

上気道の気流刺激による興奮性および抑制性呼吸反射

宮 岡 洋 三 島 田 久八郎

新潟大学歯学部口腔生理学教室

(主任：島 田 久八郎教授)

Excitatory and inhibitory reflexes in
respiration elicited by airflow stimulation
of the upper airway.

Yozo MIYAOKA, Kyuhachiro SHIMADA

*Department of Oral Physiology,
Niigata University School of Dentistry
(Chief: Prof. Kyuhachiro SHIMADA)*

Key words: 上気道、気流刺激、呼吸反射、横隔膜活動、咽頭呼吸筋活動

要 旨

ウレタンにて、浅く麻酔した成熟ウサギを用いて、上気道の気流刺激によって引き起される呼吸反射を調べた。気管切開後、上気道を種々の流速をもつ人工気流によって刺激した。また、気管呼吸から上気道呼吸へ切り換えて、上気道を自然呼吸気によって刺激した。人工気流刺激の強度を自然呼吸気程度に弱くすれば、横隔膜ならびに咽頭呼吸筋活動の増強を特徴とする呼吸増強反射が誘起された。この反射は、人工気流刺激に対してほとんど順応がみられなかった。また、呼吸数の増加を特徴とする嗅ぎ込み反射も誘起されたが、この反射は速やかに順応した。二型の興奮性呼吸反射とも麻酔を深くすると消失した。嗅ぎ込み反射は、呼吸増強反射に比べ、麻酔がより浅いときのみ観察された。これらの興奮性呼吸反射は、上気道の自然呼吸気刺激によっても誘起され、頸部

迷走神経の両側切断後もみられた。他方、人工気流刺激の強度を強くすれば、抑制性呼吸反射が誘起された。強い人工気流刺激を吸息相に与えると吸息が短縮された。同様の刺激を呼息相初期に与えると呼息が短縮し、呼息相終期に与えると呼息が延長した。本研究でえられた呼吸増強反射は、正常呼吸の調節に寄与すると考えられた。

緒 言

正常呼吸の調節に関わる末梢機構としては、吸息時の肺拡張に由来するHering-Breuer吸息反射が最もよく知られており、また詳細な研究がなされている¹⁻⁶⁾。正常呼吸時には、肺の拡張ばかりでなく、自然呼吸気による上気道への刺激も加わる。実際、麻酔動物の呼吸を気管経由から上気道経由へ切り換えると、呼吸の深さが増加することが古くから知られている⁷⁾。同様の事実は、睡眠時の動物を用いた最近の報告にもある⁸⁾。ところ

が、これとは対照的に、麻醉動物の上気道を人工気流によって刺激すると、呼吸の深さや頻度が顕著に減少するとの報告もある⁹⁻¹²⁾。このような相反する結果を生ずる原因としては、刺激の条件が報告により異なるためと考えられる。本研究では、上気道へ与える刺激の条件を広範囲にわたり変化させ、誘起される呼吸反射を解析して正常呼吸の調節における役割を検討した。

方 法

ウレタン(0.75 g/kg、静注)にて浅く麻醉した成熟ウサギ43羽を使用した。ウサギは、硫酸アトロピン100-150 μ gを投与の後、頭部と四肢を背位にて固定した。直腸温は、電気アノカを用いて約38°Cに保った。以下の手術では、必要に応じて切開部分へ2%リドカインによる局所麻醉を施した。

24羽のウサギでは、上気道を人工気流により刺激した(図1 A)。気管の横切断後、下切断端へ気管カニューレを、気管の上切断端または鼻孔へT字型チューブを挿入した。T字型チューブは、三方コックを介し空気ボンベ、注射筒あるいは人工呼吸器へ接続した。刺激として、空気ボンベから流速0.6~3.5 L/minの定常流、注射筒から流量10 mLと15 mLの定常流、また人工呼吸器から一回量5~30 mLの脈流を30~60/minの頻度で上気道へ与えた。T字型チューブの側路は、上気道

の圧変化を測定するため圧トランスデューサへ接続した。空気ボンベからの気流は刺激開始直後の一過的な高い圧と引き続く持続的な低い圧を、注射筒の気流は一過的な高い圧を上気道へ与えた。また、人工呼吸器の気流は一回量と頻度のかねあいにより低い圧から高い圧までを上気道に与えた。尚、肺からの反射を除くため頸部迷走神経は両側切断した。

19羽のウサギでは、上気道を自然呼吸気により刺激した(図1 B)。気管の横切断後、上下両断端間へ2側路をもつチューブを挿入した。上方の側路は、上気道の圧変化を測定するため圧トランスデューサに接続した。下方の側路は、気管呼吸と上気道呼吸との切り換えに用いた。すなわち、この側路を開放して2側路間を閉鎖すれば自然呼吸気の上気道を通らない気管呼吸となり、逆に側路を閉鎖して2側路間を開放すれば自然呼吸気の上気道を通る上気道呼吸となった。一部の動物では、終末呼気の酸素および二酸化炭素分圧を測定した。

人工気流、自然呼吸気いずれの刺激でも、刺激開始前に上気道の粘液を十分吸引した。また、麻醉薬の追加投与は、大腿静脈へ挿入したカニューレから行った。

呼吸活動の指標として、横隔膜と中咽頭収縮筋(呼吸性¹³⁾)の筋電図を双極針電極にて記録し、増幅のうえ時定数0.3 sにて積分した。

横隔膜および中咽頭収縮筋の活動は、各筋電図

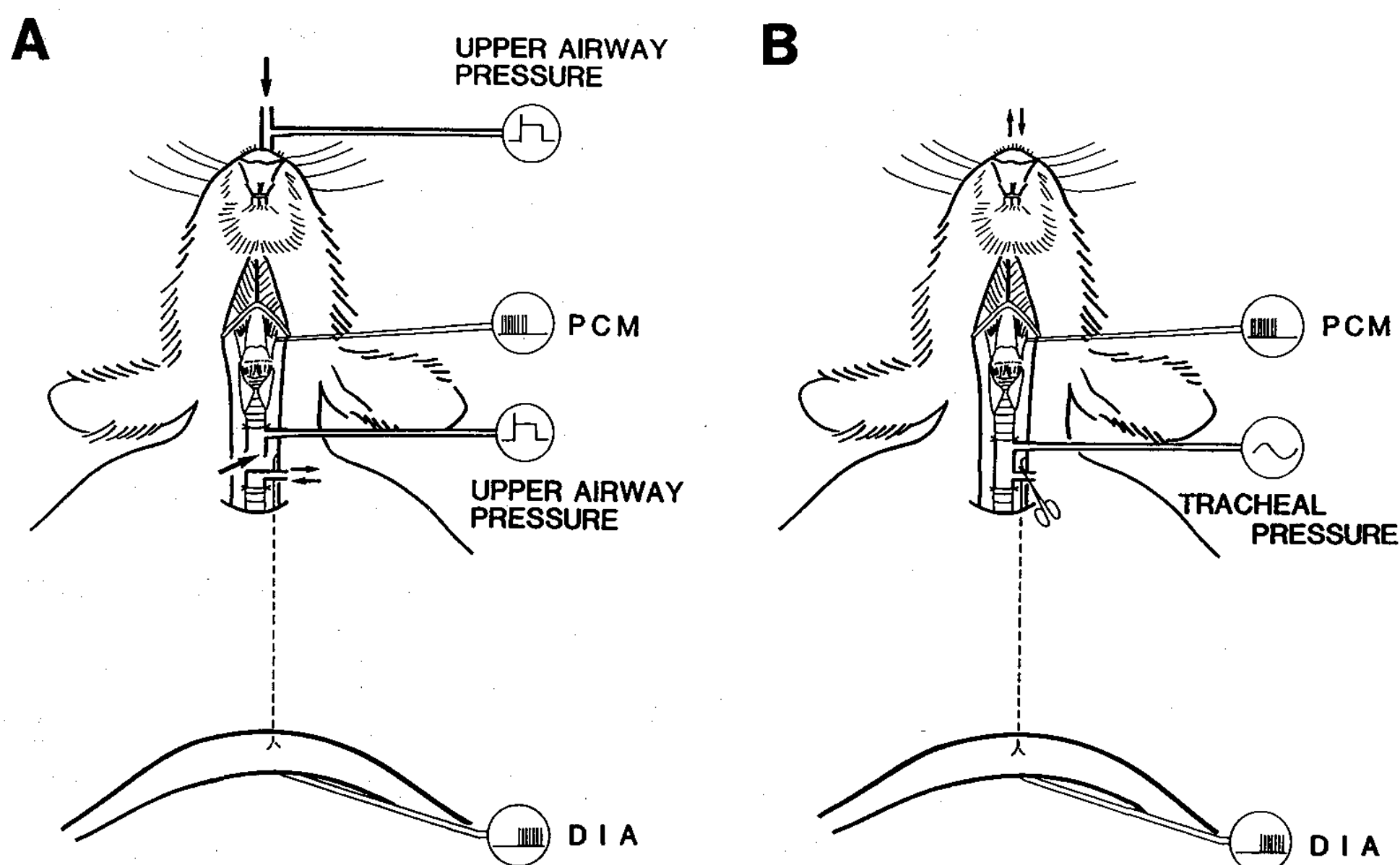


図1 実験模式図。

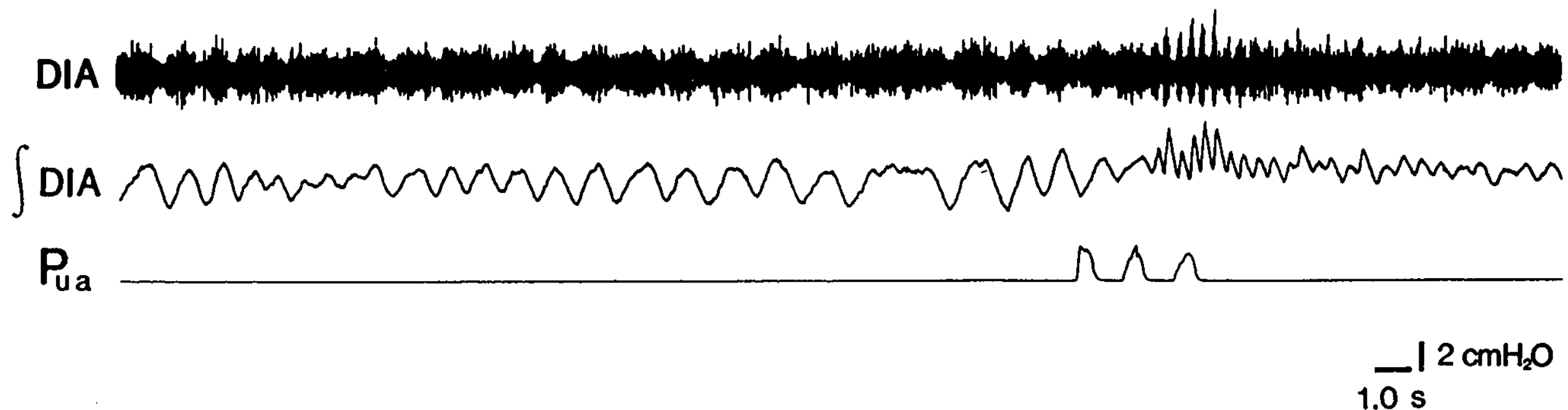
A : 上気道の人工気流による刺激。

B : 上気道の自然呼吸気による刺激。

DIA : 横隔膜筋電図、

PCM : 咽頭呼吸筋電図

A



B

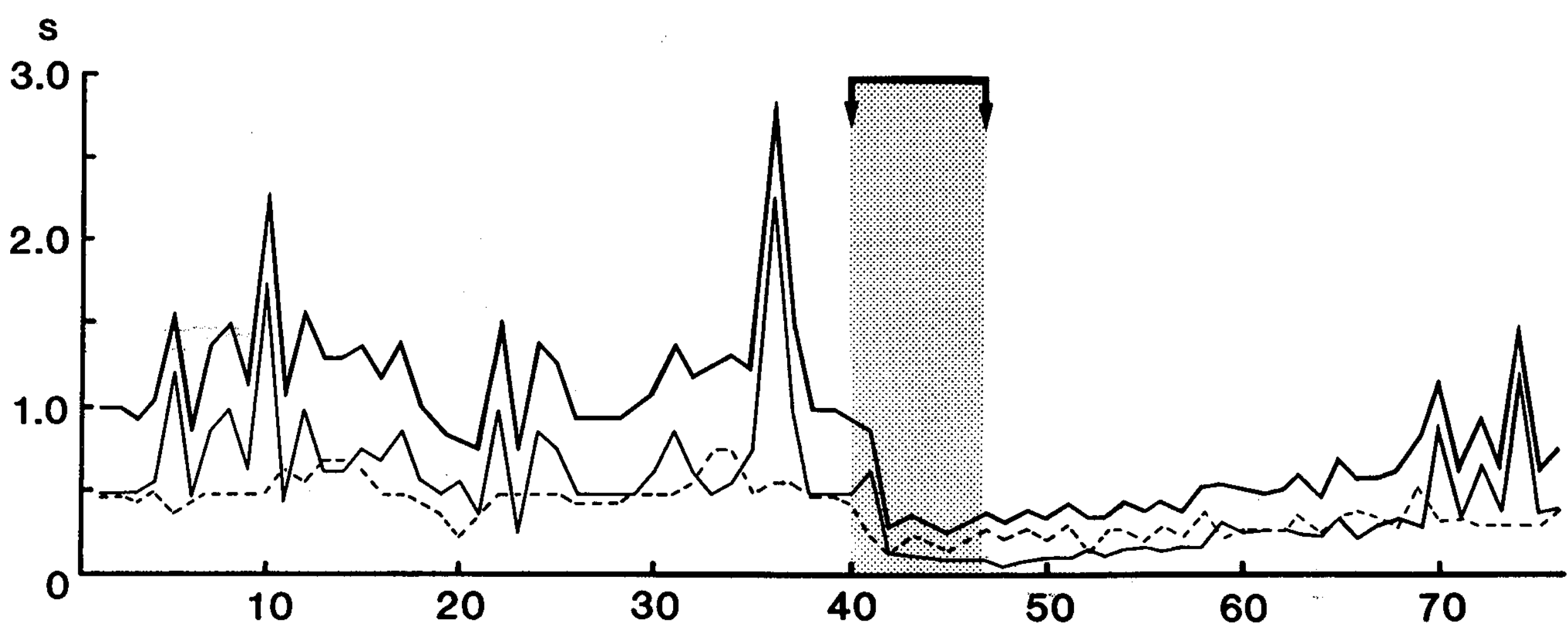


図2 A : 上気道の人工気流刺激による嗅ぎ込み反射。DIAと \int DIA : 横隔膜筋電図とその積分曲線、Pua : 上気道圧の変化。

B : 気流刺激前、中、後の75呼吸における呼吸周期(—)、吸息時間(---)、呼息時間(····)の変化。矢印付きの陰影部分は刺激期間。呼吸リズムの変動が大きいことに注目。

の積分ピーク値を測定し、任意単位 (arbitrary units; A.U.) にて表した。また、平均吸息駆動力 (mean inspiratory drive) は、積分横隔膜活動ピーク値を吸息時間で除して算出した。尚、各数値は平均値±標準誤差を表し、統計的検定は刺激前後の数値を対応のある t テストで比較し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

上気道の気流刺激は興奮性と抑制性の呼吸反射を誘起した。気流刺激によって生ずる上気道圧が低ければ興奮性、逆に高ければ抑制性の反射となった。

1. 上気道の気流刺激による興奮性呼吸反射

上気道からの興奮性呼吸反射には二型あった。

第一型は呼吸頻度の著しい増加を特徴とする嗅ぎ込み反射(図2 A)であり、第二型は呼吸筋活動の増強を特徴とする呼吸増強反射(図4 A)である。これら二型の興奮性呼吸反射の誘起は、刺激前の呼吸リズムに強く依存した。そこで、刺激前における呼吸周期の変動係数(CV)を算出し、呼吸リズムの定量化を試みた。嗅ぎ込み反射誘起時のCVが0.22(平均値; $n = 8$)と大きかったのに対し、呼吸増強反射誘起時のCVは0.07($n = 35$)と小さかった。このように、二型の興奮性呼吸反射におけるCVは明らかに異なり、両反射はCVにより分離できることがわかった。尚、何ら刺激しない覚醒動物1羽でのCVは0.19であった。各動物のCVと誘起された反射との関係を表1に示す。CVがおよそ0.1よりも大きく、呼吸リズムが不安

表1 刺激前における呼吸リズムの安定度と上気道の人工気流刺激
ならびに自然呼吸気刺激によりえられた興奮性呼吸反射の関係

動 物	人工気流刺激		自然呼吸気刺激	
No.	C V	反射の型	C V	反射の型
1	0.03	A	0.04	A
2	0.03	A	0.05	A
3	0.03	A	0.05	A
4	0.04	A	0.05	A
5	0.04	A	0.05	A
6	0.04	A	0.06	A
7	0.05	A	0.06	A
8	0.05	A	0.06	A
9	0.05	A	0.07	A
10	0.06	A	0.07	A
11	0.06	A	0.08	A
12	0.06	A	0.08	A
13	0.06	A	0.09	A
14	0.07	A	0.10	A
15	0.07	A	0.10	A
16	0.07	A	0.12	S
17	0.07	A	0.16	A
18	0.09	S	0.26	S
19	0.12	A	0.38	S
20	0.13	A		
21	0.13	S		
22	0.24	S		
23	0.24	S		
24	0.26	S		

C V, 呼吸周期の変動係数; A, 呼吸増強反射; S, 嗅ぎ込み反射

定ならば(図2 B)、嗅ぎ込み反射が誘起された。逆に、C Vが0.1よりも小さく、呼吸リズムが安定ならば(図4 B)、呼吸増強反射がえられた。呼吸活動は麻酔深度をよく反映し、麻酔が浅いと呼吸リズムが不安定になる¹⁴⁾。従って、上気道の気流刺激は麻酔深度が浅く覚醒に近いと嗅ぎ込み反射、相対的に深いと呼吸増強反射を生ずるといえる。

1)嗅ぎ込み反射

上気道の人工気流刺激による典型的嗅ぎ込み反射では、呼吸数が刺激前の約4倍に増加した。この呼吸数の著しい増加は、吸息時間および呼息時間両者の減少によった。横隔膜活動はバースト状発火を示し、その積分ピーク値は増加することが多かったが、ときに減少した。嗅ぎ込み反射の定量的な検討の結果は (n=5)、呼吸数が 44.0±

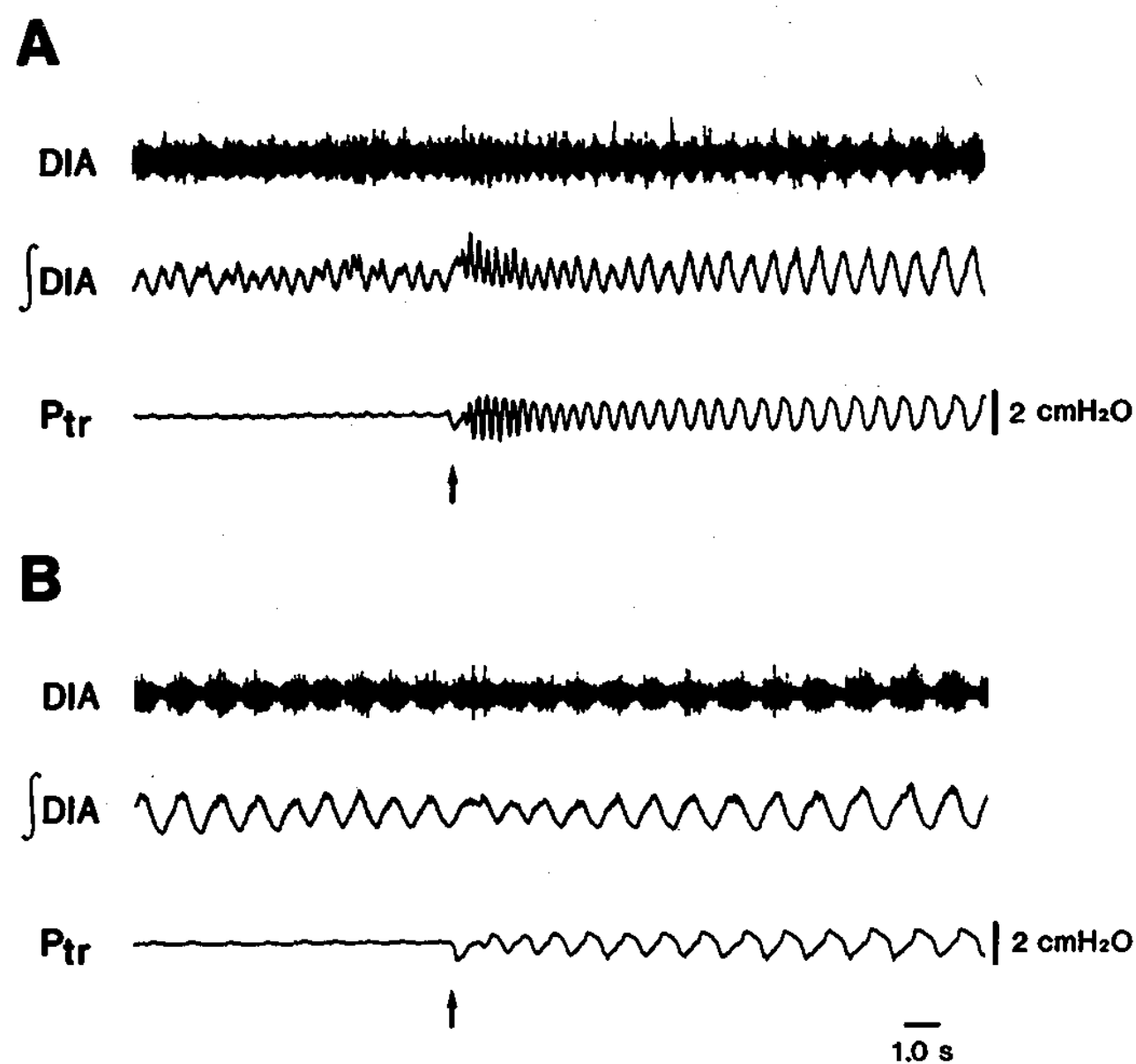
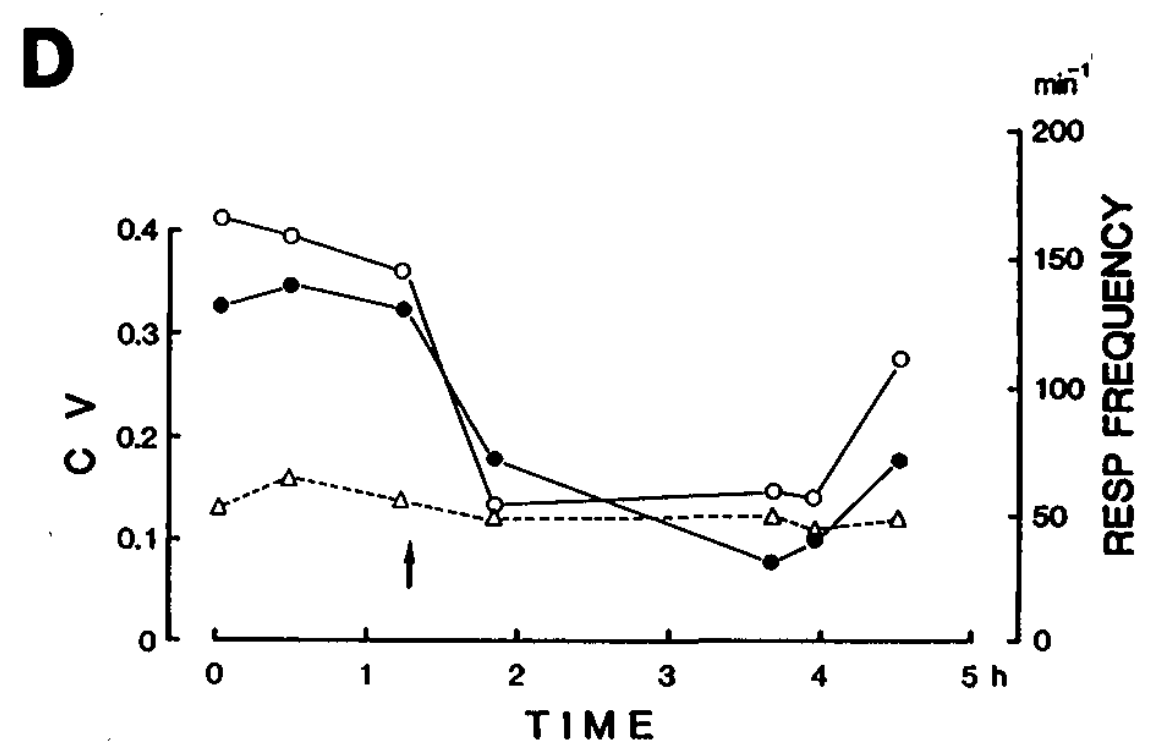
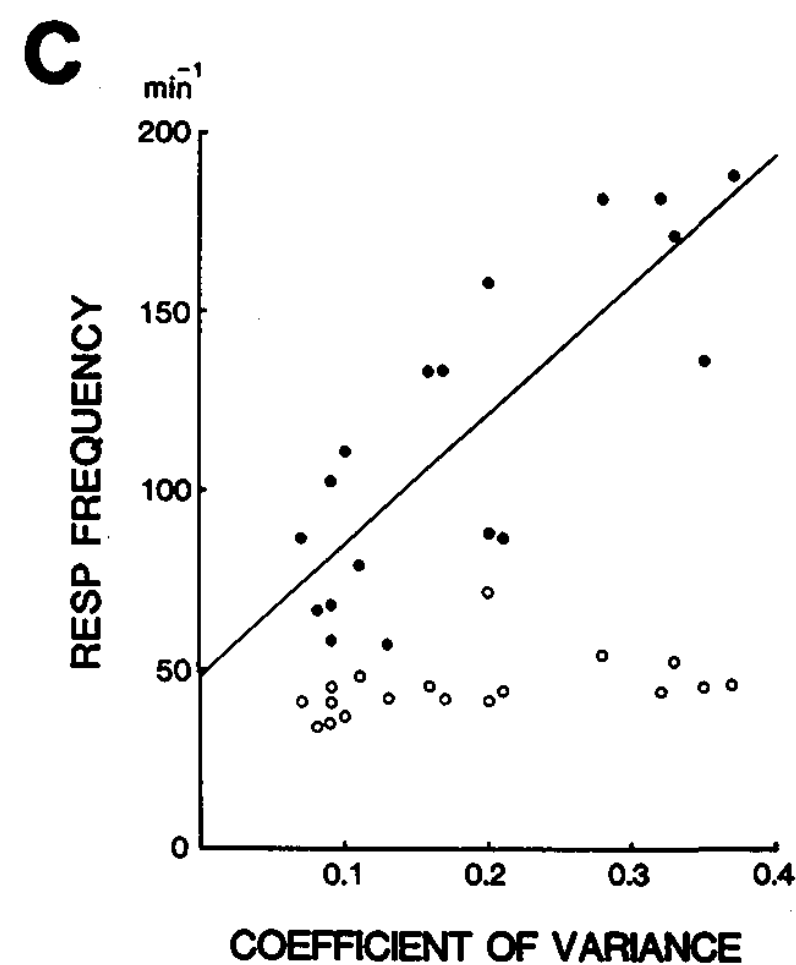


図3 A：上気道の自然呼吸気刺激による嗅ぎ込み反射。DIAと \int DIA：横隔膜筋電図とその積分曲線、Ptr：気管内圧の変化。矢印から刺激。

B：少量のウレタン(0.1 g/kg、i.v.)の追加投与後。

5.20/minから140.0%の増加($p < 0.01$)、平均吸息駆動力が 24.5 ± 0.74 A.U./sから320.0%増加($p < 0.05$)、吸息時間が 0.78 ± 0.09 sから64.1%の減少($p < 0.01$)、呼息時間が 0.60 ± 0.16 sから45.0%の減少($p < 0.01$)であった。尚、横隔膜活動の積分ピーク値は 19.1 ± 1.10 A.U.から33.5%増したが、この増加は統計的に有意ではなかった。嗅ぎ込み反射の潜時は反応ごとに大きくばらつき、ときとして非常に長かった。また本反射は、CVが小さく麻酔の浅いときほど顕著に現れた(図3 C)。本反射に対する麻酔の影響を経時的に調べた結果を図3 Dに示す。ウレタンの追加投与(0.05 g/kg、静注)によって麻酔が深まる(CVが減少)と反射効果は大幅に減弱し、時間の経過とともに麻酔が浅くなると(CVが増加)再び誘起された。なお、刺激前の呼吸数はウレタンの追加投与前後を通じほとんど変化なかった。

嗅ぎ込み反射は、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えによってもえられ(図3 A)、やはり少量のウレタン(0.1 g/kg、静注)を追加投与すると消失した(図3 B)。本反射は、切り換えの後2～3



C：呼吸リズムの安定度と嗅ぎ込み反射の関係。刺激前(○)、嗅ぎ込み反射時(●)の呼吸数。図中の回帰直線は $Y = 362.3X + 48.5$ 。

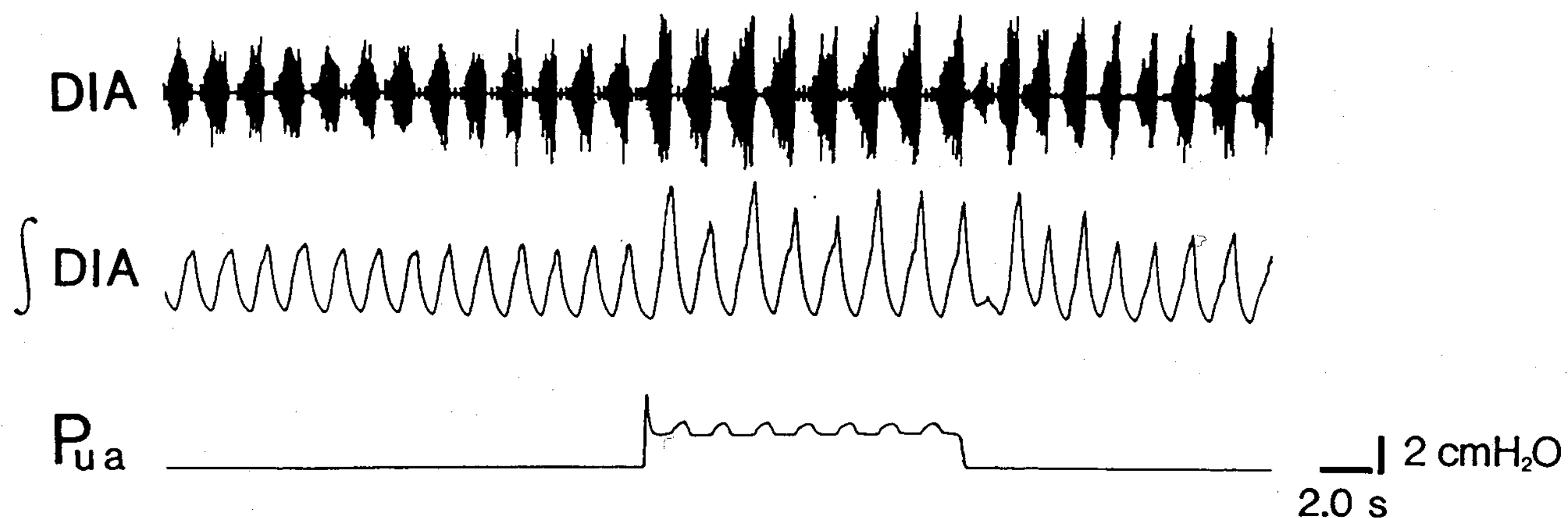
D：少量のウレタン(0.05 g/kg、i.v.)の追加投与前後における呼吸周期の変動係数(●)、刺激前の呼吸数(△)ならびに嗅ぎ込み反射時の呼吸数(○)の経時的変化

秒しか持続せず速やかに順応した。順応後の上気道刺激は、次に示すような呼吸増強反射を誘起した(図3 A)。本反射を示した動物は3羽(頸部迷走神経健常2羽、同神経切断1羽)と少なかったため、同一個体の反復刺激による結果を解析した。頸部迷走神経健常動物における刺激前の呼吸数 117.9 ± 11.1 /minは、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えによって典型例では3倍近く、平均で67.5%増加した。頸部迷走神経切断動物では、CVが0.12と麻酔が相対的に深かったため、刺激前の呼吸数 61.6 ± 1.54 /minが平均で34.1%増加したにとどまった。

2)呼吸増強反射

上気道の人工気流刺激による呼吸増強反射は、

A



B

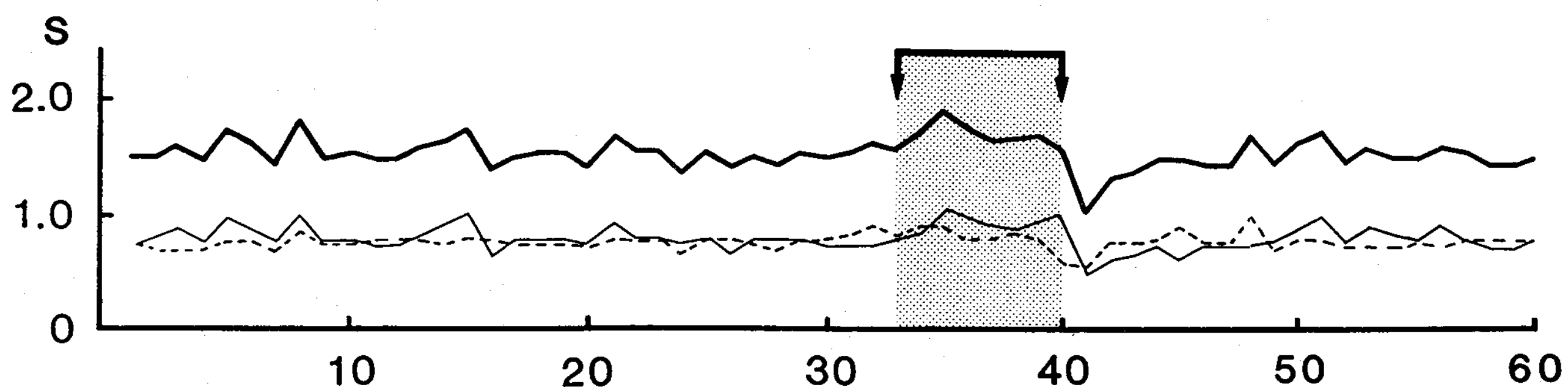


図4 A : 上気道の人工気流刺激による呼吸増強反射。DIAと \int DIA : 横隔膜筋電図とその積分曲線、Pua : 上気道圧の変化。

B : 気流刺激前、中、後の60呼吸における呼吸周期(—)、吸息時間(—)、呼息時間(···)の変化。矢印付きの陰影部分は刺激期間。呼吸リズムの変動が小さいことに注目。

空気ポンペから流した1.2L/minの気流刺激が再現性よく反射効果を示したので、その結果を解析した。この気流刺激による上気道圧は、 1.9 ± 0.15 cmH₂O (n=9)であった。呼吸増強反射の定量的な検討の結果は、積分横隔膜活動ピーク値が 20.6 ± 0.32 A.U. から31.6%の増加 ($p < 0.001$)、平均吸息駆動力が 22.4 ± 1.11 A.U./s から22.8%の増加 ($p < 0.05$)、積分咽頭呼吸筋活動ピーク値が 19.9 ± 6.46 A.U. から43.2%の増加 ($p < 0.05$)であった。呼吸数は 38.2 ± 3.85 /minから5.8%減ったが、この減少は統計的に有意でなかった。以上の結果から、上気道の人工気流刺激は、正常呼吸リズムをあまり変えることなく吸息および呼息の筋活動を増強することがわかった。本反射の潜時

は短く、そのばらつきも小さかった。順応はほとんどみられず、典型例では5分以上にわたり明らかな順応がなかった。本反射は、少量のウレタン (0.1 g/kg、静注)の追加投与で消失し、麻酔が深いとみられなかった。

気管呼吸から上気道呼吸へ切り換えて上気道を自然呼吸気により刺激したところ、 2.1 ± 0.12 cm H₂O (頸部迷走神経健常; n=19)の圧変化が生じ、図5 Aに示すような呼吸増強反射が誘起された。すなわち、上気道の自然呼吸気刺激は先の人工気流刺激と同様に呼吸増強反射を誘起した。尚、気管呼吸から上気道呼吸へ切り換えても、終末呼気の酸素と二酸化炭素分圧に変化はなかった。自然呼吸気刺激による呼吸増強反射は、頸部迷走神経

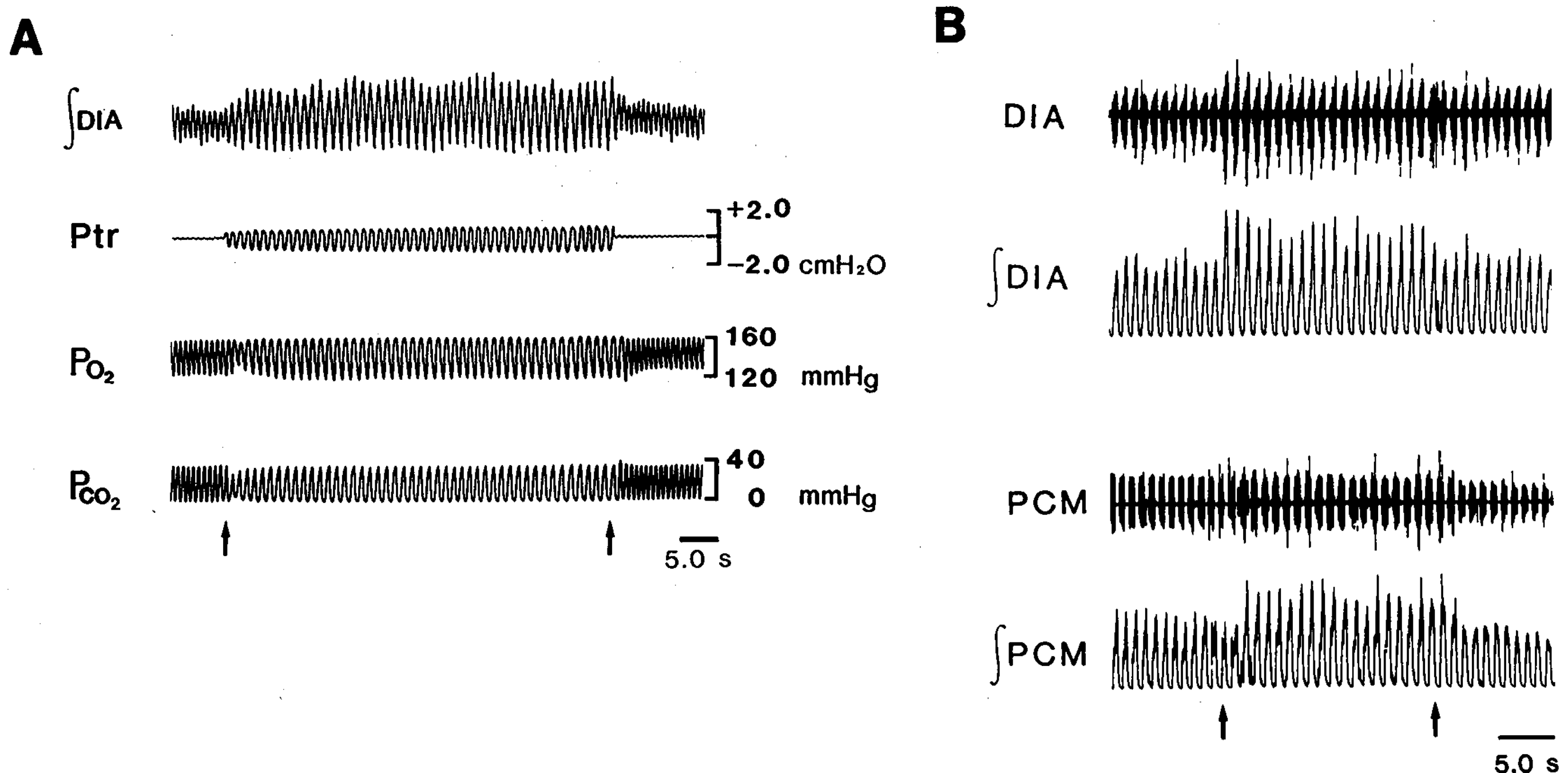


図5 A : 上気道の自然呼吸気刺激による呼吸増強反射(頸部迷走神経健常動物)。∫ DIA : 横隔膜筋電図の積分曲線、Ptr : 気管内圧の変化、 PO_2 と PCO_2 : 終末呼気の酸素分圧と二酸化炭素分圧。矢印の間で刺激。

B : 上気道の自然呼吸気刺激による呼吸増強反射(頸部迷走神経切断動物)。DIAと∫ DIA : 横隔膜筋電図とその積分曲線、PCMと∫ PCM : 咽頭呼吸筋筋電図とその積分曲線。矢印の間で刺激。

の両側切断後もみられ、かつ横隔膜活動ばかりでなく咽頭呼吸筋活動にも増強がみられた(図5 B)。呼吸増強反射を頸部迷走神経の切断前後で定量的に検討した。迷走神経切断前は、積分横隔膜活動ピーク値が気管呼吸時の $11.1 \pm 0.83 \text{ A.U.}$ から33.3%の増加($p < 0.001$)、呼吸数が $88.8 \pm 7.30/\text{min}$ から32.0%の減少($p < 0.001$)を示した。迷走神経切断後は、積分横隔膜活動ピーク値が気管呼吸時の $19.7 \pm 0.83 \text{ A.U.}$ から27.9%の増加($p < 0.001$)を示した。呼吸数は、 $35.9 \pm 1.81/\text{min}$ から6.7%減少($p < 0.05$)した。呼吸数は上気道呼吸時に減少し、とりわけ頸部迷走神経健常動物において顕著であったので、この呼吸数減少は主として頸部迷走神経を介する結果といえる。上気道呼吸による呼吸増強反射は、少量のウレタン(0.1 g/kg 、静注)を追加投与すると消失し(図6)、麻酔が深ければみられなかった。

2. 興奮性反射から抑制性反射への移行

図7 Aは、人工気流刺激による上気道圧の大きさと反射効果の関係を調べた結果である。上気道

圧が $3 \text{ cmH}_2\text{O}$ より低ければ積分横隔膜活動ピーク値は増加し、 $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ 近傍で増加が最大であった。この $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ という値は、自然呼吸気によって生ずる上気道圧におおよそ対応する。従って、刺激が人工気流であれ自然呼吸気であれ、上気道における約 $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ の圧変化が呼吸増強反射の誘起に相当といえる。

ところが、上気道圧が $3 \text{ cmH}_2\text{O}$ より高くなると、積分横隔膜活動ピーク値は増加せずむしろ減少した。すなわち、上気道の人工気流刺激による呼吸反射は、 $3 \text{ cmH}_2\text{O}$ を境にして興奮性から抑制性へと移行した。強い人工気流による高い圧を上気道へ与え続けると、呼吸は持続的に抑制され、吸息時間と呼息時間が短く、積分横隔膜活動ピーク値も小さくなった(図7 B)。

3. 上気道の気流刺激による抑制性呼吸反射

上気道からえられる抑制性呼吸反射では、刺激の加わる呼吸位相を考慮して、持続時間の短い人工気流刺激を用いた。

吸息相および呼息相で与えた人工気流刺激の上

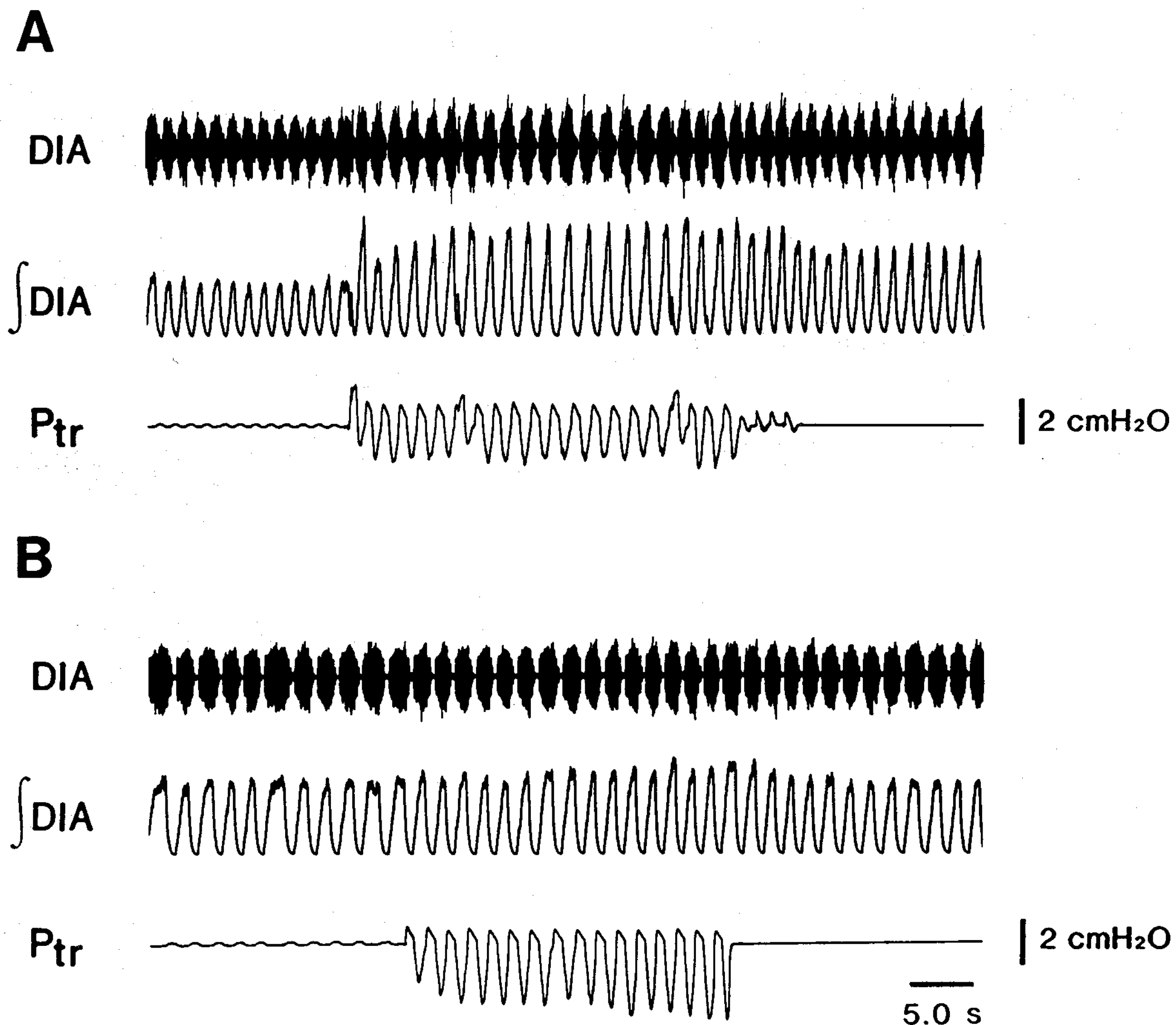


図6 A：上気道の自然呼吸気刺激による呼吸増強反射。DIAと \int DIA：横隔膜筋電図とその積分曲線、Ptr：気管内圧の変化。

B：少量のウレタン(0.1 g/kg, i.v.)の追加投与後。

気道圧と持続時間は、1.2L/minの気流で 4.9 ± 0.33 cmH₂O、 0.29 ± 0.04 s、10mLの気流で 17.6 ± 0.32 cmH₂O、 0.10 ± 0.01 sであった。

1) 吸息時における刺激効果

上気道の強い人工気流刺激を吸息相に与えると、横隔膜活動は顕著に抑制され、呼息への切り換えがおこった(図8 A)。吸息相の各時点で刺激したときの吸息時間と積分横隔膜活動ピーク値の変化を図8 DとEに示す。刺激を与える吸息相の時点にかかわらず吸息から呼息への切り換えがおこったので、吸息時間および積分横隔膜活動ピーク値とも吸息開始から刺激までの時間に依りて定まった。上気道の気流刺激が弱く吸息終了の閾値に達しないときは、横隔膜活動が一過的に減少し吸息時間が延長した(図8 B)。上気道へ与えた刺激強度による呼吸抑制効果の違いを図8 Cに示す。他

方、吸息終了の閾値を吸息相の初期と終期で比較すると、吸息相初期の方が終期よりも高かった(図9)。この結果から、吸息相初期には呼吸中枢が上気道からの抑制を受けにくいことが示唆される。

2) 呼息相における刺激効果

上気道の強い人工気流刺激が呼息時間に与える効果は、呼息相の初期と終期で異なった。すなわち、呼息相初期では呼息時間が変化しないか短縮した(図10 AとC)のに対し、呼息相終期では呼息時間が延長した(図10 BとC)。呼息相に与えた刺激が、ときとして横隔膜活動を一過性に誘発した(図10 B)。積分咽頭呼吸筋活動ピーク値は、刺激前の2倍弱から6倍強までと量的な開きはあったが、呼息相内の刺激時点にかかわらず著明に増加した(図10 D)。

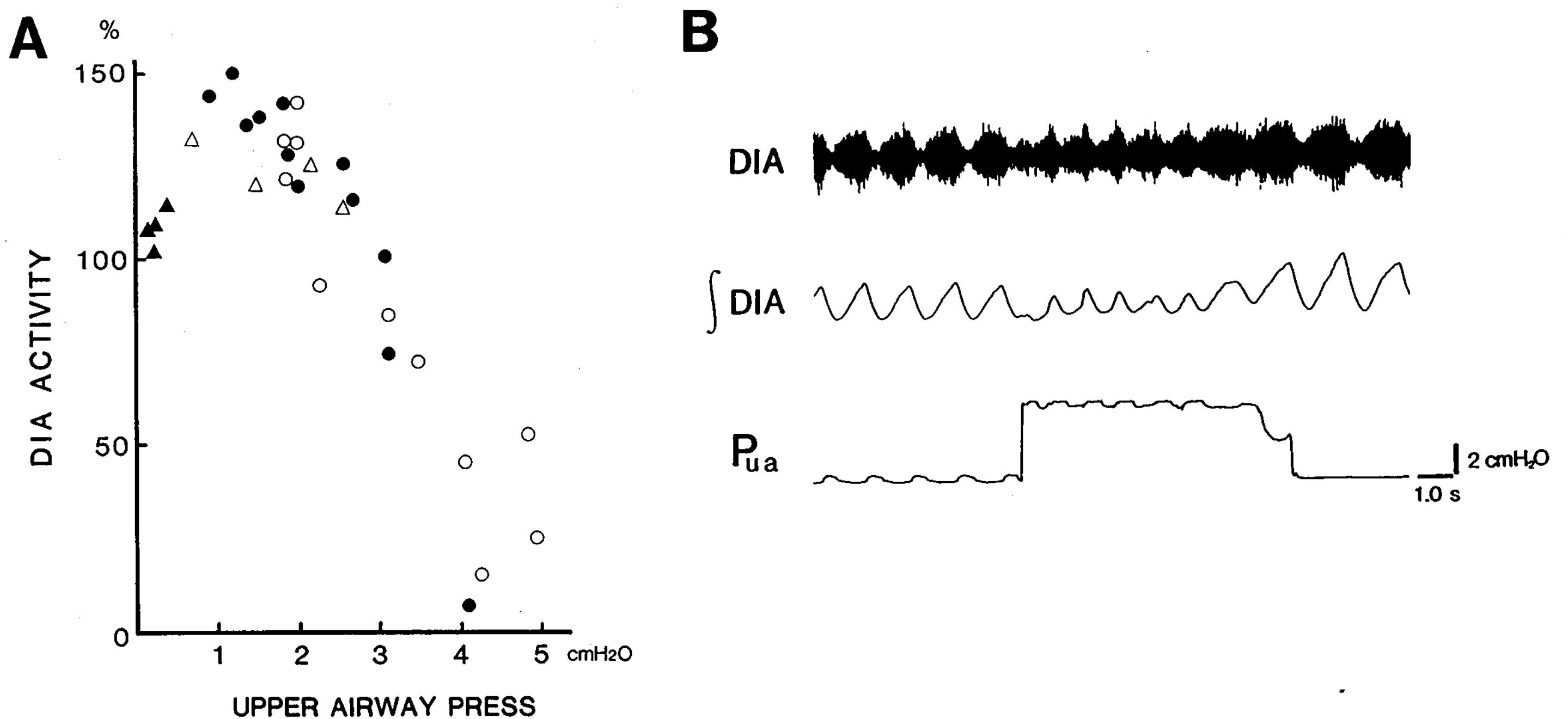


図7 A：上気道圧の大きさと反射効果の関係。人工気流刺激として、一回量が5 mL(▲)、10mL(△)、20mL(●)、30mL(○)の脈流を用いた。呼吸増強反射の強さは、刺激前の横隔膜筋電図の積分ピーク値に対する相対的变化で表わした。

B：上気道の強い人工気流刺激の反射効果。DIAと \int DIA：横隔膜筋電図とその積分曲線、P_{ua}：上気道圧の変化。

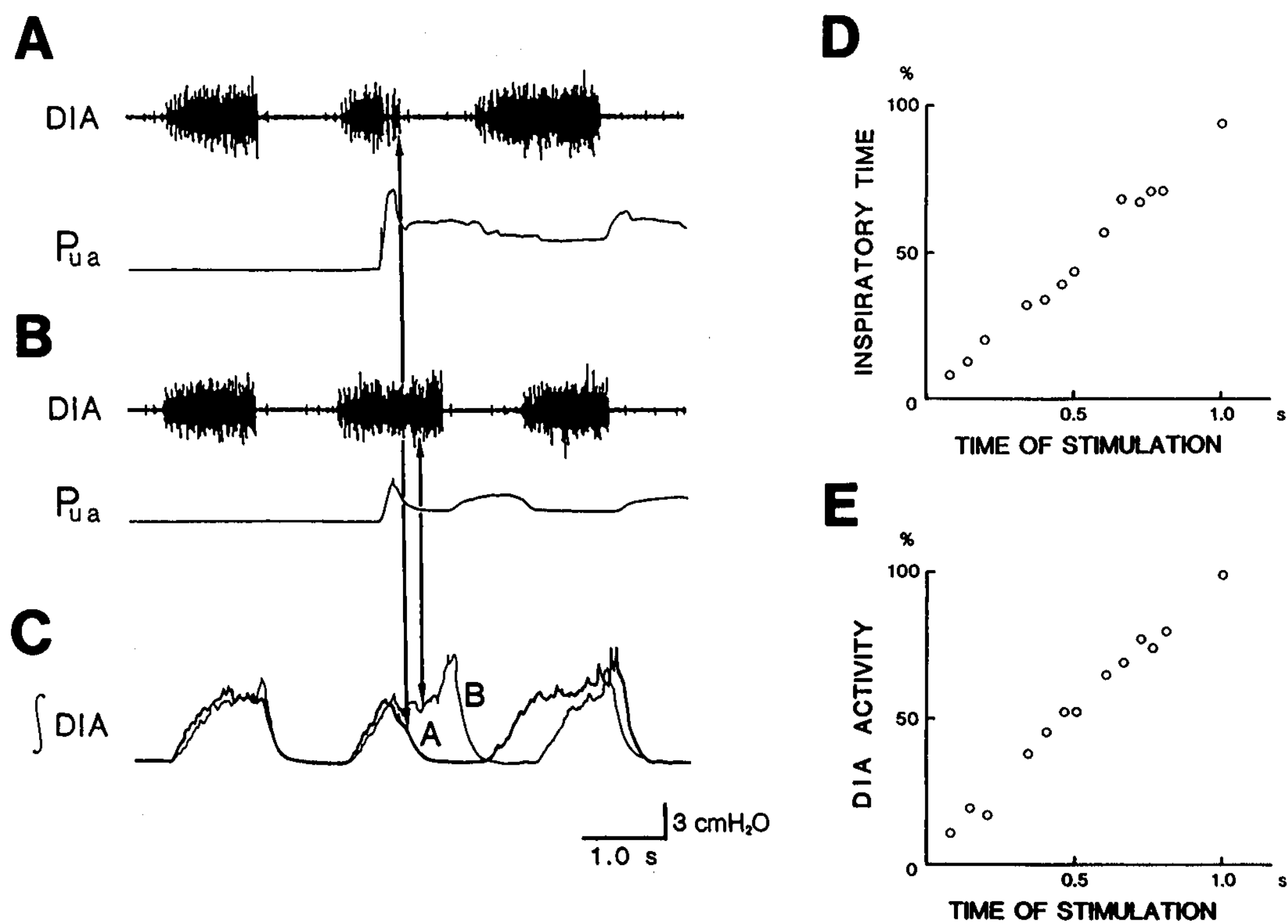


図8 A：吸息相で上気道へ与えた強い人工気流刺激の反射効果。刺激開始直後の高い圧変化により吸息が呼息へ切り換った。DIA：横隔膜筋電図、P_{ua}：上気道圧の変化。

B：刺激の強さがわずかに弱ければ、横隔膜活動の一過的抑制と吸息時間の延長がおこった。

C：AとBの横隔膜筋電図の積分曲線の重ね書き。

DとE：吸息相内の刺激時点と吸息時間(D)ならびに横隔膜筋電図の積分ピーク値(E)の関係。

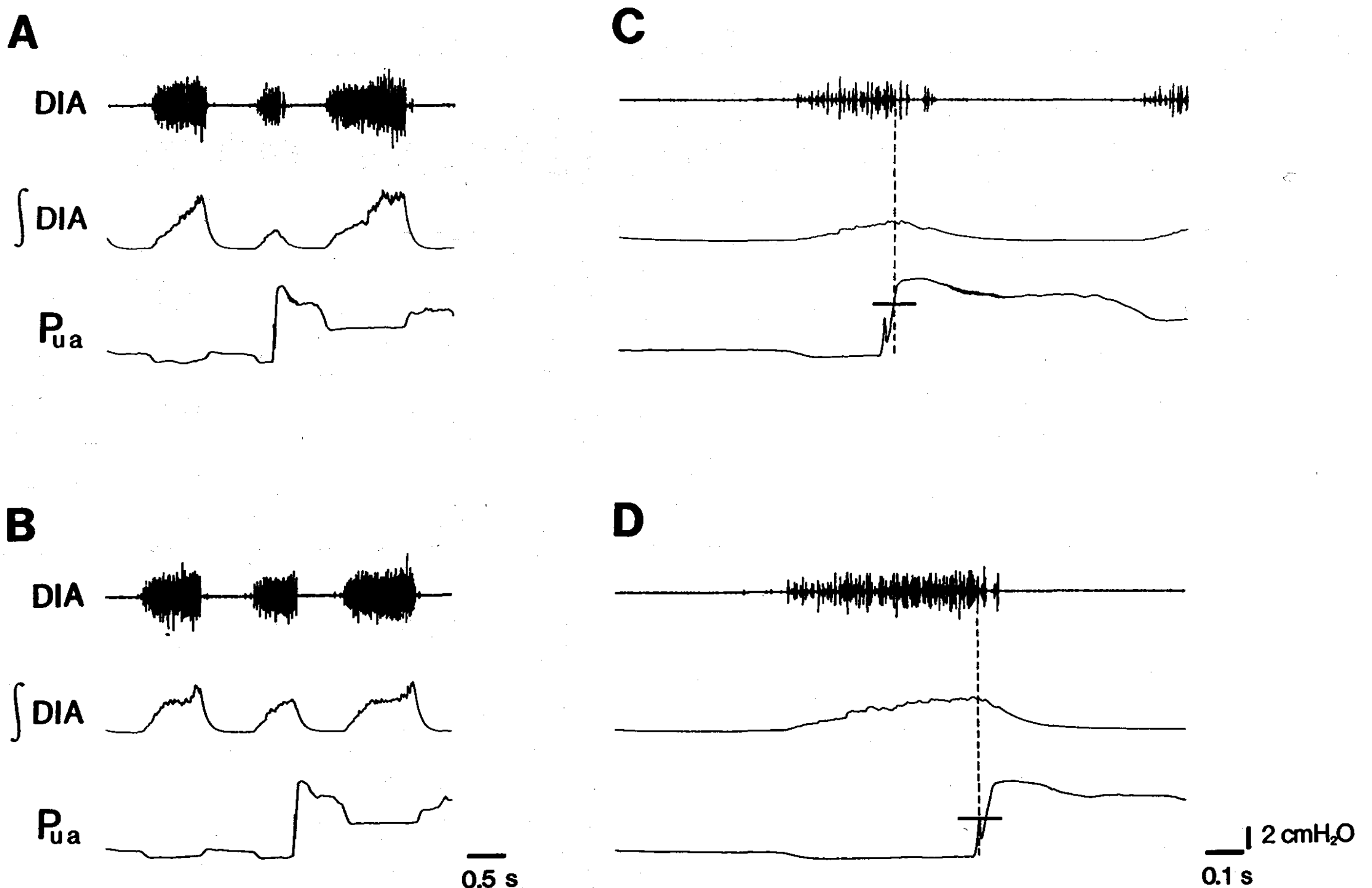


図9：上気道へ与えた強い人工気流刺激による抑制閾値の吸息相内での比較。AとC：吸息相初期の刺激、BとD：吸息相終期の刺激。CとDは、AとBの記録を速くした。CとDの横棒は、横隔膜活動の抑制閾値。

考 察

動物の呼吸を気管経由から上気道経由へ切り換えると、横隔膜活動の増強されることは古くから知られている⁷⁾。同様の結果は、睡眠時の動物を用いた最近の研究でも観察されている⁸⁾。また類似の知見は、ヒトについても報告されている¹⁵⁾。このような呼吸に対する興奮効果とは対照的に、動物の上気道を人工気流刺激して、呼吸の深さや頻度が減少する抑制効果を報告した研究も多い⁹⁻¹²⁾。本研究では、動物の上気道を種々の気流によって刺激したところ、興奮性と抑制性の呼吸反射がえられたので、刺激強度との関係から解析された。

上気道へ与える人工気流の流速が小さければ、呼吸へ興奮効果が現れた。興奮効果は、麻酔深度に応じて二型みられた。すなわち、一過的な著しい呼吸数の増加を特徴とする嗅ぎ込み反射(図2

A)と呼吸筋活動の増強を特徴とする呼吸増強反射(図4 A)である。嗅ぎ込み反射が麻酔のごく浅いときのみえられたのに対し(図2 B)、呼吸増強反射は麻酔がそれより深くともえられた(図4 B)。実際、嗅ぎ込み反射をおこす動物では、鼻粘膜への触刺激によりくしゃみ反射もおこった。くしゃみ反射が麻酔で容易に消失することはよく知られている¹⁶⁾。今回の実験でも、ウレタンの少量追加投与後くしゃみ反射が消失するとともに嗅ぎ込み反射ならびに呼吸増強反射もまた消失したので、これらの呼吸反射は麻酔に対する抵抗性が低いといえる。加えて、呼吸増強反射については、正常呼吸リズムをあまり変えることなく誘起された。以上の事実は、上気道からおこる呼吸増強反射の正常呼吸時における機能を示唆する。

他方、上気道を刺激する人工気流の流速が大きければ、呼吸に対して抑制効果を及ぼし(図7 B)、

刺激を与える呼吸位相に応じて吸息短縮(図8 A, 9)や呼息延長(図10)などが起こった。上気道の強い機械刺激や化学刺激は、くしゃみ、無呼吸あるいは呼息反射などをおこす¹⁷⁾。これら上気道からの反射は、刺激物や異物の気道通過を防ぐ呼吸器の防御機能をもつと考えられる。これに対して、本研究での抑制反射をおこした気流刺激の強さは、たかだか上気道の自然呼吸気刺激を若干上回る程度であった(図3 A, 5 A, 6 と図8 A, 9 を比較)。このように、刺激強度のわずかな違いによって、上気道の気流刺激による呼吸への効果は、興奮性と抑制性にわかれることがわかった。

上気道の人工気流刺激の強さを变化させて反射効果を調べた結果から(図7 A)、およそ $2 \text{ cmH}_2\text{O}$

Oの上気道圧が呼吸増強反射の誘起に最適とわかった。この刺激の強さは、自然呼吸気により上気道で生ずる圧とほぼ等しい(図3 AとB, 5 A, 6 参照)。このことから、正常呼吸時には上気道の自然呼吸気を適当刺激として呼吸増強反射がおり、呼吸活動を賦活するよう働くと考えられる。また、上気道の人工気流刺激によって呼吸抑制が起こるとする報告が多いのは⁹⁻¹²⁾、刺激の気流が自然呼吸の気流に比べて強いからと考えられる。因みに、過去の報告に倣って上気道へ与える刺激の強さを体重当りの流速で表してみると、今回の実験で最も多く用いた気流がおよそ $6.7-12.2 \text{ mL/s/kg}$ であるのに対して、これまでの実験では $20-50 \text{ mL/s/kg}$ ¹⁰⁻¹²⁾ となる。また、ヒト幼児を用いた最近の研

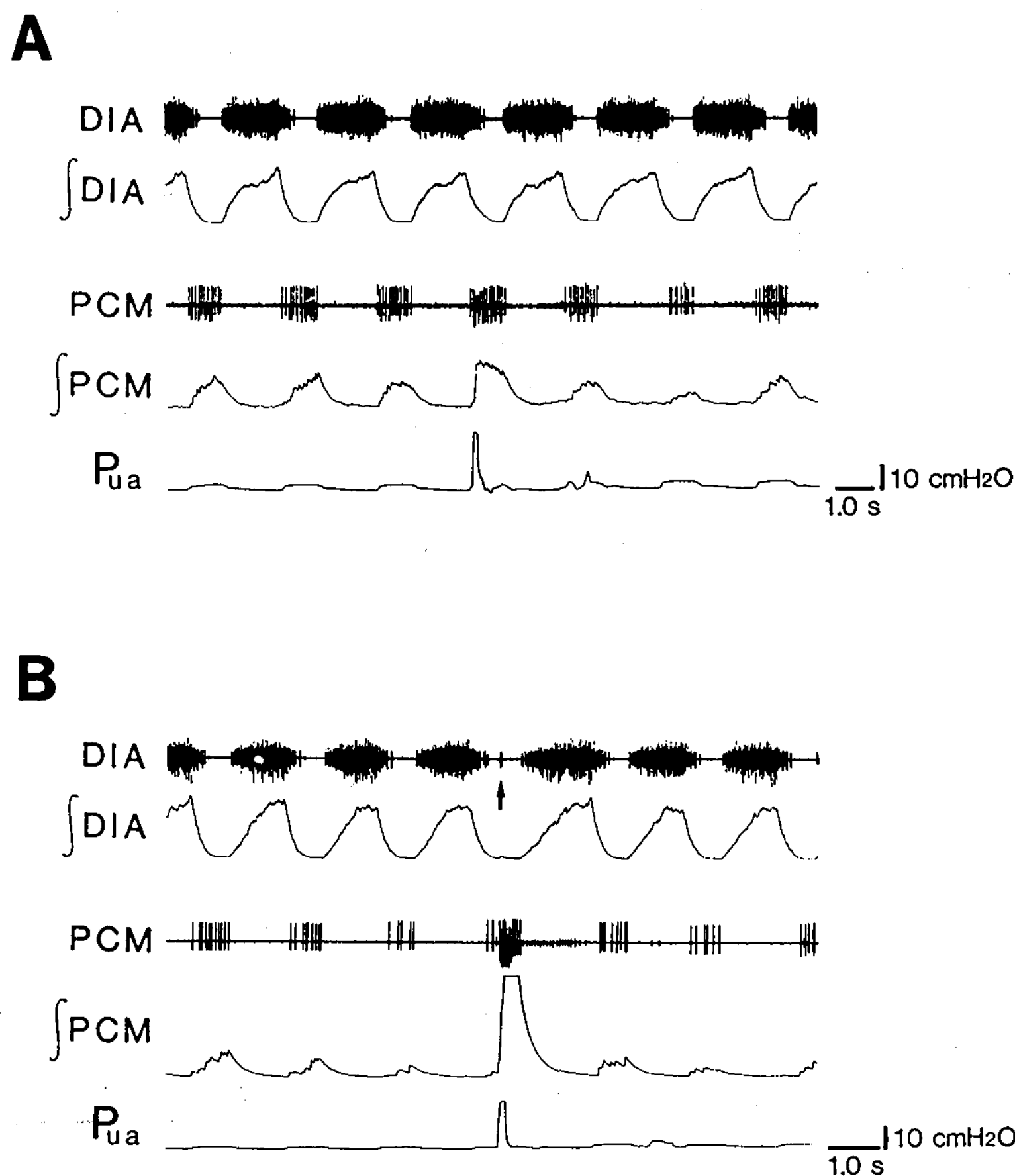
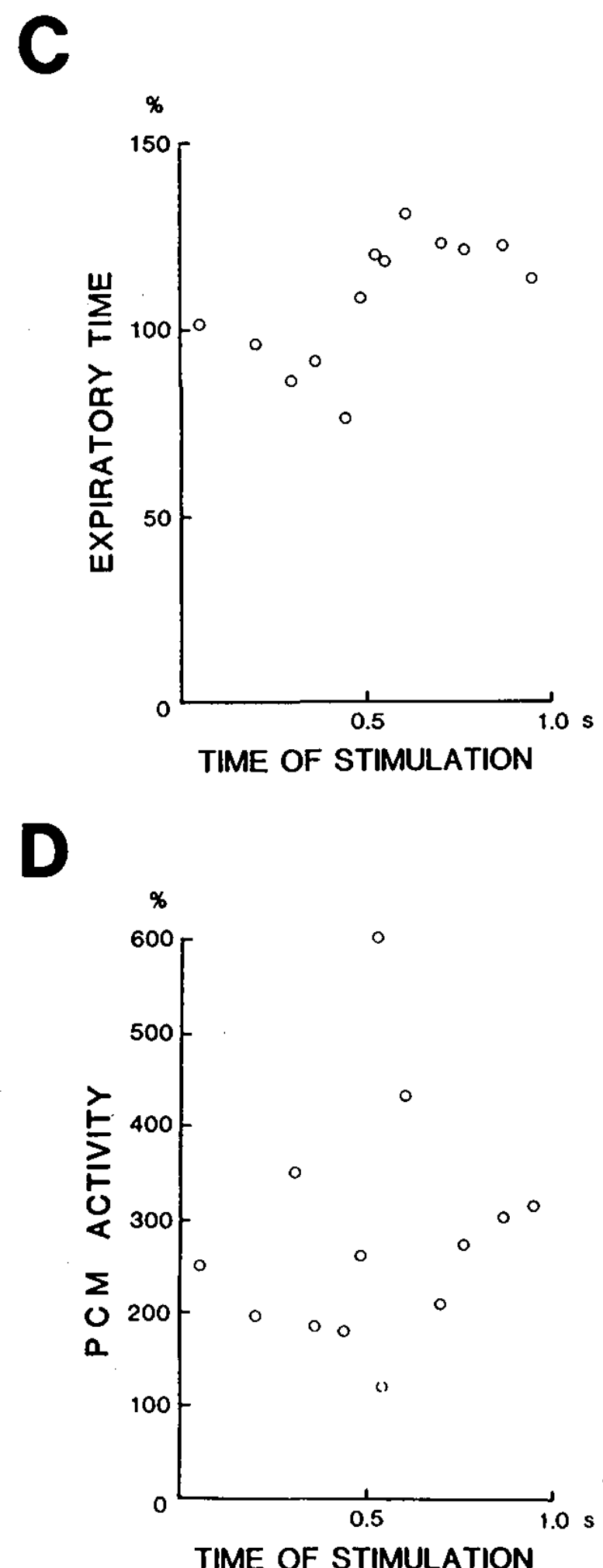


図10 呼息相で上気道へ与えた強い人工気流刺激の反射効果。

A : 呼息相初期の刺激。DIAと \int DIA : 横隔膜筋電図とその積分曲線、PCMと \int PCM : 咽頭呼息筋筋電図とその積分曲線、Pua : 上気道圧の変化。

B : 呼息相終期の刺激。

CとD : 呼息相内の刺激時点と呼息時間(C)ならびに咽頭呼息筋筋電図の積分ピーク値(D)の関係。



究でも、上気道へ強い陰圧を緊張的に与えれば、呼吸が反射的な抑制を受けると報告している¹⁸⁾。その反応特性は、刺激となる圧変化の方向は逆であるが、本研究でえられたものとはほとんど同一である。この事実は、上気道に生ずる圧変化の方向よりむしろその強さが反射効果を決める上で重要であることを示唆する。結論すれば、上気道に自然気流によっておこる程度の弱い機械刺激が加われば呼吸へ興奮効果を及ぼし、それよりも強い機械刺激が加われば呼吸へ抑制効果を及ぼすといえよう。

呼吸の反射性調節に関する大部分の実験では、従来気管切開した動物を用いてきた。このため、今回えられたごとき正常呼吸時に働く上気道からの反射が看過されてきたといえよう。本研究から、正常呼吸の成り立ちを知る上には、これまでのHering-Breuer吸息反射に加え、上気道からの反射も考慮する必要のあることがわかった。上気道からの呼吸増強反射が、呼吸を深く、遅くする働きをもつものに対し、Hering-Breuer吸息反射は呼吸を浅く、速くする方向へ働く。これら両反射の正常呼吸に対する寄与の大きさは、概ね以下のようなものである。すなわち、横隔膜活動は上気道を通る自然呼吸気によって気管呼吸時と比べて約30%増強された。他方、気管呼吸する頸部迷走神経健全ウサギにおける一回換気量は、Hering-Breuer吸息反射により同神経切断時と比べ約70%程度に減弱されるという¹⁹⁻²¹⁾。本実験での頸部迷走神経切断による横隔膜活動の変化も、これら一回換気量の結果と一致した。頸部迷走神経が健全で自然呼吸気の上気道を通る正常呼吸は、上述のごとき相対的強さをもつ上気道からの興奮性入力と肺からの抑制性入力による反射性調節を受けて成り立つと考えられる。

ところで、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えによりおこる呼吸増強反射は、これまで気道抵抗や死腔量という呼吸器の機械的面から説明されてきた^{7,8,15)}。実際、吸息時に弾性負荷を加えると、吸息活動が増強するとの報告もある²²⁾。この増強は頸部迷走神経の両側切断後消失するので、肺からのHering-Breuer吸息反射が弾性負荷により

減弱されるためと解釈される。ところが、今回の研究では、上気道呼吸時の呼吸増強が頸部迷走神経切断後も観察され、かつ上気道の人工気流刺激によっても同様の呼吸増強がえられたので(図4 A)、上気道に由来する反射といえる。加えて、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えで終末呼気の酸素、二酸化炭素分圧に変化がなく(図5 A)、呼吸の化学的調節は関与しないこともわかった。以上の知見から、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えによりおこる呼吸増強反射には、上気道の自然呼吸気刺激に由来する求心性情報が積極的な役割を果たすといえよう。

また、上気道呼吸時にみられる呼吸増強反射の受容器については、喉頭粘膜の自然呼吸気刺激により興奮し、上気道呼吸時に吸息相あるいは呼息相に一致して発火する上喉頭神経線維^{23,24)}や、鼻粘膜の同様な刺激により興奮し、吸息相に一致して発火する鼻毛様体神経線維²⁵⁾などが関わるのかも知れない。

今回の実験では、気管呼吸から上気道呼吸への切り換えにより嗅ぎ込み反射が誘起された(図3 A)。覚醒動物への臭い刺激により嗅ぎ込み反射がおこることは周知である。また、本実験でも示したように上気道、とりわけ鼻腔への人工気流刺激によってもおこる²⁶⁾。すなわち、臭い刺激だけではなく鼻粘膜の機械刺激も適当刺激といえる。しかし、反射の誘起に要する刺激の強さは、これまで明らかになっていない。本研究から、自然呼吸気程度に弱い機械刺激でも有効とわかった。

今回えられた二型の興奮性呼吸反射は、順応時間が著しく異なった。すなわち、嗅ぎ込み反射は誘起されるやごく速やかに順応して呼吸増強反射へと移行した(図3 A)。正常呼吸時には、自然呼吸の気流が間断なく上気道を刺激するので、順応の速い嗅ぎ込み反射より順応の遅い呼吸増強反射が優勢に現れるといえる。また、呼吸増強反射と嗅ぎ込み反射における順応速度の違いは、両反射が同様の気流刺激により誘起されるので、末梢受容器よりむしろ中枢神経系の性質に起因すると考えられる。

結 論

1. 浅く麻酔した成熟ウサギを用いて上気道の気流刺激による呼吸反射を調べた。気管より呼吸する動物の上気道へ種々の流速の人工気流を与え刺激した。また、気管呼吸から上気道呼吸へ切り換えて上気道を自然呼吸気により刺激した。
2. 上気道を自然呼吸気程度の弱い人工気流により刺激すると(強さが2-3cmH₂O)、二型の興奮性呼吸反射が誘起された。それより強い人工気流の刺激では、抑制性呼吸反射が誘起された。
3. 興奮性呼吸反射には、順応が速く呼吸数の著しく増加する反射と順応が遅く呼吸筋活動の増強する反射があった。これら二型の興奮性呼吸反射は、少量の麻酔薬を追加投与すると消失した。
4. 上気道を自然呼吸気により刺激すると(強さが約2 cmH₂O)、気流刺激と同様に二型の興奮性呼吸反射が誘起された。これらの興奮性呼吸反射は、頸部迷走神経の両側切断後もみられた。
5. 上気道からの抑制性呼吸反射は、持続が強く強い人工気流を吸息相と呼息相に与えて調べた。吸息相内のどの時点で刺激を与えても、吸息が呼息へ切り換った。気流刺激が若干弱ければ、吸息は一過的に抑制され延長した。
6. 呼息相初期の刺激により呼息時間が短縮し、呼息相終期の刺激により呼息時間が延長した。呼息相の初期、終期いずれの刺激も呼息筋活動を増強した。
7. 以上の結果から、上気道の気流刺激による興奮性ならびに抑制性呼吸反射の正常呼吸調節における機能について考察した。

謝 辞

本研究を進めるにあたり多大の御協力を頂きました佐藤清作、高橋義弘両文部技官に心より謝意を表します。さらに、種々の御援助を下さいました口腔生理学教室の各位に感謝致します。

本研究の一部は昭和61年度、昭和62年度および平成元年度文部省科学研究費補助金(奨励研究A、課題番号61771444、62771462および01771504)によって行われた。

本研究の一部は、第64回および第65回日本生理学会総会(昭和62年4月、千葉および平成元年4月、岡山)ならびに第23回新潟歯学会総会(平成2年4月)において発表した。

文 献

- 1) Widdicombe, J.G. : Respiratory reflexes. Handbook of Physiology. Sec. 3, Respiration. Vol. I, pp. 585-630, Am. Physiol. Soc., Bethesda, 1964.
- 2) Coleridge, H.M., and Coleridge, J.C.G. : Reflexes evoked from tracheobronchial tree and lungs. Handbook of Physiology. Sec. 3, The Respiratory System. Vol. I, pp. 395-428, Am. Physiol. Soc., Bethesda, 1986.
- 3) Larrabee, M.G., and Knowlton, G.C. : Excitation and inhibition of phrenic motoneurons by inflation of the lungs. Am. J. Physiol. **147** : 90-99, 1946.
- 4) Clark, F.J., and von Euler, C. : On the regulation of depth and rate of breathing. J. Physiol. (Lond.) **222** : 267-295, 1972.
- 5) Cohen, M.I. : Discharge patterns of brain-stem respiratory neurons during Hering-Breuer reflex evoked by lung inflation. J. Neurophysiol. **32** : 356-374, 1969.
- 6) Bianchi, A.L., and Barillot, J.C. : Activity of medullary respiratory neurones during reflexes from the lungs in cats. Respir. Physiol. **25** : 335-352, 1975.
- 7) Marckwald, M. : Die Atembewegungen und deren Innervation beim Kaninchen. Z. Biol. **23** : 149-283, 1887.
- 8) England, S.J., and Stogryn, H.A.F. : Influence of the upper airway on breathing pattern and expiratory time constant in unanesthetized dog pups. Respir. Physiol. **66** : 181-192, 1986.
- 9) Hammouda, M. and Wilson, W.H. : Influences which affect the form of the respiratory cycle, in particular that of the expiratory phase. J. Physiol. (Lond.) **80** : 261-284, 1933.

- 10) Al-Shway, S.F., and Mortola, J.P. : Respiratory effects of airflow through the upper airways in newborn kittens and puppies. *J. Appl. Physiol.* **53** : 805-814, 1982.
- 11) Mortola, J.P., Al-Shway, S., and Noworaj, A. : Importance of upper airway airflow in the ventilatory depression of laryngeal origin. *Pediatr. Res.* **17** : 550-552, 1983.
- 12) Fisher, J.T., Mathew, O.P., Sant' Ambrogio, F.B., and Sant' Ambrogio, G. : Reflex effects and receptor responses to upper airway pressure and flow stimuli in developing puppies. *J. Appl. Physiol.* **58** : 258-264, 1985.
- 13) Miyaoka, Y., Sato, S., Takahashi, Y., and Shimada, K. : Expiratory activity of the middle pharyngeal constrictor in rabbits. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* **27** : 189-191, 1987.
- 14) Wyke, B. : Principles of General Neurology, pp. 143-157, Elsevier, Amsterdam/London/New York, 1969.
- 15) Tyler, J.M. : Failure to improve effective ventilation on shifting from mouth to tracheostomy breathing in clinically stable emphysema. *New Eng. J. Med.* **265** : 414-418, 1961.
- 16) Allen, W.F. : Effect on respiration, blood pressure and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one cranial nerve and various combinations of cranial nerves. III. Olfactory and trigeminals stimulated. *Am. J. Physiol.* **88** : 117-129, 1929.
- 17) Widdicombe, J.G. : Reflexes from the upper respiratory tract. *Handbook of Physiology. Sec. 3, The Respiratory System. Vol. I*, pp. 363-394, Am. Physiol. Soc., Bethesda, 1986.
- 18) Thach, B.T., Menon, A.P., and Schefft, G.L. : Effects of negative upper airway pressure on pattern of breathing in sleeping infants. *J. Appl. Physiol.* **66** : 1599-1605, 1989.
- 19) Karczewski, W., and Widdicombe, J.G. : The effect of vagotomy, vagal cooling and efferent vagal stimulation on breathing and lung mechanics of rabbits. *J. Physiol. (Lond.)* **201** : 259-270, 1969.
- 20) D' Angelo, E. : Effects of single breath lung inflation on the pattern of subsequent breaths. *Respir. Physiol.* **31** : 1-18, 1977.
- 21) Davies, A., Dixon, M., Callanan, D., Huszczuk, A., Widdicombe, J.G., and Wise, J.C.M. : Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. *Respir. Physiol.* **34** : 83-101, 1978.
- 22) Shannon, R., Zechman, F.W., and Frazier, D.T. : First-breath response of medullary inspiratory neurones to the mechanical loading of inspiration. *Respir. Physiol.* **16** : 70-78, 1972.
- 23) Sant' Ambrogio, G., Mathew, O.P., Fisher, J.T., and Sant' Ambrogio, F.B. : Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir. Physiol.* **54** : 317-330, 1983.
- 24) Tsubone, H., Mathew, O.P., and Sant' Ambrogio, G. : Respiratory activity in the superior laryngeal nerve of the rabbit. *Respir. Physiol.* **69** : 195-207, 1987.
- 25) Tsubone, H. : Nasal 'flow' receptors of the rat. *Respir. Physiol.* **75** : 51-64, 1989.
- 26) Ueki, S. and Domino, E.F. : Some evidence for a mechanical receptor in olfactory function. *J. Neurophysiol.* **24** : 12-25, 1961.