

サブスタンス P と嚥下

齊田 孝市
帝京短期大学ライフケア学科

Swallowing in relation to substance P

Koichi Saida

Abstract

The act of swallowing is a fundamental motor activity. Swallowing is known to be complex but elaborate motor functions. Reduced levels of substance P in pharynx resulted in a difficulty in swallowing, however, the mechanism for this is unknown.

Keywords : substance P, swallowing, dysphagia

要旨

嚥下は基本的な運動機能であるが、その機構は複雑で精緻である。咽頭のサブスタンス P の濃度が減少すると嚥下障害を招来するが、その機序は明らかになっていない。

キーワード：サブスタンス P、嚥下、嚥下障害

1 はじめに

サブスタンス P は神経伝達物質のひとつであるが、その分布と機能は多彩である。嚥下は摂食の基本的な行動であるが、随意運動と不随運動からなる複雑な機構である。両者の関係が議論されるようになって、20 年位になる。その間、サブスタンス P の受容体が遺伝子・分子レベルで解明され¹⁾、サブスタンス P に対する理解が深まってきた。他方、高齢化社会において、嚥下障害が問題になっている²⁾。

本稿では、以上の背景を念頭に置いて、サブスタンス P と嚥下との関係について考察した。

2 サブスタンス P

サブスタンス P は 1931 年に見出されて、1971 年にアミノ酸 11 個からなるペプチドであることが判明した。その後、電気生理学的研究によって、サブスタンス P は一次求心性ニューロンの伝達物質の候補となった³⁾。1987 年には、サブスタンス P の受容体 (NK-1) が同定され¹⁾、タキキニンファミリーのひとつの神経伝達物質として認知されている (表 1)。サブスタンス P の作用は生理的な機能から病態にまで及び、現在、痛覚、炎症、嘔吐、嚥下、情動などとの関係が示唆されている⁴⁾。

表 1

substance P (SP) Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln- Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
neurokinin A (NKA) His-Lys-Thr-Asp-Ser-Phe- Val-Gly-Leu-Met-NH ₂
neurokinin B (NKB) Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe- Val-Gly-Leu-Met-NH ₂

3 嚥下の神経機構

嚥下運動は口腔相、咽頭相そして食道相の三相からなる (図 1)⁵⁾。口腔相では、咀嚼された食塊を咽頭に送る。咽頭相では、食塊が咽頭に触れることによって起こる反射運動が中心になる。食道相では、食道の蠕動運動により、食塊は胃に向かって移送される。嚥下は、これらの 3 相と錐体路系、錐体外路系、感覚系そして運動系などの神経機構 (図 2) が関与する大変複雑な運動である⁵⁾。

延髄の嚥下中枢には、錐体路系から嚥下反射調節、錐体外路系から知覚閾値調節などの情報が入力されるはずである。また、感覚系、嚥下中枢、運動系などが嚥下反射に関与する。図の 3 に示したように、嚥下障

害には少なくとも4つの要因の関与が想定される。例えば、仮性球麻痺の錐体路障害、パーキンソン病の錐体外路障害、加齢による感覚鈍麻、咽頭・喉頭筋群の運動障害などによって嚥下障害が出現する。

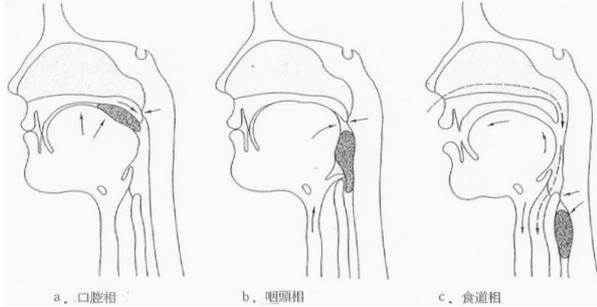


図1 嚥下運動の3相

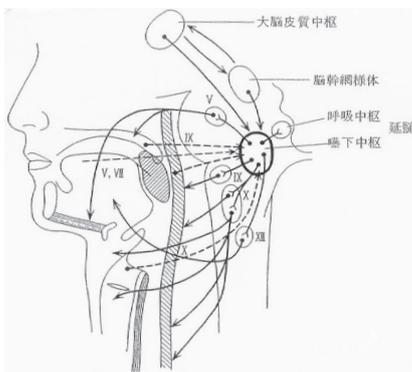


図2 嚥下の神経機構

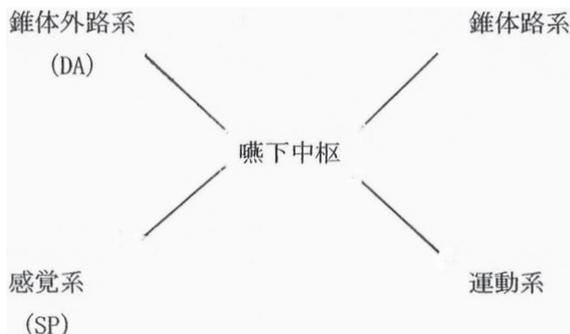


図3 嚥下中枢に関与する諸系

4 サブスタンスPと嚥下

嚥下におけるサブスタンスPの役割は十分に解明されていないが、以下の知見が得られている^{6,7)}。

1) サブスタンスPは、舌咽神経あるいは迷走神経の知覚枝(図2の求心性神経)の頸部神経節でも産生され、咽頭に分泌される；2) 咽頭のサブスタンスP濃度の減少は、嚥下反射を低下させる；3) 大脳基底核のドパミン濃度の減少は、咽頭のサブスタンスP濃度を減少させる；4) 咽頭のサブスタンスP濃度が高い症例では、嚥下反射が良好である；5) サブスタンスPの分泌を促進するカプサイシンは、嚥下反射を改善する。

従って、舌咽神経あるいは迷走神経の知覚枝(図2の求心性神経)の頸部神経節で産生されたサブスタンスPは、大脳基底核で産生されたドパミンに誘発され、迷走神経及び舌咽神経の知覚枝を介して咽頭に放出される。放出されたサブスタンスPの濃度が嚥下反射の閾値を左右すると思われる。

5 嚥下に影響を及ぼす諸因子

加齢により嚥下機能は衰えていく。特に飲みこみ力の低下が問題である(表2)。表情筋や舌を含めた口腔から食道にかけての運動機能と感覚機能の低下である。嚥下反射の開始には、咽頭感覚が大変重要である。従って、咽頭のサブスタンスPの濃度を正常に維持することが肝要である。

降圧剤のひとつであるACE阻害薬には、副作用と

表2 飲みこみ力低下の原因

- 1) 喉頭の挙上不足
- 2) 舌の動きが悪化
- 3) のどの感覚鈍麻
- 4) 食道の開口不足

表3 嚥下に影響を及ぼす薬物等

マイナスの作用	プラスの作用
抗精神病薬	ACE阻害薬
抗てんかん薬	アマンタジン
抗コリン薬	シロスタゾール
筋弛緩薬	カプサイシン

して空咳が知られていた。ACE 阻害薬は、サブスタンス P の分解を阻害して、嚥下反射を改善すると考えられている。

パーキンソン病治療薬のアマンタジンや抗血小板薬のシロスタゾールは、脳内のドーパミンを増加させて、嚥下反射を改善させる。

カプサイシンは、咽頭へのサブスタンス P の放出を促進して、嚥下反射を改善する。

他方、抗精神病薬には、定型、非定型を問わず、副作用として嚥下障害がある。恐らく、本薬のドーパミン受容体遮断作用によると思われる。

運動機能を低下させる筋弛緩薬や抗てんかん薬、分泌を抑制する抗コリン薬などの服用によっても嚥下機能は低下する。表の 3 は、以上をまとめたものであるが、報文を参考にした⁸⁾。

6 おわりに

加齢による嚥下障害と加齢によって好発する疾患による嚥下障害がある。いずれにせよ、高齢者の嚥下障害は誤嚥性肺炎を招来する。加齢による嚥下障害に対処するには、飲みこみ力を低下させないこと、口腔ケアをしっかりと行うこと、咽頭のサブスタンス P の濃度を低下させないことなどが重要である。嚥下機能の維持、嚥下障害の治療とリハビリテーションは、高齢化が進行する今後の大きな老年医療の課題である。

引用文献

- 1) Masu Y., et al. Nature 329:836-838 (1987)
- 2) 海老原覚 日老医誌 52:314-321 (2015)
- 3) Konishi S. and Otsuka M. Nature 252:734-735 (1974)
- 4) Suzuki H. J.Nippon Med Sch 69 (4) :322-327 (2002)
- 5) 切替一郎・野村恭也 新耳鼻咽喉科学 p388 (2002)
- 6) Nakagawa T., et al. Lancet 345:1447 (1995)
- 7) Ito M., et al. Science 259:898 (1995)
- 8) 勝又俊弥 神経治療 31 (4) :462-465 (2014)