

# 延髄呼吸ニューロン間の相互作用と

## 呼吸異常に対する検討

東京都神経科学総合研究所 病態神経生理 江 連 和 久  
真 鍋 求  
東京医科歯科大学医学部第三解剖 佐々木 宏  
大 竹 一 嘉

### 目 的

呼吸運動に関しては、これまでに多くの基礎的、臨床的研究がなされてきた。しかしそのニューロン機構は複雑で、呼吸リズム発生の機序は依然として不明である。その結果、例えば睡眠中の突然死、特に乳幼児の突然死（SIDS）が呼吸系の異常に関連するものと考えられているが、この研究の遅れはその原因究明のための大きな障害となっている。

呼吸の基本的リズムは、延髄の呼吸ニューロン間の相互作用によって生成されていると一般に考えられている。したがって呼吸リズム生成の機序を知るためには、延髄内に同定される様々な呼吸ニューロン間の関係の一つ一つを解き明かし行く必要がある。現在までに、腹側呼吸群吻側（Retrofacial nucleus の近傍）に一群の抑制性の呼息性ニューロンが存在し、脳幹や脊髄の吸息性ニューロンを抑制していることが明らかにされた。このニューロン群の局在する領域は Böttinger 複合体（以後 BOT と略す）と名付けられている。我々の最近の研究によると BOT とその近傍には、他の型の呼吸ニューロンも存在し、複雑な神経回路網を作っていることが明らかになりつつある。我々は、この BOT の領域が呼吸リズム生成の中心である可能性をも考慮している。

本報告書では、59・60両年度に我々が主に電気生理学的手法を用いて BOT とその周辺のニューロン群について行なった研究の結果を略記し、またそれにもとずいて呼吸異常、睡眠時無呼吸についての考察を行なう。

### 方 法

動物はネンブータルで麻酔した成ネコを用いた。左右の上喉頭神経と頸部の迷走神経本幹に刺激のための電極を装着し、また呼吸ニューロンの脊髄への投射を調べるため、脊髄 C5 の吻側のレベルに刺激電極を刺入した。中枢内の呼吸活動の指標として、C5 の横隔神経より集合活動電位を記録モニターした。記録されたすべての呼吸関連ニューロンの呼

吸リズム中における位相はこれを基準にして判断した。

延髄の呼吸関連ニューロン活動を記録するために小脳後部を吸引除去し、Obex の吻側を十分な領域にわたって露出した。記録を開始する前に動物には筋弛緩剤を投与し人工呼吸を施し、記録を安定させるために気胸を行なった。実験中は呼気ガス中の炭酸ガス濃度、直腸温、また大腿動脈よりの血圧をモニターし動物の状態をコントロールした。

細胞外電位の記録には 3 mol NaCl 水溶液に fast green FCF 色素を飽和させたガラス微小電極 (1-2 Mohm) を用いた。実験終了後、摘出された脳幹の凍結切片 (厚さ 100  $\mu$ m) を作製し組織学的に記録場所の確認を行なった。また細胞内記録には、2 mol K-Citrate 水溶液を詰めたガラス微小電極を用いた。電極抵抗は 10-50 Mohm のものを目標のニューロンに応じて使い分けた。

## 結 果

### 1) 59年度に得られた成果。(59年度報告書を参照)

1-1 : BOT の呼息性ニューロンは常に上喉頭神経の運動ニューロンとほぼ同じ領域で記録された。両者は混在していることが知られたが組織学的に詳しく調べると上喉頭神経運動ニューロンの分布はほぼ Retrofacial nucleus に一致し、呼息性ニューロンはその腹内側に位置していることがわかった。

1-2 : 上喉頭神経運動ニューロンよりの細胞内記録を行ない、上喉頭神経運動ニューロンが吸息性の活動をしていることを示した。この上喉頭神経ニューロンの吸息時の脱分極は興奮性シナプス後電位 (EPSP) によることが示された。上喉頭神経求心路の刺激により、平均潜時は 3.8 ミリ秒の EPSP がみられた。これが単シナプス性の EPSP によるかどうかは更に検討中である。

1-3 : 呼吸活動時の BOT 吸息ニューロンの細胞内電位は吸息相の開始時に急激な過分極性の変化を示した。この過分極は抑制性シナプス後電位 (IPSP) によるものであることが示された。上喉頭神経の求心系の刺激により平均潜時は 5.6 ミリ秒の IPSP が誘発された。上喉頭神経求心系の刺激による上喉頭神経運動ニューロンに対する EPSP の潜時と BOT の呼息性ニューロンに対する IPSP の潜時には 1.8 ミリ秒程度の差があるので、後者に至る経路には一つか二つのニューロンを余計に介していると思われる。この経路の解析は今後の課題である。

### 2) 60年度に得られた成果。

2-1 : 呼吸に同期して強力な呼息性のリズムを持った運動ニューロンが BOT 領域に存在することが判明した。このニューロンは頸部迷走神経にも上喉頭神経にも軸索を送っていない。このニューロンが上気道のどの筋を支配しているのかについての検索は継続中である。

2-2：BOTの周辺で記録されるバースト型発火の吸息性ニューロンに二種類存在することが判明した。それらは漸減性に発火するものと持続性に発火するものとでありBOT領域の尾側に、一部は吸息性ニューロンの分布と重なりあって分布している。

2-3：持続性の吸息性ニューロンがBOTの領域で分枝しその領域でシナプス結合をしていることがHRP細胞内注入法により判明した。しかしこのニューロンが興奮性か抑制性かは不明であり、今後の特別に重要な研究課題である。

2-4：漸減性の吸息性ニューロンが対側のBOT領域に投射し分枝していることが証明された。図1を参照

2-5：漸減性の吸息性ニューロンと同時に記録されたBOT吸息性ニューロンの細胞内電位を吸息性ニューロンのスパイクを基準に平均加算すると単位IPSPの存在が示された。このことにより漸減性の吸息性ニューロンが抑制性ニューロンであり、BOT吸息性ニューロンを抑制していることが示された。

### 3) 呼吸異常に対する考察

正常の呼吸時には、いわゆる主呼吸筋である横隔膜と肋間筋、腹筋のみでなく咽頭や喉頭の筋群も同期して活動している。横隔膜や肋間筋の呼吸運動と微妙に協調して活動することによって、換気に必要な気道の確保をする意味があるとされている。一方、呼吸中枢は神経性に、また体液性に他の系からの影響を受ける。まず上位中枢、大脳皮質や睡眠系と密接に関係していることはよく知られている。末梢と中枢にあるとされる化学受容器からは直接的にコントロールされる。肺の受容器からの呼吸反射は古くから調べられている。上気道、特に喉頭や咽頭に存在する受容器からも大きな影響が呼吸中枢に及ぼされる。この中でも上喉頭神経を経由する求心系からの影響は特に大きく上喉頭神経反射として知られている。

以上述べたことを呼吸異常、睡眠時無呼吸と関連づけて整理したのが図2である。まず狭い意味での呼吸中枢とはリズム発生回路をさすが、広い意味ではそれへの入出力系をも含む。そこ(図2-イ)に異常が起こると中枢型の呼吸異常が起こる。しかし直接呼吸中枢に異常が発生しなくても、そこに関連している上位中枢あるいは上位中枢からの出力系(図2-ロ)に異常があると中枢性の呼吸異常が発生する。これはCheyne-Stokes呼吸の発現機序を説明する一つの仮説となっている。次に補助呼吸筋あるいは上気道(図2-ハ)に器質的異常がある場合は末梢型の呼吸異常が発生する。その一例はPickwick症候群であると考えられる。また血中の炭酸ガス濃度等を検出しフィードバックする経路(図2-B)が正常に働かないと中枢型(上気道閉塞型ではないという意味で)の呼吸異常が起きる。これがOndine's Curse症の発生原因と考えられている。

以上述べたものと異なり単純に中枢型、末梢型と区別できない場合も存在し得る。その例を二つあげる。まず最初の例であるが、呼吸中枢から補助呼吸筋への出力系(図2-ニ)

に異常があると、それは一見末梢型の呼吸異常と見えるはずである。しかしこれは明らかに中枢性の異常である。実際、呼吸中枢より主呼吸筋への出力は単純で強力であるが補助呼吸筋へのそれは弱く微妙に調節されており、睡眠や麻酔の影響を受けやすいことが我々の実験からも知られる。このことは中枢型の無呼吸を末梢型と誤って判断する可能性を示唆している。第2の例は次の経路による。喉頭や下咽頭に存在する受容器からの情報を伝える求心路は嚥下反射など重要な経路であると共にその刺激は呼吸活動を非常に大きく修飾する(図2-A)。我々の実験でこの経路の刺激がBOTの呼息性ニューロンを抑制することが発見されたが、その機能的な意味については今後の研究を待たねばならない。しかしこの呼息性ニューロンは、呼吸中枢の中で大きな役割を担っている可能性が高い。このことは喉頭や咽頭に生じた異常は単に上気道閉塞型の無呼吸を引き起こすのみならず上記の経路によって呼吸中枢のリズムそのものをも変化させる、あるいは停止させるといった可能性を示唆するものである。

上にあげた2例は症例的には混合型と分類されることが多いかも知れない。ただ混合型の無呼吸は、最初は中枢型でその後末梢型に移行するのが普通とされている。この場合中枢型が最初に起こるのであるから異常の原因はやはり中枢に求めなければならないと思われる。すなわち上述の最初の例に相当するか、図2-イあるいは図2-ロの系に問題があるのではないだろうか。また一方、混合型が典型的な上気道の閉塞に伴って出現するような場合気管切開により末梢型のみならず混合型の無呼吸も消失することがあるとの臨床的事例は、第2の例に関係づけられないであろうか。

呼吸異常の原因を明確化し、だれもが納得できる分類ができるまでにはまだ時間がかかると思われる。最後に改めて二つの点を強調して稿を終えることにする。一つは、現在の定義では、無呼吸時に主呼吸筋が活動している場合は末梢型あるいは上気道閉塞型と分類される。しかしこれは自動的に「中枢は正常である」ということを意味しないことを肝に命じておく必要がある。二つ目はその逆で、呼吸中枢と末梢とは密接な相互作用を行なう。したがって呼吸中枢あるいは上位中枢になんら異常が存在しない場合でも末梢からの入力次第では中枢型の呼吸異常として観察される可能性があるということである。

付記：本報告書作成にあたり、精神医学1985年2月号特集「睡眠時無呼吸症候群」を参考にさせて頂いた。

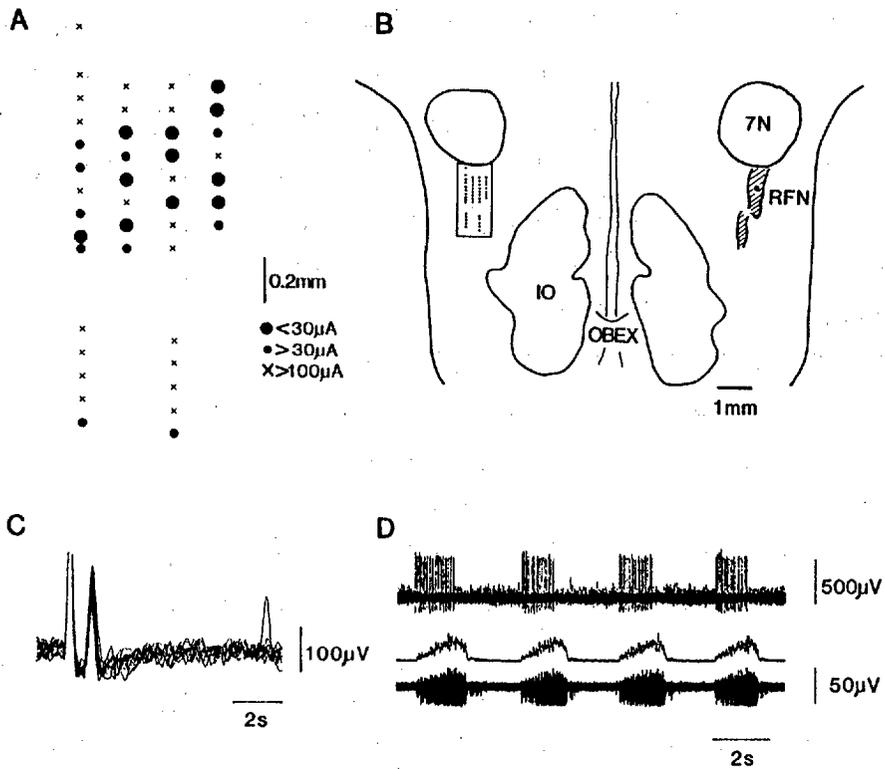
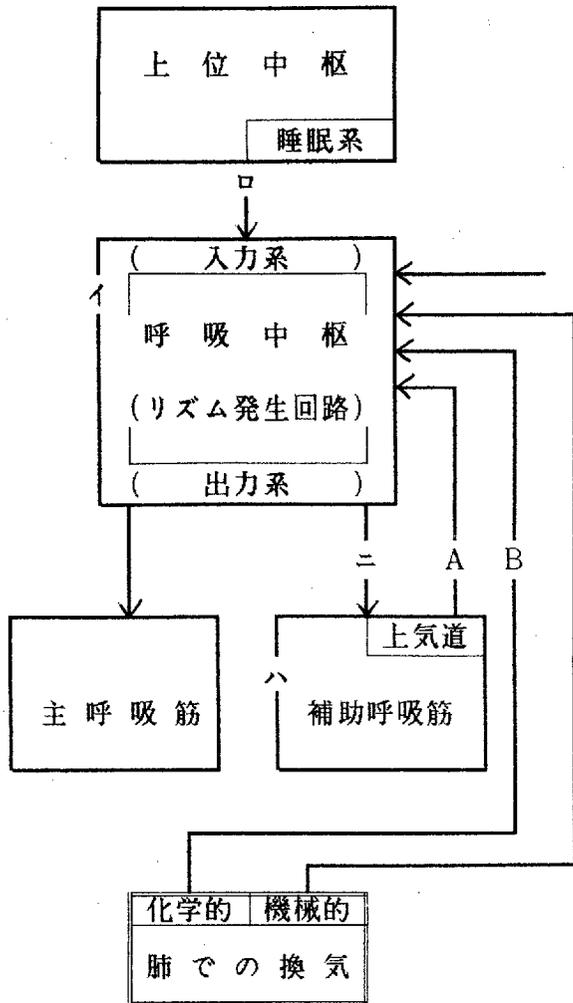


図1 漸減性の吸息性ニューロンが対側のBOTに投射していることの証明。

Bの右側の黒マルの所で記録された吸息性ニューロンはDに示すように漸減型のスパイク発射をする。対側のBOTを微小電流刺激するとCに示される逆行性のスパイクが誘発される。刺激した領域はBの左側の四角の中で、それを拡大したのがAである。一つ一つの黒マルは刺激したトラックを示し、点が大きいかほど弱い刺激で逆行性スパイクが誘発された。

これよりこの吸息性ニューロンが対側のBOTに投射し分枝していることが知られる。

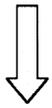


<呼吸異常、睡眠時無呼吸>

- イ) 中枢型
- ロ) 中枢型  
(Cheyne-Stokes)
- ハ) 末梢型  
(Pickwick)
- B) 原発性肺胞低換気  
(Ondine's Curse)

- 
- ニ) 末梢型 < 中枢型  
(混合型)
  - A) 末梢型 > 中枢型  
(混合型)

図2 呼吸異常、睡眠時無呼吸の考察  
くわしくは本文の説明を参照のこと



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 目的

呼吸運動に関しては、これまでに多くの基礎的、臨床的研究がなされてきた。しかしそのニューロン機構は複雑で、呼吸リズム発生の機序は依然として不明である。その結果、例えば睡眠中の突然死、特に乳幼児の突然死(SIDS)が呼吸系の異常に関連するものと考えられているが、この研究の遅れはその原因究明のための大きな障害となっている。

呼吸の基本的リズムは、延髄の呼吸ニューロン間の相互作用によって生成されていると一般に考えられている。したがって呼吸リズム生成の機序を知るためには、延髄内に同定される様々な呼吸ニューロン間の関係を一つ一つ解き明かし行く必要がある。現在までに、腹側呼吸群吻側(Retrofacial nucleus の近傍)に一群の抑制性の吸息性ニューロンが存在し、脳幹や脊髄の吸息性ニューロンを抑制していることが明らかにされた。このニューロン群の局在する領域は Botzinger 複合体(以後 BOT と略す)と名付けられている。我々の最近の研究によると BOT とその近傍には、他の型の呼吸ニューロンも存在し、複雑な神経回路網を作っていることが明らかになりつつある。我々は、この BOT の領域が呼吸リズム生成の中心である可能性をも考慮している。

本報告書では、59・60 両年度に我々が主に電気生理学的手法を用いて BOT とその周辺のニューロン群について行なった研究の結果を略記し、またそれにもとずいて呼吸異常、睡眠時無呼吸についての考察を行なう。