶液刺激時の嚥下間隔時間が長い被験者ほど蒸留水刺激による随意性嚥下の促進効果が高かった。一方、口腔への溶液刺激では、うま味溶液刺激時のみ蒸留水に対して有意な短縮を認めた。随意性嚥下能力の高い順から上位群, 中位群, 下位群ごとに嚥下間隔時間の変化を調べたところ、上位群, 下位群では各溶液の濃度の違いによる有意な差は認められなかったのに対して、中位群のみ溶液濃度が高くなるに従って嚥下間隔時間の短縮を認めた。以上の結果は、中位群におけるうま味成分がもつ随意性嚥下への促進効果を示唆するものである。随意性嚥下誘発能力の個人差をもとに、末梢入力に対する嚥下運動誘発の時間間隔を比較したところ、咽頭刺激時とは異なっていたことから、口腔への味覚刺激がもつ嚥下中枢への効果は単なる加重効果として捉えられず、その効果の作用機序の理解に向けてはさらなる議論が必要である。

キーワード

随意性嚥下 塩味 うま味 味溶液

Abstract

In the present study, we investigated how taste stimuli applied to the anterior tongue surface and hypopharyngeal area affected swallowing behaviors in humans. Twenty-nine healthy volunteers were instructed to repeat swallowing as quickly as possible, and swallowing intervals between the fourth and ninth swallow were recorded. During the swallowing test, a taste stimulant was applied to either the oral or hypopharyngeal cavity. For pharyngeal stimulation, distilled water (DW) or 0.3 M NaCl solution was applied at 0.2 mL/min; 0.3 M NaCl solution was used because it is known to completely inhibit water-sensitive responses in the pharyngeal region. For oral stimulation, DW, NaCl solution, or umami solution was applied at the same infusion rate. For NaCl and umami solution, the concentrations of sodium ion used were 6 mM, 40 mM, or 240 mM. The concentration of sodium ion was varied to observe effects on swallowing behaviors. During pharyngeal 0.3 M NaCl or DW stimulation, a wide variation in swallowing intervals was seen among the subjects. The mean swallowing interval was significantly shorter during DW stimulation compared with 0.3 M NaCl stimulation. The longer the swallowing interval with infusion of 0.3 M NaCl solution, the stronger the facilitation of swallowing by DW stimulation. During oral taste stimulation, swallowing interval for umami solution was significantly shorter in a concentration-dependent manner, but this was not the case for NaCl solution. Subjects were then divided into three groups depending on the swallowing interval during 0.3 M NaCl pharyngeal stimulation, high (< 7s), middle (7-11s), or low (> 11s) performance groups. Only middle group exhibited concentration-dependent facilitation by umami stimulation. In addition, the facilitatory effect was different between oral and pharyngeal stimulation, in that there was no significant relationship between the swallowing interval and facilitatory effect with umami solution applied to the oral region. The current results demonstrated facilitatory effects of umami solution applied to the oral region on swallowing behaviors but the effect was not just summative on the swallowing center and the nature of taste inputs on the swallowing network should be discussed.

Key Words

Voluntary swallow, salt, umami, taste solution

I. 緒言

嚥下は、口腔内に取り込んだ食物あるいは唾液などの分泌物を口腔から咽頭、食道を経て胃にまで移送する消化管活動のひとつである。嚥下の誘発は、随意性、反射性いずれでも可能であることから歩行、呼吸、咀嚼などと同様に半自働運動であるといえる^{1, 2)}。このうち、嚥下反射を引き起こす末梢刺激としては咽頭・喉頭などの機械刺激や化学刺激などがある²⁾。また、刺激様式によっては、化学刺激が侵害性である場合、嚥下反射の誘発を抑制することがある^{3, 4)}。咽頭・喉頭部の感覚受容器、ことに機械受容器の密度は口腔のそれらに比べるとはるかに小さいにも関わらず、刺激を認知しない強さの刺激であっても嚥下反射は効果的に引き起こされる。嚥下運動の開始やその筋活動パターンを制御しているのは脳幹延髄に局在する嚥下のパターン発生器であるとされる⁵⁾。いずれの入力も延髄の孤束核に入り、嚥下中枢を賦活化することによって一連の嚥下運動が営まれる。

咽頭・喉頭への刺激は容易に嚥下反射を誘発するのに対して、三叉神経領域への刺激や味覚刺激のみでは嚥下反射を直接誘発することは難しい。Cheeら⁶⁾は健常被験者を対象に4基本味の味溶液嚥下時の嚥下運動の違いを検証し、一口量は苦味溶液嚥下時において有意に多くなるのに対して、1秒間に嚥下する溶液の量はいずれの味溶液も水よりも少ないと報告している。さらに、嚥下間隔時間を比較すると、苦味溶液嚥下時の間隔時間が最も長く、水では最も短いという。Mistryら⁷⁾は、健常被験者に味溶液を10分間に200 mL摂取させた時の経頭蓋磁気刺激に対する咽頭誘発筋電位の変化を水、甘味溶液、苦味溶液で比較し、水刺激に比べて味溶液刺激ではその振幅が減少するという。これらの結果は、味溶液刺激が脳幹にもたらす効果ではなく、上位脳を介した嚥下運動に影響を与えることを示唆する。我々は、過去の報告において、口腔への味溶液刺激がもたらす随意性嚥下への効果について検証した⁸⁾。健常被験者を対象として、様々な味溶液を口腔内に微量注入した時の随意性嚥下の間隔時間を比較したところ、コントロールである蒸留水に対して、5基本味すべてにおいて嚥下間隔時間が短縮した。この結果は、味溶液がもたらす随意性嚥下への促進効果を示唆している。本研究では、味溶液の中でも塩味とうま味に着目することとした。塩味感覚はアミロライド感受性および非感受性のNaイオンチャ

ネルを介して発現し，うま味感覚はうま味物質に含まれるグルタミン酸の GTP 結合タンパク質共役受容体を介した反応系が関わっている⁹⁾．このうち，うま味溶液であるグルタミン酸ナトリウムおよびイノシン酸ナトリウム溶液には Na イオンが含まれていることから，うま味溶液刺激による随意性嚥下への効果は Na イオンとうま味物質そのものの両者が考えられる．この点では，うま味溶液刺激のほうが塩味溶液刺激よりも味覚刺激としての効果が高く，結果として嚥下運動への効果も高いと予想される．本研究では，両者を口腔内に微量注入した際の随意性嚥下の間隔時間を調べることによって，味溶液刺激がもつ嚥下運動の促進効果の作用機序の一端を知ることとした．

II. 研究方法

1. 被験者

被験者として，全身と摂食機能に臨床的な異常を認めない健常成人 29 名（男性 12 名，女性 17 名，平均年齢 29 ± 4 歳，23-45 歳）を選択した．被験者には実験の主旨を十分に説明した上で同意を得た．本研究は新潟大学歯学部倫理委員会による承認を受け実施した．

2. 記録内容

嚥下の指標のために，舌骨上筋群表面筋電図（electromyography, EMG），頸部インピーダンス（electroglottography, EGG）記録を行った．EMG 記録のために，左側顎二腹筋前腹相当部に電極間距離 20 mm となるよう表面電極（NT-211u, NT-212u, 日本光電社製）を貼付した．EGG 記録のために，甲状軟骨レベルに頸部インピーダンスセンサ（Laryngograph, Laryngograph® Ltd 社製, London, UK）を装着した．

3. 刺激溶液

口腔への刺激溶液として，蒸留水，うま味溶液（モル濃度比 2 対 1 のグルタミン酸ナトリウム溶液とイノシン酸ナトリウム溶液の混合液），うま味溶液と同濃度の Na イオンを含む塩味（NaCl）溶液を選択した．うま味溶液，NaCl 溶液ともに Na イオンの濃度は 6 mM, 40 mM, 240 mM とした．

咽頭には水受容器が存在し，同部への微量水刺激によって嚥下運動が有意に促進されることが，ヒト，ウサギなどで報告されている¹⁰⁻¹²⁾．一方，Cl イ

オンは水受容器の応答を抑制し、それは 0.3 M NaCl 溶液において最も効果的であるという¹²⁾。本研究では、始めに、随意性嚥下能力には健常者においてさえ大きな個人差があることを確かめるために、咽頭への刺激溶液として蒸留水ならびに 0.3 M NaCl 溶液を用意した。なお、溶液の温度は室温として、実験室内の温度は 24 から 26 度に保つようにした。

4. 実験手順

被験者にはフランクフルト平面を床と平行になるようにヘッドレスト付チェア上に座ってもらい、楽な姿勢をとらせた。経口的に外径 1 mm のシリコンチューブを挿入し、先端を下顎切歯切縁から 2 cm もしくは 12 cm の位置に固定した。それぞれは口腔および咽頭への溶液刺激に用いた (図 1)。

最初に、咽頭への溶液刺激時の随意性嚥下を記録した。被験者は合図とともに、なるべく早く随意性嚥下を繰り返すよう指示し、嚥下回数が 10 回となるまで続けさせた。この間、蒸留水または 0.3 M NaCl 溶液を注入速度 0.2 mL/min にて注入した。それぞれの溶液刺激間には 2 分間以上の休息を与えた。

この後口腔刺激を行った。被験者への指示は、咽頭への溶液刺激時同様なるべく早く随意性嚥下を繰り返すものとし、嚥下回数が 10 回となるまで続けられた。この間、いずれかの味溶液または蒸留水を注入速度 0.2 mL/min にて注入した。それぞれの溶液刺激間には 2 分間以上の休息を与えた。

5. 解析

各筋電図記録は生体アンプ (AB-601G, 日本光電社製) にて増幅後、AD コンバータ (PowerLab, ADInstruments 社製, Australia) を介してサンプリング速度 2 kHz でパーソナルコンピュータに取り込み、波形解析ソフト (LabChart6 Pro, ADInstruments 社製, Australia) を用いて分析を行った。

初めに筋電図波形を全波整流、51 ポイント幅にて平滑処理を行った。各嚥下時バーストのピークを嚥下記録の指標とした。測定開始直後の口腔・咽頭内の唾液残留などが与える嚥下運動誘発への影響を勘案して、4 回目から 9 回目の各嚥下間隔時間の平均値を求めて、これを各施行における嚥下間隔時間 (Swallowing Interval, SI) とした (図 2)。

咽頭への蒸留水刺激は、水受容器による応答を活性化して嚥下反射を誘発しやすくなること、0.3 M NaCl 溶液は NaCl (Cl イオン) による水受容器に対

する抑制効果として捉えられる^{13, 14)}ことを利用して、咽頭への蒸留水ならびに 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI の差を水受容器による嚥下の促進効果 (pharyngeal Facilitatory Effect, FE_p) として、被験者ごとに求めた。さらに、口腔への各味溶液刺激時の SI を咽頭への 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI から引いた値を口腔への味溶液刺激に伴う嚥下の促進効果 (oral Facilitatory Effect, FE_o) として求めた。また、咽頭への 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI の値をもとに、随意性嚥下能力を、SI が 7 秒未満の上位群、7 秒以上 11 秒未満を中位群、11 秒以上を下位群に分けて、それぞれの群ごとに SI ならびに FE_p, FE_o の平均を求めた。

統計解析には、Sigmaplot12 (HULINKS Inc.) を用いた。群間比較に際しては、Paired t test もしくは Repeated measures one-way ANOVA を用いた。いずれも 5% を有意水準とした。

III. 結果

1. 咽頭刺激

咽頭の蒸留水刺激時と 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI を比較したところ、蒸留水刺激時の SI が有意に小さかった (図 3A) ことに加えて、それぞれの値には個人差が認められた (図 3B)。両者の値を比較したところ、過去の報告にあるように⁸⁾、溶液刺激量を極力少なくした本実験手法を考えると、これは、0.3 M NaCl 溶液がもたらす水受容器の抑制と捉えられた。両者の値には高い正の相関が認められた (図 3B)。

各群ごとに SI ならびに FE_p の平均を求めたところ、上位群 (11 名) はそれぞれ 5.4 ± 0.3 秒と 0.9 ± 0.3 秒、中位群 (14 名) は 9.4 ± 0.3 秒と 1.6 ± 0.5 秒、下位群 (4 名) は 13.5 ± 0.9 秒と 3.6 ± 0.8 秒であった。さらに、中枢性嚥下能力の指標である咽頭への 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI と蒸留水刺激による促進効果である FE_p の平均値の関係を調べたところ、有意な正の相関を認めた (図 4)。

2. 口腔刺激

口腔への各味溶液の刺激時の SI の変化を比較したところ、ことにうま味溶液刺激時では、Na イオン濃度依存性に SI が短縮した (図 5)。さらに、6 mM,

40 mM の Na イオン濃度の溶液注入時の SI は、うま味溶液と塩味溶液刺激時の間に有意差を認めた。咽頭への溶液刺激同様に、個人の中枢性嚥下能力の違いによって、口腔への味溶液刺激による嚥下誘発の変調効果に個人差が認められる可能性があることから、上位群、中位群、下位群ごとに各味溶液刺激時の SI を求めた (図 6)。嚥下誘発能力が高い上位群、低い下位群では各溶液の濃度の違いによる有意な差は認められなかったのに対して、中位群では、うま味溶液刺激において Na イオン濃度依存性に SI が短縮し、一番濃い Na イオン濃度において蒸留水刺激時と比べて有意差が認められた。

さらに、中枢性嚥下能力を示す咽頭への 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI と口腔への味溶液刺激時の SI との差である FEO を調べたところ、上位群 (11 名) は 0.8 ± 0.2 秒、中位群 (14 名) は 2.7 ± 0.6 秒、下位群 (4 名) は 1.8 ± 1.3 秒となり、咽頭刺激時の関係とは異なり、両者の間に相関関係は認めなかった (図 7)。

IV. 考察

本研究では、味物質であるうま味溶液と塩味溶液を用いて、これらを口腔内に微量注入した際に随意性嚥下間隔時間にどのような変化を与えるかについて、健常若年者を対象として検証した。その結果、うま味溶液刺激において、濃度依存性に嚥下間隔時間は短縮を示した。また、同濃度の Na イオンを含む溶液刺激時の嚥下間隔時間を比較すると、高い Na イオン濃度の溶液以外ではうま味溶液刺激の方が塩味溶液刺激時よりその値が小さく、随意性嚥下をより促進するという結果が得られた。

1. 実験方法について

本研究では、咽頭刺激、口腔刺激のために、それぞれ切歯から 12 cm, 2 cm の部位にチューブ先端を留置した。そして、口腔においては味覚の違いを対象とした顔面神経鼓索神経への刺激、咽頭においては水受容器への刺激と抑制として用いた。しかし、いずれの刺激においてもチューブや溶液自身による口腔や咽頭への機械刺激の可能性も考慮しなければならない。すなわち、口腔においては機械刺激による三叉神経への刺激、咽頭においては機械刺激による三叉神経、舌咽神経、上喉頭神経への刺激、味溶液刺激としての上喉頭神経への刺

激である。しかし、結果に示されるように、口腔へ注入した味溶液の蒸留水に対する効果の違いは明らかであったことは、少なくともこの部位への味細胞への効果は明らかであると考えられる。さらに咽頭へ注入した NaCl 溶液については、過去の報告に従いいずれの被験者もチューブ先端は味を感じない部位に留置されていたことから、味覚への影響は極力抑えられていたと考えてよい⁸⁾。安静時唾液分泌量に近い 0.2 mL/min という刺激量を考えると、本研究で用いた実験方法は目的のために適切であったと思われた。

2. 嚥下能力の個人差

本研究では、随意性嚥下の誘発能力を評価するために、嚥下間隔時間を計測した。コントロールとして、咽頭への 0.3 M NaCl 溶液の微量刺激 (0.2 mL/min) という手法を用いた。この手法は、過去の報告により、機械的刺激や水受容器への刺激を極力抑えることが期待される¹²⁾。その結果、これまでの報告にあるように、健常被験者であっても嚥下間隔時間には大きな個人差が存在していた。

随意性嚥下誘発能力の差が何を意味しているかについてはこれまでのところ明らかにされていない。健常被験者を対象として、随意性嚥下と反射性嚥下の回数を比較し、有意な正の相関を得たことから、個人の嚥下運動誘発能力は、共通する脳幹延髄の神経回路に依存すると示唆する報告がある¹⁵⁾。過去の研究により、随意性嚥下能力が高い者は、末梢入力による嚥下運動誘発の変調はみられにくく、中枢性入力に対する代償効果が乏しいことが報告されている¹²⁻¹⁴⁾が、今回の結果はこれらを支持していた。すなわち、嚥下間隔時間が短い者は、感覚受容の大小に左右されにくく、随意性嚥下に関与する上位からの入力によって引き起こされる嚥下誘発の能力に依存していたということである。

一方、本研究では、嚥下中枢の活動性やその活性化に関する閾値レベルの個人差については決定できるものではなかった。嚥下間隔時間が長い者は、通常から末梢の入力を受けておらず、安静時の活動量が低いかも知れないし、もしくは上位中枢からの入力による嚥下中枢の活性化の閾値レベルが高いことによって、嚥下運動の発現に時間を要するかもしれないからである¹⁴⁾。いずれにしても、これらの個人差は、適切な末梢感覚入力によって小さくなることか

ら、感覚入力のもつ補償作用が期待される。

3. 口腔への味覚刺激がもたらす随意性嚥下への効果

本研究においては、嚥下間隔時間を指標として、被験者を上位群、中位群、下位群に分けた。これらの違いが口腔刺激に対しても同様に表れるものと期待した。すなわち、口腔刺激によって随意性嚥下に何らかの変調効果がもたらされ、さらにその効果が被験者ごとに異なった場合、その違いは、個人がもつ中枢性嚥下誘発能力に依存するものではないかというものである。また、味溶液の中に同じ Na イオンを含む塩味溶液とうま味溶液を用いることによって、これらの味溶液に随意性嚥下に対する何らかの促進効果が認められるのか、またその効果に差があるかないかについても調べた。

本研究では、うま味溶液刺激時のみ、低濃度溶液でも随意性嚥下への促進効果を示した。さらに、その効果は中位群のみにおいて濃度依存性の有意差を示したものの、上位群や下位群においては著明な変化を来たさなかった。また、有意な促進を示した中位群においても、最も濃い濃度（240 mM の Na 含有うま味溶液）のときでさえ、嚥下間隔時間は上位群にはおよばなかった。

口腔への味覚刺激のみでは嚥下反射を誘発しない。これまでのところ、随意性嚥下に対する味覚刺激の効果を調べたいくつかの研究結果が報告されている^{6,7)}。しかし、それらのすべては、大量の味溶液を飲ませている。Chee らは、健常被験者を対象に 4 基本味の味溶液嚥下時の嚥下運動の違いを検証し、嚥下間隔時間は苦味溶液嚥下時が水に比較して有意に長いとしている⁶⁾が、化学刺激に対する上位中枢への影響は注意を払う必要があるだろう。例えば、口腔咽頭への温熱刺激は TRPV1 チャネルを活性化することで嚥下反射を誘発することが示唆されている¹⁶⁾が、刺激量が上がることによって侵害性刺激となり、むしろ咳嗽反射を招くなど、相反する応答が出る可能性が示唆されている。一方、口腔内への低閾値刺激によって引き起こされる開口反射は咀嚼中に強い抑制を示すが、刺激強さを増すことによってこれらの抑制は認められなくなる¹⁷⁾。

さらに、今回の結果は、うま味溶液刺激による嚥下促進効果が Na ではなく、うま味成分そのものにあつたことを示唆している。我々の過去の報告では、口

腔への 5 基本味すべての味溶液刺激において随意性嚥下が有意に促進された⁸⁾。この違いの原因については刺激溶液の Na イオン濃度の違いが考えられる。我々の過去の報告では、Na イオン濃度を 0.3 M としたのに対して、今回は、段階的に 6 mM, 40 mM, 240 mM の Na イオン濃度を有する各溶液を用いた。その結果、全体として塩味溶液については十分な促進効果を得られなかったのではないかと考えられた。コントロールとして行った口腔への蒸留水刺激時の随意性嚥下間隔時間については、過去の我々の報告と今回の結果との間で違いが認められなかったことは、被験者の選定に大きな違いはなかったことを示唆している。

口腔への味溶液刺激に対する随意性嚥下の変調効果を調べたところ、上位、中位、下位群への変調効果が一定の傾向を示すものではなかった。上位群において、味溶液刺激が変調効果を示さなかった理由として、0.2 mL/min という溶液刺激時が、すでに随意性嚥下を促進する十分な感覚刺激になっていた可能性があるということである。これは上位群における口腔への蒸留水刺激時の嚥下間隔時間が咽頭へのものと差がなかったことから十分に予想できる。これに対して、下位群において差が認められなかったことから、少なくとも、味覚入力 が嚥下中枢に直接作用するのではなく^{18, 19)}、ことに上位からの入力に対して何らかの補償作用をもつことが示唆される。すなわち、味覚刺激は嚥下中枢の活性化レベルを変えるのではなく、嚥下中枢への入力作用を変調させることによつてのみ、何らかの補償作用をもつのかも知れない。いずれにしても今回の結果のみでは結論を得るには至らなかった。

末梢における味溶液の刺激部位が効果的であったかどうかについても考えなければいけない。本研究による味溶液刺激の受容は主に舌上にある味細胞によつて行われたと考えられる。丸山らは、健常被験者を対象に、舌における味覚応答を 5 基本味で調べた結果、塩味については舌上のすべての部位に受容されていたのに対して、うま味については舌縁後方の葉状乳頭領域に限局していたという²⁰⁾。今回、口腔への溶液刺激に用いたチューブ先端は舌中央部にあり、そのことは味溶液が舌全体に広まらなかったこと、また、うま味溶液の受容部位に効果的に作用しなかったかも知れないことを考えるべきであろう。今後に向けた実験方法への課題である。

V. 結論

健常若年者において、随意性嚥下に対する口腔への味溶液刺激効果を同濃度の Na イオンをもつうま味溶液と塩味溶液で調べたところ、うま味溶液では、低濃度の Na イオンを含む溶液でも促進効果が認められたことから、口腔への味溶液刺激が随意性嚥下を促進することが示唆された。口腔への味溶液刺激が随意性嚥下に対する補償効果をもつ可能性がある一方で、すべての被験者にその効果があるわけではないことから、味溶液刺激の効果は、単なる嚥下中枢への加重効果ではないことが示唆された。

VI. 謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御高閲を賜りました岩手医科大学歯学部口腔生理学講座前教授の北田泰之先生に深く感謝申し上げます。

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金（基盤研究（B）：課題番号 20390431）による支援を受けて行った。

本論文の要旨は、日本顎口腔機能学会第 50 回記念学術大会（平成 25 年 4 月 21 日、東京）にて発表した。

VII. 参考文献

- 1) Miller A. J. Deglutition. *Physiol Rev* 1982; 62: 129-184.
- 2) Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2001; 81: 929-969.
- 3) Hamdy S, Jilani S, Price V, et al. Modulation of human swallowing behaviour by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury. *Neurogastroenterol Motil* 2003; 15: 69-77.
- 4) Tsujimura T, Kitagawa J, Ueda K, et al. Inhibition of swallowing reflex following phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in nucleus tractus solitarii neurons in rats with masseter muscle nociception. *Neurosci Lett* 2009; 450: 361-364.
- 5) Doty R. W. Neural organization of deglutition. *Handbook of Physiology. The Alimentary Canal*. Washington D. C.: Am Physiol Soc; 1968.
- 6) Chee C, Arshad S, Singh S, et al. The influence of chemical gustatory stimuli and oral anaesthesia on healthy human pharyngeal swallowing. *Chem Senses* 2005; 30: 393-400.
- 7) Mistry S, Rothwell J. C, Thompson D. G, et al. Modulation of human cortical swallowing motor pathways after pleasant and aversive taste stimuli. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G666-671.
- 8) Yahagi R, Hori K, Inoue M. The effect of taste stimulation of tongue on voluntary swallowing in humans. *Dysphagia Research Society*. San Antonio, 2011.
- 9) Iwata S, Yoshida R, Ninomiya Y. Taste Transductions in Taste Receptor Cells: Basic Tastes and Moreover. *Curr Pharm Des*. 2013 (in press).
- 10) Shingai T, Shimada K. Reflex swallowing elicited by water and chemical substances applied in the oral cavity, pharynx, and larynx of the rabbit. *Jpn J Physiol* 1976; 26: 455-469.
- 11) Shingai T, Miyaoka Y, Ikarashi R, et al. Swallowing reflex elicited by water and taste solutions in humans. *Am J Physiol* 1989; 256: R822-826.
- 12) Yahagi R, Okuda-Akabane K, Fukami H, et al. Facilitation of voluntary swallowing by chemical stimulation of the posterior tongue and pharyngeal region in

humans. *Neurosci Lett* 2008; 448: 139-142.

13) Kitada Y., Yahagi R. Okuda-Akabane K. Effect of stimulation of the laryngopharynx with water and salt solutions on voluntary swallowing in humans: characteristics of water receptors in the laryngopharyngeal mucosa. *Chem Senses* 2010; 35: 743-749.

14) Nakamura Y, Hatakeyama A, Kitada Y, et al. Effects of pharyngeal water stimulation on swallowing behaviors in healthy humans. *Exp Brain Res* 2013; 230: 197-205

15) Tsukano H, Taniguchi H, Hori K, et al. Individual-dependent effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing in healthy humans. *Physiol Behav* 2012; 106: 218-223.

16) Ebihara S, Kohzuki M, Sumi Y, et al. Sensory stimulation to improve swallowing reflex and prevent aspiration pneumonia in elderly dysphagic people. *J Pharmacol Sci* 2011; 115: 99-104.

17) Lund J. P, Rossignol S, Murakami T. Interactions between the jaw-opening reflex and mastication. *Can J Physiol Pharmacol* 1981; 59: 683-690.

18) Sweazey R. D, Bradley R. M. Central connections of the lingual-tonsillar branch of the glossopharyngeal nerve and the superior laryngeal nerve in lamb. *J Comp Neurol* 1986; 245: 471-482.

19) Hanamori T, Smith D. V. Gustatory innervation in the rabbit: central distribution of sensory and motor components of the chorda tympani, glossopharyngeal, and superior laryngeal nerves. *J Comp Neurol* 1989; 282: 1-14.

20) 丸山 郁子, 山口 静子. うま味の感受性部位と呈味特性. *日味と匂会誌* 1994 ; 1 : 320-323.

図説

図 1

実験模式図

EMG, 筋電図 ; EGG, グロトグラフ.

Fig.1

Experimental schema.

EMG, electromyography; EGG, electroglottography.

図 2

咽頭への蒸留水刺激時の随意性嚥下記録例

記録開始から 4 回目から 9 回目の嚥下間隔時間の平均値 $((a+b+c+d+e)/5)$ を求めて、各記録時の嚥下間隔時間 (swallowing interval, SI) とした.

Fig. 2

Example of electromyographic and electroglottographic recordings during swallowing distilled water at a rate of 0.2 mL/min.

Mean of five following continuous swallowing intervals (4-9 intervals) was calculated as the swallowing interval (SI) in each case.

図 3

蒸留水および 0.3 M NaCl 溶液注入時の SI の比較

A : 蒸留水刺激時の SI (7.2 ± 0.7 秒) は 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI (8.8 ± 0.8 秒) に比較して有意に小さかった (いずれも $n = 29$). B : 蒸留水および 0.3 M NaCl 溶液刺激時の SI には有意な正の相関が認められた.

Fig. 3

Effect of distill water and NaCl solution on the swallowing interval.

A: The swallowing interval during distilled water stimulation (7.2 ± 0.7 sec, $n=29$) was significantly shorter than NaCl solution (8.8 ± 0.8 sec, $n=29$). B: There was a linear relationship of swallowing intervals between distilled water and NaCl solution.

図 4

随意性嚥下能力と咽頭への蒸留水刺激による促進効果の相関

随意性嚥下能力（横軸）の低い群では、蒸留水刺激による促進効果が高かった。

Fig. 4

Relationship between potential of voluntary swallow and NaCl effect. There was a linear relationship between swallowing interval with infusion of NaCl solution and pharyngeal facilitatory effect of distilled water: The longer the swallowing interval with NaCl solution infusion was, the stronger was the water effect.

図 5

Na 濃度の違いによる SI の変化

うま味溶液刺激時には Na イオン濃度依存性に SI の短縮が認められ、さらに 6 mM, 40 mM では NaCl 溶液との間に有意差があった。 *P<0.05;

†P<0.05, †† P<0.01 うま味溶液 vs NaCl 溶液.

Fig. 5

Effect of sodium ions on the swallowing interval.

The higher the concentration of sodium ion was, the stronger was the pharyngeal facilitatory effect in the case of Umami solution. In 6 mM and 40 mM, there was also a significant difference between NaCl and Umami solution. *P<0.05; †P<0.05, †† P<0.01 Umami vs NaCl solution.

図 6

随意性嚥下能力と口腔への味溶液刺激による促進効果の関係

中位群において、うま味溶液刺激時には Na イオン濃度依存性の SI の短縮が認められた。

Fig. 6

Effect of sodium ions on the swallowing interval in each group.

Only in middle group, the higher the concentration of sodium ion was, the stronger was the oral facilitatory effect.

図 7

随意性嚥下能力と口腔への味溶液刺激による促進効果の相関

随意性嚥下能力（横軸）とうま味溶液（240 mM Na イオン含有うま味溶液）刺激による促進効果には関連が認められなかった。

Fig. 7

Relationship between potential of voluntary swallow and taste (Umami) effect. There was no relationship between swallowing interval with infusion of NaCl solution applied to the pharynx and oral facilitatory effect of Umami solution.

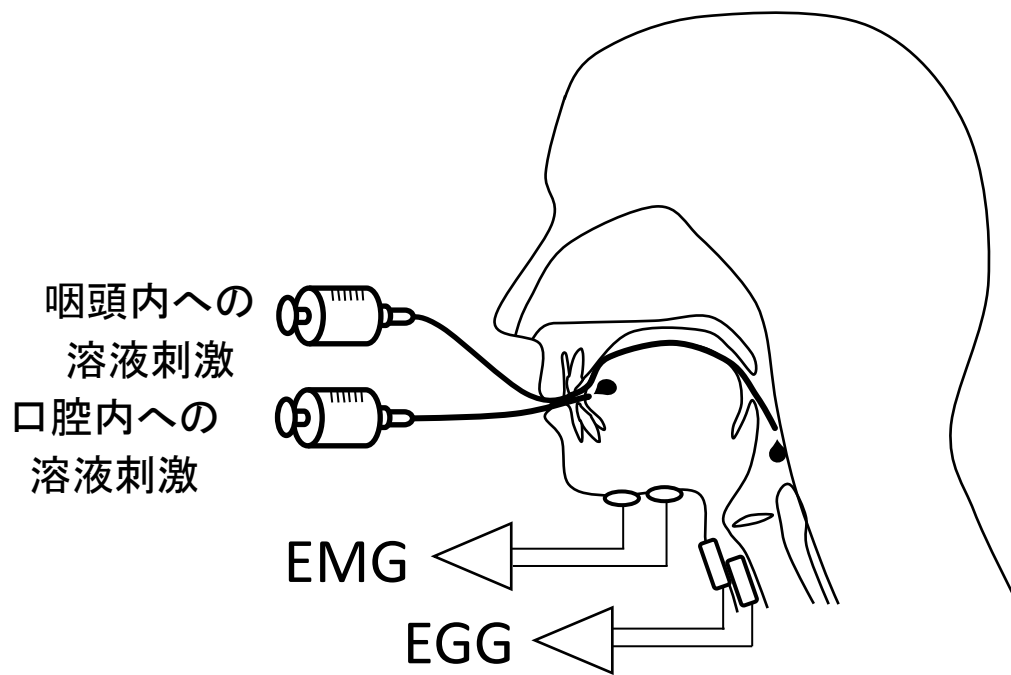


図1 実験模式図
EMG, 筋電図 ; EGG, グロトグラフ.

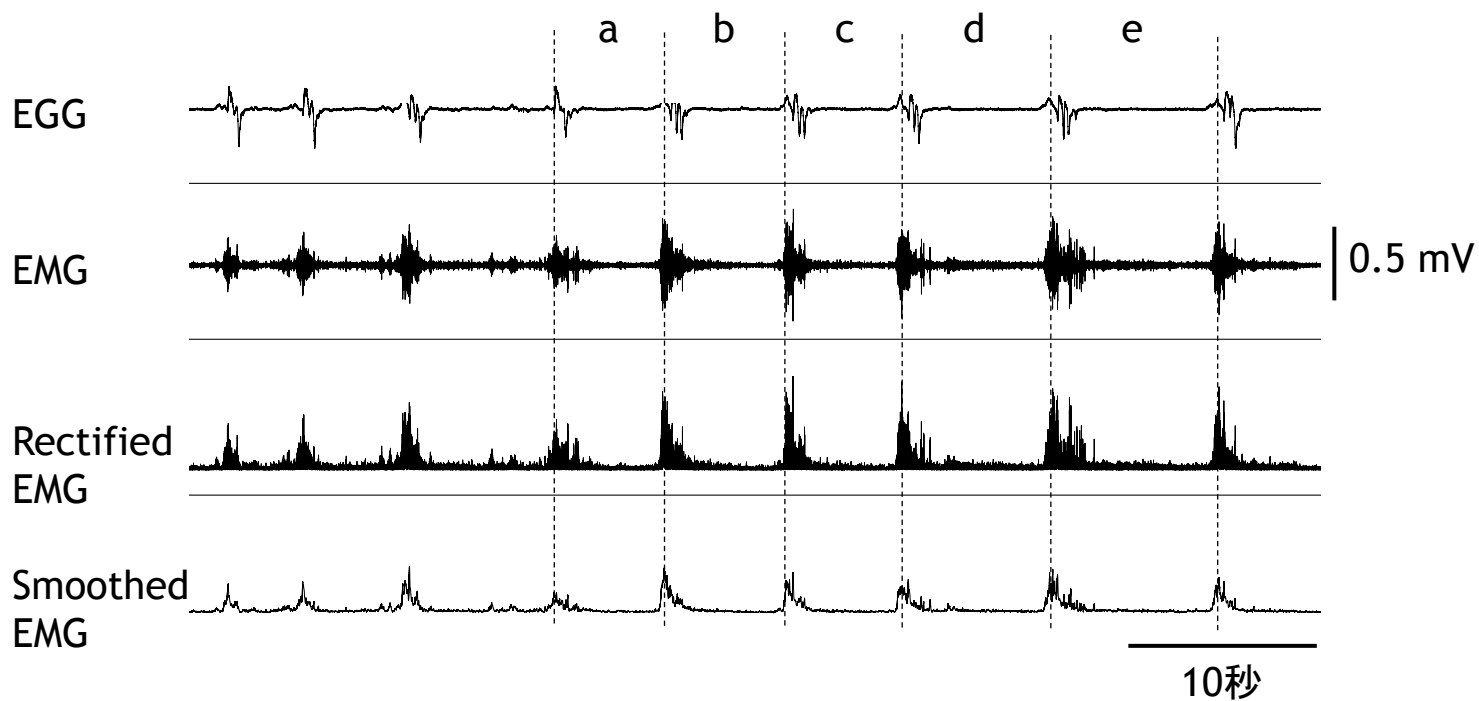


図2 咽頭への蒸留水刺激時の随意性嚥下記録例
 記録開始から4回目から9回目の嚥下間隔時間の平均値 $((a+b+c+d+e)/5)$ を求めて、各記録時の嚥下間隔時間 (swallowing interval, SI) とした.

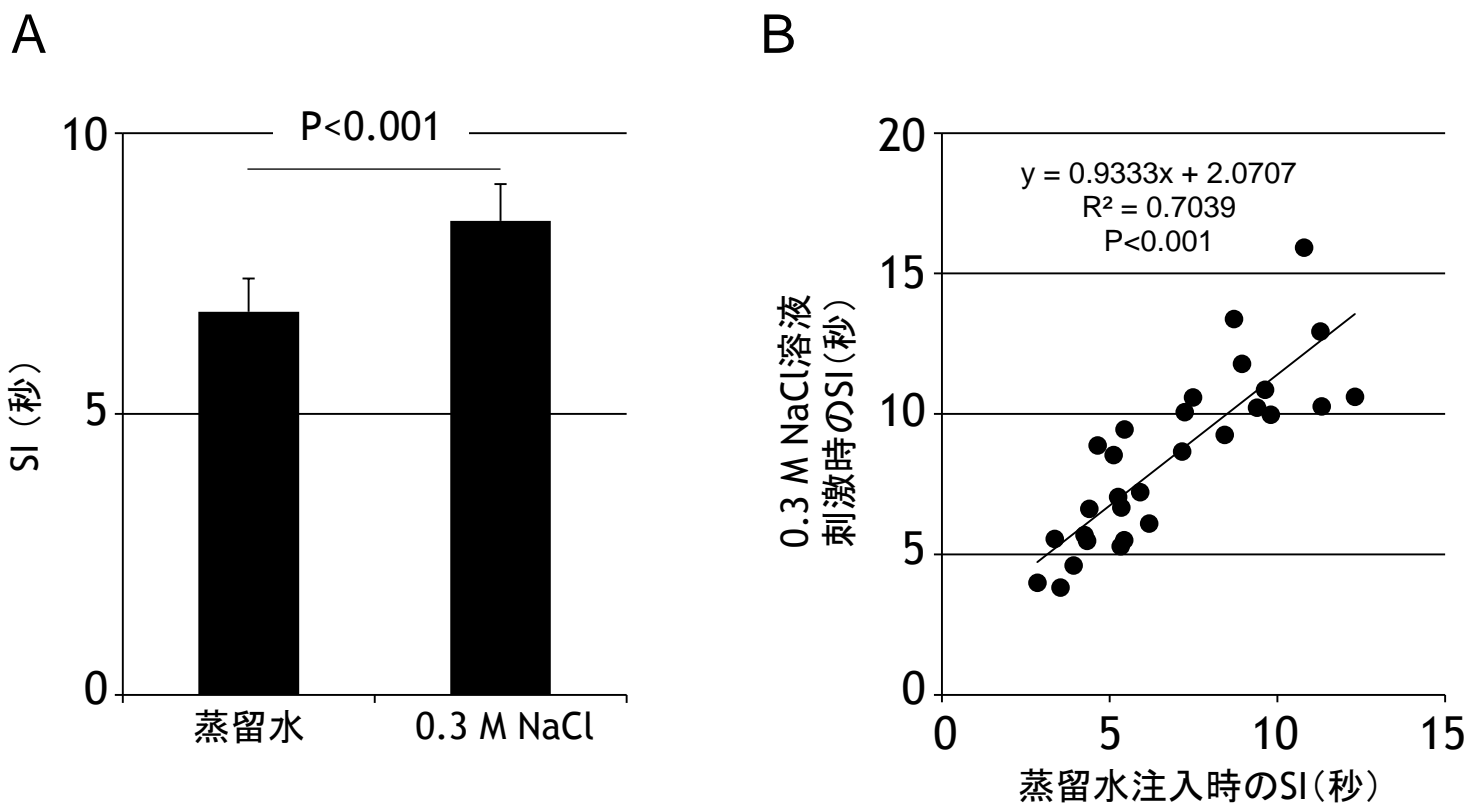


図3 蒸留水および0.3 M NaCl溶液注入時のSIの比較

A：蒸留水刺激時のSI (7.2 ± 0.7 秒) は0.3 M NaCl溶液刺激時のSI (8.8 ± 0.8 秒) に比較して有意に小さかった (いずれも $n = 29$) .

B：蒸留水および0.3 M NaCl溶液刺激時のSIには有意な正の相関が認められた.

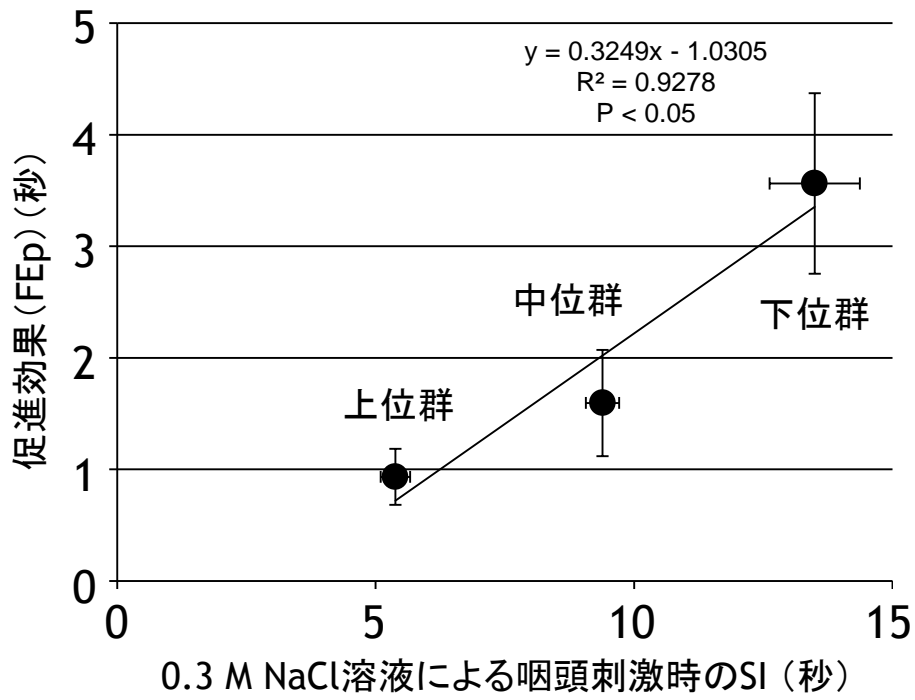


図4 随意性嚥下能力と咽頭への蒸留水刺激による促進効果の相関
 随意性嚥下能力（横軸）の低い群では，蒸留水刺激による促進効果が高かった。

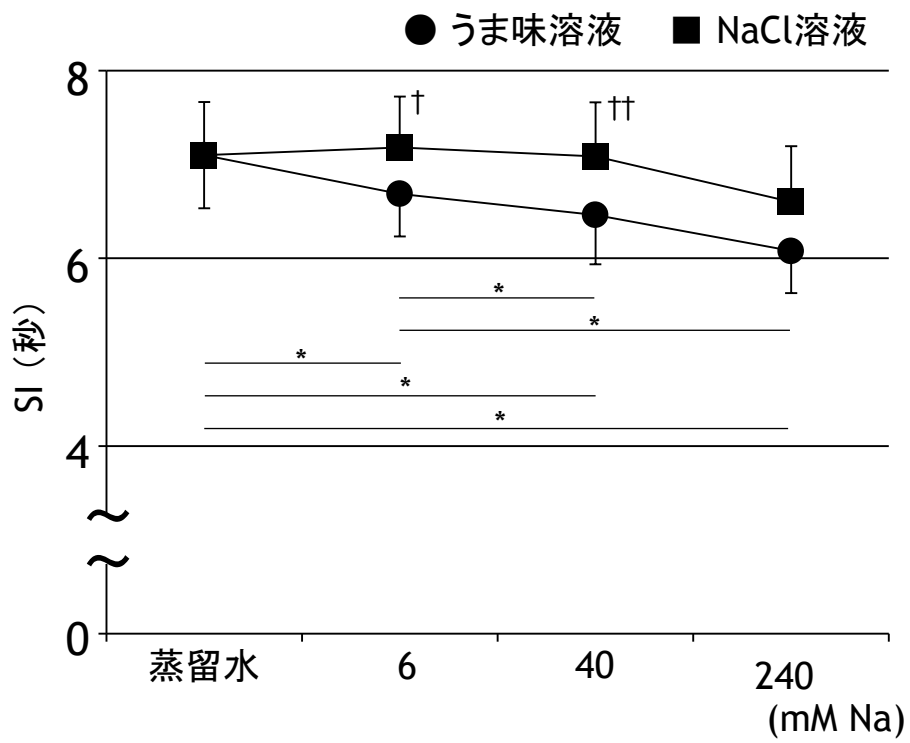


図5 Na濃度の違いによるSIの変化

うま味溶液刺激時にはNaイオン濃度依存性にSIの短縮が認められ、さらに6 mM, 40 mMではNaCl溶液との間に有意差があった。*P<0.05;

†P<0.05, ††P<0.01 うま味溶液vs NaCl溶液。

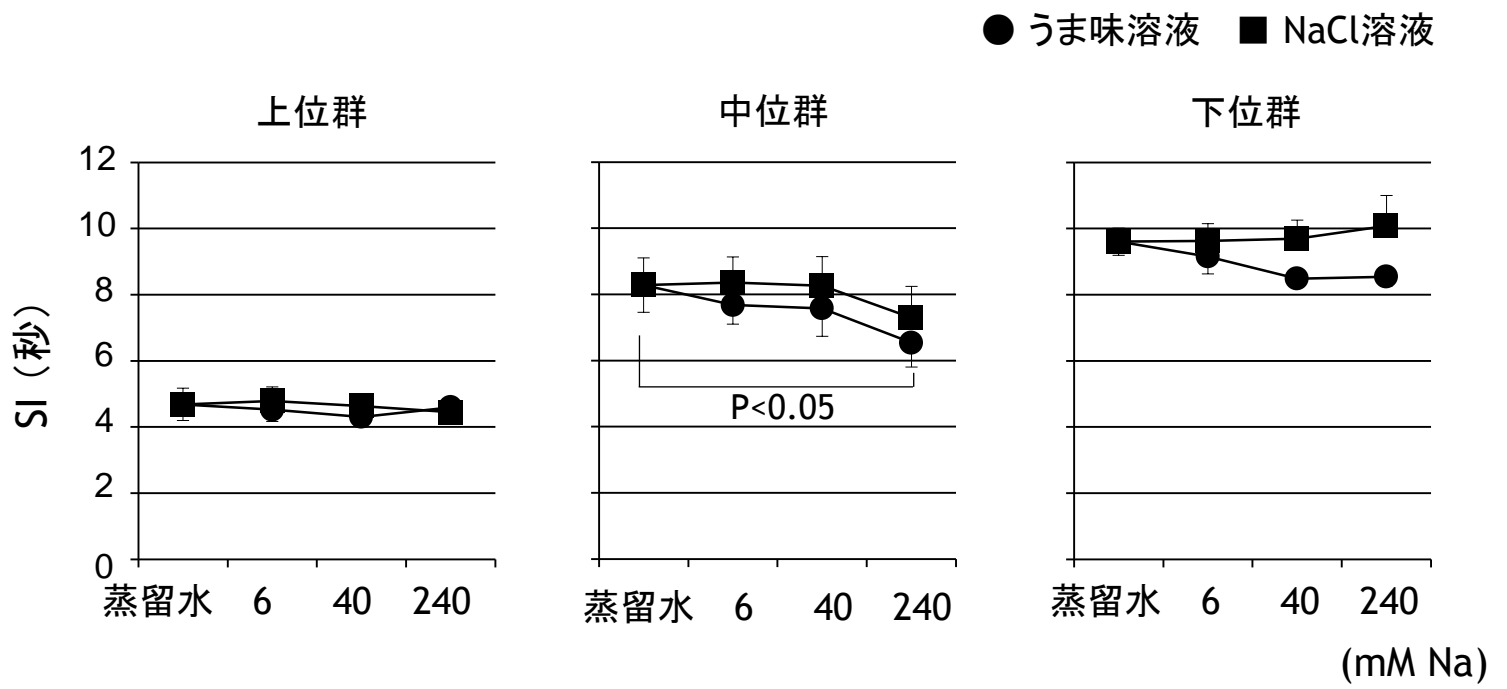


図6 随意性嚥下能力と口腔への味溶液刺激による促進効果の関係
 中位群において、うま味溶液刺激時にはNaイオン濃度依存性のSIの短縮が認められた。

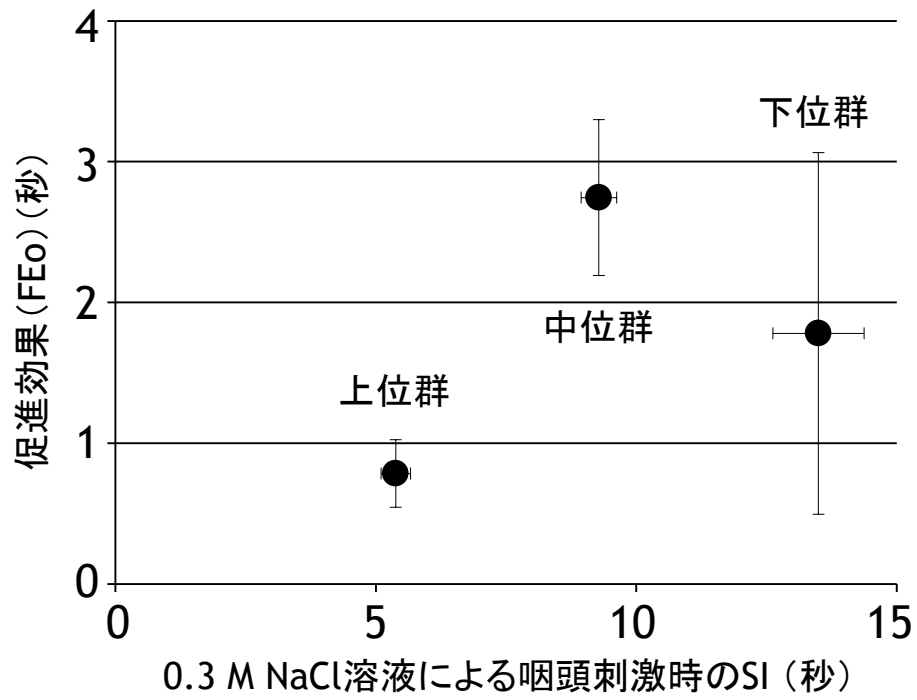


図7 随意性嚥下能力と口腔への味溶液刺激による促進効果の相関
 随意性嚥下能力（横軸）とうま味溶液（240 mM Naイオン含有うま味溶液）刺激による促進効果には関連が認められなかった。