声 門 閉 鎖 反 射

山際 幹和*・三吉 康郎*・坂倉 康夫*・福喜多啓三*

久保 将彦*・原田 輝彦*・大山 勝**

Glottic Closure Reflex

Mikikazu Yamagiwa, Yasuro Miyoshi, Yasuo Sakakura,
Keizo Fukukita, Masahiko Kubo and Teruhiko Harada
(Mie University)

Masaru Ohyama
(Kagoshima University)

Reflex responses elicited in the adductor branches of the recurrent laryngeal nerve (RLN) by electrical stimulation of various nerves were studied on anesthetized cats in order to elucidate the mechanism of glottic closure reflex. The following results were obtained in this experiment.

1. A single pulse stimulation to each of the infraorbital branches of the trigeminal nerve (ION), facial nerve branches distal to the level of the stylomastoid foramen (VII), glossopharyngeal nerve (GPN), superior laryngeal nerve of the vagus nerve (SLN), hypoglossal nerve (XII) and great auricular nerve (GAN) elicited reflex responses in the RLNs bilaterally and that to the accessory nerve branches innervating the trapezius muscle elicited reflex responses in the ipsilateral RLN.

2. The frequency-dependent attenuation of reflex responses in the right RLN elicited by repetitive stimulation of those nerves on the right side were also studied and it was found that repetitive stimulation of the SLN produced the least attenuation in RLN responses. On the other hand, the attenuation of RLN responses elicited by repetitive stimulation of the GAN occurred most easily.

3. The RLN reflex responses evoked by test stimulation of the right SLN were influenced by conditioning stimulation of each of the ipsilateral ION, VII and GPN, but not by that of XII. Those were facilitative and/or inhibitory influences of conditioning stimulation upon the test reflex responses.

These results indicate that the protective laryngeal closure reflex may be evoked by various types of sensory stimuli and be influenced by their subtle interactions.

緒 言

系統発生的に喉頭をみた場合、その有する機能のうちで最も原始的であり重要なものは、様々

*三重大学医学部耳鼻咽喉科（主任：三吉康郎教授）

**鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科（主任：大山勝教授）

な外界の異物より下気道を防禦する機能である。水中の生物が陸上の営みを行うためにはまず呼吸器の改革発達が必要である。肺の原型は木のぼり魚 (*Anabas scandens*) やなまず科の魚 (*Saccharbranchus*) でみることができると言われている¹⁾²⁾。しかしながらこれらには、その肺へ外界の異物が侵入する事を阻止するための器官は未だない。最も原始的な喉頭は、肺魚 (*Polypterus*) に到って出現し¹⁾²⁾、消化管壁より派生した気道の入口部に muscular sphincter が認められ、これにより水の呼吸器への流入を防いでいる。更に、進化の段階で、開大筋や軟骨が出現し、呼吸や音声機能を有する哺乳類の喉頭に到っている。

この様に、防禦的閉鎖機能を喉頭の第一の機能と考えれば、上気道に分布する知覚神経の刺激により、声門閉鎖反射が惹起される事は想像に難くない。事実、迷走神経枝である上喉頭神経 (SLN) の内枝^{3)~5)} や三叉神経枝である眼窩下神経⁶⁾ (ION) の電気刺激により、反回神経 (RLN) の反射応答が得られる事はよく知られている。又、同様の反射応答は、舌咽神経 (GPN) の電気刺激によっても惹起され⁷⁾、上気道へ侵入した異物 (飲食物を含めて) に対する下気道の防禦が行われている。

しかしながら、この様な RLN の反射応答は、単に上気道の知覚刺激のみならず、体の様々な部位の感覚刺激によっても引き起される⁶⁾⁸⁾。さらには今日一般に純運動神経と考えられる神経の刺激によっても誘発されることも明らかにされ^{9)~11)}、結果的にそれら神経に求心性線維が含まれていることを証する一つの根拠ともなっている。

今回我々は、この喉頭閉鎖反射には更に幾つかの入力系が存在し、しかもその入力系の間には興味深い相互作用⁷⁾ が存在することを実験的に観察した。そこで、その成績の概略を紹介し、文献的考察を加えて報告する。

実 験 方 法

実験動物には、体重 2.5~4.0kg の成ネコを使用した。まず、pentobarbital sodium (30~35mg/kg 体重) による腹腔内麻酔後に、気管カニューレと静脈カテーテルを装着した。次に、以下に示す神経を露出し、切断した後に、その中枢端を電気刺激 (主として右側) し、RLN の応答を前著⁷⁾ に記述した実験装置を用いて記録、解析した。又、記録の段階では、動物は gallamine triethiodide を静脈内投与して非動化し、調節呼吸を行った。体温は、直腸温度をモニターし、36~38°C で保持した。

電気刺激を行った神経群 (入力系):

1. 嗅神経; 眼球摘出を行った後、眼窩壁; 前頭洞後下壁を除去した上で嗅球及び嗅索を露出せしめ、同部の硬膜を可及的に大きく切除し、主として嗅索外側部に極間 2~3mm の先端部を除き絶縁した電極を刺入し電気刺激を行った。

2. 三叉神経; 前著⁷⁾ に記した如き電極を用いて切断した ION の中枢端を電気刺激した。

3. 顔面神経; 顔面神経が分岐し顔面筋に入る直前で、それを切断し、それぞれの中枢端を ION の刺激に用いたと同様の電極を用いて刺激した。

4. 舌喉神経, 5. 迷走神経; 前著⁷⁾ に示した如く、hook 電極を用いて切断した中枢端を刺激した。

6. 副神経, 7 舌下神経, 8. 大耳介神経; 共に十分剝離し、露出せしめた上で、ION 刺激と同様の電極を用いて、切断した中枢端を刺激した。

声門閉鎖反射の導出: 前著⁷⁾ に記した如き方法で、両側 RLN の閉鎖筋枝 (主として甲状披裂筋枝) が支配筋に入った所で切断し、その中枢端より、hook 電極を用いて反射応答を誘導した。又、一部の動物で、開胸を行った上で、

切断した胸部迷走神経より反射応答の導出を試みた。

電気刺激は、持続 0.05msec の矩形波を用いて行い、単一又は反復刺激を行った。又、前著⁷⁾に示した如く、各種入力系の間での、相互作用の検討は、double shock stimulation (条件刺激—試験刺激法)によって行った。すなわち、ある神経に単一刺激(条件刺激)を与え、ひき

続き種々の間隔をおき別の神経に単一刺激(試験刺激)を与えた場合、試験刺激による RLN の反射応答が、条件刺激と試験刺激の刺激間隔を変化させることにより、どの様に影響されるかをみるものである。この場合、連続した10回の RLN の反射応答を加算機を用いて加算した上で X-Y レコーダーで記録し、その反応波形の面積を計測し、解析資料とした。

成績ならびに文献的考察

1. 嗅神経入力による声門閉鎖反射。

悪臭に曝露された時に、無意識下に一過性の呼吸抑制が生じることは度々経験されることであり、嗅覚と喉頭運動の間には、何らかの神経のリレーが存在することが示唆される。

我々は Isovaleric acid の検知閾値上の2種類の濃度溶液を用いて鼻腔刺激を行い、その喉頭運動に及ぼす影響を光電グロトグラムと呼吸曲線を測定することにより検討した。その結果、明らかに声門閉鎖現象が観察された¹²⁾。しかしながら、本法で、この現象が嗅覚—喉頭“反射”と呼べるものか否かを証することは不可能であり、更に詳細な検討が必要となる。そこで我々は前述の方法で、嗅球や嗅索の単一及び反復電気刺激を行ったが RLN より反射応答を得ることができなかった。又、これを条件刺激とし、各種試験刺激を用いて検討してみたり、又、その逆を行ったが、その影響を観察しえなかった。しかしながら、古くより、嗅覚と呼吸の相関を示唆する研究報告^{13)~16)}があり、嗅覚と声門閉鎖反射の問題は更に検討を重ねる必要がある。

2. 視神経入力による声門閉鎖反射。

鈴木と菅谷⁸⁾、Suzuki & Sasaki⁶⁾は、成ネコの視神経を電気刺激して、刺激と反対側の RLN に反射応答を観察した。彼ら⁶⁾は本反射応答の閾値は低く(0.5volts/0.1msec)、7msec の潜時を有し、頻度 8/sec の反復刺激により減衰することをみた。しかしながら、本反射応答を光刺激で誘発することは難しい様である¹⁷⁾。

3. 三叉神経入力による声門閉鎖反射。

三叉神経入力による迷走神経反射の存在は以前より知られていた¹⁸⁾¹⁹⁾。又、三叉神経入力により喉頭閉鎖現象が生じることも観察されている²⁰⁾。近年、鈴木と菅谷⁸⁾、Suzuki & Sasaki⁶⁾は、成ネコを用いて、ION 入力による RLN の反射応答を観察した。彼らは右 ION 刺激による左 RLN の反射応答の潜時は 10msec で閾値は 0.3volts/0.1msec であったと述べている⁶⁾⁸⁾。本反射応答は、脳硬膜、結膜あるいは鼻粘膜表面を直接電気刺激した際にも容易に誘発され⁷⁾、これらの成績は本反射が臨床面でも極めて重要な問題を有していることを示唆せしめる。

Suzuki & Sasaki⁶⁾は、ION を反復電気刺激した場合、RLN の反射応答は刺激頻度が 8-16/sec に到ると減衰する事を観察した。我々も、これと類似した実験成績がえられ(図1)、その概略は既に報告した通りである⁷⁾。

喉頭閉鎖反射を惹起する入力系の間には、興味深い相互作用があり、ION を単一電気刺激(条件刺激)し、ひき続き種々の間隔をおき同側の SLN を単一電気刺激(試験刺激)すると、試験刺激による同側の RLN の反射応答は、条件刺激と試験刺激の刺激間隔に対応して、促進されたり抑制を受けたりする(図2)。すなわち、条件—試験刺激間隔(conditioning-test interval)が 20msec 以内では、試験刺激による RLN の反射応答の促進が、又、その間隔が 30~170 msec で抑制が観察される⁷⁾。ION 条

図1 ION 反復刺激 (12.5 V, 0.05 msec) による刺激側 RLN の反射応答. 上段より, 5/sec, 10/sec, 20/sec の頻度で刺激した場合の成績を示す. 波形は ION 反復刺激に対応する RLN の反射応答を重ね写したものである. 5/sec では, 反射応答の振幅は変りなく, 減衰は殆んど生じない. 10/sec では, 二発目以後の刺激に対する反射応答は顕著に減衰し, 20/sec では, それらは殆んど消失する. Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を表し, 矢印は刺激の開始を示す.

件刺激の GPN 試験刺激による RLN 反射応答に及ぼす影響もこれと類似している⁷⁾. 条件刺激や試験刺激の刺激強度を変える事により, 促進や抑制の度合は種々変化する. つまり, 図2に示した例では, 条件刺激の強度は閾値下であり, 試験刺激による RLN の反射応答の促進や抑制の度合は低い, これに対して, 前著⁷⁾の Fig. 4 に示した例では, 著しい促進や抑制が観察されている.

4. 顔面神経入力による声門閉鎖反射.

広義の顔面神経は, 顔面筋に分布し一般に純運動神経と考えられているいわゆる狭義の顔面神経と, 知覚神経である中間神経により構成されている. 後者である鼓索の単一電気刺激により, RLN の反射応答がみられる事は既に観察され⁶⁾⁸⁾, 右鼓索刺激による左 RLN の反射応答

図2 右 ION 条件刺激 (単一, subthreshold) の右 SLN 試験刺激 (単一, submaximum) による右 RLN の反射応答に及ぼす影響. CONTROL は, SLN を単独で刺激した際の RLN の反射応答である. 矢印の点で ION の条件刺激 (CONDITIONING STIMULUS) が加えられ, ▲の点で SLN の試験刺激 (TEST STIMULUS) が加えられている. 条件-試験刺激間隔 (矢印と ▲の間隔, 波形の左側に表示) が 10, 20 msec で SLN 刺激による RLN の反射応答が幾分増大し, 30, 60 msec では, 減衰している. 条件刺激は閾値下刺激であり, それによる RLN の反射応答は判然としない. 各波形は10回の反射応答を加算したものである.

は 7 msec の潜時を有し, その閾値は 0.5volts/0.1 msec であると報告されている⁶⁾.

他方, 狭義の顔面神経も, 知覚線維を含むとの見解が古くよりあり²¹⁾²²⁾, 近年, それを入力とする顔面神経反射の存在を示唆する実験的研究報告^{23)~25)}もみられている. 又, 瞬目反射に関しては, 三叉神経入力によるそれが顔面神経の条件刺激を加える事により, 促進や抑制を受ける事も観察されている²³⁾²⁶⁾. 更に, 延髄網様体の呼吸ニューロンの発射活動が, 顔面神経刺激により影響されることも見出されている²⁷⁾. したがって, 顔面神経刺激により声門閉鎖反射が惹起される可能性がある.

そこで, 顔面神経各枝の単一電気刺激を行った所, 刺激側及び反対側の RLN より反射応答が観察された (図3). その潜時は刺激例で 5

図3 顔面神経の Auriculopalpebral n. の分枝である palpebral branch (PALPEBRAL) と Cervical branch (CERVICAL) の単一電気刺激による両側 (各々上段が右側, 下段が左側) RLN の反射応答。刺激強度 (A: 閾値上→D: 最大) と反射応答の関係を示す。Eは掃引速度を早めたものである。Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を表し, 矢印は刺激の開始を示す。

図4 顔面神経 (PALPEBRAL) と三叉神経 (INFRAORBITAL) の単一電気刺激による両 RLN の反射応答の比較。刺激強度 (A: 閾値上→D: 最大) と反射応答の関係を示す。Eは掃引速度を早めたものであり, Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を表し, 矢印は刺激の開始を示す。

～6 msec, 反対側で 8～10 msec であり, 刺激閾値は 0.5～1 V であった。同一動物で, ION 刺激による RLN の反射応答と顔面神経刺激によるそれを比較してみると, 両者の閾値に殆んど差はないが, 後者の潜時は幾分短かく, 応答波形をみた場合, 後者のそれは立ち上がりが急峻である (図4)。

顔面神経に反復刺激を加え, RLN の反射応答を観察してみると, 図5に示した如く, 5/sec の刺激頻度では, 応答の減衰は殆んど生じない。10/sec 以上の頻度でその減衰が観察され, 40/sec の頻度に至って二発目以後の刺激に対する反射応答は消失する。

顔面神経を刺激 (条件刺激) し, ひき続き種々の間隔をおき三叉神経を刺激 (試験刺激) すると, 試験刺激による RLN の反射応答は条件—試験刺激間隔が 20 msec 以内では促進され, それが 30～80 msec では抑制される (図6)。これに対して, SLN 刺激を試験刺激とした場合, それによる RLN の反射応答は, 顔面神経条件刺激の強度が閾値上程度では殆んど影響を受けない (図7)。しかしながら, 顔面神経条件刺激の強さを増すに従って, 条件—試験刺激間隔が 60 msec 付近を中心にして, 試験刺激による RLN の抑制が顕著になってくる (図8)。

これらの成績は, 成ネコの狭義の顔面神経に,

図5 顔面神経 palpebral branch (palpebral) と cervical branch (cervical) の反復刺激による刺激側 RLN の反射応答. 上段より 5/sec, 10/sec, 20/sec, 40/sec の頻度で刺激 (12.5 V, 0.05 msec) した際の成績を示す. Calibration は 200 μ V, 10 msec を表し, 矢印は刺激の開始を示す.

求心性線維が混在し, それを入力とする声門閉鎖反射が存在することを示唆するものである.

顔面神経を入力とする声門閉鎖反射の反射経路に関しては, その大部分が不明であるものの, 以下に示す興味深い研究報告がある. Tanaka²⁵⁾ は, ネコを用いて, 顔面神経各枝を刺激し顔面神経核細胞より多シナプス性反射応答を記録した. それらは三叉神経脊髄路核を経て顔面神経核に至ると考えられ, 顔面神経の後耳介枝に含まれる求心性線維は迷走神経に随伴して脳幹に入ると結論した. しかしながら, その他の枝に含まれる求心性線維はこれと異った経路をとり, その詳細は不明である.

5. 聴神経入力による声門閉鎖反射.

本反射の存在も鈴木と菅谷⁸⁾ および Suzuki & Sasaki⁶⁾ により指摘されている. ネコの右耳に 85 dB の click 音を与えると左 RLN に 10 msec の潜時を有する反射応答が観察され⁶⁾, それは内耳の破壊により消失した⁸⁾. 本反射の

図6 顔面神経の右側 ventral buccal nerve に単一刺激 (条件刺激: 閾値上) を与え, ひき続き種々の間隔をおき右 ION に単一刺激 (試験刺激: submaximal) を与えた場合, 試験刺激による右 RLN の反射応答は, 条件刺激-試験刺激間隔 (conditioning-test interval) が 20 msec 以内では促進し, それが 30~80 msec では抑制される. 試験刺激のみを与えた場合の RLN の反射応答の波形面積 (図中に test と示す) を 100% とし, 条件刺激を加えた際の試験刺激による RLN の反射応答の波形面積を % で表示しグラフを作製した. cond は条件刺激による RLN の反射応答を示し, 挿入した波形は矢印の示すプロットに対応する. 前述の如く, 各波形は加算器により 10 回加算したものである.

有する意義は, 喉頭の防禦機能よりはむしろ音声のフィードバック機構との関連において重視すべきであろう⁶⁾.

6. 舌咽神経入力による声門閉鎖反射.

GPN は嚥下反射に於る重要な入力系の一つであり, GPN の支配を受けていると考えられる口腔や咽頭の粘膜の機械的刺激により RLN の反射応答が生じる事が示されている²⁸⁾. 我々も, 一側 GPN の単一電気刺激により, 両 RLN に閾値の低い反射応答が観察される事を報告し

図7 顔面神経の右 palpebral branch の条件刺激(単一, 閾値上)の右 SLN 試験刺激(単一, submaximal)による右 RLN の反射応答に及ぼす影響. 本図は図2の説明に記した方法で作製した. この程度の条件刺激強度では, 顕著な影響は観察されない.

た⁷⁾. 反射応答の潜時は, 刺激側で 6~9 msec, 反対側で 8~10 msec であり, GPN に反復電気刺激を加えると, 頻度 5/sec で刺激側 RLN の反射応答は減衰し始め, 20/sec でそれはほぼ消失した⁷⁾. 又, GPN 条件刺激を加える事により, 同側 SLN 試験刺激による同側 RLN の反射応答は影響を受け, 条件一試験刺激間隔が 20 msec 以内では反射応答の促進が, 又, 30~160 msec では抑制が生じる⁷⁾. 実験方法の相違はあるが, 類似した成績は Lucier ら²⁹⁾によっても報告されている. すなわち, GPN を刺激することにより, 甲状披裂筋, RLN および疑核より反射応答が観察されている. またその際, 彼ら²⁹⁾は GPN 条件刺激の SLN 試験刺激による甲状披裂筋の反射応答に及ぼす影響は顕著ではないが, 他方, SLN 刺激を条件刺激とした場合には, GPN 試験刺激による甲状披裂筋の反射応答は抑制されることを明らかにしている.

7. 迷走神経入力による声門閉鎖反射.

迷走神経枝であり, かつ喉頭の知覚を司る SLN の内枝の電気刺激により, 極めて閾値の低い RLN の反射応答が得られる事はよく知ら

図8 顔面神経の右 palpebral branch の条件刺激の刺激強度を変化させ, その右 SLN 試験刺激による右 RLN の反射応答に及ぼす影響をみたものである. 条件一試験刺激間隔を 60 msec とした場合, 条件刺激強度を増すことにより, 試験刺激による RLN の反射応答の抑制は次第に顕著になる.

れている³⁰⁻⁸⁾. 本反射応答は, 反復刺激により容易には減衰しない事も知られており⁶⁾⁷⁾, 図に示した1例の如く, 100/sec の頻度でも, 応答が消失することはなく, 本反射経路に含まれるシナプスの数が極めて少い事が想像される.

ION や GPN の条件刺激により SLN 試験刺激による RLN の反射応答が条件一試験刺激間隔が約 20 msec 以内では促進され, それ以上 160~170 msec の間では抑制される事を既に報告した⁷⁾. これに対して, Lucier ら²⁹⁾も SLN 試験刺激による RLN の反射応答は各種条件刺激により容易には抑制されないとはいしながらも, 甲状披裂筋の反射応答を解析し, 少数の unit は同側の GPN や対側の SLN の条件刺激により抑制される事を示している. この点我々の成績とはいくらか背馳している. しかし, これらの成績の相違は実験方法に相違があることを考慮する必要があるだろう.

図9 SLN 反復刺激 (submaximal) による両 RLN の反射応答. 刺激側 (ipsi) 及び反対側 (contra) の反射応答はともに 2 峰性のパターンを呈する. 反対側の後発の成分は, 頻度 30/sec ではほぼ消失し, 一方刺激側のそれは, 40/sec の頻度で減衰する. しかしながら, 刺激側の先発の成分は, 100/sec の頻度でも殆んど変化していない. 各波形の上・右端の数値は刺激頻度 (回/sec) を示す. Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を表す. 矢印は刺激の開始を示す.

その他, 迷走神経各枝の求心性線維に関しては, Paintal³⁰⁾ により詳述されており, SLN 外枝¹⁰⁾ や RLN¹¹⁾ の電気刺激により, RLN の反射応答が得られることも報告されている. 又, 頸部および胸部迷走神経の電気刺激により RLN の反射応答は容易に得られるが, 迷走神経を横隔膜下で刺激した場合には, RLN の反射応答を導出することが難しいことも指摘されている⁶⁾⁸⁾.

SLN 入力による声門閉鎖反射は, 外界より侵入する異物から下気道を防禦する上で最も重要な意義を持つ反射である. 他方, 胸部迷走神経を入力とする声門閉鎖反射は, 呼吸のメカニズムを考えた場合, 極めて興味深い反射である.

8. 副神経入力による声門閉鎖反射.

成書によると副神経は, 脊髓部 (nervus accessorius spinalis) と延髄部 (nervus accessorius bulbaris) に大別され, 純運動神経とされてい

図10 副神経の単一電気刺激による刺激側 (IP-SILATERAL) および反対側 (CONTRA-LATERAL) RLN の反射応答. A (閾値上) → D (maximal) の順に刺激強度が増している. 反対側 RLN では応答が得られない. 矢印は刺激の開始を, Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を示す.

る. 両者は合して副神経の幹を作り, 頭蓋底より出た後に内枝と外枝に分れ, 外枝は胸鎖乳突筋や僧帽筋に分布する. 古くより, この副神経の中にも知覚線維が含まれているとの見解^{31)~34)} がある.

今回我々も, 図10に示す如く, 僧帽筋に分布する副神経刺激により, 刺激側 RLN に反射応答が得られる事を観察した. その潜時は 6 ~ 7 msec であり, 刺激閾値は 1 ~ 1.5 volts であった. 後述の如く, 脊髄神経の電気刺激でも, RLN の反射応答は得られるが, それは刺激側のみならず反対側の RLN にも惹起され, 副神経刺激によるものとは様相を異にする. 図11は, 副神経 (XI) 刺激と脊髄神経である大耳介神経 (GAN) 刺激により生じる RLN の反射応答を対比させたものであり, 反射応答の持続時間にも両者間に差異がある様である. 副神経に反復電気刺激を加えると, RLN の反射応答は刺激頻度 10/sec で著しく減衰する (図12). 後述する様に, この点も脊髄神経を反復刺激した際の成績とは異なり, 電流滑走の結果頸神経叢や腕神経叢が刺激されたものではないと言え

図11 副神経(XI)と脊髄神経である大耳介神経(GAN)の単一電気刺激による両(各々上段は刺激側,下段は反対側)RLNの反射応答を示す。A(閾値上)→D(maximal)の順に刺激強度が増している。GAN刺激の場合は両側RLNに反射応答が生じる。Eは掃引速度を早めたものであり、矢印は刺激の開始を、又、Calibrationは $200\mu\text{V}$, 10 msecを表す。

る。したがって、成ネコの副神経中には知覚線維が混在し、それを入力すると声門閉鎖反射が存在すると結論したい。

9. 舌下神経入力による声門閉鎖反射。

古くより、舌下神経を入力とする自律神経反射³⁵⁾³⁶⁾の存在が指摘されており、又、近年、舌下神経—舌下神経反射³⁷⁾³⁸⁾、舌下神経—顔面神経反射^{39)~41)}、舌下神経刺激の三叉神経単シナプス性反射(咬筋反射)への影響⁴²⁾など、舌下神経求心性線維の体性神経反射への関与も指摘されている。そして、それらの報告と時を同じくして、舌下神経を入力とするRLNや内喉頭筋の反射応答⁹⁾³⁹⁾も観察されている。我々も、舌下神経電気刺激により、刺激側および反対側のRLNに反射応答が惹起されることを確認し

図12 副神経反復刺激(submaximal)による刺激側(I)及び反対側(C)RLNの反射応答。各々左側の数値は刺激頻度(Hz/sec)を表す。5/secでは反射応答の減衰は顕著ではないが、10/secで顕著となり、20/secの頻度では、2発目以後の刺激に対する応答は消失する。矢印は刺激点を、Calibrationは $200\mu\text{V}$, 10 msecを表す。

図13 舌下神経単一刺激による刺激側(ipsi)および反対側(contra)RLNの反射応答。矢印は刺激の開始を、又、Calibrationは $200\mu\text{V}$, 10 msecを示す。

た(図13)。本反射の刺激閾値は刺激側で1~2 volts, 反対側で3.5~5 volts, 又、応答の潜時は刺激側で9~10 msec, 反対側で約20 msecであった。Sessle⁴³⁾は舌下神経から延髄網様体ニュー

図14 右舌下神経条件刺激(単一, supramaximal)の右 SLN 試験刺激(単一, submaximum)による右 RLN の反射応答に及ぼす影響. 本図は, 図2の説明に記した方法で作製した. 舌下神経に強大刺激を加えても, 明らかな効果は観察されない.

ーロンへの興奮性入力があり, 又, 舌下神経に条件刺激を加えることにより, その部の SLN 刺激に応答するニューロンの活動が抑制される事を見た. 我々の SLN 試験刺激による RLN の反射応答に及ぼす舌下神経条件刺激の影響についての観察結果は図14に示したごとくであり, 何らその効果を見出しえなかった. 類似した成績は Sessle 一派²⁹⁾によっても報告されており, 頸部迷走神経あるいは RLN 刺激により逆行性に誘発された疑核のニューロン(7個のニューロンについて調べられている)の応答は, 舌下神経条件刺激により影響されなかったと記されている. したがって, 延髄網様体で顕著にみられた SLN と舌下神経の関連性はその後薄くなり, 疑核に到っては証明しえなくなってしまうといえそうである.

舌下神経求心性線維が脳幹に到るまでの経路がどの様であるかは興味深い問題であり, 今日まで種々の見解が提示されている. すなわち, その代表的なものは, 1) 舌下神経中を走行す

る³⁶⁾³⁷⁾⁴²⁾, 2) 交感神経と合流する⁴⁴⁾, 3) 吻合枝により迷走神経に加わりその中を走行する⁹⁾³⁶⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴⁶⁾, 4) 脊髄神経を経由する⁴⁵⁾, などである. しかしながら, 一部には³⁸⁾⁴⁷⁾, これを舌神経への電流滑走の結果生じた成績であるとする見解もある.

10. 脊髄神経入力による声門閉鎖反射.

鈴木と菅谷⁸⁾, Suzuki & Sasaki⁶⁾により, 脊髄神経の各枝(橈骨神経, 肋間神経, 内臓神経, 坐骨神経)の単一電気刺激により, RLN の反射応答が得られることが報告されている. 我々も, その一つである大耳介神経の単一電気刺激により, 刺激側および反対側 RLN に反射応答が得られることをみた(図11). その刺激閾値は1~1.5voltsであり, 応答の潜時は刺激側で7~8msec, 反対側で9~11msecであった. 反復刺激を加えることにより, 本反射応答は極めて容易に減衰し(図15), 頻度 3/sec で2発目以後の刺激に対する応答は殆んど観察しえなくなった. Suzuki & Sasaki⁶⁾による橈骨神経

図15 大耳介神経反復刺激 (submaximal) による刺激側 (I) および反対側 (C) RLN の反射応答. 各々左側の数値は刺激頻度 (回/sec) を表す. 3/sec の頻度で, 2 発目以後の刺激に対する応答は殆んど観察できない. 5/sec では, それは消失する. 矢印は刺激点を表す. Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を表す.

反復刺激による RLN の応答の観察成績も, それが容易に減衰 (4~8/sec の頻度で) する事を示唆している. これに対して, 彼ら⁹⁾の内臓神経反復刺激に対する RLN の応答をみた研究成績は, 幾分異っており, その際には応答の減衰は容易に生じる事はなく, 16/sec の頻度に到って初めて生じている. この内臓神経は, 主として交感神経線維により構成されているものの, 少数の知覚線維を含み腹部諸臓器の知覚を司るとされている. したがって, この神経が何らかの形で, 喉頭の防禦的閉鎖反射に関与する可能性がある⁹⁾. 他方, その他の脊髄神経よりの入力, は, 喉頭の音声機能に関与する可能性がある事が推測されている⁹⁾.

図16 右 SLN 単一電気刺激 (12.5volts) による右胸部迷走神経の反射応答. Sは刺激点を, 又, Calibration は $200\mu\text{V}$, 10 msec を示す.

11. 上気道入力系と胸部迷走神経反射.

これまで述べてきた様に, 声門閉鎖反射 (反回神経反射) には多数の入力系が存在し, それらの単一電気刺激により, RLN の反射応答は容易に誘発されている. 同様に, RLN が分岐した後の胸部迷走神経でも, 各種刺激により反射応答が得られるものか否かは興味深い問題である. Widdicombe⁴⁸⁾は, 犬の喉頭粘膜に機械的刺激を加えることにより, 肺へ到る迷走神経遠心性線維の活動が抑制されることをみた. 又, 左側の切断した頸部迷走神経の中枢端の反復電気刺激 (50~100回/sec) により, 右側のその活動は一過性の興奮の後抑制される事も述べている.

そこで我々は, 右 ION と SLN に単一電気刺激を加え, 右胸部迷走神経より反射応答の導出を試みた. 誘導は, 右側開胸の後, 奇静脈を切断結紮及び上葉を切除したうえで, 交感神経を切断し完全に遊離させた迷走神経を奇静脈下で切断し, その中枢端より行った. その結果, ION 刺激による反射応答の導出は行いえず, SLN の強刺激 (閾値: 12.5volts) により, 潜時約 15msec の振幅の小さい応答を導出したのみであった (図16). この間, 平行して記録した RLN の反射応答に減弱はなく, 又, 動物の状態も著しく不良とは言えなかった. 勿論, 露出した神経の乾燥には十分注意を払い, 流動パラフィンを用いてそれを防止した. しかしな

がら, 本実験は, 限られた少数の動物で行われたものであり, 今後さらに検討を要するが, 佐藤・山口⁴⁹⁾が記載している様に, 迷走神経自体に加えられた刺激でも, 単一電気刺激では内臓

に影響がみられない事を考えると, 現時点では, 上気道入力系より受ける効果は RLN と胸部迷走神経の間で相当の差があると考えたい。

総

ここに述べてきた様に, 身体各部の殆んど全ての神経の電気刺激により声門閉鎖反射が惹起されることが判明した。それは, 各求心性線維に単一電気刺激を加え RLN の反射応答を記録することにより容易に証明されるのみならず, 種々の入力系の間には興味深い相互作用が存在する事も判明した。この相互作用は, 言うまでもなく, 中枢神経系の情報処理機構が関与してもたらされるものである。それは, 今回の研究対象外のものではあるが, 導出された RLN の応答様式より類推した場合, 図17に示したとき中枢機構が存在するものと思われる。観察された相互作用の大多数は, 図17-A に示した如く最初のシナプス過程で生じており, それが疑核細胞に入力するのではないかと考えられる。これに対して, 疑核細胞に到って初めて相互作用の生じる場合 (図17-B) や, 図17-C の

括

如く, 脳幹内で全く無関係な経路をとり, 互いに作用しあうことなく脳幹を出る場合も想定しうる。この様な相互作用の存在が, 実際問題としてどの様な意義を有するかは不明な点が多い。促進効果に関しては, 声門閉鎖反射を強化させる意味で重要であろうと思われる。例えば, 予め, 三叉あるいは舌咽神経が刺激された状態で, ひき続き SLN が刺激された場合には, 後者に対する刺激は弱くても, 十分強力な声門閉鎖反射が生じる可能性がある⁷⁾。これに対して, 抑制効果の持つ意義は, 声門閉鎖反射の完結, いいかえれば, 無呼吸状態の解除ないしは過度の刺激による声門攣縮などの抑止に役立つのではないと思われるが, 詳細は不明である。いずれにしろ, 喉頭の有する2つの相反する運動, すなわち防禦的声門閉鎖反射と吸気性声門開大, を無意識下に円滑に完遂する上で, この相互作用機構の果たす役割は少なくないと思われる。

SLN 反復刺激に際してみられた如く, その際の RLN の反射応答が容易に減衰しない事は下気道を防禦する上で, 誠に理にかなった機能といえよう。しかしながら, 場合によってはこれが逆効果となり, 臨床上問題となる過剰防禦ともいえる声門攣縮につながる可能性⁵⁰⁾を秘めている。神経生理学的通念からは, 神経線維が反復刺激された場合には, 各刺激間隔が不応期よりも長ければ, 刺激に応じて活動電位が発生し, 伝達するとされている。これに対して, ニューロン連鎖では, 反復刺激により生じるシナプス前ニューロンの活動が, シナプス後ニューロンに必ずしも忠実に伝わるとは限らない。例えば, 20回/sec の頻度で刺激が加えられた時, シナプス後ニューロンは最初の刺激に

図17 入力 (S1, S2)→中枢神経系での情報処理→RLN からの出力に関する模式図。本文参照。

のみ応答し、その後の刺激には応答しない様なこともあるとされている。一般に連鎖が多いほど(反射経路に含まれるシナプスの数が多いほど)、反復刺激頻度に対応して応答の減衰が生じやすいとされている。これに従えば、SLN-RLN 反射経路に含まれるシナプスの数は極めて少いことが推測される。又、SLN 刺激による RLN の反射応答が2峰性を示し、最初の峰が100/secの頻度で刺激しても殆んど減衰しないのに比べ、後発の峰が約40回/secの頻度で減衰したことは興味深い問題であり(図9),

このことは、SLN-RLN 反射経路には、少なくとも2つの経路が存在することを示唆せしめる。又、その最短経路として、弧束核から直接同側の疑核に至る経路の存在が考えられる。他方、一般に脊髄神経入力による RLN の反射経路に含まれるシナプスの数は著しく多いと思われる。ただし、内臓神経入力による RLN の反射応答は容易に減衰せず⁶⁾、その経路は、他の脊髄神経入力による RLN 反射の経路と相当異なる可能性があり、前者では何らかの形で交感神経系の関与があるものと思われる。

結 語

声門閉鎖反射を惹起せしめる入力系ならびにそれら各神経間の相互作用についてネコを用いた動物実験で検討した成績を述べ、併せて若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は、日耳鼻第9回(1977, 6)ならびに第11回(1977, 12)東海地方部会連合講演会、第29回日気食学会(1977・11)および第79回日耳鼻総会学術講演会(1978・5)において口述した。

稿を終るに臨み、終始多大の御教示を賜った本学第2生理学教室田中任教授ならびに浅原俊弘助手に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Negus VE: The comparative anatomy and physiology of the larynx. William Heinemann Medical Books Ltd. London. 1949. 文献2)より引用。
- 2) Sasaki CT: Physiology of the larynx. In Otolaryngology, Vol III, Harper & Row, New York, 1977.
- 3) Mårtensson A: Reflex responses and recurrent discharges evoked by stimulation of laryngeal nerves. Acta Physiol Scand 57: 248~269, 1963.
- 4) Kirchner JA, Suzuki M: Laryngeal reflexes and voice production. Ann N Y Acad Sci 155: 98~109, 1968.
- 5) Suzuki M, Sasaki CT: Initiation of reflex glottic closure. Ann Otol Rhinol Laryngol 85: 382~386, 1976.
- 6) Suzuki M, Sasaki CT: Effect of various sensory stimuli on reflex laryngeal adduction. Ann Otol Rhinol Laryngol 86: 30~36, 1977.
- 7) Yamagiwa M: Interaction of upper airway reflexes on protective laryngeal closure. Auris-Nasus-Larynx, 7: 51~59, 1980.
- 8) 鈴木理文, 菅谷英一: 各種感覚刺激と喉頭反射. 自律神経 11: 123~125, 1974.
- 9) Sauerland EK, Mizuno N: Hypoglossal nerve afferents: elicitation of hypoglossolaryngeal reflex. Brain Research 10: 256~258, 1968.
- 10) Suzuki M, Kirchner JA: Afferent nerve fibers in the external branch of the superior laryngeal nerve in the cat. Ann Otol Rhinol Laryngol 77: 1059~1070, 1968.
- 11) Suzuki M, Kirchner JA: Sensory fibers in the recurrent laryngeal nerve. Ann Otol Rhinol Laryngol 78: 21~30, 1969.
- 12) 三吉康郎: 上部気道と下部気道の相関, 上部気道の臨床的立場から. 日気食会報 29: 107~115, 1978.
- 13) Skramlik E von: Die Physiologie des Luftwegs. In Handbuch der Normalen und Pathologischen Physiologie. Atmung, Bd. 2, s. 128

- ～189. Berlin, Springer, 1925. 文献16) より引用,
- 14) Allen WF : A comparative study of the olfactory and trigeminal reflexes elicited by various vapors in different mammals. *J Wash Acad Sci* 26 : 466～473. 1936.
 - 15) Jackson RT : Nasal-cardiopulmonary reflexes : a role of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85 : 65～70, 1976.
 - 16) Tucker D : Nonolfactory responses from the nasal cavity : Jacobson's organ and the trigeminal system. In *Handbook of sensory physiology*, vol IV, Springer-Verlag, Berlin, 1971.
 - 17) 鈴木理文 : 私信
 - 18) Green JD, et al : Trigemino-bulbar reflex pathways. *Am J Physiol* 189 : 384～388, 1957.
 - 19) 鈴木理文 : 脳神経刺激特に三叉神経刺激の Vago-vagal reflex に対する影響. *日耳鼻* 69 : 536～542, 1966.
 - 20) Kratschmer F : Über Reflex von der Nasenschleimhaut auf Athmung und Kreislauf. *Naturw Klasse Sitzungsberichte* 62 : 147, 1870. 文献15) より引用.
 - 21) Foley JO, Dubois FS : An experimental study of the facial nerve. *J comp Neurol* 79 : 79～105, 1943.
 - 22) Bruesch SR : The distribution of myelinated fibers in the cat's facial nerve. *J comp Neurol* 81 : 169～191, 1944.
 - 23) Lindquist C, Mårtensson A : Mechanisms involved in the cat's blink reflex. *Acta Physiol scand* 80 : 149～159, 1970.
 - 24) Iwata N, et al : Afferent component of the facial nerve : its relation to the spinal trigeminal and facial nucleus. *Brain Research* 43 : 662～667. 1972.
 - 25) Tanaka T : Synaptic activation of facial afferents on the facial neurons of the cat. *Brain Research* 123 : 378～383, 1977.
 - 26) 大山勝, 他 : 投稿予定
 - 27) 福原武彦 : 上部気道と下部気道の相関, 生理学的 (神経反射機構の) 立場から. 第29回 日本気管食道科学会講演会, 於京都 1977, および私信.
 - 28) Miller AJ : Significance of sensory inflow to the swallowing reflex. *Brain Research* 43 : 147～159, 1972.
 - 29) Lucier GE, et al : Laryngeal reflex regulation : peripheral and central neural analyses. *Exp Neurol* 62 : 200～213, 1978.
 - 30) Paintal AS : Vagal afferent fibers. *Ergebn Physiol* 52 : 74～156, 1963.
 - 31) Weigner K : Beziehungen des Nervus accessorius zu den proximalen Spinalnerven. *Arb a anat Inst, Abt 1, Bd 17, s. 551～587*, 1901. 文献32) より引用.
 - 32) Windle WF : The sensory components of the spinal accessory nerve. *J Comp Neurol* 53 : 115～127, 1931.
 - 33) Pearson AA : The spinal accessory nerve in human embryos. *J Comp Neurol* 68 : 243～266, 1938.
 - 34) Yee J, et al : The sensory innervation of the spinal accessory and tongue musculature in the rabbit. *J Comp Neurol* 70 : 305～314, 1939.
 - 35) Tarkhan AA : Über das Vorhandensein afferenter Fasern im Nervus hypoglossus. *Arch Psychiat Nervenkr* 105 : 475～483, 1936.
 - 36) Downman CBB : Afferent fibers of the hypoglossal nerve. *J Anat (Lond)* 73 : 387～395, 1939.
 - 37) Green JD, Negishi K : Membrane potentials in hypoglossal motoneurons. *J Neurophysiol* 26 : 835～856, 1963
 - 38) Porter R : Synaptic potentials in hypoglossal motoneurons. *J Physiol (Lond)* 180 : 209～224, 1965.
 - 39) Lindquist C, Mårtensson A : Reflex responses induced by stimulation of hypoglossal afferents. *Acta physiol scand* 77 : 234～240, 1969.
 - 40) Hanson J, Widén L : Afferent fibers in the hypoglossal nerve of cat. *Acta physiol scand* 79 : 24～36, 1970.
 - 41) Tanaka T : Afferent projections in the hypoglossal nerve to the facial neurons of the cat. *Brain Research* 99 : 140～144, 1975.
 - 42) Nakamura Y, et al : Masseteric reflex inhibition

- induced by afferent impulses in the hypoglossal nerve. Brain Research 18 : 241~255, 1970.
- 43) Sessle BJ : Sensory inputs and interactions in single brain stem neurones involved in function of upper and lower respiratory tracts. In Development of Upper Respiratory Anatomy and Function, U. S. Government Printing Office, Washington, D.C. 1975.
- 44) Weddell G, et al : The innervation of the musculature of the tongue. J Anat (Lond) 74 : 255~267, 1940.
- 45) Bowman JP, Combs CM : The cerebrocortical projection of hypoglossal afferents. Exp Neurol 23 : 291~301, 1969.
- 46) Mizuno N, et al : Experimental studies of afferent fibers in the hypoglossal nerve in the cat : A scanning electron microscopic observation of the lingual mucosa following transection of the nerve, and a degeneration study with silver impregnation methods. Arch histol jap 35 : 99~113, 1973.
- 47) Porter R : Lingual mechanoreceptors activated by muscle twitch. J Physiol (Lond) 183 : 101~111, 1966.
- 48) Widdicombe JG : Action potentials in parasympathetic and sympathetic efferent fibres to the trachea and lungs of dogs and cats. J Physiol 186 : 56~88, 1966.
- 49) 佐藤意生, 山口良二 : 喉頭における誘発筋電図検査—特に反回神経麻痺に対する効用—. 日耳鼻 80 : 344~353, 1977.
- 50) Suzuki M, Sasaki CT : Laryngeal spasm : a neurophysiologic redefinition. Ann Otol Rhinol Laryngol 86 : 150~157, 1977.

別刷請求先 : 山際幹和
(〒516 津市江戸橋 2 丁目174番地
三重大学医学部耳鼻咽喉科学教室)