

口講 座口

気道反射のメカニズム

西野 卓*

はじめに

人を含む哺乳動物の気道は気道反射によって保護されている。気道反射の特徴に反射の迅速性と多様性が挙げられるが、これらは気道反射の生理的機能や気道の複雑な神経支配などを考慮すれば当然のことである。気道が確保されていない状態での気道反射機能の低下は誤嚥による重篤な肺合併症を招き、また喉頭痙攣などの気道反射の過度な反応が気道確保を困難にすることさえある。このような気道反射の臨床上の重要性にもかかわらず、気道反射の基礎的および臨床的研究は十分とは言えず、未知な点も多々存在する。本稿では臨床的問題を念頭に置きつつ、気道反射のメカニズムについて概説する。

1. 気道反射の反射弓

生体内に存在する他の多くの反射と同様に気道反射も感覚受容器→求心性ニューロン→中枢→遠心性ニューロン→効果器からなる反射弓から成り立っている。この場合求心性ニューロンは脳神経

を介して中枢神経系に入り、その細胞体は脳神経神経節にある。遠心性ニューロンは脊髄あるいは運動性脳神経を経て中枢神経系を出る。

2. 気道反射の受容器と反射効果

鼻腔から肺に至る気道の粘膜内および粘膜下には無数の受容器が存在し、この受容器の興奮が気道反射の引金になることは確実である。気道反射の受容器については電気生理学的手法を用いて求心性神経活動を記録する方法（図1）や電子顕微鏡を用いる細胞学的検討がなされてきた。しかし、受容器の性質や組織解剖的所見に関する情報はいまだに不十分であり、しかも研究者によっては同じ受容器の命名が異なり分類上の混乱もある。気道反射の反射効果は一定の刺激に対する生体の反応を分析することによって評価することができる。

気道の受容器が刺激され興奮すると、刺激の強さや刺激の種類、更に刺激が気道のどの部分に加えられたかによって異なる反射効果が出現する。反射効果としては呼吸のパターンの変化が最も顕

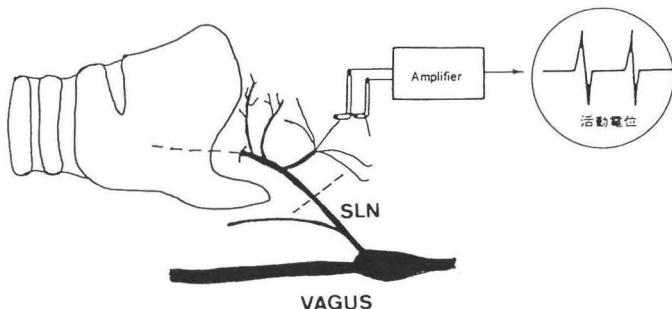


図1 気道受容器活動の測定法

迷走神経の枝より神経線維束を取り出し、これを顕微鏡下で求心性単一神経活動が得られるまで更に細かく分離する。

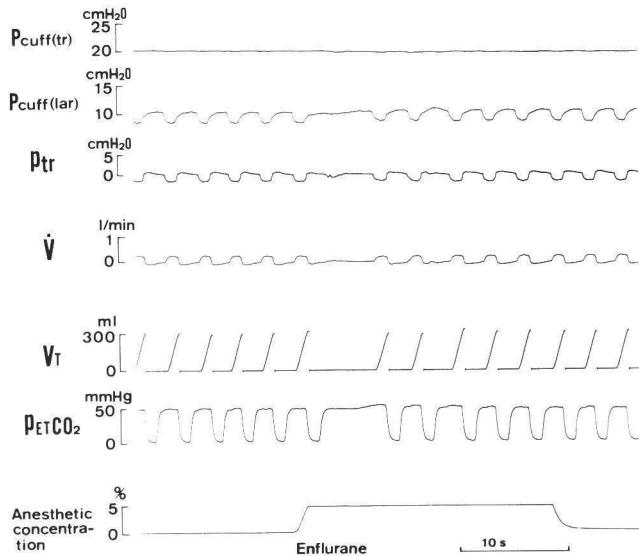


図 2 吸入麻酔薬の鼻粘膜刺激による呼吸の変化

気管内挿管された麻酔下のヒトの鼻腔にエンフルレンを通気させると、無呼吸反射が誘発される。無呼吸時にはわずかな喉頭収縮が認められるが、気管壁圧の変化はない。

Pcuff (tr) : 気管壁圧, Pcuff (lar) : 喉頭壁圧, Ptr : 気道内圧, \dot{V} : 気流速度, V_T : 一回換気量, $P_{ET}CO_2$: 呼気終末炭酸ガス分圧

著であるが、血圧や心拍数の変化や気管平滑筋の緊張状態の変化あるいは気道分泌状態の変化も認められる¹⁾。以下に気道各部位の存在する受容器と反射効果について概説する。

a) 鼻腔内の受容器 (nasal receptors)

われわれが普段最も身近に経験することのできる反射は“くしゃみ”反射 (sneezing reflex) であろう。“くしゃみ”は鼻粘膜への機械的刺激、化学的刺激などで誘発されるばかりではなく、ヒスタミン吸入や鼻粘膜上の分泌物の存在によっても誘発される²⁾。“くしゃみ”には多くの点で咳と類似した部分がある。例えば“くしゃみ”が発現する際には爆発的な呼気に先立つ大きな吸気と喉頭の閉鎖が生じる。しかし、咳は意識的に起こすことができるが“くしゃみ”はそれができないという違いはある。麻酔下で行われる動物実験では鼻粘膜刺激によって無呼吸が生じることが普通であり、“くしゃみ”的出現はむしろ希である³⁾。これは“くしゃみ”反射が麻酔に対して感

受性が高いことを示している。無呼吸を誘発するための刺激は機械的刺激でも化学的刺激でもよいが比較的強い刺激が必要である。無呼吸反射はウサギの新生児などでは特に顕著に出現し、鼻腔内に水を注入するだけで死に至らしめる程の強い反応が認められる⁴⁾。幸いにしてヒトにおいてこの反射はそれほど強くなく鼻腔よりカテーテルを挿入しても無呼吸が誘発されるということはない。しかし、鼻腔内に刺激性のガスを通気すると短時間の無呼吸が生じることからヒトにおいてもこの反射が存在することが証明できる (図2)。

無呼吸反射は同時に徐脈や血管収縮など循環系の変化や喉頭閉鎖、更には気管支平滑筋の変化などを伴うことが多い⁵⁾。

鼻腔内の粘膜には嗅受容器のように特定の場所に存在し、しかもその機能もはっきりした受容器がある。一方、嗅受容器以外の気道反射に関与する感覚受容器が鼻粘膜に存在することは確実であるがこの受容器に関する情報は驚くほど少ない。

その理由として鼻構造の解剖的複雑さや神経活動の記録に際しての技術的困難さなどが挙げられる。電子顕微鏡による観察では鼻粘膜内には無髓神経線維の存在が確認されているが、特別の構造を持った受容器が存在する証拠は得られていない⁶⁾。最近の研究⁷⁾によって鼻粘膜内の神経線維の中には神経ペプチドのひとつである substance P を豊富に含むものがあることが明らかになった。また substance P を枯渇させることができると報告されているカプサイシン (capsaisin) で前処置した動物では鼻粘膜刺激で生じる“くしゃみ”反射や粘液分泌作用が抑制されることも報告されている⁸⁾。これらの事実は鼻粘膜内の受容器の興奮に substance P が関与するという可能性を示唆している。嗅受容器以外の鼻粘膜に存在する受容器の興奮は主に三叉神経を介して中枢に伝えられる。具体的な実験事実として、これまでのところ、三叉神経求心路の神経活動がタバコの煙のような強い刺激が鼻粘膜に加えられた場合に増強すること⁹⁾、また鼻腔内のわずかな温度変化など生理的刺激に対応しその求心性神経活動が変化することが報告されている¹⁰⁾。

b) 咽頭の受容器 (pharyngeal receptors)

咽頭粘膜刺激によって生じる反射の中で最も詳細に検討されている反射は吸引反射 (aspiration reflex) である。この反射は上咽頭の機械的刺激によって容易に誘発させることができ、横隔膜および肋間筋の強い収縮が生じる¹¹⁾。この反射はネコ、イヌ、ネズミなどで認められているが、ヒトではありませんはっきりとは認められない。ヒトの場合、上咽頭の刺激はむしろ嘔吐反射を誘発する。咽頭粘膜刺激によって誘発される反射で無視できないものに嚥下反射がある。嚥下反射は本来は食物摂取という消化管機能に付随した反射であるが、上気道に存在する異物を除去し気道を確保するという機能の面からみれば気道防御反射として取り扱っても何ら問題はない。嚥下反射は吸引反射と異なり、麻酔や低酸素によって容易に抑制される¹²⁾⁻¹⁴⁾。咽頭の機械的刺激はまた血圧上昇や下気道の分泌亢進を促すことがある¹¹⁾¹⁵⁾。

鼻腔内の受容器と同様に咽頭の受容器に関する情報も極めて限られている。形態学的に確認され

ているただひとつの受容器は咽頭上皮の偏平細胞間に分枝している神経終末であり、有髓神経に連結している¹⁶⁾。しかし、この受容器がどのような性質を持つ受容器なのかは明らかでない。Nail ら¹⁷⁾の舌咽神経の求心性単一線維活動の研究結果からは上咽頭粘膜の機械的刺激によって即順応性 (rapidly adapting) で不規則な発射をする受容器の存在が確認されている。この受容器が吸引反射に関与する受容器である確証はないが、その可能性は極めて高い。一方、Hwang¹⁸⁾¹⁹⁾らは舌咽神経の求心性神経活動の記録から咽頭粘膜下には咽頭壁の拡張や収縮に反応して活動を変化させる遅順応性 (slowly adapting) の受容器が存在することを示した。これらの受容器は咽頭から生じる種々な反射と何らかの関連を持つことは間違いないが個々の反射と受容器との関連については全く明らかになっていない。

c) 喉頭の受容器 (Laryngeal receptors)

喉頭部は気道を異物から防衛する上で最も重要な部位であり、刺激に対して最も敏感な部位である。誘発される反射も多彩であり、嚥下、咳、呼気反射、無呼吸、喉頭閉鎖、血圧上昇、徐脈、気管支収縮、気道分泌亢進などが生じる¹³⁾。これらの反射効果は刺激の強さによっても異なる。例えば、カテーテルで弱い機械的刺激を加えた場合、無呼吸や咳は生じず一回換気量や呼吸数の低下のみが認められるが、強い機械的刺激を加えれば咳、無呼吸、喉頭痙攣などが生じる。

喉頭からの求心性情報は上喉頭神経内枝、上喉頭外枝、反回神経の3つの経路を経て中枢に伝えられる。これらのうち、上喉頭神経内枝は最も重要な働きをしていると考えられる。Wyke ら²⁰⁾は喉頭の受容器を粘膜に存在する受容器 (mucosal receptor)，関節に存在する受容器 (articular receptor)，筋肉に存在する受容器 (muscular receptor) の3群に分類した。形態学的に粘膜に存在する受容器は更に有髓神経線維につながる自由終末、種々な小体 (corpuscles) など特別な神経終末形態を持つもの、無髓神経線維につながる自由終末に分類される¹⁶⁾²¹⁾²²⁾。有髓神経線維につながる自由終末は特に声帯付近に広く分布し咳や他の気道防衛反射の誘発に関与すると思われる。

また特別な神経終末形態を持つ受容器は喉頭蓋付近に分布し嚥下反射に関与し、無髓神経線維につながる自由終末は喉頭全域に分布し痛みなどの感覚あるいは気道防御反射などに関与しているものと考えられている。

神経活動の記録の分析によって受容器を分類する試みもなされているが、現段階で統一された分類はない。喉頭の受容器の中には呼吸周期に一致してその活動状態を変化させる受容器がある。Sant' Ambrogio ら²³⁾はこのような受容器から喉頭内圧の変化を感受する受容器 (pressure receptor), 上気道筋の収縮を反映する受容器 (drive receptor), 温度差から気流の変化を感受する受容器 (cold receptor) が識別できることを報告している。また呼吸性変動を示さず機械的刺激や化学的刺激に反応する受容器 (laryngeal irritant receptor) も識別できる²⁴⁾。これらの受容器のうち、呼吸性の変動を示す受容器は気道防御反射よりはむしろ上気道保持や呼吸パターンの決定など呼吸調節上で何らかの役割を果たしているものと思われる。

d) 気管および気管支の受容器 (tracheobronchial receptors)

気管および気管支分岐部付近の粘膜への刺激によって容易に咳嗽反射を誘発することができる。咳嗽反射は同時に喉頭閉鎖、気管支収縮、血圧上昇を伴うことが普通である。一方、細気管支レベルでの粘膜刺激は咳を誘発するよりは呼吸亢進や吸気活動増強の形で反射効果を表わすことが多い²⁵⁾。

気管から細気管支に至る気道の粘膜下には多数の有髓神経線維および無髓神経線維が認められる。有髓神経線維の一部はその先端が気道平滑筋の中に存在し¹⁶⁾²⁶⁾、肺伸展によって遅順応性の反応を示す肺伸展受容器 (pulmonary stretch receptor) と呼ばれる受容器である。また有髓神経の他の一部は先端が粘膜の上皮細胞間にまでおよんでいる²⁷⁾。この神経線維は肺の過伸展によって即順応性を示し、肺 irritant 受容器 (pulmonary irritant receptor) と呼ばれている。無髓神経線維に対する組織学的検討は不十分であり、この神経線維が求心性であるという確証は得られていない。

い。しかし、粘膜の刺激実験から求心性の受容器活動の証拠は得られており、これらは C-fiber 受容器と呼ばれている²⁸⁾²⁹⁾。反射効果に関して肺伸展受容器は Hering-Breuer 反射を介して呼吸調節上重要な役割を果たす一方、気道平滑筋の緊張状態を調節する上でも重要な役割を果たしている³⁰⁾。肺 irritant 受容器と C-fiber 受容器は気道防御反射の発生にその役割を果している²⁸⁾²⁹⁾。

e) 肺胞の受容器 (alveolar receptors)

肺胞からの受容器活動に関する研究は Paintal³¹⁾によって始められた。肺胞に存在する受容器は無髓神経線維であり、アンモニア、エーテル、ハロセン、カブサイシンなどによって刺激される。Paintal はこの受容器を J-receptor と命名したが、現在では肺 C-fiber 受容器 (pulmonary C-fiber) と呼ばれるようになった。この受容器は基本的には気管支領域にみられる C-fiber (bronchial C-fiber) 受容器と同様であるが、肺循環により強く影響されることから前者とは区別されている²⁸⁾²⁹⁾。肺 C-fiber 受容器の生理的な反射効果については明らかになっていないがカブサイシンによる C-fiber 受容器の刺激では無呼吸とそれに引き続く頻呼吸が生じ、同時に徐脈、血圧低下を伴うことが普通である。

3. 特殊な病態下での受容器の反応

呼吸器に生じる種々な病態に伴って生じる呼吸や循環の変化を理解する上で気道の受容器がどのような反応を示すかを知ることは重要である。この場合、受容器活動は呼吸系の力学的変化によって間接的な影響を受ける可能性と病変部位より放出される化学的物質によって直接的あるいは間接的に影響を受ける可能性がある。

a) 肺うっ血

動物実験で肺うっ血は心左房内にバルーンを挿入しこれを膨らますことによって作成することができる。このような方法を用いた研究結果から³²⁾は肺伸展受容器が一定の肺伸展に対してその活動を増強することが示されている。このように肺伸展受容器が過敏になる理由は肺コンプライアンスの低下によって経肺圧の上昇が生じることによるものと考えられている。C-fiber 受容器および肺

irritant 受容器も肺うっ血時にはその活動を増強することが知られている³³⁾³⁴⁾。これらの受容器の変化は局所的な血圧の上昇、局所的な気道平滑筋の収縮、更には化学物質の放出などによってもたらされる可能性がある。

b) 肺塞栓

肺塞栓の場合も肺うっ血の時と同様に肺伸展受容器および肺 irritant 受容器の活動増強が認められている³⁵⁾³⁶⁾。これらの変化が肺うっ血の場合と同様のメカニズムによって生じるかについては明らかでない。

c) 肺水腫

肺水腫により肺伸展受容器の興奮閾値が低下し受容器活動は過敏になる³⁷⁾。これは肺が伸展する際、肺胞に水分が貯留しているため肺胞より中枢側の気道が過伸展の状態になるためと説明されている。肺 irritant 受容器も同様のメカニズムで興奮性を高める³⁸⁾。

d) 無気肺

無気肺領域の肺 irritant 受容器活動は増強する³⁹⁾。この場合、肺 irritant 受容器活動は肺コンプライアンスに逆比例する。また無気肺の部分を再膨張させる時に肺伸展受容器の閾値は著しく低下する³⁷⁾。この肺伸展受容器の反応は肺胞より中枢側の気道が無気肺再膨張の際により強い内圧を受け過伸展状態になるとすれば理解できる。

e) アナフィラキシー

アナフィラキシーショック時に肺 irritant 受容器は著しくその活動を増す³⁶⁾⁴⁰⁾。しかし、このような肺 irritant 受容器活動の増強は肺の気流抵抗やコンプライアンスの変化が生じる前に起きることから呼吸系の力学的变化に伴う二次的な変化とは考えにくい。むしろ化学物質の放出による受容器の興奮が先に起こり、気管支の収縮がこれに続くと考える方が理にかなっている。

4. 気道反射の抑制

気道反射の抑制は二つの大きな臨床的問題点から考慮されなければならない。第一は気道の防御という問題で、気道が確保されていない状態では誤飲の危険性が増すことは明らかである。しかし、気道内に操作を加える場合にはこの防御反射

は厄介なものであり、むしろ積極的に反射を抑制することが必要となる。第二の問題点は呼吸制御系に対する気道反射の影響に関するものである。防御反射以外の気道反射が臨床的にどれ程重要なのかという基本的な疑問は未解決であるが、近年盛んに行われるようになった睡眠中の呼吸調節異常の研究が進歩するにつれ、気道反射の中には防御反射以外の重要な反射機構が存在することが改めて認識されつつある。気道反射抑制は血液中 CO₂ 上昇のような生理的な変化によってもたらされる場合もあるが⁴¹⁾、臨床的に最も頻繁にみられるかつ抑制のメカニズムの理解を容易にするものは全身麻酔および局所麻酔である。

a) 全身麻酔

全身麻酔薬の作用部位は主に中枢と考えられるが、受容器レベルでの作用や効果器レベルでの作用も無視できない。肺内の受容器レベルでの吸入麻酔薬の影響に関してはいくつかの報告があるが^{42)–44)}、一般的に低濃度の吸入麻酔薬は肺伸展受容器および肺 irritant 受容器を興奮させ、高濃度では逆に抑制させることが示されている。効果器レベルでの吸入麻酔薬の影響は気管平滑筋弛緩作用によって代表されるように抑制的に作用するのが一般的である⁴⁵⁾。全身麻酔薬の中枢抑制作用は言うまでもなく気道反射全体を抑制する。事実、全身麻酔の無痛期と呼ばれる浅いレベルにおいても嚥下反射は明らかに抑制を受ける¹⁴⁾。一方、興奮期と呼ばれる麻醉レベルでは大脳皮質の選択的抑制により気道反射は一時的に亢進することもある。これらの事実は全身麻酔の気道反射に対する影響が単純な抑制作用だけでは説明できないことを示している。しかし、全体的に見れば全身麻酔薬が用量依存的に気道反射を抑制することに疑いはない。われわれは最近全身麻酔下のヒトの気管粘膜を蒸留水で刺激した場合の麻酔深度と気道反射効果について詳しく検討した⁴⁶⁾⁴⁷⁾。この研究からヒトでは気管粘膜刺激によって少なくとも① 無呼吸反射、② 呼吸反射、③ 咳嗽反射、④ 痊撃様呼吸促拍、⑤ 頻呼吸、⑥ 呼吸緩徐の6種類の異なる呼吸反射効果が識別でき、更にそれぞれの反射の麻酔に対する感受性は異なるという知見が得られた。麻酔に対して最も感受性の低

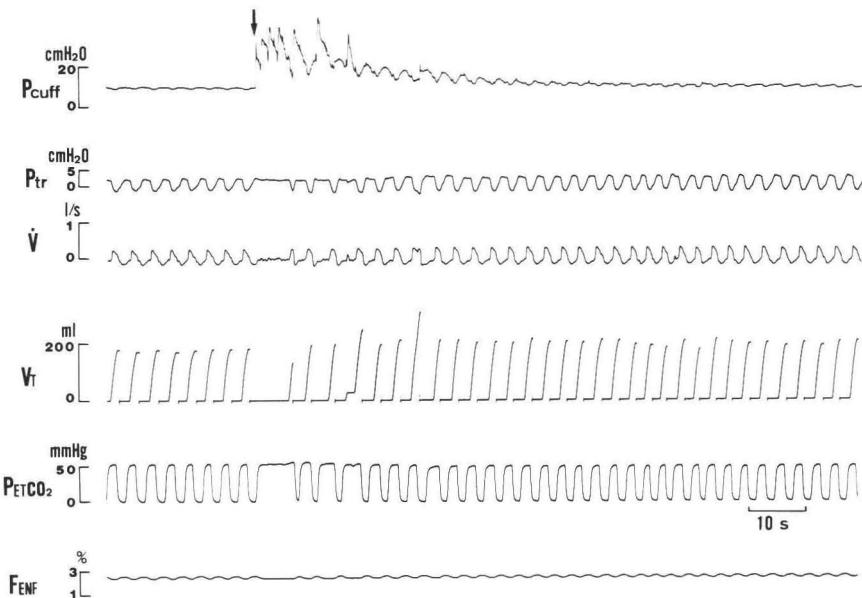


図 3 気管粘膜刺激による気道反射

少量の蒸留水注入で気管粘膜を刺激すると、無呼吸および喉頭収縮が出現する。喉頭収縮の持続時間は無呼吸時間よりも長い。

Pcuff : 喉頭壁圧, F_{ENF} : エンフルレン濃度

いものは無呼吸反射であり、この反射は臨床で用いられる程度の深麻酔では完全には抑制することはできない。また無呼吸反射は同時に必ず喉頭収縮の反応を伴い喉頭収縮持続時間は無呼吸持続時間より長いことが普通である(図3)。一方、麻酔に最も高い感受性を示す反射は咳嗽反射および痙攣様呼吸促拍反応であり、多くの場合、これらの呼吸反射発生時には呼気時に一致して喉頭の拡大反応が認められる。

b) 局所麻酔

局所麻酔薬の気道内のスプレー やエアゾール噴霧は気管内挿管や内視鏡検査の検査の際に気道防御反射を抑制する目的で度々行われる。しかし、このような局所麻酔薬の気道内への投与は同時に呼吸調節系にも影響を与える可能性がある。事実、Whiteら⁴⁸⁾は睡眠中の被験者の鼻粘膜にリドカインを塗布し呼吸パターンの変化について検討したが、リドカイン塗布により無呼吸や低呼吸(hypopnea)の頻度が増すことを認めている。気道に存在する受容器は受容器の種類の違いや粘膜表層から受容器までの距離によって局所麻酔薬に

対する感受性が異なる⁴⁹⁾。すなわち、局所麻酔薬の気道内への投与は気道粘膜の表層に近い受容器例えば irritant 受容器をより容易に抑制し、肺伸展受容器など比較的粘膜深部に存在する受容器を抑制するには高濃度の局所麻酔薬の投与が必要である。従って、咳嗽反射などの irritant 受容器が関与すると思われる反射は Hering-Breuer 反射のように肺伸展受容器が関与する反射に比べて局所麻酔薬に対する感受性が高いと考えられる⁵⁰⁾。局所麻酔薬の全身投与も気道防御反射を抑制するために臨床ではよく使用される方法であるが、気道反射の抑制の程度は局所麻酔薬血中濃度が高くなればなるほど用量依存的に強くなる⁵¹⁾。また、その抑制のパターンは全身麻酔の場合にみられる抑制のパターンと極めて類似しており、主な作用部位は中枢であることが窺える。

おわりに

気道反射は気道に加えられた刺激が誘因となり呼吸系および循環系に生じる種々な反射の総称である。気道には多数の性質を異にする受容器が存

在することは明らかであるが、おののの受容器が個々の反射の誘発にどのような役割を果たすかは完全には明らかにされていない。これは今後解明されるべき問題として残されている。気道反射の主な機能は気道の防御であり、反射の抑制が重篤な肺合併症をもたらすことをわれわれは経験的につっている。しかし、同時にわれわれは過度な気道反射が正常な呼吸運動を障害し肺でのガス交換に悪影響をおよぼすことも知っている。気道反射と呼吸調節の協調に関する臨床的研究はほとんどなされていない。更に気道反射の中には気道防御以外の呼吸調節機能に密接に関係する反射の存在が認識されてきており、今後、これらの方面での研究が進むことが望まれる。

参考文献

- 1) Widdicombe JG : Respiratory reflexes and defense, In *Respiratory Defense Mechanisms*. Edited by Brain JD, Proctor DF, Reid LM. pp 593-630, New York, Dekker II, 1977
- 2) Mygind N, Lowenstein H : Allergy and other environmental factors, In *The Nose : Upper Airway Physiology and the Atmospheric Environment*, Edited by Proctor DF, Andersen IB. pp 377-397, Amsterdam, Elsevier, 1982
- 3) Widdicombe JG : Reflex from the upper respiratory tract. In *Handbook of Physiology, Section 3 : The Respiratory System II : Control of Breathing*, Edited by Cherniacke NS Widdicombe JG. pp 363-394, Bethesda, American Physiological Society, 1986
- 4) Wealthall SR : Factors resulting in failure to interrupt apnea. In *Development of Upper Respiratory Anatomy and Function. Implications for Sudden Infant Death Syndrome*, Edited by Bosma JP, Showacre J. pp 212-225, Washington DC, US Govt Printing Office, 1976
- 5) Angell-James JE Daly M deB : Reflex respiratory and cardiovascular effects of stimulation on receptors in the nose of the dog. *J Physiol London* 220 : 693-696, 1972
- 6) Christensen K : The innervation of the mucosa with special reference to its afferent supply. *Ann Otol Rhino Laryngol* 43 : 1066-1083, 1934
- 7) Lundblad L, Lundberg JM, Anggard A : Origin and distribution of capsaicin-sensitive substance P-immunoreactive nerves in the nasal mucosa. *Acta Oto Laryngol* 96 : 485-493, 1983
- 8) Lundblad L, Lundberg JM, Anggard A : Local and systemic capsaicin pretreatment inhibits sneezing and the increase in nasal vascular permeability induced in certain chemical irritants. *Naunyn Schmeidebergs Arch Pharmacol* 326 : 254-261, 1984
- 9) Dawson WW : Chemical stimulation of the peripheral trigeminal nerves. *Nature* 196 : 341-345, 1962
- 10) Glebovsky VD, Bayev AV : Stimulation of nasal cavity mucosal trigeminal receptors with respiratory airflows. *Sechenov Physiol J USSR* 70 : 1534-1541, 1984
- 11) Tomori S, Widdicombe JG : Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J Physiol London* 200 : 25-50, 1969
- 12) Nishino T, Honda Y, Kohchi T, et al : Effects of increasing depth of anesthesia on phrenic nerve and hypoglossal nerve activity during the swallowing reflex in cats. *Br J Anaesth* 57 : 208-213, 1985
- 13) Nishino T, Kohchi T, Honda Y, et al : Differences in the effects of hypercapnia and hypoxia on the swallowing reflex in cats. *Br J Anaesth* 58 : 903-908, 1986
- 14) Nishino T, Takizawa T, Yokokawa N, et al : Depression of the swallowing reflex during sedation and/or relative analgesia produced by inhalation of 50% nitrous oxide in oxygen. *Anesthesiology* 67 : 995-998, 1987
- 15) Phipps RJ, Richardson PS : The effects of irritation at various levels of the airway upon tracheal mucosal secretion in the cat. *J Physiol London* 261 : 563-581, 1976
- 16) Fillenz M, Widdicombe JG : Receptors of the lungs and airways. In *Handbook of Sensory Physiology*. Edited by Neil E. pp 81-112,

- Heidelberg, Springer-Verlag, vol 3, 1971
- 17) Nail BS, Sterling GM, Widdicombe JG : Epipharyngeal receptors responding to mechanical stimulation. *J Physiol London* 204 : 91-98, 1969
 - 18) Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr : Receptors corresponding to changes in upper airway pressure. *Respir Physiol* 53 : 355-366, 1984
 - 19) Hwang JC, St Jhon WM, Bartlett D Jr : Afferent pathways for hypoglossal and phrenic responses to changes in upper airway pressure. *Respir Physiol* 55 : 341-354, 1984
 - 20) Wyke BD, Kirchner JA : Neurology of the larynx. In *Scientific Foundations of Otolaryngology*. Edited by Hinchcliffe R, Harrison D. pp 546-574, London, Heinemann, 1976,
 - 21) Hatakeyama S : Histological study of the nerve distribution in the larynx in the cat. *Arch Jpn Histol* 19 : 369-389, 1960
 - 22) Bradley RM, Cheal ML, Kim Y : Quantitative analysis of developing epiglottal taste buds in sheep. *J Anat* 130 : 25-32, 1980
 - 23) Sant'ambrogio G, Mathew OP, Fisher JT, et al : Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol* 54 : 317-333, 1983
 - 24) Lee L-Y, Sant'Ambrogio FB, Mathew OP, et al : Acute effect of cigarette smoke on laryngeal receptors. *J Appl Physiol* 62 : 1575-1581, 1987
 - 25) Mills J, Sellick H, Widdicombe JG : Epithelial irritant receptors in the lungs. In *Breathing : Hering-Breuer Centenary symposium*. Edited by Porter R. pp 77-92, London, Churchill, 1970
 - 26) Bartlett D Jr, Jeffrey P, Sant'Ambrogio G, et al : Location of stretch receptors in the trachea and bronchi of the dog. *J Physiol London* 258 : 409-420, 1976
 - 27) Elftman AG : The afferent and parasympathetic innervation of the lungs and trachea of the dog. *Am J Anat* 72 : 1-28, 1943
 - 28) Coleridge HM, Coleridge JCG : Impulse activity in afferent vagal C-fibers with endings in the intrapulmonary airways of dogs. *Respir Physiol* 29 : 125-142, 1977
 - 29) Coleridge JCG, Coleridge HM : Afferent vagal C-fiber innervation of the lungs and airways and its functional significance. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 99 : 1-110, 1984
 - 30) Nadel TA, Widdicombe JG : Reflex control of airway size. *Ann NY Acad Sci* 109 : 712-723, 1963
 - 31) Paintal AS : Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol London* 203 : 511-532, 1969
 - 32) Marshall R, Widdicombe JG : The activity of pulmonary stretch receptors during congestion of the lungs. *Q J Exp Physiol* 43 : 320-330, 1958
 - 33) Sellick H, Widdicombe JG : The activity of lung irritant receptors during pneumothorax, hyperpnea and pulmonary vascular congestion. *J Physiol London* 203 : 359-381, 1969
 - 34) Coleridge HM, Coleridge JCG : Afferent vagal C-fibers in the dog lung : their discharge during spontaneous breathing, and their stimulation by alloxan and pulmonary congestion. In *Krogh Centenary Symposium on respiratory adaptations, capillary exchange and reflex mechanisms*. Edited by Paintal AS, Gill-Kumar P. pp 393-406, Delhi, Vallabhbhai Patel Chest Inst, 1977,
 - 35) Armstrong PJ, Luck JC, Martin VM : The effect of emboli upon intrapulmonary receptors in the cat. *Respir Physiol* 26 : 41-54, 1976
 - 36) Mills J, Sellick H, Widdicombe JG : The role of lung irritant receptors in respiratory responses to multiple pulmonary embolism, anaphylaxis and histamine induced bronchoconstriction. *J Physiol London* 203 : 337-357, 1969
 - 37) Widdicombe JG : The activity of pulmonary stretch receptors during bronchoconstriction, pulmonary oedema, atelectasis and breathing against a resistance. *J Physiol London* 159 : 436-450, 1961
 - 38) Widdicombe JG, Glogowska M : Relative roles of irritant, Type J, and pulmonary stretch receptors in lung reflexes. *Acta Neur-*

- obiol Exp 33 : 21-31, 1973
- 39) Pissarri TE, Jonzon A, Coleridge JCG, et al : Rapidly adapting receptors monitor lung compliance in spontaneous breathing dogs. J Appl Physiol 68 : 1997-2005, 1990
- 40) Koller EA, Ferrer P : Discharge patterns of the lung stretch receptors and activation of deflation fibers in anaphylactic bronchial asthma. Respir Physiol 17 : 113-126, 1973
- 41) Nishino T, Hiraga K, Honda Y : Inhibitory effects of CO₂ on airway defensive reflexes in enflurane-anesthetized humans. J Appl Physiol 66 : 2642-2646, 1989
- 42) Whittieride D, Bulbring, E : Changes in activity of pulmonary receptors in anaesthesia and their influence on respiratory behaviour. J Phrmacol Exp Ther 81 : 340-359, 1944
- 43) Paintal AS : Effects of drugs on vertebrate mechanoreceptors. Pharemacol Rev 16 : 341-380, 1964
- 44) Coleridge HM, Coleridge JCG, Luck JC, et al : The effect of four volatile anaesthetic agents on the impulse activity of two types of pulmonary receptors. Br J Anaesth 40 : 484-492, 1968
- 45) Fletcher SW, Flacke W, Alper MH : The action of general anesthetic agents on tracheal smooth muscle. Anesthesiology 29 : 517-522, 1969
- 46) Nishino T, Hiraga K, Honda Y, et al : Respiratory reflex responses to stimulation of the tracheal mucosa in enfluraneanesthetized humans. J Appl Physiol 65 : 1069-1074, 1988
- 47) Nishino T, Hiraga K, Honda Y, et al : Laryngeal and respiratory responses to tracheal irritation at different depths of enflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 73 : 46-51, 1990
- 48) White DP, Cadieux RJ, Lombard RM, et al : The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. Am Rev Respir Dis 132 : 972-975, 1985
- 49) Camporesi E, Mortola JP, Sant'Ambrogio G : Topical anesthesia of tracheal receptors. J Appl Physiol 47 : 1123-1126, 1979
- 50) Cross, BA, Guz A, Jain K, et al : The effect of anesthesia on the airway in dog and man : a study of respiratory reflexes, sensations and lung mechanics. Clin Sci 50 : 439-454, 1979
- 51) Nishino T, Hiraga K, Sugimori K : Effects of I.V. Lignocaine on airway reflexes elicited by irritatin of the tracheal mucosa in humans anesthetized with enflurane. Br J Anaesth 64 : 682-687, 1990