

# 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

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/2297/8964">http://hdl.handle.net/2297/8964</a>

## 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

金沢大学大学院医学研究科脳神経外科学講座（主任：山本信二郎教授）

大 西 寛 明

（昭和57年1月9日受付）

本論文の要旨は、第34回日本自律神経学会総会（東京、1981）において発表した。

橋吻側部の呼吸調節中枢の呼吸に及ぼす影響について検索する為、ネコの橋吻側背外側部を電気刺激して横隔神経の自発放電及び延髄呼吸性ニューロンの変化を観察した。Nucleus parabrachialis（以下NPBと略）を連続刺激（2-5 V, 10-100 Hz）すると横隔神経の自発放電の周期の短縮と発射の増大が出現した。99単位の延髄呼吸性ニューロン（吸息性52単位、呼息性30単位、phase spanning型17単位）を孤束核、疑核及び後疑核の近傍より記録した。NPBの連続刺激により吸息性51単位、呼息性29単位、phase spanning型ニューロン12単位の計92単位が呼吸周期の促進に同期して群発を示した。刺激による横隔神経の自発放電の増大に相関して、これらの吸息性ニューロン51単位のうち7単位が単位発射の増加を、呼息性ニューロン29単位のうち6単位が単位発射の減少をきたした。99単位のうち残りの7単位のニューロンはphase spanning型5単位、吸息性及び呼息性の各々1単位よりなり、これらは吸息期、呼息期に関わらずNPB刺激のショックにตอบสนองして誘発々射を生じた。同側のNPB刺激に5単位、対側刺激に1単位、両側に1単位のニューロンが応答し、潜時は5単位が3-7 msecで他の2単位は15 msec及び22 msecであった。以上の結果より、呼吸のリズムは橋、延髄の呼吸中枢の回路網によって形成され、両者の間にはシナプスあるいは線維による連絡が存在することが証明された。

**Key words** electrical stimulation, rostral dorsolateral pons, pneumotaxic center, phrenic discharges, bulbar respiratory neurons.

呼吸運動は生体の外環境のみならず内環境のさまざまな変化に反応する。一方、呼吸中枢は求心性入力の間与なしに内因性に呼吸リズムを形成し呼吸を調節する神経機構を持ち、それは脳幹に存在するとされている。

1923年 Lumsden<sup>1)</sup>はネコの脳幹切断実験により橋吻側部に呼吸調節中枢が存在し、聴条の高さの橋尾側部に存在する持続性吸息中枢の活動を周期的に中断することにより正常な呼吸リズムが形成されるとした。以来、呼吸リズムの発現には呼吸調節中枢を含む橋の存在が不可欠であるとする見解<sup>2)-5)</sup>と延髄のみで呼吸の自律性が保たれるとする見解<sup>6)-14)</sup>があり一致をみない。Cohen<sup>15)-17)</sup>、Bertrandら<sup>18)</sup>はネコを用いた詳細な電

気刺激実験、局所破壊実験より、呼吸調節中枢は橋吻側背外側部の nucleus parabrachialis（以下NPBと略）及びその近傍の網様体に存在し、延髄の呼吸中枢に作用して吸息から呼息、呼息から吸息への呼吸リズムの切り替えを促すとした。Bertrandら<sup>18)</sup>はNPB及びその近傍より呼吸性ニューロンの単位発射を記録し、吸息性ニューロン群は外側、呼息性ニューロン群は内側、吸息呼息両相にまたがって発射する phase spanning型ニューロン群は両者の間に分布しており、各ニューロンは回路網を形成して活動するとした。

延髄呼吸性ニューロンは孤束核を中心とする背内側群と疑核及び後疑核を中心とする腹外側群に大別される<sup>20)21)</sup>。Horseradish peroxidaseを用いた研究<sup>22)-24)</sup>に

Effects of Electrical Stimulation of the Rostral Dorsolateral Pons upon Phrenic Discharges and Bulbar Respiratory Neurons in Cats. **Hiroaki Ohnishi**, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto) School of Medicine, Kanazawa University.

より呼吸調節中枢とされる NPB と上述の 3 核との間の線維連絡の存在が証明されている。

本研究は、ネコ橋吻側背外側部（呼吸調節中枢）を電気的に刺激し横隔神経の自発放電及び延髄呼吸性ニューロンの変化について検索した。

### 材料及び方法

実験には、体重 2.4 - 4.7 kg の成ネコ 31 匹を使用した。ネプタール 30 mg/kg を静脈内注射し、静脈路を確保し、気管切開にて挿管して陽圧人工呼吸を行い、毎分換気回数を 33 回、1 回換気量を 7 ml/kg に設定した。手術創及び圧痛点には 1% リドカインを注射した。麻酔導入後はネプタールを追加せず、パンクロニウム・プロマイドあるいはガラミンの静脈内注射にて非動化とした。動物の頭部を眼窩下縁—外耳孔面を水平位より腹側へ 35° 傾斜した定位脳固定装置に固定し、延髄の定位脳座標<sup>24)</sup>を利用できるようにした。動物を仰臥位にし、右前胸部の胸鎖乳突筋前縁に沿った線状皮切を加えて右側の横隔神経を露出し、加温した流動パラフィンのプールの中で手術顕微鏡下に神経を鎖骨下動脈と交叉する部位まで剝離し結紮切断した。

肺伸展受容器からの求心性入力に迷走神経を介して脳幹の呼吸中枢のリズム形成に影響を与える<sup>26)27)</sup> レスピレーターを用いた非動化動物では迷走神経の存在により横隔神経の放電周期はレスピレーターの周期と一致することがある<sup>28)</sup>。この影響を除くため両側の迷走神経を切断した。創縫合し、動物を腹臥位にした後、第 7 頸椎の棘突起を定位脳の付属器具で固定した。後頭部正中より右 2 cm 外側にて正中に沿って線状皮切を加え、筋肉を切離し、結紮糸の付いた横隔神経を同定した。頭部から後頭部にかけて正中切開を加え、碎骨鉗子を用いて後頭下開頭を施行した。さらに小脳及び骨性テントの一部を除去し、下丘から延髄下部までを露出した。この操作により橋吻側部に直視下にて電極を垂直に刺入できる。露出した脳幹、横隔神経には体温 (37—38°C) に温めた流動パラフィンを置き冷却と乾燥を防いだ。室温を 27°C、湿度を 70% に保ち、動物は温水パッドにて直腸温 36—37°C に維持した。血圧は大腿動脈からトランスデューサー（日本光電、MP-4）を使用して測定した。

橋吻側部の電気刺激には外径 0.3 mm、内芯 0.1 mm で内芯の先端は外筒の先端より 0.5 mm 突出させたステンレス同心円電極を用い、アイソレーターを介した電気刺激装置（日本光電、SS-101J: SEN 1101）により 0.5 msec、1—7 V、1—200 Hz の矩形波電流を使用した。

横隔神経の自発放電の記録には白金双極電極を用い、

高入力インピーダンス前置増幅器（日本光電、AVZ-8）及び CR 増幅器（日本光電、RB-2）より増幅し、オッシロスコープ（日本光電、VC-9）にて観察した。延髄の呼吸性ニューロンの単位発射の記録には先端 1—2  $\mu$  の微小ガラス電極を用い、中に 3 M-NaCl あるいは fast green FCF で飽和した 2 M-NaCl を満たした。微小ガラス電極のインピーダンスは 4—10 M $\Omega$  であった。単位発射の記録はすべて単極誘導で行ない、不関電極を側頭筋に置いた。微小電極用増幅器（日本光電、MEZ-8101）及び高感度増幅器（日本光電、AVH-9）で増幅し、サウンドモニターを用いながらオッシロスコープ（日本光電、VC-9）で観察した。延髄呼吸性ニューロンの単位発射、横隔神経の自発放電、両者の放電の積分及び血圧の記録には直記式電磁オシログラフ（横河電機、Type 2901）あるいはジェット式インク書記録器（日本光電、RI-1108）を用い、必要に応じて磁気テープレコーダー（SONY、DER-3715）で記録した。増幅器の時定数は延髄呼吸性ニューロンの単位発射の記録には 0.01 秒、横隔神経の自発放電の記録には 0.3 秒、前二者の積分の記録には 2.0 秒とした。

延髄呼吸性ニューロンは孤束核<sup>29)</sup>、疑核<sup>30)</sup>、及び後疑核<sup>31)</sup>を中心とする網様体より多く記録される。このことを考慮して呼吸性ニューロンを門を中心として吻側 2 mm、尾側 2 mm の領野にわたり探索した。記録部位に関しては門を指標として下位脳幹定位脳座標<sup>29)</sup>を利用した。

橋吻側部の電気刺激実験において、呼吸促進、呼吸抑制反応を得られた部位で電極内芯を陰性とし 30  $\mu$ A の直流電流で 30 秒間通電した後、10% ホルマリンで固定し、凍結連続切片 (40  $\mu$ ) を作製し、ニッスル染色を行ない刺激部位を確認した。

## 成 績

### I 橋吻側部の電気刺激による横隔神経の自発放電の変化

#### 1. 刺激部位と呼吸反応

図 1 は、橋吻側部での電気刺激 (0.5 msec, 5 V, 50 Hz) の部位と横隔神経の自発放電の変化のパターンを示す。Nucleus parabrachialis (以下 NPB と略) 及びその近傍での刺激は横隔神経の自発放電の周期の短縮と発射の増大よりなる呼吸促進反応 (A) を引き起こした。一方、nucleus lemnisci lateralis 内側の網様体での刺激は放電周期の短縮と発射の減少 (B) を示した。呼吸促進反応を呈する NPB 及びその近傍は諸家<sup>17)18)</sup>の言う呼吸調節中枢と一致する。図 2 は、図 1-(A) の如き呼吸促進反応を呈したときの電極先端の位置を示

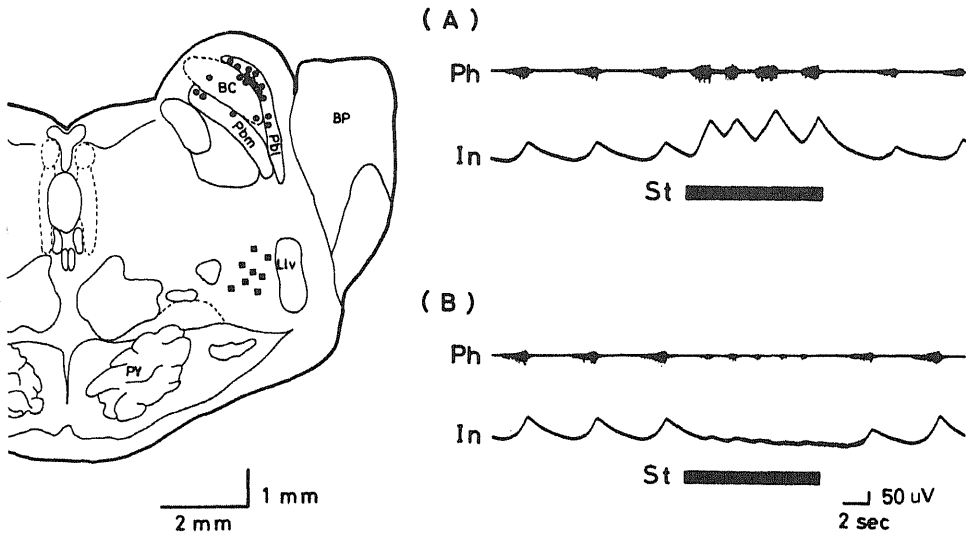


Fig. 1. Effects of repetitive stimulation of the rostral pons upon phrenic discharges. The stimulation of nucleus parabrachialis (NPB) and its adjacent area (circles) shortens respiratory cycles and increases phrenic discharges (A), while that of reticular formation medial to nucleus lemnisci lateralis (squares) reduces phrenic discharges (B). BP, brachium pontis; BC, brachium conjunctivum; Pbm, nucleus parabrachialis medialis; Pbl, nucleus parabrachialis lateralis; Llv, nucleus lemnisci lateralis ventralis; PY, tractus pyramidalis; Ph, phrenic discharges; In, integration of phrenic discharges; St, stimulation (0.5 msec, 5 V, rectangular waves and 50 Hz).

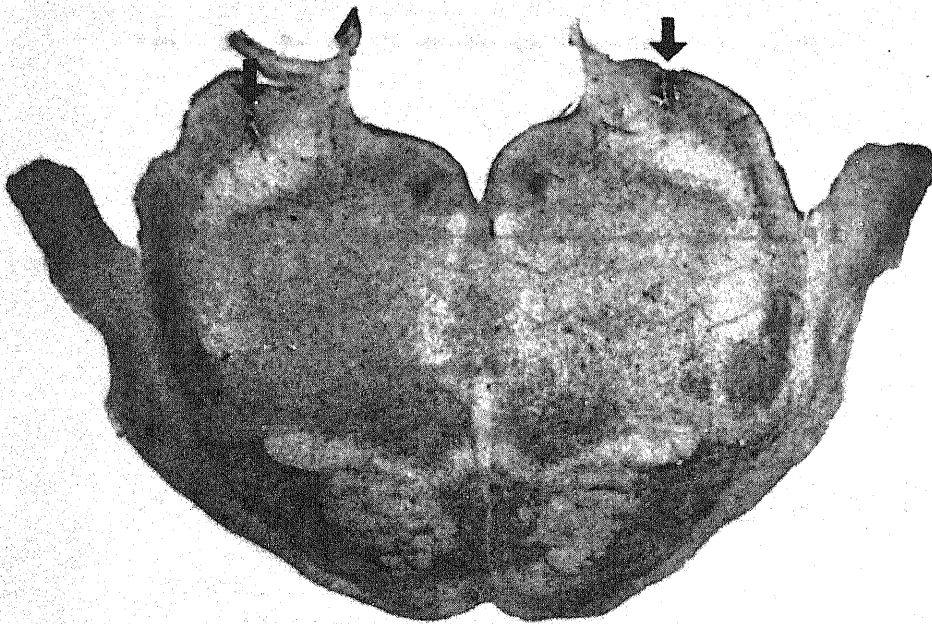


Fig. 2. A frozen section (40  $\mu$ m thickness) of the rostral pons stained with cresyl violet. Arrows show stimulation sites which produced respiratory acceleration. Those are situated in NPB.

し、それはNPBに存在する。

以下の実験は、常に呼吸促進反応を得ることのできるNPBに刺激部位を限定して検索を行なった。

## 2. 刺激のパラメーター

図3は、NPBの刺激の頻度を50 Hzとし刺激の強度を変えた場合の効果を示す。2 Vより横膈神経の自発放電の周期の短縮及び発射の増大を認め、5 Vにて最大の呼吸促進反応が得られ、6 V以上ではもはや反応の増強は認めなかった。図4は、刺激強度を5 Vとし頻度を変えた場合の効果を示す。10 Hzより呼吸促進反応は明らかとなり、50 Hz前後で横膈神経の自発放電の発射が最大となり周期の短縮を示した。100 Hzでは

spasmodicな呼吸パターンに相当する発射が出現し、200 Hzでは自発放電は抑制された。実験例によっては100 Hzでも呼吸促進反応を示したが、200 Hzでは抑制を示した。

## 3. 刺激時期と呼吸反応の変化

図5は、呼息期前期(A)、呼息期後期(B)及び吸息期(C)に1秒以下の短い刺激(5 V, 50 Hz)をNPBに与えたときの横膈神経の自発放電の変化を示す。呼息期前期での刺激は放電周期及び発射の頻度に影響を与えなかった。呼息期後期での刺激は呼息期の短縮による放電周期の短縮を引き起こすが、発射頻度は変化しなかった。吸息期の刺激は発射頻度の増大が著しい

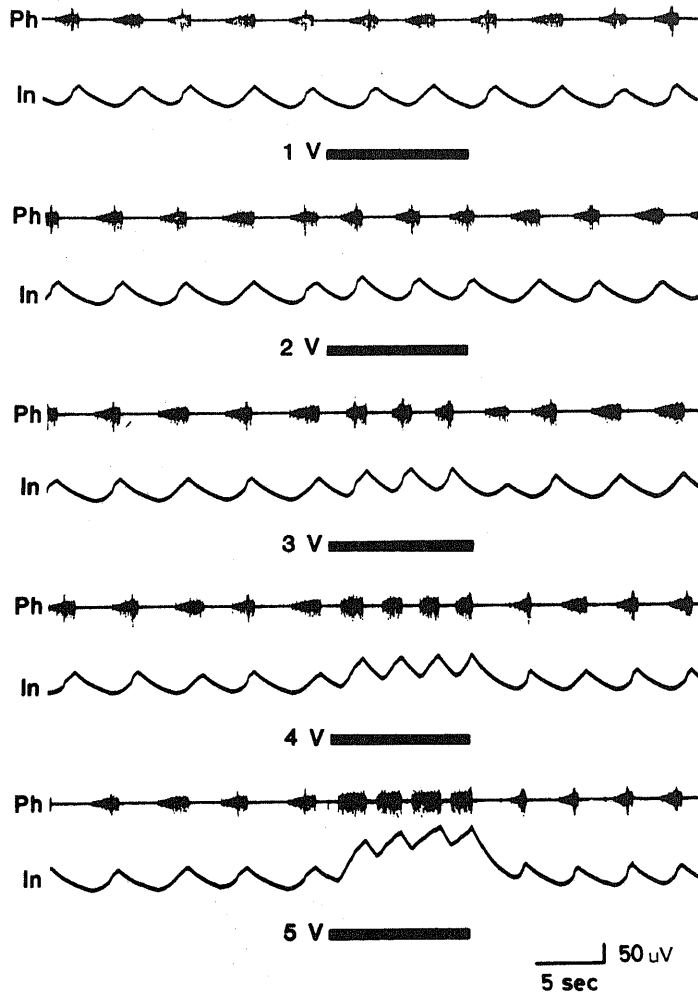


Fig. 3. Effects upon phrenic discharges by varying intensity of stimulation (50 Hz) of NPB. The stimulus threshold to accelerate the respiratory cycle is 2 V, and the supramaximal response is obtained by 5 V.

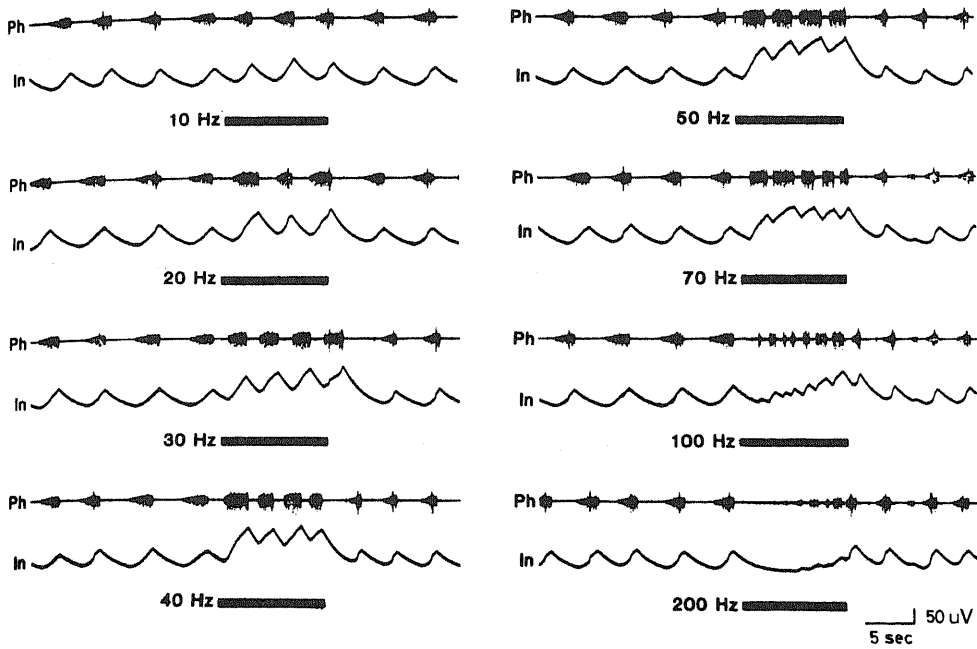


Fig. 4. Effects of phrenic discharges by varying frequency of stimulation (5 V) of NPB. Marked acceleration of phrenic discharges is produced by stimulation with 40 - 70 Hz.

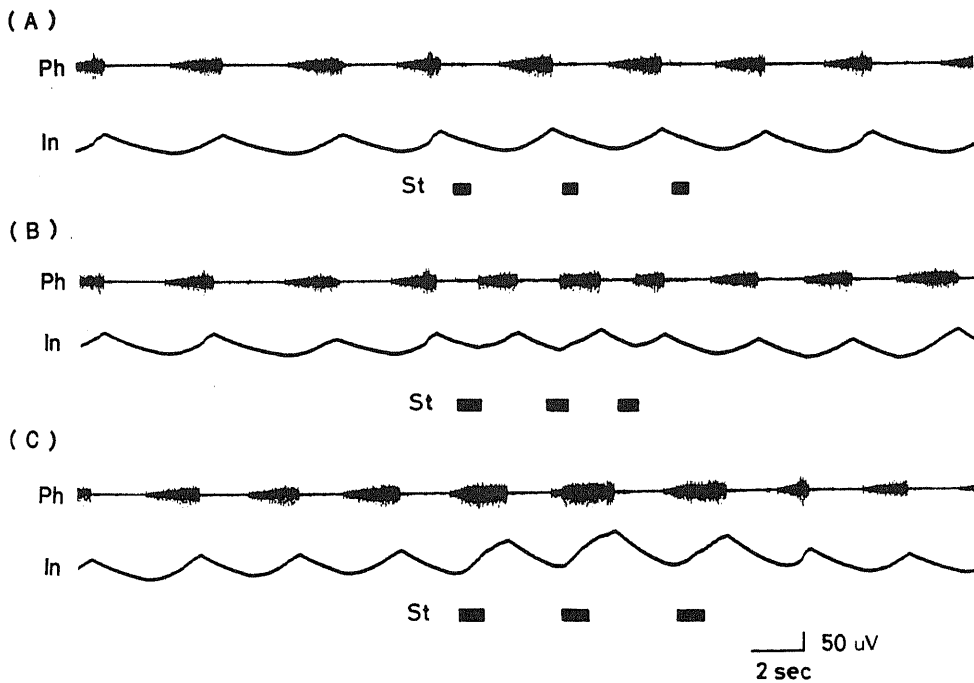


Fig. 5. Effects of NPB stimulation, applied in different respiratory phases, upon respiratory cycles and phrenic discharges. Stimulation delivered in the early expiratory phase causes no effects (A), while that in the late expiratory phase causes shortening of the phase (B) and that in the inspiratory phase increases phrenic discharges (C).

が、放電周期の短縮は軽度であった。

#### 4. 血圧との関係

図6は、NPB刺激(5 V, 50 Hz)による横膈神経の自発放電と血圧の変化を示す。呼吸促進反応は刺激

開始直後より出現し、刺激中止にて反応は直ちに停止した。一方、血圧は刺激開始2秒後より上昇を始め、5秒後に30 mmHgの上昇を示して最高に達した。刺激中止後より血圧は徐々に低下し、刺激中止後20秒にて

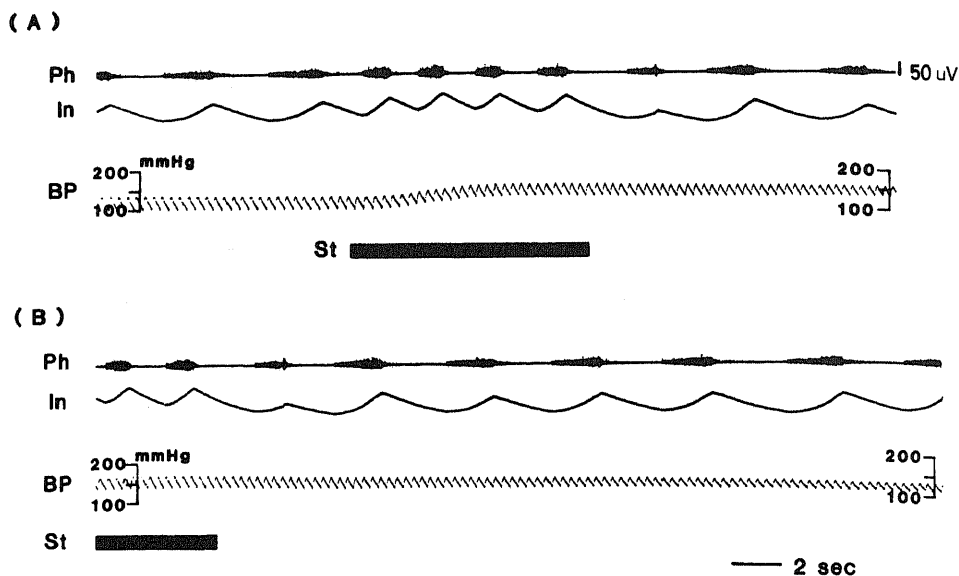


Fig. 6. Simultaneous recording of phrenic discharges (Ph and In) and arterial blood pressure (BP). (A) Respiratory acceleration precedes an elevation of arterial blood pressure following NPB stimulation (St). (B) After stopping stimulation, respiratory acceleration is immediately discontinued and arterial blood pressure drops slowly.

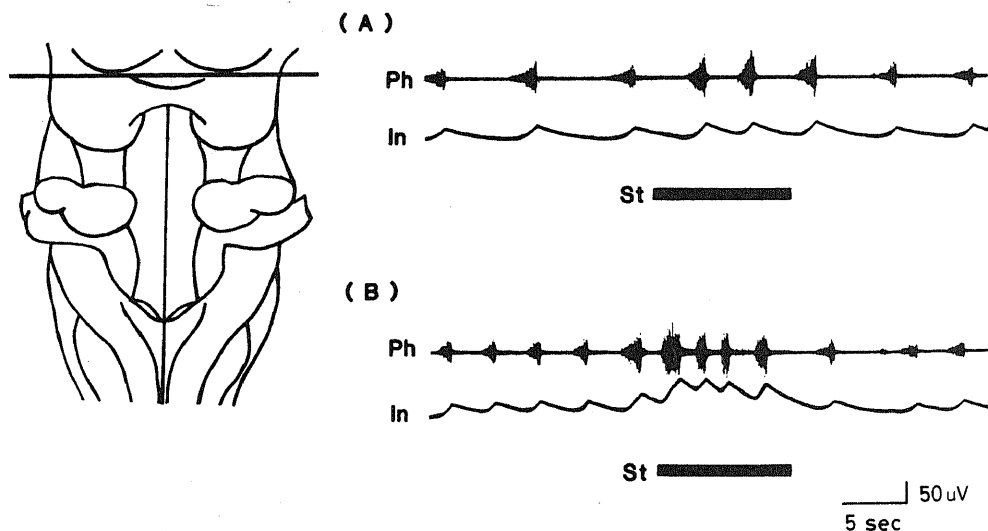


Fig. 7. Effects of decerebration upon respiratory response to NPB stimulation. Respiratory response is further accelerated by decerebration. Before (A) and after (B) decerebration.

刺激前の血圧に復した。

5. 除脳の影響

図7は、除脳前及び後におけるNPB刺激(5V, 50 Hz)による横隔神経の自発放電の変化を示す。除脳前のNPB刺激による呼吸促進反応(A)に比して、除脳後に同じ部位を刺激すると呼吸促進反応の著しい増強(B)が認められた。

II 延髄呼吸性ニューロンとNPB刺激効果

図8及び表1は、延髄から記録された呼吸性ニューロン133単位を示す。吸息性ニューロンは75単位、呼息性ニューロンは40単位、発射が吸息から呼息へまたがるphase spanning型ニューロンは14単位、呼息か

ら吸息へのphase spanning型ニューロンは4単位であった。これらのニューロンは孤束核、疑核、後疑核及びそれらの近傍の網様体より得られ、上記4種の型のニューロンは混在しており分布に特異性は見られなかった。

これらのニューロンのうち、長時間の記録に耐えNPB連続刺激の影響をみることのできた吸息性52単位、呼息性30単位、吸息から呼息へのphase spanning型13単位、呼息から吸息へのphase spanning型4単位の計99単位について検討した。

1. Rhythmic neurons

NPB刺激の有無に関わらず呼吸相に同期して変化す

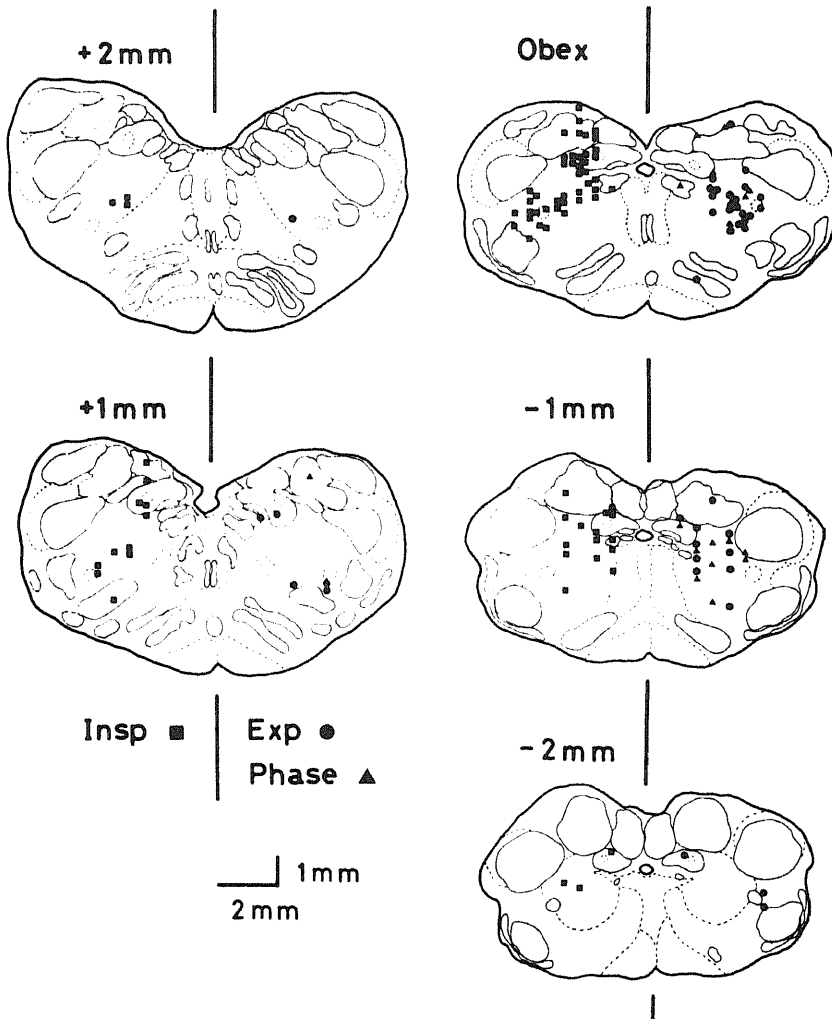


Fig. 8. Distribution of 133 bulbar respiratory neurons. Squares, 75 inspiratory neurons (Insp); circles, 40 expiratory neurons (Exp); triangles, 18 phase spanning neurons (Phase).



るニューロンである。かかるニューロンは吸息性 51 単位, 呼息性 29 単位, 吸息から呼息への phase spanning 型 8 単位, 呼息から吸息への phase spanning 型 4 単位の計 92 単位であった。

図 9-A は, NPB 刺激 (5 V, 10 H<sub>2</sub>) による吸息性ニューロンの変化の一例を示す。刺激による横膈神経の自発放電の周期の短縮と発射の増大に伴ないニューロンの単位発射の増加を生じ, 両者の活動に明らかな正の相関が認められた。図 9-B は, NPB 刺激 (5 V,

10 H<sub>2</sub>) 時の呼息性ニューロンの連続記録の一例であり, 刺激によりニューロンの発射の減少が認められた。Rhythmic neurons 92 単位のうち, 図 9-A の様に NPB 刺激により単位発射の増加を生じた吸息性ニューロンは 7 単位, 図 9-B の様に単位発射の減少を生じた呼息性ニューロンは 6 単位であった。phase spanning 型ニューロンを含む他の 79 単位のニューロンは NPB 連続刺激による呼吸周期の促進に同期して変動はするが, 単位発射の数は影響をうけなかった。

Table 1. Classification of bulbar respiratory neurons based on the pattern of responses by stimulation of NPB.

	Inspiratory neurons	Expiratory neurons	Phase spanning neurons		Total
			IE	EI	
Recorded	75	40	14	4	133
Examined	52	30	13	4	99
Rhythmic	51	29	8	4	92
Driven	1	1	5	0	7

IE: inspiratory-expiratory spanning neuron  
EI: expiratory-inspiratory spanning neuron

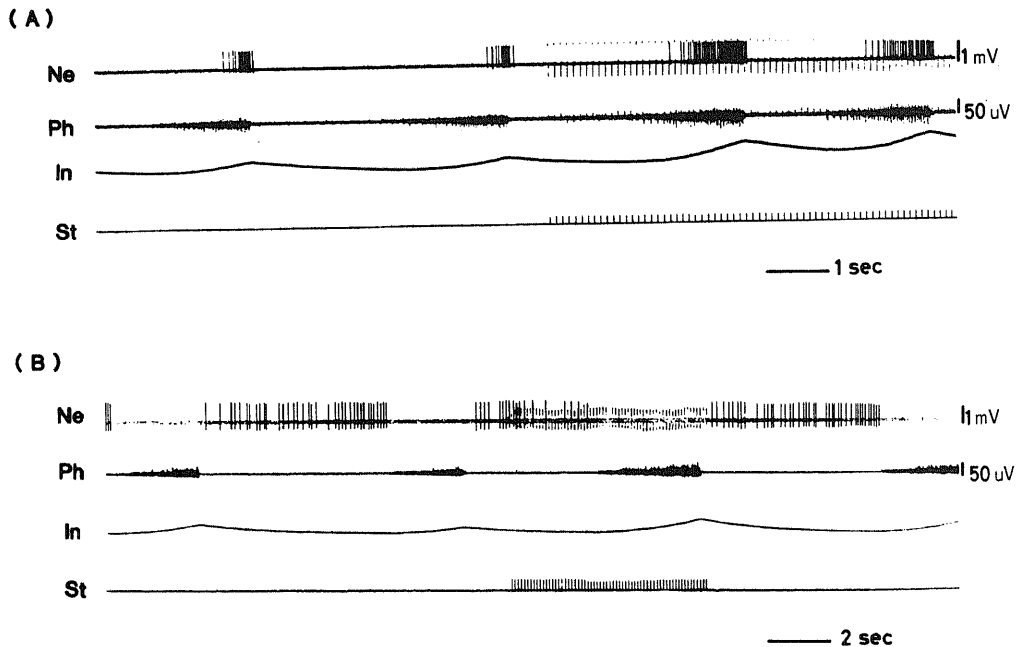


Fig. 9. Effects of NPB stimulation upon bulbar respiratory neurons. (A) Firing of the inspiratory neuron is increased by stimulation. (B) Firing of the expiratory neuron is decreased by stimulation. Ne, respiratory neuron discharges; Ph, phrenic discharges; In, integration of phrenic discharges; St, signals of NPB stimulation.

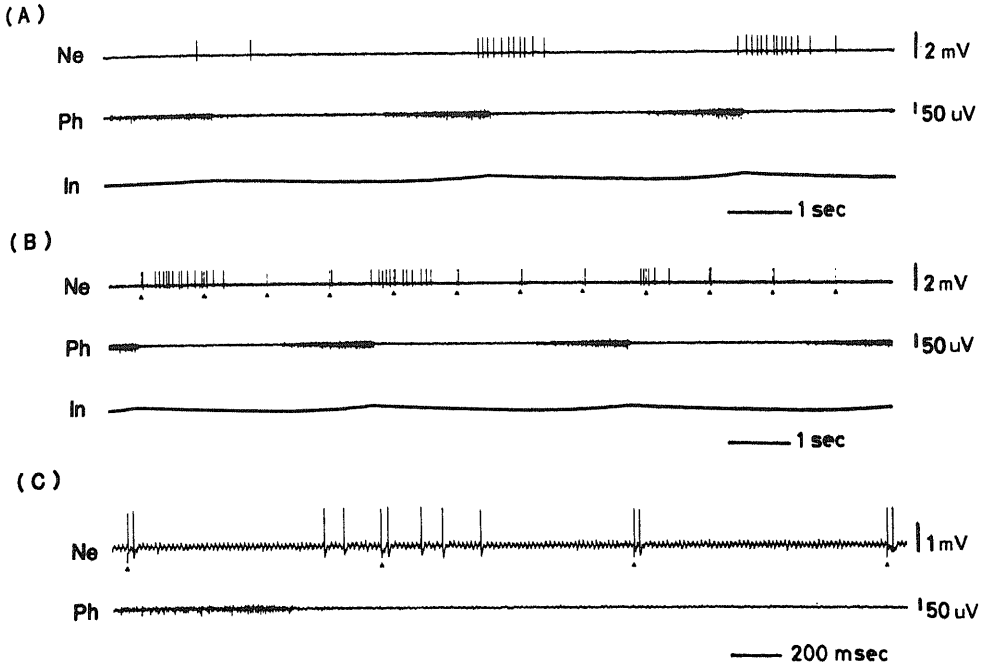


Fig. 10. A phase spanning neuron (cell No. 6 in Fig. 12), driven by NPB stimulation. The neuron discharges synchronously with inspiratory - expiratory phase (A), and responds to each stimulation (triangle) in both the inspiratory and expiratory phase (B). For (C), the tracing (B) is magnified in amplitude and in time.

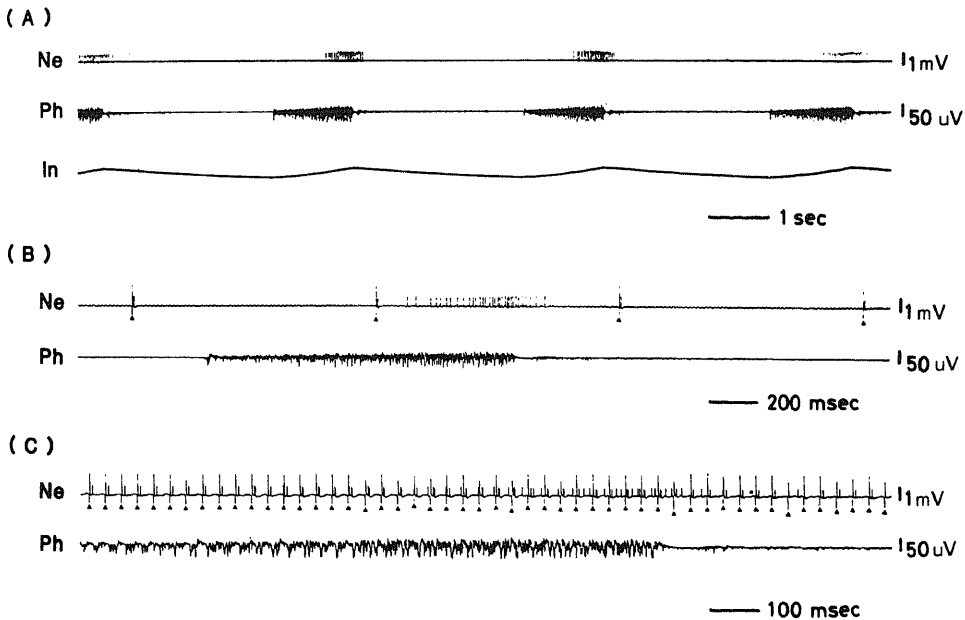


Fig. 11. A phase spanning neuron (cell No. 7 in Fig. 12), driven by NPB stimulation. The neuron discharges synchronously with inspiratory - expiratory phase (A). The stimulus frequency is 1  $H_z$  in (B) and 30  $H_z$  in (C). The unit responds to each stimulus (triangle), delivered in any respiratory phase.

## 2. Driven neurons

NPB 刺激により吸息期, 呼息期に関係なく一定の潜時で誘発々射を生じるニューロンは, 吸息性ニューロン 52 単位のうち 1 単位, 呼息性ニューロン 30 単位のうち 1 単位, 吸息から呼息への phase spanning 型ニューロン 13 単位のうち 5 単位の計 7 単位に認められた。

図 10 - A は, 孤束核近傍 (図 12 - B の点 6) より記録された吸息から呼息にかけて発射する phase spanning 型ニューロンの一例である。(B) は対側の NPB の 1 Hz 刺激に応じて吸息呼息両相にわたりニューロンが

誘発々射していることを示す。(C) は (B) を速送り, 増幅して記録したものであり, 刺激に続いてニューロンが誘発されており,  $21.6 \pm 1.3$  msec (平均潜時  $\pm$  標準偏差) の潜時であった。このニューロンは同側の NPB 刺激にも応答して誘発々射を生じ, 潜時は  $22.1 \pm 1.3$  msec であった。図 11 - A は, 孤束核近傍 (図 12 - B の点 7) より記録された吸息から呼息にかけて発射する phase spanning 型ニューロンを示し, 同側の NPB の 1 Hz 刺激 (B), 30 Hz 刺激 (C) に追従して誘発々射が認められた。このニューロンは同側の NPB 刺激にの

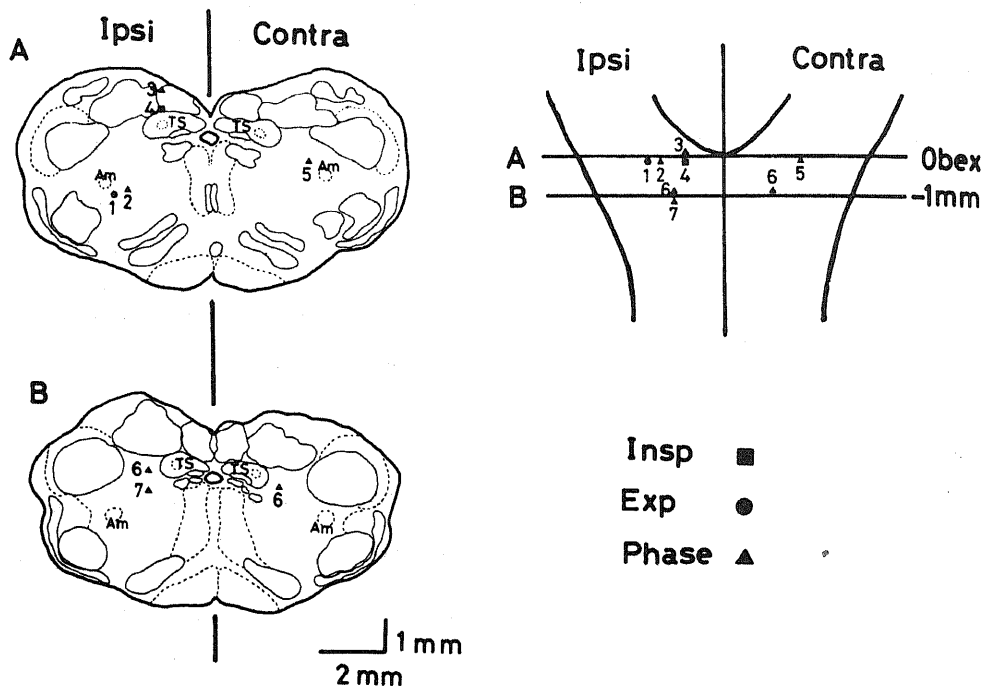


Fig. 12. Sites of respiratory neurons driven by NPB stimulation. The seven neurons driven are composed of five phase spanning, one inspiratory and one expiratory neurons. Five neurons respond to ipsilateral NPB stimulation, one to contralateral and one to bilateral. TS, nucleus tractus solitarius; Am, nucleus ambiguus.

Table 2. Respiratory neurons driven by stimulation of NPB.

neuron	stimulation	latency (Mean $\pm$ S.D.) msec
1. Expiratory	ipsilateral	4.9 - 6.9 (6.1 $\pm$ 0.8)
2. Phase spanning (IE)	ipsilateral	12.4 - 16.4 (14.6 $\pm$ 1.2)
3. Phase spanning (IE)	ipsilateral	2.8 - 3.3 (3.0 $\pm$ 0.1)
4. Inspiratory	ipsilateral	3.0 - 3.9 (3.4 $\pm$ 0.3)
5. Phase spanning (IE)	contralateral	4.3 - 4.9 (4.6 $\pm$ 0.2)
6. Phase spanning (IE)	ipsilateral	20.0 - 23.6 (22.1 $\pm$ 1.3)
	contralateral	20.0 - 24.8 (21.6 $\pm$ 1.3)
7. Phase spanning (IE)	ipsilateral	5.8 - 7.2 (6.6 $\pm$ 0.4)

み応答し、潜時は  $6.6 \pm 0.4$  msec であった。

図 12 は、NPB 刺激により誘発々射を生じた 7 単位のニューロンの記録部位を示し、これらは孤束核及び疑核の近傍に分布した。5 単位は同側の NPB 刺激にのみ、1 単位は対側の NPB 刺激にのみ、1 単位は両側の NPB 刺激に反応して誘発々射を生じた。表 2 は、NPB 刺激とこれらのニューロンの同側性あるいは交叉性の関係及び潜時を示す。5 単位の平均潜時は 3-7 msec であり、他の 2 単位は 15 msec 及び 22 msec であった。

## 考 察

呼吸中枢の局在性及びその神経機構に関する実験は 18 世紀末以降多くの研究者によって行なわれた。1812 年 LeGallois<sup>32)</sup> はウサギの脳や小脳を除去しても呼吸運動は変化せず、延髄を破壊すると呼吸運動が停止することを報告した。1865 年 Rosenthal<sup>33)</sup> は脳幹の切断実験より呼吸運動の維持には中脳下丘より脊髄第 6 頸節までの神経構造が必要であるとした。1923 年 Lumsden<sup>12)</sup> はネコの脳幹切断実験を行ない、下丘下縁での切断は呼吸のリズムに変化を及ぼさないが、下丘下縁より尾側 2 mm 前後の高さで橋を切断すると、迷走神経の存否にかかわらず、一連の長い吸息と短く急激な呼息からなる持続性吸息 (apneusis) が出現した。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) が出現し、門の下縁の切断により呼吸は停止した。この結果より彼は橋吻側部に呼吸調節中枢、聴条の高さに持続性吸息中枢、聴条以下の延髄に gasp の中枢が存在し、持続性吸息中枢に呼吸調節中枢からの周期的な抑制が加わって正常な呼吸が営まれるとした。Pitts<sup>34)</sup> はネコの脳幹の電気刺激、破壊実験から聴条下縁から門のやや尾側にかけての網様体の背側に呼息中枢、腹側に吸息中枢があり、それら自体は律動性を持たず、橋の呼吸調節中枢または迷走神経の求心性衝撃により周期性が与えられるとした。Stella<sup>34)</sup> は持続性吸息の発現には迷走神経の切断が必要であるとし、Lumsden の見解の一部を訂正した。

上述の研究は呼吸リズムの形成には橋、延髄、迷走神経の存在が不可欠であるとするが、これに対して、下部脳幹内の神経機構のみで呼吸律動が形成、維持されるとする説がある。Hoff<sup>97)</sup> らは gasp 型呼吸を呼吸の基本型として延髄自体に律動性を有する呼吸中枢が存在し、橋及び上位脳からの下行性影響によって正常型、持続性吸息、gasp 等の異常呼吸が出現するとした。Hukuhara<sup>81-12)</sup> らはイヌ、ネコ、ウサギにおける実験で、迷走神経を両側切断した後聴条上縁で橋を切断しても呼吸運動に変化がなく、聴条下縁の切断により常に gasp 型呼吸が発現することを確かめ、さらに局所破壊

実験、刺激実験及び呼吸性ニューロンによる生理的実験により、下部脳幹のみで正常な呼吸のリズムが形成されるとした。Salmoiraghi<sup>131-4)</sup> の脳幹における呼吸性ニューロンの実験も Hoff、Hukuhara らの主張と一致する。

Lumsden の脳幹切断実験以来、呼吸調節中枢の局在性や呼吸の律動性における役割を探究するために多くの電気刺激実験、局所破壊実験が行なわれた。1952 年 Johnson<sup>35)</sup> はネコの locus coeruleus を呼吸調節中枢の所在部位とし、それを低頻度で刺激すると呼吸増加が起こるが、高頻度では迷走神経の切断前では呼息効果を、切断後では吸息性の反応を示すとした。

Baxter<sup>36)</sup> は同部の刺激で常に吸息性の反応を得た。Ngai<sup>37)</sup> はネコを用い同心円電極にて下丘より尾側 1-2 mm の橋吻側背外側部を刺激すると呼吸促進反応がみられ、同部を両側とも電気破壊し迷走神経を切断すると持続性吸息が出現することより、この部位に呼吸調節中枢が存在するとした。Cohen<sup>17)</sup>、Bertrand<sup>18)</sup> は詳細な電気刺激実験、局所破壊実験を行ない、呼吸調節中枢は橋吻側背外側部の nucleus parabrachialis (以下 NPB と略) 及びその近傍の網様体に存在すると主張した。Bertrand<sup>18)</sup> は NPB の単発、二発刺激に横隔神経の放電が同期して吸息の促進、抑制が引き起こされることを観察した。Cohen<sup>15-17)</sup> は NPB の刺激を呼息中期から後期に限定して与えると直ちに吸息期に移行することより、呼吸調節中枢は呼吸相の切り替え機構を有するとした。Euler<sup>38)</sup> は NPB 刺激により吸息から呼息に切り替えが起こることを観察した。

本実験では、両側迷走神経を切断した浅麻酔非動化ネコで、NPB 及びその近傍の限局した範囲の電気刺激により横隔神経の自発放電の周期の短縮と発射の増大よりなる呼吸促進反応が得られた。また、NPB 刺激を呼息前期に限定して与えても呼吸の変化は認められなかったが、呼息後期に刺激すると呼息期が短縮して吸息期に移行した。吸息期の NPB 刺激は横隔神経の発射の増大を引き起こすが吸息期の長さに変化はなかった。したがって NPB 刺激による呼吸周期の短縮は単に呼息期の短縮によるものであった。NPB 刺激による呼吸促進反応は血圧の上昇反応に先行した。このことは血圧上昇により呼吸が変化したのではないことを示す。除脳により NPB 刺激による呼吸促進反応は増強されたが、横隔神経の自発放電の増大と呼息期の短縮よりなる反応の質的な変化はなかった。このことは NPB より横隔神経に至る経路が上位脳を介するものでないことを示すと同時に、上位脳が反応に対して抑制的に働いていることを示唆する。

1936 年 Gesell<sup>39)</sup> は双極電極を用いてイヌの延髄よ

り呼吸に一致した放電を記録し、これらは門付近で多く記録され、吸息、呼息のニューロンは混在していた。1951年 Dirken ら<sup>40)</sup>はウサギを用い、門と聴結節の間の網様体より呼吸性ニューロンを記録し、延髄腹内側に吸息性、背外側に呼息性ニューロンが多く分布するとした。Haber ら<sup>41)</sup>は吸息性ニューロンは門より3 mm 吻側、1 mm 尾側の間の網様体に密集し、呼息性ニューロンは門とその尾側3 mmの網様体に局在するとした。Nelson<sup>42)</sup>もほぼ同様の部位に吸息性、呼息性ニューロンが局在するとした。一方、Amoroso ら<sup>43)</sup>は延髄の吸息、呼息ニューロンは混在し明瞭に二つの領野を区分できないとし、Hukuhara ら<sup>44)</sup>、Salmoiraghi ら<sup>13)</sup>も同様の結果を得た。

呼吸性ニューロンに関する最近の研究によると、吸息性、呼息性ニューロンは延髄網様体の広範な場所より混在して記録されるが部位的に特徴があるとされ、背内側群と腹外側群の二群に分けられる<sup>20)21)</sup>。背内側群は孤束核とその周辺より記録されるニューロン群であり、この部位には吸息性ニューロンが優位に分布するとされている (Baumgarten ら<sup>20)</sup>)。

Bianchi<sup>45)46)</sup>、Euler ら<sup>47)48)</sup>、Cohen ら<sup>49)</sup>の検索によるとこれらのニューロン群は肺伸展受容器や末梢化学受容器からの求心性入力を受けるとともに、主に対側の横隔神経運動ニューロンに投射して呼吸性律動を与えるとされている。腹外側群は疑核、後疑核及びその近傍に位置するニューロン群であり、Archard ら<sup>30)</sup>は疑核近傍では吸息性ニューロンが多く記録されるとした。Merrill<sup>31)50)</sup>は後疑核の吻側には吸息性、尾側には呼息性ニューロンが優位に分布しており、疑核、後疑核のこれら腹外側群は同側の背内側群より入力を受けるとともに、迷走神経を介して呼吸補助筋を、脊髄を下降して助間筋、腹筋の呼吸性運動ニューロンを支配すると主張した。

延髄呼吸性ニューロンにおいて吸息性と呼息性の比は、Salmoiraghi ら<sup>13)</sup>、Haber ら<sup>41)</sup>、Batsel<sup>51)</sup>、柏原<sup>52)</sup>は2:1、Nelson<sup>42)</sup>、Nesland ら<sup>53)</sup>は1:1、Hukuhara ら<sup>54)</sup>は麻酔ネコで3.3:1、不動化ネコでは1.6-1.8:1と報告しており、phase spanning 型の占める割合は小さい。

本研究では、門を中心として吻側2 mm から尾側2 mm の範囲で呼吸性ニューロンの検索を行ない、孤束核、疑核、後疑核及びそれらの近傍の網様体で133単位を記録した。これらは吸息性75単位(56%)、呼息性40単位(30%)、phase spanning 型18単位(14%)であり、ニューロンの種類による分布の特異性は認められなかった。

Cohen ら<sup>55)</sup>は迷走神経を切断したネコで橋の呼吸性

ニューロンを検索した結果、吸息から呼息、呼息から吸息への phase spanning 型ニューロンが吸息性、呼息性ニューロンより高頻度で記録され、これらの phase spanning 型ニューロンが吸息、呼息の切り替えを促すとした。Bertrand ら<sup>19)</sup>は呼吸調節中枢であるNPB及びその近傍の詳細な呼吸性ニューロンの導出実験より吸息性、呼息性、phase spanning 型ニューロンの比は1:5:4であり、NPBの外側に吸息性、内側に呼息性、両者に挟まれる様に phase spanning 型ニューロンがそれぞれ高率に分布し、各ニューロンは互いに連絡し回路網を形成して活動するとした。

神経系に注入された horseradish peroxidase が神経線維を逆行性に移送される性質を利用する検索によりNPBと延髄の孤束核、疑核、後疑核との間に同側性優位の下行性及び上行性の線維連絡が証明された。<sup>20)-24)</sup>

本実験において記録された延髄呼吸性ニューロンはNPB刺激によって引き起こされる呼吸促進反応に同期して群発を示して変動する rhythmic neurons 92単位と、各NPB刺激に応答して一定の潜時で誘発々射を生じる driven neurons 7単位の二種に大別される。Rhythmic neurons のうち7単位の吸息性ニューロンはNPB連続刺激により単位発射の増大を、6単位の呼息性ニューロンは単位発射の減少をきたし、横隔神経の自発放電の発射の増大と呼息期の短縮よりなる呼吸促進反応のパターンと相関した。一方、phase spanning 型ニューロンを含む他の79単位のニューロンは呼吸リズムに同期して変動するのみで、単位発射の数に関しては明らかな促進、抑制の効果を認めなかった。NPB刺激に応答して誘発々射を生じる driven neurons のうち5単位は同側のNPB刺激にのみ、1単位が対側のNPB刺激にのみ誘発されることより、NPBと延髄呼吸性ニューロンが同側性優位の線維連絡を有すると考えられ、これは前述の horseradish peroxidase を用いた実験結果と一致する。また両側のNPB刺激に応答するニューロンが1単位記録され、その潜時は同側性に22.1±1.3 msec、対側性に21.6±1.3 msec であり両者の間に有意な差を認めなかった。5単位のニューロンは3-7 msecの潜時を示し、他の2単位の潜時は15 msec 及び22 msec であることより多シナプス性に誘発されたものと思われるが、極めて短潜時のものについてはシナプスを介さずに逆行性に応答したニューロンの可能性も否定できない。吸息性52単位、呼息性30単位の延髄呼吸性ニューロンのうち各々1単位がNPB刺激に応答するのに比して吸息から呼息への phase spanning 型13単位のうち5単位のニューロンが誘発々射を生じたが、その生理的意義は明らかではない。7単位の rhythmic neurons の存在は呼吸調節中枢とさ

れる NPB と延髄呼吸性ニューロンとの間の線維連絡を証明するものであるが、これらのニューロンの興奮自体が呼吸促進反応を引き起こすとは結論できない。NPB 連続刺激による横隔神経の自発放電の増大と呼吸期の短縮は、NPB 及びその近傍の橋吻側背外側部の呼吸調節中枢と延髄呼吸中枢の間の回路網を介して作用する延髄吸気性ニューロンへの促進反応と呼吸性ニューロンへの抑制反応によって惹起されると考えられる。

## 結 論

両側迷走神経を切断した浅麻酔非動化ネコの橋吻側背外側部（呼吸調節中枢）を電気刺激し、横隔神経の自発放電及び延髄呼吸性ニューロンの発射に及ぼす影響について検討した。

1. Nucleus parabrachialis (以下 NPB と略) 及びその近傍の連続刺激 (2-5 V, 10-50 Hz) は横隔神経の自発放電の周期の短縮と発射の増大を引き起こしたが、nucleus lemnisci lateralis 内側の網様体の刺激は横隔神経の自発放電の抑制を示した。

2. NPB 刺激を吸気期に限定して与えると横隔神経の自発放電の増大を生じ、吸気期後期の刺激では吸気期の短縮による呼吸周期の促進が出現した。

3. NPB 刺激による呼吸促進反応は血圧の上昇に先行して出現し、除脳によって反応は増強された。

4. 133 単位の延髄呼吸性ニューロン (吸気性 75 単位, 呼気性 40 単位, phase spanning 型 18 単位) を孤立核, 疑核, 後疑核及びそれらの近傍より記録した。これらのニューロンは混在しており分布に特異性は認めなかった。

5. 吸気性 52 単位, 呼気性 30 単位, phase spanning 型 17 単位の計 99 単位の呼吸性ニューロンのうち、NPB 連続刺激に対して 92 単位が呼吸相に同期して群発を示し、7 単位が吸気期, 呼気期に関係なく誘発々射を生じた。

6. 前者のニューロンのうち 7 単位の吸気性ニューロンは NPB 刺激による横隔神経の自発放電の増大に相関して単位発射の増加を生じ、6 単位の呼気性ニューロンは単位発射の減少をきたした。

7. NPB 刺激に応答して誘発々射を生じるニューロンは phase spanning 型 5 単位, 吸気性 1 単位, 呼気性 1 単位であり、同側の NPB 刺激に 5 単位, 対側性及び両側性に各々 1 単位が応答した。5 単位が 3-7 msec の潜時を示し他の 2 単位の潜時は 15 msec 及び 22 msec であった。

以上の結果より、呼吸のリズムは橋、延髄の呼吸中枢の回路網によって形成され、両者の間にはシナプスあるいは線維による連絡が存在することが証明され

た。

終りに臨み、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りました伊藤治英講師をはじめ教室員各位の御協力に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Lumsden, T.: Observations on the respiratory centres in the cat. *J. Physiol.*, 57, 153-160 (1923).
- 2) Lumsden, T.: The regulation of respiration. Part 1. *J. Physiol.*, 58, 81-91 (1923).
- 3) 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).
- 4) Pitts, R. F., Magoun, H. W. & Ranson, S. W.: The origin of respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.*, 127, 654-670 (1939).
- 5) Wang, S. C. & Ngai, S. H.: Respiration coordinating mechanism of the brain stem: A few controversial points. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 109, 550-560 (1963).
- 6) Hoff, H. E. & Breckenridge, C. G.: The medullary origin of respiratory periodicity in the dog. *Am. J. Physiol.*, 158, 157-173 (1949).
- 7) Hoff, H. E. & Breckenridge, C. G.: Levels of integration of respiratory patterns. *J. Neurophysiol.*, 15, 47-56 (1952).
- 8) Hukuhara, T., Nakayama, S., Baba, S. & Odanaka, T.: On the localization of the respiratory center. *Jap. J. Physiol.*, 2, 44-49 (1951).
- 9) Hukuhara, T., Sumi, T., & Okada, H.: Further studies on the localization of the respiratory centers. *Jap. J. Physiol.*, 3, 138-147 (1953).
- 10) Hukuhara, T., Nakayama, S. & Yamagami, M.: On the behavior of the respiratory muscles in the gasping. *Jap. J. Physiol.*, 9, 125-129 (1959).
- 11) 福原武彦: 呼吸運動の神経性調節; 特にその中枢神経機構について。生体の科学, 17, 66-88 (1966).
- 12) Hukuhara, T.: Neuronal organization of the central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat. *Acta Neurobiol. Exp.*, 33, 219-244 (1973).
- 13) Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.: Localization and patterns of discharge of respiratory neurones in brain-stem of cat. *J. Neurophysiol.*,

- 23, 2 - 13 (1965).
- 14) **Salmoiraghi, G. C. & Burns, B. D.**: Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.*, 23, 14 - 26 (1960).
- 15) **Cohen, M. I.**: Effects of pneumotaxic center stimulation on the respiratory cycle. *Fed. Proc.*, 17, 27 (1958).
- 16) **Cohen, M. I.**: Characteristics of upper pontile inspiratory - facilitatory system. *Fed. Proc.*, 23, 1217 (1964).
- 17) **Cohen, M. I.**: Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol.*, 217, 133 - 158 (1971).
- 18) **Bertrand, F. & Hugelin, A.**: Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: Pneumotaxic mechanisms. *J. Neurophysiol.*, 34, 189 - 207 (1971).
- 19) **Bertrand, F., Hugelin, A. & Vibert, J. F.**: A stereologic model of pneumotaxic oscillator based on spatial and temporal distributions of neuronal bursts. *J. Neurophysiol.*, 37, 91 - 107 (1974).
- 20) **Mitchell, R. A. & Berger, A. J.**: Neural regulation of respiration. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 15, 59 - 79 (1977).
- 21) **Taylor, E. K., Duffin, J., Vachon, B. R. & McCracken, D. H.**: The recruitment times and firing patterns of the medullary respiratory neurons of the cat. *Resp. Physiol.*, 34, 247 - 266 (1978).
- 22) **Saubié, M. D. & Riche, D.**: Descending input from the pneumotaxic system to the lateral respiratory nucleus of the medulla. An anatomical study with the horseradish peroxidase technique. *Neurosci. Lett.*, 6, 121 - 126 (1977).
- 23) **Kalia, M.**: Neuroanatomical organization of the respiratory centers. *Fed. Proc.*, 36, 2405 - 2411 (1977).
- 24) **Bystrzycka, E. K.**: Afferent projections to the dorsal and ventral respiratory nuclei in the medulla oblongata of the cat studied by the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.*, 185, 59 - 66 (1980).
- 25) **羽場勝彦**: 猫の下位脳幹定位脳座標図, 十全会誌, 87, 135 - 183 (1978).
- 26) **Head, H.**: On the regulation of respiration. Part 1. *Exp. J. Physiol.*, 10, 1 - 70 (1889).
- 27) **Yamamoto, S., Miyajima, M. & Urabe, M.**: Respiratory neuronal activities in spinal afferents of cat. *Jap. J. Physiol.*, 10, 509 - 517 (1960).
- 28) **中山昭雄・堀哲郎**: Flaxédil 非動化における肺の膨縮と呼吸周期. *日本生理誌*, 27, 373 - 374 (1965).
- 29) **Baumgarten, R., Baumgarten, A. & Schaefer, K. P.**: Beitrag zur Lokalisationsfrage bulbo-reticulärer respiratorischer Neurone der Katze. *Pflügers Arch.*, 264, 217 - 227 (1957).
- 30) **Archard, O., & Bucher, V. M.**: Courants d'action bulbaires á rythme respiratoire. *Helv. Pharmacol. Acta*, 12, 265 - 283 (1954).
- 31) **Merrill, E. G.**: The lateral respiratory neurones of the medulla: Their associations with nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.*, 24, 11 - 28 (1970).
- 32) **LeGallois, C. J. J.**: Experiences sur le principe de la vie. *D'Hautel, Paris*. 1812: 27)による.
- 33) **Rosenthal, J.**: Studien über Athembewegungen. *Arch. Anat. Physiol. Wiss. Med.*, 191 - 203 (1865).
- 34) **Stella, G.**: On the mechanism of production, and the physiological significance of "apneusis" *J. Physiol.*, 93, 10 - 23 (1938).
- 35) **Johnson, F. H. & Russell, G. V.**: The locus coeruleus as a pneumotaxic center. *Anat. Rec.*, 112, 348 (1952).
- 36) **Baxter, D. W. & Olszewski, J.**: Respiratory responses evoked by electrical stimulation of pons and mesencephalon. *J. Neurophysiol.*, 18, 276 - 287 (1955).
- 37) **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).
- 38) **Euler, C. & Trippenbach, T.**: Cyclic excitability changes of the inspiratory "off-switch" mechanism. *Acta Physiol. Scand.*, 93, 560 - 562 (1975).
- 39) **Gesell, R., Bricker, J. & Magee, C.**: Structural and functional organization of the central mechanism controlling breathing. *Am. J. Physiol.*, 117, 423 - 452 (1936).
- 40) **Dirken, M. N. J. & Woldring, S.**: Unit activity in bulbar respiratory centre. *J. Neurophysiol.*, 14, 211 - 225 (1951).
- 41) **Haber, E., Kohn, K. W., Ngai, S. H.**

- Holaday, D. A. & Wang, 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).
- 42) Nelson, J. R.: Single unit activity in medullary respiratory centres of cats. *J. Neurophysiol.*, 22, 590 - 598 (1959).
- 43) Amoroso, E. C., Bainbridge, J. G., Bell, F. R., Lawn, A. M., & Rosenberg, H.: Central respiratory spike potentials. *Nature*, 167, 603 - 604 (1951).
- 44) 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).
- 45) Bianchi, A. L.: Localisation et étude des neurones respiratoires bulbaires. Mise en jeu antidromique par stimulation spinale ou vagale. *J. Physiol. (Paris)*, 63, 5 - 40 (1971).
- 46) Bianchi, A. L.: Modalités de décharge et propriétés anatomo-fonctionnelles des neurones respiratoires bulbaires. *J. Physiol. (Paris)*, 64, 555 - 587 (1974).
- 47) Euler, C., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.: The spinal connection of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.*, 61, 23 - 33 (1973).
- 48) Euler, C., Hayward, J. N., Marttila, I. & Wyman, R. J.: Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: Vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.*, 61, 1 - 22 (1973).
- 49) Cohen, M. I., Piercey, M. F., Gootman, P. M. & Wolotsky, P.: Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic motoneurons as revealed by cross-correlation. *Brain Res.*, 81, 319 - 324 (1974).
- 50) Merrill, E. G.: Preliminary studies on nucleus retroambiguus - nucleus of the solitary tract interaction in cats. *J. Physiol.*, 244, 54 - 55 (1975).
- 51) Bastel, H. L.: Some functional properties of bulbar respiratory units. *Exp. Neurol.*, 11, 341 - 366 (1965).
- 52) 柏原謙悟: 呼吸運動に及ぼすネコ大脳皮質運動領野の電気刺激効果. *十全医会誌*, 90, 63 - 79 (1981).
- 53) Nesland, R. & Plum, F.: Subtypes of medullary respiratory neurons. *Exp. Neurol.*, 12, 337 - 348 (1965).
- 54) Hukuhara, T., Saji, Y., Kumadaki, N., Kojima, H., Tamaki, H., Tamura, M., & Sakai, F.: Localization of respiratory neurones in brainstem of cats. *Jap. J. Pharmacol.*, 16, 123 - 124 (1966).
- 55) Cohen, M. I. & Wang, S. C.: Respiratory neuronal activity in pons of cat. *J. Neurophysiol.*, 22, 33 - 50 (1959).



**Effects of Electrical Stimulation of the Rostral Dorsolateral Pons upon Phrenic Discharges and Bulbar Respiratory Neurons in Cats** Hiroaki Ohnishi, Department of Neurosurgery, (Director: Prof. S. Yamamoto) School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 91, 137-152 (1982)

**Key words:** electrical stimulation, rostral dorsolateral pons, pneumotaxic center, phrenic discharges, bulbar respiratory neurons

#### Abstract

To elucidate influence of pneumotaxic center on respiration, effects of electrical stimulation, delivered to the rostral dorsolateral pons, were investigated upon spike discharges of the phrenic nerve and of bulbar respiratory neurons in cats. When a train of repetitive stimulation (2-5 V, 10-100Hz) was given to the nucleus parabrachialis (NPB), respiratory cycles were shortened and phrenic discharges were increased. Ninety-nine bulbar respiratory neurons (52 inspiratory, 30 expiratory and 17 phase spanning neurons) were recorded from the nucleus tractus solitarius, nucleus ambiguus, nucleus retroambiguus and their vicinity. During a train of repetitive NPB stimulation, 51 inspiratory neurons, 29 expiratory neurons and 12 phase spanning neurons all discharged synchronously with accelerated respiratory cycles. Seven of these inspiratory neurons increased in discharge in accordance with increased phrenic discharges, while six of these expiratory neurons decreased. The remaining 7 neurons included 5 phase spanning, one inspiratory and one expiratory neurons; all the neurons were driven by single shocks to NPB in both inspiratory and expiratory phases. Among them, 5 neurons responded to NPB stimulation ipsilaterally, one contralaterally, and one did bilaterally. Five neurons had a latency of 3-7 msec and the other 2 neurons had a latency of 15 and 22 msec, respectively. The results suggest that respiratory rhythms are produced by networks in the ponto-bulbar respiratory centers and also that there are some synaptic or fiber connections between them.