

総説：運動時における換気調節

Review: Ventilatory control during exercise in man

宮村 実晴*

Miharu MIYAMURA*

はじめに

呼吸の最も重要な働きは、細胞の代謝（エネルギー生成）に必要な酸素（ O_2 ）の供給とその終末産物である二酸化炭素（ CO_2 ）を排泄することである。運動時にはエネルギーを大量に消費することからそれに見合う分のガス交換が要求される。肺と外界とのガス交換のための運動を換気運動あるいは呼吸運動と呼んでいる。ヒトは一生におよそ8億回の換気運動を繰り返すと言われている。この間、速くて浅い呼吸、遅くて深い呼吸の両極端に代表される一回換気量と呼吸数との組み合わせは無限である。身体運動により呼吸の

深さと速さが増加することは誰もが経験することであるが、この運動時換気亢進（exercise hyperpnea）の生理学的背景（メカニズム）に関して、これまで多くの研究者の手によって究明されてきたが複雑かつ不明な点が多い。ここでは現在考えられている運動時の換気調節機構について概説したい。

1 換気の調節因子

運動時の換気亢進には多くの因子が関係していることを最初に示唆したのは Zunt と Geppert（1888）であるが、Kao（1963）は交叉循環法を用いて筋作業時に

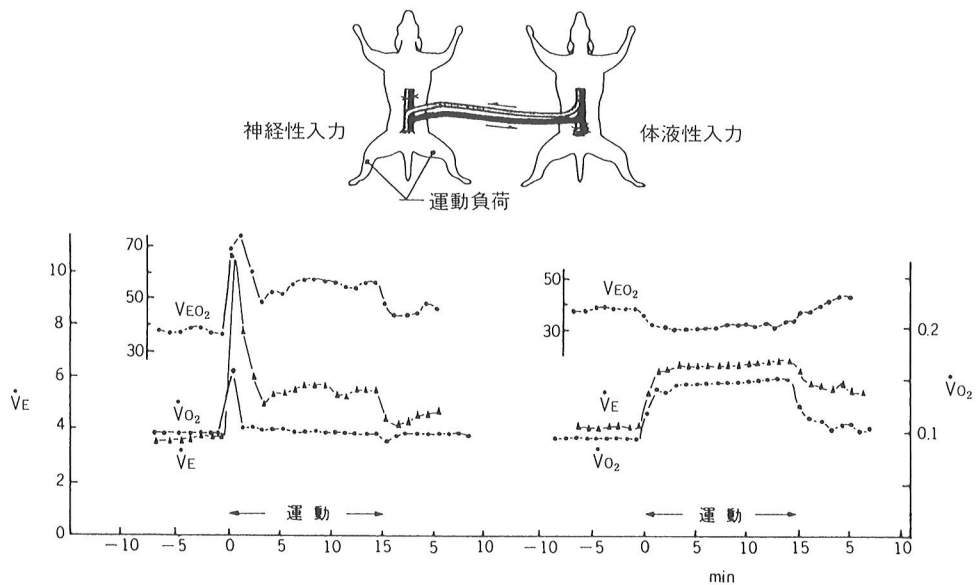


図1 交叉実験における運動時の換気量の変化 (Kao, 1963より)

* 名古屋大学総合保健体育科学センター
* Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

おける呼吸刺激には神経性と体液性の両方が共存することを示した。すなわち、図1に示したように、電気刺激を下肢に与えるイヌ (neural dog ; N) の静脈血を電気刺激を与えないイヌ (humoral dog ; H) の静脈血管に還流し、Hの動脈血をNの動脈血管に還流するようにする。今、Nに電気刺激を与えることにより運動を行わせると、Nでは換気量 (VE) の急増が認められる。と同時にHの換気量は、Nで観察された換気の急増はないが少し遅れて増加する。Nは呼吸性アルカロシス、Hはアシドーシスとなった。これらの結果から、KaoはNの換気亢進は活動筋からの神経性要因、Hの換気亢進は体液性要因によるものであり、正常なイヌやヒトの場合にもこれら両要因によって運動時の換気亢進が起こると考えた。ここでの神経性要因とは、運動に関係する中枢あるいは末梢からの神経刺激により呼吸中枢の活動を高めるものであり、体液性要因とは、筋運動により生じた化学物質 (主に代謝産物) が中枢あるいは末梢化学受容器を刺激して呼吸促進を引き起こすというものである。

2 神経性要因

1) 運動開始時の換気亢進

安静時から最大下運動 (あるいは無酸素性作業閾値 : anaerobic threshold : AT 以下の運動) を行わせた場合、図2に示したように、運動開始と同時に換気量は1呼吸目から10-20秒間かけて急増一旦プラトーに達し、その後2-3分の間指数関数的に増加し、4-5分で定常状態に至り、運動を中止すると換気量は急減し、その後徐々に減少して安静レベルに戻る、というそれぞれ3相の変化をすることはよく知られた事実である (Dejours, 1964; D'angelo and Torrelli, 1971; Jensen et al. 1971; Wasserman et al., 1977; Ward, 1979; Eldridge and Waldrop, 1991)。Whipp (1977) は、これらを Phase I、Phase II、Phase III と名づけた。

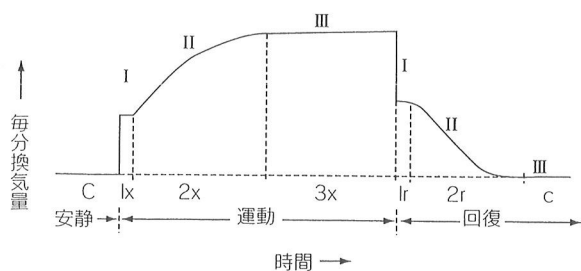


図2 最大下運動前と運動中および回復期における毎分換気量の変化 (Whipp, 1977より一部改変)

現在、Phase I を体液性要因で説明することは難しいとされている。何故なら、例えば活動筋で生成された代謝産物などが呼吸中枢を刺激するとしても、代謝産物が末梢あるいは中枢化学受容器を介して呼吸をドライブするにはおよそ20秒ほど要するからである。一方、頸動脈小体 (carotid body) が Phase I に関係しているか否かに関して、Ward and Bellville (1984) や Griffiths et al. (1986) は吸入酸素が高くなると換気の増加の立ち上がり遅れ、Springer et al. (1989) は低酸素になれば換気の立ち上がり早くなると報告している。しかしながら、Wasserman et al. (1975) は頸動脈小体を切除した患者の Phase I は健康な人と比べ差がないことを観察している。図3は室内空気を吸入した時と低酸素 (O₂: 12%) を吸入した時の換気量を比較したものであるが、normoxia と hypoxia における運動強度50ワット時の Phase I (ΔV_I) はほぼ同じである。これらの結果は、Phase I と吸入酸素あるいは炭酸ガスとの関係を報告した研究者 (Dejours et al., 1960; Cunningham et al., 1966; Wasserman et al., 1975; Nakazono and Miyamoto, 1987; Miyamura et al., 1992 b; Brown et al., 1990) のそれと一致するものである。また Shea et al. (1993) は、呼吸の化学的調節が十分機能せず脳幹呼吸複合体あるいは化学受容器からの入力異常により睡眠中に低換気症状を呈する、いわゆるオンデインの呪い (Ondine's curse; ドイツの伝説にある Ondine が不義をはたらいた恋人の自発呼吸を奪い、意識的にしか呼吸ができないように呪いをかけた) と言われる先天的中枢性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome : CCHS) の子供と正常な子供を対象にトレッドミル運動を行なわせ、Phase I には差が認められなかった報告している。以上の結果

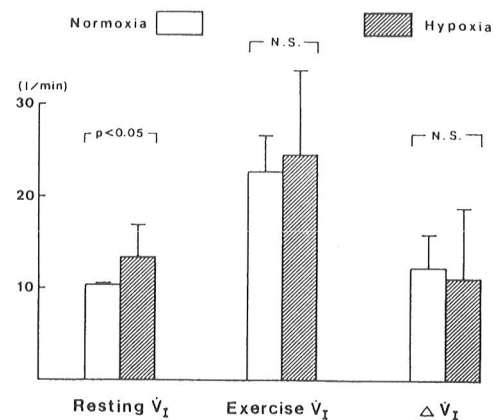


図3 最大下 (50 watt) 運動負荷における室内空気吸入時と低酸素吸入時の Phase I (ΔV_I) の比較 (Miyamura et al. 1990より)

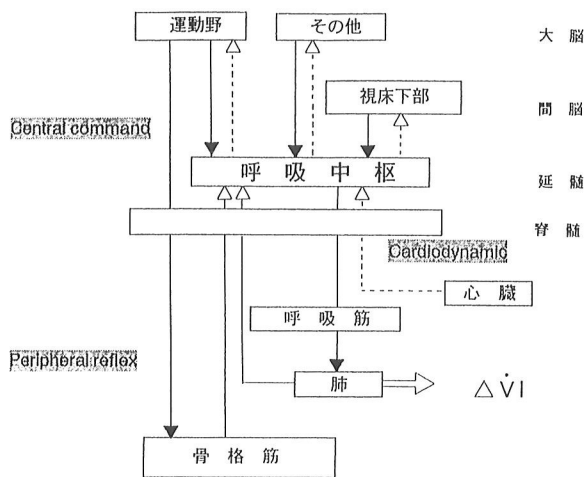


図4 運動時換気亢進の神経性要因

から、Phase I の生理学的背景は体液性要因ではなく主として神経性要因であろうと考えられている。現在、運動時換気亢進の神経性要因として中枢からのドライブ、末梢からのドライブおよびその両方からのドライブが挙げられている (図4)。

2) 中枢からのドライブ

Krogh and Lindhard (1913) は運動負荷がゼロであっても運動開始と同時に一回換気量と呼吸数が増加することを認めた。彼等は運動を開始する前にあらかじめ過呼吸を行なわせ、肺胞二酸化炭素濃度 (FACO₂) を低くし呼吸中枢の活動を抑制すると無呼吸あるいは低換気を観察したことから、大脳皮質の運動野からの運動指令が筋だけでなく延髄にある呼吸中枢へも放散 (irradiation) し、これが換気を増大させるという考え (central command 説) を提唱した。Kramer and Gauger (1941) も大脳 (運動野) から呼吸中枢への irradiation が運動強度と比例すると仮定すればこのメカニズムで説明できるという。

Adams et al. (1984) は、電気刺激による下肢の他動的運動時に見られる換気が自発運動による換気と有意差が認められないことから、高位中枢の働きがなくとも運動時換気は説明可能であると述べている。しかしながら、Kao et al. (1955) は除脳したネコに電気刺激により運動を行わせた時には、毎分換気量は定常状態まで徐々に増大するのに対し、除脳しない時には毎分換気量は運動開始と同時に急増することを観察している。また Asmussen and Nielsen (1964) の研究成果は central command を強く支持している。すなわち、カフを用いて血流を遮断した時には一定の運動を継続するためには筋電図からみてより多くの運動単位が動

員される。言い換えれば、血流を遮断した時に観察された換気応答の増大は、central command の増大によるものと考えられる。また Asmussen et al. (1965) は各被験者に対し呼吸筋に影響を与えない程度ツボクラリンを投与して四肢筋力を低下させて一定負荷運動を行わせた。この場合、被検者は運動に対する努力がより要求されることから2次的な過換気となる。これは体液性調節を越えた中枢性神経調節の存在をヒトで示唆している。さらに Goodwin et al. (1972) は、健康なヒトを対象に自分の意志で上腕二頭筋あるいは三頭筋を収縮させた時と二頭筋あるいは三頭筋を収縮すると同時に二頭筋に電気刺激で振動 (バイブレーション) を与えた時の換気応答を比較し、随意筋収縮では運動中枢から呼吸中枢への irradiation が存在すると結論した。

正常な人において運動の予測中に換気が刺激されることが示されているが、これは運動に対する準備における高位大脳メカニズムの活性であろうと考えられている (Tobin et al. 1986)。また覚醒状態で運動を心に描くとイメージした運動の強度に比例して換気量が増大するという (Decety et al. 1991)。Wuyan et al. (1995) によれば、運動経験が少ない一般人では運動のイメージを描いても換気はほとんど増加しないが、競技スポーツマンでは運動をイメージすると実際の運動時換気応答の20%程度増大すると報告している (図5)。さらに、Thornton et al. (1999) は催眠状態での”運動イメージ”で毎分換気量は安静時のおよそ2倍にまで増加することを観察している。このように、高位中枢 (運動野) から呼吸中枢への関与を示唆する研究は多いが、現時点では解剖学的な神経回路などは特定されていない。

一方、Eldridge et al. (1981, 1985)、Di Marco et al. (1983) は大脳皮質を除去したネコで、視床下部の乳頭体後方の運動野 (subthalamic および mesencephalic locomotor region) を電気刺激すると運動が起こり、それに先行して呼吸 (ここでは横隔膜神経活動) が促進することを観察した (図6)。さらに筋神経接合部を遮断剤を用いてブロックし、視床下部の運動野を刺激すると実際には動作のない架空の運動 (fictive locomotion) が起こり、末梢からの入力がなくとも呼吸が増大し、視床下部を取り除くとこの増加が消失することを確認した。これらの結果から、彼等は視床下部からの指令が運動時の換気増大を引き起こすという新しい central command 説を提唱した。しかしながら、この視床下部運動野の電気刺激では、横隔膜神経の活動に際し、吸息筋の外助間筋の活動がかえって抑制され、呼息筋である内助間筋の活動の増強が見られ、呼

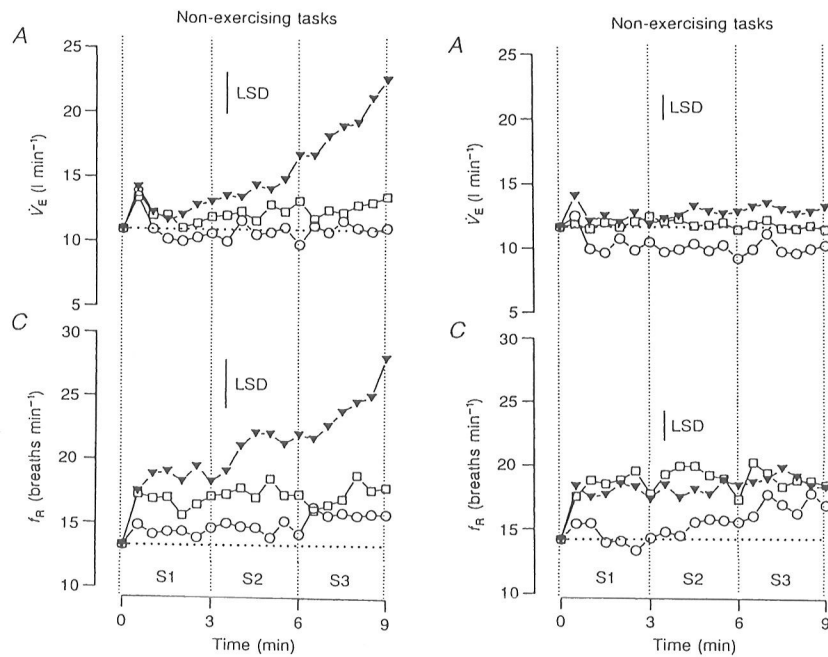


図5 運動選手(左図)と一般人(右図)が運動をイメージした(▼)、文字をみた(□)およびトレッドミルの音を聞いた(○)時の毎分換気量と呼吸数の変化(Wuyam et al. 1995より)

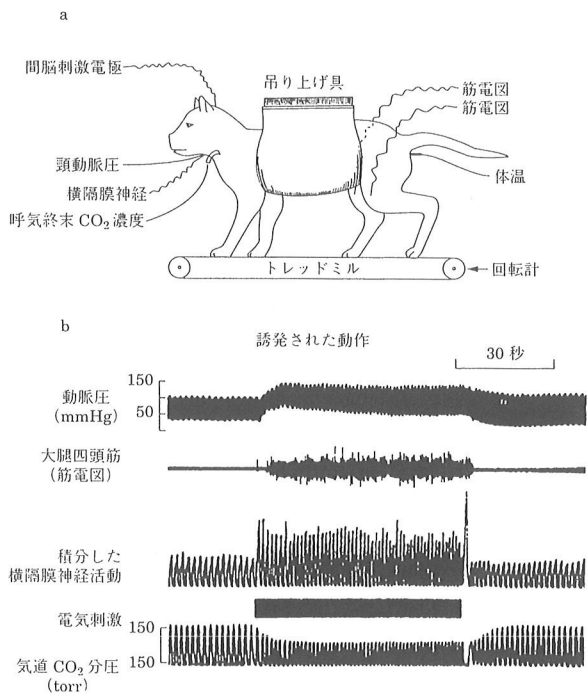


図6 大脳皮質を除去したネコの視床下部運動野に電気刺激した時の呼吸循環応答(Eldridge et al. 1981より)

吸パターンは自然な運動の時と異なる(Whipp and Ward, 1998)、また視床下部がなくとも運動時の換気増大が認められるなどの理由からこの説は確定されて

いない。

3) 末梢からのドライブ

(1) Cardiodynamic 説

1974年、Wasserman et al.は毎分換気量と毎分心拍出量の増加は同じ歩調でなければならないという考えのもとに実験を行った。その実験結果から、換気亢進は毎分心拍出量が増加したときに起こるといわれる cardiodynamic 説を提唱した(Wasserman et al., 1974)。この説は最初 Wasserman のグループ(Jones et al., 1982; Weissman et al., 1982; Ward et al., 1983; Stremel and Rayne, 1983)や数名の研究者(Miyamoto et al., 1982; Cummin et al., 1986)によって支持された。しかしながら、その後の研究の結果、換気量の急増と毎分心拍出量の増加とはかならずしも一致しないことから、この考え(cardiodynamic 説)はPhase IIに適應できるかもしれないが(Miyamoto et al., 1989)、少なくとも運動開始時の換気急増を説明することはできないという意見が多くなっている(Fordyce et al., 1982; Adams et al., 1987; Banner et al., 1988; Miyamoto et al., 1988; Concu, 1988; Pokorski et al., 1990)。

(2) 末梢反射説

1932年、Harrison et al.は運動時換気亢進は運動肢からの求心性刺激によって調節されると主張した。その後、Asmussen et al.(1943)は電気刺激による動的運動

では central command は存在しないとの仮説を確かめるため一定負荷における電気刺激による筋収縮（運動）と随意運動の換気応答を比較し、電気刺激と随意運動のそれとは同じであることを観察したことから、運動中の換気増大は”作業筋からの反射”によって生じると結論した。健康な人の場合には、随意運動のみならず受動的運動において1呼吸目から換気量は増大する。しかし脊髄神経を切断したイヌ（Hida et al., 1986）あるいは図7で示したように脊髄損傷者を対象に受動的運動を行わせた時には Phase I は認められない（Morikawa et al., 1989）。このことは末梢からの神経反射（peripheral reflex）の重要性を示唆している。すなわち、筋、関節、腱に存在すると推測されている末梢固有受容器（mechanoreceptor, chemoreceptor, thermoreceptor など）からの求心性神経衝が呼吸中枢を反射的に興奮させるという考えである。

最初、Comroe and Schmidt (1943) は関節受容器が換気亢進に関与しているという説を唱えた。Dejours et al. (1959b) や Flandrois et al. (1967) は腱、関節、筋紡錘を刺激すると換気が増大し、Gautier et al. (1969) は筋紡錘からの反射がより効果的であると主張した。このように1960年代後半では運動開始1呼吸目から観察される換気量の急増（Phase I）は筋紡錘（muscle spindle）からの反射によるものと考えられて

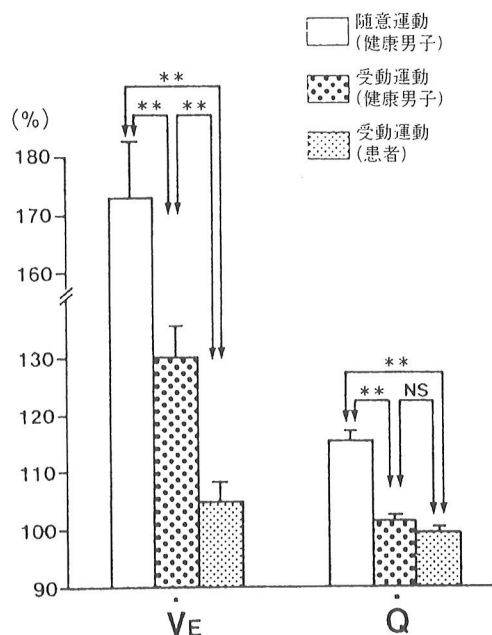


図7 健康人と脊髄損傷患者における運動開始時の毎分換気量 (\dot{V}_E) と毎分心拍出量 (\dot{Q}) の変化 (Morikawa et al. 1989より)

いた(Dejours, 1967)。ところが McCloskey と Mitchell (1972) は、骨格筋からの求心性神経の内、筋紡錘、関節受容器からのグループ I とグループ II をブロックしても換気量に変化は認められないが、痛みや圧などの受容器につながるグループ III グループ IV をブロックすると運動開始の換気量の増大が消失することを明らかにした。これらの結果は、運動時では骨格筋の機械的および化学的受容器からグループ III、グループ IV を介した求心性神経衝が呼吸中枢をドライブすることにより換気が亢進することを意味し、Senapati (1966)、Kalia et al. (1972)、Tibes (1977)、Kaufman et al. (1982)、Tallarida (1985)、Thimm and Baum (1987)、Piepoli et al. (1995) など多くの研究者によって確認されている。

Mitchell and Schmidt (1983) によれば、30年前までは求心性細神経に関して解剖学的あるいは生理学的にあまり解明されていなかった。しかし Phase I の研究を契機として、求心性細神経、特に group III と group IV の特性が次第に明らかにされてきた。図8は筋運動中の group III と group IV の単位時間あたりの放電量を記録したものであるが、group III は運動開始とほとんど同時に放電が認められ、運動が継続しているにもかかわらず早く減少する。これに対し group IV では運動を開始すると発火数はわずかに増加し、収縮を継続

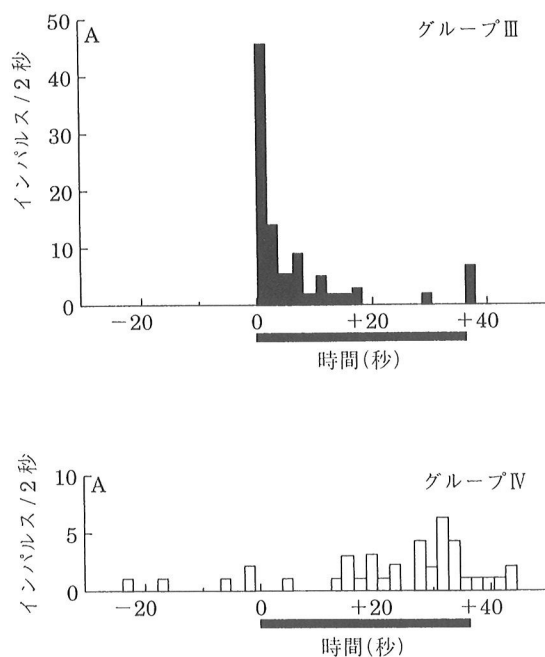


図8 静的筋収縮における求心性細神経グループ III とグループ IV の放電パターン (Kaufman et al. 1988より)

すると次第に増加してゆく。これらの結果は、group III と group IV はそれぞれ機械的および化学的な刺激に反応することを示唆している (Kaufman et al., 1983; Mitchell et al., 1983; Kaufman and Rybicki, 1987; Kaufman et al., 1988)。

求心性神経 group III と group IV の神経終末は”自由”または”解放型”であり、”非被囊神経終末”とも呼ばれている (Andres et al., 1985)。group III は、薄い髄鞘をもち、直径 $1 \sim 6 \mu\text{m}$ 、伝導速度毎秒およそ 18m でほとんど機械的な刺激に反応するエルゴ受容器 (ergoreceptor) であるが、Rotto et al. (1990) は化学的の刺激にも反応する可能性を示唆している。一方、group IV は髄鞘をもたず、直径 $1 \mu\text{m}$ 、伝導速度毎秒およそ 1.3m でほとんどがエルゴ受容器あるいは侵害受容器 (nociceptor) として機能する。言いかえると、group IV はカリウムイオン (K^+) (Wildenthal et al., 1968; Hirche et al., 1980; Rybicki et al., 1984 a, 1984 b)、乳酸 (Rotto and Kaufman, 1988)、プロスタグランディン (Stebbins et al., 1986 a, 1986 b)、セロトニン、カプサイシン、リン酸、温熱などによって活性化されるポリモダル侵害受容器 (polymodal nociceptor) であることが明らかにされている (Kumazawa and Mizumura, 1977; Tibes, 1980; Mitchell and Schmidt, 1983; Mitchell, 1990)。さらに最近の研究結果では、group III と group IV は非常に低レベルの運動強度まで呼吸循環応答に貢献し (Adreani et al., 1997)、血流を阻止すると反応が増大する (Adreani and Kaufman, 1998) と報告されている。なお神経衝撃が延髄腹外側 (ventrolateral medulla) 内の細胞で記録した放電特徴は group III、group VI で認められたそれ (神経衝撃) と同じであることが確かめられた (Iwamoto and Kaufman, 1987; Mitchell, 1990) ことから、この部位は反射性神経メカニズムの統合する決定的な部分であると考えられている。またサブスタンス P は脊髄背側での求心性入力を伝達する (Hill et al., 1992; Wilson et al., 1992) が、最近の研究で骨格筋受容器からの求心性投射は延髄核 (nucleus tractus solitarius: NTS) におけるサブスタンス P の遊離を引き起こすことも明らかにされている (Potts et al. 1999)。末梢からの神経反射が換気調節に及ぼす影響を理解する上で Kaufman and Forster (1996) と Waldrop et al. (1996) の総説は非常に有効であると思われる。

一方、これまで活動筋からの末梢反射が運動時における換気量増大の 1 つの理由として重要視されてきたが、前庭器官の刺激により呼吸がドライブされることも知られている。すなわち、近年垂直の半規管の activity は呼吸を促進することが明らかにされてい

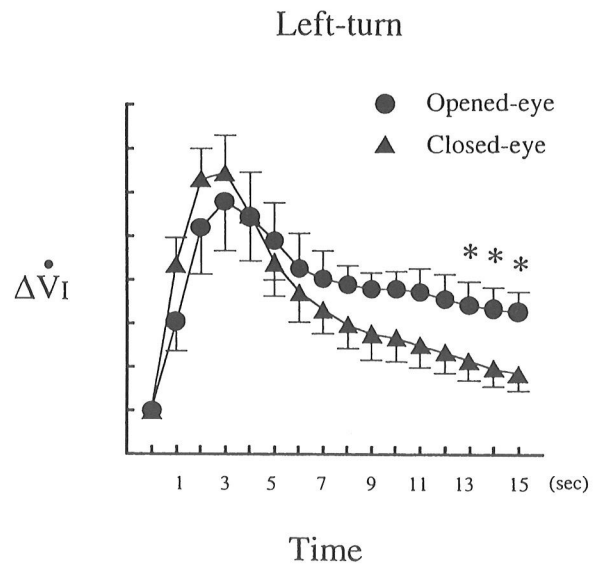


図9 受動的回転時における毎分換気量の変化 (Miyamura et al. 2001より)

る。例えば、Jauregui-Renaud et al. (2001) はヒトを毎秒60度で1分間回転させると呼吸数が増加することを観察した。また Monahan et al. (2002) は被験者を回転椅子に座らせ回転 (水平の半規管刺激) すると呼吸数が増加したと報告している。最近、われわれは被験者を回転椅子に座らせ開眼および閉眼状態で約1.5秒で右あるいは左へ180度回転させた時の呼吸・循環応答を測定した。図9は開眼および閉眼状態で左へ180度回転させた時の換気応答を示したものである。左への回転開始と同時に1呼吸目から毎分換気量の急増が観察された。この換気量の急増は、右へ回転させた時も同様であった。これらの結果は、運動時における末梢から呼吸中枢をドライブする刺激として、筋のみならず前庭、特に半規管からの入力も含まれることを示唆している。

(3) 中枢と末梢からのドライブ

Kao et al. (1955) は運動時の換気亢進には運動野からの放散 (irradiation) は必要ないという。Adams et al. (1984) や Brice et al. (1988) もヒトの運動に対する換気応答を説明するにはかならずしも高位中枢機構は考慮に入れなくともよいと述べている。もし、運動開始時の換気応答 (Phase I) が group III と group IV を介する末梢からの刺激のみで決定されると仮定すると、両足で運動した時の Phase I は片足のそれと比べ2倍になることが予測される。しかしながら、図10に示したように、随意運動、特に両足による受動的運動時の Phase I は片足のそれと比べ2倍になっていない。これらの結果は運動開始時の換気応答は単なる下肢ある

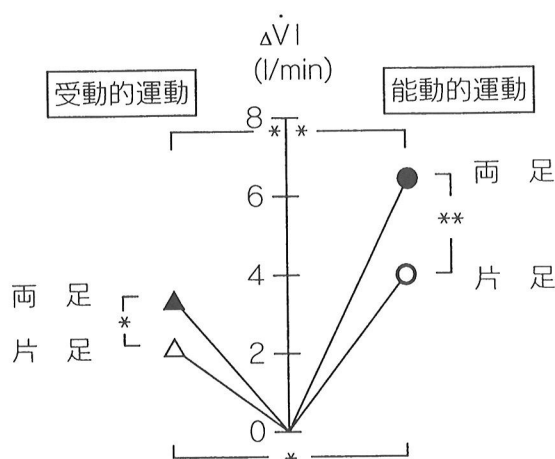


図10 片足または両足での随意運動および受動的運動における換気応答の比較 (Miyamura et al. 1992より)

いは前庭 (半規管) からの求心性神経衝撃のみで決まらないことを意味している。

Morikawa et al. (1989) の実験において、脊髄損傷の患者では受動的運動に対する換気急増は認められないが、患者に対し下肢を動かすよう意図的努力を行わせると換気量が増加するという興味ある報告をしている (本田, 1992)。また Hida et al. (1986) は神経根を切断しないイヌを用い麻酔の深い時と浅い時の Phase I を比較した結果、浅い時より深い時の Phase I が大きいことを観察している。さらに Ishida et al. (1993) は健康な人を対象に覚醒時と睡眠時の Phase I を測定した。その結果、5 名中 4 名における睡眠時の Phase I は覚醒時のそれより大きく、平均値で見ると睡眠時の Phase I は覚醒時のそれのおよそ 2 倍程度である (図 11)。これらの結果は、麻酔や睡眠中では高位中枢からの抑制刺激が消失することを示唆するかもしれない。言い換えれば、少なくとも覚醒時における運動開始 1 呼吸目から観察される換気量のステップ状の急増では、筋や半規管といった末梢からの反射と高位脳中枢の働きが介在し、特に高位中枢から呼吸中枢へ 2 つの刺激、つまり促進と抑制の両刺激が投射されていることが推測される。しかしながら、この推測の妥当性に関しては今後の検討課題の一つであろう。

3 体液性要因

1) 呼吸の化学調節因子

安静状態では肺胞から取り込まれた正味の酸素量と組織で消費される酸素量との間、あるいは組織で産生された正味の炭酸ガス量と肺胞から排泄される炭酸ガス量との間にそれぞれ動的平衡が成りたっているの

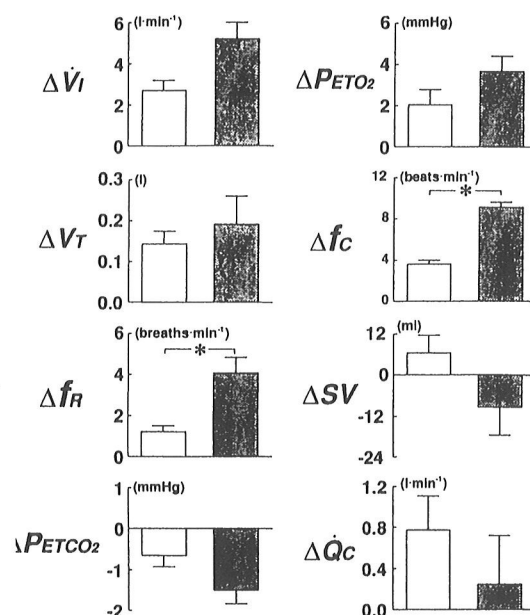


図11 覚醒時 (白) と睡眠時 (黒) における受動的運動に対する呼吸循環応答 (Ishida et al. 1993より) ここでは、 ΔV_I 、 ΔV_T 、 Δf_R 、 ΔP_{ETCO_2} 、 ΔP_{ETO_2} 、 Δf_c 、 ΔSV および ΔQ_c は、安静時から運動による毎分換気量、一回換気量、呼吸数、呼気終末炭酸ガス分圧、呼気終末酸素分圧、毎分心拍数、一回拍出量および毎分心拍出量の変化量。

で、体液の酸素分圧 (PO_2) や炭酸ガス分圧 (PCO_2) は比較的安定している。しかし、体液中の PO_2 や PCO_2 が変化すると、直ちに換気量に変化して元のレベルに戻すような反応が起こる。このように体液の PO_2 、 PCO_2 によって換気量ひいてはガス交換の調節を図ることを呼吸の化学調節 (Chemical regulation of respiration) という。図12は呼吸の化学調節因子による調節系を模式的に示したものである。化学調節因子が作用する化学受容器は、末梢化学受容器 (peripheral chemoreceptor) と中枢化学受容器 (central chemoreceptor) に大別され、前者は動脈血の調節因子を感知するもので、大動脈、頸動脈小体を総称し、後者は延髄腹側に表在して主に脳細胞外液 (brain extracellular fluid : BECF) や脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) の調節因子を感知する部位を総称している。そして末梢化学受容器は主に動脈血の PO_2 を、中枢のそれは PCO_2 と H^+ をそれぞれ特異的に感知する。肺胞でのガス交換によって決まる動脈血の調節因子が化学受容器の毛細血管に到達する時間は血流に依存するが、末梢化学受容器の毛細血管まで 3 ~ 4 秒、中枢化学受容器へはさらに 3 ~ 4 秒遅れて到達する (Sorensen and Cruz, 1969)。図12に示したように、呼吸の化学調節因

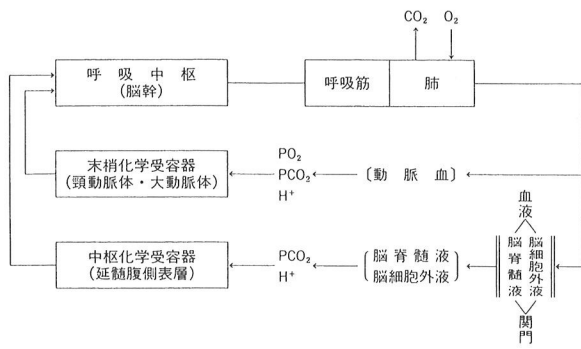


図12 呼吸の化学調節 (名津井、1974より一部改変)

子 (PO_2 , PCO_2 , H^+) の化学受容器を介する刺激によって呼吸中枢が活動し、換気量が決まる。このように呼吸の化学調節は、調節因子→受容器→呼吸中枢→肺胞換気→調節因子という閉鎖回路を形成し、negative feedback 機構により常に血液ガスのレベルを一定に保つように作用している。この調節ループのうち、血液ガス—化学受容器—呼吸中枢—換気に至る部分を driving system と呼び、肺におけるガス交換—血液ガスの部分は restoring system と呼ばれている。

2) 運動時における呼吸の化学調節

(1) 酸素分圧

Zuntz and Geppert (1888) は筋収縮によって生じた未知の物質 (respiratory X) が運動時の換気量を増大させると考えた。そして Haggard and Henderson (1920) もこの未知の物質を“hyperpnein”と呼び上記の見解を支持した。図13に示したように、運動時の酸素摂取量を横軸、換気量を縦軸にプロットすると、頸動脈小体を切除したヒトの方が正常なヒトと比べ、同一酸素摂取量における換気量は少ない (Wasserman et al., 1975; Honda et al., 1979)。この結果は頸動脈小体が運動時の換気調節に関係することを意味する。ところが軽度の運動では動脈血中の PO_2 、 PCO_2 および H^+ 濃度は安静時のそれと比べほとんど変化しないが、運動中に高酸素を吸入させると換気量は明らかに減少し、この減少の程度は安静時よりも大きい。このことは、運動時では例え PO_2 が変化しなくとも化学感受性が增大していることを示唆するものである。事実、Kao et al. (1967) は麻酔したイヌの受動的運動中に低酸素感受性が增大することを観察している。また健康なヒトを対象とした実験結果では、低酸素感受性の指標である低酸素換気応答曲線のスロープ (A の値) は安静時より運動時の方が高いことが報告されている (図14)。さらに Martin et al. (1978) は運動時の換気量の少ない者は呼吸化学感受性が低いことを観察している。これ

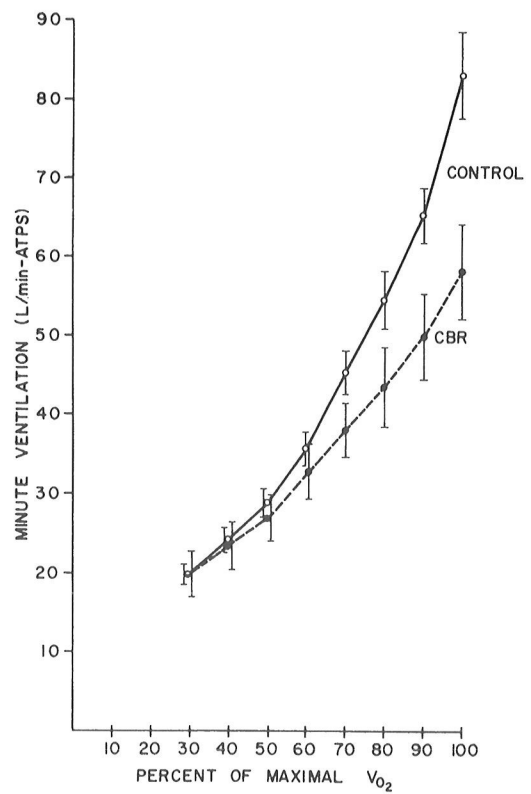


図13 健常者 (Control) と頸動脈小体切除者 (CBR) における運動強度と毎分換気量の関係 (Wasserman et al. 1975より)

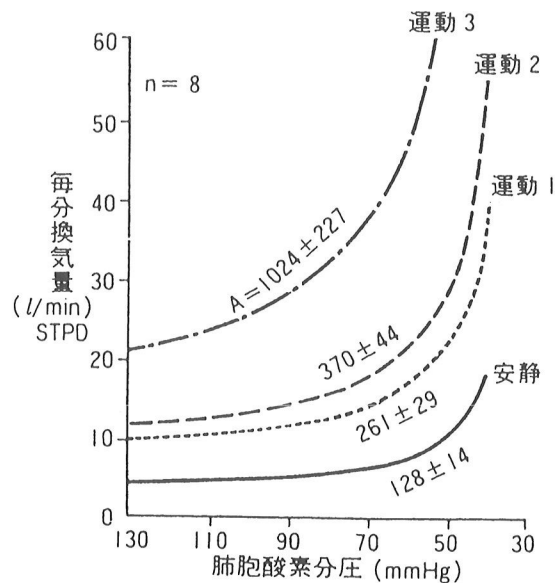


図14 安静時と運動時の低酸素換気応答曲線 (Weil et al. 1972より)

らの結果は、運動時の換気量増大には動脈血の酸素分圧に対する感受性が関与していることを示唆するものである。

(2) 炭酸ガス

炭酸ガスは酸素と異なり、CO₂分圧がわずか2-3 mmHg 上昇しただけでも強力な呼吸刺激として働く。Asmussen and Nielsen(1947)は、例え運動中のCO₂分圧やH⁺濃度が変わらないとしても、呼吸中枢あるいは動脈化学受容器のCO₂に対する興奮性が増加(閾値の低下)するために運動中の換気量が増加すると推測した。しかしながら、彼等(1957)は炭酸ガス感受性の指標である炭酸ガス換気量応答曲線の傾斜(Sの値)は、安静時と運動中ではほぼ同じであることを観察した。その後、多くの研究者によって炭酸ガス換気量応答曲線について報告されたが、一致した結果が得られていない。すなわち、炭酸ガス換気量応答曲線の傾斜(Sの値)は、安静時と比べ増加する、変化しない、減少するといった具合に結果はまちまちである。この原因については、1)測定法、2)肺胞-動脈血CO₂分圧勾配、3)運動強度の違いなどが考えられる。例えば、Linton et al. (1973)よれば、安静時におけるS値は定常法と再呼吸法で求めたS値は同じであるが、運動時(アシドーシス)になった場合には定常法と再呼吸法で求めたS値に差が生ずることを明らかにした。われわれは運動時の炭酸ガス換気量応答曲線の傾斜(Sの値)は、安静時のそれと比べ再呼吸法で求めた場合には低く、定常法で求めた場合には高くなること報告した(Miyamura et al., 1976 a, 1976 b)。これらの結果は肺胞-動脈血CO₂分圧勾配が増大したためか(Weil et al., 1972)、あるいはCO₂の麻酔効果により換気量が減少したためか明らかでない。

一方、Yamamoto(1960)は、運動時にはCO₂産生が増大するため動脈血CO₂分圧(PaCO₂)の平均値は変わらなくとも呼吸に伴う変動の振幅が増大し、これ

が運動強度に比例したシグナル(CO₂ oscillation 説)として換気を亢進させる原因であろうと考えた。Oscillationがどのように換気をドライブさせるかについては、脳脊髄液(cerebro spinal fluid; CSF)では振動自体が大幅に減衰することから、PaCO₂の変化(振幅)は中枢化学受容器ではなく末梢化学受容器(頸動脈小体)を刺激するという可能性が考えられている。この仮説については、PaCO₂が実際に振動しそれが炭酸ガス排泄量に比例していること、頸動脈小体がPaCO₂の振動に同期して発火していることなどが確かめられている。しかし、運動時では呼吸数が増加しoscillationが消失するという報告と頸動脈小体への有効刺激となるタイミングが運動時に都合のよいタイミングに集約する傾向があるという報告もあり、この説に対しては賛否両論といったところである。最近では振動の変化に対する換気量の二次的变化は大きくないことから、運動中の血液ガス、特にCO₂の振動は運動時換気亢進にさほど貢献しないという意見が多くなってきている。

1987年、Poonは最適制御説(Optimization strategy)の概念を発表した(図15)。このモデルは、制御装置(controller)にはPaCO₂を一定レベルに維持するための化学調節系のコスト(Jc)と換気の仕事のための必要コスト(Jm)の和(J)が入力されるフィードバック回路であるが、呼吸の仕事量(J)を最小限になるよう換気を制御するという仮説である。すなわち、このモデルでは、呼吸中枢はPaCO₂を一定レベルに維持するため呼吸の仕事量(J)を最小になるよう換気を制御するという考えである。運動によりCO₂の産生が増加した時、換気が増加しなければPaCO₂は増加するが、PaCO₂を一定レベルに維持するため換気をあげると呼吸筋の仕事(Jm)は増大する。JmとJcはお互いに逆方向に変化するが特定の換気量での全体のコスト(J)を最小にし、Poonによればこのモデルは健康な人を対象とし

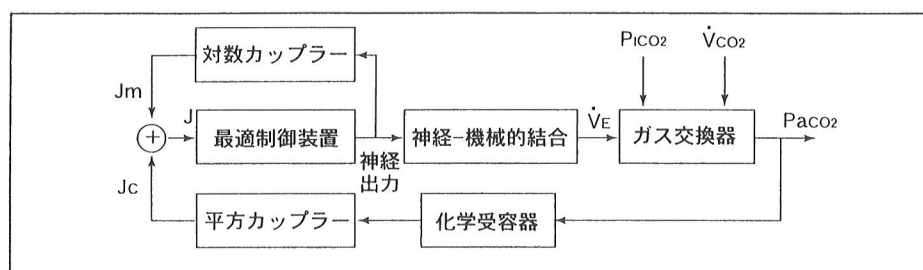


図15 最適制御モデルのブロックダイアグラム (Poon, 1987より改変)

$J = J_c + J_m = \alpha^2(PaCO_2 - \beta)^2 + \ln W_0$ 。ここでは、J:呼吸の総仕事、Jc:呼吸の化学的工作、Jm:呼吸の機械的工作、PaCO₂:動脈血炭酸ガス分圧、 α と β :PaCO₂に対する制御装置の感受性とセットポイント、W₀:呼吸の仕事、V_E:毎分換気量、PICO₂:呼気炭酸ガス分圧、VCO₂:炭酸ガス生成量である。

た運動中の換気応答によくあてはまるという。しかしながら、それを支持する解剖学的・生理学的裏づけは現時点において確認されていない。

(3) 水素イオンとカリウムイオン

肺換気量はすべての場合動脈血水素イオン濃度 ($[H^+]$) によって説明されるという“reaktions theorie”は Winterstein(1911) によって初めて提唱された。その後、この説は血液レベルから細胞レベル、さらには脳脊髄液レベルの H^+ に置き換えられた。Hypoxia のないかぎり単位当たりの H^+ の変化による換気量に及ぼす効果は、末梢化学受容器より中枢化学受容器の方が大きく、Fencel et al.(1969) も慢性の metabolic acidosis および alkalosis におけるヒトの呼吸量と動脈血または脳脊髄液 pH との関係調べ、すべての状態で肺換気量は脳脊髄液 pH の関数で表されると報告した。また Bainton (1978) は覚醒イヌをトレッドミル上で運動を行わせ、乳酸、塩酸、重曹、生理学的食塩水を注入し、動脈血 pH を変えた (acidosis または alkalosis にした) 時、頸動脈小体摘出により酸に対する換気応答は消失し、アルカリに対する応答は減退することを観察したことから、運動時の pH 低下による換気量の増加は頸動脈小体に由来すると結論した。以上のことから、これまで乳酸増加による pH 低下 (lactacidosis) が運動時の急激な換気増加をもたらす唯一の理由とされてきた。

Hagberg et al.(1982) は myophosphorylase 欠損のため乳酸生成が起らない患者 (McArdle 病) では、運

動強度が高くなった時でも乳酸の増加および pH の低下が認められないにもかかわらず、一定の運動強度を越えると急激な換気量の増加を観察し lactoacidosis 説に疑問を投げかけた。その後、Band et al.(1985) は K^+ を注入すると換気量は増加し、頸動脈小体を切除するとこの現象が消失することを観察した。また Linton and Band(1985) は K^+ を注入すると換気量は増加することから、筋から遊離した K^+ が運動時の換気をドライブする重要な要因であることを示唆した。その機序として血中カリウム濃度の増加 (hyperkalemia) により頸動脈小体細胞の脱分極の可能性が考えられている。Paterson et al.(1990) は健康人と McArdle 患者の運動時の換気量、血中乳酸 (あるいは pH) および K^+ 濃度を測定し、図16に示す結果を報告した。すなわち、McArdle 患者では健康な人と比べ乳酸生成が起らないため、動脈血 pH はむしろ上昇 (alkalosis) しているにもかかわらず換気量は増加し、且つ K^+ の増加とよく対応している。この結果から、彼等は Haggard and Henderson (1920) がいう“respiratory X”あるいは“hyperpnein”は血液中の K^+ であり、この K^+ が頸動脈小体を介して換気量を急増するのであろうと推測した。一方、血中ドーパミンは頸動脈小体に対し抑制効果を有することが知られているが、最近われわれ (Miyamura et al., 1998) は最大運動疲労困憊時の最大毎分換気量と血中ドーパミン濃度との間には負の相関関係を有することを観察した (図17)。これらの結果は、体液性要因からみた運動時の換気調節には

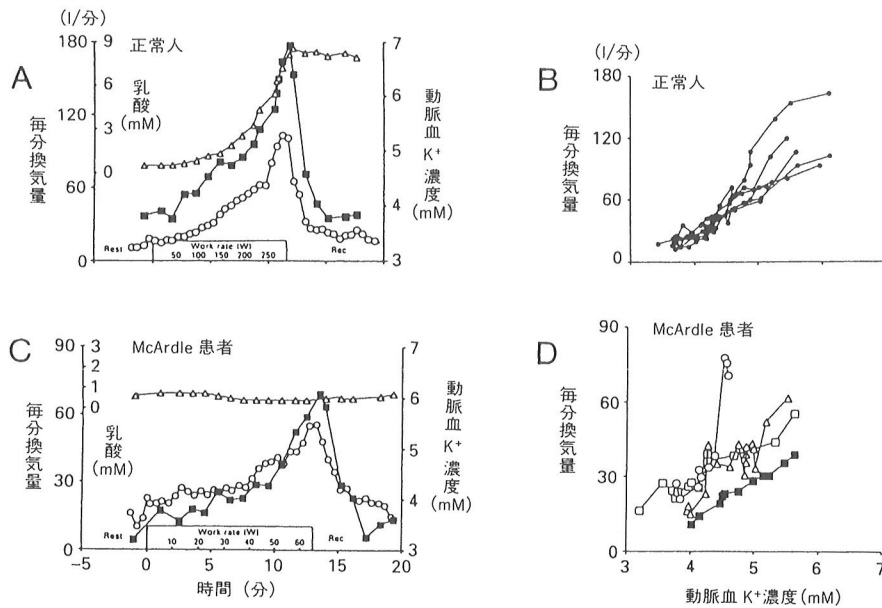


図16 健康人とマッカードール患者における換気量と血中カリウム濃度との関係 (Paterson et al.1990より)

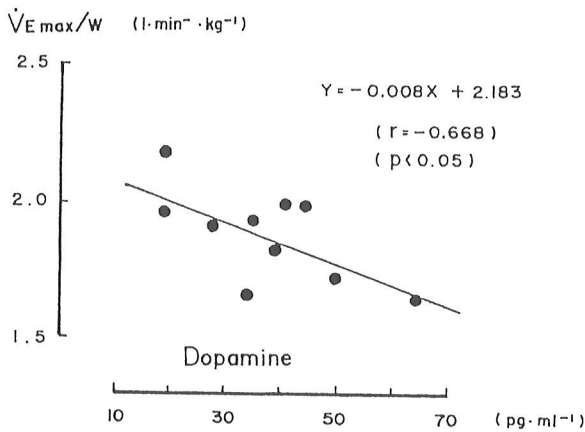


図17 自転車エルゴメータ運動の疲労困憊時の体重当たり毎分換気量 ($\dot{V}E_{max}$) と血漿ドーパミン濃度との関係 (Miyamura et al.1998より)

K^+ 、 H^+ 、カテコラミンといった換気をドライブする刺激とドーパミンといった換気を抑制する刺激が混在していることを示唆するものであろう。

おわりに

運動時換気亢進の生理学的背景 (メカニズム) に関してこれまで多くの研究者の手によつて追求されてきたにもかかわらず未だ不明な点が多く、Grodins (1981) は運動時換気亢進は超神秘 (ultra secret) であると述べている。換気亢進は心拍出量の増加とあいまって肺胞から活動筋への酸素供給ひいてはエネルギー生成につながる。Flenley and Warren (1983) によれば、身体運動に対する速い呼吸応答の重要性は、獲物を捕らえるあるいは相手から逃げ延びるといった生命維持と深くかわる多重調節系の利点であるという。ヒトはその身体運動遂行に必要な換気量を確保するため、その運動の局面毎に換気を促進する、抑制するあるいはその両方を実に巧みに使い分ける様々な調節機構を動員しているように思えてならない。運動時換気調節のメカニズム解明に関する今後の研究の発展に期待したい。なお上記に述べた内容は著者の総説 (宮村、1999) を加筆・修正したものである。

文 献

Adams, L., Garlick, J., Guz, A., Murphy, K. and Semple, S.J.G. (1984) Is the voluntary control of exercise in man necessary for the ventilatory response? *J. Physiol. (Lond)* 335:71-83.
 Adams, L., Guz, A., Innes J.A. and Murphy, K. (1987) The early circulatory and ventilatory response to voluntary and electri-

cally induced exercise in man. *J. Physiol. (Lond)* 383:19-30.
 Adreani, C.M., Hill, J.M. and Kaufman, M.P. (1997) Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 82:1811-1817.
 Adreani, C.M. and Kaufman, M.P. (1998) Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 84:1827-1833.
 Andres, K.H., During, V. and Schmidt, R.F. (1985) Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers. *Anat. Embryol.* 172:145-156.
 Asmussen, E., Nielsen, M. and Wieth-Pedersen, G. (1943) On the regulation of the circulation during muscular work. *Acta Physiol. Scand.* 6:353-358.
 Asmussen, E. and Nielsen, M. (1947) Studies on the regulation of respiration in heavy work. *Acta Physiol. Scand.* 12:171-188.
 Asmussen, E. and Nielsen, M. (1957) Ventilatory response to CO₂ during work at normal and at low oxygen tensions. *Acta Physiol. Scand.* 39:27-35.
 Asmussen, E. and Nielsen, M. (1964) Experiments on nervous factors controlling respiration and circulation during exercise employing blocking of the blood flow. *Acta Physiol. Scand.* 60:103-111.
 Asmussen, E., Johansen, S.H., Jorgensen, M. and Nielsen, M. (1965) On the nervous factors controlling respiration and circulation during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 63:343-350.
 Bainton, C.R. (1978) Canine ventilation after acid-base infusions, exercise, and carotid body denervation. *J. Appl. Physiol.* 44:28-35.
 Band, D.M., Linton, R.A.F., Kent, R. and Kurer, F.L. (1985) The effect of peripheral chemodeneration on the ventilatory response to potassium. *Respir. Physiol.* 60:217-225.
 Banner, N., Guz, A., Heaton, R., Innes, J.A., Murphy, K. and Yacoub, M. (1988) Ventilatory and circulatory responses at the onset of exercise in man following heart or heart-lung transplantation. *J. Physiol. (Lond)* 399:437-449.
 Brice, A.G., Forster, H.V., Pan, L.G., Funahashi, A., Lowry, T.F., Murphy, C.L. and Hoffman, M.D. (1988) Ventilatory and PaCO₂ response to voluntary and electrically induced leg exercise. *J. Appl. Physiol.* 64:218-225.
 Brown, D.R., Forster, H.V., Pan, L.G., Brice, A.G., Murphy, C.L., Lowry, T.F., Gutting, S.M., Funahashi, A., Hoffman, M. and Powers, S. (1990) Ventilatory response of spinal cord-lesioned subjects to electrically induced exercise. *J. Appl. Physiol.* 68:2312-2321.
 Comroe, J.H. and Schmidt, D.F. (1943) Reflexes from the limbs as a factor in hyperpnea of muscular exercise. *Am. J. Physiol.* 138:536-547.
 Concu, A. (1988) Respiratory and cardiac effects of exercise limb movements in man. *Pflugers Arch.* 412:548-550.
 Cummin, A.R.C., Iyawe, V.I., Mehta, N. and Saunders, K.B. (1986) Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. *J. Physiol. (Lond)* 370:567-583.
 Cunningham, D.J.C., Lloyd, B.B. and Spurr, D. (1966) The relationship between the increase in breathing during the first respiration cycle in exercise and the prevailing background of chemical stimulation. *J. Physiol. (Lond)* 185:73 P-74 P.

- D'angelo, E. and Torrelli, G. (1971) Neural stimuli increasing respiration during different types of exercise. *J. Appl. Physiol.* 30:116-121.
- Decety, J., Jeannerod, M., Germain, M. and Pastene, J. (1991) Vegetative response during imagined movement is proportional to mental effort. *Behav. Brain Res.* 42:1-5.
- Dejours, P., Labrousse, Y. et Teillac, A. (1959) Etude du stimulus ventilatoire proprioceptif mis en jeu par l'activite motrice chez l'Homme. *Comp. Rend. Acad. Sci. (paris)* 52:63-64.
- Dejours, P., Lefrancois, R. et Teillac, A. (1960) Automie des stimulus ventilatoires oxygene gaz carbonique et neurogenique de l'exercice musculaire. *J. Physiol. (paris)* 52:63-64.
- Dejours, P. (1964) Control of respiration in muscular exercise. In : *Handbook of Physiology, Respiration, Sec. 3, Vol. I, Edt. by Fenn, W.O. and Rahn, H., Am. Physiol. Soc., Washington DC, pp.631-648.*
- Dejours, P. (1967) Neurogenic factors in the control of ventilation during exercise. *Circul. Res.* vol xx and xxi: I 146-I 153.
- Di Marco, A.F., Ramaniuk, J.R., Van Euler, C. and Yamamoto, Y. (1983) Immediate changes in ventilation and respiratory pattern associated with onset and cessation of locomotion in the cat. *J. Physiol. (Lond)* 343:1-16.
- Eldridge, F.L., Milhorn, D.E. and Waldrop, T.P. (1981) Exercise hyperpnea and locomotion : parallel activation from the hypothalamus. *Science* 211:844-846.
- Eldridge, F.L., Milhorn, D.E., Kiley, J.P. and Waldrop, T.G. (1985) Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Respir. Physiol.* 59:313-337.
- Eldridge, F.L. and Waldrop, T.G. (1991) Neural control of breathing during exercise. In : *Exercise: Pulmonary physiology and pathology, Edt. by Whipp, B.J. and Wasserman, K., Marcel Dekker, New York, pp.309-370.*
- Fencl, V., Vale, J.R. and Broch, J.A. (1969) Respiration and cerebral blood flow in metabolic acidosis and alkalosis in humans. *J. Appl. Physiol.* 2: 67-76.
- Flandrois, R., Lacour, J.R., Islas-Marouquin, J. and Charlot, J. (1967) Limbs mechanoreceptors inducing the reflex hyperpnea of exercise. *Respir. Physiol.* 2:335-343.
- Flenley, D.C. and Warren, P.M. (1983) Ventilatory response to O₂ and CO₂ during exercise. *Ann. Rev. Physiol.* 45:415-426.
- Fordyce, W.E., Bennett, F.M., Edelman, S.K. and Grodins, F.S. (1982) Evidence in man for a fast neural mechanism during the early phase of exercise hyperpnea. *Respir. Physiol.* 48:27-43.
- Gautier, H., Lacaille, A. and Dejours, P. (1969) Ventilatory response to muscle spindle stimulation by succinylcholine in cats. *Respir. Physiol.* 7:383-388.
- Goodwin, G.M., McCloskey, D.I. and Mitchell, J.H. (1972) Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J. Physiol. (Lond)* 226:173-190.
- Griffiths, T.L., Henson, L.C. and Whipp, B.J. (1986) Influence of inspired oxygen concentration on the dynamics of the exercise hyperpnea in man. *J. Physiol. (Lond)* 380:387-403.
- Grodins, F.S. (1981) Exercise hyperpnea. *The ultra secret. Adv. Physiol. Sci.* 10:243-251.
- Hagberg, J.M., Coyle, E.F., Carroll, J.E., Miller, J.M., Hartin, W. H. and Brooke, M.H. (1982) Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J. Appl. Physiol.* 52:991-994.
- Haggard, H.W. and Henderson, Y. (1920) The fallacy of asphyxial acidosis. *J. Biol. Chem.* 43:3-13.
- Harrison, T.R., Harerison, W.G., Calhoun, J.A. and Marsh, J.P. (1932) Congestive heart failure. XVII. The mechanism of dyspnea on exercise. *Arch. Intern. Med.* 50:690-720.
- Hida, W., Shindoh, C., Kikuchi, Y., Chonan, T., Inoue, T., Sasaki, H. and Takishima, T. (1986) Ventilatory response to phasic contraction and passive movement in graded anesthesia. *J. Appl. Physiol.* 61:91-97.
- Hill, J.M., Pickar, J.G. and Kaufman, M.P. (1992) Attenuation of reflex pressor and ventilatory responses to static contraction by an NK-1 receptor antagonist. *J. Appl. Physiol.* 73:1389-1395.
- Hirche, H., Schumacher, E. and Hagemann, H. (1980) Extracellular K⁺ concentration and K⁺ balance of the gastrocnemius muscle of the dog during exercise. *Pflugers Arch.* 387:231-237.
- 本田良行(1992) : 運動と呼吸、*体力科学*、41:425-435.
- Honda, Y., Myojo, S., Hasegawa, S. and Severinghaus, J.W. (1979) Decreased exercise hyperpnea in patients with bilateral carotid chemoreceptor resection. *J. Appl. Physiol.* 46:908-912.
- Ishida, K., Yasuda, Y. and Miyamura, M. (1993) Cardiorespiratory response at the onset of passive leg movement during sleep in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 66:507-513.
- Iwamoto, G.A. and Kaufman, B.R. (1987) Characteristics of caudal ventrolateral medullary cells responsive to muscular contraction. *J. Appl. Physiol.* 62:149-157.
- Jauregui-Renaud, K., Gresty, M.A., Reynolds, R. and Bronstein, A. M. (2001) Respiratory responses of normal and vestibular defective human subjects to rotation in the yaw and pitch plans. *Neurosci. Lett.* 298:17-20.
- Jensen, J.I., Veiby-Christensen, H. and Petersen, E.S. (1971) Ventilation in man at onset of work employing different standardized starting orders. *Respir. Physiol.* 13:209-220.
- Jones, P.W., Huszczuk, A. and Wasserman, K. (1982) Cardiac output as a controller of ventilation through changes in right ventricular load. *J. Appl. Physiol.* 53:218-224.
- Kalia, M., Senapati, J.M., Parida, B. and Panda, A. (1972) Reflex increase in ventilation by muscle receptors with nonmodulated fibers (C fibers). *J. Appl. Physiol.* 32:189-193.
- Kao, F.F., Schlig, B.B. and Brooks, C.M. (1955) Regulation of respiration during induced muscular work in decerebrate dogs. *J. Appl. Physiol.* 7:379-386.
- Kao, F.F. (1963) An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques. In : *The regulation of human respiration. Edt by Cunningham, D.J.C. and Lloyd, B.B., Oxford, Blackwell, pp.461-502.*
- Kao, F.F., Lahiri, S., Wang, C. and Mei, S.S. (1967) Ventilation and cardiac output in exercise. *Circul. Res.* 20: 179- 191.
- Kaufman, M.P., Ordway, G.A., Longhurst, J.C. and Mitchell, J.H. (1982) Reflex relaxation of tracheal smooth muscles by thin-fiber muscle afferents in dogs. *Am. J. Physiol.* 243:R 383-R 388.
- Kaufman, M.P., Longhurst, J.C., Rybicki, K.J., Wallach, J.H. and

- Mitchell, J.H. (1983) Effects of static muscular contraction on impulse activity of group III and IV afferents in cats. *J. Appl. Physiol.* 55:105-112.
- Kaufman, M.P. and Rybicki, K.J. (1987) Discharge properties of group III and IV muscle afferents: Their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circul. Res.* 61 (Suppl): 1 60-1 65.
- Kaufman, M.P., Rotto, D.M. and Rybicki, K.J. (1988) Pressor reflex response to static muscular contraction: Its afferent arm and possible neurotransmitters. *Am. J. Cardiol.* 62:58 E-62 E.
- Kaufman, M.P. and Forster, H.V. (1996) Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: *Handbook of Physiology, Sec. 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems*, Edt. by Rowell, L.B. and Shepherd, J.T., Am. Physiol. Soc., New York, Oxford University Press, pp.381-447.
- Kramer, K. and Gauer, O. (1941) Über die Regulung der Atmung bei Muskelarbeit. *Arch. Ges. Physiol.* 244:659-686.
- Krogh, A. and Lindhard, J. (1913) The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. Physiol. (Lond)* 47:112-136.
- Kumazawa, T. and Mizumura, K. (1977) Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in skeletal muscle of the dog. *J. Physiol. (Lond)* 273:179-194.
- Linton, R.A.F., Poole-Wilson, P.A., Davies R.J. and Cameron, I.R. (1973) A comparison of the ventilatory response to carbon dioxide by steady state and rebreathing methods during metabolic acidosis and alkalosis. *Clin. Sci. Mol. Med.* 45:239-249.
- Linton, R.A.F. and Band, D.M. (1985) The effect of potassium on carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat. *Respir. Physiol* 59:65-70.
- Martin, B.J., Weil, J.V., Sparks, K.E., McCullough, R.E. and Grover, R.F. (1978) Exercise ventilation correlates positively with ventilatory chemosensitivity. *J. Appl. Physiol.* 45:557-564.
- McCloskey, D.I. and Mitchell, J.H. (1972) Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol. (Lond)* 224:173-186.
- Mitchell, J.H. and Schmidt, R.F. (1983) Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: *Handbook of Physiology, The cardiovascular system, peripheral circulation and organ blood flow*, Edt. by Shepherd, J.T. and Abboud, F.M., Am. Physiol. Soc., Bethesda, pp. 623-658.
- Mitchell, J.H., Kaufman, M.P. and Iwamoto, G.A. (1983) The exercise pressor reflex: Its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Ann. Rev. Physiol.* 45:229-242.
- Mitchell, J.H. (1990) Neural control of the circulation during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22:141-154.
- Miyamoto, Y., Hiura, T., Tamura, T., Nakamura, T., Higuchi, J. and Mikami, T. (1982). Dynamics of cardiac, respiratory, and metabolic function in men in response to step work load. *J. Appl. Physiol.* 52:1198-1208.
- Miyamoto, Y., Kawahara, K., Nakazono, Y., Grucza, P., Sugawara, T. and Sato, K. (1988) The origin of the initial abrupt increase in ventilation at the onset of muscular exercise (phase 1) in man. *Tohoku J. Exp. Med.* 156 (Suppl.):113-123.
- Miyamoto, Y., Niizeki, K., Sugawara, T., Nakazono, Y., Kawahara, K. and Mussell, M. (1989) The validity of the cardiodynamic hypothesis for exercise hyperpnea in man. In: *Respiratory control*, Edt. by Swanson, G.D., Grodins, F.S. and Hughson, R.L., Plenum Publishing Corporation., New York, pp.43-52.
- Miyamura, M., Yamashina, T. and Honda, Y. (1976 a) Ventilatory response to CO₂ rebreathing at rest and during exercise in untrained subjects and athletes. *Jpn. J. Physiol.* 26:245-254.
- Miyamura, M., Folgering, H.Th., Binkhorst, R.A., Smolders, F.D.J. and Kreuzer, F. (1976 b) Ventilatory response to CO₂ rebreathing at rest and during positive and negative work in normoxia and hyperoxia. *Pflügers Arch.* 364:7-15.
- Miyamura, M., Xi, L., Ishida, K., Schena, F. and Cerretelli, P. (1990) Effects of acute hypoxia on ventilatory response at the onset of submaximal exercise. *Jpn. J. Physiol.* 40:417-422.
- Miyamura, M., Ishida, K. and Yasuda, Y. (1992 a) Ventilatory response to the onset of passive and active exercise in human subjects. *Jpn. J. Physiol.* 42:607-615.
- Miyamura, M., Ishida, K., Kobayashi, T., Ohkuwa, T. and Itoh, H. (1992 b) Effects of acute hypoxia on ventilatory response at the onset of cycle exercise in man. *Jpn. J. Physiol.* 42:823-829.
- Miyamura, M., Ishida, K., Itoh, H. and Ohkuwa, T. (1998) Relationship between maximal pulmonary ventilation and arterialized venous blood potassium and dopamine concentrations obtained at exhaustion in man. *Jpn. J. Physiol.* 48:17-23.
- 宮村実晴 (1999) 運動開始時における換気応答、体育学研究、44:395-410.
- Miyamura, M., Ishida, K., Katayama, K., Sato, Y., Shima, N. and Qui, J. (2001) Ventilatory and circulatory responses at the onset of passive turns of the body. 6th Annual Congress of the ESSS, Koln, Abstract, P.950.
- Monahan, K., Sharpe, M.K., Drury, D., Ertl, A.C. and Ray, C.A. (2002) Influence of vestibular activation on respiration in humans. *Am. J. Physiol.* 282:R 689-R 694.
- Morikawa, T., Ono, Y., Sasaki, K., Sakakibara, Y., Tanaka, Y., Maruyama, R., Nishibayashi, Y. and Honda, Y. (1989) Afferent and cardiodynamic drives in the early phase of exercise hyperpnea in humans. *J. Appl. Physiol.* 67:2006-2013.
- Nakazono, Y. and Miyamoto, Y. (1987) Effect of hypoxia and hypercapnia on cardiorespiratory responses during exercise in men. *Jpn. J. Physiol.* 37:447-457.
- 名津井梯次郎 (1974) CSF (脳脊髄液) と呼吸、臨床生理、4:120-126.
- Paterson D.J., Friedland, J.S., Bascom, D.A., Clement, I.D., Cunningham, D.A., Painter, R. and Robbins, P.A. (1990) : Changes in arterial K⁺ and ventilation during exercise in normal subjects and subjects with McArdle's syndrome. *J. Physiol.(Lond)* 429:339-348.
- Piepoli, M., Clark, A.L. and Coats, A.J.S. (1995) Muscle metaboreceptors in hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in men. *Am. J. Physiol.* 269:H 1428-H 1436.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P.E., Sakakibara, Y., Ahn, B.,

- Takabayashi, B., Nishibayashi, Y. and Honda, Y. (1990) Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxic and hyperoxic static handgrip exercise in man. *Respir. Physiol.* 81: 189-202.
- Poon, C.S. (1987) Ventilatory control in hypercapnia and exercise: optimization hypothesis. *J. Appl. Physiol.* 62:2447-2459.
- Potts, J.T., Fuchs, I.E., Li, J., Leshnower, B. and Mitchell J.H. (1999) Skeletal muscle afferent fibres release substance P in the nucleus tractus solitarius of anaesthetized cats. *J. Physiol. (Lond)* 514:829-841.
- Rotto, D.M. and Kaufman, M.P. (1988) Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J. Appl. Physiol.* 64:2306-2313.
- Rotto, D.M., Schultz, H.D., Longhurst, J. and Kaufman, M.P. (1990) Sensitization of group III muscle afferents to static contraction by arachidonic acid. *J. Appl. Physiol.* 68:861-867.
- Rybicki, K.J., Kaufman, M.P., Kenyon, J.L. and Mitchell, J.H. (1984 a) Arterial pressure responses to increasing interstitial potassium in hindlimb muscle of dogs. *Am. J. Physiol.* 247:R 717-R 721.
- Rybicki, K.J., Waldrop, T.G. and Kaufman, M.P. (1984 b) Increasing gracilis muscle interstitial potassium concentrations stimulates group III and IV afferents. *J. Appl. Physiol.* 58:936-941.
- Senapati, J.M. (1966) Effect of stimulation of muscle afferents on ventilation of dogs. *J. Appl. Physiol.* 21:242-246.
- Sorensen, S.C. and Cruz, J.C. (1969) Ventilatory response to a single breath of CO₂ in O₂ in normal man at sea level and high altitude. *J. Appl. Physiol.* 27:186-190.
- Shea, S.A., Andres, L.P., Shannon, D.C. and Banzett, R.B. (1993) Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity. *J. Physiol. (Lond)* 468:623-640.
- Springer, C., Bastow, T.J. and Cooper, D.M. (1989) Effect of hypoxia on ventilatory control during exercise in children and adults. *Pediatr. Res.* 25:285-290.
- Stebbins, C.L. and Longhurst, J.C. (1986 a) Bradykinin in reflex cardiovascular responses to static muscular contraction. *J. Appl. Physiol.* 61:271-279.
- Stebbins, C.L., Maruoka, Y. and Longhurst, J.C. (1986 b) Prostaglandins contribute to cardiovascular responses evoked by static muscular contraction. *Circul. Res.* 59:645-654.
- Stremel, R.W. and Rayne, S.J. (1983) Role of vagal and sympathetic afferents in ventilatory stimulation due to cardiopulmonary pressure alterations. In: *Modelling and control of breathing*, Edt. by Whipp, B.J. and Wiberg, D.M., Elsevier Science Publishing, pp.86-93.
- Tallarida, G., Baldoni, F., Peruzzi, G., Raimondi, G., diNardo, P., Massaro, M., Visigalli, G., Franconi, G. and Sangiorgi, M. (1985) Cardiorespiratory reflexes from muscles during dynamic and static exercise in the dog. *J. Appl. Physiol.* 58:844-852.
- Thimm, F. and Baum, K. (1987) Response of chemosensitivity nerve fibers of group III and IV to metabolic changes in rat muscles. *Pflugers Arch.* 410:143-152.
- Thornton, J.M., Griffith, A.R., Kardos, A., Gaz, A., Casadei, B. and Paterson, D.J. (1999) The magnitude of the ventilatory response to the imagination of exercise under hypnosis is not affected by maintaining isocapnia. *J. Physiol. (Lond)* 515: 74 P.
- Tibes, U. (1977) Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circul. Res.* 41:332-341.
- Tibes, U. (1980) Neurogenic control of ventilation in exercise. In: *Exercise Bioenergetic and Gas Exchange*, Edt. by Cerretelli, P. and Whipp, B.J., Elsevier, Amsterdam, pp.149-158.
- Tobin, M.J., Perez, W., Guenther, S.M., D'Alonzo, G. and Dantzer, D.R. (1986) Breathing pattern and metabolic behavior during anticipation of exercise. *J. Appl. Physiol.* 60:1306-1312.
- Waldrop, T.G., Eldridge, F.L., Iwamoto, G.A. and Mitchell, J.H. (1996) Central neural control of respiration and circulation during exercise. In: *Handbook of Physiology, Sec. 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple System*. Edt. by Rowell, L.B. and Shepherd, J.T., Am. Physiol. Soc., New York, Oxford University Press, pp.333-380.
- Ward, S.A. (1979) The effects of sudden airway hypercapnia on the initiation of exercise hyperpnea in man. *J. Physiol. (Lond)* 296:203-214.
- Ward, S.A., Whipp, B.J., Koyal, S. and Wasserman, K. (1983) Influence of body CO₂ stores on ventilatory dynamics during exercise. *J. Appl. Physiol.* 55:742-749.
- Ward, S.A. and Bellville (1984) Peripheral chemoreflex suppression by hyperoxia during moderate exercise in man. In: *Modelling and Control of Breathing*, Edt. by Whipp, B.J. and Wiberg, D. M. Elsevier Science Publishing, pp. 54-61.
- Wasserman, K., Whipp, B.J. and Castagna, J. (1974) Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J. Appl. Physiol.* 36:457-464.
- Wasserman, K., Whipp, B.J., Koyal, S.N. and Cleary, M.G. (1975) Effect of carotid resection on ventilatory and acid-base control during exercise. *J. Appl. Physiol.* 39:354-358.
- Wasserman, K., Whipp, B.J., Casaburi, R., Beaver, W.L. and Brown H.V. (1977) CO₂ flow to the lungs and ventilatory control. In: *Muscular Exercise and the Lung*, Edt. by Dempsey, J.A. and Reed, C.E., University of Wisconsin Press, Madison, pp.103-135.
- Weil, J.V., Byrne-Quinn, E., Sodal, I.E., Kline, J.S., McCulloch, R. E. and Filley, G.F. (1972) Augmentation of chemosensitivity during mild exercise in normal man. *J. Appl. Physiol.* 33:813-819.
- Weissman, M.L., Jones, P.W., Oren, A., Lamarra, N., Whipp, B.J. and Wasserman, K. (1982) Cardiac output increase and gas exchange at start of exercise. *J. Appl. Physiol.* 52:236-244.
- Whipp, B.J. (1977) The hyperpnea of dynamic muscular exercise. In: *Exercise and Sports Sciences Review*, Edt by Hutton, R. S., Journal Publishing Affiliates, Santa Barbara, pp. 295-311.
- Whipp, B.J. and Ward, S.A. (1998) Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br. J. Sports Med.* 32: 199-211.
- Wildenthal, K., Mierzwiak, D.S., Skinner, N.S. and Mitchell, J.H. (1968) Potassium-induced cardiovascular and ventilatory reflexes from the dog hindlimb. *Am. J. Physiol.* 215: 542-548.
- Wilson, L.B., Wall, P.T., Matsukawa, K. and Mitchell, J.H. (1992) Effect of spinal microinjections of an antagonist to substance P or somatostatin on the exercise pressor reflex. *Circul. Res.* 70: 213-222.

運動時における換気調節

Winterstein, H. (1910) Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Arch. Ges. Physiol. 138: 167-184.

Wuyam, B., Moosavi, S.H., Decety, J., Adams, L., Lansing, R.W. and Guz, A. (1995) Imagination of dynamic exercise produced ventilatory responses which were more apparent in

competitive sportsmen. J. Physiol. (Lond) 482:713-724.

Yamamoto, W.S. (1960) Mathematical analysis of the time course of alveolar CO₂. J. Appl. Physiol. 15: 215-219.

Zuntz, N. und Geppert, J. (1888) Über die Regulation der Atmung. Arch. Ges. Physiol. 42:189-245.

(2003年10月6日受付)

