

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

喉頭 (1999.06) 11巻1号:5~10.

喉頭制御と聴覚の相互関連 脳幹レベルにおける喉頭制御と聴覚の相互
関連

野中聡, 榎本啓一, 片田彰博, 海野徳二, 原渕保明

脳幹レベルにおける喉頭制御と聴覚の相互関連

野中 聡・榎本 啓一・片田 彰博・海野 徳二
原 潤 保 明

Functional Role of Auditory Inputs in Laryngeal Muscle Control

Satoshi Nonaka, Kei-ichi Enomoto, Akihiro Katada,
Tokuji Unno and Yasuaki Harabuchi

The Lombard reflex, a representative auditory feedback mechanism for laryngeal control, occurs when a speaker increases his voice level in response to an increase in the ambient noise level. This reflex has been employed as a clinical tool for determining simulated hearing loss, though the neural mechanisms underlying this reflex remain unclear. In decerebrate cats, repetitive electrical stimulation of the midbrain periaqueductal gray (PAG) induces natural-sounding vocalization. Recently, it has been suggested that auditory stimulation augments: 1) the intensity of voice induced by stimulation of PAG, and 2) the activities of the laryngeal adductor and expiratory abdominal muscles. These results indicate that auditory stimulation has excitatory effects on the activity of the laryngeal adductor and expiratory muscle motoneurons. The Lombard reflex consists of the auditory-laryngeal reflex and the auditory-spinal reflex accordingly. In this study, we aimed to clarify the circuit involved in auditory-laryngeal and auditory-spinal reflexes that may contribute to evocation of the Lombard reflex. Using an electrophysiological technique, an auditory relay projecting its axons to the intrinsic laryngeal motoneurons in the nucleus ambiguus was determined. Consequently, a dorsal nucleus of the lateral lemniscus (LLD) was identified. Moreover, an iontophoretical injection of sodium glutamate to the LLD augmented the activities of intrinsic laryngeal motoneurons. These results indicate that the neurons in the LLD may contribute to the evoking of the Lombard reflex

Key words: 発声運動, 聴覚情報, 声門閉鎖筋活動, 呼吸筋活動, 外側毛帯核, グルタミン酸ナトリウム

はじめに

発声運動は微細な喉頭運動によって引き起こされ、その形成には時々刻々と変化する種々の感覚情報に基づいた内喉頭筋活動の制御が必要である。このような役割を果たす感覚情報の代表例として喉頭からの局所フィードバック情報^{1, 2)}が知られているが、聴覚フィードバック情報も内喉頭筋活動を制御することが動物あるいはヒトを用いた実験より推測されている³⁻⁶⁾。Lombard reflexは発声時に周囲の環境音が増大すると被験者の発声音が増強する現象であり、古くからヒトに観察され主として詐聴の検査として利用されてきた⁷⁾。この反射は聴覚フィードバック情報が発声運動に影響を与える代表的な例の一つであるが、発声運動に関係する現象であったため、多くの研究はヒトを用いた行動様式の変化を中心に検討されてきた^{7, 8)}。したがって、その神経経路や機能についての基礎的研究はほとんどなされていない。大脳皮質のレベルでは言語中枢を介して聴覚情報が発声運動に影響を及ぼすことは、ヒトの感覚性失語症の存在から容易に推測される。Lombard reflexも

これと同様に大脳皮質レベルがその誘発に関与する現象なのか、あるいは皮質下のいずれかのレベルで形成される現象なのかは興味深い問題である。

Lombard reflexの神経機序研究の実験モデル

大脳皮質などの上位中枢を上丘前縁と乳頭体後縁を結ぶ線状で外科的に離断した除脳ネコは無麻酔状態で自発呼吸を維持する。この除脳ネコの中脳中心灰白質(Periaqueductal gray: PAG)に連続微小電気刺激を加えると、正常とほとんど変わらない発声運動を誘発することができる⁹⁻¹¹⁾。このことはPAGが発声運動の発現に関係する中継核であることを示すと同時に、発声運動の発現に必要な基本的神経機構が中脳以下に存在することを示唆するものである。

我々は、除脳ネコのPAGに電気刺激を加えた際に誘発される発声運動を、聴覚刺激を与えた場合と与えない場合で比較検討した¹²⁾。図1Aは、除脳ネコのPAGに連続電気刺激(持続0.2ms, 頻度50Hz)を加え、発声運動を誘発した際の声門閉鎖筋(TA)、横隔膜(DIA)、外腹斜筋(EA)の筋活動と発声音(voice intensity)を示している。

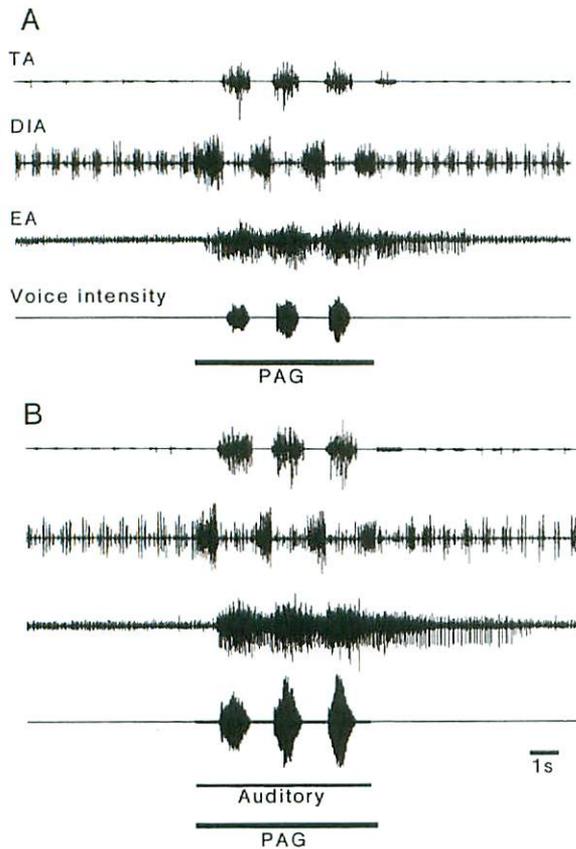


図1 中脳中心灰白質 (PAG) 誘発発声運動に対する聴覚刺激の効果 (文献12より転載).

A: 聴覚刺激を加えない場合の PAG 誘発発声運動.
TA: 甲状披裂筋, DIA: 横隔膜, EA: 外腹斜筋

B: 聴覚刺激を加えた場合の誘発発声運動.

横実線で示した期間に PAG に連続電気刺激を加えた. 刺激開始後, まず DIA の筋活動が増強して吸気運動が起こり, 次に声門閉鎖筋 TA と呼気筋である EA が同時に収縮し発声運動が誘発された. 発声運動は刺激期間中 3 回連続して誘発され, 発声運動に同期して発声音が記録されている. 図 1 B は, 図 1 A の場合と同一強度の電気刺激を PAG に加え発声運動を誘発し, 同時に聴覚刺激を加えた場合の成績を示している. 聴覚刺激は 1 kHz の持続音を図下段の横実線で示した期間に加えた. 聴覚刺激を加えると発声音の大きさは明らかに増大した. また, 発声運動時における TA の筋活動と EA の筋活動は増強する傾向にあったが, 吸気筋である DIA の筋活動には変化が認められなかった.

図 2 は聴覚刺激を加えた場合の発声音の強さをコントロールと比べたもので, 二頭の除脳ネコから得られた成績をまとめたものである¹²⁾. コントロール時における除脳ネコの発声音の平均値を 100% とした. 聴覚刺激が加わると発声音の強さは $141 \pm 29\%$ (mean \pm S.D.) と有意に増大した (t 検定, $p < 0.003$, $n = 20$). 聴覚刺激を加えた場合の声門閉鎖筋と呼吸筋の筋活動の大きさを比較した (図 3)¹²⁾.

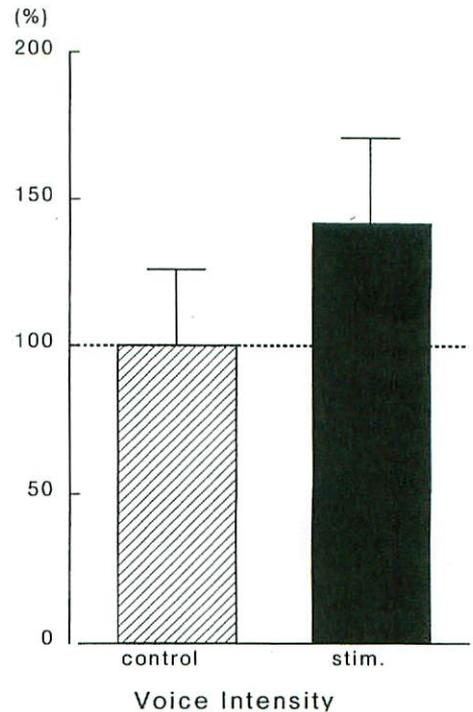


図2 聴覚刺激を加えた際の除脳ネコの発声音の増強 (文献12より転載). 聴覚刺激を加えない場合 (control) の発声音の強さの平均値を 100% とした. 聴覚刺激時における平均値と標準偏差を示した.

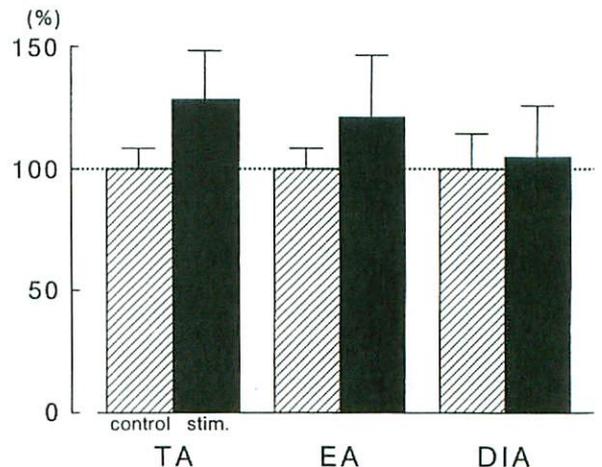


図3 聴覚刺激を加えた際の声門閉鎖筋, 呼吸筋活動の変化 (文献12より転載). 聴覚刺激を加えない場合 (control) の積分筋電図の面積の平均値を 100% とした. 四頭のネコからの成績.

筋活動の大きさは積分筋電図の面積で評価したが, 聴覚刺激下では声門閉鎖筋である TA, 呼気筋である EA の筋活動がともに有意に増大した (t 検定, TA: $p < 0.001$, $n = 150$, EA: $p < 0.001$, $n = 150$). しかし, 吸気筋である DIA では筋活動の大きさはコントロール時と比べほとんど

ど差が認められなかった。

これらの成績から、大脳皮質などの上位中枢が離断された除脳ネコにおいても、環境音が増大すると発声音が増大する現象、すなわち Lombard reflex 様の反応が誘発されることが明らかとなった¹²⁾。従来、Lombard reflex が喉頭摘出者の食道発声でも発現することや¹³⁾、正常者に比べ心理的要因による音声障害者の方が反射を誘発されにくいことより¹⁴⁾、単純な末梢性あるいは皮質下の反射ではないと推測されていた⁷⁾。しかし、除脳ネコでも Lombard reflex が誘発されたことから、反射を修飾する要素は別として、反射の誘発に最低限必要な基本的神経機構は中脳以下に存在するものと考えられた。また、ヒトばかりでなく実験動物においても基本的に同様の現象が誘発できたことより、この動物実験モデルを用いることで Lombard reflex の誘発に関与する神経経路や反射の機能に関係した基礎的知見を得ることが期待できた。

筋活動の解析より聴覚刺激が声門閉鎖筋活動の増大と呼気筋活動の増大を引き起こし、しかも両者が同期して誘発されることが明らかとなった。換言すれば、Lombard reflex を構成する要素として auditory-laryngeal reflex と auditory-spinal reflex の二つの要素があり、さらに両者が統合されて誘発されることで実際に発声音の増大が引き起こされるものと推測された。

Auditory-laryngeal reflex の神経機序

音刺激を加えると内喉頭筋に筋活動が誘発される auditory-laryngeal reflex は、ヒトをふくめ種々の実験動物においてその存在が報告されている³⁻⁶⁾。ヒトではこの反射が言語活動や歌唱運動の際に発声音を制御するうえで重要な役割を果たしていると推測されている⁶⁾。麻酔ネコにクリック刺激を加えると約10m秒の潜時で誘発電位が反対側の反回神経に記録されることが報告されている⁵⁾。本反射の神経経路はいまだ明らかにされていないが、種々の研究から脳幹網様体に存在する神経細胞を介して、下丘以下の脳幹が本反射の形成に関係するものと考えられている¹⁵⁾。

上喉頭神経に一定強度の電気刺激を加えると内喉頭筋に誘発筋活動が記録され、この反応は喉頭反射と呼ばれる。喉頭反射で誘発される筋活動の大きさを比較することで、内喉頭筋支配運動ニューロン自体の興奮性を推測することが可能である^{16, 17)}。すなわち、誘発された喉頭反射が大きい場合には内喉頭筋運動ニューロンの興奮性が增大していることを意味する。図4 Aは声門閉鎖筋 TA に誘発された喉頭反射の大きさを聴覚刺激を加える前後で比較したものである¹²⁾。聴覚刺激を加える前に記録された喉頭反射の大きさを100%として、矢印で示した期間に1 kHz 持続音の聴覚刺激を加えた。聴覚刺激期間中に喉頭反射の大きさは約130%に増大した。聴覚刺激が終了すると、喉頭反射の大きさは徐々にコントロール時の値に戻った。図4 Bは二頭の除脳ネコより得られた成績で、聴覚刺激期間中の喉頭

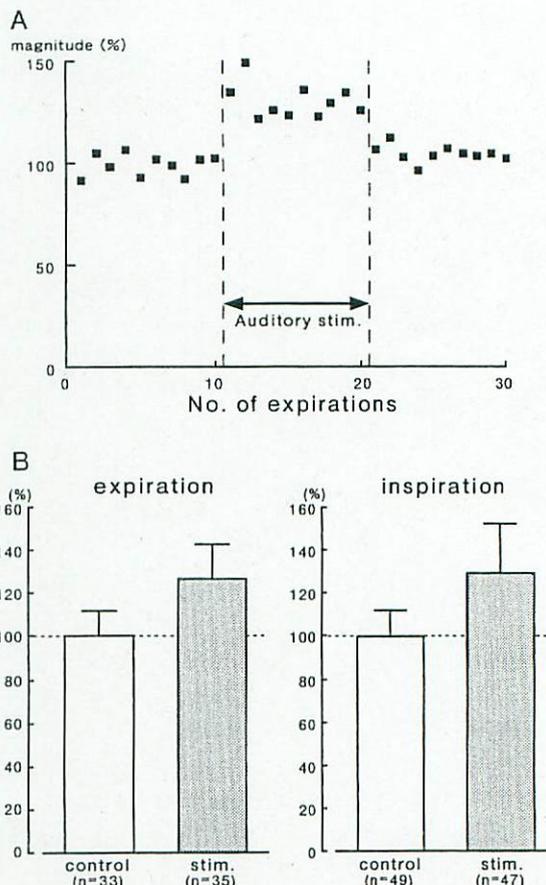


図4 上喉頭神経電気刺激で甲状披裂筋に誘発された喉頭反射の大きさ (文献12より転載)。

A: 聴覚刺激前後での喉頭反射の大きさを連続的にプロットした。一頭のネコからの成績。上喉頭神経への刺激は呼気相で加えた。

B: 聴覚刺激を加えない場合と加えた場合の喉頭反射の大きさの比較。二頭のネコからの成績。

反射の大きさを呼気時と吸気時に分けて示したものである。吸気相および呼気相いずれの呼吸位相においても、聴覚刺激が加わると喉頭反射の大きさは有意に増大した (t 検定, 呼気相; $p < 0.0001$, 吸気相; $p < 0.0001$)。これらの成績より、聴覚刺激は声門閉鎖筋運動ニューロンの興奮性を増大させ、その促進性効果は呼吸位相に関係なく影響することが明らかとなった¹²⁾。

聴覚刺激が声門閉鎖筋運動ニューロンの興奮性を増大させたことは、聴覚中継核の中で声門閉鎖筋運動ニューロンが存在する疑核と機能的に接続する神経細胞があることを示唆するものである。そこで、疑核に微小電気刺激を加え、刺激に応答する神経細胞がいずれかの聴覚中継核に存在するか同定を試みた。聴覚中継核の一つである外側毛帯核 (LLD: dorsal nucleus of the lateral lemniscus) では、クリック音刺激に反応して潜時約 4 ms の誘発電位が記録された (図 5 B)。また、同一記録部位で、疑核に加えた微小電気刺激に反応して潜時約 8 ms の誘発電位が記録された (図 5 C)。このことは、LLD 神経細胞が神経線維を直

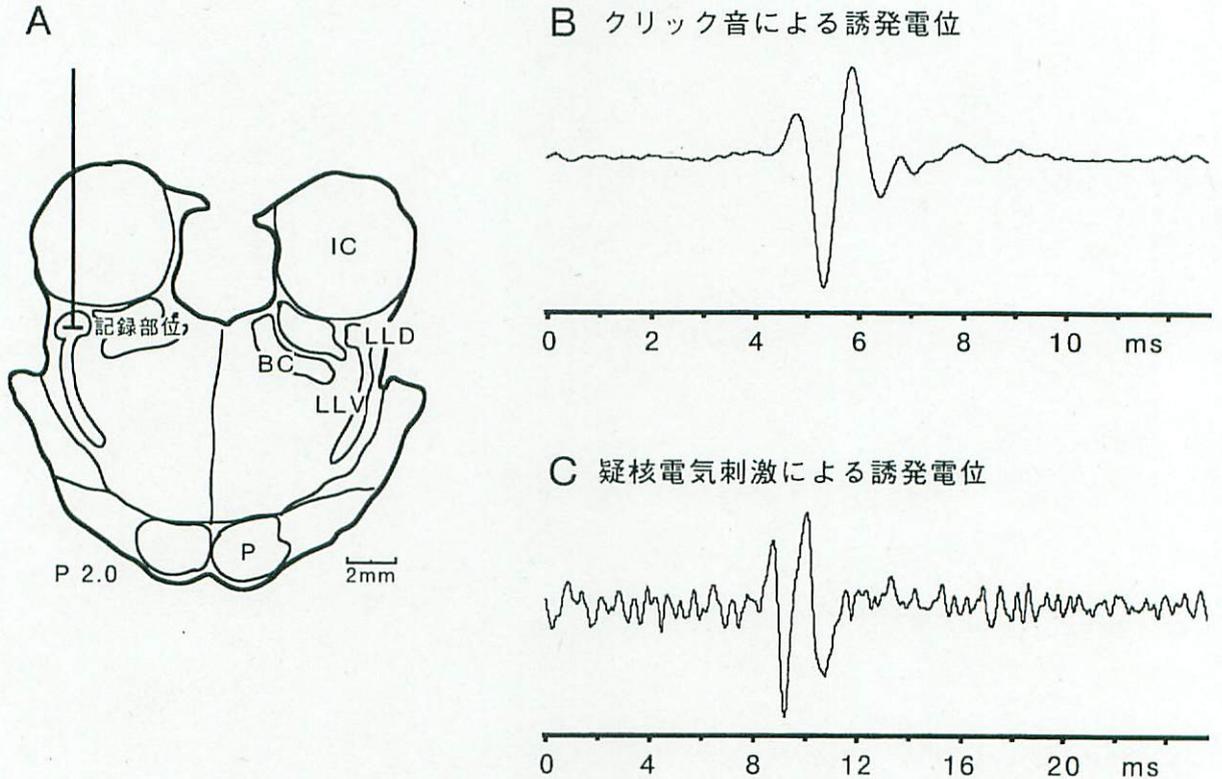


図5 外側毛帯核 (LLD) で記録された、クリック音刺激誘発電位と疑核微小電気刺激誘発電位。

A: 誘発電位記録部位。

BC: 結合腕, IC: 下丘, LLD: 外側毛帯背側部, LLV: 外側毛帯腹側部

B: クリック音刺激に反応した誘発電位。

C: 疑核電気刺激に反応した誘発電位。

接的あるいは間接的に疑核近傍へ投射するか、または神経線維が疑核のそばを通過することを示唆するものであった。

LLD 神経細胞の興奮が実際に声門閉鎖筋運動ニューロンの興奮性を増大させるかを直接的に解析するため、2M のグルタミン酸ナトリウム溶液を電気泳動的に LLD に微小注入した。グルタミン酸ナトリウムは神経線維に対して作用しないが、神経細胞のみを興奮させる効果がある¹⁸⁾。三頭の除脳ネコの LLD にグルタミン酸ナトリウムを5分間にわたって微小注入し、その前後での声門閉鎖筋に誘発された喉頭反射の大きさをプロットした (図6)。グルタミン酸を注入すると喉頭反射は注入前の約130% (t 検定, $p < 0.0001$, $n = 180$) と増大した。この有意な増大は注入終了後約15分間まで持続され、その後徐々に注入前の大きさに戻った。グルタミン酸注入後に喉頭反射の大きさが増大したことは、LLD の神経細胞が興奮すると声門閉鎖筋を支配する運動ニューロンの興奮性が増大することを示すものである。この現象は持続音の聴覚刺激を加えた際に認められる声門閉鎖筋運動ニューロンの興奮性増大と同様のものであった。この成績から、LLD に存在する神経細胞の線維は疑核近傍を通過するのではなく、少なくとも直接的あるいは間接的に疑核声門閉鎖筋運動ニューロンに投射することが明らかとなった。また、Lombard reflex を構

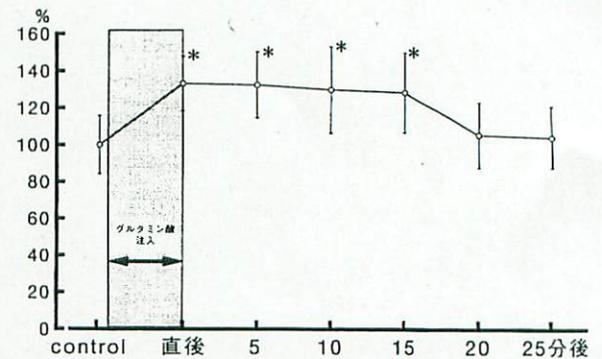


図6 グルタミン酸注入前後の喉頭反射の大きさ。2M グルタミン酸ナトリウム溶液は電気泳動的 (持続200 ms, $10 \mu A$, 2.5Hz) に外側毛帯核 LLD に微小注入した。ガラス電極の先端直径は $30 \mu m$ 。一頭の除脳ネコからの成績。*はコントロール値と比べ、t 検定で $p < 0.0001$ の有意差があった。

成する一要素である auditory-laryngeal reflex の誘発神経機構には LLD が強く関与するものと推測された。

こうもりの LLD の吻内側部に存在する神経細胞は発声運動時と聴覚刺激が加わった時に発射活動を示すことが知られている¹⁹⁾。そのため、LLD の吻内側部はこうもり発

声音の周波数補正現象 (Doppler-shift compensation) に重要な役割を果たす聴覚発声フィードバック神経機構ではないかと考えられている^{19, 20)}。他方、両側のLLDの吻内側部を破壊した後も Doppler-shift compensation が消失しないという報告²¹⁾もあり、LLDの吻内側部が聴覚発声フィードバック神経機構に対して果たす役割はまだまだ定説を得るにいたっていない。しかし、少なくとも聴覚発声フィードバック神経機構が脳幹内に存在することはこれまでの種々の実験成績から容易に推測される。

Auditory-spinal reflex の神経機序

auditory-spinal reflex は聴覚刺激を加えると脊髄運動ニューロンによって支配される躯幹筋および四肢筋に誘発筋活動が引き起こされる現象で、ヒトを含む種々の動物でその存在が報告されている^{15, 22)}。Wright and Burnes はクロラロス麻酔ネコあるいは除脳ネコで、トーンバースト音の聴覚刺激を加えると脊髄前根に潜時約22msで誘発電位が記録されることを報告している¹⁵⁾。また、ヒトにおいては膝窩神経を電気刺激し腓腹筋に誘発されるH波の大きさを聴覚刺激下に解析し、聴覚刺激開始より110~130ms後にH波が最大になることが報告されている²²⁾。いずれの成績も、聴覚刺激が脊髄に存在する運動ニューロンの興奮性を増大させることを示すものである。

われわれは外腹斜筋を支配する運動ニューロンの興奮性を評価するために、除脳ネコのL2脊髄神経に電気刺激を加え、刺激部位よりも末梢のL2脊髄神経近傍の外腹斜筋から誘発される筋活動を記録した。喉頭反射と同様の原理で、同一強度の刺激によって誘発された反射の大きさは、支配運動ニューロンの興奮性を反映する。聴覚刺激を加えた前後での、L2脊髄神経刺激によって誘発された外腹斜筋筋活動の大きさを比較した。呼気時にのみに神経刺激を加え誘発された脊髄反射の大きさは、聴覚刺激を加えるとやはり約130%程度に増大した。また、聴覚刺激終了に一致して脊髄反射の大きさも減少した。

一方、LLDにグルタミン酸を微小注入した前後での、誘発外腹斜筋筋活動の大きさについても検討した。刺激前の大きさをコントロールとして、注入後誘発筋活動は約135%に増大した。その増大は注入5分後においても観察され、その後徐々に注入前の値に戻った。auditory-laryngeal reflexの場合と同様に、聴覚刺激は脊髄に存在する外腹斜筋運動ニューロンの興奮性を増大させ、グルタミン酸の注入によりLLDの神経細胞が興奮すると外腹斜筋運動ニューロンの興奮性が増大した。以上の成績は、少なくともLLDに存在する神経細胞が化学的に興奮すると声門閉鎖筋運動ニューロンおよび外腹斜筋運動ニューロンの興奮性が同時に増大することを示すものであった。

おわりに

自分の話し声を時間的に100~200ms遅らせて自分の耳にフィードバックさせると、話す時に自分の声が聴覚的に

邪魔になりどもるようになる現象があり、Delayed auditory feedbackと呼ばれている²³⁾。この現象とともに Lombard reflex は聴覚フィードバック情報が発声時の喉頭制御に影響を与えている現象の代表例である。従来、動物実験モデルが確立していなかったため、Lombard reflexを誘発する神経機構についての基礎的検討は数少なかった。一方、上位中枢を離断した除脳ネコのPAGに電氣的に刺激すると発声運動を誘発できる^{9~11)}。このPAG誘発発声運動時に聴覚刺激を加えると、除脳ネコの発声音が増大した¹²⁾。本研究ではこれをLombard reflexの動物実験モデルとして用い、以下の新知見を明らかにした。すなわち、1) Lombard reflexにはauditory-laryngeal reflexとauditory-spinal reflexの要素があり、両者が統合された形で誘発されること、2) auditory-laryngeal reflexの形成には聴覚中継核の一つである外側毛帯核の神経細胞が関係すると示唆されたこと、3) auditory-spinal reflexの形成にも外側毛帯核の関係が示唆されたことである。本実験モデルを用いることによりLombard reflexに関する基礎的知見がさらに得られることが期待され、それらの成績が音声機能と聴覚機能の関わり合いを調べる手掛かりとなり、ヒトの高次神経機構の一つであるコミュニケーション機能に対する理解の一助になるものと期待される。

本論文の要旨は、第11回日本喉頭科学会総会・学術講演会(1999年3月、広島市)のシンポジウム2「喉頭制御と聴覚の相互関連」(会長:夜陣紘治先生、司会:北嶋和智先生)において発表された。また、本論文の図1, 2, 3, 4はNeurosci Res 29, Nonaka S, Takahashi R, Enomoto K, Katada A and Unno T, "Lombard reflex during PAG-induced vocalization in decerebrate cats", 283~289, 1997. より Elsevier Science の許可を受け転載した。

文 献

- 1) Wyke BD: Reflexogenic contribution to vocal fold control system. in Vocal Fold Physiology: Biomechanics Acoustic and Phonatory Control, 138~141, The Voice Foundation, Denver, 1983.
- 2) Shiba K et al: Influence of laryngeal afferent inputs on intralaryngeal muscle activity during vocalization in the cat. Neurosci Res 27: 85~92, 1997.
- 3) Yonovitz A et al: Existence of the acoustic cricothyroid response in the rat. J Acoust Soc Am Suppl. 58: S123, 1975.
- 4) Jen PHS & Suga N: Coordinated activities of middle-ear and laryngeal muscles in echolocating bats. Science 191: 950~952, 1976.
- 5) Suzuki M & Sasaki CT: Effect of various

- sensory stimuli on reflex laryngeal adduction. *Ann Otolaryngol* 86 : 30~36, 1977.
- 6) Sapir S et al : Human laryngeal responses to auditory stimulation. *J Acoust Soc Am* 73 : 315~321, 1982.
 - 7) Lane H & Tranel B : The Lombard sign and the role of hearing in speech. *J Speech Hearing Res* 14 : 677~709, 1971.
 - 8) Egan JJ (1971) The Lombard reflex. Historical perspective. *Arch Otolaryng* 94 : 310~312, 1971.
 - 9) Magoun AH et al : Associated facial vocal and respiratory components of emotional expression: An experimental study. *J Neuro Psychopathol* 17 : 241~255, 1937.
 - 10) Kelly AH et al : A midbrain mechanism for facio-vocal activity. *J Neurophysiol* 9 : 181~189, 1946.
 - 11) Kanai T & Wang SC : Localization of the central vocalization mechanism in the brain stem of the cat. *Exp Neurol* 6 : 426~434, 1962.
 - 12) Nonaka S et al : Lombard reflex during PAG-induced vocalization in decerebrate cats. *Neurosci Res* 29 : 283~289, 1997.
 - 13) Panconcelli-Calzia G : Der Wert des Lombardschen Versuches auf Laryngktomierte. *Acta Otolaryngol* 49 : 162~164, 1958.
 - 14) Panconcelli-Calzia G : Die Bedingtheit des Lombardschen Versuches in der Stimmund Sprachheikunde. *Acta Otolaryngol* 45 : 244~251, 1955
 - 15) Wright CG & Barnes CD : Audio-spinal reflex response in decerebrate and chloralose anesthetized cats. *Brain Res* 36 : 307~331, 1972.
 - 16) Ikari T & Sasaki CT : Glottic closure reflex: control mechanisms. *Ann Otol* 89 : 220~224, 1980.
 - 17) Barillot JC et al : Laryngeal respiratory motoneurons: Morphology and electrophysiological evidence of separate sites for excitatory and inhibitory synaptic inputs. *Neuroscience Letter* 47 : 107~112, 1984.
 - 18) Goodchild AK et al : A method for evoking physiological responses by stimulation of cell bodies, but not axons of passage, within localized regions of central nervous system. *J Neurosci Methods* 6 : 351~363, 1982.
 - 19) Metzner W : A possible neuronal basis for Dopplershift compensation in echolocating bats. *Nature* 341 : 529~532, 1989.
 - 20) Metzner W : An audio-vocal interface in echolocating horse-shoe bats. *J Neurosci* 13 : 1899~1915, 1993.
 - 21) Pillat J & Schuller G : Audiovocal behavior of Doppler-shift compensation in the horseshoe bat survives bilateral lesion of the paralemniscal tegmental area. *Exp Brain Res* 119 : 17~26, 1998.
 - 22) Rossignol S & Melvill Jones G : Audio-spinal influence in man studied by the H-reflex and its possible role on rhythmic movements synchronized to sound. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 41 : 83~92, 1976.
 - 23) Lee BS : Effects of delayed speech feedback. *J Acoust Soc Amer* 22 : 824~826, 1950.

別刷請求先 〒078-8510 旭川市西神楽4-5-3-11

旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室 野中 聡