

AMCoR

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

喉頭 (1998.12) 10巻2号:118~123.

喉頭の多機能性 気道反射における喉頭の機能,調節機構

野中聡, 榎本啓一, 浅野目充, 高橋竜二, 海野徳二

気道反射における喉頭の機能, 調節機構

野 中 聡・榎 本 啓 一・浅 野 目 充・高 橋 竜 二
海 野 徳 二

Inputs Related to the Airway Reflexes to the Larynx

Satoshi Nonaka, Kei-ichi Enomoto, Mitsuru Asanome,
Ryuuji Takahashi and Tokuji Unno

The glottis closes during not only cough reflex but also sneezing. It indicates that the activity of laryngeal motor neurons within the nucleus ambiguus is influenced by both the superior laryngeal and the trigeminal afferents. In this study, the convergence of inputs originated from the superior laryngeal and the anterior ethmoidal nerves is examined in decerebrate cats. Thirty two neurons are activated orthodromically by ipsilateral stimulation to the superior laryngeal nerve. Fifty eight neurons are activated orthodromically by ipsilateral stimulation to the anterior ethmoidal nerve. These two neuronal groups are overlapped each other in the nucleus reticularis parvicellularis of medulla. However, the neurons receiving afferents from the superior laryngeal nerve tend to exist in the dorso-lateral portion of the nucleus, while the neurons receiving afferents from the ethmoidal nerve tend to exist in the medio-ventral portion. Seven neurons receive afferents from both nerves. Most of these neurons are located in the overlapped area of two neuronal groups, which is apart from the nucleus ambiguus. The projectional pattern that different inputs converge into the reticular neurons outside of the nucleus ambiguus can be useful for evoking the adequate airway reflex related to the larynx.

Key words: 気道反射, 除脳ネコ, 内喉頭筋活動, 上喉頭神経, 前篩骨神経

はじめに

喉頭は呼吸, 気道反射, 嚥下, 発声などの機能を持つ多機能器官である。これらの機能の中でも, 気道反射は異物が下気道へ侵入することを防ぎ, 生命維持にも重要な役割を果たしている。喉頭粘膜の刺激によって引き起こされる反射性喉頭閉鎖ばかりではなく, 咳反射やくしゃみなどの気道反射においても声門の閉鎖が惹起される^{1, 2)}。このことから, 声帯運動を支配する内喉頭筋運動ニューロンは上喉頭神経のみならず三叉神経などの異なる入力情報の影響を受けて活動することが推測される。声帯運動が多様な入力を受けることによって, 喉頭が多様な機能を果たすことを可能にすると考えられる。しかし, これら種々の入力情報が中枢神経のどのような部位に投射収束され, 喉頭の反射性運動を制御するかについては未解決の問題が多く残されている。本研究では, 上位中枢を脳幹より外科的に離断した無麻酔除脳ネコを実験動物として用いた。このような除脳ネコの気道に刺激を加えると, 咳反射やくしゃみ反射など種々の気道反射を誘発することが可能である^{1, 2)}。この気道反射実験モデルを用い, 喉頭粘膜や鼻腔粘膜に由来する種々の入力情報が脳幹内のどのような部位に投射さ

れているかを調べ, 投射様式の違いについて解析した。

方 法

実験には成ネコ 8 頭を用いた (B.W. 2.0~3.6kg)。GOF 麻酔下に気管を切開し, 気管カニューレを挿入するとともに, 大腿静脈にカニューレを挿入した。両側総頸動脈を結紮した後に頭蓋骨を除去し, 上丘前縁と乳頭体後縁を結ぶレベルで外科的に上位中枢を切断し無麻酔除脳ネコを作成した。手術後動物の第 1~3 胸椎棘突起を脳定位固定装置 stereotaxic apparatus に固定し, 腹部はラバーハンモックにて支えた。頭部は後部延髄が露出しやすいように 45 度 nose-down で固定した。次に, 骨性小脳テントおよび後頭骨の一部を除去し, 硬膜を切開して小脳および尾側延髄を露出した。血圧は大腿動脈より導出し監視し, 体温は 36~38℃になるよう維持した。手術処置の終了後, GOF 麻酔を停止し, 一時間経過後にデータの収集をおこなった。

筋活動は甲状披裂筋 (Thyroarytenoid: TA), 後輪状披裂筋 (posterior cricoarytenoid: PCA) および横膈膜 (diaphragm: DIA) に一対のステンレス線 (直径 50 μm) を刺入して導出した。各筋活動はブレアンプ (日本光電, MEG2100) にて増幅し, DAT データレコーダー (DC-10

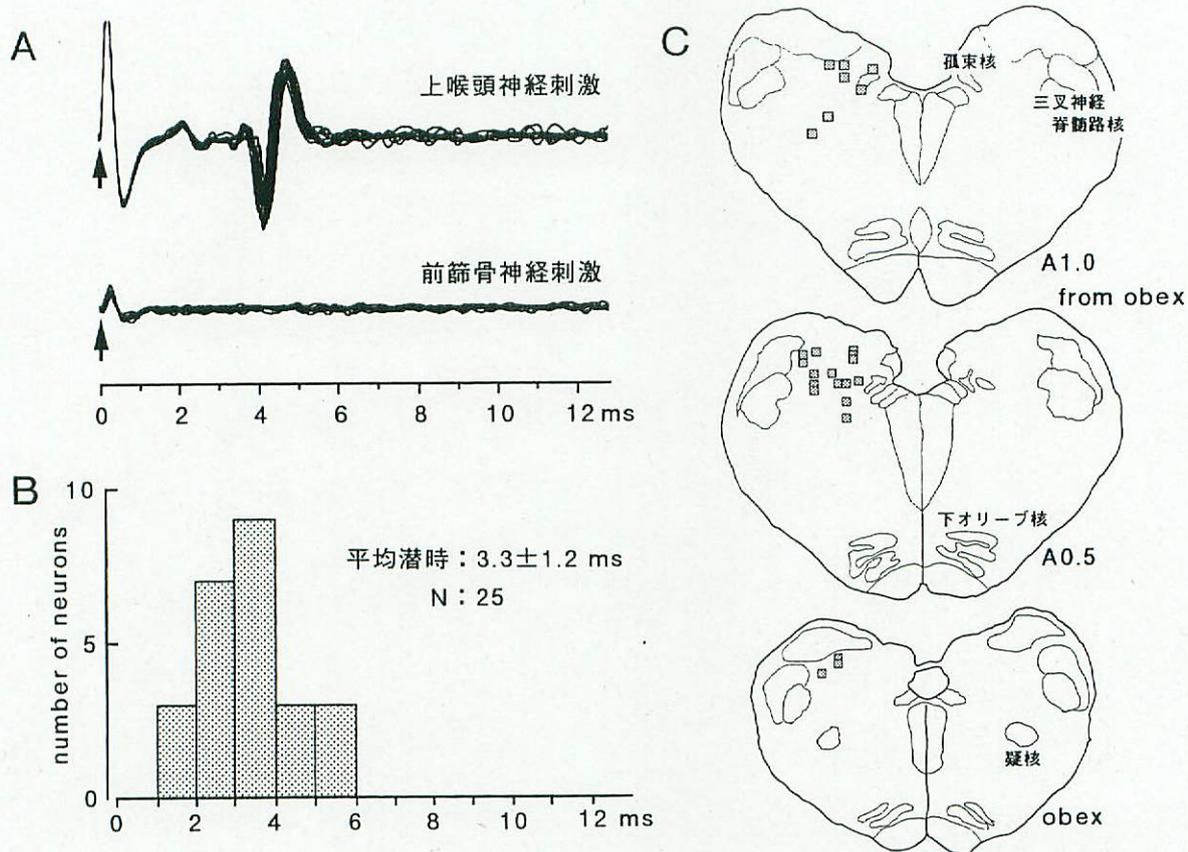


図1 上喉頭神経刺激にのみ順行性応答したニューロン
 A: 代表的ニューロンの上喉頭神経および前脛骨神経刺激に対する応答。上向き矢印の時点で刺激を加えた。
 B: 記録されたニューロン群の応答潜時ヒストグラム。
 C: ニューロンの局在。脳幹断面図は上より順に、obexより1 mm 吻側、0.5mm 吻側、obexにおける断面である。ニューロンは四角で示した。

kHz; RD-135T, TEAC, Japan) に記録した。脳幹ニューロン活動はタンゲステン微小電極(直径125 μ m, 先端抵抗10~12M Ω , FHC Co., Brunswick, ME, USA)を用い、細胞外記録した。単一ニューロン活動をプレアンプ(DAM-80E, World Precision Instruments, New Heaven, CT, USA)にて増幅した後、筋活動と同様にDATデータレコーダーに記録した。

一側の上喉頭神経および三叉神経の枝である前脛骨神経にそれぞれ一対の刺激電極(直径50 μ m)を装着した。これらの神経に電気刺激(1 Hz, 持続0.2ms)を喉頭反射誘発域値の1.2倍(1.2T)の強さで加え、順行性に応答する脳幹内ニューロン活動を記録した。脳幹における上喉頭神経と前脛骨神経に由来する入力情報の収束様式を調べるため、それぞれの刺激に応答するニューロンの脳幹内分布を解析した。得られた筋活動とニューロン活動はA-Dコンバーター(Mac Lab)とパーソナルコンピューター(Power Mac 7300/166)を用い、その後の解析を行った。

実験終了後、ニューロン活動が記録できた部位に記録電極より50 μ A, 30秒の直流通電を加え、その部位に微小組織破壊像を作成した。脳幹は10%フォルマリンを用いて固

定した後、50 μ mの凍結連続切片を作成し、neutral redで染色し、記録部位(尾側延髄外側部)をBerman³⁾のアトラスにしたがって組織学的に同定した。

結 果

上喉頭神経に加えた単一電気刺激にのみ順行性に応答したニューロンは25個記録できた。図1Aにこれらのニューロンの代表的応答例を示した。このニューロンは潜時約3.5msで上喉頭神経刺激に応答していた。図1Bにはこれらのニューロンの上喉頭神経刺激から応答までの潜時をまとめた。同側上喉頭神経刺激から順行性応答までの平均潜時は 3.3 ± 1.2 ms (mean \pm SD)であった。また、個々のニューロンの潜時のばらつきは 0.5 ± 0.4 msで最短で0.1ms最長で1.7msであった。図1Cにニューロンの局在を示した。ニューロンはobex近傍の尾側延髄レベルに存在し、孤束核内および延髄小細胞性網様核の背外側部に分布した。

一方、一側前脛骨神経に加えた単一電気刺激にのみ順行性に応答するニューロンは51個記録された。図2Aにこのようなニューロンの代表的応答例を示した。これらのニューロンの平均潜時は上喉頭神経刺激のみに応答したニューロ

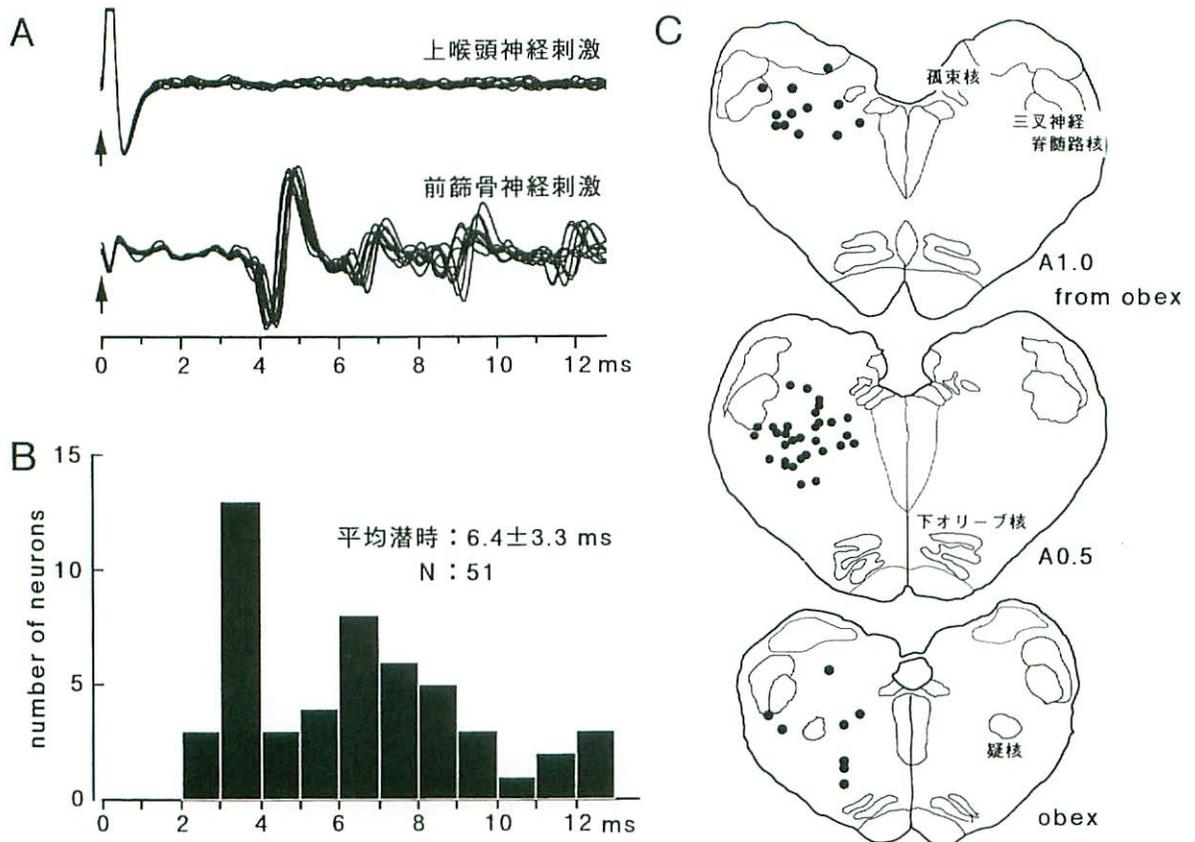


図2 前篩骨神経刺激にのみ応答したニューロン

A: 代表的ニューロンの上喉頭神経および前篩骨神経刺激に対する応答。
B: 記録されたニューロン群の応答潜時ヒストグラム。
C: ニューロンの局在。ニューロンは黒丸で示した。

ン群より遅く 6.4 ± 3.3 ms であった (図 2 B)。個々のニューロンの潜時のばらつきは平均 1.3 ± 1.0 ms (最短 0.1 ms; 最長 5.0 ms) であった。図 2 C に前篩骨神経刺激にのみ応答したニューロンの局在を示した。上喉頭神経刺激のみに応答したニューロン群と同様に obex 近傍の尾側延髄レベルに存在し、三叉神経脊髄路核腹内側の延髄小細胞性網様核に広く分布する傾向が認められた。しかし、上喉頭神経刺激にのみ応答するニューロン群より腹内側に多く分布していた。

図 3 A に一頭の除脳ネコより得られた前篩骨神経に順行性に応答するニューロンの分布を刺激側の同側と反対側と比較し、同一前額断面上にプロットした。同側で記録された応答ニューロンは 16 個、対側の応答ニューロンは 4 個あった。一側前篩骨神経に加えた電気刺激は同側と比べ応答する細胞数は少なかったが、対側のニューロンも順行性に興奮させた。応答ニューロンの局在は、同側ニューロン群が三叉神経脊髄路核腹内側の延髄小細胞性網様核に広く分布したのに対し、反対側の応答ニューロン群は延髄小細胞性網様核の中でもより腹側にあり、より疑核近傍に存在する傾向が認められた。図 3 B に潜時のヒストグラムを同側、対側ニューロンに分けて示した。同側ニューロンの応答ま

での平均潜時は 6.7 ± 2.8 ms で対側ニューロンのそれは 9.9 ± 2.0 ms であった。潜時のばらつきは両方のニューロン群に差はなく、同側のニューロン群が 1.3 ± 1.0 ms で、対側のニューロン群が 1.2 ± 0.1 ms であった。

上喉頭神経と前篩骨神経刺激の両方に応答したニューロンは 7 個記録された。図 4 A にはこのようなニューロンと上喉頭神経のみに応答したニューロンをまとめて、上喉頭神経刺激に対する潜時のヒストグラムで示した。上喉頭神経のみに応答したニューロンの平均潜時は 3.3 ± 1.2 ms で両刺激に応答したニューロンは 5.9 ± 4.2 ms であった。図 4 B は前篩骨神経刺激に対する潜時のヒストグラムを示した。前篩骨神経刺激に対する応答の平均潜時は、前篩骨神経のみに応答するニューロンで 6.4 ± 3.3 ms で、両刺激に応答したニューロンは 5.0 ± 2.2 ms であった。図 4 C に両神経刺激に応答する 7 個のニューロンを含めた同側刺激に応答した全ニューロンの局在を示した。四角の上喉頭神経刺激のみに応答するニューロン群は孤束核近傍の延髄小細胞性網様核の背外側に比較的多く存在した。黒丸の前篩骨神経のみに応答するニューロン群はより腹内側に広く存在し、三叉神経脊髄路核の腹内側に認められた。白丸の両神経刺激に応答するニューロン群は上喉頭神経刺激に応答す

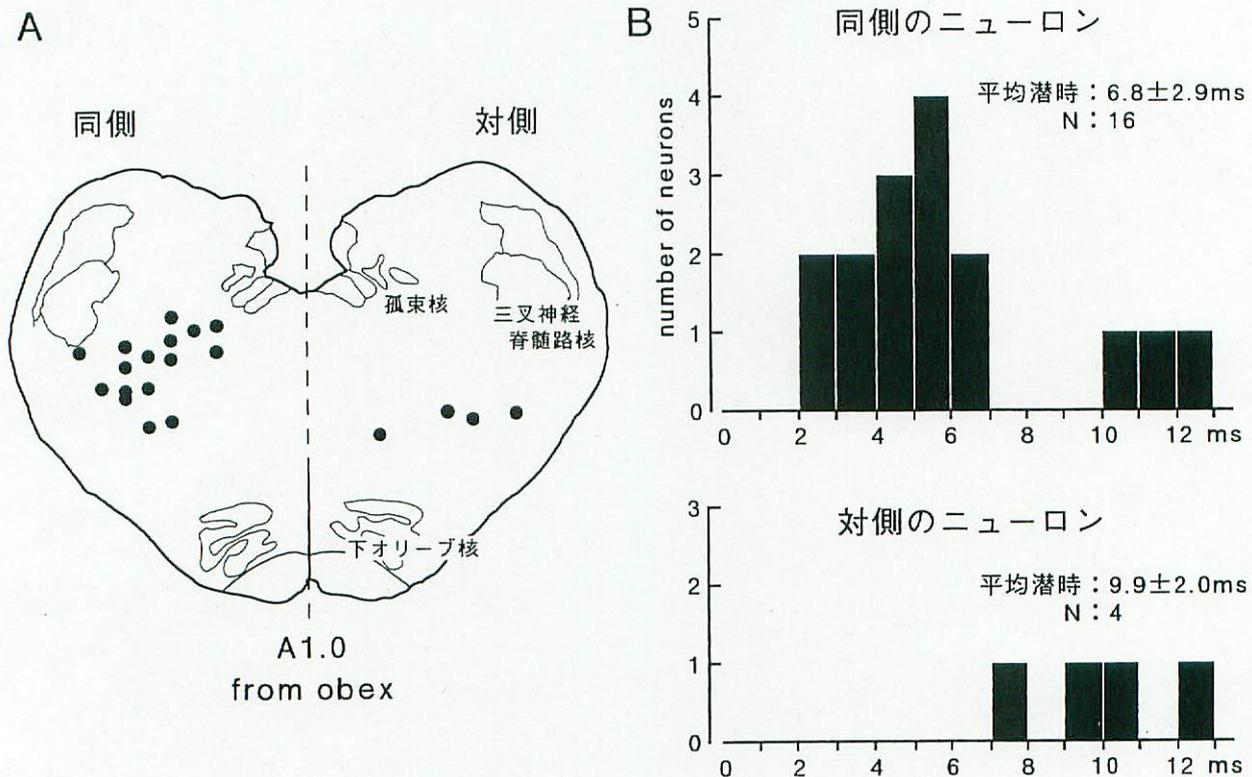


図3 一頭の除脳ネコより記録された、一側前篩骨神経刺激に反応する同側および対側脳幹ニューロン
A: obex より 1 mm 吻側での断面図上にニューロンの局在を同側と対側を対比して示した。
B: 記録されたニューロン群の応答潜時ヒストグラム。

るニューロン群と前篩骨神経刺激に反応するニューロン群の移行部に存在する傾向が認められた。

考 察

上喉頭神経知覚線維は下咽頭および声門上部の喉頭粘膜を支配し、気道防御反射の最も基本的な入力路であることはよく知られている。上喉頭神経線維の中樞神経投射についてはこれまでに多くの研究者によって電気生理学的手法あるいは神経標識物質である Horseradish peroxidase (HRP) を用いた組織学的手法による結果が報告されている⁴⁻⁷⁾。上喉頭神経知覚線維の多くは孤束核間質亜核に投射する⁷⁾。また、Umezaki らは上喉頭神経からの順行性応答を認め、嚥下運動に同期して一過性活動変化を示すニューロンは孤束核間質亜核、孤束核腹外側の延髄小細胞性網様核の比較的広い領域や疑核内に分布することを報告している⁸⁾。今回の我々の結果も従来の報告と大きく矛盾しないものであった。

一方、三叉神経の中樞神経投射についても HRP を用いた解剖学的手法や電気生理学的手法の結果より、三叉神経の分枝である前篩骨神経は三叉神経節をへて、三叉神経脊髓路核腹側部近傍に投射することが知られている⁹⁻¹¹⁾。また、三叉神経から孤束核への投射も HRP を用いた実験より報告されている¹⁰⁾。今回の我々の実験では、前篩骨神経電気刺激に順行性に反応するニューロンの分布を検討した

ため、前篩骨神経の一次ニューロンの投射部位のみならず、シナプスを介して刺激情報が伝えられたニューロンも記録されている。その結果、前篩骨神経刺激に反応するニューロンは三叉神経脊髓路核の腹内側の延髄小細胞性網様核に広く存在することが明らかとなった。個々のニューロンの潜時のばらつきが平均 1.3 ± 1.0 ms (最短 0.1 ms; 最長 5.0 ms) であったことは、記録されたニューロンが一次ニューロンばかりでなかったことを支持する成績である。

本研究では、一側前篩骨神経に加えた電気刺激が対側脳幹に存在するニューロン活動を誘発するかについても解析した。対側ニューロンの数は同側に比べて少なかったが、やはり延髄小細胞性網様核内で刺激に反応するニューロンが記録された。一側前篩骨神経刺激の情報がどのレベルで対側脳幹に伝えられたかは同定できなかったが、少なくとも延髄小細胞性網様核は対側前篩骨神経に由来する情報を受けることが明らかとなった。Sugimoto らは上喉頭神経の対側脳幹への情報伝達様式を解析した¹²⁾。そして、上喉頭神経刺激によって対側の延髄小細胞性網様核ニューロンが反応することを明らかにしている。気道反射や嚥下運動は左右対称的な運動であり、そのような運動の発現するためには一側に由来した情報が延髄小細胞性網様核において既に対側脳幹に伝達されることは有用であると推測される。

上喉頭および前篩骨神経刺激の両者に反応したニューロン群は今回の検討で 7 個記録された。その比率は上喉頭神

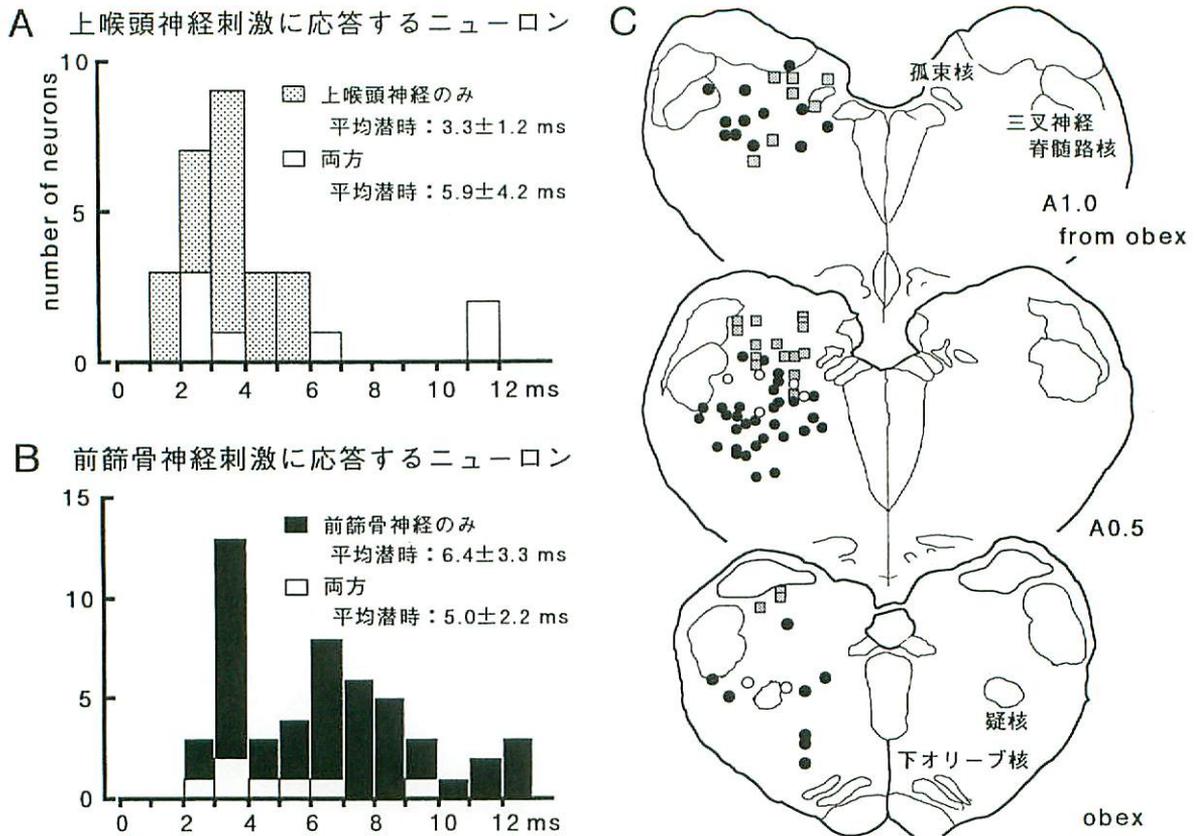


図4 同側神経刺激に应答したニューロン

A, B: 記録されたニューロンの应答潜時ヒストグラム。上喉頭神経刺激に対する潜時(A)と前篩骨神経刺激に対する潜時(B)でまとめた。

C: ニューロンの局在。四角: 上喉頭神経刺激のみに应答したニューロン。黒丸: 前篩骨神経刺激のみに应答したニューロン。白丸: 両神経刺激に应答したニューロン。

経刺激に应答するニューロンの22%(7/32)で、前篩骨神経刺激に应答するニューロンの12%(7/58)であった。両刺激に应答するニューロンといずれか一方の神経刺激に应答するニューロンの間では、潜時において大きな差は認められなかった。これらのニューロンは上喉頭神経刺激のみに应答するニューロン群と前篩骨神経刺激のみに应答するニューロン群の移行部である延髄小細胞性網様核に多く存在した。今回の実験では、これら両神経刺激に应答するニューロンと疑核運動ニューロンの接続関係は明らかにはできなかったが、上喉頭神経および前篩骨神経からの入力を収束するニューロンが、内喉頭筋の最終共通路である疑核運動ニューロンより離れた小細胞性網様核に存在することを少なくとも明らかにできた。このような入力投射の様式は、喉頭が関与する多彩な気道反射の中で最適の反射をそれぞれの状況に対応して選択し、遂行することを容易にすると推測された。

本論文の要旨は、第10回日本喉頭科学会総会・学術講演会(1998年3月、金沢市)のシンポジウム1「喉頭の高機能性」(会長: 山下公一先生, 司会: 新美成二先生)にお

いて発表された。

文 献

- 野中 聡, 太田善博: くしゃみの神経機構と呼・吸気ニューロン活動. 日耳鼻 88: 760~770, 1985.
- 横山貴康ほか: 咳反射における喉頭の役割. 日気食会報 45: 8~12, 1994.
- Berman AL: Cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. In: The brain stem of the cat. The Univ. of Wisconsin Press, Madison, 1968.
- Dotty RW and Bosma JF: An electromyographic analysis of reflex deglutition. J Neurophysiol 19: 44~60, 1956.
- Jean A and Car A: Inputs to the swallowing medullary neurons from the peripheral afferents fibers and the swallowing cortical area. Brain Res 178: 567~572, 1979.
- 梅崎俊郎ほか: ネコ上喉頭神経知覚線維の中樞投射に関する研究. 耳鼻 36: 929~934, 1990.

- 7) Nomura S and Mizuno N : Central distribution of efferent and afferent components of the cervical branches of the vagus nerve. *Anat Embryol* 166 : 1~18, 1983.
 - 8) Umezaki T et al : Neuronal organization of swallowing in the cat medulla oblongata. in *Recent advances in bronchoesophagology*. 375~376, Elsevier, Amsterdam, 1990.
 - 9) Lucier GE and Egizii R : Central prejections of the ethmoidal nerve of the cat as determined by the horseradish peroxidase tracer technique. *J Comp Neurol* 247 : 123~132, 1986.
 - 10) Anton F and Peppel P : Central projections of trigeminal primary afferents innervating the nasal mucosa: A horseradish peroxidase study in the rat. *Neurosci* 41 : 617~628, 1991.
 - 11) Boissonade FM and Lucier GE : Effects of ethmoidal nerve stimulation on respiration-related neurones in the dorsal medulla of the cat. *Brain Res* 605 : 345~348, 1993.
 - 12) Sugimoto T et al : Crossing inputs of the superior laryngeal nerve afferents to medullary swallowing-related neurons in the cat. *Neurosci Res* 30 : 235~246, 1998.
-

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