

炭酸ガス一換気量応答曲線における 午前と午後の比較

Comparison of Slope of Ventilatory Response to Carbon Dioxide measured in the Morning and Afternoon

加藤典子^{*1} 宮村実晴^{*2}

Noriko KATO^{*1} and Miharu MIYAMURA^{*2}

Ventilatory response to carbon dioxide was determined in 12 healthy students by the rebreathing method in the morning (9:00 a.m.) and afternoon (3:00 p.m.) on the separate three days; the subject rebreathed a gas mixture of about 7% CO₂ in O₂ of 6 liter for 4 min after 30 min rest in a sitting position. Minute ventilation (\dot{V}_E) and alveolar CO₂ pressure (P_{ACO₂}) during rebreathing were continuously recorded with respirometer and an infrared CO₂ analyzer, respectively. The relationship between P_{ACO₂} and \dot{V}_E are represented by the least-squares method as follows: $\dot{V}_E = S(P_{ACO_2} - B)$, where S is the slope of the line expressed as change in ventilation per unit change in P_{ACO₂}. It was found in this study that the slope of ventilatory response line is almost the same in the morning and afternoon, while body temperature is a little higher in the afternoon than that in the morning.

呼吸の最も重要な働きは、代謝に必要な酸素の供給とその代謝産物である炭酸ガスを排出することである。生体におけるO₂の貯蔵量はきわめて少なく、生成されるCO₂の量は非常に多いことから、呼吸によって決まる血液ガスのレベルを一定に確保する強力な調節系が必要となる。血液ガスのうち、CO₂がもっとも強力な呼吸調節因子であることが、Haldane⁹⁾によって発見されて以来、ヒトのCO₂に対する感受性の研究が数多くなされてきた。その結果、ヒトのCO₂に対する感受性には非常に個人差があることが明らかとなった。すなわち、RebuckとRead²⁴⁾によれば、14名の被検者に対しCO₂に対する換気応答(CO₂一換気量応答曲線と呼ぶ)を測定したところ、CO₂の感受性を示すCO₂一換気量応答曲線の傾斜(Slope ; S)は、

0.57から8.17 l/min/mmHgと、感受性の高い人と低い人との間では14倍もの差があったと述べている。

一方、ヒトの体温は、覚醒と同時に上昇をはじめ、午後4時から6時の間に最高に達し、就寝時間に向ってなだらかに低下するという日内リズムがあることはよく知られている。²⁸⁾ そして、Natsui¹⁹⁾ や Natalino¹⁸⁾ らによって、体温の上昇や下降に伴なってCO₂に対する感受性も変化することが明らかにされていることから、CO₂の感受性は午前中低く、午後高くなることが予想される。しかし、午前と午後におけるCO₂に対する感受性の違いについての報告は見当らず、CO₂感受性の測定における注意事項の中にも測定時間帯について特にふれられていない。

そこで、本研究では、午前と午後におけるヒト

*1 名古屋YMCA

*2 名古屋大学総合保健体育科学センター

*1 Nagoya YMCA

*2 Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University

のCO₂一換気量応答曲線を測定し、午前と午後では、CO₂に対する感受性が変化するか否かを明らかにしようとした。

方 法

被検者は、健康的な男子大学生（平均20.3歳）12名である。各被検者のCO₂一換気量応答曲線は、Read²³⁾の再呼吸法を用いて、各々日を変えて計3回測定したが、1日2度、午前9時と午後3時に測定を行なった。なお3回の本実験に入るおよそ1週間前に各被検者に対し、実験の手順や方法について簡単に説明すると同時に、再呼吸の練習を2分間行なわせた。

安静時のCO₂一換気量応答曲線を測定するため、被検者を座位姿勢で30分間安静にさせた後、4分間再呼吸を行なわせた。すなわち、被検者を楽な姿勢で椅子に座らせ、ノーズグリップを装着し、図1に示すような三方活栓・再呼吸バッグと連

濃度は、レスピロメーター（Benedict type, 13.5 l, フクダ社製）と赤外線CO₂分析器（Capnograph, Godart社製, Holland）を用いて連続的に記録した。なお赤外線CO₂分析器は、Scholander微量ガス分析器を用いて分析した3種類の異なるCO₂濃度の較正ガスを用いて較正した。

再呼吸中の換気量とCO₂濃度の連続記録から、30秒毎の毎分換気量（Ventilation ; \dot{V}_E , l/min)と肺胞CO₂分圧（Alveolar CO₂ pressure ; P_{ACO₂}, mmHg)を求め、最小自乗法により、次式からCO₂一換気量応答曲線の傾斜（Slope ; S)を算出した。 $\dot{V}_E = S (P_{ACO_2} - B)$, ただし, Sは肺胞CO₂分圧1 mmHg当りの毎分換気量の変化（応答曲線の傾斜）であり、CO₂に対する興奮性あるいは、感受性を示すものである。また、CO₂一換気量応答曲線の直線部分を延長して、横軸との交点(B)は、CO₂の閾値を表わす。

なお、3回目の測定においてのみ体温計を用いて再呼吸直前の腋下体温を測定した。

結 果

図2は、3回の測定における午前と午後のCO₂一換気量応答曲線の傾斜（Slope)を比較したものである。2回目および3回目の結果と比べると、1回目の測定における午前と午後のSlopeには、バラツキが認められ、特に被検者K.O.については、午前中のSlopeが2.06 l/min/mmHgであったのに対し、午後のそれは0.88 l/min/mmHgと約2倍もの違いが認められた。しかし、第2回目、3回目における各被検者の午前と午後のSlopeは、よく似た値となり、午前と午後のSlopeの相関係数は各々r=0.96とr=0.89と、第1回目(r=0.78)と比べより高い値が得られた。3回目の測定において、午前に比べ午後の体温が高かった者は12名中9名であり、Slopeに関しては、12名中8名が午後の方が低かった。この午前と午後におけるSlopeと体温との関係を示したものが図3である。すなわち、縦軸に午前と午後のSlopeの差、横軸に午前と午後の体温の差を示したものであるが、両者の間にはr=0.04と有意の関係は認められなかった。

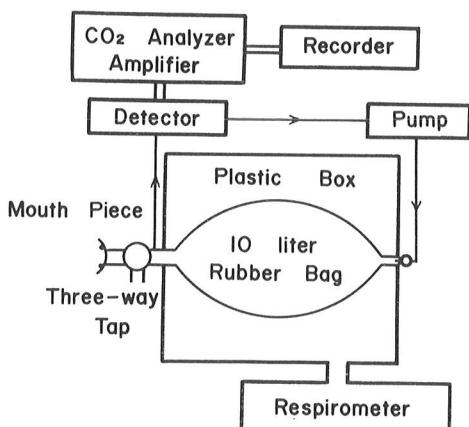


Figure 1. Experimental set up for determination of ventilatory response to CO₂ by the rebreathing method.

結したマウスピースをくわえさせた。この状態で4~5回室内空気を呼吸させた後、検者の合図により、最大呼出を行なわせ、すばやく三方活栓を回し、あらかじめ再呼吸用バックに入れておいた6 ℥の混合ガス(CO₂約7% + O₂約93%)を4分間再呼吸を行なわせた。再呼吸中の換気量とCO₂

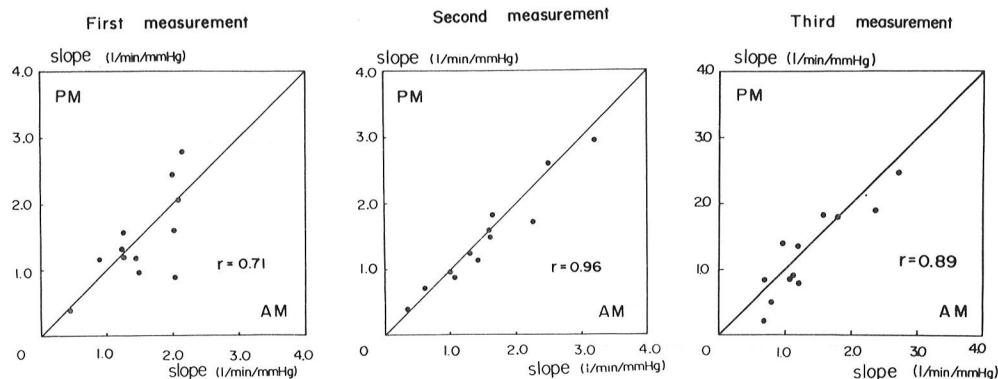


Figure 2. Comparison of slope of ventilatory response to CO_2 measured in the morning and afternoon.

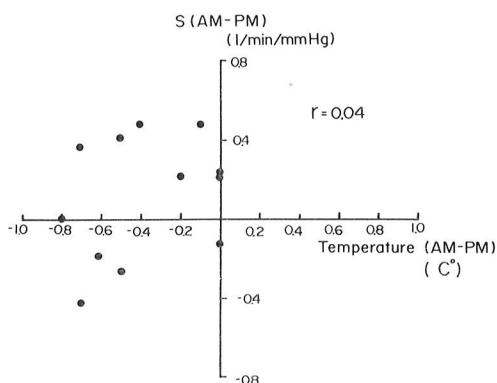


Figure 3. Relationship between slope and body temperature which were expressed as the difference between the morning and afternoon, respectively.

図4は午前と午後の Slope の差と起床時間から測定時間の差の関係を示したものであり、図中の記号○印、●印、×印は各々1回目、2回目および3回目の値である。各被検者らの起床時間から測定時間の差は、0.5時間から3.5時間であったが、1回目から3回目の午前と午後の Slope の差と起床時間と測定時間の差との間には一定の傾向は認められなかった。

図5は、1回から3回目の午前と午後における再呼吸中（3分から3分30秒）における呼吸数（f）と Slope との関係を示したものである。○印と●印は各々午前と午後の値を示したものであるが、

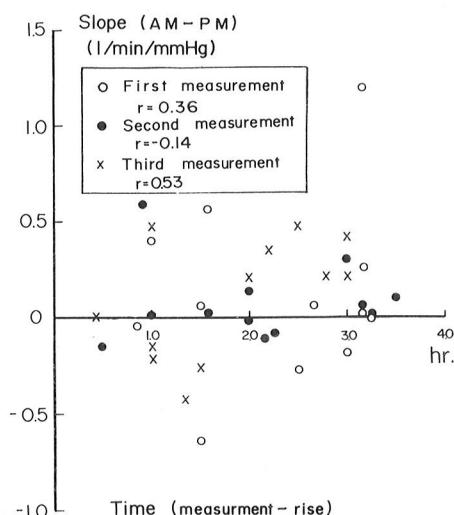


Figure 4. Relationship between difference in the slope and time difference in the hour of rising and measurement.

図からも明らかなように、1回目の午前中の測定を除き呼吸数と Slope との間に有意の相関関係が認められた。

考 察

ヒトの CO_2 に対する感受性を測定する方法は、1回呼吸法 (Single breath method)、再呼吸法 (Rebreathing method) および、定常呼吸法 (Steady state method) に大別される。現在、再呼吸法と定常呼吸法が最も広く用いられているが、

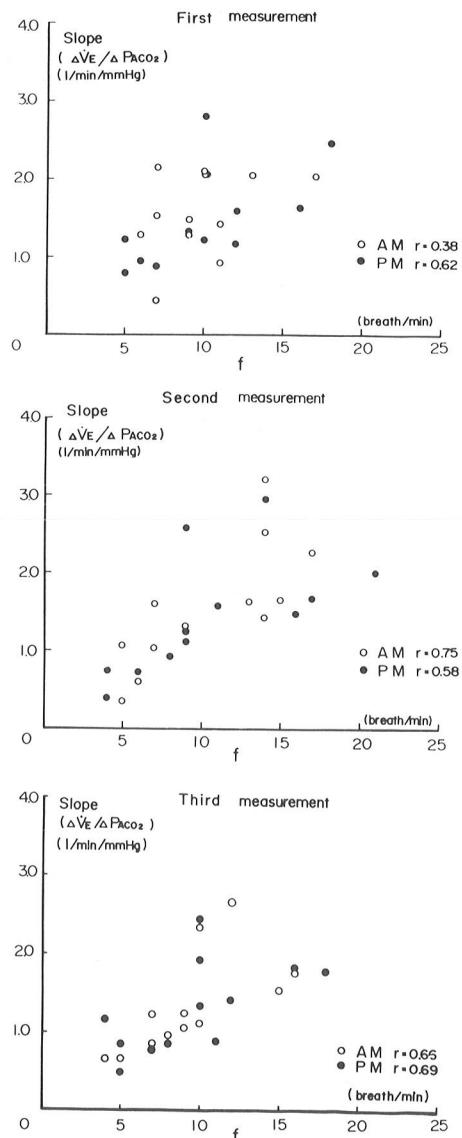


Figure 5. Relationship between slope and respiratory frequency measured from 3 min to 3.5 min during rebreathing.

定常呼吸法の方が再呼吸法よりもより信頼性が高い方法であるといわれている。しかし、定常呼吸法ではある炭酸ガス分圧 (P_{CO_2})における換気量が定常状態に達する時間は15~20分必要であることから、1人の被検者の CO_2 一換気量応答曲線の測定に要する時間（約1時間30分）は、再呼吸法と

比べて非常に長い。¹⁶⁾ したがって、再呼吸では測定中の体温の変化による誤差は最小限であるが、定常呼吸法ではこれらを考慮しなければならない。また Read²³⁾ や Linton¹⁴⁾ によって、安静時における CO_2 に対する感受性を示すところの応答曲線の傾斜は、定常呼吸法と再呼吸法で同じであることが報告されていることから、本実験では、再呼吸法を用いて各被検者の CO_2 一換気量応答曲線を測定した。

ところで1975年 “clinical method for the study of regulation of ventilation” のシンポジウムで Severinghaus²⁷⁾ が、また1977年 Cherniackら⁷⁾ は、“Workshop on assessment of respiratory control in humans.” のレポートの中で、次のような CO_2 一換気量応答曲線測定上の諸注意を上げている。(1)尿意のないこと。(2)測定前30分間は安静にさせること。(3)きついノーズグリップや大きすぎるマウスピースはさけること。(4)再呼吸中、検者同志で会話しないこと。(5)測定前のコーヒー、紅茶、アルコールといった刺激物はさけること。(6)再呼吸中は目をあけさせること。などである。しかしこの中には特に測定時間帯に関する注意事項は含まれていない。一方、ヒトの CO_2 に対する感受性の個人差は、非常に大きくその原因として、気道系の呼吸抵抗、⁶⁾ 体温、^{18, 19, 25)} 血液の酸塩基平衡、¹⁰⁾ 測定時間間隔、¹⁷⁾ 遺伝、^{1, 26)} 性差、^{12, 21)} 年令、¹³⁾ 種族、^{3, 22)} といった生理的因子や高地⁸⁾ やトレーニングなどが上げられている。^{5, 15, 20)} さらにある種の薬剤や病的状態によっても CO_2 に対する感受性は変化することも明らかにされている。¹¹⁾ 中でも体温と CO_2 の感受性に関しては、Natsui¹⁹⁾ は犬を対象とし体温の低下に伴ない CO_2 の感受性は減少し、また Natalinoら¹⁸⁾ は、体温を $0.7^\circ C$ から $1.7^\circ C$ 上昇させたとき感受性は増大したと報告している。先に述べたように、ヒトの体温は朝低く、その後次第に上昇し、午後4時から6時頃最も高くなることから、 CO_2 に対する感受性は、午前低く午後高くなることが予想される。また睡眠の深さに応じて Slope が低下することが Bellville ら²⁾ や Bülow⁴⁾ によって明らかにされている。つまり、測定の時間帯によっては CO_2 の感受性が

変化することが考えられる。しかしながら、図2で示したように、本実験の結果では、午前と午後におけるCO₂に対する感受性には有意の差は認められなかった。また同一被検者について午前と午後のSlopeを比較してみても、午前より午後高くなる場合とその逆の場合といった具合に、一定の傾向は認められなかった。そしてほとんどの被検者の体温は午前よりも午後高くなつたが、それに応じて、午後のSlopeがかならずしも上昇せず($r = 0.04$)、Slopeと起床時間および測定時間との間にも有意の相関関係は認められなかった(図4)。したがって、各被検者の午前と午後におけるSlopeの差は、体温の変化や覚醒よりもむしろ別の要因が関与しているように思われる。

本実験では、各被検者に対し予備実験の段階で再呼吸練習を行なわせたにもかかわらず、1回目の測定における午前と午後のSlopeのバラツキは、2回目、3回目のそれと比較し多少大きかった(図2)。このバラツキの原因については、1回目の午前中を除き、再呼吸中の呼吸数とSlopeとは密接な関係(図5)が認められたことから、特に1回目の午前中の測定時点において、被検者の中にはなお再呼吸に十分慣れていなかった者がいたのかもしれない。いいかえれば、再呼吸に慣れなため、いわゆる自然な呼吸ができず、被検者自身が過大または過小に呼吸を行なつたのかもしれない。

以上の結果から、各被検者のCO₂の感受性を示すCO₂一換気量応答曲線の傾斜を測定する場合には、従来から述べられてきた測定上の注意事項を守り被検者に再呼吸を十分に慣れさせた上で、本実験の範囲内の時間帯で測定を行なえば、午前と午後とほぼ同じSlopeが得られることが示唆された。

ま　と　め

1. 健康な男子大学生12名を被検者とし、午前と午後のCO₂に対する感受性を比較した。
2. CO₂の感受性を示すCO₂一換気量応答曲線の傾斜(Slope)を求めるため、再呼吸法を用い午前9時と午後3��における各被検者のCO₂一換

気量応答曲線を日を変えて3回測定した。

3. 1回目の測定における午前と午後のCO₂一換気量応答曲線の傾斜のバラツキは、2回目、3回目のそれと比べわずかに大きかったが、3回の測定ともに、午前と午後のSlopeには有意な差は認められなかった。

参　考　文　献

- 1) Arkinstall, W. W., K. Nirmel, V. Klissouras, and J. Milic-Emili: Genetic difference in the ventilatory response to inhaled CO₂, *J. Appl. Physiol.*, **36**: 6—11, 1974.
- 2) Bellville, J. W., W. S. Howland, J. C. Seed, and R. W. Houde: The effect of sleep on the respiratory response to carbon dioxide., *Anesthesiol.*, **20**: 628—634, 1957.
- 3) Beral, V. and D. J. C. Read: Insensitivity of respiratory center to carbon dioxide in the Enga people of New Guinea., *Lancet*, **II**: 1290—1294, 1971.
- 4) Bülow, K.: Respiration and wakefulness in man., *Acta Physiol. Scand.*, **59**: Suppl. 209, 1—110, 1963.
- 5) Byrne-Quinn, E., J. V. Weil, I. E. Sodal, G. F. Filley, and R. F. Grover: Ventilatory control in the athlete., *J. Appl. Physiol.*, **30**: 91—98, 1971.
- 6) Clark, T. J. H. and S. Godfrey: The effect of CO₂ on ventilation and breath-holding during exercise and while breathing through an added resistance., *J. Physiol.*, **201**: 551—566, 1969.
- 7) Cherniack, N. S.: Workshop on assessment of respiratory control in humans. 1. Methods of measurement of ventilatory response to hypoxia and hypercapnia., *Amer. Rev. Respir. Dis.*, **115**: 177—181, 1977.
- 8) Gray, G. W., D. Sinclair, A. C. Beyan, and C. S. Houston: Carbon dioxide response curve at altitude., *Aerospace Med.*, **42**: 1069—1073, 1971.
- 9) Haldane, J. S. and J. G. Priestly: The regulation on the lung — ventilation., *J. Physiol.*, **32**: 225—266, 1905.
- 10) Heinemann, H. O. and R. M. Goldring: Bicarbonate and regulation of ventilation., *Amer. J. Med.*, **57**: 361—370, 1974.
- 11) 本田良行:肺のCO₂ response curve . 呼と循, **27** (5): 477—485, 1979.
- 12) Irisgler, G. B.: Carbon dioxide response line in young adults: The limits of the normal response., *Amer. Rev. Respir. Dis.*, **114**: 529—536, 1976.
- 13) Kronenberg, R. S. and C. W. Drage: Attenuation

- of the ventilatory and heart rate response to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men., *J. Clin. Invest.*, **52**: 1812—1819, 1973.
- 14) Linton, R. A. F., P. A. Poole-Wilson, R. J. Davies, and I. R. Cameron: 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, 1973.
- 15) Miyamura, M., T. Yamashina, and Y. Honda: Ventilatory response to CO₂ rebreathing at rest and during exercise in untrained subjects and athletes., *Jap. J. Physiol.*, **26**: 245—254, 1976.
- 16) Miyamura, M., H. Th. Folgering, R. A. Binkhorst, F. D. J. Smolders, and F. Kreuzer: Ventilatory response to CO₂ at rest and during positive and negative work in normoxia and hyperoxia., *Pflüger Arch. Eur. J. Physiol.*, **364**: 7—15, 1976.
- 17) Miyamura, M., N. Fujitsuka, and H. Matsui: Ventilatory response to hypercapnia by rebreathing in successive trials., *Jap. J. Physiol.*, **30**: 945—954, 1980.
- 18) Natalino, M. R., C. W. Zwillich, and J. V. Weil: Effects of hyperthermia on hypoxic ventilatory response in normal man., *J. Lab. Clin. Med.*, **89**: 564—572, 1977.
- 19) Natsui, T.: Respiratory to hypoxia with hypcapnia or normocapnia and to CO₂ in hypothermic dogs., *Respir. Physiol.*, **7**: 188—202, 1969.
- 20) Ohkuwa, T., N. Fujitsuka, T. Utsuno, and M. Miyamura: Ventilatory response to hypercapnia in sprint and long-distance swimmers., *Eur. J. Appl. Physiol.*, **43**: 235—241, 1980.
- 21) Patrick, J. M. and A. Howard: The influence of age, sex, body size and lung size on the control and pattern of breathing during CO₂ inhalation in Caucasians., *Respir. Physiol.*, **16**: 337—350, 1972.
- 22) Patrick, J. M.: Respiratory response to CO₂ — rebreathing in Nigerian man., *Quart. J. Expl. Physiol.*, **61**: 85—93, 1976.
- 23) Read, D. J. C.: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide., *Aust. Ann. Med.*, **16** (1): 20—32, 1967.
- 24) Rebuck, A. S. and J. Read: Patterns of ventilatory response to carbon dioxide during recovery from severe asthma., *Clin. Sci.*, **41**: 13—21, 1971.
- 25) Sahn, S. A., C. W. Zwillich, N. Dick, R. E. McCullough, S. Lakshminarayan, and J. V. Weil: Variability of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia., *J. Appl. Physiol.*, **43**: 1019—1025, 1977.
- 26) Saunders, N. A., S. R. Leeder, and A. S. Rebuck: Ventilatory response to carbon dioxide in young athletes: A family study., *Amer. Rev. Respir. Dis.*, **113**: 497—502, 1976.
- 27) Severinghaus, J. W.: Proposed standard determination of ventilatory response to hypoxia and hypercapnia in man., *Chest*, **70**: 129—131, 1976.
- 28) 高橋清久, 高橋康郎: サーカディアンリズム, 中外医学社, 1980.

(1981年12月22日受付)