

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

嚥下の神経機序と fMRI による脳機能局在

Neural mechanism of deglutition and its functional brain mapping studies by fMRI

湯 浅 龍 彦

Tatsuhiko Yuasa

はじめに

咀嚼・嚥下運動は意識的な運動と無意識下に反射的に実行される運動が織りなす一連の運動である。摂食という生命維持の根源に関わる運動で、この運動によって食物や水分が口から胃まで運搬される。この運動には口腔、咽頭、食道のみならず、喉頭、顔面筋など数多くの器官やそれに関連する様々な筋活動が関与する。口腔から食道までの一連の運動がスムーズに執り行われる為には、関連する諸筋が一定の時間経過の中で順序だてて組織的に働かなければならない。加えて味覚などの感覚系、唾液分泌や脈拍、発汗などの自律神経系、あるいは、満腹、満足感などの情動反応系、呼吸中枢を統合する神経系の働きとの協調的、調和的運動が求められる。

咀嚼・嚥下運動を支える神経機構には、延髄を中心とした嚥下反射、即ち下位の嚥下神経機構と、それを上位より支える神経機構が存在する。これに関しては、ヒトの脳に於いては W.Penfield による術中マッピングから基本的な理解がなされ、基礎的には主には動物実験による神経生理学的研究から推論されて来たものである¹⁾。これら古典的な研究方法では、咀嚼・嚥下に関わる神経機構の全貌を一度に知ることが出来なかったが、近年の脳の機能的画像技術の進歩によって、我々は神経ネットワークの働きを俯瞰的概括的に理解することが出来るようになった^{2,3,4)}。

本稿では、咀嚼・嚥下の神経機構を概説⁵⁾すると共に、著者らの行った嚥下に関連したヒト脳の fMRI の結果⁵⁾を提示する。

1. 咀嚼・嚥下の時相と神経支配

咀嚼・嚥下運動は食物を口に入れ、噛み砕き、食道そして胃に送り込む一連の過程である。この過程を3つの時相に区分する。即ち口腔期、咽頭期、食道期である。それぞれ第1相、第2相、第3相と呼ぶ。

嚥下第1相(口腔期)に於ては食物は口腔内で咀嚼される。咀嚼された食物は塊となって舌の送り込み運動に乗って口腔から咽頭へ移送される。この第1相は随意的にコントロールできる。次いで第2相(咽頭期)では、口腔の食塊が咽頭に送り込まれ食道に流し込まれる。この過程は通常は1~1.5秒と極めて短時間の反射的運動である。食道期(嚥下の第3相)では、食道に流し込まれた食塊は自動運動(蠕動)によって胃に送り込まれる。

この第1相から第3相に至る一連の運動に関与する筋と神経支配についての詳細は他の論文に譲る⁷⁾。概略は、口腔期における咀嚼運動と舌の運動には三叉神経、顔面神経、迷走神経、そして舌下神経が関与する⁸⁾。さて、咽頭期の嚥下運動⁷⁾は嚥下反射である。この間の運動は、それを統合する精緻な神経機構の働きを必要とする。つまり嚥下の瞬間には、口蓋帆咽頭の閉鎖、喉頭の引き上げ、喉頭蓋による喉頭の閉鎖、舌の後方への挙上と食塊の咽頭腔への押し出しが起り、咽頭圧が高まり、呼吸も一旦停止して食道入り口が弛緩し、食塊が食道に送り込まれる。

この時に作動する脳神経は、舌咽神経、迷走神経、副神経である⁸⁾。咽頭、喉頭粘膜の感覚は迷走神経、副神経、舌咽神経を介して延髄の孤束核 nucleus tractus solitarius (NTS) に入る。NTS の

国立精神・神経センター国府台病院脳神経内科
Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National
Center of Neurology and Psychiatry

〒 272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-1
1-7-1 Kounodai, Ichikawa, Chiba, 272-0827, Japan
Tel/Fax : 047-375-6310
(別刷請求先: 湯浅龍彦)

尾側部に入ったこれらのインパルスは疑核 nucleus ambiguus (NA) を介して嚥下関連の諸筋を支配する。この NTS から NA の反射経路が延髄における嚥下中枢である⁹⁾。この反射経路に加えて咽頭期の嚥下運動を司る筋群を三叉神経、顔面神経、舌下神経が支配する。

この咽頭期に食塊は咽頭から食道に移送されるが、この咽頭期に於いては鼻腔から喉頭への空気のと口腔から食道への食物の道が交叉するので食塊が喉頭へ流れ込んだり（誤嚥）、鼻腔へ流れ込まないように調整される。

食道期は専ら食道の蠕動運動から成り立ち反回神経や迷走神経がこれに関与する。

2. 咀嚼・嚥下の上位神経支配

嚥下運動に関連する延髄の中枢を下位嚥下中枢と

するならば、これらを制御する大脳の嚥下関連機能は上位嚥下中枢である。この上位嚥下中枢は広範な神経ネットワークを形成し、これには多種多様な神経核が参画する。

咀嚼・嚥下運動を統合する大脳の機能としては、まず随意的に、意図的に実行しようとする働きが存在する。例えば大きな丸薬を飲もうと努力する時はまさしく意図的な運動である。この時咀嚼・嚥下の運動を実行するための大脳運動野から脳幹運動神経に至る皮質延髄路がまず中軸として存在する。次に、咀嚼・嚥下運動を企画し、運動を制御する制御系の問題がある。ここに小脳や大脳基底核がどのように関与するのか現時点においても必ずしも明確ではない。また、咀嚼・嚥下の運動機能ばかりでなく、関連する情動反応系や自律神経系との関わりのありようも大きな研究テーマとして残されている。

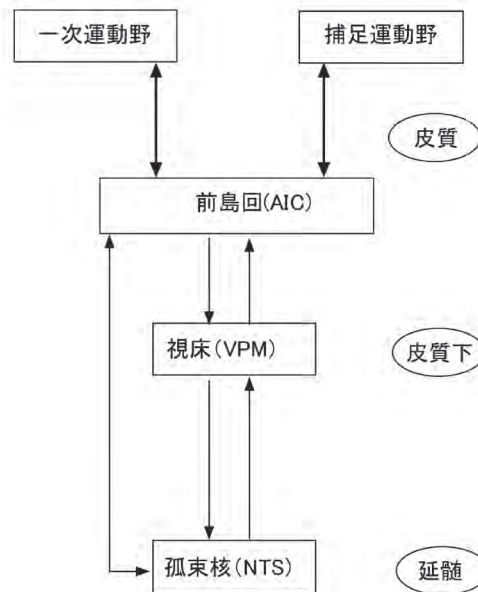


図-1：嚥下における前島回の占める位置（Daniels, S.K ら¹⁰⁾より一部改変引用した）

そのような嚥下中枢が織り成す神経ネットワークは極めて広範と想定されるが、咀嚼・嚥下の上位中枢として第一に島回 insula cortex の働きに注目しなければならない。嚥下における insula の重要性が推定されたのは、insula を侵す一側性の脳血管障害例においてである。そのような例ではしば

しば強い嚥下障害を来すからである¹⁰⁾。insula の位置付けであるが、insula は延髄の孤束核 (NTS) とは双方向性に連結されている¹¹⁾。insula は前島回 anterior insula cortex (AIC) と後島回 posterior insular cortex (PIC) に区分され、それぞれ分担する機能が異なる。AIC の機能は、咀嚼・嚥下、臭

覚、味覚、自律神経機能に特化されていて、さらには辺縁系機能とも密接に関連する。おそらくより広範な行動パターンや情動運動に深く関与すると想定される¹²⁾。AICはさらに運動前野 premotor cortex と視床に連絡する¹⁰⁾(図1)。他方、PICは下頭頂葉 inferior parietal lobe、一次聴覚野 primary auditory cortex、視床の ventroposterior inferior nucleus と視床枕 pulvinar、そして延髄の NTS と連結する。従って機能的には PIC は聴覚、体性感覚、心血管系の自律神経機能に関係する。

視床の nucleus ventralis posteromedialis, pars parvicellularis (VPMpc) には延髄の NTS より直接の投射経路がある¹³⁾。そしてこの VPMpc は AIC と密接に連絡する。AIC はまた扁桃体 amygdala や海馬傍回 parahippocampal gyrus と関連を有す。そして視床枕の medial pulvinar nucleus は帯状回 cingulate cortex、temporopolar cortex、眼窩前頭野 orbitofrontal cortex、海馬傍回 parahippocampal gyrus などの傍辺縁系 paralimbic と広範な連絡を有し、自律神経に関連し、例えば視床枕を刺激すると呼吸停止や血管のトーンスの変化を来す¹⁴⁾。

このように insula、殊に AIC は咀嚼・嚥下運動と辺縁系や自律神経系と密接な連携を有し、延髄の嚥下反射路にも直接影響を与え得る位置を確保し、随意的なというよりも自律的な咀嚼・嚥下運動の側面をカバーしている。

3. ヒト脳の機能画像から見た咀嚼・嚥下の神経ネットワーク

ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) や機能的 MR 画像 (fMRI) などの機能的脳画像の技術がヒトの脳研究に応用できるようになり、一連の嚥下運動に関連する脳幹⁴⁾、大脳皮質や皮質下の諸核の活動を視覚的にとらえることが可能になった^{2,3)}。Zaldら²⁾は PET による検討から、嚥下運動を構成する神経ネットワークの重要な部位として下中心前回 inferior precentral gyrus(IPCG)、島回 insula/ 前章 claustrum、小脳、被殻 putamen、視床、側頭葉をあげた。側性に関しては、IPCG は両側に働き、AIC は右側にて活性が高く、小脳では左半球に於てより活発であるとした。

他方 fMRI によって大脳機能の局在を求める研究が盛んになりつつあり、嚥下機能に関連する機能

局在を画像で確認できる^{3,4)}。Mosierら³⁾は嚥下に関わる大脳の機能部位を5つのサブグループに分けた。それらは(1) 感覚運動野 sensorimotor areas と帯状回 cingulate gyrus のグループ (2) 下前頭回 inferior frontal gyrus、S2、脳梁 corpus callosum、大脳基底核、視床を含むグループ、(3) 前運動野 premotor cortex、後側頭回 posterior parietal cortex より成るグループ、(4) 小脳、(5) 島回 insula である。

嚥下機能を統合する中枢機能が、どのように組み立てられているのかについては2つの仮説が論じられている。階層性にコントロールされているという考え方と、複数のネットワークが並列して働いているという考え方である。

4. 水の嚥下に伴う脳の賦活部位

ここに呈示する画像(図-2)は、著者らによる結果であるが、正常ボランティアが水を嚥下する時に得られた脳の機能局在である。嚥下に関連して得られた画像としては、Mosierら³⁾に次ぐものである。

大脳の尾側から吻側へスライス断面を移動して行くと、まずスライス面1(図-2上左)では、帯状回(c)、海馬(hipp)、小脳(cbl)が賦活されている。両方の小脳半球の皮質が賦活されているが、特に右側の歯状核の活性化が左より優位であった。スライス面2(図-2上右)では帯状回(c)、左前頭弁蓋部と左側頭弁蓋部(op)、左前島部(A-In)が活性化し、スライス面3(図-2下左)では両側の postcentral gyrus(Po-CG) と右の precentral gyrus(Pr-CG)、両側視床(Th)、左の淡蒼球外節(Gp)、右の内包(Ic)、右頭頂弁蓋(P-op)、左の烏距溝(cal)が活性化されていた。そしてスライス面4(図-2下右)では捕捉運動野(SM)、右の precentral gyrus(Pr-CG)、帯状回(c)、左 postcentral gyrus(Po-CG)が賦活されていた。更にここには示さなかったが、左右の被殻、右の小脳歯状核が活性化されていた。

つまり今回の飲水嚥下に関連して賦活される大脳の活性部位は、(両)視床、(両)後中心回、(左)前頭弁蓋部、(左)側頭弁蓋部、(右)頭頂弁蓋、(左)前島回、(左)烏距溝、(両)小脳半球(左<右)、(右)小脳歯状核、(両)被殻、(左)淡蒼球外節、(右)前中心回、(右)内包、帯状回、捕捉運動野である。

そこでこれらの活性部位を更に機能別、解剖学的

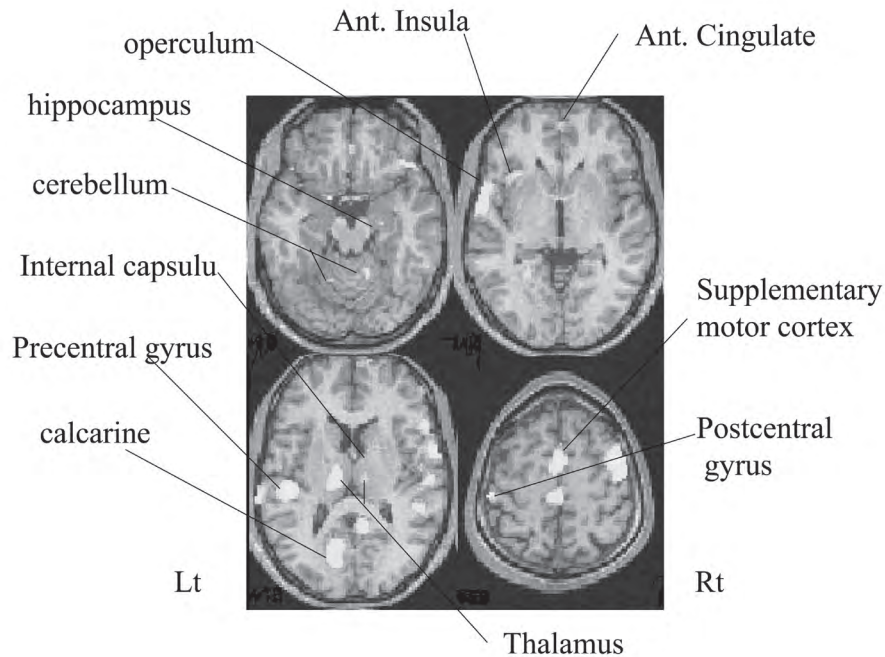


図-2：水の嚥下で賦活されるヒト脳機能局在（湯浅ら5）より引用）

に分類すると、まず(1)口腔や食道からの感覚系の求心路に関連するものとして、両側視床、両側後中心回がある。そして(2)随意的な咀嚼・嚥下運動に関連する運動系遠心路として、(右)前中心回、(右)内包、(3)咀嚼・嚥下運動の統合系としての捕捉運動野、左右の弁蓋部、(4)辺縁系の構造として左前島回、帯状回が咀嚼・嚥下運動に参画し、(5)制御機構としての小脳系（右小脳歯状核と右優位の左右の小脳半球）と大脳基底核（左右の被殻と左淡蒼球外節）、それに加えて(6)視覚系の左鳥距溝に区分された。

以上著者らのfMRI結果⁹⁾から嚥下運動に関わる大脳の左右の側性に関しては、(1)口腔や食道の感覚系は左右の視床を介して、左右の一次感覚領に達す。(2)構音や嚥下に関連の深い、弁蓋部の機能は左優位であった。また、前島回も左側に優位であった。そして(3)咀嚼・嚥下に関連する一次運動領では右側の中心前回と右側の内包に優位性が認められた。(4)小脳に関しては今回は右に優位性が見られた。このように嚥下という行為に関わる脳の機能部位はまことに広範である。推測ではあるが、これらが全く同等のオーダーで実行されるのではなく、運動を企画・発動するユニット、運動を中枢で統合す

るユニット、実施されつつある運動をモニターするユニット、さらに当該行為をモニターする自律神経と情動のユニットなどに分けられるであろう。しかしこの命題の解答を得るには今後更なる知見の集積が必要である。

5. 核上性嚥下障害の臨床と病態

最後に嚥下障害を伴う臨床例から嚥下障害の特徴を述べる。

片側性の前島回 anterior insula cortex (AIC) 病変によって強い嚥下障害がもたらされる。これはAICとNTSとの連結が断たれ、NTSからの感覚が入ってこなくなり、咽頭期の嚥下のタイミングの遅れを生じることによる。入力する感覚の量を増やす工夫をするとタイミングの遅れを改善することができる¹⁰⁾。

嚥下障害を来す中枢性疾患としては、脳血管障害が最多である。脳幹に病変を有す脳血管障害症例の70%が誤嚥を来す¹⁵⁾。脳幹の病変は脳橋 pons または延髄に存在し、舌下神経の障害、強い構音障害、vocal fold weakness の存在は誤嚥の危険因子とな

る。しかし予後は悪くはなく、80%の患者が経口摂取が可能となるまでに回復する。両側の脳半球に障害を有す脳血管障害患者の約50%に誤嚥を合併する。その危険因子は、咽頭反射と随意的な咳込みの異常である。両方に異常のある患者では誤嚥の頻度が高くなる¹⁶⁾。

一側性の脳血管障害患者の約30%に嚥下障害が見られる¹⁷⁾。この場合の誤嚥の危険因子は発語障害と顔面神経の麻痺である。

ある種の脳血管障害、特に深部白質障害例では、舌の協調運動が障害され嚥下障害を来す¹⁸⁾。これはoral dysmotilityといわれ、嚥下の失行である。その症状は舌による食塊を丸める運動が障害されたり、食塊の移送の遅れを来す。他の失行、buccofacial apraxia, speech apraxia, limb apraxiaなどは来さない。

弁蓋 operculum はちょうど島回の蓋のような位置に存在し、前頭葉、頭頂葉、側頭葉の3部よりなる。この部の障害で operculum 症候群¹⁹⁾を来す。大概は両側性障害によるが、時に片側性の病変によるものもある。原因は脳血管障害のことが多い。核上性の障害であり、嚥下障害、構音障害などの仮性球麻痺を基本として、顔面神経麻痺、咬筋麻痺、眼瞼下垂（仮性眼球麻痺）などを来す。頭頂葉部を巻き込むものでは感覚障害を伴い、前頭葉部の弁蓋障害では失語を伴う。本症候群では他の仮性球麻痺にみられるような病的笑や病的泣は来さないし、深部腱反射の亢進もなく、また麻痺筋はhypotonicであって痙縮は来さない。

小脳病変による嚥下障害²⁰⁾が存在する。嚥下運動に関する小脳の意義としてはおそらく一連の嚥下運動を協調的に実行し、順位やタイミングの調整に小脳が作用しているものと推論されるが、より多くの小脳性疾患における病態研究が必要である。

大脳基底核病変による嚥下障害はパーキンソン病における嚥下障害が代表的である。パーキンソン病では食塊形成不全、嚥下反射の遅延、誤嚥がみられる²¹⁾。またパーキンソン病と同様、またはそれ以上にしばしば嚥下障害を来す進行性核上性麻痺においては、食塊形成不全、食塊の咽頭への送り込み遅滞、嚥下反射の遅延、嚥下後に梨状窩に残留していた残留物が気道に落下する嚥下後誤嚥が高率にみられる²²⁾。これらの錐体外路疾患における嚥下障害の機序や病態は今後の課題である。

文 献

- 1) 角忠明：嚥下の中枢機序．気食会報、28：59～66、1977.
- 2) Zald, D.H. & Pardo, J.V.: The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann. Neurol.*, 46:281-286,1999.
- 3) Mosier, K. & Bereznaya, I: Parallel cortical network for volitional control of swallowing in humans. *Exp. brain Res.*, 140:280-289,2001.
- 4) Komisaruk B.R., Mosier, K.M., Liu, W.-C., et al: Functional localization of brainstem and cervical spinal cord nuclei in humans with fMRI. *Am. J. Neuroradiol.*, 23:609-617,2002.
- 5) 湯浅龍彦、加藤融：水の嚥下中に賦活されるヒト脳の機能部位：fMRIによる検討（予報）．*神経内科* 58:97-99,2003.
- 6) 湯浅龍彦：嚥下障害と機能的神経解剖学．*神経内科* 58:255-259,2003.
- 7) 吉田哲二：嚥下第2期の動態．*神経内科*，47：17-22, 1997.
- 8) Logemann, J.A. :Swallowing physiology and pathophysiology. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 21:613-623,1988.
- 9) Larson, C.: Neurophysiology of speech and swallowing. *Seminars in speech and language* 6:275-291,1985.
- 10) Daniels, S.K., Foundas, A.L.,Iglesia,G.C., et al. : Lesion site in unilateral stroke patients with dysphagia. *J. Stroke & Cerebrovascular Disorders*, 6:30-34,1996.
- 11) Shipley, M.S. : Insular cortex projection to the nucleus of the solitary tract and brainstem visceromotor regions in the mouse. *Brain Research Bulletin*, 8: 139-148,1982.
- 12) Mesulam,M.-M. & Mufson,E. J. : Insula of the old world monkey.III: efferent cortical output and comments on function. *J. Comparative Neurology*, 212:38-52,1982.
- 13) Beckstead, R.M., Morse,J.R., & Norgren, R. : The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projectuins to the thalamus and

- brain stem nuclei. *J. Comparative Neurology*, 190:259-282,1980.
- 14) Mufson, E.J. & Mesulam, M.M. : Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J. Comparative Neurology*, 227:109-120,1984.
- 15) Horner, J., Buoyer, F.G., Albert, M.J. et al. : Dysphagia following brain-stem stroke: Clinical correlates and outcome. *Arch Neurolo.* 48:1170-1173,1991.
- 16) Horner, J., Brazer, S.R. & Massey, E.W. : Aspiration in bilateral stroke patients: A validation study. *Neurology* 43:430-433,1993.
- 17) Barer, D.H. : The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J. Neurolo. Neurosurgery and Psychiat.*, 52:236 - 241,1989.
- 18) Daniels, S.K., Brailey, K. & Foundas, A. L.: Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: Analysis of lesion location. *Dysphagia*, 14:85-92,1999.
- 19) Bruyn, G.W. & Gothier, J.C.: The operculum syndrome. In *Handbook of clinical neurology*(edited by Vinken, P.J. & Bruyn, G. W.), North-Holland Amsterdam, 1969, vol. 2. pp776-783.
- 20) Izumi, M., Terao, S., Sobue, G., et al. : Clinical features of anterior inferior cerebellar artery territory infarcts: a study of ten patients. *No To Shinkei*, 49:152-156, 1996.
- 21) 市原典子、市原新一郎、藤井正吾、ほか : Videofluorography をもちいたパーキンソン病、進行性核上性麻痺の嚥下障害の検討 . *臨床神経* , 40 : 1076-1082,2000.
- 22) 市原典子、藤井正吾 : 進行性核上性麻痺の嚥下障害の評価と治療 . *神経内科* , 56:156-163,2002