

論 文 要 旨

Mastication suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity

咀嚼は胃の活動を調節することによって
初期の胃排出を抑制する

高 田 寛 子

【序論および目的】

咀嚼は消化管機能と密接に関連すると考えられている。しかし、咀嚼が胃排出能に及ぼす影響を調べた過去の報告では、咀嚼が胃排出を促進させるとする報告と変化しないとする報告があるなど両者の関連については不明な点が多い。

今回、我々は消化管機能に影響を及ぼす咀嚼と関連する食物の粉碎度、味覚、嗅覚などの要因を制御することで、咀嚼と胃の活動の関連について新たな知見を得たので報告する。

【材料および方法】

1. 対 象

第三大臼歯以外に喪失歯がない個性正常咬合を呈する健康な成人男性 14 名で、顎口腔機能異常や上部消化器疾患の既往のあるものは対象から除外した。

2. データ測定

1) 胃排出能の測定

胃排出能の測定には ^{13}C 呼気試験を用いた。食物粉碎度の影響を除外するため、試験食には液状食(ラコール、大塚製薬、200kcal/200ml) を使用し、標識には ^{13}C 酢酸ナトリウム 100mg を使用した。呼気採取は試験食摂取前と摂取後 1、5、10、15、20、25、30、40、50、60、75、90、105、120、135、150、165、180、210、240 分の計 20 回行った。採取した呼気を赤外分光分析装置で分析して、摂取後の各 $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 存在率と摂取前の $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 存在率の差 (Δ 値) を求めた。これを用いて通法に従い T_{\max} 、 $T_{1/2}$ 、 T_{lag} 、GEC を算出した。また、代謝等の影響を数学的に除外する Wagner-Nelson 法を用いて $^{13}\text{C}\text{O}_2$ 呼気排出速度から試験食の胃排出速度を求めた。

2) 胃運動機能の測定

過去の報告に従い、4 個のディスポーサブル電極を腹部に貼付し、携帯型胃電図計 (NiproEG、ニプロ) を用いて胃電図を記録した。データはスペクトル解析を行い、解析ソフトウェア (EGS2、グラム株式会社) を用いて、ピーク周波数とドミナントパワーを求めた。

3) 自律神経機能の測定

多用途生体アンプ (Polymate II、TEAC) で記録した CM5 誘導心電図から R-R 間隔変動の high frequency power (HFP) と low frequency power (LFP) を求め (Map1060、日本サンテック)、HFP を副交感神経活動の指標、HFP と LFP の比率 (LFP/HFP) を交感神経活動の指標として用いた。

3. 実験手順

咀嚼ありと咀嚼なしの 2 条件下でデータの測定を行った。試験の順序はランダムに決定し、試験と試験の間は最低 3 日以上空けた。被験者には試験前日夜 9 時以降の絶飲食を指示し、測定は朝 8 時から開始した。体動や体位の影響を排除するため測定は左側臥位で行った。試験食は 1 分間隔で 4 回に分けて摂取させ、咀嚼あり群では摂取中に無味無臭のガムベースを計 5 分間咀嚼させた。

4. 統計解析

2 群間の差の有意性の検定にはデータの分布に応じて、t 検定もしくはウィルコクソン検定を用いた。

【結 果】

^{13}C 呼気試験の結果、咀嚼あり群では T_{\max} 、 T_{lag} 、 $T_{1/2}$ が有意に遅延し、GEC が有意に低下していた。Wagner-Nelson 法で胃排出速度を算出したところ、排出曲線は咀嚼なし群と比べ右下方に偏位し胃排出のピークの時間は 10 分位遅れていた。

胃電図のドミナントパワーは、咀嚼なし群では試験食摂取後すぐに上昇したのに対して、咀嚼あり群では試験食摂取後 0~10 分で一過性の抑制が認められ、その後、持続的な増大が認められた。胃電図のドミナント周波数に 2 群間で有意な差は認められなかった。

R-R 間隔変動の HFP は、咀嚼あり群では試験食摂取後、一過性に低下していた。LFP/HFP は、2 群間で有意な差は認められなかった。

【結論および考察】

以上の結果から、咀嚼によって胃活動の一過性の抑制が起こり、その結果、胃から十二指腸への食物排出が一時的に抑制されることがわかった。また、この抑制は一過性であり、抑制後には胃活動は持続的に亢進することもわかった。咀嚼中は副交感神経活動が一過性に低下していたことから、これらの変化には自律神経活動が関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 168 号		学位申請者	高田 寛子
審 査 委 員	主 査	山崎 要一	学 位	博士 (歯学)
	副 査	杉原 一正	副 査	原田 秀逸
	副 査	佐藤 友昭	副 査	田松 裕一

Mastication suppresses initial gastric emptying by modulating gastric activity

(咀嚼は胃の活動を調節することによって初期の胃排出を抑制する)

咀嚼は消化管機能に関連すると考えられているが、これまでは、咀嚼が胃排出を促進とする報告 (Pera et al., 2002; Kimura et al., 2006) と、咀嚼により胃排出が変化しないとする報告 (Poitras et al., 1995; Hattori et al., 2008) があるなど、両者の関連については不明な点が多い。そこで学位申請者らは、消化管機能に影響を与える咀嚼関連因子 (食物の粉砕度、味覚、嗅覚、歯根膜からの感覚入力、体位) を制御することで、歯根膜や咀嚼筋からの体性感覚入力および自律神経活動が胃排出能や運動機能にどのような影響を与えるかを検証した。

対象は第三大臼歯以外に喪失歯がない個性正常咬合を呈する健康な成人男性 14 名で、顎口腔機能異常や上部消化器疾患の既往のあるものは対象から除外した。測定項目は ^{13}C 呼気試験法 (胃排出能)、胃電図 (胃の運動機能)、心拍変動解析 (自律神経機能)、喉頭部の運動 (嚥下回数)、咬筋筋電図 (咀嚼筋活動) で、これらの測定を「咀嚼あり」と「咀嚼なし」の 2 条件下で行った。2 条件の実施間隔は最低 3 日以上空け、被験者には実験前日の 21 時以降の絶食を指示し、測定は翌朝 8 時から開始した。体動や体位の影響を排除するため、左側臥位で測定した。試験食は液状食を用い、1 分間隔で 4 回に分けて摂取させ、「咀嚼あり」では摂取中に無味無臭のガムベースを計 5 分間咀嚼させた。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) ^{13}C 呼気試験の結果、「咀嚼あり」では T_{\max} , $T_{\max A}$, $T_{1/2}$, $T_{1/2WN}$, T_{lag} が有意に大きく、胃排出能は遅延していた。代謝の影響を数学的に除外した Wagner-Nelson 法で算出した胃排出速度でも、ピークの時間は「咀嚼あり」が 10 分位遅れていた。
- 2) 胃電図のドミナントパワーは、「咀嚼なし」では試験食摂取後すぐに上昇したのに対して、「咀嚼あり」では試験食摂取後、一過性の抑制が認められ、その後、持続的な増大が認められた。胃電図のドミナント周波数に 2 条件間で有意な差は認められなかった。
- 3) 心拍変動解析の結果、「咀嚼あり」では、試験食摂取後、HFP (副交感神経活動) が一過性に低下していた。LFP/HFP (交感神経活動) は、2 条件間で有意な差は認められなかった。
- 4) 嚥下回数は試験食摂取中、「咀嚼あり」が有意に少なかった。

本研究の結果から、咀嚼を行うと自律神経機能を介して、初期の胃排出が抑制されることが初めてわかった。これまでは、消化管機能へ果たす咀嚼の役割は、食物の粉砕が中心に考えられてきたが、本研究で様々な項目の測定を同時に行うことにより、咀嚼は食物を粉砕するだけではなく、食物の一定の貯留や一定速度での排出などの胃の生理的機能に関与している可能性があることが示唆された。既に、十分な咀嚼を行うと血糖反応が穏やかになり (Suzuki et al., 2005)、摂取カロリーが減少する (Andrade et al., 2008) という報告もあることから、今後は消化管ホルモンを介した体液性調節への影響を検討するなど、さらなる研究の進展が期待される。

以上より、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 1 6 8 号		学位申請者	高田 寛子
審 査 委 員	主 査	山崎 要一	学 位	博士 (歯学)
	副 査	杉原 一正	副 査	原田 秀逸
	副 査	佐藤 友昭	副 査	田松 裕一

主査および副査の5名は、平成24年2月8日、学位申請者 高田寛子君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 本研究の新規性は何か。また、ヒトを対象にしたこのような報告は多いのか。

(回答) ヒトを対象に咀嚼と胃排出の関連を調べた報告は複数あるが、咀嚼によって、胃排出は促進されるとする報告 (Pera et al., 2002, Kimura et al., 2006) と、変わらないとする報告 (Poitras et al., 1995, Hattori et al., 2008) があるなど、一定の結論は得られていない。これらの報告では胃排出に関連する多くの咀嚼関連因子 (食物粉碎度、味覚、嗅覚、歯根膜などからの感覚入力、体位) を相互に分離することなく検討してきた。それに対して、本研究は歯根膜刺激以外の影響をできるだけ除外して実験を行ったため、咀嚼と胃排出の関連について、これまでとは異なる新たな知見を得ることができたと考えている。

質問2) 被験者は男性のみだが、体格のばらつきを考えると女性の方が体格差の影響が出にくいのではないのか。

(回答) 女性は生理周期で体調が変化する可能性があるため、各測定項目に影響を与えると考え、男性のみにした。

質問3) 被験者の精神状態も影響するのではないかと考えられるが、何か工夫や苦勞した点はあるのか。

(回答) 被験者が楽に姿勢保持できるようにクッションや毛布を利用して体を支持し、また、それらを定期的に動かして体圧を分散することで痛みや疲れをなるべく感じないように工夫した。顎関節症や上部消化器疾患などの既往についてのアンケートは行ったが、心理テストなどを用いた精神状態の調査は行わなかった。測定中はできるだけ精神状態が安定するように同じDVDを鑑賞してもらった。

質問4) ラコール®やガムはどのような味か。その味は自律神経活動に影響しないのか。

(回答) ラコール®はミルク風味で、ガムは無味無臭である。両者とも不快なものではないため、それらが自律神経活動に与えた影響はほぼないと考えている。

質問5) 試験食摂取時に通常の食事ではとらない姿勢である左側臥位にしたのは何故か。

(回答) 胃の解剖学的形態や試験食の性状 (液状食) をふまえると、座位では胃の蠕動運動だけでなく、重力による試験食の落下も起こると考え、蠕動運動による胃排出が適切に評価できるよう幽門部が上を向く左側臥位にした。

質問6) 試験食摂取の際、通常の食事では咀嚼してから嚥下するが、今回、摂取してから咀嚼しているのは何故か。

(回答) 通常、呼吸試験は試験食の摂取開始を0分として解析を行う。本研究では当初から呼吸採取ポイントで区間を区切り解析する計画であり、その際、胃電図や心拍変動解析、咀嚼筋筋電図などの解析の統一性を考慮し、最初の1回目は試験食の摂取を先に行った。

質問7) 5分の咀嚼時間は適切なのか。また、他の時間は検討しなかったのか。

(回答) 本研究では過去の文献を参考にして、試験食の量を考慮した上で、妥当と考えられる咀嚼時間を設定した。他の時間 (4分、6分など) の細かい検討は行わなかった。

質問8) 呼吸採取を20回行っているが、それがストレスに感じることはないのか。

(回答) 数分から数十分に一度、呼吸バックを200ml程度膨らませるだけなのでストレスはほぼないと考えられる。

質問9) 呼吸採取バックはどこで分析したのか。

(回答) 初めは当院消化器内科の赤外線分光分析装置 (POCone, 大塚製薬) を用いて分析し、その後、業者から借りた同装置を用いて、当科で分析した。

最終試験の結果の要旨

質問 10) Wagner-Nelson 法とはどのような方法なのか。

(回答) 代謝などの影響を数学的に除外することで、薬物の体外への排泄速度から経口投与した薬物が血液中に到達する速度を推定する方法である。

質問 11) 本研究の統計処理に用いた t 検定や Wilcoxon 検定は妥当なのか。

(回答) 本研究で用いた統計方法では偽陽性が生じる危険性が高くなるが、それぞれの測定項目の経時的変化を検討するために、あえて t 検定や Wilcoxon 検定を用いた。ただし、胃排出能のパラメータについてはそれらの問題は発生しないと考えられ、結論の妥当性には問題はないと判断している。

質問 12) 咀嚼と胃排出能について、過去の報告と異なる結果が出たのは何故か。

(回答) 過去の報告でも初期の胃排出抑制が起こっていたかもしれないが、咀嚼に関与する様々な要素を含んだ実験であるため、それを検出できなかったのではないかと考えている。

質問 13) 胃排出で 2 条件の違いがあまり大きくないように思えるが、その差はどれ位消化に影響があるのか。

(回答) 胃排出能のパラメータでみると、いずれも差は十数分程度だが、胃における化学的消化や腸への適度な排出といった観点からは意味があるのではないかと考えている。

質問 14) 測定中、暖気(げっぷ)をしたときに食道に付着した ^{13}C 標識化合物の影響が呼気試験の結果に生じないのか。

(回答) ピロリ菌感染診断で用いられる尿素呼気試験法の場合は、ウレアーゼ活性を持つバチルス菌が口腔内に存在するため、うがいをする必要があるが、 ^{13}C 呼気試験法は ^{13}C が肝臓で酸化した $^{13}\text{CO}_2$ の比率を測定するので、口腔内や食道に付着した ^{13}C が、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ 存在率に影響することはほぼないと考えられる。

質問 15) 胃の運動機能が変化しているとき、消化液の分泌の変化についてはどう考えているのか。

(回答) 本研究で明らかとなった咀嚼刺激による自律神経活動の変化が、消化液の分泌にも影響を与えている可能性はあると考えられるが、消化液の分泌は自律神経による調節だけでなく、消化管に対する物理的・化学的刺激や消化管ホルモンなどによっても調節されることから、詳細については別途評価・検証が必要と考えている。

質問 16) なぜ咀嚼後に胃の運動機能が抑制から増大に転じて、その後亢進状態が続くのか。

(回答) 咀嚼した方が胃の運動機能が活発に営まれる時間が長くなるとの報告 (Komine et al., 2011) や、咀嚼後に副交感神経活動が増大するとの報告 (Kimura et al., 2006) があり、咀嚼後に胃の運動が増大に転じるのはあり得ることである。また、摂取後の胃の運動機能が持続的に亢進するのは、体液性調節の影響が考えられる。一方、「咀嚼なし」では、腸への食物の急な流入による腸胃抑制反射のため、胃の運動が低下しやすかったのではないかと考えている。

質問 17) 摂取中、副交感神経は「咀嚼あり」が有意に低下しているが、交感神経は 2 条件が上昇しているのは何故か。

(回答) 「咀嚼あり」では咀嚼によって交感神経活動が上がるとともに、2 条件間に差はほぼないが、液状食摂取による味覚刺激や触・圧覚からの体性感覚入力があるため、交感神経活動が上昇するのではないかと考えられる。

質問 18) わずか 5 分間の咀嚼運動が、どの位の時間まで胃の機能に影響を及ぼすと考えられるのか。

(回答) 測定時間のうち中期的な頃までは、体液性調節や腸胃抑制反射などが関与していると考えられる。それ以降の変化に関しては、本研究の結果からは咀嚼の影響なのか、また、それがどれ位まで続くのかはわからなかった。

質問 19) 初期 5 分間の咀嚼の影響がその後 4 時間も持続するとは考えにくい、測定時間はどのように決定したのか。

(回答) 呼気試験法で胃排出能を評価するためには 4 時間の測定が必要であるが、その他の測定項目については、必ずしも同じ時間の測定が必要ないかもしれないので、今後、測定時間の短縮を検討する。

質問 20) 胃の運動が咀嚼により抑制され、味覚や嗅覚により促進されるのは生体内で相反的で、非効率ではないか。

(回答) 咀嚼は初期に一時的な運動抑制するが、その間に化学的消化を促進させ、その後、胃の活動が増大に転じるので、消化機能にとってはむしろ効率的なのかもしれない。また、咀嚼という一つの動作が器官によって異なる作用を及ぼし、生体にとって効率的な反応をしているのではないかと考えられる。

質問 21) 咀嚼と胃の活動の関連を調べる上で、中枢神経、自律神経活動、消化管ホルモンの変化も考えられるが、今後は何をターゲットに研究を進展したいのか。

(回答) 咀嚼が消化管ホルモンを介した体液性調節に与える影響を調べ、咀嚼と消化の関連をさらに追及したい。

以上の結果から、5 名の審査委員は、申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (歯学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。