

□ 総 説 □

ヒト呼吸筋の神経性調節

本 間 生 夫*

1. 随意、不随意呼吸運動

呼吸運動は吸息運動、呼息運動の繰り返し収縮運動である。しかし、それぞれの運動を担う吸息筋、呼息筋自身には自動性がなく、上部脊髄が完全に切断されると呼吸運動は随意性であれ、不随意性であれ、遂行不可能となる。呼吸運動は自動性臓器系の一つであるが、心臓などと異なり、脊髄からの運動神経系活動がとだえると律動的収縮は起こらなくなる。

呼吸運動が自動性臓器系の一つであるというのは、不随意的に律動的収縮を繰り返すからである。この不随意的律動性収縮の中枢は脳幹にあり、前運動神経細胞を含む呼吸性ニューロンにより吸息、呼息の相対的活動が生じてくる。呼吸リズムがどのような機構で生じているかは、まだまだはっきりしておらず、第一の呼吸リズムが神経回路網で作られているのか、あるいは、ペースメーカー細胞により作られているのかさえはっきりしていない¹⁾。脳幹、さらに延髄に第一の呼吸リズム産生機構が存在していることは確実であろう。不随意性呼吸神経性活動は延髄脊髄路を通り、脊髄の呼吸性運動ニューロンに興奮性入力を送っている。前運動ニューロンは孤束核、疑核や後疑核に存在している。この不随意性呼吸中枢が働かなくなると、自動性の呼吸運動は停止するが、呼吸運動には随意的呼吸運動系が存在しており、随意的に呼吸運動を繰り返せば呼吸が停止することはない。もちろん問題は睡眠中であり、睡眠時無呼吸といわれる状態が起こる。とくに中枢の異常による場合中枢性睡眠時無呼吸という。この中枢性睡眠時無呼吸がどの部位の異常により生じるかは明らかではないが、中枢性化学受容部の

低形成によるという報告もある。孤束核を中心とする背側呼吸中枢グループ (dorsal respiratory group: DRG) や疑核を中心とする腹側呼吸中枢グループ (ventral respiratory group: VRG) の異常ではなさそうである。なぜなら、ネコの実験においてこれらすべての破壊によっても呼吸リズムは存続したからである²⁾。

不随意的呼吸運動でも律動的運動を司る脊髄内下行経路とせき、シャックリなど非律動的運動を司る下行経路は異なる³⁾。随意的呼吸運動の経路、不随意的非律動的呼吸運動経路、不随意的律動的呼吸運動経路は種々の反射経路とともに脊髄の呼吸筋の運動ニューロンに収束している。

2. 呼吸筋

呼吸筋は吸息筋と呼息筋に分けられる。吸息筋の代表は横隔膜であり安静呼吸時には吸息に同期して活動している。ヒトの横隔膜の電気的活動は下位肋間から針電極を刺入して記録することも可能であるが、気胸を起こす危険性があり、一般的には食道壁から表面電極で記録する方法がとられている。図1は鼻腔から挿入したコード付電極で記録したヒト横隔膜筋電図、その積分値とマウスピースに取り付けたフローメーターで測定した呼吸器量を示している。横隔膜筋放電が記録されるとともに吸気がスタートし、筋放電のピークとともに呼気に移っている。

安静呼吸時に活動が記録できる呼吸筋には横隔膜の他に肋間筋がある。しかしすべての肋間から吸息あるいは呼息筋の活動を純粹に記録されるわけではない。確実に記録できるのは上位第二、第三肋間の胸骨近傍の内肋間筋であり、針電極により吸息時に筋放電が記録される (図2)⁴⁾。下位第七～第十肋間前腋窩線部の内肋間筋からも記録されることがあり、ここからは呼息時に同期した活

* 昭和大学医学部第2生理学

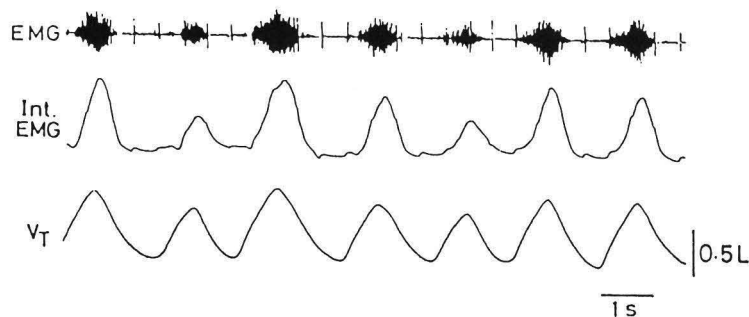


図 1 ヒト横隔膜筋電図と呼吸曲線

上から横隔膜筋電図 (EMG), 横隔膜筋電図積分値 (Int, EMG), 換気量 (V_T) を示す。

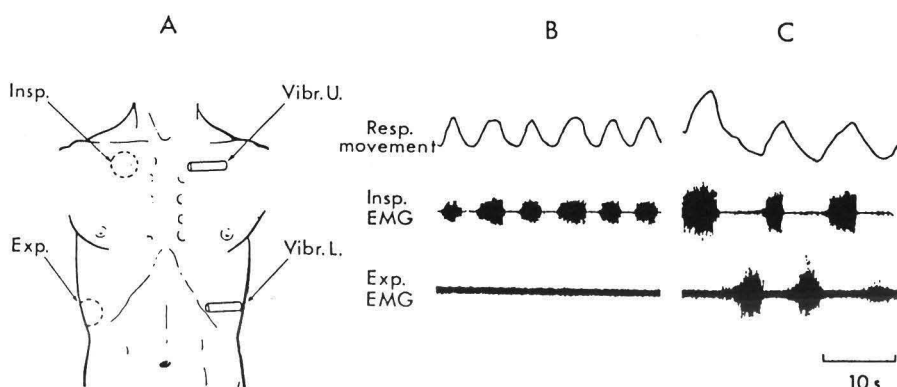


図 2 ヒト肋間筋筋電図

Aは筋電図の記録部位を示す。Insp: 吸息肋間筋, Exp: 呼息肋間筋, B, Cは呼吸曲線 (Resp. Movement), 吸息肋間筋筋電図 (Insp. EMG), 呼息肋間筋筋電図 (Exp. EMG) を示す。

B: 安静呼吸, C: 深い呼吸 (Homma I, et al: Respiration in man affected by TVR contractions elicited in inspiratory and expiratory intercostal muscles. Respir Physiol 35: 335-348, 1978 より引用)

動が記録される。下位肋間は安静呼吸時サイレントのことが多いが、随意的に大きな呼吸をした時には活動が記録され、しかも呼息時にのみ記録される。多くの肋間では肋間筋は内・外二層になっているがこの上位肋間胸骨近傍と下位肋間前腋窩線部は内肋間筋のみ一層に存在している⁵⁾。二層になっている肋間の内・外肋間筋の活動を単一に記録するのは難しいが肋間筋からではなく、肋間神経に支配された上腕二頭筋からの記録はある。

腕神経叢損傷患者の治療法に、機能を失った筋皮神経に肋間神経を吻合する肋間神経移行術がある。術後数ヵ月後に肋間神経により支配された上

腕二頭筋から筋活動が記録されるようになる。その後、トレーニングを積むと肘関節の随意的屈曲運動が可能となる。しかし、上腕二頭筋を支配している移行された肋間神経は決して呼吸神経としての性質からは離脱できず、安静時、上腕二頭筋からは不随意的呼吸リズムに同期した筋活動が記録される。第四、第五内肋間神経移行では、上腕二頭筋からは呼息時に同期した筋活動が記録される。また、再呼吸法により血中 CO_2 量が増大すると筋活動量も増加しててくる (図3)⁶⁾。

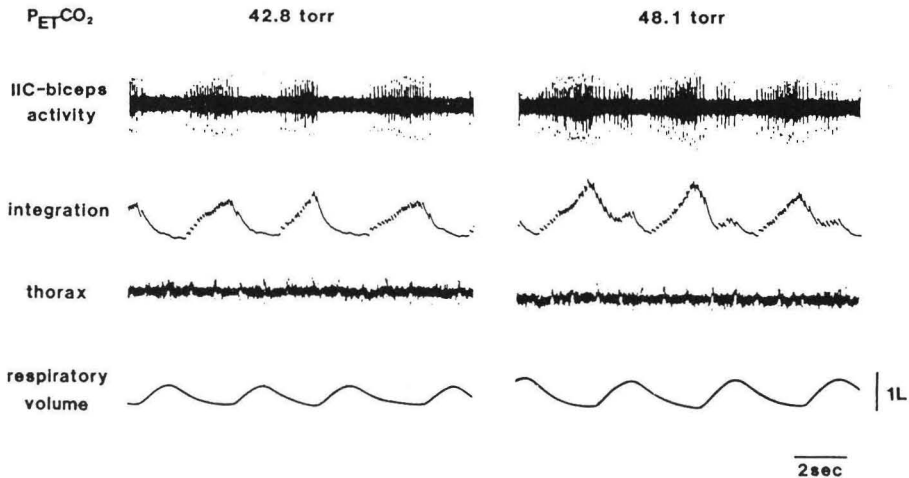


図 3 ヒト内肋間神経により支配された上腕二頭筋活動に対する CO_2 再呼吸の効果
上から呼気終末 CO_2 分圧 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$)、上腕二頭筋筋電図 (IIC-biceps activity)、その積分値 (integration)、胸壁にあてた表面電極による筋電図 (thorax)、呼吸曲線 (respiratory volume) を示す。

3. 肋間筋筋紡錘を介した反射

呼吸筋の神経性調節として重要な調節系に、呼吸筋内に含まれる筋紡錘という受容器を介した反射がある。筋紡錘は長さ数 mm の紡錘状の細長い器官であり、量、密度の違いはあれ、骨格筋内には必ず存在している。筋紡錘内には筋線維が存在し、錘内筋線維と呼ばれている。錘内筋には錘外筋と同様な収縮機構を有する部位と感覚線維の終末が存在している部分がある。錘内筋には核袋線維と核鎖線維二種類あるが、感覚線維終末も二種類あり、第一次終末と第二次終末と呼ばれている。それぞれの感覚線維は Ia と II に属し、線維の中では太い。この感覚線維終末は機械的受容器であり、筋紡錘が伸展された時活動する。錘内筋線維には骨格筋線維部分があり、運動神経に支配され収縮する。錘外筋を支配するアルファ運動神経に対して錘内筋を支配している運動神経をガンマ運動神経という。

1) 肋間筋の脊髄分筋反射

呼吸筋が収縮する時には必ずガンマ運動神経も働き、筋紡錘内の受容器が無負荷になることはない。すなわち、ガンマ運動神経の働きがあるために、筋紡錘内の受容器には常に一定の負

荷が加わっていることになる。この状態がくずれた時にどうなるかは、この受容器を介した反射の生理的役割を理解する上で重要である。1960 年代にスウェーデンの Euler グループによりアルファ・ガンマ運動神経の呼吸筋における役割が示された。ネコの外肋間神経からアルファ・ガンマ運動神経の活動を記録し、また、脊髄後根から Ia 求心性活動を記録した。安静呼吸時でも外肋間筋の収縮に同期して求心性活動が記録されたが、リグノカインにより選択的にガンマ運動神経をブロックすると吸息期に同期して発火していた Ia 求心性活動は減少した。アルファ運動神経活動を記録しながら、吸息時に気道を閉塞する、すなわち、吸息筋の収縮を妨げるような操作を行うと、アルファ運動神経活動が高まる。しかし、後根を切断してしまうと、この高まりは認められず、気道閉塞による吸息筋からの求心性活動の高まりが、反射性にアルファ運動神経活動を高めていくことになる⁷⁾。この反射を Euler は負荷補償反射 (load compensation reflex) と名付けた⁸⁾。呼吸運動を妨げるような負荷が加わった時、その負荷にうち勝ち、中枢が指令する呼吸量を得るために働く反射といえる。

ヒトにおける呼吸筋の脊髄反射の研究は、筋紡

錘の受容器が細かい伸展に良く反応するという性質を利用して進められた。胸部を取りまく肋間の多くは内・外肋間筋が二層性に存在しているが、前述したように二ヵ所にだけ一層性に存在している。上位第二、第三肋間胸骨近傍は内肋間筋が一層性に存在し、この部位から針電極により、安静呼吸下において、吸息に同期した筋放電を記録することができる。下位第七～十肋間前腋窩部から中腋窩部にかけても内肋間筋が一層性に存在し、ここからは呼息に同期した活動を記録することができる。この両部位に筋紡錘を細かく伸展するような刺激を作り出す振動器をあて、振動刺激を与えている間、筋放電は増加してくる⁴⁾。

この反射は四肢の筋で1964年にスウェーデンのHagbarthらにより初めて明らかにされたもので緊張性振動反射 (tonic vibration reflex: TVR) という⁹⁾。肋間筋においてもTVRが観察されたわけである。この肋間筋のTVRが脊髄を中枢として生じていることは頸髄損傷患者でこの反射が生じることから明らかになった。 C_6 、 C_7 の頸髄が完全断裂している患者では横隔膜は随意性にしろ不随意性にしろ呼吸性収縮が可能であるが、肋間筋への下行経路は完全に絶たれ、筋放電は記録できない。しかし、その肋間筋の振動刺激により、振動を与えている間だけ筋放電を誘起することができる。もちろん患者は振動刺激を感覚することはない。吸息時に上位肋間を、呼息時に下位肋間を振動刺激すると、吸息運動、呼息運動とも高まり、一回換気量が増大する。四肢の筋と同様至適振動周波数は100 Hz前後にあり、筋放電量、換気量とも100 Hz振動刺激により最大となった¹⁰⁾。肋間筋には筋紡錘がきわめて密に存在しており、負荷補償反射も強く出現するが、横隔膜には比較的少なく、負荷補償反射も起こらない。しかし、横隔膜の運動制御に関しては、次にかかげるような脊髄上位反射が主体となっている。

2) 呼吸筋の脊髄上位反射

ヒト食道壁から横隔膜筋電図を記録すると吸息時に筋放電のバーストが記録される。横隔膜筋電図を記録しながら吸息時に同期して下位肋間を振動刺激すると横隔膜筋放電量は減少する。横隔膜

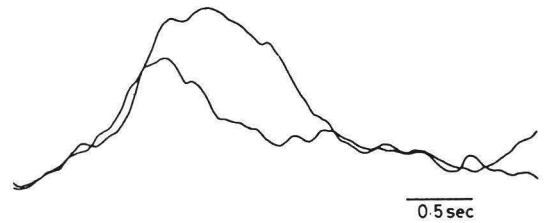


図4 ヒト横隔膜筋電図積分値

大きい曲線は安静呼吸時の横隔膜筋電図の積分値、小さい曲線は吸息時に下位肋間に振動刺激を与えた時の横隔膜筋電図の積分値。Off-switch効果を示されている。(Homma I: Inspiratory inhibitory reflex caused by the chest wall vibration in man. *Respir Physiol* 39: 345-353, 1980より引用)

筋電積分値から振動刺激が加わった呼吸とそうでない呼吸を比較すると、積分値の立ち上がりには何ら変化はなく、しかし積分値のピークが減少しているのが観察された(図4)。すなわちこの肋間筋振動刺激により誘発された横隔膜、すなわち吸息抑制反射は吸息のオフ・スイッチとして働いていることが判明した¹¹⁾。このタイプの吸息抑制反射としては、迷走神経を介した肺伸展受容器の活動によるヘーリング・プロイエル吸息抑制反射が有名である。肋間からのこの吸息抑制反射は C_6 、 C_7 の完全頸髄損傷患者では認められない。

この反射は呼吸リズム形成機構と強いつながりがあり CO_2 を負荷すると、呼吸(V_T)は深くなり、呼吸数(f)も増加する。 CO_2 を徐々に負荷した時の呼吸の深さ(V_T)と吸息時間(T_I)との関係は双曲線を描く。すなわち呼吸が深くなると呼吸数は増加し、吸息時間が短縮する。この関係は動物においてもヒトにおいても同じであるが、ただ、ヒトの場合には双曲線を描く V_T-T_I の関係は V_T が安静呼吸の1.5倍にならないと生じない。それまでは T_I に変化はない。動物実験から前述したヘーリング・プロイエル反射が働いていると V_T-T_I 関係は双曲線を描き、働かないと T_I に変化は生じないことがわかっている。ヒトの場合、 V_T が安静呼吸の1.5倍になるまではこの反射は働いていないことが想像できる。 CO_2 を再呼吸している間、間欠的に下位肋間に振動刺激を加えると、 V_T-T_I 関係は左にシフトする

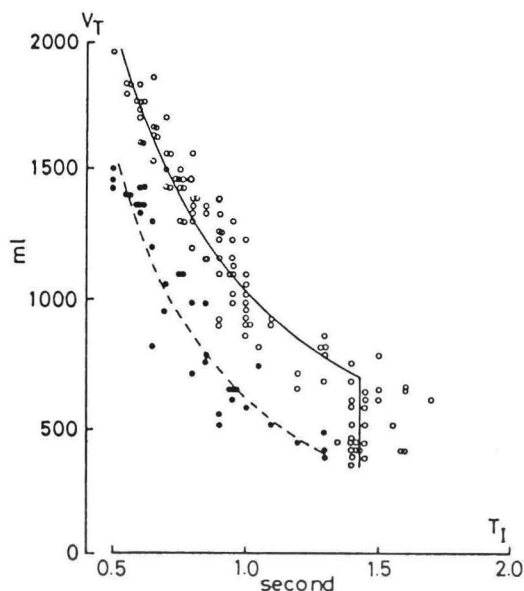


図5 ヒトでのCO₂再呼吸法により得られた一回換気量 (V_T) と吸息時間 (T_I) の関係
白丸は振動刺激を与えていない呼吸。黒丸は吸息時に振動刺激を与えた呼吸。(Homma I, et al: Inspiratory inhibitory reflex caused by the chest wall vibration in man. *Respir Physiol* 39: 345-353, 1980 より引用)

(図5)。肋間横隔膜反射はヘーリング・ブロイエル反射と同様呼吸のリズム調節にたずさわっている。ネコの呼吸中枢の研究でも肋間からの求心性活動が、延髄の吸息ニューロンを抑制することが示されている。吸息筋ばかりでなく呼息筋でも呼息の強さとリズムを決定する呼息オフ・スイッチ機構が存在していることが最近の研究で示されている¹²⁾。

4. 呼吸筋と呼吸感覚

呼吸筋の収縮は中枢からの指令と上述したような多くの反射系により制御されている。呼吸筋に存在する受容器は反射ばかりでなく、呼吸感覚にも関係している。呼吸感覚の中で、呼吸困難感は臨床的にも重要な感覚であるが、その発生メカニズムとなると、不明な点が多い。呼吸困難感は感覚であり、意識として知覚して始めて苦しさにつながってくる。したがって、呼吸困難感の中枢としては、意識の中枢といわれている脳幹網様体を

中心にしたところにあるであろうが、ヒトの脳機能の研究はそれほど進んでおらず、まだまだはっきりしていない。呼吸困難感の中枢がはっきりしていないために、呼吸困難感発生メカニズムに関しても多くの説が提唱されているが、確実なものはない。血中CO₂濃度の増加、O₂濃度の低下、pHの低下など化学的な原因によって起こる、という説や、換気仕事量の増大や、呼吸筋の疲労、長さ-張力不均衡など、機械的原因によって起こるという説がある。呼吸困難感は感覚であり、この感覚を引き起こす何らかの受容器が存在している筈である。その点からすればCO₂やpHなど感受する化学的受容器は確かに候補にはなりえる。末梢化学受容器、中枢化学受容器に関する研究は数多くあるが、感覚と関連した研究はない。強い呼吸困難を引き起こすことで有名な気管支喘息の患者では、軽い喘息発作の場合には換気量が高まり、血中CO₂濃度は下がり、O₂濃度は上がっていることが多い。化学性変化だけで呼吸困難感の発生メカニズムを説明することは不可能である。

最近呼吸筋の疲労により誘発されることが有力視されているが、とにかく何らかの受容器の関与が必要である。1962年にCambellとHowellは呼吸困難感の発生メカニズムとして「長さ-張力不均衡説」を唱えた。気道閉塞等により、筋の長さは変わらず張力のみ増大してくる場合に起こるというものである¹³⁾。この説では受容器には言及していないが、呼吸筋内の受容器がからむことは確かである。われわれは肋間筋の筋紡錘の活動を振動刺激により高め、呼吸困難感が生じるかどうかの研究を行った。肋間筋筋紡錘からはあたかも張力と長さの不均衡が生じているような状態を作り出したわけである。しかし、ただそれだけでは呼吸困難感は発生しなかった。吸息時に吸息肋間筋を刺激し、その筋紡錘からの求心性活動を高める。また、呼息時に呼息肋間筋を刺激して呼息肋間筋からの求心性活動を高めても呼吸困難感は発生せず感覚的にはかえって楽になった。ところが、逆の相で刺激する、すなわち、吸息時に呼息肋間筋筋紡錘を、呼息時に吸息肋間筋筋紡錘を刺激すると呼吸困難感が生じた。中枢では吸息指令

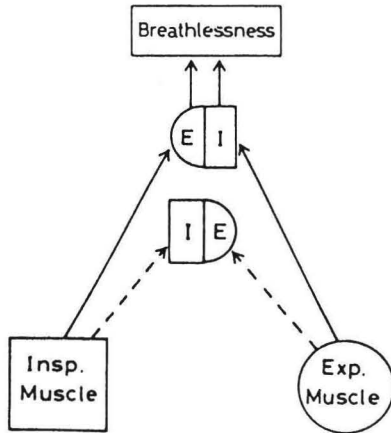


図 6 呼吸困難感発生メカニズムとしての
中枢—末梢ミスマッチ説

(Homma, et al : Gate mechanism in breathlessness caused by chest wall vibration in humans. J Appl Physiol 56(1) : 8-11, 1984 より引用)

をし実際吸息筋が収縮していても、末梢からは呼息筋が働いているという情報が入り、錯覚が生じた時に呼吸困難感が生じる。中枢—末梢のミスマッチにより呼吸困難感が生じているのである(図6)¹⁴⁾。この中枢—末梢ミスマッチが生じ、呼吸困難感が起こっている時、中枢でのジェネレーターの位置が安静時と異なっていることが最近の研究によりわかってきている。

ヒトの脳機能の局在を探ることはなかなか困難であるが、脳実質をみる Magnetic Resonance Imaging (MRI)、脳活動の代謝を見る Positron Emission Tomography (PET)、脳の電流変化を見る Magnetic Encephalography (MEG)、Dipole Tracing (DT) などが出現し、ヒトの脳の研究が進んできている。この中で脳内の双極子をコンピューターにより測定する DT により肋間の振動刺激により脳内に双極子が出現することが明らかになった¹⁵⁾。

呼吸筋を out-of-phase に刺激し、呼吸困難感が生じている時には、そうでない時と比較し、双極子が脳幹より上位に生じていることがわかってきている。ヒトの呼吸筋の神経性調節の研究も、未知とされてきた脳の研究にまで入るようになってきている。

文 献

- 1) Euler C von : Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern, In Handbook of Physiology-Respiratory System. Edited by Cherniack NS, and Widicombe JG. USA, 1986, pp 1-67
- 2) Speck DF, and CL Webber : Time courses of intercostal afferent termination of the inspiratory process. Respir. Physiol. 43 : 133-145, 1981
- 3) Newsom Davis J, and Plum F : Separation of descending spinal pathways to respiratory motoneurons, Exp Neurol, 34, 78, 1972
- 4) Homma I, Eklund G, Hagbarth K-E : Respiration in man affected by TVR contractions elicited in inspiratory and expiratory intercostal muscles. Respir Physiol 35 : 335-348, 1978
- 5) Corda M, Euler C von, Lennerstrand G : Reflex and cerebellar influences on α and on "rhythmic" and "tonic" γ activity in the intercostal muscle. J Physiol 184 : 898-923, 1966
- 6) Sibuya M, Homma I, Hara T, et al : Expiratory activity in transferred intercostal nerves in brachial plexus injury patients. J Appl Physiol 62 (5) : 1780-1785, 1987
- 7) Corda M, Eklund G, Euler C von : External intercostal and phrenic α motoneurons to changes in respiratory load. Acta Physiol Scand 63 : 391-400, 1965
- 8) Euler C von : On the role of proprioceptors in perception and execution of motor acts with special reference to breathing. Edited by EJM Campbell Hamilton Longman Ltd, Canada : pp139-154, 1973
- 9) Hagbarth E-K, Eklund G : Motor effects of vibratory stimuli in man. Edited by R Granit. Proc First Nobel Symposium. Almqvist and Wiksell, Stockholm : pp177-186, 1966
- 10) Homma I, Nagai T, Sakai T, et al : Effect of chest wall vibration on ventilation in patients with spinal cord lesion. J Appl Physiol : Respir Environ Exercise Physiol 50 (1) : 107-111, 1981
- 11) Homma I : Inspiratory inhibitory reflex

- caused by the chest wall vibration in man. *Respir Physiol* 39 : 345-353, 1980
- 12) Sibuya M and Homma I : Functional mechanism of expiratory pattern generation. *J Appl Physiol* 67 (1) : 199-202, 1989
- 13) Campbell EJM, and Howell JBL : The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 19 : 36-40, 1963
- 14) Homma I, Obata T, Sibuya M, et al : Gate Mechanism in breathlessness caused by chest wall vibration in humans. *J Appl Physiol* 56 (1) : 8-11, 1984
- 15) Homma I, Kanamaru A, Sibuya M : Proprioceptive chest wall afferents and the effect on respiratory sensation, In *Respiratory Psychophysiology*. Edited by Euler C, Karz-Salamon M., Houndmills, The Macmillan Press, 1988, pp161-166
-