家兎半規管刺激による自律神経反射

—呼吸と胃内圧変化の観察—

徳増 厚二・星野 功・藤野 明人・五島 一吉

Intragastric Pressure and Respiration Influenced by Stimulation of the Semicircular Canal Nerve in the Rabbit

Koji Tokumasu, Isao Hoshino, Akito Fujino and Kazuyoshi Goto

(Kitasato University School of Medicine)

We investigated intragastric pressure and respiration induced by electric stimulation of the semicircular canal nerve in 20 white domestic rabbits. A stainless steel bipolar electrode with a diameter of 20 μm was implanted chronically in the horizontal or anterior canal nerve at each animal. The intragastric pressure was recorded by using a balloon-transducer system during electric stimulation of the canal nerve through the electrode without general anesthesia or under slight Nembutal anesthesia. Both the initial depression with a latency of 40 msec and the following second depression with a longer duration in the intragastric pressure induced by each electric pulse train were observed. Prolonged depression of the pressure, suppression of spontaneous peristalsis in the stomach and forced respiration occurred following strong stimulation for a relatively long time. Those responses were suggested to be induced by canal stimulation via the sympathetic nervous system. Thus, the forced respiration may be involved in vestibular vomiting.

Key words: vomiting, semicircular canal nerve, intragastric pressure, respiration, peristalsis of the stomach

はじめに

メニエール病のめまい発作期、中耳炎内耳波及でみられるめまいなど、急性内耳障害でおこる激しいめまいは、吐き気、嘔吐の自律神経症状を伴い、また乗物により持続する加速度を受けて起こる動揺病では、頭痛、吐き気、嘔吐が主症状である。これらは、前庭自律神経反射によるものと理解され、めまいと同様対症的治療の対象となる。前庭性嘔吐については多くの研

究者による報告があるが、延髄嘔吐中枢、前庭小脳、CTZ (chemoreceptor trigger zone) と前庭神経核との神経連絡路、神経伝達物質についてはなお明らかではない。また、その有効な治療薬剤の検討も必要とされる。本研究では家兎の半規管神経電気刺激時における呼吸、胃内圧変化の観察結果をまとめた。

実験対象、実験方法

体重 3.5 kg 前後の健康白色家兎20羽を使用

図 1 a

図 1 b

図 1 家兎の呼吸、胃内圧記録に影響する諸因子

無麻酔下での記録。

- a 上 2 段は胃内圧変化と肋間筋 EMG による呼吸。胸囲は上向きが吸気。EMG との比較で胃蠕動波が重なっていることに注意。下 2 段は胃バルーン法による胃内圧曲線。上向きは圧上昇。呼吸変動が重畳し、興奮、歯で咬む動作時に圧上昇。下肢電気刺激では変化なし。
- b 半規管神経電気刺激時の胃内圧と呼吸変化。上段、下段はそれぞれ Pulse train の周期を 2.75 sec, 11.5 sec とした。刺激 train に一致した呼吸変化がみられる。

図 2 a

図 2 b

図 2 c

図 2 家兎半規管神経の連続電気刺激で起こる胃内圧変化

a: 3 V, b: 4 V, c: 9 V の Pulse train 刺激. (a) 2-3/min の小振幅胃運動 (第 1 種運動) がみられる. 3 V で僅か基線が下降 (b) 4 V の連続で基線の下降, 蠕動の抑制 (c) 9 V 刺激では更に変化が強く, 不規則な棘波が加わり, 刺激終了後も持続. 散瞳, 流涎もみられた.

図 3 家兎半規管神経電気刺激で起こる胃内圧変化とその加算図

無麻酔下での Pulse train 刺激. 最上段は第 1 種の自発運動. 中段は刺激時に基線下降, 棘波出現で第 4 種の運動. 下段右は 10 コの Pulse train を加算した図. 40 msec の潜時で始まる初期波と比較的長く続く第 2 波はいずれも圧下降. 下段左は非刺激時の同様の加算で変化はみられない.

した. Nembutal (Pentobarbital sodium : Abbott) 30 mg/kg 静脈麻酔下で Suzuki ら¹⁾の方法により, 40 μ m stainless steel エナメル絶縁双極電極を前または外側半規管神経に固定した. そして翌日以降, 無麻酔下あるいは, Nembutal 10 mg/kg の浅麻酔下で半規管神経電気刺激時の胃内圧変化と呼吸を記録した. 動物は金属製固定箱に入れ, 先端にゴム袋をつけたポリエチレンチューブを経口的に門歯より 27 cm に挿入しゴム袋を胃体部に留置, ゴム袋に 25

ml の空気を送り, 胃内圧を胃バルーン法により水柱マンノメーターと圧トランスジューサー (PMS-5, 0.5) で測定した. 呼吸は胸囲の変化から測定した.

追加実験としておこなった犬の温度刺激時の呼吸, 胃内圧変化, 猫での延髄嘔吐中枢の電気刺激時の呼吸, 胃内圧変化の結果を加えた.

半規管神経電気刺激は 2 台の Stimulator (SEN1101 日本光電) により Pulse 幅 0.1 msec, 頻度 400 Hz, 電圧 3 V (電流約 30 μ A) の 30 コの

図 4 半規管神経刺激条件の違いによる胃内圧加算曲線の変化 (1)

実験条件は図 3 と同じ. Pulse 幅 0.2 msec, 電圧 3 V, 頻度 400 Hz, 数 20 コ, Pulse train 頻度 1 Hz を基本刺激として, 刺激条件を変えて胃内圧曲線を示した. 電圧が高く, Pulse 数, train 頻度が多いと第 2 波は圧低下より, 圧急上昇に変化した.

Pulse train を頻度 1 Hz で与え、電気刺激は誘発眼球運動でモニターした。呼吸、胃内圧変化はポリグラフで記録し、また10回の Pulse train 刺激の反応を Signal Processor (7T08 日本電気三栄) で加算し検討した。

実験結果

胃内バルーン法による無麻酔下、麻酔下の家兎自発運動は次の5種に分類された。すなわち 1) 2-3/min の小振幅波、2) 1-2/min の中振幅波、3) 中振幅波に 1/2-3 min の徐波が重畳、4) 徐波と中振幅波にさらに大振幅棘波が加わる、5) 律動波の消失であり、それぞれ第1-5種とした。なお呼吸、胃内圧の測定はいずれも間接法であるため、とくに無麻酔下では胃内圧記録は呼吸、嚙む運動、興奮状態で変化をうけ、また呼吸記録は胃運動の影響を受けた(図1)。(連続半規管神経電気刺激による胃内圧変化)

前述の第1種胃自動運動(蠕動)をみとめる家兎に無麻酔下で半規管神経に Pulse train 刺激を連続的に与えた。3 V, 4 V, 9 V でそれぞれ刺激した場合、刺激の増大により、胃内圧の低下(基線の下降)、蠕動の抑制と不規則な棘波(第4種)出現がみられた(図2 a, b, c)。

特に 9 V, 267 sec の刺激では胃内圧は始め上昇し、続いて次第に下降、通常の蠕動波は消失、不規則大振幅棘波がみられ、散腫、唾液分泌とともに刺激終了後も反応は持続した(図2 c)。

〈Pulse train 刺激による胃内圧変化の加算〉

第1種の蠕動がみられる状態で半規管神経電気刺激により、胃内圧は低下し第4種の状態に変化した(図3中段)。各 Pulse train 刺激時の胃内変化を10回加算したところ図3右下に示すように 40 msec で始まる初期内圧低下と、やや長く続く内圧低下が連続した。刺激無しでの同様の加算では変化は見られなかった(図3左下)。

半規管神経電気刺激の刺激条件の違いに対する胃内圧加算曲線を図4に示した。

Pulse 幅 0.2 msec, 電圧 3 V, 頻度 400 Hz で、Pulse 20回の Train の頻度 1 Hz による刺激を基本として刺激条件を変化させた。初期内圧低下とそれに続く圧低下が連続したが、電圧、Pulse 数、Pulse train 頻度の増加で後続の圧低下は圧急上昇に転じた。

図4の計測値を図5に、それぞれ時間順に圧低下ピークを N1, N2, 圧上昇ピークを P1, P2

図5 半規管神経刺激条件の違いによる胃内圧加算曲線の変化(2)

図4の結果をグラフで示した。刺激後の時間順に胃内圧上昇のピークを p1, p2, 圧下降のピークを n1 とした。図上段は刺激開始から各ピーク点までの時間。図下段は各波の振幅、正は圧上昇、負は圧下降。n1b1 は初期波の潜時。左より右へ Pulse 幅、電圧、頻度、数、train 頻度を変えた。

としてグラフで示した. 左より右へPulse 幅, 電圧, 頻度, 数と train 頻度, 刺激開始からの時間 (上段) と振幅 (下段) である.

〈半規管神経刺激時の呼吸と胃内圧変化〉

各 Pulse train 刺激に応じて胸囲の増大 (呼吸) がみられ胃内圧曲線は胸囲の増大で変化した. この例では, 神経刺激による胃内圧の下降は見られず, 胃蠕動は抑制よりむしろ昂進した (図 5).

〈胃内圧変化に対する薬物の影響〉

図 6 半規管刺激時の胃内圧変化に対する薬物の影響

Nembutal 10 mg/Kg 静注後, 図上より下へ13分より18分の経過を示す. 第2波の圧低下が増強した. 何れも Pulse train 刺激を10回加算.

Nembutal の浅麻酔下 (10 mg/kg) では, Pulse train 刺激による胃内圧変化の加算曲線は影響を受け, 初期波は変化が少ないが, 後続第2波の内圧低下が増大した (図 6). Travelmin* 筋注では胃蠕動の頻度抑制を示した (図 7).

(* は Diphenhydramine と Diprophiline の合剤で鎮痛薬)

〈犬で温度刺激時の呼吸と胃内圧の変化〉

体重 9 kg の犬に冷水温度刺激を加え, 呼吸と胃内圧測定を行った (図 8). 呼吸には明らかな周期の延長と振幅の増加がみられ胃内圧の基線は圧低下方向へ変化し, 圧変動の振幅は呼吸に一致して増大した.

〈猫延髄嘔吐中枢の刺激〉

前庭性嘔吐を検討するため 2.5 kg の猫に apomorphine 25 mg/kg を皮下注射観察したところ, 注射後 8 分, 20 分, 43 分に計 3 回嘔吐し, 流涎を認めた. 同じ猫の延髄嘔吐中枢と推定される部位に 200 μ m の stainless steel 双極電極を固定して, 麻酔下で呼吸, 胃内圧を記録した. 嘔吐は見られなかったが, 呼吸, 胃内圧に変化が観察された.

刺激部位は実験終了後作成し Klüver Barrera 染色標本に示す (図 9).

実験日を変え, Nembutal 40 mg/kg 麻酔 (図 10 上半) と, Urethane-Chloralose 麻酔下 (図 10 下半) で, 異なる結果が得られた. 前者では呼吸停止と胃内圧の低下, 後者では呼吸に変化は無く, 胃蠕動の昂進が観察記録された.

実験結果のまとめ

1. 胃内バルーン法による家兎胃運動は 2-3/min の小振幅蠕動を基本として 5 種に分類された.
2. 半規管神経の Pulse train による電気刺激で, 胃内圧変化は連続刺激では胃内圧低下, 規則的蠕動の抑制, 不規則大振幅棘波が出現し, 刺激の強さにより反応は増大.
3. Pulse train 刺激の加算では潜時 40 msec の初期波とやや長く持続する第2波の2種の胃

図7 家兎の胃蠕動に対する鎮量薬の影響
Travelmin 注射前（上段）の蠕動波は注射後（中・下段）周期が延長した。

図8 犬の冷水温度刺激後の呼吸と胃内圧変化
犬に20度、50 ml の冷水刺激を与え（上段横棒），呼吸（各記録上段）と胃内圧（各記録下段）を示す。刺激後（上，中，下段の順）呼吸周期は延長，振幅は増加しそれと共に胃内圧の基線は低下，呼吸による大きい胃内圧変動がみられた。

図9 猫延髄嘔吐中枢の刺激電極部位
Klüver Barrera 染色。孤束及び孤束核を含む外側
網様体部に刺激痕がみられる。

内圧低下がみられた。強刺激では初期波は変わらず、第2波は急峻な圧上昇に転じた。Nembutal 浅麻酔下では第2波の圧低下が増加した。

4. 猫延髄嘔吐中枢の電気刺激で、Nembutal 麻酔では呼吸停止、胃内圧下降が見られ、Urethane-chloralose 麻酔では呼吸に変化なく、胃蠕動が増大した。犬の温度刺激では呼吸周期延長、振幅増加が観察された。

考 案

前庭自律神経反射に関して、動揺病、実験的内耳刺激で血圧、循環系、立毛筋、瞳孔、呼吸、消化管運動など古くから研究されてきた。Fischer²⁾ は前庭刺激で呼吸中枢の抑制 (Allers, Leidler), 小腸の振子様運動の昂進 (Spiegel, Demetriades) の報告を紹介している。

長谷川³⁾ は自律神経反射の研究は多臓器への

図10 猫延髄嘔吐中枢電気刺激時の呼吸と胃内圧変化

S: 刺激, R: 呼吸, G: 胃内圧。記録の上向きは呼吸では吸気, 胃内圧では圧下降。上段は Nembutal 40 mg/Kg 麻酔で刺激により呼吸抑制, 胃内圧は低下。下段は Urethan-Chloralose 麻酔。呼吸に変化なく, 胃蠕動は促進し, 刺激の強さ (1, 2, 3) と反応の大きさは比例。図9の延髄外側網様体を刺激した。麻酔条件で反応が異なる。

影響を同時に考慮しなければならないと重要な指摘をした。彼は連続昇降装置で家兎を刺激し、胃内バルーン法で胃運動の変化を記録した。そして昇降時に胃運動は停止した結果を迷走神経、内臓神経切断実験から、この反射の遠心路は後者すなわち交感神経によると結論した。

消化管運動は交感神経、副交感神経で支配され、壁内神経細胞による粘膜内、筋内反射、さらに消化管外調節が関与し、前庭性刺激は胃腸以外の部位を反射帯とする腸外反射に属す(福原⁴⁾)。福原が紹介した Le Heux, De Kleyn, 1934, Wassilennko, 1935 の研究結果は迷路刺激で腸管運動は昂進し、この反射の遠心路は迷走神経であるとし、長谷川と対立している。

一方、前庭性嘔吐については Wang⁵⁾ は迷路-小脳小節葉・片葉-CTZ-延髄嘔吐中枢の神経路を推定している。嘔吐は腸外反射に属し呼吸、消化管の一連の反射機構であり、胃内容を急速に口から排泄する。嘔吐中枢は延髄で孤束および孤束核を含む外網様体の背外側縁にある(Borison, Wang, 1953)。大橋⁶⁾ の犬での腹窓による直接の観察では、嘔吐時胃幽門部の持続的強い収縮に比べ、胃体部、胃底部の緊張は僅かで、胃は胃底部をかさとし、幽門部を柄とした茸状を呈するという。幽門部での逆蠕動もあるが胃内容を吐出するほどではない。Borison⁷⁾ の強調する如く、胃内容を吐出する原動力は、強迫的呼吸による腹直筋の強い収縮であり、胃運動はむしろ受動的であろう(Cannon, 1898)。

嘔吐はヒト、猿、犬、猫などにおこり、草食動物にはみられない⁴⁾。従って家兎では嘔吐と類似した呼吸、消化管運動を観察出来るに過ぎない。半規管神経電気刺激法は眼球運動でモニターされ、実験装置を固定したまま呼吸、消化管運動を観察出来る利点がある。5種類に分類した家兎の胃運動パターンのうち、第1, 2, 3種はヒトの胃収縮波の1, 2, 3型(Code, et al⁸⁾)に対比できる。第4種は興奮時、咬約時、強い半規管刺激時に、第5種はNembutal深麻酔時に見られた。

連続の半規管神経刺激でみられる胃内圧低下、正常胃蠕動の抑制は、特に強い刺激では刺激終了後も持続し、散腫、流涎を伴い、交感神経性緊張の現われと考えられた。

半規管神経の Pulse train による胃内圧変化の加算では40 msecを潜時としての初期波、それに続く第2波ともに内圧低下で、同じく交感神経緊張を推定した。そして強刺激時の第2波の圧上昇は強迫性呼吸で2次的に生じた、腹圧上昇によるものと判断した。

Gernandt⁹⁾ は猫で前庭神経刺激時に迷走神経と横隔膜神経の双方から、活動電位を記録し、迷走神経では加重が起こらないが、横隔膜神経では明らかにみられると報告している。腹直筋と共に、横隔膜の呼吸筋の活動の加重現象が反復迷路刺激でおこり、嘔吐の準備状態を形成するのであろう。猫で延髄嘔吐中枢と思われた部分の直接電気刺激の結果では麻酔の条件で呼吸、胃内圧変化にまったく異なる反応が得られた。電気刺激で呼吸抑制と促進がみられる部分が延髄網様体に広く分布し⁵⁾、麻酔薬により異なる変化がみられることは、当然とはいえ、留意しなければならない。延髄嘔吐中枢と前庭系との関係について今後研究を進めていく予定である。

ま と め

白色家兎の無麻酔下、浅麻酔下で半規管神経電気刺激による胃内圧変化を胃バルーン法により観察した。刺激直接反応として、40 msecの潜時で始まる初期波と第2波の二種の胃内圧低下をみとめた。強刺激では第2波は圧上昇に転じた。

連続刺激では胃内圧の低下と通常の胃蠕動の抑制、大振幅の圧上昇による棘波がみられた。また半規管神経の強刺激で、Pulse trainに同期して吸気運動が起こり、これが胃内圧を変化させた。これらは交感神経を遠心路とすると考えたが、前庭性嘔吐の直接の働きである呼吸との関係が今後明らかにされねばならない。

文 献

- 1) Suzuki J, Goto K, Tokumasu K, et al : Implantation of electrodes near individual nerve branches in mammals. *Ann Otol (St Louis)* **78** : 815~826, 1969.
- 2) Fischer JJ : The labyrinth. pp 23~25, Grune & Stratton, New York, 1956.
- 3) 長谷川高敏 : 迷路. 1~108頁, 永井書店, 大阪, 1969.
- 4) 福原 武 : 消化管運動のメカニズム. 1~149頁, 文光堂, 東京, 1973.
- 5) Wang SC : Physiology and pharmacology of the brain stem. pp 1~246, Futura Publ Co, New York, 1980.
- 6) 大橋勝彦 : 悪心, 嘔吐時の胃および小腸運動について. *日本生理誌* **30** : 736~750, 1968.
- 7) Borison HL : Vomiting and related reflexes. In Integrative function of the autonomic nervous system (ed by Brook CM, et al). pp 257~261, Univ of Tokyo Press, Elsevier, New York, 1979.
- 8) Code CF, Hightower NC and Morlock CG : Motility of the alimentary canal in man; review of recent studies. *Amer J Med* **13** : 328~351, 1952.
- 9) Gernandt BE : Somatic and autonomic motor outflow to vestibular stimulation. In *Neurological aspects of auditory and vestibular disorders* (ed by Fields WS, et al). pp 194~215, Charles C Thomas Publ, Illinois, 1964.

(別刷請求先 : 徳増厚二
〒228 相模原市北里1-15-1
北里大学医学部耳鼻咽喉科学教室)