

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

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	http://hdl.handle.net/2297/9032

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—

金沢大学医学部脳神経外科学教室 (主任: 山本信二郎教授)

池 田 清 延

(昭和57年12月7日受付)

サイアミラール浅麻酔・ガラミン非動化ネコを用いて、迷走神経—横隔神経反射の中枢機構について検索した。迷走神経に対する横隔神経の誘発反応 (vago-phrenic response: VPR), その時の延髄での誘発反応 (vago-medullary response: VMR) を連続記録または平均加算で記録した。さらに迷走神経刺激に対する延髄呼吸性ニューロンの反応についても検索した。VPRは単発刺激に対し吸息相に出現し、これは $50\ \mu\text{V}$ の低振幅の立ち上がり潜時 $4.2\sim 7.0\ \text{msec}$ の短潜時反応と、 $150\ \mu\text{V}$ の高振幅の $14.0\sim 18.0\ \text{msec}$ の長潜時反応および $25.0\sim 40.0\ \text{msec}$ 続く自発放電の抑制より構成された。迷走神経の刺激頻度を上げると、VPRは $5\sim 10\ \text{Hz}$ で waxing and waning を呈し、 $20\sim 50\ \text{Hz}$ で咳嗽様放電形式となった。VPRは吸息相では抑制され、過換気による低炭酸ガス状態でも抑制された。橋—延髄接合部での脳幹切截により、VPRは増大した。VMRは記録部位より、以下の3群、背内側群(刺激迷走神経と同側の孤束核尾側2/3)、腹外側群(疑核近傍の網様体)および腹内側群(腹内側網様体)に大別された。背内側群の刺激による横隔神経の誘発反応 (medullo-phrenic response: MPR) はVPRと波形において酷似するが、そのものより潜時が約 $2.6\ \text{msec}$ 短かった。腹外側および腹内側群の刺激により生ずるMPRはVPRの短潜時成分に一致すると思われる。呼吸性ニューロンは前述の3群に広く分布しているが、迷走神経刺激によって誘発発射を生ずるものは孤束核の腹外側近傍に限局していた。以上の結果より、延髄背側群は迷走神経からの求心性入力を受けてそれらを統合する役目をなし、乏シナプス回路の中継核を構成する。延髄網様体は迷走神経—横隔神経反射の広範な統合に関与し、腹側群は反射活動の遠心系に関与する主要な部位であると考えられる。

Key words Vago-phrenic reflex, Vago-phrenic response, Vago-medullary response, Medullo-phrenic response, Solitary nucleus

呼吸中枢への迷走神経の求心性衝撃は呼吸リズムの調節のみならず、呼吸器官および上部消化管からの有害物質の排出(咳嗽および嘔吐)にも関与する。迷走神経の求心性の呼吸機構への関与は成人に関しては重要ではないとされているが¹⁾、口腔系からの有害物質排除の役割は個体保存に欠くべからざるものである。Calma²⁾はネコを用い迷走神経および上腕神経の求心性成分の電氣的単一刺激により横隔神経に反射の生ずることを見た。Yamamoto³⁾は頸部迷走神経の中枢端の電氣的刺激による横隔神経の誘発反応は吸息時に促進し、呼息時には抑制され、刺激の頻度を上げると次第に咳

嗽様の発射に移行することを見た。しかも上述の迷走神経の刺激に対する横隔神経の反応は呼吸性肋間神経の活動と互いに相反する反応様式を示し、その反射には延髄の呼吸中枢が深く関与することを示唆する。脳幹の電氣的刺激実験では延髄の孤束核とその近傍の刺激により咳嗽様の呼吸反応が生ずる⁴⁾⁵⁾。これらの部位は呼吸性ニューロンが最も多く存在する部位である⁶⁾⁷⁾。

本研究ではネコを用い、頸部迷走神経中枢端の電氣刺激による横隔神経の反射(迷走神経—横隔神経反射)について詳細な検索をすると共に、迷走神経刺激による延髄の誘発反応と同部位の刺激による横隔神経の誘

Study on Vago-Phrenic Reflex —Central Neural Mechanism—. Kiyonobu Ikeda,
Department of Neurosurgery (Director: S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa
University.

発反応ならびに迷走神経刺激における延髄の呼吸性ニューロンの応答を記録し、さらに上位脳幹の切現実験を行い、その反射に対する影響を検索した。

材料および方法

実験には2.3~4.0 kgの成ネコ45匹を使用した。サイアミラール15 mg/kg 静注麻酔下に気管切開しカニューレを挿入した。股静脈にポリエチレンチューブを挿入して静脈路を確保し、適時これを薬剤注入用とした。維持麻酔としてサイアミラール5 mg/kgを適時加えながら、瞳孔の大きさが中等度散大となる様な浅麻酔に努めた。さらに2%ガラミン1 mg/kgを適時加え非動化し、人工呼吸器にて陽圧呼吸を維持した。標準換気量として毎分換気回数を33回、1回換気量を7 ml/kgとした。

仰臥位で右前頸部の胸鎖乳突筋の前縁に切開を加え、右頸部横隔神経を露出し、電気刺激を加えて横隔膜に反応のある事を確認し、鎖骨下動脈の直前で切断し遊離した。背側からの横隔神経の記録を容易にするため周囲の筋肉組織を適当な範囲で除去した。次に腹臥位に体位を変えて、下位脳幹定位脳坐標図⁹⁾を適応するため、頭部を眼窩下縁—外耳孔面を水平面より35度前屈させて定位脳固定装置に固定した。さらに第7頸椎の棘突起を固定して延髄背部および頸髄がほぼ水平になる様にした。両側の側頸部に切開を加え、前に剝離露出した右側横隔神経を求めた。迷走神経を、伴走する交感神経と分離して頸部下端で切断した。大部分の実験では左側の迷走神経を用いたが、一部には両側あるいは右側のものを用いた。後頸部より後頭部にかけて正中切開を加え、環椎と後頭骨を除去し硬膜を切開しクモ膜を除去した後、小脳の一部を吸引除去して延髄背側面を十分露出した。延髄の呼吸性・脈拍性の拍動による動きを防ぐため、硬膜を吊り上げ、なお動きの著しい時には延髄の両外側に寒天を充填した。延髄の表層、迷走神経ならびに横隔神経を流動パラフィン中に浸して乾燥を防いだ。実験室内の温度は27°Cに保ち、ネコの体温は温熱マットで加温し直腸内体温を37~38°Cに維持した。

頸部迷走神経中枢端の刺激には間隔2 mmの白金双極電極を装着した。延髄の刺激および迷走神経刺激に対する延髄での記録には外筒0.3 mm、内芯0.1 mmの同心円電極を用いた。電気刺激にはアイソレーターを介した電気刺激装置(日本光電、SS-101 JとSEN-1101)により、迷走神経には3~5 V、延髄刺激には5~6 Vの電圧で共に持続0.5 msecの矩形波電流を用いた。なお刺激電圧については刺激時、刺激電極と並列に連結したオッシロスコープ(ナショナル、VP-5260

A)にて電圧をモニターしながら行った。横隔神経の放電および誘発電位の記録には間隔2 mmの白金線双極電極を、延髄の誘発電位の記録には前述の如く延髄刺激電極を併用し、延髄のニューロンの単位発射の記録には先端直径3 μ 以下、抵抗3~12 M Ω の3 Mol NaClを満たしたガラス微小毛細管を用いた。なお迷走神経・横隔神経と電極との接触を保ち神経の乾燥を防ぐため流動パラフィンを混ぜたワセリンを神経の上より塗布した。

延髄の反応を微小電極用増幅器(日本光電、MEZ-8101)により、横隔神経の反応を前置増幅器(日本光電、AVZ-8)により増幅し、さらに高感度増幅器で増幅したものをオッシロスコープ(日本光電、VC-9; AVH-9)にて観察した。時定数は単位発射の観察には0.01秒、その他の反応の観察には0.3秒に設定した。反応の記録は必要に応じオッシロスコープより連続撮影装置(日本光電、RLG-6101)で写真撮影を行い、または電子計算機(日本光電、ATAC-501-10)により平均加算し、XYレコーダー(横河、Type-3077)でペン書きした。連続記録には直記式電磁オシログラフ(横河、Type 2901)を用いた。必要に応じて磁気テープ(ソニー、DFR-3715)に記録した。横隔神経放電、呼吸性ニューロンの観察の際、sound monitorを利用した。延髄内への電極刺入には門を基準点とし、マニプレーターにより水平面上の位置を微小動させ、手術用顕微鏡にて電極先端の延髄表層への接触を確かめ、これを深さ0 mmとして表層が陥凹しない様にゆっくりと刺入した。延髄に刺入した金属電極の先端の位置を確かめるために記録終了後、その電極を動かすことなく、直流電流の陰極側を電極根部より通電して先端部の周囲組織に電気分解的に微小壊死巣を作製した。

実験終了後、延髄を摘出し10%ホルマリン液内に保存し固定した。次いでこれをセロイジン包埋し50 μ の連続切片を作製し、交互にニッスルおよびワイル染色法により染色した。ガラス微小電極の先端の位置決定にはネコ下位脳幹定位坐標図⁹⁾を利用した。

成 績

I. 迷走神経刺激に対する横隔神経の放電変化

図1と2は一側迷走神経を切断し、その中枢端の刺激による対側横隔神経への影響を示す。0.5~5 Hz刺激にて横隔神経放電の吸息性放電は無刺激時と似た放電形式を保つが、各刺激に一致した興奮電位が主に吸息相に誘発反応(vago-phrenic response: 以下VPRと略)として認められた。5 Hz刺激頻度ではwaxing and waningのパターンを示し、10 Hz刺激頻度では元の呼吸リズムは失われ、刺激直後より大きなVPRが連

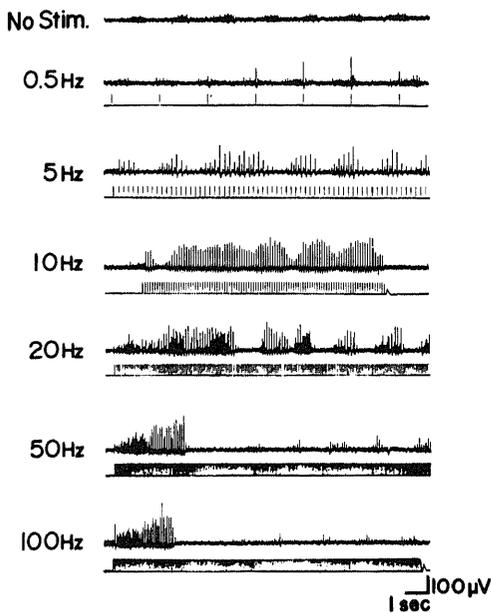


Fig.1. Effects of vagal stimulation with varied frequencies upon respiratory discharges of the phrenic nerve. Vago - phrenic response (VPR) is facilitated at the inspiratory phase. Note waxing and waning of responses at 5 - 10 Hz and cough - like patterns at 20 Hz. Upper trace, phrenic discharges; lower trace, electrical stimulation.

続的に出現し、20~50 Hz の刺激頻度では刺激直後から VPR は間歇的に群発し、これは痙攣性呼吸(咳嗽)を示す放電形式と解された。刺激が 50 Hz 以上の高頻度刺激となると、刺激直後の一過性興奮群の後には小さな興奮を混じえた吸息放電の抑制効果が認められた。両側迷走神経を切断した場合には吸息相の軽度の延長はあるが、迷走神経刺激による反応のパターンは変化しなかった。

1. VPR の波形・潜時および持続時間

図 3 は正常換気下、吸息相において種々の強さの単一刺激に対する、平均加算にて得た VPR の大きさを示す。反応は 2 つの大きな興奮反応とそれに続く自発放電の抑制より構成されていた。第 1 の反応は立ち上がり潜時 4.2~7.0 msec (5.9 ± 0.7 msec, mean \pm S.D.) (以下 mean \pm S.D. を省略)、振幅 50 μ V の小さな反応で、このものは自発放電に埋もれ、加算によらねば確認できない事が多かった。次の遅い反応は立ち上がり潜時 14.0~18.0 msec (16.4 ± 1.2 msec)、持続 15.0~20.0 msec (16.7 ± 2.8 msec)、最大振幅 200 μ V の多峰性の反応として認められた、これらに続いて 25.0~40.0 msec (32.0 ± 5.6 msec) の自発放電の抑制が認められた。

2. 刺激電流の強さと VPR

図 3 は種々の強さの迷走神経電気刺激に対する VPR

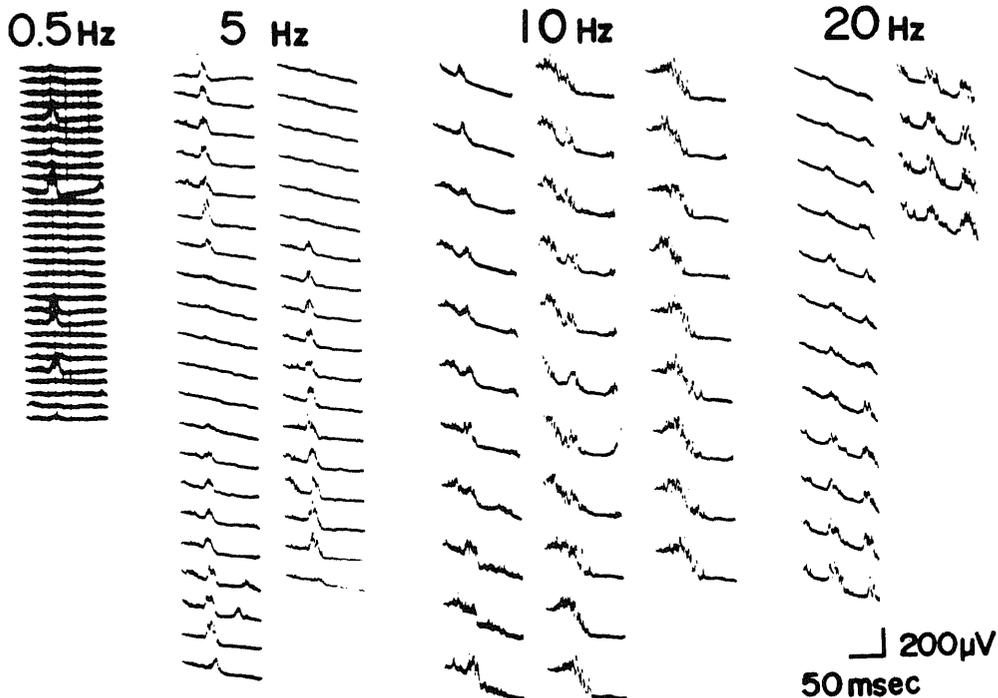


Fig. 2. The same experiment, as in Fig. 1, recorded by recurrent sweeps.

の変化を示す。VPR の遅い反応は 1.1 V 以上の刺激強度で明瞭に出現し、その振幅は 5.0 V で最大になった。一方、早い反応は横膈神経自発放電に埋もれてしまうが、3.0~5.0 V の刺激強度では明瞭に認められた。

3. 換気量の影響

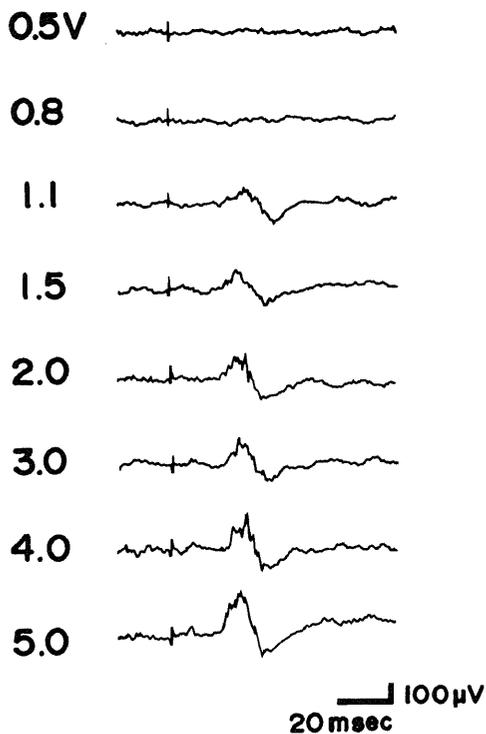


Fig. 3. Averaged VPR produced by varied intensities of stimulus at inspiratory phase. The threshold and supramaximal threshold for long latency response are 1.1 V and 5.0 V, respectively. The short latency responses are detectable at 3.0~5.0 V. VPR is composed of three components; a short latency response with low amplitude (4.2~7.0 msec, 50 μ V), a long latency response with high amplitude (14.0~18.0 msec, 150 μ V) and a subsequent suppression period of spontaneous discharges lasting for 25.0~40.0 msec.

図 4 は換気量による VPR の変化を示す。room air, 3.5 ml/kg \times 33 回/分では横膈神経の吸息性自発放電は非常に大きい、VPR の大きさは標準と変わらない。実験に標準として用いられた 7 ml/kg 換気時の動脈血ガス分析結果は pH 7.44, PaO₂92 mmHg, PaCO₂34

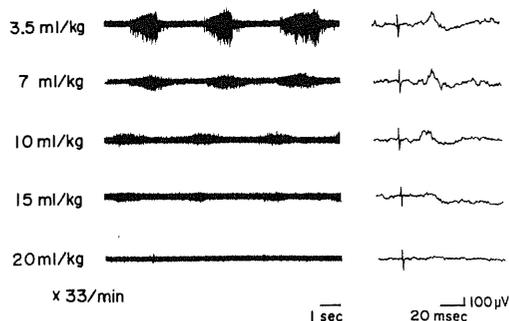


Fig. 4. Effects of various tidal volumes of ventilation upon phrenic discharges and VPR. Hyperventilation with 3.5 ml/kg increases inspiratory phrenic discharges, but the size of VPR is as large as that obtained at 10 ml/kg (standard rate). VPR is decreased in size and suppressed at 20 ml/kg.

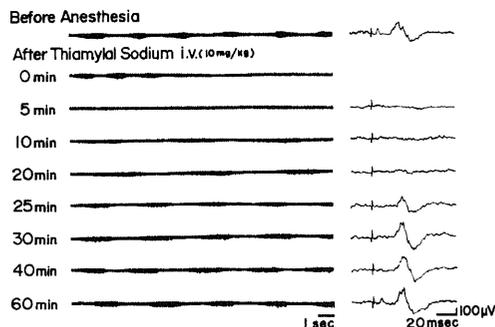


Fig. 5. Effects of barbiturate upon respiratory phrenic discharges. Intravenous injection of thiomytal sodium (barbiturate) stops both respiratory discharges and VPR; the former begins to recover at 10 min and the latter does at 25 min after the barbiturate administration.

Table 1. Changes in pH, PaCO₂ and PaO₂ of the arterial blood related to different tidal volumes

Tidal volume (ml/kg)	3.5	7	10	15	20
pH	7.33	7.44	7.54	7.57	7.59
PaCO ₂ (mmHg)	45	34	29	26	23
PaO ₂ (mmHg)	54	92	102	107	113

mmHgであった(表1)。10 ml/kg および 15 ml/kg では横隔神経の吸息性自発放電は減少し、VPRの振幅も著しく減少した。20 ml/kg では自発放電は消失しVPRは完全に抑制された。

4. パルピタール剤の影響

図6は正常換気下の浅麻酔・非動化の条件において、10 mg/kgのサイアミラルを急速に静注し、その前後の横隔神経の吸息性自発放電とVPRの経時的記録を示す。静注後5秒間は横隔神経の吸息性放電より示される呼吸のリズムは毎分20回より30回に早まるが、その後急速に放電が減少し、8秒後には全く消失し、これと共にVPRも消失した。自発放電は10分後に持続と周期の長いものが再び出現するが、VPRは未だ抑制されたままであった。20分後には呼吸のリズムは毎分5回となり、VPRは出現するが著しく小さく、その大きさは正常の殆んど1/10程度であった。25分後には呼吸のリズムならびにVPRはかなり回復するが、静注前の状態になるにはVPRは30分、呼吸のリズムは40分を要した。初期の実験においてペントバルビタールの様な長持続性の麻酔剤を用いた場合、横隔神経に呼吸性の自発放電を認めるにも拘らずVPRの得られない事がしばしばあった。これは麻酔が余りに深く、その回復に時間がかかりすぎたためと思われる。

5. 脳幹切截によるVPRの変化

図6は脳幹切截のVPRに及ぼす影響を示す。小脳を吸引除去し、一側の迷走神経を温存した。上丘と下丘の間で脳幹を横断(A)すると、直後には横隔神経の自発放電は消失するが間もなく回復した。VPRは早い反応と遅い反応共に切截前より大きくなり、とくに後者は切截前には最大振幅が150 μ Vであったものが、切截後には200 μ Vとなった。次いで、橋-延髄間で切截(B)

すると、呼吸周期の減少と吸息相の延長を見るが、VPRは35~45%増大して200~220 μ Vとなった。とくに早い反応の振幅の増大の傾向が著しく、コントロールでは殆ど認められなかったのに対し、この切截により80 μ Vのものが得られた。しかし、門の吻側1.5 mmにおいて横断(C)の後には横隔神経の呼吸リズムに相当する放電ならびにVPRは消失した。

II. 迷走神経刺激に対する延髄誘発反応

迷走神経単一刺激に対する延髄の誘発反応(vago-medullary response: 以下VMRと略)は反応の形と得られた部位より次の3群に大別できた。

1. 腹外側群: この反応の得られた部位は門の吻側2 mmより尾側3 mmに到る疑核とその近傍の延髄外側網様体である(図7)。反応は同側性であり、立ち上がり潜時は1.0~1.8 msec (1.4 ± 0.3 msec)で持続は2.0~5.0 msec (3.6 ± 1.1 msec)であった(図8-K)。

2. 背内側群: この反応の得られた部位は門の吻側1 mmより尾側3 mmの範囲で孤束核とその近傍である(図7)。反応の立ち上がり潜時は1.4~5.0 msec (2.8 ± 1.1 msec)、持続は4.6~12.3 msec (8.7 ± 2.3 msec)であった(図8-D~H, J)。門より吻側1~2 mmでは同側性に、門より尾側0~3 mmの範囲では両側性に、ならびにcommissural nucleus of Cajal(以下Calal核と略)に相当する門の尾側1~3 mmでは正中部に得られた。

3. 腹内側群: 門の吻側1~2 mmにて内側網様体に(図7)、立ち上がり潜時2.7~3.5 msec (3.2 ± 0.3 msec)、持続7.4~14.8 msec (10.9 ± 2.8 msec)の多峰性の持続の長いVMRが得られた。このものは背内側群のものと類似した。

III. 延髄電気刺激に対する横隔神経の誘発電位

迷走神経刺激に対する延髄誘発反応(VMR)の得られた部位で続けて同部の電気刺激(5 Hzおよび吸息時単発刺激)を行い、対側の横隔神経の誘発電位(medullo-phrenic response: 以下MPRと略)を検索した。またVMRが得られない場合でもその部位の刺激を試み、MPRを検索した。これらの場合、適時迷走神経に刺激を加えてVPRの反射経路が損われていない事を確認した。

得られたMPRは波形および延髄の刺激部位によりMPR-AおよびMPR-Bの2型に分類された(図9)。MPR-Aは潜時が2.3~5.1 msec (3.3 ± 0.8 msec)、持続が2.6~5.1 msec (3.5 ± 0.7 msec)の早くしかも小さい反応と、潜時12.0~16.0 msec (13.8 ± 1.5 msec)、持続が15.4~27.0 msec (20.4 ± 3.8 msec)、振幅が150~200 μ Vの遅い反応およびそれに続く14.1~33.3 msec (22.6 ± 5.3 msec)の自発放電の抑制とから成っ

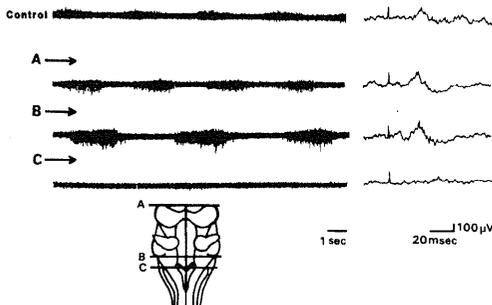


Fig. 6. Effects of transection of brain-stem upon VPR. Transection at intercollicular level (A) or at ponto-medullary junction (B) increases respiratory phrenic discharges and VPR. Transection at level of 1.5 mm rostral to the obex (C) eliminates VPR and respiratory discharges.

た. この反応の早い反応と遅い反応は共に VPR のそれより潜時が平均 2.6 msec 短いものであった. MPR - A の得られた部位は背内側群の部位に相当し, 図 7 に示す如く, 門の吻側 1 mm より尾側 3 mm までの両側の孤束核と Cajal 核であった. MPR - B の立ち上がり潜時は 1.9~3.8 msec (2.7 ± 0.6 msec), 持続は 1.5~6.9 msec (3.4 ± 1.8 msec) で振幅は $100 \sim 250 \mu V$ である. これに続く横隔神経自発放電の抑制は 15.4~55.0

msec (33.6 ± 10.4 msec) の間認められた. MPR - B を生ずる部位は両側性に疑核およびその近傍と外側網様体から下オリブ核近傍の内側網様体の広範な部位と, 舌下神経核の近傍であった. 網様体では反応は腹側ほど刺激の効果は大きく, 背側網様体の刺激では反応は得られなかった. したがって MPR - A は延髄の背側の孤束核近傍に, MPR - B は腹側網様体に得られ, その中間帯では反応は得られなかった.

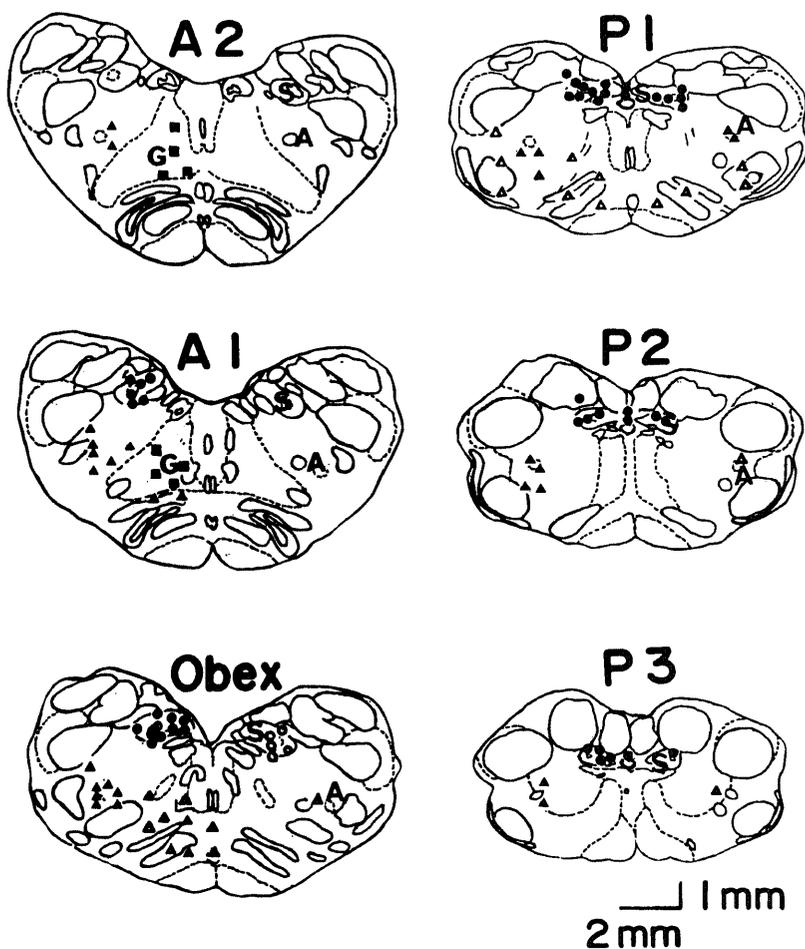


Fig. 7 Recorded sites of evoked potentials in response to ipsilateral vagal stimulation (vago-medullary response: VMR), and stimulation sites from where phrenic evoked potentials (medullo-phrenic response: MPR) are evoked. A, ambiguous nucleus; S, solitary nucleus; G, gigantocellular nucleus. ●, VMR (+) & MPR-A (+); ○, VMR (-) & MPR-A (+); ▲, VMR (+) & MPR-B (+); △, VMR (-) & MPR-B (+); ■, VMR (+) & MPR (-). MPR-A: phrenic responses to stimulation of dorsal groups (solitary nucleus and commissural nucleus of Cajal). MPR-B: phrenic responses to stimulation of ventrolateral groups (ambiguous nucleus and ventrolateral reticular formation) and ventromedial groups (ventromedial reticular formation).

IV. 延髄呼吸性ニューロンに対する迷走神経刺激効果

ガラス微小電極を用い、門を中心に吻側4 mmより尾側3 mmの間で吸息性ニューロン59個、吸息性ニューロン22個の計81個の呼吸性ニューロンの発射を記録した。一般に吸息性ニューロンと呼息性ニューロンは混在しており、両者は孤束核近傍より網様体に広く分布し、その局在に特異性は認められなかった。実際、

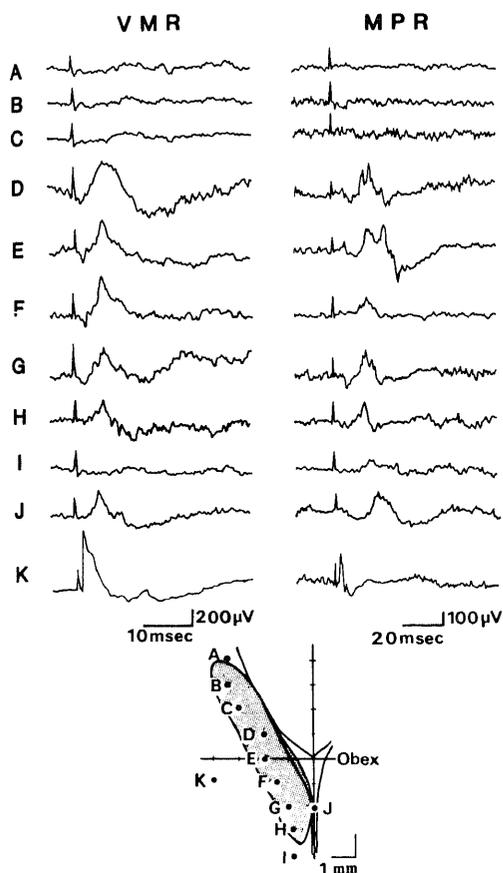


Fig. 8. Vago - medullary response (VMR) and medullo - phrenic response (MPR) in solitary nucleus, commissural nucleus of Cajal and ambiguous nucleus. MPR - A is produced by stimulation of caudal 2/3 of solitary nucleus and commissural nucleus of Cajal (traces D - H and J), and MPR - B produced by stimulation of ventral reticular formation neighboring to ambiguous nucleus (trace K). However, MPR is not produced by stimulation of reticular formation rostral and caudal to solitary nucleus (traces A and I), and rostral 1/3 of solitary nucleus (traces B and C). VMR is recorded in the sites indicated with D - H, J and K.

しばしば1つの部位より吸息性単位発射と呼息性単位発射が同時に記録される事があった。記録したもののうち、長時間の記録に耐え、迷走神経の刺激に対する反応を検索し得たものは、吸息性ニューロン20個、呼息性ニューロン2個であり(表2)、その分布を図10に示す。

吸息性ニューロンのうち4個は迷走神経刺激により誘発単位発射を生じた(図11)。残りの16個は迷走神経刺激により抑制効果を生じた(図13)。呼息性ニューロンについては2個共に迷走神経刺激によって抑制効果がみられた。この他に呼吸リズムに應ずる発射はないのに迷走神経刺激によって誘発単位発射を生ずるニューロンが3個得られた。

図10に示す如く、吸息性ニューロンで迷走神経刺激により誘発単位発射を生じた4単位はいずれも門の吻側1 mmより尾側0.5 mmの間で孤束核に近接してそ

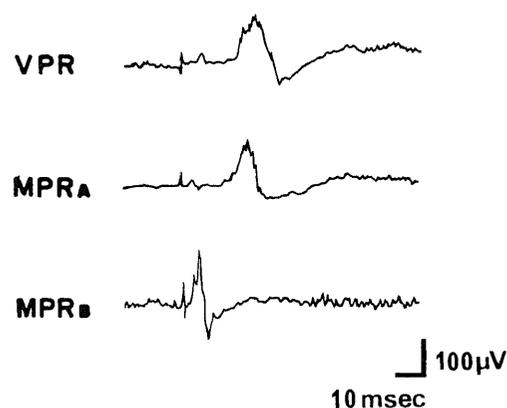


Fig. 9. Comparison of VPR, MPR - A and MPR - B. Averaged potentials. MPR - A resembles VPR in shape except for the latency shorter than that of VPR. The latency of MPR - B corresponds to that of the short latency component of MPR - A.

Table 2. Classification of medullary respiratory neurons

	inspiratory neuron	expiratory neuron
recorded	59 units	22 units
examined *	20	2
driven **	4	0
not driven	16	2

* The neurons for which stimulation of vagal nerve was examined.

** The neurons driven by stimulation of vagal nerve.

の腹外側部に得られた。これらは吸息相においてのみ、1～2発の誘発単位発射を生じ、潜時は各々、3.2, 3.7, 4.5, 6.0 msec (平均 4.4 msec) であり、呼息相では抑制された。図 11 と 12 は同一ニューロンからの記録である。図 12 は迷走神経を種々の頻度で刺激した場合の、このニューロンの発射パターンを示し、1～5 Hz の低頻度刺激では吸息期に各刺激に対する誘発単位発射とそれに続く抑制を生じた。10 Hz 刺激では時に間歇する持続性吸息のパターンを示し、20～50 Hz 刺激では間歇的な群発射を生じた。

図 13 は迷走神経刺激に対して抑制された吸息性ニューロンの反応を示す。0.5 Hz の刺激では VPR が明らかに出現するのに、このニューロンは一過性に抑制された。5～20 Hz の刺激頻度では、この抑制効果はさらに著明となった。すなわち、無刺激時に 1 吸息相における発射の数が 11～12 回であるのに対し、5 Hz 刺激下では 7～8 回に、10～20 Hz 刺激下では 3～6 回に減少した。

記録した呼息性ニューロンは少なく、迷走神経刺激の検索ができたものは僅かに 2 個であった。これらは迷走神経刺激により誘発単位発射を生じず、スパイク数の減少という抑制効果を受けた。

これらの迷走神経刺激により誘発単位発射を生じず

抑制された吸息性および呼息性ニューロンは孤束核近傍より網様体に広く分布しており、特別な局在は認められなかった (図 10)。

他に呼吸とは関係なしに連続的に自発発射を続け、迷走神経刺激により誘発単位発射を生じるニューロンを記録し、これらはいずれも孤束核内から得られた。この誘発単位発射の潜時は 6.0, 8.0, 8.0, 16.0 msec (平均 9.5 msec) であった。

考 察

頸部迷走神経の中枢端電気刺激の呼吸に及ぼす効果については、従来より数多くの報告があり^{10)~16)}、その成果は多くの場合、各刺激に対する頻度効果に関するものであった。Wyss¹¹⁾ は 30 Hz 以下の低頻度刺激では弱刺激にて浅く速い呼吸を、さらに強い刺激にて吸息性停止を来とし、50 Hz 以上の高頻度刺激では吸息は逆に抑制され、100 Hz の刺激では呼息位に停止する事を見た。

迷走神経求心性線維は多くの呼吸反射に関与しており、その反射に inflation reflex, paradoxical reflex, deflation reflex, chemoreflex, pulmonary vascular reflex, mechanical irritation reflex, chemical irritation reflex などが挙げられている¹⁵⁾。しかし、この他

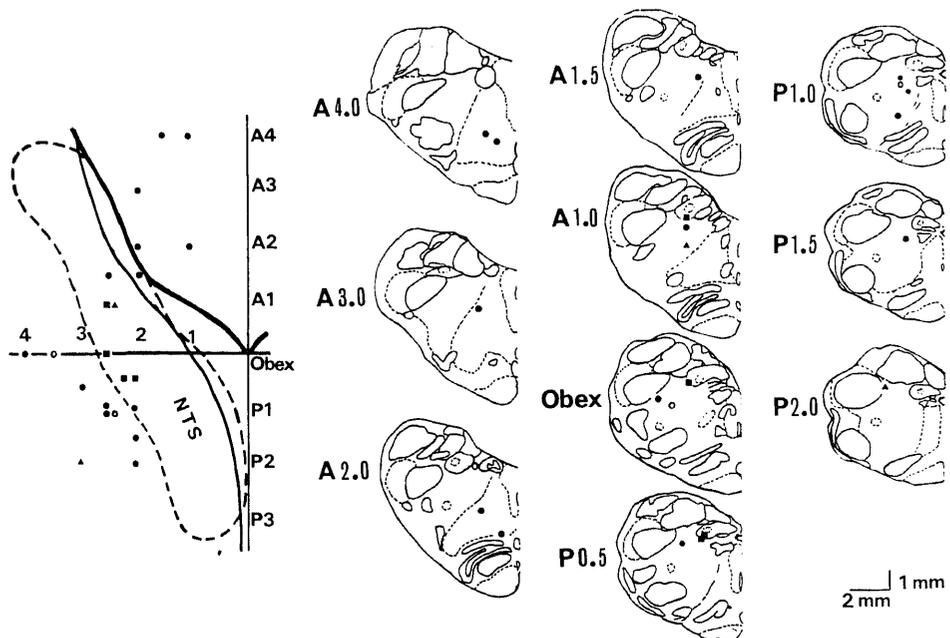


Fig. 10. Distribution of respiratory neurons for which stimulation of vagal nerve is examined. Dorsal view of location of neurons (left column). ■, the inspiratory neuron driven by vagal stimulation; ●, the inspiratory neuron inhibited by vagal stimulation; ○, the expiratory neuron inhibited by vagal stimulation; ▲, the non-respiratory neuron driven by vagal stimulation.

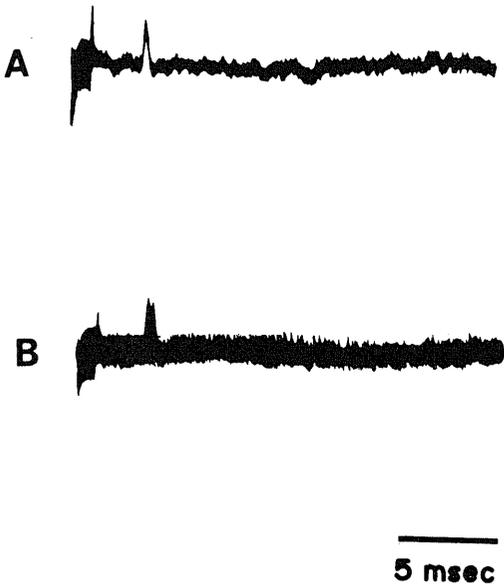


Fig.11. Unitary discharge of an inspiratory neuron driven by vagal stimulation. A, single sweep; B, superimposed sweeps.

に迷走神経の求心系による反射には呼吸筋が関与し、しかも呼吸代謝としての呼吸機能に関係のないものとして、呼吸器官および上部消化管より有害物質を排除する反射がある(咳嗽, 嘔吐)。Schroeder¹⁶⁾は無麻酔イヌで迷走神経電気刺激にて容易に咳嗽反射が起こる事を報告した。Yamamoto⁹⁾は浅麻酔・非動化ネコで頸部迷走神経の 20~50 Hz 刺激にて咳嗽反射が出現し、その基本をなすものは迷走神経—横隔神経反射(vago-phrenic reflex)である事を見た。VPR は麻酔によって抑制され、それは自発性呼吸運動よりさらに敏感である。したがって、従来の報告で咳嗽反射がとり上げられる事の少なかった理由として、比較的深い麻酔下に実験が行われたためと推察される。

Yamamoto⁹⁾は頸部迷走神経中枢端の吸息時単発刺激にて対側の横隔神経に立ち上がり潜時 7~10 msec の小さな興奮反応および立ち上がり潜時 14~17 msec、持続 15~25 msec、最大振幅 200 μ V の大きな興奮反応とそれに続く 30~35 msec の自発放電の抑制が出現することを見た。このものは連続刺激では増強反応を生じ、3~10 Hz では waxing and waning を来し、20~50 Hz では 1~1.5 秒間の inspiratory burst と抑

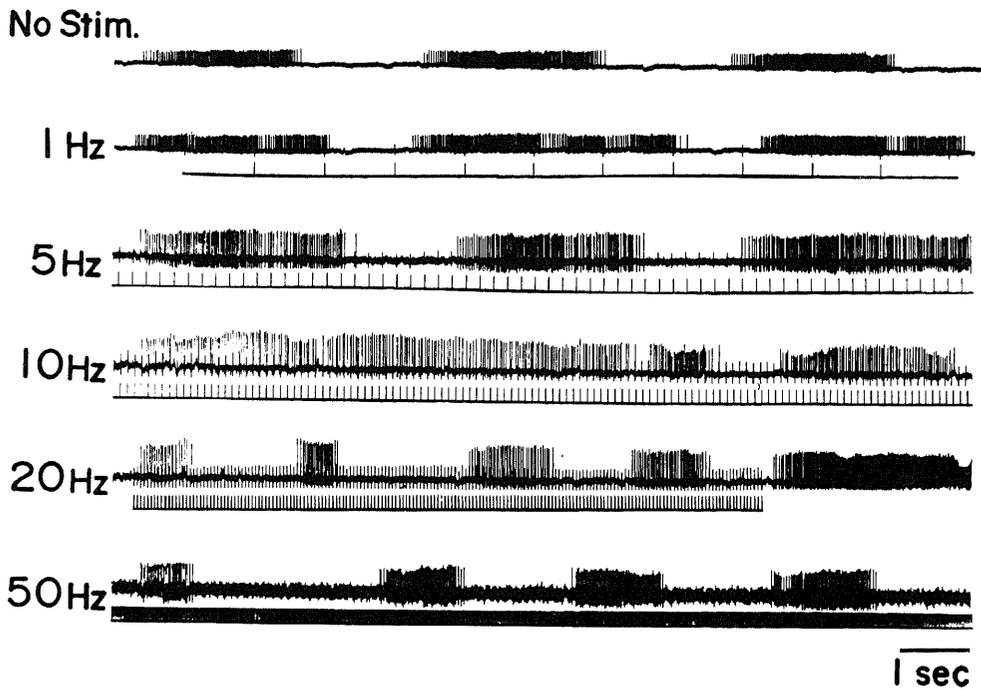


Fig. 12. An inspiratory neuron driven by vagal stimulation. The neuron is driven only at inspiratory phase, so that the driven firing is masked by inspiratory discharges. Discharges are depressed by stimuli higher than 5 Hz.

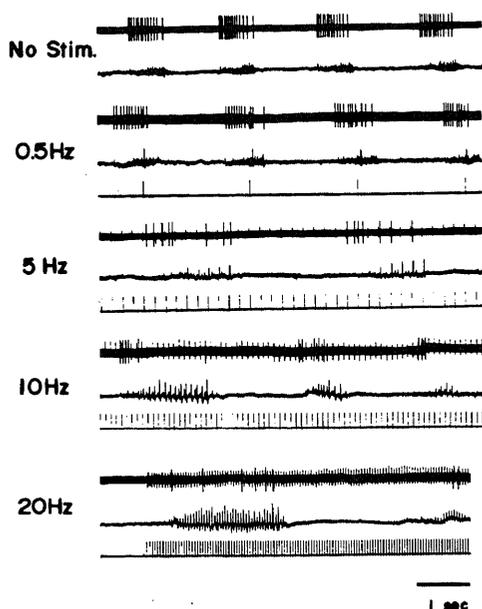


Fig. 13. An inspiratory neuron inhibited by vagal stimulation. Upper trace, unitary activity of medullary inspiratory neuron; middle trace, respiratory discharges of phrenic nerve; lower trace, vagal stimulation at varied frequencies (indicated at left).

制を反復し、呼吸筋の神経には全く反対の現象が起きて、咳嗽様の反応を生ずる事を見た。Bergerら¹⁷⁾は舌咽神経の咽頭枝の電気刺激により、両側の横膈神経にVPRに類似する反応を得、Nailら¹⁸⁾は同様の実験で横膈神経の単一神経線維に15~30 msecの潜時の興奮反応とそれに続く50 msecの自発放電の抑制を認め、これがaspirationまたはsniff reflexに関与しているとした。本研究で得られたVPRは立ち上がり潜時4.2~7.0 msec (5.9±0.7 msec)の小さな早い興奮反応とそれに続く抑制、および立ち上がり潜時14.0~18.0 msec (16.4±1.2 msec)、持続15.0~20.0 msec (16.7±2.8 msec)、最大振幅200 μVに及ぶ遅い興奮反応とそれに続く25.0~40.0 msec (32.0±5.6 msec)の放電抑制より構成されている。このものは吸息相に促進、吸息相に抑制され、過呼吸、すなわち動脈血炭酸ガス分圧の低い時は抑制され、橋-延髄間の脳幹切断により僅かではあるが促進され、連続刺激で頻度を高めると咳嗽様の呼吸パターンに移行するなど、呼吸の中核機構と密接な関係をもつ事を示す。

迷走神経求心性線維とその中枢への投射については、変性実験^{19)~22)}および電気刺激による誘発電位の研究^{23)~29)}がなされて来たが、前者では経シナプス性の経

路の追求が不可能であり、後者は順行性のみならず、逆行性の興奮伝導をも記録するものであり、呼吸機構に関与する延髄の反射中枢機構を解明するには十分なものとは言えない。変性実験によると、迷走神経求心性線維はシナプスを経ることなく延髄まで上行し同側の孤束核の中間および尾側領域に投射し²²⁾、Cajal核および対側の孤束核1/3にも投射している²¹⁾。迷走神経の電気刺激による延髄誘発電位(VMR)の研究では、Andersonら²⁷⁾は孤束核で潜時が1.6~1.8 msec、Cajal核で3.3~4.8 msecの反応を記録し、これらは幾つもの峰をもち、種々の太さの線維群により、また一次性的および二次性的の電位よりなるとした。彼らはまた疑核より潜時が1.0 msecの反応を記録し、これは逆行性の電位であるとした。本研究でのVMRの立ち上がり潜時は孤束核を含む背内側群で1.4~5.0 msec (2.8±1.1 msec)、疑核を含む腹外側群で1.0~1.8 msec (1.4±0.3 msec)そして腹内側群で2.7~3.5 msec (3.2±0.3 msec)である。

迷走神経求心性線維の伝導速度について、0.95, 15, 17, 66 m/sec (Middletonら²³⁾、12, 18.5, 80 m/sec (Heinbecker)²⁴⁾、2~60 m/sec (Paintal)²⁶⁾等の報告がある。Andersonら²⁷⁾は孤束核内誘発電位の潜時から8, 13, 50 m/secの数値を得ている。迷走神経の一枝である反回神経への遠心性線維の伝導速度は30~70 m/sec (Porter)²⁸⁾とされている。本研究で得られた各VMRの立ち上がり潜時と伝導距離より単純に迷走神経線維の最高伝導速度を求めると、背内側群(孤束核)より16~57 m/sec、腹外側群(疑核)より44~80 m/secそして腹内側群より20~30 m/secが得られた。Biscoeら³⁰⁾は舌咽および迷走神経の刺激により、gigantocellular nucleus内に誘発単位発射を起こすニューロンを得た。この部位は本研究の腹内側群に相当するものであり、孤束核より網様体に投射されたtrans-synapticの反応と思われる。

VPRは吸息相に促進され、Bergerら³¹⁾は吸息相には頸髄の横膈神経運動ニューロンが過分極の状態にあり、この部位で一種のgatingをつくるとし、また宮森³²⁾は上部頸髄刺激による横膈神経の誘発電位は吸息相には抑制されることを見た。一方、Eulerら³³⁾は孤束近傍の吸息性ニューロンは吸息相および吸息初期に迷走神経刺激に対して反応性が低いことを見た。本研究において過呼吸およびバルビタール剤による深麻酔ではVPRが抑制された事実は、VPRに延髄呼吸中枢の興奮度の関与が大きいことを示唆する。延髄呼吸性ニューロンの放電は吸気中の炭酸ガスの過剰により促進され、過呼吸により減弱または消失する³⁴⁾。麻酔の呼吸性ニューロンに及ぼす影響についての研究は多く、麻酔により

延髄網様体内の呼吸リズムと共に発射する呼吸性ニューロンの数が減少し^{34)~38)}, ペントバルビタール 1~3 mg/kg 静注にて安定度の低い呼吸性ニューロンの自発発射が 30~60 分間可逆的に停止する^{34),36)}. 多くのシナプスを介した反応ほど, 麻酔下による遮断を受け易く^{39),40)}, 迷走神経刺激の呼吸に対する頻度効果も少量 (5 mg/kg 以下) のペントバルビタールの適用にて 61~90 分間消失する^{34),35)}.

延髄の電気刺激により呼吸の中樞機構を検索した実験は数多い. 延髄電気刺激により, Pitts ら^{41),42)}, Brookhalt⁴³⁾, Borison⁴⁾, Bach⁴⁴⁾, Liljestrand^{45),46)}, Wang ら⁶⁾は呼吸パターンの変化を捉え, Pitts^{47),48)}, Gill ら⁴⁹⁾は横隔神経およびその起始核から誘発反応を記録し, Borison^{4),50)}は孤束核・前庭神経脊髄路およびその核と近傍の延髄外側網様体の電気刺激により痙攣性の呼吸が出現する事を見, その一部に嘔吐中枢を同定した. Yamamoto⁵⁾は延髄の三叉神経脊髄路核, 孤束核およびその近傍の網様体の電気刺激が横隔筋および腹筋の痙攣性収縮を誘発する事を認め, この現象は咳嗽反射に関係するものと主張した. 本研究においては, 孤束核の尾側 2/3 と Cajal 核の吸息期電気刺激により横隔神経に VPR より潜時が 2.2~2.8 msec (2.6±0.2 msec) 短いのみで波形が VPR に酷似する反応 (MPR-A) が得られた. この部位の VMR の潜時と MPR-A のその和は概ね VPR のそれに等しく, しかも MPR-A が吸息期に促進される事実は, VPR の反射弓の一部をなすことを示唆する.

VPR は上位脳の影響を受け, 上丘一下丘間の切截により振幅が僅かに増大し, 橋—延髄接合部の切截では 35~45% 増大した. したがってこの反射中枢は延髄にあり, それより上位の脳はむしろ抑制的に働くと言える. 類似する現象は骨盤神経—腹圧反射に認められる. Yamamoto ら^{5),51)}は骨盤神経の求心系の刺激は腹筋と横隔筋の収縮による腹圧亢進を来し, その中枢は延髄にあり, 灰白質側端より, 上位の脳幹は, この反応に抑制的に働くことを証明した. 大脳皮質の影響については, 浜辺²⁹⁾はネコを用い, 大脳体性感覚運動野の電気刺激にて孤束核ニューロン 41 個のうち, 迷走神経刺激による誘発単位発射が抑制されたものは 46.3%, 不変のものは 53.7% であり, 促進されたものはなかったと報告している. Pitts ら^{41),42)}はネコの延髄を電気刺激し, 吸息性の反応を生ずる部位と呼息性の反応を生ずる部位があるとして, 前者は主として下オリブ核の吻側 4/5 を覆う腹側網様体にあり, その背側の網様体は呼息性反応を生じ, したがって吸息および呼息中枢が分離して局在し, 彼の言う吸息中枢を吸息時に電気刺激すると, 横隔神経に立ち上がり潜時 3~5 msec,

持続 10~20 msec の誘発反応とそれに続く 100 msec の自発放電の抑制が起こり, 呼息時では閾値が高まり, しかも潜時が 6~9 msec に延長するとした. 前者は本研究における延髄腹側網様体の反応 (MPR-A) に相当する. しかし, Brookhalt⁴³⁾, Bach⁴⁴⁾および Liljestrand^{45),46)}は延髄において吸息中枢と呼息中枢を解剖学的に分離できないとしている. 延髄には吸息性および呼息性ニューロン群が分離して存在するとする報告^{52)~54)}があるのに対し, 両者が混在すると主張するもの^{55)~57)}もあるが, 本研究の結果からは両群の分離は認められず, 1 つの箇所より同時に吸息性および呼息性の 2 個のニューロンを記録した事さえある.

Hering - Breuer の反射⁵⁸⁾および呼吸に対する迷走神経刺激の頻度効果¹¹⁾の発現の中樞機序の解明を目的として, 迷走神経電気刺激に対する延髄の呼吸性ニューロンの活動変化についての実験がなされている^{59)~61)}. Fukuhara ら⁵⁹⁾は低頻度・高頻度のいずれの頻度の刺激でも促進される吸息性ニューロンを報告し, Nakayama ら⁶⁰⁾は低頻度刺激で抑制される吸息性ニューロンを報告している. 島田ら⁶¹⁾は吸息性ニューロンであって吸息相では迷走神経刺激が常に抑制的に働くのに, 呼息相ではかわって一過性に促進的に働くのを見た. 本研究においては迷走神経刺激に対する反応を検索し得た吸息性ニューロンの 20 個のうち 16 個は単一刺激によって一過性に, 連続刺激によっては持続的に抑制された. これらは, また, 呼息相の刺激によって促進効果を示すこともなかった.

孤束核近傍に迷走神経刺激に対して潜時が 2.1~3.0 msec の誘発単位発射を生ずる吸息性ニューロンが得られている^{33),59),61)}. 本研究でも同様の吸息性ニューロン 4 個を記録し, その潜時は 3.2~6.0 msec (平均 4.4 msec) であった. これらの吸息性ニューロンの局在は孤束核の腹外側部であり, これらは Mitchel ら⁶²⁾より提称された dorsal respiratory group (以下 DRG と略) に属する. Baumgarten ら⁶³⁾は孤束核の腹外側部の網様体の吸息性ニューロンのうち, 肺膨脹により横隔神経運動ニューロンと共に抑制されるもの (R_{α} ニューロン) と反対に発射の促進を来すもの (R_{β} ニューロン) を得, 前者は後者を興奮させ後者により抑制を受けるとした. Berger⁶⁴⁾は DRG に属する 200 個のニューロンのうち, 吸息性のものは 157 個, さらにそのうちの 123 個は R_{α} および R_{β} に属し, その 80% のものは脊髄に投射し, また上述の吸息性ニューロンの 58% は同側の上咽頭神経の高頻度の刺激に応ずるものであることを見た. この結果から彼は DRG ニューロンのあるものは, 上咽頭神経—同側 DRG—対側横隔神経運動ニューロンの 2 シナプス性回路の一部をなすものとした.

Euler ら³³⁾はネコ頸髄の前側索を刺激し、対側の孤束核より 0.9~2.0 msec の誘発反応を記録した。Cohen ら³⁴⁾は DRG の吸息性ニューロンと横隔神経の発射の相関をコンピュータ解析 (cross correlation analysis) により両者の伝導時間は 1.5~2.4 msec である事を見た。

一方、Torvik³⁵⁾は子ネコ脊髄切截による逆行性変性を検索し、孤束核 (magnocellular division) より対側の側索を下りし大部分は胸髄に終わる経路を証明した。これらの事実は孤束核より直接あるいは乏シナプス性に横隔神経に終わる経路の存在を示す。

本研究において背側群の刺激による反応 (MPR - A) は VPR より VMR の潜時を減じたものに相当し、この部位は VPR の経路の途中である事を示す。VPR と MPR - A 共に早い反応と遅い反応より成るが、早い反応は前述の乏シナプス性の経路によるものと思われる。しかし、この反応は極めて小さく加算法によらねば証明され難い程度のものである。Pitts らの主張する吸息中枢は本研究における腹内側群に相当するものと思われる。迷走神経刺激に対する、この部位の反応の潜時は長く、この部の刺激による横隔神経の反応は著しく短い。したがって、迷走神経より孤束核を介して腹内側群に到る経路は多シナプス性のものが推定され、これに呼吸性の網様体内回路網が関与すると思われる。

以上より、VPR の延髄-横隔神経下行路には孤束核より直接または乏シナプス性に頸髄横隔神経運動ニューロンへ下行するものが存在しても、それは VPR の発生機構の中では小部分を占めるにすぎず、大部分は網様体の呼吸性回路網を通して多シナプス性に横隔神経に到るものと推定される。

結 論

1) 浅麻酔非動化ネコの頸部迷走神経中枢端を電気刺激すると、単一刺激時、吸息相にのみ、横隔神経に誘発反応 (VPR) が得られ、この反応は刺激頻度を高めると waxing and waning の形をとって漸増し、20~50 Hz の連続刺激では咳嗽様放電パターンを生じた。50 Hz 以上の刺激では吸息性放電の抑制効果がみられた。

2) VPR は小さな短潜時 (4.2~7.0 msec) 興奮反応と大きな長潜時 (14.0~18.0 msec) のものおよびこれに続く自発放電の抑制 (25.0~40.0 msec) より構成され、過呼吸による低炭酸ガス状態およびバルビタール剤で抑制された。

3) 上位脳幹切截後、VPR の振幅の増大が認められた。

4) 迷走神経の電気刺激に対して延髄より反応の得

られる部位は以下の 3 群に分けられた。i) 背内側群：同側の孤束核尾側 2/3 と対側の尾側 1/3 および Cajal 核、潜時；1.4~5.0 msec. ii) 腹外側群：同側の疑核近傍、潜時；1.0~1.8 msec. iii) 腹内側群：同側の Gigantocellular nucleus 近傍の腹内側網様体、潜時；2.7~3.5 msec, 持続；4.6~12.3 msec.

5) 両側の孤束核尾側 2/3 と Cajal 核の刺激により、横隔神経に VPR と波形が酷似するが、潜時がこれより短い誘発反応 (MPR - A) が得られ、腹外側 (疑核) および腹内側群 (広汎な腹内側網様体) 刺激により VPR および MPR - A 各々の短潜時より僅かに短い横隔神経の誘発反応 (MPR - B) が得られた。

6) 呼吸性ニューロンは背側群、腹内側群および腹外側群のみならず網様体に広く得られた。このうち、孤束核の腹外側近傍の網様体に局在し、迷走神経により誘発単位発射を生ずる吸息性ニューロンが得られた。

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伊藤治英講師をはじめ教室員の皆様に深く感謝致します。

文 献

- 1) Cambell, E. J. M., Dinnick, O. P. & Howell, J. B. L.: The immediate effects of elastic leads on the breathing of man. *J. Physiol.*, **156**, 260 - 273 (1961).
- 2) Calma, I.: The reflex activity of the respiratory center. *J. Physiol.*, **117**, 9 - 21 (1952).
- 3) Yamamoto, S.: Reflex discharges in phrenic and abdominal muscle nerves to vagal afferent nerve stimulation. *Exptl. Neurol.*, **13**, 402 - 417 (1965).
- 4) Borison, H. L.: Electrical stimulation of the neural mechanism regulating spasmodic respiratory acts in the cat. *Am. J. Physiol.*, **154**, 55 - 62 (1948).
- 5) Yamamoto, S. & Araki, K.: Intra - abdominal pressure response to medullary stimulation in cats. *Exptl. Neurol.*, **5**, 110 - 119 (1962).
- 6) Wang, S. C. & Ngai, S. H.: Respiration coordinating mechanism of the brain - stem. A new controversial points. *Ann. N. Y. Science.*, **109**, 550 - 560 (1963).
- 7) Baumgarten, R. von & Kanzow, E.: The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch.*

- ital. Biol., 96, 361 - 373 (1958).
- 8) 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).
- 9) 羽場勝彦: 猫の下位脳幹定位脳坐標図, 十全医会誌, 87, 135 - 183 (1978).
- 10) Wyss, O. A. M.: Reizphysiologische Analyse des afferenten Lungen - vagus. Pflugers Arch. ges. Physiol., 242, 251 - 233 (1939).
- 11) Wyss, O. A. M.: The part played by the lungs in the reflex control of breathing. Helv. Physiol. Acta., 12, 26 - 35 (1954).
- 12) Boyd, T. E. & Maaske, C. A.: Vagal inhibition of inspiration and accompanying changes of respiratory rhythm. J. Neurophysiol., 2, 533 - 542 (1939).
- 13) Rice, H. V. & Joy, M. S.: Modification of respiratory movements by vagal stimulation. Am. J. Physiol., 149, 24 - 42 (1947).
- 14) Obenholzer, R. J. H., Ricci, G. & Steiner, F. A.: Vagale Atmungs - reflexe beim Meerschweinchen. Helv. Physiol. Acta., 13, 195 - 206 (1955).
- 15) Widdicombe, J. G.: Respiratory reflexes, p585 - 630, In W. O. Fenn & H. Rahn (ed.), Handbook of physiology, Section 3: Respiration, Vol. 1. American Physiological Society, Washington, D. C., 1964.
- 16) Schroeder, W.: Die Verwendung des Vagus-schlingenhundes für die Wertbestimmung hustenstillender Substanzen. Arch. Exp. Path. Pharmacol., 212, 433 - 439 (1951).
- 17) Berger, A. J. & Mitchell, R. A.: Lateralized phrenic nerve responses to stimulating respiratory afferents in the cat. Am. J. Physiol., 230, 1314 - 1320 (1976).
- 18) Nail, B. S., Strrling, G. M. & Widdicombe, J. G.: Patterns of spontaneous and reflexly - induced activity in phrenic and intercostal motoneurons. Exp. Brain Res., 15, 318 - 322 (1972).
- 19) DuBois, F. S. & Foley, J. O.: Experimental studies on the vagus and spinal accessory nerves in the cat. The Anatomical Record, 64, 285 - 307 (1936).
- 20) Ingran, W. R. & Dawkins, E. A.: The intramedullary course of afferent fibers of the vagus nerve in the cat. J. Comp. Neurol., 82, 157 - 168 (1945).
- 21) Kerr, F. W. L. & Rochester, M.: Facial, vagal and glosso - pharyngeal nerves in the cat. Arch. Neurol., 6, 264 - 281 (1962).
- 22) Cottle, M. K.: Degeneration studies of primary afferents of IX th and X th cranial nerves in the cat. J. Comp. Neurol., 122, 329 - 345 (1964).
- 23) Middleton, S., Middleton, H. H. & Grundfest, H.: Spike potentials and effects of mammalian vagus nerve. Am. J. Physiol., 162, 545 - 552 (1950).
- 24) Heinbecker, P.: The potential analysis of the turtle and cat sympathetic and vagus nerve trunks. Am. J. Physiol., 93, 284 - 306 (1930).
- 25) Lam, R. L. & Tyler, H. R.: Electrical responses evoked in the visceral afferent nucleus of the rabbit by vagal stimulation. J. Comp. Neurol., 97, 21-36 (1952).
- 26) Paintal, A. S.: The conduction velocities of respiratory and cardiovascular afferent fibers in the vagus nerve. J. Physiol., 121, 341 - 359 (1953).
- 27) Anderson, F. D. & Berry, C. M.: An oscillographic study of the central pathways of the vagus nerve in the cat. J. Comp. Neurol., 106, 163 - 181 (1956).
- 28) Porter, R.: Unit responses evoked in the medulla oblongata by vagus nerve stimulation. J. Physiol., 168, 717 - 735 (1963).
- 29) 浜辺昇: 迷走神経の求心性機構に関する研究. ことにその中枢性制御機構について, 十全医会誌, 74, 91 - 120 (1966).
- 30) Biscoe, T. J. & Sampson, S. R.: Responses of cells in the brainstem of the cat to stimulation of the sinus, glossopharyngeal, aortic and superior laryngeal nerves. J. Physiol., 209, 369 - 373 (1970).
- 31) Berger, A. J. & Mitchell, R. A.: Respiratory gating of phrenic motoneuron response to superior laryngeal nerve stimulation. Brain Res., 157, 381 - 384 (1978).
- 32) 宮森正郎: 迷走神経—横隔神経反射の頸髄内経路, 十全医会誌, 91, 165 - 176 (1982).
- 33) Euler, C. von, Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat.: Vagal input, spinal connection and morphological identification. Brain Res., 61, 1 - 22 (1973).
- 34) 福原武彦: 呼吸性ニューロンの迷走神経求心性刺激応答に及ぼす Pentobarbital の影響, 日本薬理誌, 66, 99 § - 100 § (1970).

- 35) 福原武彦: 呼吸反射. 臨床生理, 1, 98 - 109 (1977).
- 36) Hukuhara, T. Jr: Neuronal organization of the central respiratory mechanisms in the brain - stem of the cat. *Acta Neurobiol. Exp.*, 33, 219 - 244 (1973).
- 37) Bianch, A. L. & Barillot, J. C.: Effects of anesthesia on activity patterns of respiratory neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 99, 17 - 22 (1977).
- 38) Hugelin, A.: Regional effects of nembotal anesthesia on brainstem respiratory neurons. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 99, 5 - 15 (1977).
- 39) French, J. D., Verzenno, M. & Magoun, H. W.: A neural basis of the anesthetic state. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 69, 519 - 529 (1953).
- 40) Yamamoto, S & Schaepfi, U.: Effects of pentotal on neural activity in somatosensory cortex and brain - stem in cat. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 13, 254 - 256 (1961).
- 41) 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).
- 42) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: Interrelation of the respiratory centers in the cat. *Am. J. Physiol.*, 126, 689 - 707 (1939b).
- 43) Brookhalt, J. M.: The respiratory effects of localized faradic stimulation of the medulla oblongata. *Az. J. Physiol.*, 129, 709 - 723 (1940).
- 44) Bach, L. M. N.: Relationship between bulbar respiratory, vasomotor and somatic facilitatory and inhibitory areas. *Am. J. Physiol.*, 171, 417 - 435 (1952).
- 45) Liljestrand, Å.: Respiratory reactions from elicited from medulla oblongata of the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 29, suppl 106, 321 - 393 (1953).
- 46) Liljestrand, Å.: Neural control of respiration. *Physiol. Rev.*, 38, 691 - 708 (1958).
- 47) Pitts, R. F.: Excitation and inhibition of phrenic motor neurons. *J. Neurophysiol.*, 5, 75 - 88 (1942).
- 48) Pitts, R. F.: The basis for repetitive activity in phrenic motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 6, 439 - 454 (1943).
- 49) Gill, P. K. & Kuno, M.: Excitatory and inhibitory actions on phrenic motoneurons. *J. Physiol.*, 168, 274 - 289 (1963).
- 50) Borison, H. L. & Wnng, S. C.: Functional localization of central coordinating mechanism for emesis in cats. *J. Neurophysiol.*, 12, 305 - 313 (1949).
- 51) Yamamoto, S.: Effects of visceral and somatic afferent nerve stimulation on intra - abdominal pressure reflex of pelvic nerve origin. *Exptl. Neurol.*, 9, 114 - 126 (1964).
- 52) Woldring, S.: & Dirken, M. N. J.: Site and extension of bulbar respiratory center. *J. Neurophysiol.*, 14, 227 - 241 (1951).
- 53) Baumgarten, R. von, Baumgarten, A. von & Schaefer, K. P.: Beitrag zur Lokalisationsfrage bulboreticularer respiratorischer Neurone der Katze. *Pflugers Arch. ges. Physiol.* 264, 217 - 227 (1957).
- 54) Haber, E., Kohn, K. W., Ngai, S. H., Holady, D. A. & Wnng, S. C.: Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblongata of the cat: A new location of the expiratory center. *Am. J. Physiol.*, 190, 350 - 355 (1957).
- 55) Amoroso, E. C., Bainbridge, J. G., Bell, F. R., Lawn, A. M. & Rosenberg, H.: Central respiratory spike potentials. *Nature*, 167, 603 - 604 (1951).
- 56) Hukuhara, T., Nakayama, S. & Okada, H.: Action potentials in the normal respiratory centers and its centrifugal pathways in the medulla oblongata and spinal cord. *Jap. J. Physiol.*, 4, 145 - 153 (1954).
- 57) Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.: Localization and patterns of discharge of respiratory neurones in brainstem of cat. *J. Neurophysiol.*, 23, 2 - 13 (1960).
- 58) Hering, E. & Breurr, J.: Die Selbsteurng der Athmung durch den Nervus vagus. *Sitzber. Akad. Wiss.*, 57, 672 - 677 (1868).
- 59) Hukuhara, T., Okada, H. & Nakayama, S.: On the vagus - respiratory reflex. *Jap. J. Physiol.*, 6, 87 - 97 (1956).
- 60) Nakayama, T. & Hori, T.: Response of medullary respiratory neurons to stimulation of the vagus. *Jap. J. Physiol.*, 14, 147 - 154 (1964).
- 61) 島田久八郎・川崎了二: 延髄呼吸性ニューロンに対する迷走神経刺激効果について. *新潟医学会誌*, 80, 536 - 541 (1966).
- 62) Mitchell, R. A. & Berger, A. J.: Neural

regulation of respiration. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **111**, 206 - 224 (1975).

63) **Baumgarten, R. von**: Koordinationsformen einzelner Ganglionzellen der rhombencephalon Atemzentren. *Pflugers Arch. ges. Physiol.*, **262**, 573-594 (1956).

64) **Berger, A. J.**: Dorsal respiratory group neurons in the medulla of cat.: Spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal

nerve stimulation. *Brain Res.*, **135**, 231 - 254 (1977).

65) **Cohen, M. I., Piercey, M. F., Gootman, P. M. & Wolotsky, P.**: Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic motoneurons as revealed by crosscorrelation. *Brain Res.*, **81**, 319 - 324 (1974).

66) **Torvik, A.**: The spinal projection from the nucleus of the solitary tract. An experimental study in the cat. *J. Anat.*, **91**, 314 - 322 (1957).

Study on Vago-Phrenic Reflex - Central Neural Mechanism Kiyonobu Ikeda, Department of Neurosurgery (Director: S. Yamamoto), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. Juzen Med. Soc., **91**, 1007—1022 (1982)

Key words: Vago-phrenic reflex, Vago-phrenic response, Vago-medullary response, Medullo-phrenic response, Solitary nucleus.

Abstract

The central mechanism of the vago-phrenic reflex was studied in cats. The animals were anesthetized with thiamylal sodium and immobilized with gallamine under artificial respiration. Phrenic response to vagal stimulation (vago-phrenic response: VPR), medullary response to vagal stimulation (vago-medullary response: VMR) and phrenic response to medullary stimulation (medullo-phrenic response: MPR) were recorded in an averaged and continuous fashion. Medullary neurons firing synchronously with respiration and those responding to vagal stimulation were also explored. VPR seen in the inspiratory phase was composed of three components; a short latency response with low amplitude (4.2-7.0 msec, 50 μ V), a long latency response with high amplitude (14.0-18.0 msec, 150 μ V) and a suppression of spontaneous discharges lasting for 25.0-40.0 msec. As the frequency of the stimulation was increased, the waxing and waning of VPR was produced at 5-10 Hz, developing to a cough-like pattern at 20-50 Hz. VPR was suppressed in the expiratory phase and hyperventilatory hypocapnea. The transection of the brain-stem at the level of ponto-medullary junction facilitated VPR. VMR was obtained at the following recording locations, the dorsomedial group (caudal 2/3 of the ipsilateral solitary tract and nucleus), the ventrolateral group (neighboring reticular formation to ambiguous nucleus) and the ventromedial group (ventromedial reticular formation). Phrenic response evoked by the stimulation to the dorsomedial group (medullo-phrenic response: MPR) resembled VPR in waveform but showed a slightly shorter latency (about 2.6 msec) than that of VPR. MPR induced from both the ventrolateral and ventromedial groups was assumed to correspond to a short latency component of VPR. Respiratory neurons were distributed diffusely in the three above-mentioned groups, whereas the neurons driven by vagal stimulation were found to be

restricted to the dorsolateral portion near the solitary nucleus. The results indicate that the dorsal group of the medulla received afferent inflows from the vagal nerve and played a role in integration, constituting a relay nucleus of oligosynaptic pathways. The reticular formation of the medulla seems to be responsible for wide integration of the vago-phrenic reflex, and the ventral group is likely to be a major portion responsible for efferents of the reflex activity.