気道平滑筋の呼吸性調節

近藤 哲理

(東海大学医学部第二内科)

気道は大気と肺を結ぶ導管であるが、固定径の管腔ではなく、たえず呼吸性に径の変化をしている。このような気道径の変化をもたらしている気道平滑筋の神経調節は未解明の部分が多い。

1. 気道の神経支配様式

気道は自律神経に支配されており、交感神経と副交感神経の分布を受けている。このうち、気道調節の上でより重要なのは副交感神経である。

解剖学的には、気管上部は上喉頭神経が、下部は反回神経が分布しており、気管分岐部より末梢の気道は迷走神経肺枝からの遠心性神経が分布している¹⁾。これらは迷走神経の枝で、延髄に存在する神経核から投射を受けている (図1)。これらの神経線維は気道周囲に存在する神経節に達した後、線維を替えて気道平滑筋に分布している。神経節における延髄由来の神経線維 (節前線維) と節後線維間の神経伝達物質はアセチルコリン (ニコチン受容体) であるが、節後線維と気道平滑筋の間の伝達物質もアセチルコリン (ムスカリン受容体) である (図2)。交感神経系は気道周囲神経節において、迷走神経による気道収縮を修飾すると考えられている。

この他に、中枢から気道周囲神経節に向かう迷走神経線維中には、iNANC (inhibitory nonadrenergic and noncholinergic) と呼ばれる線維が含まれており、神経伝達物質は神経ペプチドである。この線維は気道の弛緩作用を有しており、人間では交感神経系の機能が弱いために、唯一の気道弛緩系と考えられている。

図1 気道の神経支配線維

図2 気道の自律神経支配の様式

2. イヌを用いた気管収縮の検討

我々はイヌを対象に気管平滑筋の神経調節を研究してきた²⁾。図3は安静呼吸時の気管平滑

図3 安静呼吸時の気管 (Ftr) および気管支平滑筋 (Dbr) の収縮弛緩の様相
ともに横隔神経活動 (PNA) に同期して収縮弛緩しているが、気管支のほうが早期に収縮弛緩を終了する。

筋の収縮と弛緩の様相を示したもので、気管 (Ftr) は横隔神経の活動 (PNA) に同期して収縮弛緩している。この呼吸性収縮は頸部で迷走神経を切断すると完全に消失するので、気道の呼吸性収縮は迷走神経、すなわち副交感神経によって伝達されていることが分かる。呼吸リズムの生成ニューロンは、迷走神経が発する延髄の迷走神経背側核と疑核に隣接して存在することを考慮すれば、このような気道の呼吸性調節は十分妥当性がある。安静呼吸での気管の呼吸性収縮をさらに詳しく検討すると、気管収縮は吸息終末～呼息初期に最大に達しており、横隔膜活動でしばしば観察される post-inspiratory inspiratory activity と同様に、呼息初期に肺内に吸入気を一旦とどめる役割を有している可能性がある³⁾。

イヌに CO₂ を吸入させると呼吸は速く大きくなるが、気管の周期的な呼吸性収縮は個々の収縮が癒合して持続的な収縮の様相を示す。Hypercapnia による呼吸活動の増加時に気管が持続的収縮をすることは、換気増加時に導管径が狭小化するという不合理な結果をもたらしているが、その理由は明らかではない。

咳嗽は気道内の侵害物質を強力に排泄する動作であり、大量の呼出をするために横隔膜活動は増大する。気道粘膜を機械的に刺激して咳嗽を誘発すると、横隔膜は断続的に大きく活動するが、気管は持続性に収縮する。この気管の持続的収縮は横隔膜活動と同期した周期的な増高がしばしば重畳しており、咳嗽時の気管収縮は持続性と周期性の両成分が混在していると推定される。咳嗽時の気道収縮は、気道を狭小化す

ることによって呼気の流速を高めて、咳嗽効果を増強すると推定される⁴⁾。

一方、下肢からの求心性神経を電氣的に刺激すると、刺激強度に比例して血圧上昇と呼吸活動増加、気管平滑筋の弛緩 (気道拡張) が認められる。これらの反応が直ちに運動時のシュミレーションにはなり得ないが、運動時にも血圧・呼吸反応に加えて気道径の神経性調節が行われていることを示している⁵⁾。

3. 気管と気管支収縮の差異

次いで、換気を障害せずに気道径を測定する装置を考案して、安静呼吸での気管と区域気管支の収縮を比較した。すると、気管平滑筋 (Ftr) は吸息後期～呼息早期に収縮するのに対して、気管支 (Dbr) はほぼ吸息期に局限して収縮をしていた (図3)。気管支平滑筋が吸息相に局限して収縮する生理的役割には、吸息時の死腔を減少させて吸息効率を高める作用や、吸息時の胸腔内の陰圧への拮抗などが推定される⁶⁾。

気管と気管支の収縮様式の差異をさらに追究するために、頸部で迷走神経を切断してその遠位端を断続的にパルストレインで電気刺激すると、気管支 (Dbr) は刺激に応じて断続的に収縮するのに対して、気管 (Ftr) は収縮が癒合して持続的収縮をする傾向が強い (図4)。これは、既に述べたような咳嗽時の気管の持続的収縮の機序を説明し得る所見であるとともに、胸腔内圧の呼吸性変化に絶えず曝されている気管支がより迅速な収縮様式を有していることを示している。

しかし、気管と気管支の収縮様式の差が気道平滑筋の特性にのみ負うかは疑問が残る。迷走神経と気道平滑筋間の神経伝道物質 (ムスカリン受容体) の拮抗薬であるアトロピンを、濃度を漸増しつつ投与すると、気管よりも気管支の方が収縮は高度であり、気道の部位によってコリン受容体の数に差があることが示唆される⁷⁾。一方、気管の支配神経である反回神経気管枝の神経活動 (RNA) を測定すると、気管収縮 (Ttr) と同一の活動パターンが観察され (図5)、気道の神経調節は中枢からの下行性指令、神経筋接合部、平滑筋の各レベルで多様な調節が行われていることが推定された。

4. 気道の呼吸性調節と疾患

気道系の障害による呼吸器疾患は多いが、気道の呼吸調節が直接関与する疾患は知られていない。また、肺移植などで胸郭内気道への神経支配が切断されても、日常生活に多大の支障がないことから、気道の呼吸性調節は生命の維持に決定的な役割を持つとは思われない。しかし、疾患のために気道が慢性的な狭窄状態にある患者では重大な役割を果たす可能性がある。

気道平滑筋の神経調節が関係する成人疾患には肺気腫・慢性気管支炎などの慢性閉塞性肺疾患 (COPD) がある。COPD は末梢気道の炎症

性疾患で、気管支喘息とは疾患概念の境界がやや不明確になりつつあるが、薬物治療の第一選択剤は抗コリン剤とされている (図6)。抗コリ

図4 頸部で迷走神経を切断し、遠位端を断続的に電気刺激 (Stim) すると、気管支 (Dbr) は刺激に応じて断続的に収縮するが、気管 (Ftr) は持続的収縮をする傾向が強い。

図6 抗コリン剤は、肺気腫には β 刺激剤よりも有効であり、連用によっても効果は減弱しない。

図5 気道の機械的刺激時 (下線) の気道収縮 (Ttr) および反回神経気管枝活動 (RNA)

ン剤は、気道平滑筋上のコリン受容体の分布特性によって、末梢気道により強力な迷走神経遮断作用を呈し、肺気腫のような末梢気道病変に有効と考えられている⁸⁾ (図6)。

小児気道疾患の代表は気管喘息である。自律神経との関与では、副腎髄質由来のカテコラミンは交感神経系に分類されるものの、狭義の神経調節には含まれない。胸髄ニューロンからの交感神経遠心性線維は直接に気道平滑筋には作用せず、気道周囲神経節で迷走神経による気道の緊張を修飾している。 α 受容体の遮断剤であるフェントラミンで神経節の遮断をしても、気管支喘息には十分な臨床効果がないことから、喘息における交感神経の役割は否定的である。気管支喘息の病態として、迷走神経線維に含まれる iNANC 系の先天性機能異常が注目されたが、期待されたほどの意義はないと考えられる。気道の求心性神経は、肺伸張受容器、刺激受容器、C線維自由終末からの神経線維を含み、刺激受容器とC線維自由終末からの入力咳嗽、呼吸促迫などを発生する。C線維終末からの無髄線維は気道刺激に対して逆行性にタキニンを分泌して、局所での気道収縮を発生させ(軸索反射)、気管支喘息発症の重要なメカニズムとされているが、これは中枢調節ではな

く局所反射に分類する。

参考文献

- 1) 無江季次: 交感神経系とアドレナリン受容体の分布. 日本臨床 45: 1680-1686, 1987.
- 2) 近藤哲理: 気道平滑筋の呼吸性調節. 呼と循 43: 1157-1162, 1995.
- 3) Kondo T, Kobayashi I, Hirokawa Y, et al.: Centrally driven slow oscillatory potential of extrathoracic trachea. J Appl Physiol 74: 1066-1072, 1993.
- 4) Suzuki I, 近藤哲理, 小林一郎・他: 咳嗽時のイヌ気管平滑筋の神経調節. 日胸疾会誌 33: 23-28, 1995.
- 5) Kanazawa O, Kondo T, Kobayashi I, et al.: Tracheal, circulatory, and respiratory responses to femoral nerve stimulation. Jpn J Physiol 46: 319-325, 1996.
- 6) Kondo T, Kobayashi I, Hirokawa Y, et al.: Differences in tracheal and bronchial smooth muscle in dog. J Auton N Sys 55: 1-8, 1995.
- 7) Shioya T, Pollack ER, Munoz NM, et al.: Distribution of airway contractile responses in major diameter airways of dogs. Am J Pathol 129: 102-108, 1987.
- 8) Tashikin DP, Ashuyosh K, Bleecker ER, et al.: Comparison of the anticholinergic bronchodilator ipratropium with metaproterenol in chronic obstructive disease. Am J Med 81 (suppl): 81-90, 1986.