

# Effects of Rostral Pontine Microlesions upon Respiratory Movements in Cats with Special Reference to the Role of the Medial Parabrachial Nucleus (PBNm)

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8409">http://hdl.handle.net/2297/8409</a>

## ネコ橋吻側部微小破壊の呼吸に及ぼす影響

—橋内側結合腕傍核の役割について—

金沢大学医学部脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

加 納 昭 彦

(平成4年12月25日受付)

临床上, 呼吸の上位中枢である橋部に病変を有する患者において, 様々な異常呼吸がしばしば認められる. 本研究は橋吻側部に微小電気破壊巣を作製して呼吸運動の変化を検索することにより, 橋病変における異常呼吸発現の機構を明らかにすることを目的とした. 人工陽圧呼吸下に正常換気状態とした浅麻酔非動化ネコ30匹について, 両側迷走神経を頸部にて切断した後, 下丘の尾側 1-2mm の橋吻側部に微小電気破壊巣 (直径 300-500 $\mu$ m) を作製して呼吸運動の変化を横隔神経の自発放電により観察した. 橋結合腕傍核内側核 (medial parabrachial nucleus, PBNm), 同外側核 (lateral parabrachial nucleus, PBNl) と Kölliker-Fuse nucleus (KF) の他, 被蓋網様体核 (tegmental reticular nucleus), 上中心核 (superior central nucleus), 内側縦束のそれぞれの破壊により呼吸時間の延長がみられた. とりわけ PBNm, KF あるいは PBNl の両側性の破壊により吸気時間が著明に延長した. 破壊が橋結合腕部の全核容積の約 2/3 以上に及ぶと持続吸気性呼吸 (apneusis; 吸気相の著明な延長) が発生し始め, 破壊容積と吸気時間に正の相関を認めた ( $r=0.973$ ). PBNl を選択的に破壊した全 7 例で吸気および呼気時間が並行して延長し, 両者間の時間変化に正の相関 ( $r=0.811$ ) を認めた. KF を選択的に破壊した 6 例中 4 例では吸気および呼気時間の両者が延長したのに対し, 残りの 2 例では吸気時間のみ延長し呼気時間はむしろ短縮した. PBNm の選択的破壊 (3 例) では吸気および呼気時間は同様に延長し, この吸気時間の延長は PBNl, KF を含めた 3 核のうちでは最も著明であった. 次に呼吸性求心性衝撃を伝える迷走神経の橋吻側部への投射部位を検索するため, 切断した頸部迷走神経中枢端を電気刺激して同部での誘発電位を記録した. PBNm から立ち上がり潜時が  $6.6 \pm 0.9$  msec (平均値土標準偏差), 各頂点潜時が  $8.4 \pm 0.4$ ,  $11.2 \pm 0.4$  および  $21.3 \pm 1.3$  msec の 3 峰性誘発電位が吸気相に限って記録された. 以上の結果より, 橋吻側部の背外側部は吸息に抑制的に働きとりわけ PBNm は迷走神経の求心性衝撃を受けて吸息を抑制する機構に深く関与していると推定された.

**Key words** apneusis, medial parabrachial nucleus, lateral parabrachial nucleus, Kölliker-Fuse nucleus, vagal nerve

呼吸リズムを形成する中枢は1812年 LeGallois<sup>1)</sup>に始まる研究により脳幹に存在するとされ, 橋と延髄を必要とする報告<sup>2)-9)</sup>と延髄こそが本質であるとする報告<sup>10)-12)</sup>とがあるが, 橋の意義について一致した考え方はない. Lumsden<sup>3)-6)</sup>は橋吻側部の脳幹切断により持続吸気性呼吸が発生することから, この部に持続吸気性呼吸の発生を抑制する呼吸調節中枢が存在すると報告し, それは橋吻側背外側部の橋結合腕傍核内側核 (medial parabrachial nucleus, PBNm) および Kölliker-Fuse nucleus (KF) に局在すると考えられている<sup>13)-15)</sup>.

一方, 临床上, 中枢神経系特に脳幹部病変が存在する患者の多くには意識障害と共に様々な呼吸異常が出現する. とりわけ橋病変と異常呼吸につき, Plum<sup>ら</sup><sup>16)</sup>は経天幕脳ヘルニアの進行中に見られる中枢性神経性過換気は橋上部の腹側傍正中網様体の病変に起因するとした. そして, 脳底動脈閉塞による橋梗塞例に見られる持続吸気性呼吸は橋中~下部の広範な背側部横断病変に起因し, 病変が橋背外側核 (結合腕傍核とその近傍) にまでおよぶ症例ほど, より延長した吸気を認めるとした.

本研究では橋部病変として従来の粗大な破壊巣作製による実験<sup>2)-7), 17), 18)</sup>とは異なり, 微小な (直径 300-500 $\mu$ m) 電気破壊巣をネコ橋吻側部に作製した.

このモデルを用いて, 临床上広範な橋病変の症例にみられる異常呼吸の責任病巣と発現の神経機構について検索した.

### 材料および方法

#### 1. 実験動物の準備

実験には体重 2.4-4.0Kg の成ネコ30匹を使用した. 脳幹破壊実験27匹, 迷走神経電気刺激実験に3匹用いた. 初回麻酔としてペントバルビタールソディウム 25mg/Kg を静脈内注射した後, 気管切開により挿管, 股動脈にカニューレを挿入し薬物投与に用いた. 麻酔の維持は適宜ペントバルビタールソディウムを静注し, 脳波所見を参考にして麻酔深度を一定に保った. また血圧測定・動脈血ガス分析のために股動脈にカニューレを挿入し動脈圧をモニターした. 前頸部を切開し横隔神経の同定後, パンクロニウム・ブロマイドを適宜静脈内注射し非動化を

Abbreviations: KF, Kölliker-Fuse nucleus; PBNl, lateral parabrachial nucleus; PBNm, medial parabrachial nucleus

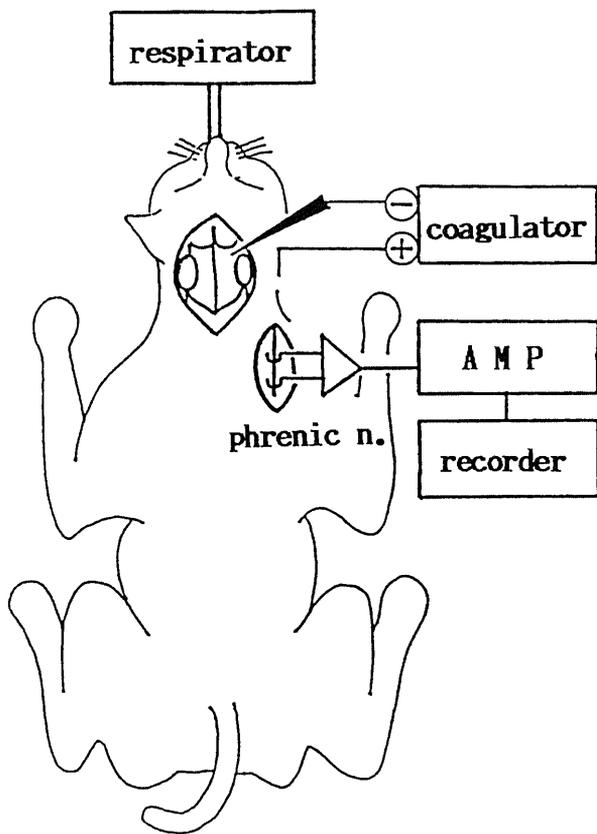


Fig. 1. Diagram showing the experimental arrangement for recording of phrenic nerve discharges after microcoagulation of the rostral pons. A vagotomized cat is immobilized under light anesthesia with artificial respiration.

維持した。呼吸は人工呼吸とし、呼吸性化学的变化による影響を少なくするため毎分換気回数33回、1回換気量7ml/kgの陽圧呼吸を維持し、適宜動脈血ガス分析を行ない正常呼吸状態を保った。実験室の温度は25-28度に保ち、ネコの直腸温を37-38度、収縮期血圧を100-120mmHgに維持した。

### II. 横隔神経と脳幹の露出

仰臥位で前頸部の胸鎖乳突筋の前縁に切開を加え、頸部横隔神経を露出し、鎖骨下動脈の直前で切断し遊離した。肺伸展受容器からの求心性入力を与え脳幹の呼吸リズムに重要な影響を与える両側の迷走神経<sup>19)</sup>を頸部で切断した。つぎに腹臥位とし、頭部を定位脳固定装置に固定した。下位脳幹定位脳座標図<sup>21)</sup>を適用するために眼窩下縁-外耳孔面を水平面より35度前屈させ、第7頸椎の棘突起を定位脳の付属器具で固定した。側頸部に切開を加え、あらかじめ遊離しておいた横隔神経を求めた。項部より後頭部にかけて線状に正中切開を加え、碎骨鉗子を用いて両側後頭下開頭を施行した。さらに直視下にて橋吻側へ電極を垂直に刺入するため小脳および骨性テントの一部を除去し、下丘から延髄までを露出した。露出した横隔神経および脳幹表面の乾燥を防ぐために加温した流動パラフィンで覆った。脳波を硬膜外から記録するために頭蓋骨を穿頭した。

### III. 橋吻側部の微小破壊と横隔神経放電の記録

微小破壊巣作製用の電極には、径0.1mm、抵抗44kΩのタングステン電極を用いた。破壊巣の位置決定は下位脳幹定位脳座標図に基づき定位脳的に行なった。アイソレーターSS-101J(日本光電、東京)を介した電気刺激装置SEN-1101(日本光電)により電極端を陰性、創部組織を陽性とし17-80μAの直流電流を5-30秒間通電し破壊巣を作製した。これによる破壊容積は直径300-1000μmであった。破壊による横隔神経の自発放電への影響は電極を一旦引き抜き5分間以上経過したのちに観

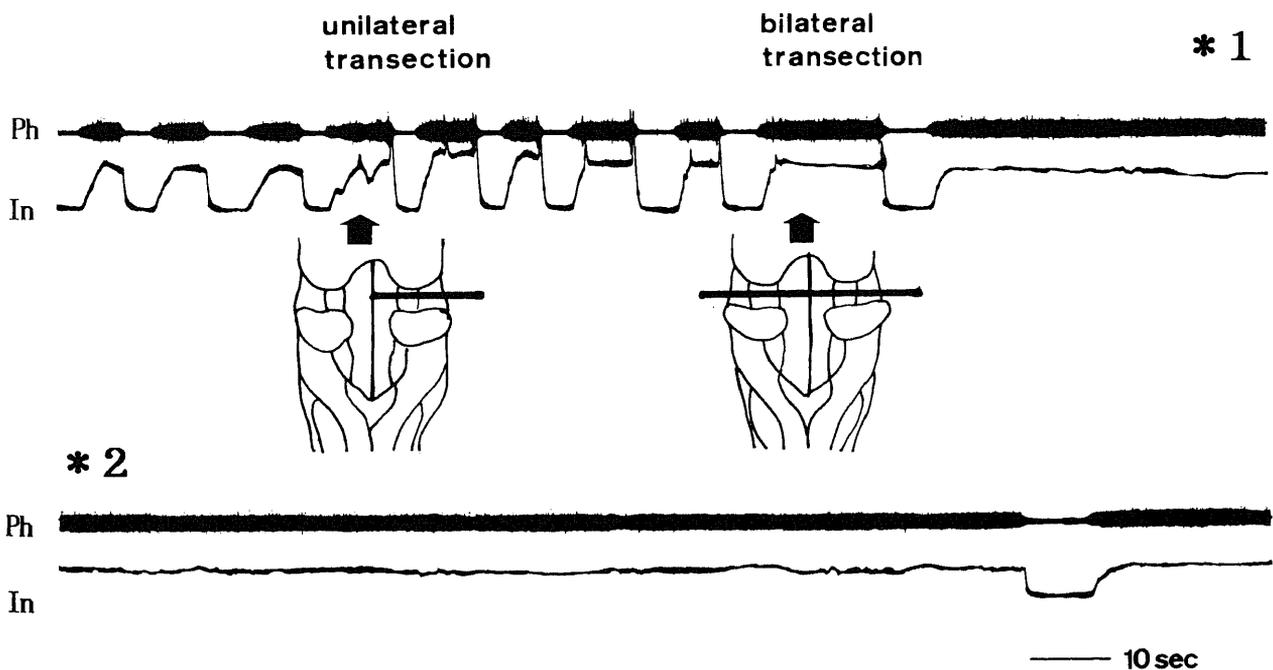


Fig. 2. Influence of transection of the rostral pons on phrenic nerve discharges. An apneustic respiration occurred after transection of the bilateral brain stem 1-2 mm caudal to the inferior colliculus. The record is continued from upper right (\*1) to lower left (\*2). Ph, phrenic nerve discharge; In, integration curve of Ph. Arrows indicate uni- and bi-lateral transection of the brain stem, respectively.

察した。横隔神経の自発放電の記録には白金双極電極を、脳波の記録には銀ボール電極を用いた。各電位を高入力インピーダンス前置増幅器 AVZ-8 (日本光電) および CR 増幅器 RB-2 (日本光電) より増幅し、サウンドモニターとオシロスコープ VC-9 (日本光電) にて観察した。また、迷走神経の電気刺激には白金双極電極を、橋吻側部での誘発反応の記録は外径 0.3 mm, 内径 0.1mm, 抵抗 44kΩ の同心円電極を用いた。誘発電位は、電気計算機 ATAC-450 (日本光電) により、50回平均加算し、X-Y プロッター 7225 A plotter (Hewlett Packard) を用いて記録した。血圧は股動脈からトランスデューサー MP-4 (日本光電) を使用して測定した。横隔神経の自発放電を積分器 S-9363 (日本光電) を用いて処理した。これと脳波、血圧の連続記録にはジェット式インク書記録器 RI-1108 (日本光電) を用い、磁気テープレコーダー DER-3715 (SONY) に記録した。増幅器の時定数は横隔神経の自発放電および迷走神経の誘発電位の記録には 0.3 秒、積分の記録には 2.0 秒、脳波の記録には 0.3 秒とした。

IV. 破壊部位の確認

実験終了後、下丘から延髄までを一塊として取り出し 10% ホルマリンで固定し、パラフィン包埋した後、6-8μm の連続切片を作製し交互にニッスルおよび Hematoxylin-Eosin 染色した。電気凝固による破壊巣の大きさや部位の確認には下位脳幹定位脳座標図<sup>20)</sup>を利用した。

V. 統計処理

呼吸時間変化の有無につき吸気時間と呼気時間の平均値を破

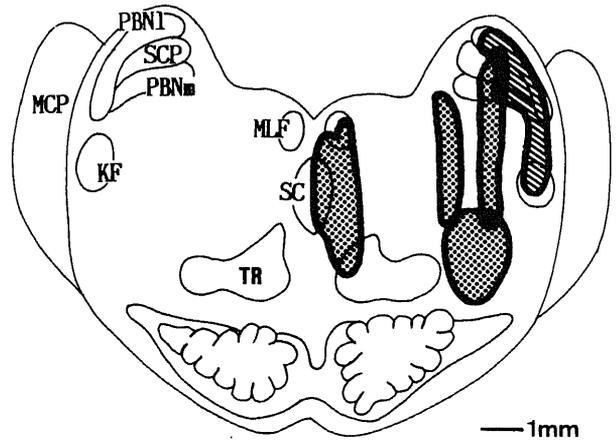


Fig. 3. Anatomical diagram showing areas in the rostral pons. Microcoagulation of dotted areas prolonged respiratory time. Inspiratory time was significantly prolonged after coagulation of the hatched area. KF, Kölliker-Fuse nucleus; MCP, middle cerebellar peduncle; MLF, medial longitudinal fasciculus; PBNl, lateral parabrachial nucleus; PBNm, medial parabrachial nucleus; SC, superior central nucleus; SCP, superior cerebellar peduncle; TR, tegmental reticular nucleus.

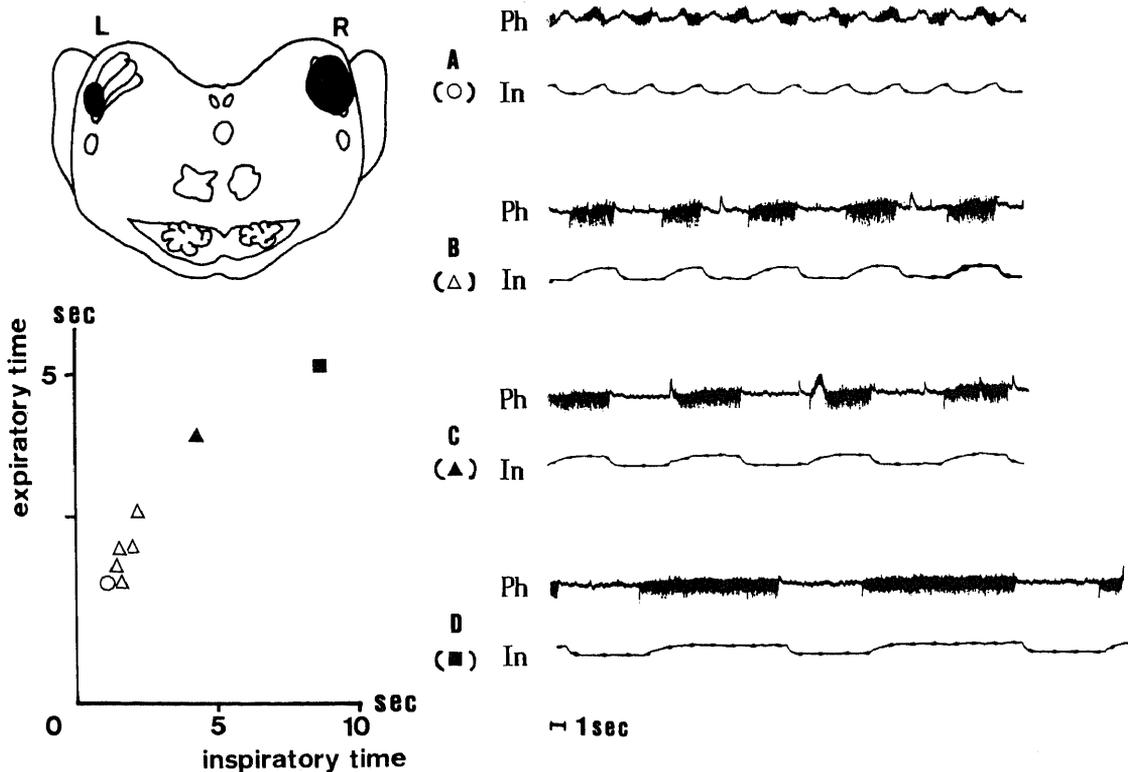


Fig. 4. Changes of phrenic nerve discharges and of the inspiratory time after coagulating the uni- or bi-lateral dorsolateral region in the rostral pons (black spots). Line-A and an open circle, basic phrenic discharges; Line-B and open triangle, after unilateral (right side) coagulation; line-C and closed triangle, after bilateral coagulation; Line-D and closed square, after bilateral coagulation of more than 2/3 of total volume of the dorsolateral nuclei in the rostral pons; Ph, phrenic nerve discharge.

壊前後でそれぞれ求め、t-検定により統計学的有意性を評価した。

## 成 績

### I. 橋吻側部破壊による呼吸時間の変化

#### 1. 脳幹切截による呼吸時間の変化

電氣的微小破壊に先立ち2匹のネコの脳幹を橋吻側部(下丘より尾側1-2mm)で切截した。脳幹の半側切截で異常呼吸は認められず、両側の切截により持続吸気性呼吸が発生した(図2)。他の異常呼吸は発生しなかった。

#### 2. 橋吻側部微小破壊による呼吸時間の変化

図3は一側橋吻側部を広範囲に電気凝固で破壊した上、対側に微小破壊を作製した時に、呼吸時間に変化を認めた部位を示す。破壊により呼吸時間が延長した部位は橋吻側背外側部に集中した。とりわけPBNm, KF および橋結合腕傍核外側核(lateral parabrachial nucleus, PBNl)を含む破壊では吸気時間が著明に延長した。他に橋腕、被蓋網様体核、上中心核および内側縦紋近傍の微小破壊でも吸気・呼気時間が有意に延長あるいは短縮したが、呼吸変化は軽度であった。

#### 3. 橋吻側背外側部の選択的破壊による呼吸時間の変化

4. 4匹のネコにつき橋吻側部背外側核群(PBNm, KF, PBNl)を両側破壊して呼吸変化をみた。図4はその1例の呼吸変化を示す。破壊は先ず右側とし、続けて左側に加えた。この部位の一側性破壊により、呼吸はわずかに緩徐化したが、呼気時間と吸気時間の比率はほとんど変わらなかった(△, B)。対側破壊を追加すると呼吸はさらに緩徐化し、呼気時間と吸気時間は両者ともに著明に延長した(▲, C)。しかし、両側破壊巣が全核容積の約2/3に及ぶと吸気時間は呼気時間より更に延長し持続吸気性呼吸に移行した(■, D)。なお、図中○, Aは破壊前

の呼吸状態を示す。

図5はこの実験時の対側背外側部の追加破壊容積と吸気時間の延長の程度との関係を示す。両者は相関係数0.973と、よく相関した( $P < 0.02$ )。

### II. 破壊部位による呼吸時間変化の違い

図6は14匹のネコでPBNm, KF またはPBNlを選択的に両側微小破壊し、この際の吸気時間と呼気時間の変化率の関係を破壊部位ごとに示す。

1. PBNlを破壊した7例(□)では全て吸気及び呼気時間が並行して延長し、吸気時間は $1.47 \pm 0.42$ 倍に、呼気時間は $1.27 \pm 0.15$ 倍にそれぞれ延長した。これらの時間変化に相関係数0.811( $P < 0.05$ )で正の相関関係が認められた。呼気・吸気は並行して延長し、呼吸は緩徐化した。

2. KFを破壊した6例(▲)中4例は吸気、呼気ともに延長したが、残りの2例では吸気が延長し呼気はむしろ短縮した。即ち吸気時間は $1.33 \pm 0.11$ 倍に、呼気時間は $1.03 \pm 0.23$ 倍にそれぞれ延長した。これらの変化に相関関係は認められなかった。

3. PBNm(■)の破壊では吸気時間は $2.06 \pm 0.21$ 倍に、呼気時間は $1.52 \pm 0.46$ 倍と、両者は共に延長した。3核のうちではこのPBNmで吸気時間が最も大きく延長した( $P < 0.05$ )。呼気時間の変化に3核間では有意差は認められなかった。

### III. 迷走神経刺激による橋結合腕傍核内側核(PBNm)での誘発電位

両側頸部迷走神経を切断した2匹のネコの一侧迷走神経の中枢端を各呼吸相毎に電気刺激した。得られたPBNmでの誘発電位を示す(図7, 表1)。反応は最大振幅 $30 \mu V$ 、立ち上がり潜時 $6.6 \pm 0.9$ msec、各頂点潜時が $8.4 \pm 0.4$ msec、 $11.2 \pm 0.4$ msecそして $21.3 \pm 1.3$ msecの3峰性の波形を呈し、吸気相でのみ認められ呼気相では完全に抑制された。

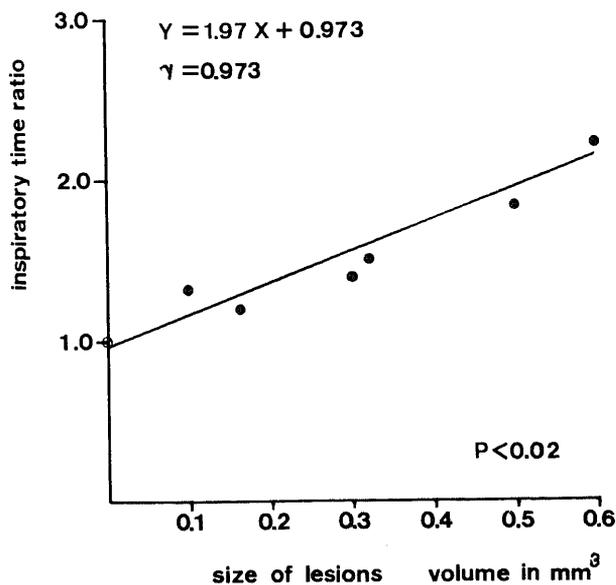


Fig. 5. Correlation between the size of microcoagulation lesion (X), which was added after the contralateral dorsolateral coagulation, and the inspiratory time ratio (Y). The inspiratory time ratio is defined as the ratio of inspiratory time after coagulation to the one before coagulation.

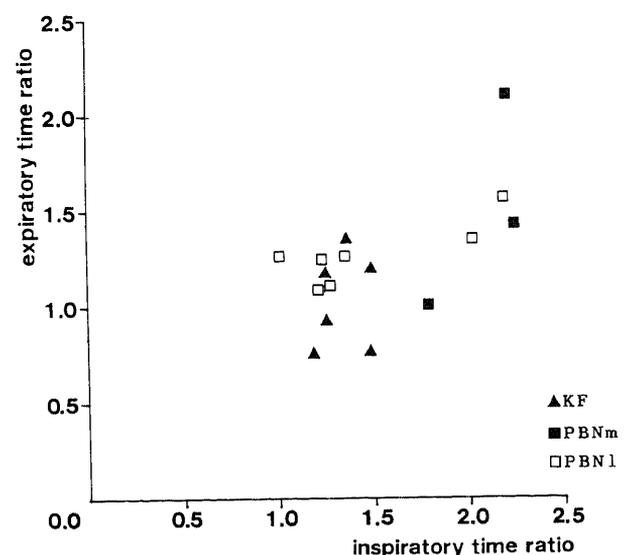


Fig. 6. Correlation between the inspiratory time ratio (X) and the expiratory time ratio (Y) when coagulating each nucleus (▲, KF; ■, PBNm; □, PBNl). The expiratory time ratio is the ratio of the expiratory time after coagulation to the one before coagulation.

## 考 察

呼吸運動に及ぼす橋の意義については呼吸リズム形成に関する数多くの報告があり、それらは橋を本質的とするか否かに分けられる<sup>11-12</sup>。Marckwald<sup>9</sup>は両側迷走神経の切断後に橋を切断すると吸気性痙攣が生じることを報告し、呼吸リズム形成に橋が必要であるとする考え方の先鞭をつけた。続いて Lumsden<sup>23-24</sup>は一連の脳幹切断実験を発表し、四丘体の下縁で脳幹を切断しても呼吸運動はほとんど変化しないが、下縁 2mm の橋上部で切断すると、長い吸息と短く急激な呼息からなる持続吸気性呼吸が起こるのを見た。更に切断が聴条の高さに及ぶと、短い吸息とやや長い呼息からなる喘ぎ型の呼吸 (gasp) が見られたことから、聴条以下の部分に喘ぎ型呼吸の中核、聴条の部分に持続性吸息中核、そして橋上部に呼吸調節中核を仮定した。そして持続吸気性呼吸が呼吸運動の基盤であり、これに呼吸調節中核からの周期的抑制が加わって正常の周期的呼吸が営まれるとした。その後の Stella<sup>6</sup>, Pitts<sup>7</sup>, Wang<sup>8</sup>, Segers<sup>9</sup> も同様に橋の重要性を主張した。

これに対し、Nicholson<sup>10</sup>, Breckenridge<sup>11</sup>, Hukuhara<sup>12</sup> は橋上部切断により生じた持続吸気性呼吸に重畳して周期的な呼吸がみられる事実<sup>10</sup>, そして延髄動物でも基本的な呼吸運動が見られる事実<sup>11,12</sup> から呼吸リズム形成を延髄に求めた。しかし、Speck<sup>13</sup> は麻酔、非動化、迷走神経切断ネコにおいて延髄呼吸ニューロンの集団である ventral respiratory group (VRG) および dorsal respiratory group (DRG) を選択的に破壊しても呼吸リズムが保たれていたことを観察し、延髄のこれらの部位以外に一次的なリズム形成を行なう神経機構の存在を主張した。一方 St. John<sup>14,24</sup>, Baker<sup>25</sup> は両側呼吸調節中核

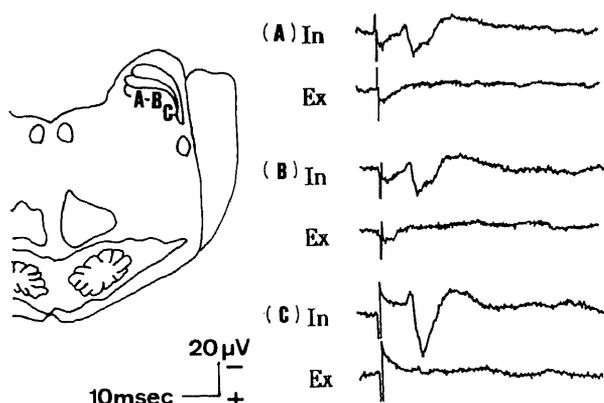


Fig. 7. Averaged evoked potentials recorded from points (A, B, C) in the PBNm by electric stimulation of the vagal nerve during the inspiratory (In) or expiratory phase (Ex).

(橋吻側背外側部)を破壊し、迷走神経を切断したネコの呼吸が、麻酔から覚醒するにつれ持続吸気性呼吸からほぼ正常呼吸にまで回復するのを見、呼吸リズム形成に橋は本質的ではないと主張した。

このように呼吸リズム形成における橋の意義については現在もなお一致した意見はない。しかし本研究でみられた浅麻酔非動化ネコの橋吻側部破壊による持続吸気性呼吸の発生やその他の破壊<sup>26-27,17,18</sup>, 刺激<sup>19-15</sup> 実験から橋吻側部が呼吸運動に重要な役割を果たしていることは事実である。

Marckwald<sup>9</sup>, Lumsden<sup>23-24</sup>の言う持続吸気性呼吸を周期的に抑制し、正常呼吸に調節する橋吻側部呼吸調節中核の局在を検索した電気刺激実験、局所破壊実験は数多い。Johnson<sup>26</sup>は刺激実験から青斑核を、Tang<sup>17</sup>は破壊実験から橋被蓋前部の最背外側部を、そして Ngai<sup>18</sup>は刺激破壊実験の組み合わせにより峽の高さの吻側橋背外側網様体に、それぞれ呼吸調節中核が存在するとした。その後 Cohen<sup>19</sup>, Bertrand<sup>14</sup>, Villard<sup>15</sup>は呼吸調節中核は橋吻側背外側部の PBNm および KF にあると主張した。Cohen<sup>19</sup>は橋吻側結合腕傍核の刺激にて呼吸相が変化する事実から、同部は呼吸相の切り換え機構を有するとした。一方、St. John<sup>23</sup>は両側迷走神経切断、呼吸調節中核(橋吻側背外側部)破壊を加えた慢性期ネコでも持続吸気性呼吸は生じるが、麻酔から覚醒するに従いほぼ正常呼吸に戻ることをみた。Caille<sup>27</sup>は一連の実験から KF, PBNm と網様体とが吸気運動の発現を調節していると主張した。これらの報告は呼吸調節中核が局在性のものではなくより広範囲に存在することを示唆している。本研究では PBNm あるいは KF の両側性破壊の他、PBNl の両側性破壊でも吸気時間が著明に延長した。その他にも橋腕、被蓋網様体核、上中心核および内側縦束近傍で吸気時間の延長を認めたが、著明ではなくまた吸気時間、呼気時間の変化も一様ではなかった。このように持続吸気性呼吸を抑制する Lumsden<sup>23-24</sup>のいう呼吸調節中核は、これまでいわれていた PBNm や KF のみに局在するのではなく、PBNl や網様体を含み脳幹に広範囲に散在していると思われる。

従来行われてきた橋吻側背外側部の破壊実験の多くは脳幹の切断法や周辺構造をも含めた比較的大きな電気凝固法のため、この部の選択的破壊量と呼吸時間の変化についての研究は少ない。Gautier<sup>28</sup>は KF の破壊では吸気時間のみが延長し呼気時間と換気量は不変であったが、PBNm の破壊では両者が延長し、PBNm の破壊効果がより大きいとした。これとは逆に Caille<sup>29</sup>は KF, PBNm のそれぞれの破壊により両呼吸時間は延長するが、前者では呼気時間が、後者では吸気時間が優位に延長したが、その破壊効果は KF の方が大きいと報告した。本研究においては、PBNl の破壊では吸気時間とともに並行して呼気時間の延長がみられ、両者に相関係数 0.811, 危険率 5%

Table 1. Evoked potentials of the PBNm by the electrical stimulation of the vagal nerve

Wave	Initial latency (msec)	Peak latency (msec)	Duration (msec)	Amplitude ( $\mu$ V)
1st wave	6.6 $\pm$ 0.9	8.4 $\pm$ 0.4	1.9 $\pm$ 0.1	8.0
2nd wave		11.2 $\pm$ 0.4	6.4 $\pm$ 1.9	24.0
3rd wave		21.3 $\pm$ 1.3	40.5 $\pm$ 12.7	11.0

(mean $\pm$ S.D.)

以下で正の相関関係が認められた。KF の破壊では吸気時間は延長したが呼気時間が破壊により不変ないしむしろ短縮した。PBNm の破壊では吸気時間と呼気時間はともに延長したが、PBNm, PBNl そして KF の3核のなかでは吸気時間が最も有意に延長し、破壊効果が最大であった。本研究で一側の橋吻側背外側部を完全に破壊した後、対側の PBNm, PBNl そして KF を順次、微小破壊し破壊容積と吸気時間の変化について観察したが、これらの破壊を進めるにつれて吸気時間は漸次延長し、破壊が全核容積の約2/3に及ぶと持続吸気性呼吸に移行した。以上、本研究の選択的微小破壊実験からは PBNm を中心に PBNl, KF を含めた橋吻側背外側核群全体が総合的に働いて呼吸時間を調節していると推測された。

迷走神経求心性繊維は呼吸器官および上部消化器官からの情報を伝達し、有害物質の排出(咳嗽および嘔吐)反射に深く関与し個体保存に欠くべからざるものとされている。延髄弧束核はこの反射の中核をなし<sup>30)</sup>、迷走神経求心性衝撃のみならず同核吻側部では特殊内臓知覚繊維の中間神経からの味覚に関する求心性衝撃を受けており、食物摂取に際しそれが有益かあるいは有害かを判別し、嚥下また嘔吐することや、唾液、消化液の分泌など消化・吸収に関しても重要な役割を果たしている。一方、延髄弧束核を介した迷走神経求心性衝撃の橋部への投射に関して、Car<sup>32)</sup>は羊の上咽頭神経の電気刺激により三叉神経運動核の上方で、三叉神経主知覚核近傍の限られた部位で潜時2msecの誘発電位を記録し、嚥下運動に関するものとしている。King<sup>33)</sup>、Loewy<sup>34)</sup>、Mizuno<sup>35)</sup>はネコの弧束核から結合腕傍核への投射を証明し、King<sup>33)</sup>はこの投射が同側の PBNm と対側の PBNl に向かうとした。染矢<sup>36)</sup>は頸部迷走神経中核端の連続電気刺激により PBNl および PBNm より、前者では立ち上がり潜時12.4±0.5msec、後者では9.5±0.8msecの誘発電位を記録した。本研究では、同神経の呼吸相ごとの単発刺激により、同側 PBNm より立ち上がり潜時6.6±0.9msecで頂点潜時8.4±0.4msec、11.2±0.4msec、21.3±1.3msecの三峰性の誘発反応を吸気時相のみに認めた。一方、結合腕傍核からの下行路については、Bertrand<sup>14)</sup>、およびCohen<sup>15)</sup>は、PBNm を電気刺激して、横隔神経に4~8msecの潜時の誘発電位を記録し、橋吻側部が横隔神経に対して神経支配していると推論した。大西<sup>37)</sup>はネコ橋吻側背外側部(結合腕傍核)の電気刺激により直接応答する延髄呼吸性ニューロンを同定した。この様に、PBNm を中心とした咳嗽、嘔吐に関与する橋吻側背外側核群は迷走神経求心性衝撃を受け、反射性呼吸運動の調節を行なっていると思われる。とりわけ PBNm は同部における呼吸性ニューロンの放電が肺伸展受容器からの迷走神経求心性衝撃により抑制されることが知られている<sup>38)</sup>。

以上、本研究結果から、PBNm を中心とする橋吻側背外側核群が迷走神経求心性衝撃を受けて吸気を抑制している可能性が示唆された。

## 結 論

橋病変による異常呼吸発現の神経機構を解明する目的で、浅麻酔非動化、両側迷走神経切断ネコを用いて橋吻側部に微小電気破壊巣を作製し、呼吸時間の変化につき検索した。更に頸部迷走神経中核端を電気刺激し、橋吻側背外側部において平均加算法により誘発電位を記録した。

1. 橋吻側部の破壊により吸気時間の延長が見られた。とり

わけ KF, PBNm および PBNl を含めた背外側部の両側破壊効果が最も著明であった。

2. 橋吻側背外側部の両側破壊容積と吸気時間の変化は相関係数0.973で相関し破壊が全核容積の2/3以上に及ぶと持続吸気性呼吸(吸気相の著明な延長)に移行した。

3. 選択的に KF, PBNm, PBNl を両側性に微小電気破壊すると、1) PBNl の破壊では吸気、呼気時間は並行して延長し、両者の変化率には相関係数0.811で相関関係が見られた。2) KF の破壊では吸気時間は軽度延長するが呼気時間が短縮する場合があります、両者の変化率に相関関係は認められなかった。

3) PBNm の破壊では KF, PBNl の破壊に比べ吸気および呼気時間の両者は最も著明に延長した。相関関係の有無は確認できなかったが三核の内でも最も吸気時間が延長し持続吸気性呼吸を認めた。

4. 迷走神経の中核端を電気刺激(5V, 1Hz)すると同側 PBNm で立ち上がり潜時6.6±0.9msec、頂点潜時8.4±0.4msec、11.2±0.4msec および21.3±1.3msecの三峰性の誘発電位が吸気相に限って記録された。

以上の結果から橋吻側背外側部とりわけ PBNm は迷走神経の求心性衝撃を受けて吸気を抑制する上位呼吸中枢の一つであると推測された。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師山本信二郎名誉教授ならびに山下純宏教授に深甚の謝意を表します。また本研究の遂行にあたり常に適切な御指導と御教示を賜った池田清延講師ならびに教室員の皆様にも深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) LeGallois, C. J. J.: Experiences sur le principe de la vie. D'Hautel, Paris. 1812. Cited in Mitchell, R. A. & Berger, A. J.: Neural regulation of respiration. Am. Rev. Respir. Dis., 111, 206-224 (1975).
- 2) Lumsden, T.: Observations on the respiratory centers in the cat. J. Physiol., 57, 153-160 (1923).
- 3) Lumsden, T.: Observations on the respiratory centers. J. Physiol., 57, 354-367 (1923).
- 4) Lumsden, T.: The regulation of respiration. Part. I. J. Physiol., 58, 81-91 (1923).
- 5) Marckwald, M.: Die Bedeutung des Mittelhirns für die Atmung. Z. Biol., 26, 259-289 (1890).
- 6) Stella, G.: On the site of respiratory centers., Arch. Int. Pharmacodyn., 57, 349-356 (1937).
- 7) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Localization of the medullary respiratory centers in the cat. Am. J. Physiol., 126, 673-688 (1939).
- 8) Wang, S. C., Ngai, S. H. & Frumin, M. J.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: genesis of normal respiratory rhythmicity. Am. J. Physiol., 190, 333-342 (1957).
- 9) Segers, L. S., Shannon, R. & Lindsey, B. G.: Interactions between rostral pontine and ventral medullary respiratory neurons. J. Neurophysiol., 54, 318-334 (1985).
- 10) Nicholson, H. C. & Hong, H.: Respiratory effects of

- brain stem transections. *Fed. Proc.*, 1, 63 (1942).
- 11) Breckenridge, C. G. & Hoff, H. E.: Pontine and medullary regulation of respiration in the cat. *Am. J. Physiol.*, 160, 385-394 (1950).
  - 12) Hukuhara, T., Nakatama, S., Baba, S. & Odanaka, T.: On the localization of the respiratory center. *Jpn. J. Physiol.*, 2, 44-49 (1951).
  - 13) Cohen, M. I.: Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol.*, 217, 133-158 (1971).
  - 14) Bertrand, F. & Hugelin, A.: Respiratory synchronizing function of the nucleus parabrachialis medialis: Pneumotaxic mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 45, 189-207 (1971).
  - 15) Villard, M. F., Caille, D. & Hugelin, A.: Dissociation between respiratory phase switching and phasic phrenic response on low-intensity stimulation of pneumotaxic complex and nearby structures. *J. Physiol. (Paris)*, 79, 11-16 (1984).
  - 16) Plum, F. & Posner, J. B.: *The Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed., p38, F. A. Davis Company, Philadelphia, 1980.
  - 17) Tang, P. C.: Localization of the pneumotaxic center in the cat. *Am. J. Physiol.*, 172, 645-652 (1953).
  - 18) Ngai, S. H. & Wang, S. C.: Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: Localization by stimulation and destruction. *Am. J. Physiol.*, 190, 343-349 (1957).
  - 19) Head, H.: On the regulation of respiration. Part 1. *Experimental J. Physiol.*, 10, 1-70 (1889).
  - 20) Yamamoto, S., Miyajima, M. & Urabe, M.: Respiratory neuronal activities in spinal afferents of cat. *Jpn. J. Physiol.*, 10, 509-517 (1960).
  - 21) 羽場勝彦: 猫の下位脳幹定位脳座標図. 十全医会誌, 87, 135-183 (1978).
  - 22) Speck, D. F. & Feldman, J. L.: The effects of microstimulation and microlesions in the ventral and dorsal respiratory groups in medulla of cat. *J. Neurosci.*, 2, 744-757 (1982).
  - 23) St. John, W. M., Glasser, R. L. & King, R. A.: Rhythmic respiration in awake vagotomized cats with chronic pneumotaxic lesions. *Respir. Physiol.*, 15, 233-244 (1972).
  - 24) St. John, W. M., Glasser, R. L. & King, R. A.: Apneustic breathing after vagotomy in cats with chronic pneumotaxic center lesions. *Respir. Physiol.*, 12, 239-250 (1971).
  - 25) Baker, T. L., Netick, A. & Dement, W. C.: Sleep-related apneic and apneustic breathing following pneumotaxic lesion and vagotomy. *Respir. Physiol.*, 46, 271-294 (1981).
  - 26) Johnson, F. H. & Russell, G. V.: The locus coeruleus as a pneumotaxic center. *Anat. Rec.*, 112, 348 (1952).
  - 27) Caille, D., Vibert, J. F., Bertrand, F., Gromysz, H. & Hugelin, A.: Pentobarbitone effects on respiration related units; selective depression of bulbopontine reticular neurons. *Respir. Physiol.*, 36, 201-216 (1979).
  - 28) Gautier, H. & Bertrand, F.: Respiratory effects of pneumotaxic center lesions and subsequent vagotomy in chronic cats. *Respir. Physiol.*, 23, 71-85 (1975).
  - 29) Caille, D., Vibert, J. F. & Hugelin, A.: Apneusis and apnea after parabrachial or Kölliker-Fuse n. lesion; influence of wakefulness. *Respir. Physiol.*, 45, 79-95 (1981).
  - 30) Yamamoto, S.: Reflex discharges in phrenic and abdominal muscle nerve to vagal afferent nerve stimulation. *Exp. Neurol.*, 13, 402-417 (1965).
  - 31) 池田清延: 迷走神経-横隔神経反射に関する研究-その中枢神経機構について. 十全医会誌, 91, 1007-1022 (1982).
  - 32) Car, A., Jean, A. & Roman, C.: A pontine primary relay for ascending projections of the superior laryngeal nerve. *Exp. Brain Res.*, 22, 197-210 (1975).
  - 33) King, G. W.: Topography of ascending brainstem projections to nucleus parabrachialis in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 191, 615-638 (1980).
  - 34) Loewy, A. D. & Burton, H.: Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.*, 181, 421-450 (1978).
  - 35) Mizuno, N., Nomura, S. & Takeuchi, Y.: The parabrachial nucleus as an intermediate relay station of the visceral afferent pathway in the cat. *In* M. Ito, N. Tsukahara, K. Kubota & K. Yagi (eds.), *Integrative Control Functions of the Brain*, Vol. 3, p51-64, Kodansha LTD., Tokyo, 1980.
  - 36) 染矢 滋: ネコ迷走神経求心系の橋結合腕傍核への投射. 十全医会誌, 98, 755-767 (1989).
  - 37) 大西寛明: ネコ橋吻側背外側部(呼吸調節中枢)刺激の横隔神経および延髄呼吸性ニューロンに及ぼす影響. 十全医会誌, 91, 137-152 (1982).
  - 38) Feldman, J. L., Cohen, M. I. & Wolotsky, P.: Powerful inhibition of pontine respiratory neurons by pulmonary afferent activity. *Brain Res.*, 104, 341-346 (1976).

**Effects of Rostral Pontine Microlesions upon Respiratory Movements in Cats with Special Reference to the Role of the Medial Parabrachial Nucleus (PBNm)** Akihiko Kanou, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med Soc., **101**, 1006—1013 (1992)

**Key words** apneusis, medial parabrachial nucleus, lateral parabrachial nucleus, Kölliker-Fuse nucleus, vagal nerve

#### Abstract

The purpose of this study was to investigate the effects of rostral pontine electrocoagulation lesions on the phrenic nerve discharges. Thirty adult cats were lightly anesthetized, immobilized, bilaterally vagotomized and placed under artificial ventilation. The lesions, 300-500  $\mu$ m in diameter, were made by electrocoagulation in the rostral pons. Bilateral coagulation of medial parabrachial nucleus (PBNm), Kölliker-Fuse nucleus (KF) or lateral parabrachial nucleus (PBNl) resulted in prolongation of inspiratory time. When the size of coagulation amounted to more than 2/3 of total volume of the 3 nuclei (PBNm, PBNl, KF), marked prolongation of inspiratory time, namely apneusis, was observed; there was a positive correlation between the size of coagulation and the inspiratory time ( $\gamma = 0.973$ ). After selective microcoagulation of PBNl, simultaneous prolongation of both inspiratory and expiratory time was observed and there was a positive correlation between them ( $\gamma = 0.811$ ); KF showed a prolongation of inspiratory time and either prolongation or shortening of expiratory time; PBNm showed the most marked prolongation of inspiratory time compared with the others. To study the projections of vagal afferent impulses to the PBNm, evoked potentials induced by electric stimulation of the vagal nerve were recorded. Triphasic positive-negative-positive evoked potentials was recorded only during inspiratory phases, and its initial latency was  $6.6 \pm 0.9$  msec and peak latencies,  $8.8 \pm 0.4$  msec,  $11.2 \pm 0.4$  msec, and  $21.3 \pm 1.3$  msec, respectively. These results indicate that the dorso-lateral region of the rostral pons, especially PBNm might play a role in suppressing inspiratory activities in the presence of afferent impulses of the vagal nerve.