鼻腔 flow 刺激の内喉頭筋活動への影響

榎本 啓一, 片田 彰博, 中島 築
野中 聡, 海野 徳二

The Effects of Nasal Flow Stimulation on the Activities of the Intrinsic Laryngeal Muscles in Decerebrate Cats

Keiichi Enomoto, M.D., Akihiro Katada, M.D., Kizuku Nakajima, M.D.,
Satoshi Nonaka, M.D., and Tokuji Unno, M.D.

Department of Otolaryngology, Asahikawa Medical School, Asahikawa

During the airway reflex deriving from the nose or the larynx, the activities of the respiratory, pharyngeal and intrinsic laryngeal muscles are coordinated. In decerebrate cats, the flow stimulation delivered to the nose prolongs the respiratory cycle time and decreases the amplitude of diaphragmatic activity. The purpose of this study was to analyze whether this nasal flow stimulation influenced the activities of the intrinsic laryngeal muscles.

The spontaneous activities of the intrinsic laryngeal muscles and the evoked potentials induced by electrical stimulation to the internal branch of the superior laryngeal nerve (SLN), i.e., the laryngeal reflex, were recorded during nasal flow stimulation in decerebrate cats. A laryngeal reflex was induced by a single SLN stimulation (1 Hz).

During quiet respiration, the magnitude of the laryngeal reflex recorded from the thyroarytenoid muscle (TA) increased in phase with expiration. In contrast, the magnitude of the laryngeal reflex recorded from the posterior cricoarytenoid muscle (PCA) increased in phase with inspiration. During the period of nasal flow stimulation, TA and PCA activity increased. Moreover, the magnitude of the laryngeal reflex from the TA and PCA during nasal stimulation also greatly increased. These results suggest that the nasal flow stimulation increased the excitability of the motoneurons innervating the laryngeal adductor and abductor muscles. Such an increase in the excitability of the intrinsic laryngeal motoneurons was observed in both the inspiratory and expiratory phases.

The functional significance of this phenomenon may be that nasal flow stimulation decreases the inspiratory activity of the diaphragm so as to prevent the inhalation of foreign bodies and increases the activity of the intrinsic laryngeal muscles, thereby increasing the likelihood of the airway reflex.

Key words : 除脳ネコ, 鼻腔 flow 刺激, 喉頭反射, 内喉頭筋活動, 横隔膜筋活動

旭川医科大学耳鼻咽喉科学講座
別刷請求: 〒078 旭川市西神楽 4 線 5 号3-11
旭川医科大学耳鼻咽喉科学講座 榎本啓一
投稿受付: 1996年 8 月23日

I. はじめに

気道反射には無呼吸, 喉頭反射, 咳反射, くしゃみなどがあり, 異物の下気道内への侵入を防御する働きをもつ。これらの反射においては,

横隔膜などの主要呼吸筋だけではなく内喉頭筋や咽頭筋などの上気道筋群による協調運動が反射の遂行に重要な役割を果たしている。喉頭由来の気道反射では、喉頭の知覚を司る上喉頭神経 (SLN) を介した入力、呼吸抑制、喉頭反射、咳反射などの反射を惹起する。また、上喉頭神経に加えた刺激が内喉頭筋活動を変化させることがわかり、喉頭由来の知覚入力が内喉頭筋の興奮性を修飾させていることも実験的に明らかにされている¹⁻³⁾。

一方、鼻腔は吸気の加温、加湿に重要な役割を果たすとともに、呼吸抑制やくしゃみなどを誘発し、喉頭と同様に気道反射の入力路となっている。しかし、鼻腔に加えた刺激が内喉頭筋の活動に対してどのような影響を及ぼすかについては十分検討されていない。

鼻腔粘膜には物理的、化学的な刺激を感知する種々のレセプターが存在し、その一つに鼻腔の気流を感知する flow レセプターがある^{4,5)}。flow レセプターは冷氣に対してより敏感であるため、温度を感知する特性をもつことが推測されている。われわれはこれまでに、鼻腔に冷氣 flow 刺激を加えることにより吸息筋である横隔膜の活動が抑制され呼吸周期が延長し、鼻腔刺激が呼吸運動様式に影響を与えることを明らかにしてきた⁶⁾。また、このような現象は両側の前篩骨神経を切断することで消失することより、この神経を求心路と見なすことができる⁶⁾。本研究では、鼻腔からの知覚入力が内喉頭筋の興奮性にどのような影響を与えるかを解明するため、冷氣 flow 刺激を鼻腔に加えた際の内喉頭筋活動の変化を検討した。

内喉頭筋はその機能面から声門開大筋と閉鎖筋に分類される。声門開大筋は吸息に同期して自発筋活動を示し、声門閉鎖筋は安静呼吸時には呼息に一致してごくわずかに活動を示すか、もしくはほとんど自発筋活動を示さない。したがって自発安静呼吸時の筋活動のみの連続的な観察では、内喉頭筋の興奮性のすべてを評価することはできない。しかし、上喉頭神経に一定強度の電気刺激を加えることによって引き起こされる喉頭反射の誘発筋活動を比較すると、自発筋活動を示さない時期の運動ニューロンの興奮性を推定することが可能である^{7,8)}。そのた

め、今回の解析では冷氣 flow 刺激を鼻腔に加えた際の内喉頭筋自発活動を調べるとともに、喉頭反射を用い内喉頭筋運動ニューロンの興奮性を経時的に計測した。

II. 方 法

1. 実験動物

実験には成ネコ 4 頭を用いた (B.W. 2.0~3.0 kg)。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、鼻腔に加えた flow 刺激が SLN を介して内喉頭筋へ影響を与えないように両側の SLN を切断した。頭蓋骨を除去した後、上丘と下丘の間で外科的に上位中枢を切断し無麻酔除脳ネコを作製した。

圧縮空気を氷水に浸漬した金属管を通して約 20°C に冷却したものを flow 刺激に用いた。先端の内径が 1 mm、外径が 2 mm の金属製の管を介して、10 秒間一側鼻腔に送気した。流量は流量計を用いて毎分 3, 6, 10 l の 3 段階に調節した。その際、金属管は外鼻孔に接触しないように十分注意した。

2. 筋活動の記録

筋活動は甲状披裂筋 (TA)、後輪状披裂筋 (PCA)、横隔膜 (DIA) に一対のステンレス線 (直径 50 μm) を刺入して導出した。各筋活動はプリアンプ (日本光電, MEG2100) で増幅した後、磁気テープデータレコーダー (TEAC, MR-30) に記録した。各筋活動は積分器を用いて積分し、それぞれの活動を積分波形としてサーマルレコーダー (日本光電, RTA-1200M) で描出した。得られた積分波形はデジタイザー (PHOTRON, FRM2-512) を用いて 1 呼吸ごとの面積を計測し、これを筋活動の大きさの指標とした。flow 刺激中の筋活動の大きさの変化は、flow 刺激前の 5 呼吸における面積値の平均値を基準として百分率で表現した。

3. 喉頭反射の解析

2 頭のネコを用い、flow 刺激前後における喉頭反射の大きさを解析した。刺激電極 (直径 50 μm ステンレス線) を内喉頭筋筋活動の記録側と同側の SLN に装着した。電極より 1 Hz、持続 0.2 ms、喉頭反射を誘発する刺激閾値の 1.2 倍 (1.2 T) の強さの電気刺激を加えた。SLN 刺激によって誘発された TA, PCA の筋活動をデ

ータレコーダーに記録した。誘発筋活動は全波整流した後に Medelec (NEC-Sanei) を用いて個々の波形を描出した。誘発筋活動の大きさは面積をデジタイザーで計測し評価した。flow 刺激中における誘発筋活動の大きさは、呼吸位相ごとに flow 刺激前の誘発筋活動の大きさの平均値を求め、それぞれを基準として百分率で経時的に示した。

III. 結 果

1. 鼻腔冷氣 flow 刺激による横隔膜および内喉頭筋自発筋活動の変化

図 1A には代表的な冷氣 flow 刺激前後における内喉頭筋活動および横隔膜筋活動の変化を

示した。安静呼吸時において、DIA と PCA は吸息相に同期して律動的な自動筋活動を示した。TA は呼息相にわずかに自発活動を示した。鼻腔へ冷氣 flow 刺激を加えると、DIA の筋活動は振幅を減少し、内喉頭筋の筋活動は TA, PCA とともに振幅を増大した。また、flow 刺激中に呼吸の周期は延長した。刺激終了後、DIA の筋活動は数呼吸で刺激前の振幅に回復した。一方、内喉頭筋の活動増大は TA および PCA いずれの筋でも、刺激終了後比較的長く持続し、約20秒間にわたって徐々に刺激前の振幅に戻った。

図 1B には種々の流量の冷氣 flow 刺激を加えた際の DIA および TA, PCA の自発筋活動

図 1 鼻腔 flow 刺激により誘発された内喉頭筋、横隔膜筋活動の変化

A: 鼻腔刺激 (10 l/min, 20°C, 10秒間) 時の甲状披裂筋 (TA), 後輪状披裂筋 (PCA), 横隔膜 (DIA) の筋活動。刺激の期間は図下段の矢印で示した。

B: 鼻腔 flow 刺激による自発筋活動の変化。縦軸は筋活動の大きさの変化率、横軸は刺激の流量を示した。安静呼吸時における筋活動を基準として、内喉頭筋と横隔膜の筋活動の変化率を平均値と標準偏差で示した。

C: 鼻腔 flow 刺激後の自発筋活動変化の回復時間。縦軸は刺激終了後、それぞれの自発筋活動が刺激前の状態まで回復するに要した時間。横軸は flow 刺激の流量。

図2 鼻腔刺激前後での喉頭反射

安静呼吸時の吸息相における喉頭反射の大きさを基準として、鼻腔刺激前後における喉頭反射の大きさを経時的に示した。破線で示した0秒から10秒の期間に、鼻腔 flow 刺激を加えた。白抜きは呼息相での値、黒塗りは吸息相での値。

A: TA より記録された喉頭反射の大きさ。

B: PCA より記録された喉頭反射の大きさ。

の大きさを示した。DIA の筋活動の大きさは加えた flow 刺激の流量に依存して96.9%, 82.0%, 68.0%と減少した。一方、内喉頭筋筋活動はTA, PCA とともに流量の大きさに依存して増加した。刺激流量が毎分3, 6, 10 l と増加するに伴い、TA は159.9%, 199.9%, 264.9%, PCA は116.6%, 205.0%, 257.8%と活動を増加した。

図1Cにはflow刺激によって引き起こされた筋活動の振幅変化の観察された時間をそれぞれの刺激量ごとに示した。すべての筋において、刺激流量が増加するに伴い、筋活動の変化も長く持続する傾向が認められた。TA, PCA における刺激に伴う筋活動の変化はいずれの刺激流量においても比較的長く持続し、毎分10 l の刺激では約20秒間持続した。しかし、横隔膜の筋活動の減少は内喉頭筋の筋活動増大持続時間と比べ短く、毎分10 l の刺激でも数秒で刺激前の値に回復した。

2. 鼻腔冷氣 flow 刺激中の喉頭反射

内喉頭筋の自発筋活動の認められる期間ばかりでなく自発筋活動の認められない期間、すなわちTAの吸息相、PCAの呼息相における興奮性も評価するため、SLN刺激により誘発され

た喉頭反射の大きさを解析した。安静呼吸時および鼻腔 flow 刺激中いずれの場合においても、内喉頭筋に誘発された喉頭反射の大きさは、刺激が呼息相と吸息相に与えられた場合で、明らかに異なった。すなわち声門閉鎖筋であるTAでは、呼息相にSLN刺激を加えて誘発された喉頭反射のほうが吸息相に刺激を加えた場合より大きかった。声門開大筋であるPCAでは吸息相に誘発された喉頭反射のほうが呼息相の場合よりも大きかった。

図2に、TAおよびPCAに誘発された喉頭反射の大きさの変化をflow刺激前後にわたって経時的に示した。いずれの筋も刺激前の吸息相における喉頭反射の面積平均値を100%として2頭分の成績をプロットした。破線の間、0秒から10秒までの期間にflow刺激を加えた。安静呼吸時にTAより記録された喉頭反射は、呼息相では吸息相の166.7%と増大した。flow刺激を加えると、吸息相で186.8%, 呼息相で354.6%とさらに増大した。この喉頭反射の増大は刺激終了後、徐々に減少しおよそ20秒で刺激前値に回復した。一方、PCAでは安静呼吸時に記録された喉頭反射は呼息相で吸息相の57.7%と減

少した。flow 刺激時には呼息相で115.4%, 吸息相で240.4%といずれも安静呼吸時に比べて増大した。TA と同様に PCA においても喉頭反射の増大は刺激終了後も持続し, 約20秒にわたり徐々に刺激前の値に戻った。

IV. 考 察

鼻腔刺激の呼吸運動に与える影響についての検討は, これまでにも化学的刺激^{9,10)}, 機械刺激^{11,12)}, flow 刺激^{6,13,14)} など様々な刺激を用いた報告がなされている。特に鼻腔に冷氣 flow 刺激を加えた場合には横隔膜筋活動が減少し, 呼吸周期が延長する呼吸抑制が生じることはすでに知られている⁹⁾。今回のわれわれの解析でも, 鼻腔に flow 刺激を加えると横隔膜筋活動の減少と呼吸周期の延長がともに観察され, これまでの結果を支持するものであった。この鼻腔刺激により誘発される吸息抑制現象は, 鼻腔からの求心性入力により誘発される一種の気道反射とみなすことができる。

今回われわれは, 下気道防御作用や呼吸補助筋としての働きを持つ喉頭に対して鼻腔刺激がどのような影響を与えるかを調べるため, 鼻腔 flow 刺激中における内喉頭筋活動の解析を試みた。

本研究の結果から, 鼻腔 flow 刺激は横隔膜筋活動を減少させるとともに, 内喉頭筋については声門閉鎖筋, 開大筋いずれの筋活動も増大させることが明らかとなった。また, この TA, PCA 両筋の活動増大の程度は鼻腔に加えた flow の流量に依存して増加した。Nonaka ら⁶⁾は横隔膜筋活動が flow 刺激の流量や温度に依存して減少したことから, 三叉神経の分枝である前篩骨神経の切断により吸息抑制現象が消失したことを報告し, この反応は鼻粘膜の flow レセプター (温度レセプター) から三叉神経を経由して誘発されることを推測した。内喉頭筋活動の鼻腔刺激による変化も flow の流量に依存して増大したことより, 横隔膜筋活動の抑制現象と同様に三叉神経を介する求心性入力によって引き起こされるものと示唆された。

今回の成績でもっとも興味深かった点は, 安静呼吸時には協調した筋活動を示す呼吸筋と内喉頭筋が, 鼻腔 flow 刺激を加えることによっ

て, 横隔膜については活動抑制, 内喉頭筋については TA, PCA いずれも活動増大と異なる変化を示したことである。特に安静呼吸時に横隔膜とほぼ同一の位相に活動を示す PCA は, 横隔膜の活動が認められない呼息相においても自発筋活動を示した。さらに, 刺激終了後に横隔膜の筋活動抑制は比較的短時間で刺激前の値に回復したが, 内喉頭筋の活動増大は約20秒にわたり観察された。したがって, 鼻腔 flow 刺激は呼吸筋と内喉頭筋に対して異なる方向と異なる効果持続時間をもつ反応を誘発することが明らかとなった。

次に, SLN に電気刺激を加えて誘発される喉頭反射の大きさを比較することにより, 安静呼吸時には自発筋活動の認められない呼吸位相における内喉頭筋支配運動ニューロンの興奮性を評価した。刺激前すなわち安静呼吸時においては, 声門閉鎖筋である TA の喉頭反射は吸息相より呼息相に大きく誘発され, 声門開大筋である PCA では呼息相よりも吸息相に大きな反射が誘発された。この喉頭反射の大きさは, 刺激時点における内喉頭筋支配運動ニューロンの興奮性の程度を示すものである^{4,5)}。内喉頭筋運動ニューロンの興奮性は上位呼吸中枢あるいは末梢 feedback などからの種々の入力によって修飾される^{4,5)}。鼻腔に flow 刺激を加えると, TA, PCA いずれの内喉頭筋に誘発される喉頭反射も安静呼吸時に比べ増大した。この増大はいずれの呼吸位相においても認められ, 自発筋活動のない呼吸位相すなわち TA の吸息相, PCA の呼息相においても観察された。このことは, 鼻腔 flow 刺激が内喉頭筋運動ニューロンの興奮性を安静呼吸時に比べ増大させていることを示している。

喉頭に種々の刺激を加えることにより, 喉頭反射時の筋活動が増大することは報告されている。持田, 三橋, 伊藤ら¹⁻³⁾は喉頭粘膜に振動刺激を加えると喉頭反射の大きさが変化することより, 喉頭粘膜からの求心性情報が脳幹において統合され, 内喉頭筋運動ニューロンの活動性を修飾していると推測した。また, 片田ら¹⁵⁾は咳反射および反射後に喉頭反射の振幅が大きくなることより, この時期には内喉頭筋運動ニューロンの活動性が亢進することを報告してい

る。今回の成績から、喉頭ばかりでなく鼻腔に刺激を加えることによって喉頭反射が持続的に増大すること、言い換えれば内喉頭筋運動ニューロンへの興奮性入力が増加することが明らかとなった。

Horseradish peroxidase (HRP) を用いた解剖学的実験や電気生理学的実験の結果より、三叉神経の分枝である前篩骨神経は三叉神経節を経て、三叉神経脊髄核腹側部近傍に投射することが知られている¹⁶⁻¹⁸⁾。また、三叉神経から孤束核への投射も HRP を用いた実験で報告されている¹⁸⁾。鼻腔 flow 刺激によって誘発される吸息抑制現象は、鼻腔からの情報が最終的に孤束核などの吸息運動を制御する神経細胞に伝えられるためと推測される。

今回の実験で明らかとなった内喉頭筋運動ニューロンの興奮性増大は、脳幹において内喉頭筋運動ニューロンに対する興奮性入力が増加した結果と推測される。しかし、脳幹内のどのような経路を介して吸息筋である横隔膜には抑制性の、内喉頭筋には興奮性の効果が伝えられるのかについては不明である。鼻腔 flow 刺激時において脳幹内に存在する種々の呼吸ニューロンの活動動態を解析するとともに、三叉神経と疑核との間をつなぐ神経回路を解析することにより、これらの機序が解明されるものと考えられる。

V. ま と め

本研究の成績をまとめると、鼻腔に flow 刺激を加えると横隔膜筋活動は減少し吸息運動は抑制されるが、内喉頭筋活動は開大筋、閉鎖筋ともに増大した。また、喉頭反射の大きさによって評価した内喉頭筋運動ニューロンの興奮性は、鼻腔刺激により自発筋活動を認めない呼吸位相においても増大することが明らかとなった。鼻腔刺激に対して吸息筋と内喉頭筋が異なる反応を示すことは、異物が鼻腔内に侵入した場合を想定するときわめて合目的な現象であると理解された。すなわち、異物の下気道吸入を防ぐために吸息運動が抑制され、さらに喉頭のレベルでも異物侵入に対する反射活動を誘発させやすくするために内喉頭筋の活動性が亢進するものと考えられた。

本論文の要旨の一部は第47回日本気管食道科学会総会(1995年, 名古屋市)において口演した。

文 献

- 1) 三橋敏雄: 振動刺激と反射性喉頭調節の実験的検討. 日耳鼻, 93: 1020-1033, 1990.
- 2) 持田 晃: 喉頭機能の反射性抑制. 日耳鼻, 93: 938-948, 1990.
- 3) 伊藤宏文: ネコにおける喉頭機能の反射性制御. 日耳鼻, 95: 1164-1173, 1992.
- 4) Tsubone, H.: Nasal flow receptors of the rat. *Respiration Physiol.*, 75: 51-64, 1989.
- 5) 局 博一: 鼻腔および喉頭感覚受容と反射. 呼吸と循環, 41: 125-132, 1993.
- 6) Nonaka, S., and Katada, A.: The effects of nasal flow stimulation on central respiratory pattern. *Am. J. Rhinol.*, 9: 203-208, 1995.
- 7) 村上 泰: 後輪状披裂筋の tonic activity について. 日耳鼻, 74: 1148-1154, 1971.
- 8) 村上 泰: 内喉頭筋反射と spasmodic after-discharge に関する電気生理学的研究. 日耳鼻, 79: 14-20, 1976.
- 9) Tsubone, H., and Kawata, M.: Stimulation to the trigeminal afferent nerve of the nose by formaldehyde, acrolein, and acetaldehyde gases. *Inhal. Toxicol.*, 3: 211-222, 1990.
- 10) Allen, W.F.: Effect on respiration, blood pressure, and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one factory and trigeminals stimulated. *Am. J. Physiol.*, 88: 117-129, 1929.
- 11) Anderson, P.: Inhibitory reflex elicited from the trigeminal and olfactory nerves in rabbits. *Acta Physiol. Scand.*, 30: 137-148, 1954.
- 12) Lucier, G.E., and Egizii, R.: Characterization of cat nasal afferents and brain stem neurons receiving ethmoidal input. *Exp. Neurol.*, 103: 83-89, 1989.
- 13) Burgess, K.R., and Whitelaw, W.A.: Effect of nasal cold receptors on breathing. *J. Appl. Physiol.*, 64: 371-376, 1988.
- 14) Basner, R.C., Ringler, J., et al.: Effect of inspired air temperature on genioglossus activity during nose breathing in awake humans. *J. Appl. Physiol.*, 69: 1098-1103, 1990.
- 15) 片田彰博, 榎本啓一, 小林吉史: 咳反射に伴う声門閉鎖筋の興奮性の変化. 日気食会報, 47: 340-345, 1996.
- 16) Lucier, G.E., and Egizii, R.: Central projections of the ethmoidal nerve of the cat as determined by the horseradish peroxidase tracer technique. *J. Comp. Neurol.*, 247: 123-132, 1986.
- 17) Boissonade, F.M., and Lucier, G.E.: Effects of

ethmoidal nerve stimulation on respiration-related neurones in the dosal medulla of the cat. Brain Res., 605 : 345-348, 1993.

- 18) Anton, F., and Peppel, P. : Central projec-

tions of trigeminal primary afferents in nervating the nasal mucosa. Neuro. Sci., 41 : 617-628, 1991.