

運動時の呼吸調節

吉田 敬義¹⁾, 福場 良之²⁾

1) 大阪大学健康体育部

2) 広島大学原爆放射能医学研究所

Control of Breathing during Exercise

Takayoshi YOSHIDA¹⁾ and Yoshiyuki FUKUBA²⁾

1) *Exercise Physiology Laboratory, Faculty of Health and Sport Sciences, Osaka University*

2) *Department of Biometrics, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University*

Although the control of breathing during exercise has been studied extensively that both neural and humoral factors may play a role in mediating the exercise hyperpnea, it remains unresolved whether the response is due solely to neural or humoral mechanisms and how the pulmonary gas exchange matches to the tissue exchange rates. At just onset of exercise ventilation can increase abruptly within 1 to 2 breathes (Phase I). Such a rapid increment of ventilation is not attributed to the humoral factor(s) due to the circulation delay from muscle metabolites. More rapid mechanisms(s) such as irradiation from brain stream, afferent neurogenic control, blood flow increment as cardiodynamic theory might be considered.

During moderate exercise intensity with a step function, ventilation increased exponentially to the steady state (phase II) after an abrupt increase at just onset of exercise. In this phase II, the breathing is controlled as to exchange the oxygen and carbon dioxide at rates appropriate for the acid-base homeostasis regulation. As a result, arterial blood gases and acid-base status must maintain within a narrow range despite of extremely enlarged metabolic rates by exercise. Some humoral factor(s) might be mediated for the control of breathing such as mean steady state error theory, arterial blood gases oscillation theory, feedback system by CO₂, or optimization theory. At the heavy exercise intensity, anaerobic metabolism was supplemented to product for the enhanced energy requirement, so that ventilation increased non-linearly with oxygen uptake due to the lactoacidosis and its buffering activity. There has been a debate concerning cause and effect relationship between blood lactate increment and hyperpnea during exercise. Recently, arterial potassium concentration resulted from depolarization due to muscle contraction during exercise might stimulate to carotid bodies for increasing ventilation.

(Ann. Physiol. Anthropol. 11(5): 479-493, 1992)

Key words: Exercise hyperpnea, Control of Breathing, Humoral Factor, Neural Factor, Potassium, Lactate

はじめに
運動を行うと呼吸が荒くなって“ハアハア”するこ

とは経験的によく知られている現象である（過換気ま
たは過呼吸という）。それにもかかわらず、運動に伴う

過換気が何故起こるのか、そしてその調節がどの様に制御されているのかについてはまだ充分には判っていない。1888年、GeppertとZuntzは犬の後肢筋を電気刺激すると換気が亢進することを見いだした。そして肺や活動筋から脳に達する神経経路を切断しても運動に伴う換気亢進がみられたので換気亢進の原因としては筋収縮により産生した何らかの代謝産物(恐らく酸)が血液を介して呼吸中枢に達したためであるとした。しかし、換気量は運動開始1~2呼吸後には増加し始めるが、筋収縮に伴う代謝産物が血液循環によって末梢化学受容器に達するには少なくとも20秒以上を必要とする。この関係をステップ運動負荷に対する換気応答として図示すると次のようになる(図1)。運動開始直後には換気量は急峻な増加を示す(Phase I)、このPhase Iが15~20秒間持続した後に50~60秒の時定数を持つ比較的ゆっくりとした指数的な増加となる(Phase II)、そして定常状態に達する(Phase III)(Wasserman et al., 1986)。従って、運動時の換気調節にはPhase Iでみられるように素早く働く機構と、その後の代謝産物を刺激として血液循環を介してゆっ

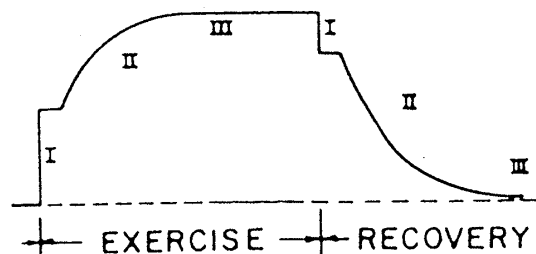


図1 ステップ関数の運動負荷に対する換気応答 (Wasserman et al., 1986).

くり働く機構とが関与しており、これらの多重制御によって運動中に換気が増加すると考えられる。

運動強度が低いときには有酸素的代謝によってエネルギー供給が賄われるので換気量は運動強度に比例して起こる。つまり、生体が必要とするだけの酸素を取り入れ、炭酸ガスを除去するような換気レベルを保つように調節されている。そして、その結果動脈血の PO_2 、 PCO_2 、pHの値をほぼ一定値に維持するように恒常性を保っており、生体の持つ巧みな制御機構の存在を示唆している。現在その機構として、代謝産物を刺激信号とするフィードバック機構が主に考えられているが、上述したようにフィードバック機構では時間

遅れが存在するために運動中にみられる素早い換気増加を説明できず、フィードフォワード機構の存在または神経系の寄与も考慮しなければいけない。この様に呼吸調節機構は末梢化学受容器並びに求心線維を有する他の受容器と中枢性の炭酸ガス感受性ニューロン(中枢化学受容器)からなっており、これらの受容器で検出された信号を呼吸中枢(延髄および橋)へ伝達される。そして、ここからの神経性出力が呼吸性運動ニューロン(遠心性神経と呼吸筋群)へと伝達される。ここで、高位大脳中枢からの調節も受けるので呼吸を意識的にコントロールすることもできる(Eldridge and Waldrop, 1991)(図2)。

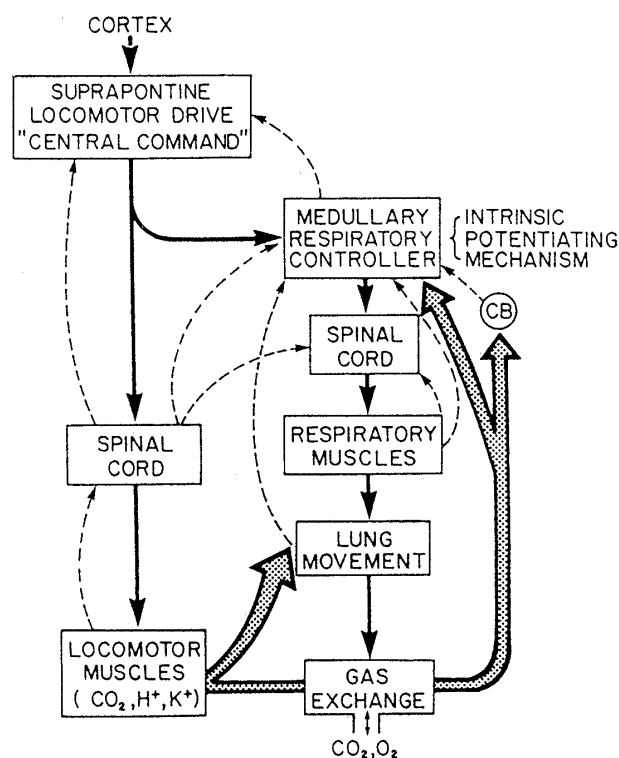


図2 呼吸調節にかかわる機構のダイアグラム (Eldridge and Waldrop, 1991).

1. 呼吸調節に拘る神経系の寄与

換気調節の神経系の寄与またはフィードフォワード機構としては、1) 高位大脳中枢調節説、2) 運動筋よりの求心性神経情報説、などがある。

1) 高位大脳中枢調節説

KroghとLindhard(1913)は運動開始時の換気の急峻な応答を初めて報告した。そして運動を開始することで大脳皮質の四肢運動野から延髄の呼吸循環中枢に

興奮を“放射”して換気量と心拍出量を同時に増加させると考えた。これはクラーレを用いて筋に局所麻酔を行った後や催眠後に運動を行うといったように、運動を意識した時の換気量は無意識の状態では運動を行った時よりも多いことから大脳皮質の関与を示唆した。一方、軽い全身麻酔を行った後に脚の受動運動を行っても換気増加には殆ど影響がなかったこと、及び健常者でも脊髄神経損傷者でも電気刺激による筋収縮に対する換気応答と自発運動時の換気応答に差はなかったという報告(Dejours, 1964)もあって、これらは換気に及ぼす中枢刺激の役割を否定している。

Eldridge ら (1981) は除脳ネコの迷走神経を切除し、頸動脈洞神経を切除することで頸動脈体と圧受容器の神経支配除去を行った。手術後数時間たってからネコをトレッドミル上で自由に走らせたり、歩かせたりすると四肢の運動に比例した呼吸活動を測定することが出来た。また、Eldridge ら (1985) は視床下部の運動野を電気刺激すると四肢運動を引き起こしてトレッドミルを走ることができ、それが換気応答および血圧応答と連関していることを示した(図3)。そして、視床下部への刺激の強度に依存して四肢の運動や呼吸運動が影響を受けた。しかし、図3にみられるように刺激を開始すると気道の PCO_2 が著しく低下している。このような現象は人が運動を開始する時にはみられず、人では運動開始時の PCO_2 は一定のままか、むしろ僅かに増加する。この違いの原因については明確ではないが、ネコのように呼吸が代謝需要だけでなく体温調節のためにも働いているためかもしれない。また、除脳ネコではなく intact の動物においても運動中にこの

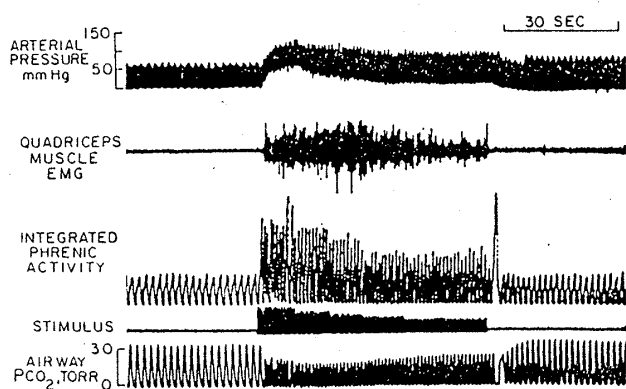


図3 除脳ネコの視床下部運動野を電気刺激してトレッドミル上を歩かせたときの血圧、呼吸応答 (Eldridge et al. 1985).

種の神経活動が起きているかについては不明である。

2) 運動筋よりの求心性神経情報説

Kao (1963) は運動中の呼吸調節要因として神経要因と体液要因の関係を明らかにするためにイヌをもちいた交差循環法を実施した。図4 A に示すように2頭の麻酔したイヌ A, B を用意して、A のイヌの下肢に B のイヌの腹部大動脈から灌流し、下肢からの静脈帰還血流を A のイヌの下行大静脈にもどした。そうすることで、A のイヌは呼吸中枢と神経系のみで調節されており (Neural Dog), B のイヌは A のイヌの血液成分によって調節されている (Humoral Dog)。ここで、A のイヌの下肢を電気刺激によって誘発運動させると A, B ともに換気量が増加した(図5 A, B)。このことは運動による換気亢進には神経系と体液系の2つの要因で調節されていることが示された。しかし、そ

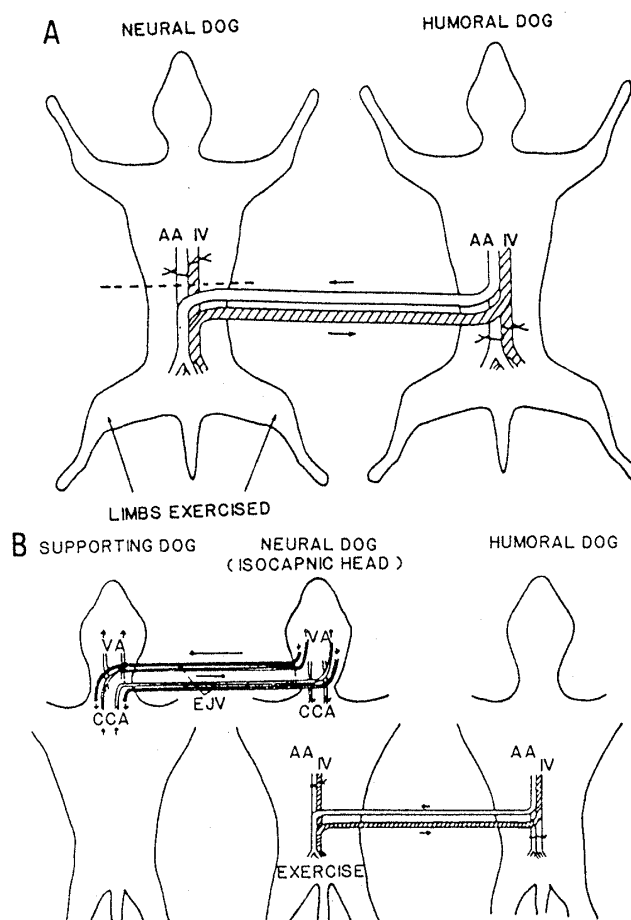


図4 Neural dog の脚を電気刺激して運動させたときの血液循環を Humoral dog に交差させた実験の概要 (A) と、Neural dog の hypocapnic を補償するために Supporting dog を連結させた実験の概要 (B) (Kao, 1963).

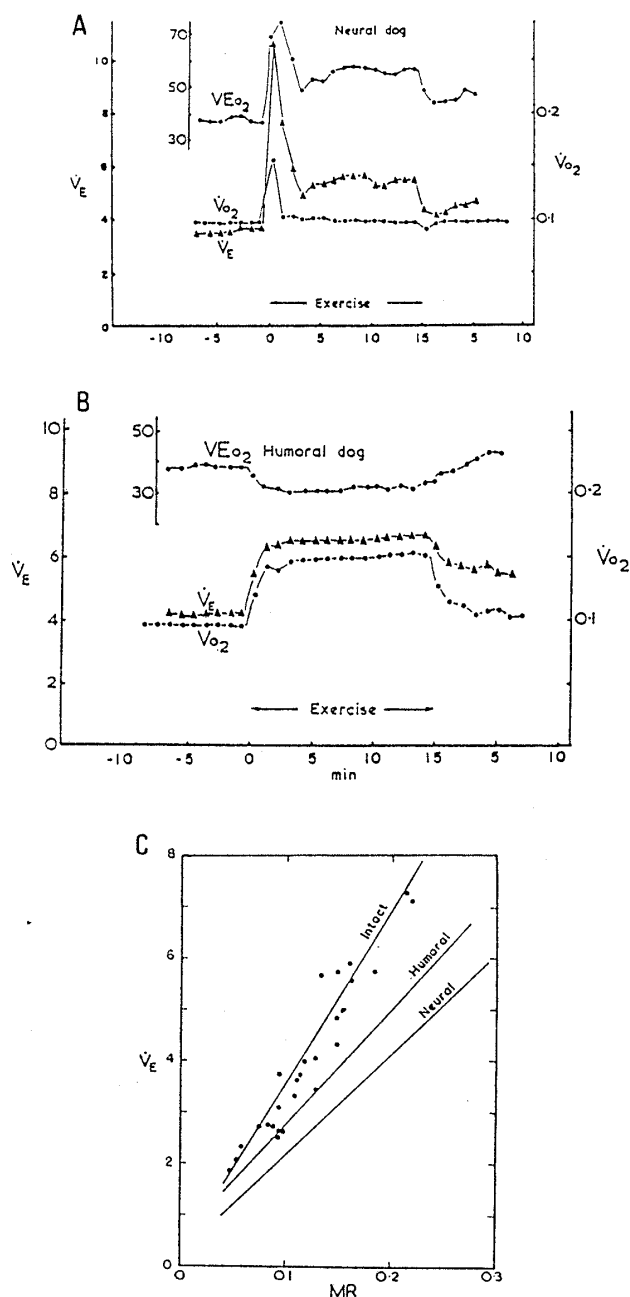


図5 Neural dogの脚を電気刺激して運動させたときに血液循環をHumoral dogに交差させた実験でのNeural dogでみられた換気応答(A)とHumoral dogでみられた換気応答(B), および正常なイヌでみられた換気応答との比較(C) (Kao, 1963).

の増加量は正常のイヌで実験した換気量よりも少なかった(図5 C). この理由として, Aの犬では神経系の働きによって換気が亢進したにも拘らず筋からの CO_2 排出はBのイヌで行われたために低二酸化炭素血症 (hypocapnia) となって, これが換気を抑制したと考えられる. そこで, Cのイヌを用いてAのNeural Dogの頭部に等二酸化炭素血 (isocapnic blood) を供

給すると(図4 B), 運動中のNeural Dogの換気量は正常のイヌで実験したときの換気量と同じになった. そこで, Kao(1963)は末梢化学受容器に体液系の刺激がなくても運動時の換気量は神経系による調節だけで十分に賄えると結論した.

Tibes (1977) は麻酔したイヌを用いて下肢筋を神経支配している末梢神経のうち求心性の感覚神経を除いて電気刺激して呼吸活動を測定した. そして神経を冷却することで求心性の神経活動をブロックすると, 換気応答はゆっくりとなり, ブロックする前と比較すると呼吸の大きさは20%にまで減少した. この結果は運動時の過換気現象が主に活動筋からの求心性神経からのフィードバックによっていることを示唆している.

Nielsen と Asmussen (1963) はヒトを用いて運動中の過換気に及ぼす神経系の役割を調べた. 下肢運動中にカフを用いて大腿の血流を阻止して, 体液性の要因による刺激を除外しても運動中の換気応答に変化はなかった. その後, カフをリリースして血液循環を再開すると CO_2 が豊富な血液が循環するために換気量が増大した. これらの結果は運動中の換気亢進が脳皮質からの命令または運動筋からの反射に依っていると結論した. しかし, 最近の研究ではカフによる血流阻止時には CO_2 産生に伴わない換気亢進がみられるが, これは神経系の要因だけではなく, 筋収縮に由来するカリウムイオンの働きも大きいことが示されている (Yoshida et al., 1992a) (図6).

ところで, 運動筋からの反射が運動中の換気亢進を制御する可能性が示されているが, その受容器についてはいろいろな説がある. 骨格筋からの感覚神経のうち筋や腱の機械受容器からくるI, II型の太い神経を刺激すると換気の速い増加がみられる (Senapati, 1966). そこで, 筋紡錘を刺激するスクシニルコリンを注入すると3-7秒後に換気が亢進し, 脊髄神経を切除するとこの換気亢進が低下した (Gautier et al., 1969). さらに筋紡錘の活性を低下させる機能を持つ薬物を使用するとイヌの下肢筋の受動運動開始時にみられるPhase Iの大きさが低下した (Flandrois et al., 1967). これらの結果は運動開始時のPhase Iのような素早い換気亢進の調節に筋紡錘の役割が大きいことを示唆している. しかし, 筋に高頻度低強度の振動(マイクロバイブレーション)を与えると筋紡錘が刺激されるが, この振動負荷に対する換気応答がみられない

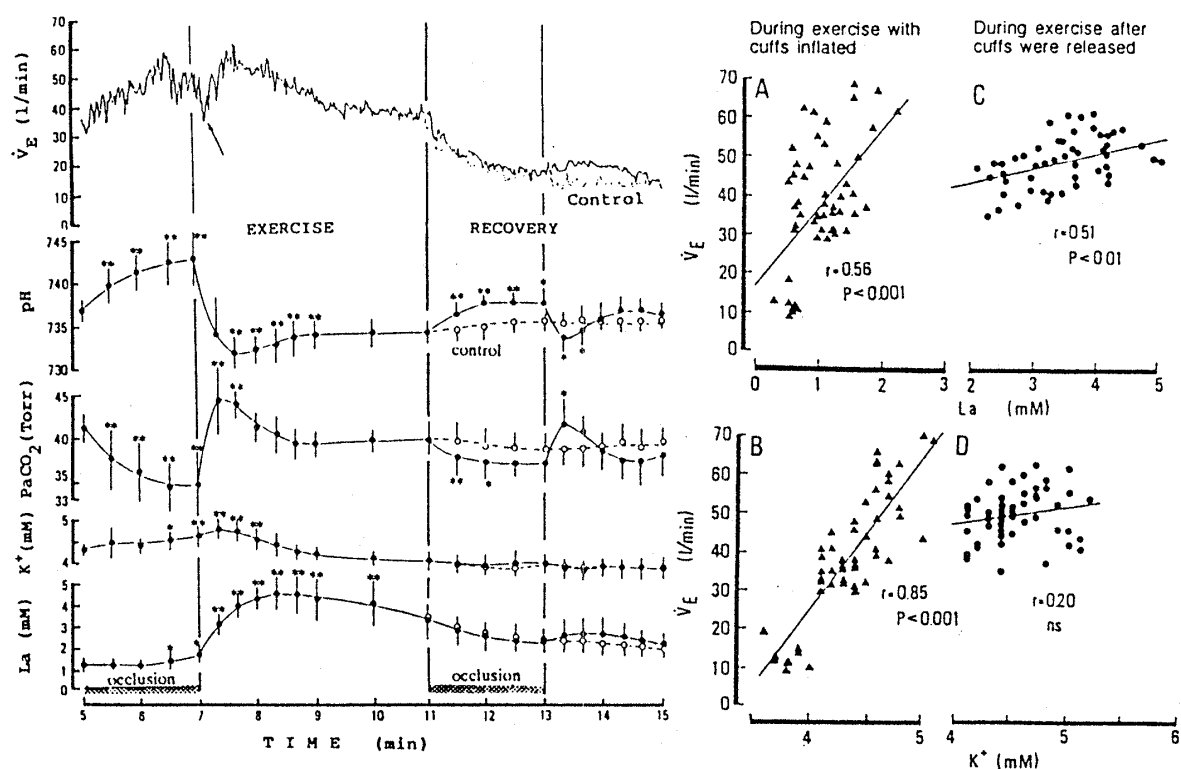


図6 運動中にカフで大腿部の血流阻止を行ったときの換気および血液ガス、カリウム濃度、乳酸濃度の変化。血流阻止時の換気とカリウム濃度の変化の間に $r = 0.87 \sim 0.99$ ($P < 0.01$) の相関がみられる (Yoshida et al. 1992a).

とする報告や筋紡錘や腱紡錘を刺激しても Phase I に対する役割は小さいとする報告 (Hodgson and Mathews 1968) もあって、一致した見解はまだない。

一方、骨格筋からの感覚神経で圧や痛みなどの受容器からくる III, IV 型の細い神経の役割も指摘されている。McCloskey と Mitchell (1972) は麻酔したネコまたは除脳ネコの大腿神経の腹根部 (ventral root) を刺激して運動させた。この時に大腿神経の背根部 (dorsal root) の太い有髄神経をブロックしても換気応答に影響はなかった。しかし、細い有髄神経や無髄神経 (III, IV 型) をブロックすると運動中の換気が低下したことから、これらの III, IV 型の神経系の関与が示唆されている。つまり、筋収縮に伴う何等かの代謝物に対する受容器が存在すると仮定している。これに関して、Tibes (1980) は筋収縮の結果増大したカリウムイオンが III, IV 型の神経系を刺激して換気を亢進する可能性を示唆している。

2. 体液性要因による呼吸調節

(1) CO_2 による呼吸調節

呼吸調節の刺激物質として CO_2 が考えられている

説には 1) 平均定常状態誤差説, 2) 血液ガス oscillation 説, 3) 運動開始時の血流増加に起因する cardiodynamic 説, 4) 最適制御説などがある。

1) 平均定常状態誤差説

Cunningham (1963) および Matell (1963) によって提案された平均定常状態誤差説は運動開始時の換気量のゆっくりとした増加は動脈血 PCO_2 や pH の平均レベルが運動中に増加することに依存しているというものであった。しかし、運動開始時の急激な変化時でさえ動脈血 PCO_2 や pH は正常値に保たれており、高二酸化炭素血症はおこらないのでこの説は現在否定されている。

2) 血液ガス oscillation 説

一回の呼吸サイクル中において呼気では肺胞量 (V_A) は少なくなり、 PO_2 が低下して PCO_2 が増加する。そして吸気時には V_A が増加して、 PO_2 の増加と PCO_2 の低下が生じる。その結果、動脈血ガス組成や動脈血 pH は一定のままではなくて、呼吸に同期して振動する。そしてこれらの呼吸性振動の変化分に比例して化学受容器が応答すると考えられている。つまり、微分特性は受容器にとって一般的な性質であるので、

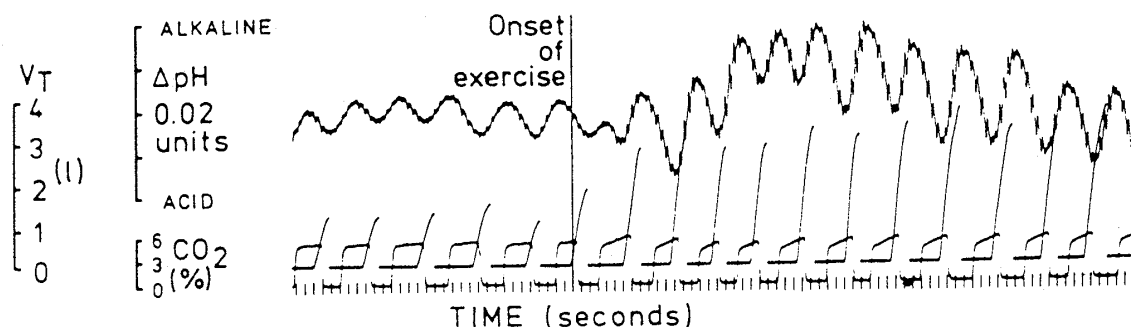


図7 運動開始時における動脈血 pH の振動の増加と換気量の増加 (Band et al. 1980).

末梢化学受容器が呼吸に依存して生ずる pH や PaCO_2 の微分値に応答して呼吸を調節すると示唆できる (Band et al. 1980) (図7). このように実際に頸動脈体からの発火頻度が呼吸サイクルに伴って振動していることが示されている. そして軽い運動では呼吸数の増加よりもむしろ一回換気量を増大させるのでこれらの振動の振幅を増加させて, 運動時の換気量を調節していると考えられる. しかし, pH の振動の大きさは呼吸の深さ (一回換気量) と比例するが, その振動幅は呼吸数が多くなると小さくなる. 従って, 血液ガス oscillation 説による呼吸調節は安静時や軽い運動時では可能性が高いが, 激しい運動中では呼吸数が多くなるために oscillation が消失するとする報告もある.

3) 血流増加に起因する cardiodynamic 説

運動開始 1—2 呼吸後に換気量が急激に増加し, そしてこの換気増大は 15—20 秒程度持続することがみられる (Phase I) (Whipp and Ward, 1982) (図8). この急激な換気の増加の時点では呼吸交換比や PaCO_2 の本質的な変化はなく, その後に換気量が比較的ゆっくりとした指数的な増加 (Phase II) を示し始めるときに変化し始める (図8中の*印参照). Dejour (1964) はこの Phase I の変化は運動開始 1—2 呼吸後に素早く起こるので神経系の関与を提案した. そして運動筋の代謝産物由来の刺激物質が血液循環によって化学受容器に到達したために Phase II が生じるのであって, Phase I の持続時間は血液循環による時間遅れと一致すると考えた. しかし, 近年 Wasserman ら (1974) は Phase I の成因として運動開始時の交換神経系の活性化によって心拍出量が増大することが換気量の急峻な増加を調節すると考えた (cardiodynamic 説). この説では, 運動開始時に心拍出量が増大すると

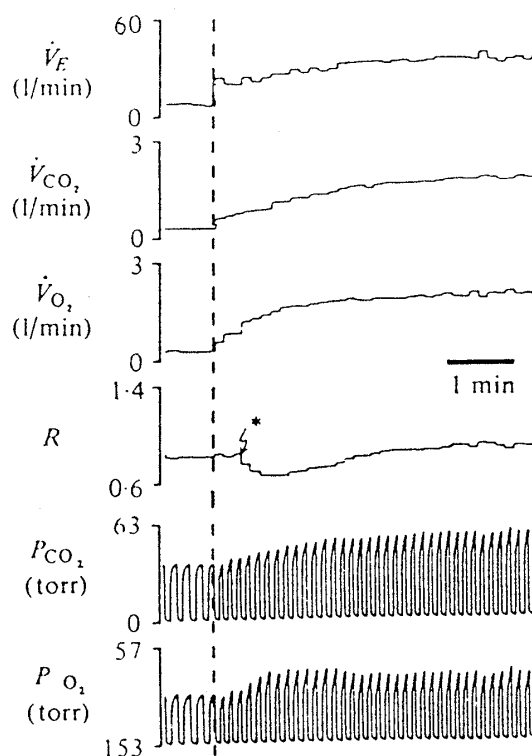


図8 運動開始時の換気量やガス交換パラメーターの変化 (Whipp and Ward, 1982).

肺毛細血流量を増大させるから, 時間的遅延のためにたとえ筋からの CO_2 流量に変化が無くとも, 肺毛細血流量の増大のために肺への単位時間当りの CO_2 流量を増大させる. 換気量は CO_2 流量と密接に関係しているので肺循環の CO_2 流量を検知してこれを排出するように換気を増大するフィードバック制御が生じるとした考えと, 心拍出量の増大によって肺動脈, 右心室, 右心房にある圧受容器が換気を刺激するとした考えとが存在する. この説を実証するためには, 運動開始時の換気量と心拍出量を同時に連続的に測定する必要があるが運動時の心拍出量の連続測定は技術的に困難な

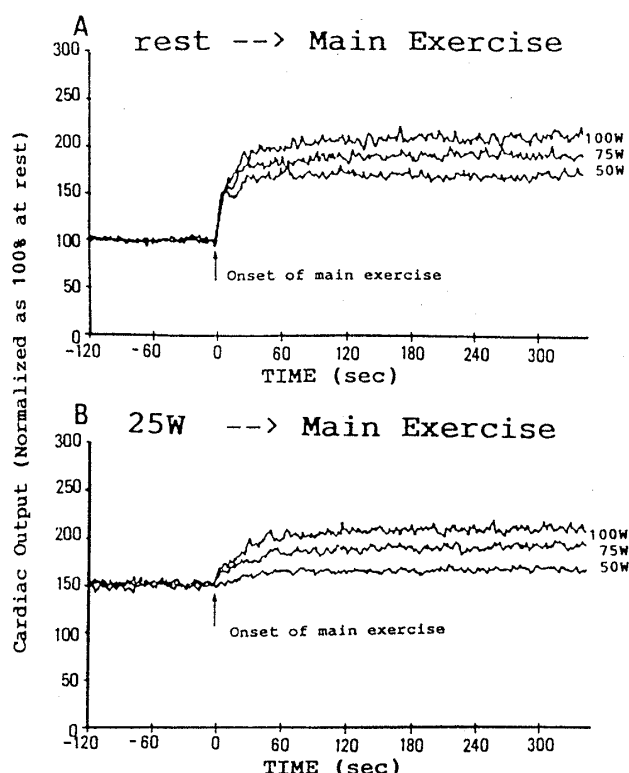


図9 運動開始時の心拍出量の変化。安静状態から運動を開始した時の変化(A), 25Wの運動強度のウォーミングアップからの運動強度を増加した時の変化(B) (Yoshida et al. 1992b).

ために時間分解能が悪く、運動開始時に心拍出量が急峻に増加したことをみた報告は少ない。最近、ドップラー超音波法やインピーダンス法による心拍出量の測定技術が開発された結果、WassermanのCardiodynamic説を支持する研究が人の運動開始時にも報告されている (Yoshida et al., 1992b) (図9)。

4) 最適制御説

以前から、 CO_2 を制御変数としたフィードバック制御理論の立場から呼吸調節機構の推定がなされてきた。このフィードバック機構について簡単に説明すると、図10の様に制御部 (controller) と制御対象 (controlled system) の2つのサブシステムからなっている。末梢や中枢の化学受容器によって CO_2 レベル (PaCO_2) が逐次モニターされ、この値と設定値 (または目標値) との偏差 (ΔPaCO_2) に応じて、呼吸制御部である呼吸中枢は比例制御のような形で肺胞換気量 ($\Delta\dot{V}_A$) を決定する (図10左のブロック)。この感度は一般に炭酸ガス応答曲線 (CO_2 response curve) の傾きである。制御対象である肺のガス交換系 (図10の右のブロック) においてはその肺胞換気量に応じて次の CO_2 レベルが決定され、再び化学受容器によってモニターされる。制御対象での肺胞換気量と PaCO_2 の関係は、代謝性 CO_2 双曲線 (Metabolic CO_2 hyperbola) にあたる。制御部と制御対象の入出力関係は軸が肺胞換気量と PaCO_2 と同じであるので1枚のグラフ上に表すことが出来る。そして定常状態時の CO_2 の設定値はこのグラフでの両曲線の交点 (A) になる (図11)。仮に CO_2 を吸入して吸入 CO_2 分圧 (P_iCO_2) を人為的に増加させたとすると、 CO_2 の偏差が増大し、それを補償するような形で換気が亢進し、炭酸ガス応答曲線と代謝性 CO_2 双曲線の新たな交点となる肺胞換気- PaCO_2 (B) で安定する。この様なフィードバック機構が CO_2 吸入時の換気応答を制御していると説明することは広く認められている (Grodin et al., 1954)。し

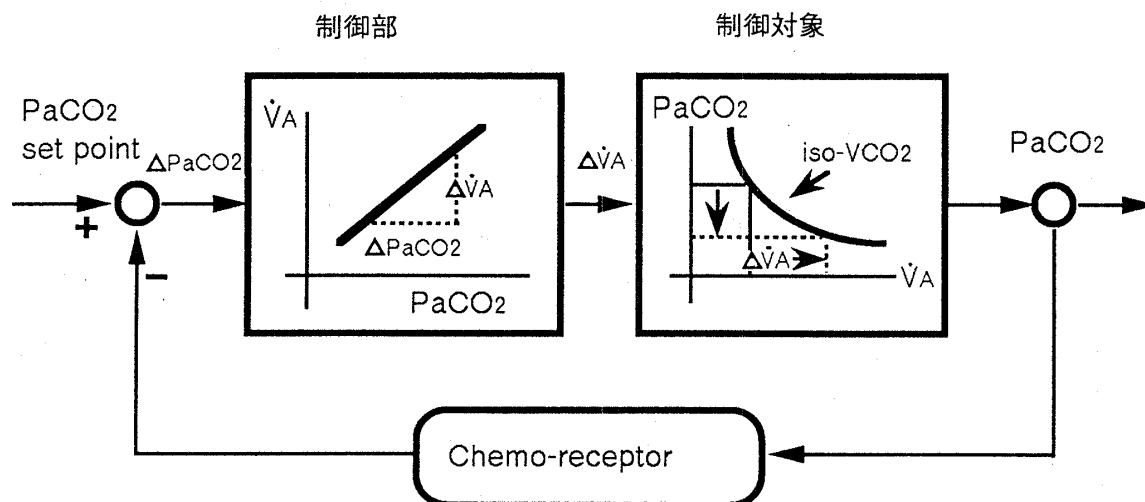


図10 呼吸制御フィードバックシステムの入出力関係

かしながら、この機構を運動時の呼吸調節の説明としてそのまま適応することはできない。もし、運動時の呼吸調節系を PaCO_2 を一定にするようなフィードバック制御だけで説明するなら、運動時の肺胞換気量と PaCO_2 の交点は A-B 軸の延長上に位置する筈で

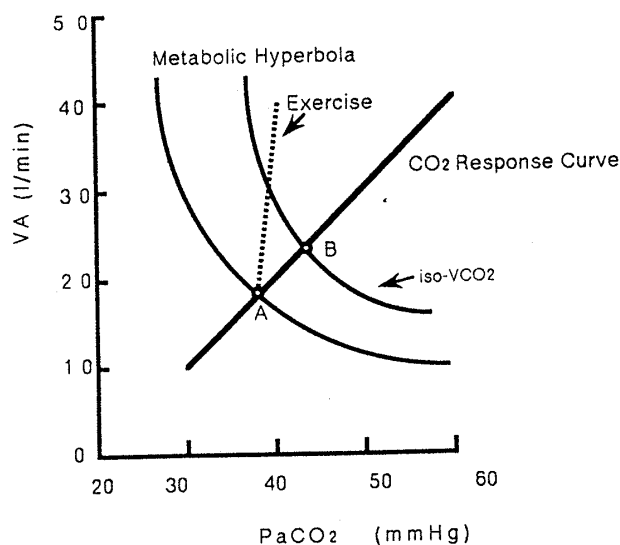


図11 制御部と制御対象の入出力関係をまとめた図。A, B の点は CO_2 吸入時に対する肺胞換気量と PaCO_2 の関係、点線は運動中に実際にみられる関係。

ある。しかし、運動時では代謝性の CO_2 産生が極端に増大しているにもかかわらず、 PaCO_2 には殆ど変化が認められない(図11点線)。いいかえると、運動中の呼吸調節には CO_2 のレベルの変化に対応したフィードバック制御による調節機構だけが働くとは考え難く、そこで一方では先にも触れたように代謝水準にリンクした形の種々のフィードフォワード的な制御が想定され、又他方では CO_2 以外のモニター情報、例えば後述の動脈血中カリウム濃度などがあげられるが、何れも決定的なものには至っていない。

近年、Poon (1987) は、この行き詰まりを制御工学の立場から突破するために従来の1入力1出力の準最適制御の考え方を離れ、より一般的な最適制御に基づく呼吸調節系の仮説を提案した。つまり、システムの数学モデルと評価関数が与えられたときに最適な制御を求めるとした(図12)。従来のフィードバック制御で用いてきた CO_2 の偏差信号に由来する化学的な呼吸仕事 (J_c) と、換気水準に由来する機械的な呼吸仕事 (J_m) の両者が制御部へ入力され、両者の和を評価関数として、それが最小となるように制御を行うとするものである。前者のみで PaCO_2 の偏差を抑えるために

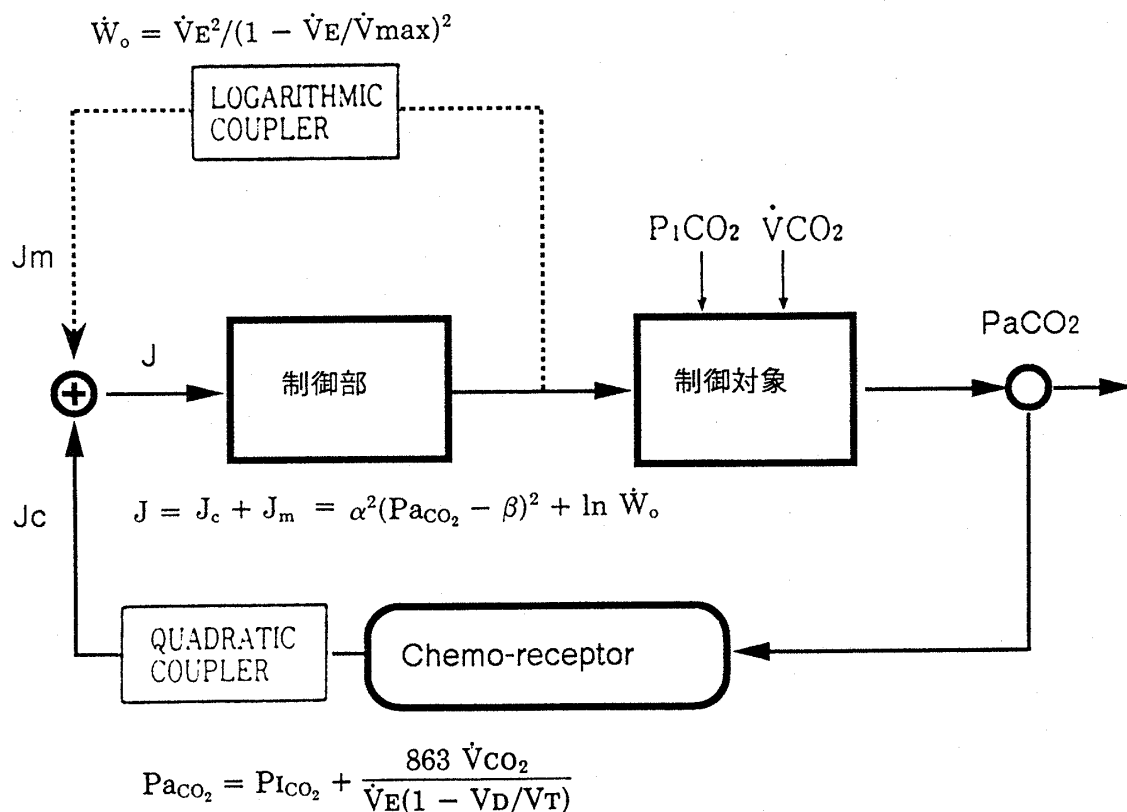


図12 最適制御説のダイアグラム (Poon, 1987).

は換気を増大することで (CO_2 フィードバック機構を参照) J_c が下がるのに対して、後者で呼吸仕事量を抑えるためには換気を減少することで J_m が下がるといったように、両呼吸仕事量が拮抗した形になっている。この事は最適な制御点が存在することを示す。例えば、運動時のある一定の代謝性 $\dot{V}\text{CO}_2$ に対応する場合、 $\dot{V}_E$ を大きくすることで PaCO_2 の上昇を抑えて J_c を小さくすることはできるが、この事は逆に J_m を増大させる結果となる。そこで、制御部はある程度の軽い運動強度までは J_m はさほど大きくならないので無視して、もっぱら J_c を小さくするように換気を制御する。すなわち、isocapnic な制御を行うことが出来る。一方、 CO_2 吸入時のように換気量を増大してもそれに伴って CO_2 がますます流入してくるような状況では、 J_c を小さくすることは半ば諦めて、ある程度の PaCO_2 の増加を犠牲にしても J_m を小さくするように換気を制御する。すなわち呼吸仕事を抑えるように対応する。以上のようにこの仮説は高 CO_2 吸入による換気亢進や運動時の換気亢進といった実験結果をうまく説明できる画期的なものである。しかし、残念ながらそれを支持する生理学的機構の存在がまだ確認されていない。

(2) 定常状態運動中の $\dot{V}\text{CO}_2$ と $\dot{V}_E$ の関連

定常状態の運動時ではエネルギー代謝の結果産生された CO_2 量が安静時と比べて数倍以上にも増加するにも拘らず、動脈血 PCO_2 や pH の値は呼吸調節の働きによって正常値に保たれている。代謝の結果として産生された CO_2 や変化した水素イオン濃度は血液循環によって輸送されて末梢化学受容器や中枢化学受容器で検知され、呼吸を制御することに依って動脈内の

恒常性を保つのでフィードバック機構が発達しているといえる。ここで、産生した CO_2 量を排出するための換気量が少ないと呼吸性のアシドーシスとなる。一方、 CO_2 産生量にみあう以上に換気が亢進すると呼吸性のアルカローシスとなる。呼吸は生体が必要とするだけの酸素を取り入れ、炭酸ガスを除去するような換気レベルを保つように調節されているが、運動中の換気は酸素摂取量よりもむしろ CO_2 の交換と連関している。このために、運動中の換気量の増加は酸素摂取量よりも二酸化炭素排出量の変化と高い相関性を有している (Wasserman et al., 1967) (図13)。このように Phase III の大部分が末梢や中枢の化学受容器を介したフィードバック機構でなされていると思われる。そして軽い運動強度では呼吸調節の刺激物質として CO_2 が働き、無氣的解糖系の代謝が関与して乳酸の蓄積が生ずるような激しい運動強度では代謝性アシドーシスを補償するために酸-塩基平衡系によって乳酸を緩衝し、その結果産生した水素イオンが刺激物質として働く。末梢化学受容器である頸動脈体はこの様な刺激物質や後述するカリウムイオンにたいして感受性が高く、換気を亢進させる (図14)。

この緩衝作用の結果として産生された CO_2 や水素イオンに対して頸動脈体が重要な役割を果たしていることは頸動脈体を切除した患者の運動実験から明らかにされた。Whipp と Wasserman (1980) は喘息治療のために頸動脈体を切除した患者を用いて漸増負荷運動中の換気応答を調べたところ、健常者では乳酸が産生されて換気が上昇するが (図15●丸印)、頸動脈体除去患者ではこの様な応答はみられなかった。

そこで、Wasserman ら (1973) は運動のエネルギー

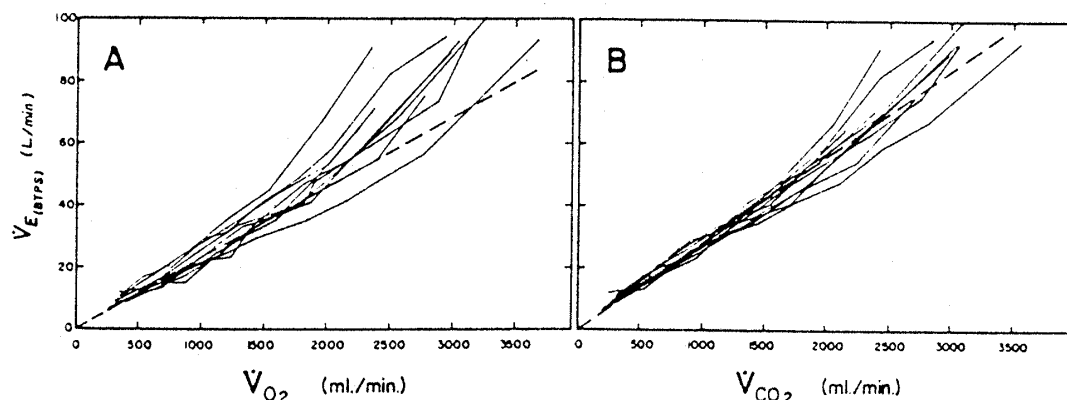


図13 運動時の酸素摂取量と換気量の関係(A)、二酸化炭素排出量と換気量の関係(B) (Wasserman et al. 1967).

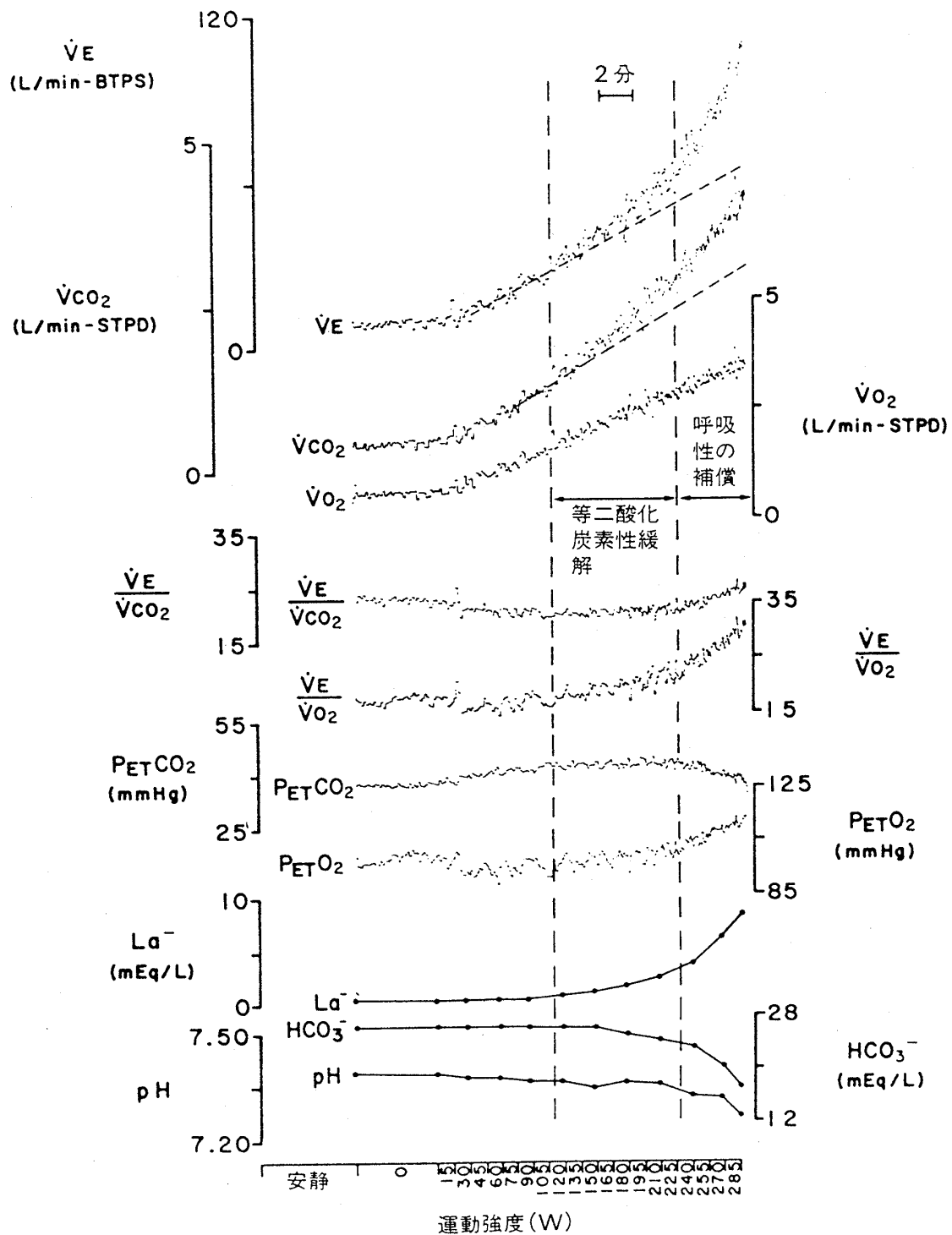


図14 漸増運動負荷時の換気量及びガス交換パラメーターの変化と P_{aCO_2} および pH の変化 (Wasserman et al. 1986).

需要量にたいして酸素供給量によって十分に満たないときには無酸素的な解糖系の代謝も寄与するようになるので、この結果として乳酸が産生される機構を考え、その時点を anaerobic threshold と名付けた。そして産生された乳酸はおもに重炭酸系によって緩衝されるので、肺で CO_2 を呼吸に依って排出することで動脈血

PCO_2 の上昇を防ぐ。さらに、乳酸の重炭酸系による緩衝作用は水素イオンを増加させるので、この水素イオンがおもに頸動脈体を刺激して換気ドライブを亢進させる。これは動脈血 PCO_2 を低下させて、代謝性アシドーシスを呼吸に依って補償させる。つまり、漸増運動中に乳酸産生に伴う換気応答が存在することを示し

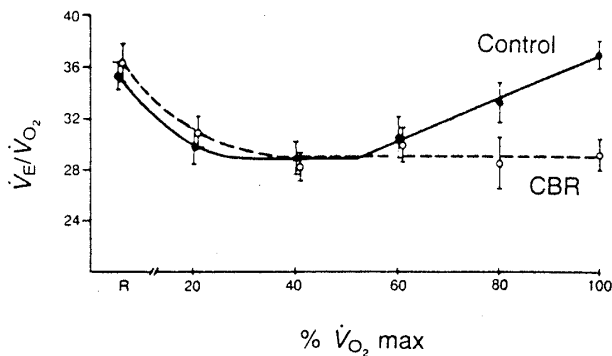


図15 頸動脈体除去患者(○)と正常者(●)の漸増負荷運動中における換気応答の比較 (Whipp and Wasserman, 1980).

た。

一方, Hagberg ら (1982) は筋細胞中のフォスホリラーゼ酵素活性が欠損していて解糖系の代謝が出来ない McArdle 症候群の患者を用いて漸増負荷運動中の換気応答を調べた。その結果, McArdle 症候群の患者では解糖系の代謝が出来ないために乳酸産生が見られないにも拘らずに換気応答では健常者のように二相性の増加を報告した(図16)。そこで, Hagberg らは乳酸産生が伴わなくとも乳酸産生に伴った換気応答に似た応答があることを示唆した。これに対して,

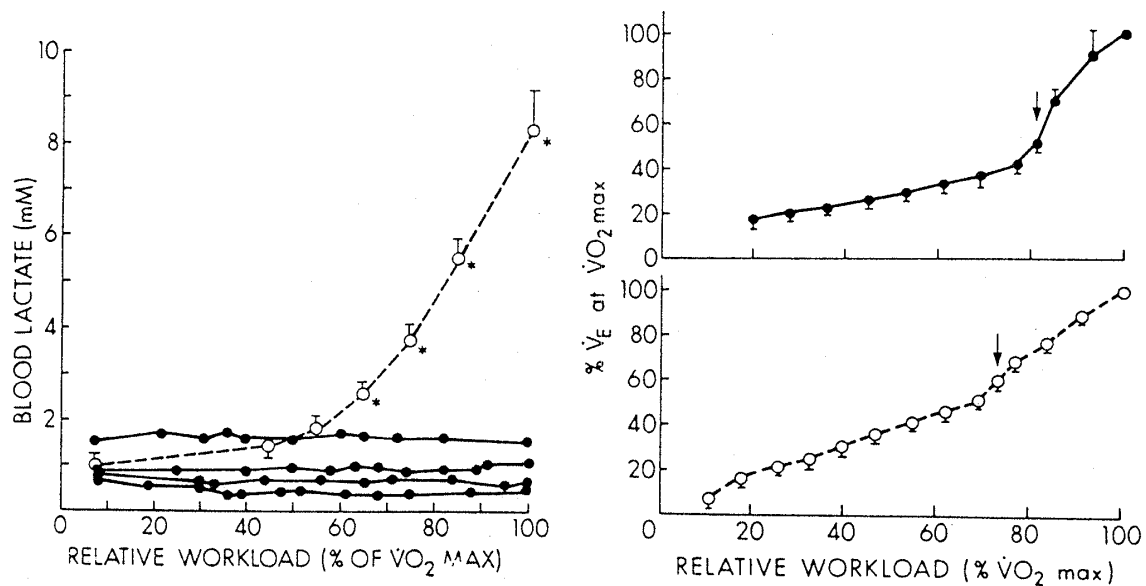


図16 McArdle 症候群の患者(●)と正常者(○)の漸増負荷運動中における血中乳酸応答(左)と換気応答(右) (Hagberg et al. 1982).

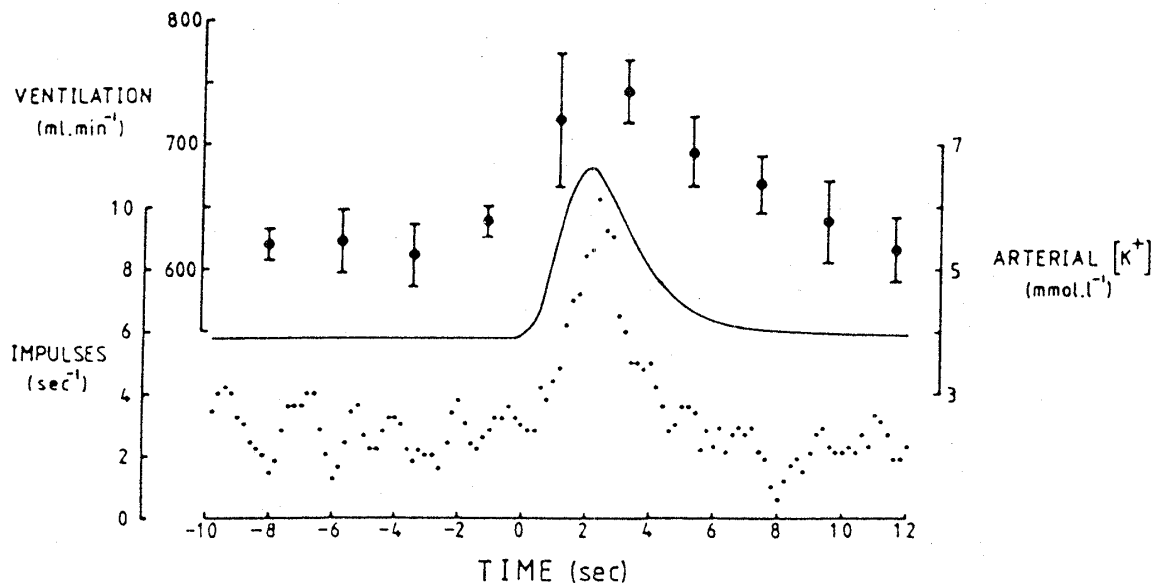


図17 麻酔ネコに KCl を静脈注入したときの動脈血カリウム濃度, 頸動脈小体からのインパルスおよび換気応答 (Linton and Band, 1985).

Whipp (1983) は McArdle 症候群の患者では運動中に筋の痛みを感じるので、この痛覚神経が換気応答を引き起こしたものであると反論している。しかし、現在ではこの矛盾についてはカリウムによる呼吸調節で説明がなされつつある。

(3)カリウムによる呼吸調節

カリウムを血管に注入することに依って頸動脈化学受容器からの求心性インパルスが増加することは1952年に報告されていた (Jarisch et al., 1952) が、運動時の筋収縮に伴う動脈血カリウム濃度の増加と換気亢進の関係を結び付けて考察したのはごく最近のことである。Linton と Band (1985) は麻酔ネコの静脈内に KCl を注入すると、それに伴って動脈血カリウム濃度の増加、頸動脈体からの求心性インパルスの発火頻度の増加および換気量の増加が一過性に起こることを示した(図17)。人においてカリウム注入をすることは極めて危険なためにこのような実験系で動脈血カリウム濃度と換気量の関係を立証することは出来ない。むしろ、運動時の筋収縮に伴う動脈血カリウム濃度の増加と換気亢進の関係を種々の運動中や回復期においてもみられることから間接的に証明せざるを得ない。Paterson ら (1989a) はステップ関数の運動負荷にたいして動脈血カリウム濃度と換気量が指数的な変化を示すことを報告している。また、Paterson ら (1989b) や Yoshida ら (1990) はランプ状の運動負荷とその後の回復期に対して動脈血カリウム濃度と換気量がほぼ一致したタイムコースを示すので、両者の間に高い相関係数が報告されている(図18)。ここで、回復期中では動脈血カ

リウム濃度に対する換気量の関係が運動中のそれと比べて上に編位していることがわかる。恐らく回復期中ではアシドーシスやカテコラミン等の他の呼吸刺激物質の影響も受けていると考えられる。最近, Busse ら

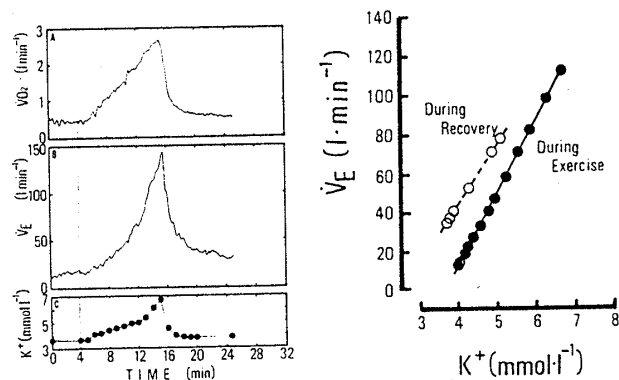


図18 正常な被験者のランプ負荷による漸増負荷運動中と回復時の酸素摂取量、換気量、動脈血カリウム濃度のタイムコース(左)と、その時の換気量とカリウム濃度の関係(●印:運動中, ○印:回復時)(右) (Yoshida et al. 1990).

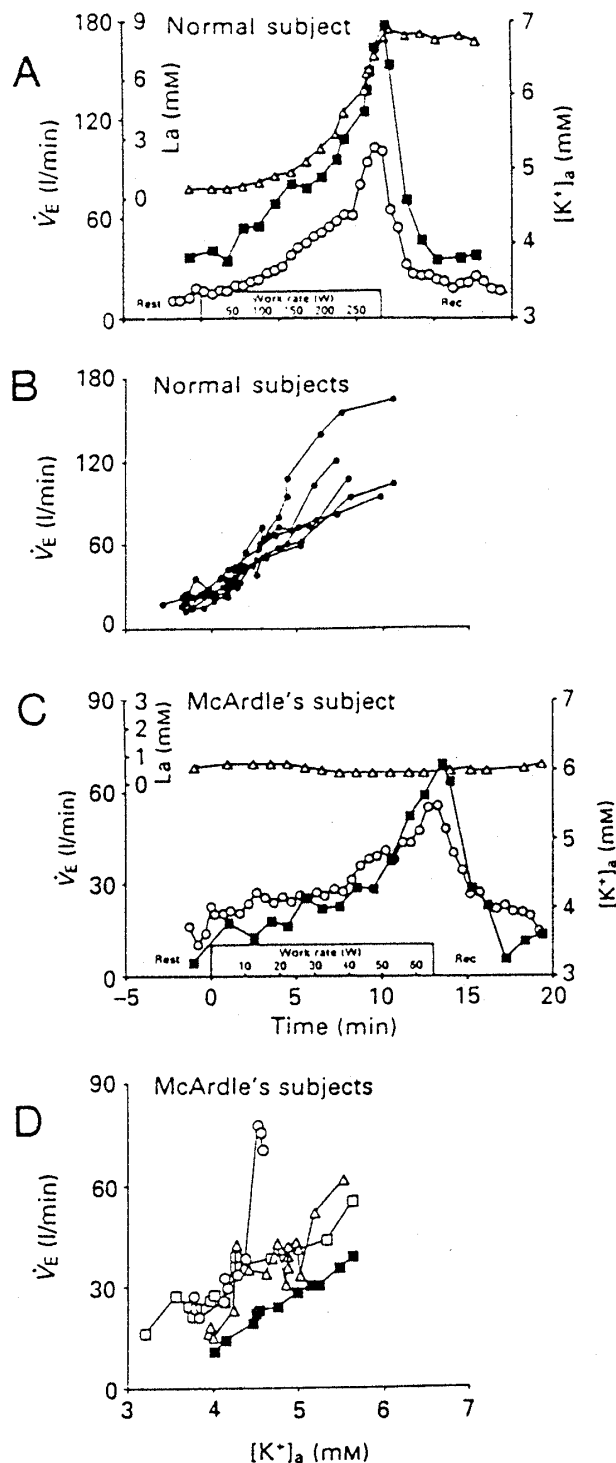


図19 健常者と McArdle 症候群の漸増運動中の換気(○), 血中乳酸濃度(△)および血中カリウム濃度(■)のタイムコース(A, C)と、換気量と血中カリウム濃度との関係(B, D) (Paterson et al. 1990).

(1992) はランプ負荷による最大運動を続けて2回繰り返し、何れの運動中や回復期でも動脈血カリウム濃度と換気量の間に高い相関を示した。これは1回目の運動によって血中乳酸濃度がすでに増加した状態となってしまう乳酸の緩衝による換気応答を考慮する応答よりも、カリウム濃度の変化に依存した換気応答の方が著しいことを示している。さらに、Patersonら(1991)はHagbergらが行った実験を受けてMcArdle症候群の患者に対して漸増負荷運動を行った。その結果、乳酸産生に伴わない換気応答を確認したが、この換気応答は運動中の筋収縮に伴う脱分極に由来する動脈血カリウム濃度の増加と一致して起こることを見いだした(図19)。

3. 多重制御による呼吸調節

運動中の呼吸調節はある単一の機構または単純な機構ではとうてい説明できない。そこでDejour(1964)は安静状態から運動への移行期において神経系による素早い調節と体液性によるゆっくりとした調節とで呼吸調節がなされていると提案した。これに対して、Wassermanら(1974)はPhase Iの素早い換気応答は神経系の要因ではなくて心拍出量の増大に起因する二次的な応答であると反論している。このように運動中の呼吸調節は多重制御で行われているという考えが現在一般的に受けられている。さらに運動の開始時には呼吸系だけでなく、循環系や自律神経系など多くの機構が働いて運動に対して適応することも事実である。例えば、中枢神経系における呼吸と循環の間には神経生理学的な意味での相互作用があることはよく知られている(Koepchen et al. 1980)。そして換気応答への圧受容器を介した循環系の影響も実際に認められている(Brunner et al., 1982)。さらに運動というストレスに対する自律神経系の変化としては、運動開始時の交感系の緊張と副交感系の引き込みが素早く起こる。そして、これが循環系に対して運動開始時の心拍出量の増大を中心とした心臓への指令に加え、血管運動神経を介して末梢緊張を変え血流確保・血圧維持を行う(Rowell and O'Leary, 1990)。血圧のセットポイント・末梢血管抵抗の急激な変化といった循環系の変化は、恐らく圧受容器を介した系によって換気亢進に寄与している可能性が示唆されている(Innes et al. 1989)。従って、運動時の呼吸調節にはこれらの多くの

周辺の機構の関与も考慮する必要があると思われる。

4. おわりに

一般の生体の制御系にはいくつかのサブシステムからなり、制御系の階層化がなされ、全体としてはかなりの冗長性を持つように見えるが、それ故種々の刺激に応じてあらゆる対応ができる頑健性を獲得している。呼吸調節も恐らく同等の機構であり、その統合機構には高位中枢からの随意性も加わり、かなりインテリジェントなシステムになっていることが想定される。従って、運動時の呼吸調節は同一の機構ではなくて、運動様式、運動強度やその時間経過に応じて適応的に切り替えられたり併用されたりしている可能性が高い。従って、今までに示されてきた異なるいくつかの呼吸調節メカニズムを1つのシェーマで解釈しようとしても無理があると思われる。

従って、この興味あるトピックスは今後さらに明らかにされなければならない課題として脈々と研究され続けるであろう。

文 献

- Band, D. M., Wolff, C. G., Ward, J., Cochrane, G. M. and Prior, J. 1980: Respiration oscillations in arterial carbon dioxide tension as a control signal in exercise. *Nature*, 283: 84-85.
- Brunner, M. J., Sussman, M. S., Greens, A. S., Kallman, C. H. and Shoukas, A. A. 1982: Carotid sinus baroreflex control of respiration. *Cir. Res.*, 51: 624-636.
- Busse, M. W., Scholz, J., Saxler, F., Maassen, N. and Boning, D. 1992: Relationship between plasma potassium and ventilation during successive periods of exercise in man. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 64: 22-25.
- Cunningham, D. J. C. 1963: Some quantitative aspects of the regulation of human respiration in exercise. *Br. Med. Bull.*, 19: 116-121.
- Dejours, P. 1964: Control of respiration in muscular exercise. In: *Handbook of Physiology, Section 3, Respiration*, Fenn, W. O. ed., pp 631-648, Washington, D. C., American Physiological Society.
- Eldridge, F., Millhorn, D. E. and Waldrop, T. G.

- 1981: Exercise hyperpnoea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science*, 211: 844-846.
- Eldridge, F., Millhorn, D. E., Kiley, J. P. and Waldrop, T. G. 1985: Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Resp. Physiol.*, 59: 313-337.
- Eldridge, F. and Waldrop, T. G. 1991: Neural control of breathing during exercise. In: Exercise. Whipp, B. J. and Wasserman, K. eds., pp 309-370, Marcel Dekker, New York.
- Flandrois, R., Lacour, J. R., Maroquin, J. I. and Charlot, J. 1967: Limb's mechanoreceptors inducing the reflex hyperpnoea of exercise. *Resp. Physiol.*, 2: 335-343.
- Gautier, H., Lacaisse, A. and Dejours, P. 1969: Ventilatory response to muscle spindle stimulation by succinylcholine in the cat. *Resp. Physiol.*, 7: 383-388.
- Geppert, J. and Zuntz, N. 1888: Über die Regulation der Atmung. *Arch. Ges. Physiol.*, 42: 189-244.
- Grodin, F. S., Gray, J. S., Schroeder, K. R., Norins, A. L. and Jones, R. W. 1954: Respiratory responses to CO₂ inhalation. A theoretical study of nonlinear biological regulator. *J. Appl. Physiol.*, 7: 283-308.
- Hagberg, J. M., Coyle, E. F., Carroll, J. E., Miller, J. M., Martin, W. H. and Brooke, M. H. 1982: Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J. Appl. Physiol.*, 52: 991-994.
- Hodgson, H. J. F. and Mathews, P. B. C. 1968: The ineffectiveness of excitation of the primary endings of the muscle spindle by vibration as a respiratory stimulant in the decerebrate cat. *J. Physiol.*, 194: 555-563.
- Innes, J. A., Solarte, I., Huszczuk, A., Yeh, E., Whipp, B. J. and Wasserman, K. 1989: Respiration during recovery from exercise: effects of trapping and release of femoral blood flow. *J. Appl. Physiol.*, 67: 2608-2613.
- Jarisch, A., Landgren, S., Neil, E. and Zotterman, Y. 1952: Impulse activity in the cat sinus nerve following intracarotid injection of potassium chloride, veratrine, sodium citrate, adenosine triphosphate and alpha-dinitrophenol. *Acta Physiol. Scand.*, 25: 195-221.
- Kao, F. F. 1963: An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnoea employing crosscirculation techniques. In: Regulation of human respiration. Cunningham, D. J. C. and Lloyd, B. B. eds., pp 461-502, Blackwell, Oxford.
- Koepchen, H. P., Hilton, S. M. and Trzebski, A. (eds) 1980: Central interaction between respiration and cardiovascular control system. Springer Verlag, Berlin.
- Krogh, A. and Lindhard, J. 1913: Regulation of respiration and circulation during the initial states of muscular work. *J. Physiol.*, 46: 112-136.
- Linton, R. A. F. and Band, D. M. 1985: The effect of potassium on carotid chemoreceptor activity and ventilation in the cat. *Resp. Physiol.*, 59: 65-70.
- Matell, G. 1963: Time courses of changes in ventilation and arterial gas tensions in man induced by moderate exercise. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 206: 1-53.
- McCloskey, D. I. and Mitchell, J. H. 1972: Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol.*, 224: 173-186.
- Nielsen, M. and Asmussen, E. 1963: Humoral and nervous control of breathing in exercise. In: The regulation of human respiration. Cunningham, D. J. C. and Lloyd, B. eds., pp 503-513, Davis, Philadelphia.
- Paterson, D. J., Robbins, P. A. and Conway, J. 1989a: Changes in arterial plasma potassium and ventilation during exercise in man. *Resp. Physiol.*, 78: 323-330.
- Paterson, D. J., Robbins, P. A., Conway, J. and Nye, P. C. G. 1989b: Does arterial plasma potassium contribute to exercise hyperpnoea? In: Respiratory control a modelling perspective. Swanson, G. D., Grodins, F. S. and Hughson, R. L. eds., pp 11-20, Plenum, New York.

- Paterson, D. J., Friedland, D. A., 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.*, 429: 339-348.
- Poon, C-S. 1987: Ventilatory control in hypercapnia and exercise. optimization hypothesis. *J. Appl. Physiol.*, 62: 2447-2459.
- Rowell, L. B. and O'Leary, D. S. 1990: Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J. Appl. Physiol.*, 69: 407-418.
- Senapati, J. M. 1966: Effect of stimulation of muscle afferents on ventilation of dogs. *J. Appl. Physiol.*, 21: 242-246.
- Tibes, U. 1977: Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscle. *Circul. Resp.*, 41: 332-431.
- Tibes, U. 1980: Neurogenic control of ventilation in exercise. In: Exercise bioenergetics and gas exchange. Cerretelli, P and Whipp, B. J. eds., pp 149-158, Elsevier, North-Holland.
- Wasserman, K., Van Kessel, A. L. and Burton, G. G. 1967: Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 22: 71-85.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyal, S. N. and Beaver, W. L. 1973: Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 35: 236-243.
- 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. and Casaburi, R. 1986: Respiratory control during exercise. In: Handbook of physiology, Section 3: The respiratory system, vol. 2: Control of breathing, Fishman, A. P., Cherniack, N. S., Widdicombe, J. G. and Geiger, S. R. eds., pp 595-619, Washington, D. C. Am. Physiol. Soc.
- Whipp, B. J. and Wasserman, K. 1980: Carotid bodies and ventilatory control dynamics in man. *Fed. Proc.*, 39: 2628-2673.
- Whipp, B. J., and Ward, S. A. 1982: Cardiopulmonary coupling during exercise. *J. Exp. Biol.*, 100: 175-193.
- Whipp, B. J. 1983: Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease (Letter to the Editor). *J. Appl. Physiol.*, 55: 1638-1639.
- Yoshida, T., Chida, M., Ichioka, M., Makiguchi, K., Eguchi, J. and Udo, M. 1990: Relationship between ventilation and arterial potassium concentration during incremental exercise and recovery. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 61: 193-196.
- Yoshida, T., Ichioka, M., Chida, M., Makiguchi, K., Tojo, N., Suga, R. and Tsukimoto, K. 1992a: Effect of femoral blood flow occlusion and release on ventilation during exercise and recovery. In: Control of breathing and its modelling perspective. Honda, Y., Miyamoto, Y., Konno, K. and Widdicombe, J. G. eds., (In press) Plenum, New York.
- Yoshida, T., Yamamoto, K. and Udo, M. 1992b: Relationship between $\dot{V}O_2$ and cardiac output at the onset of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (In press).

(1992年6月10日受付)

Takayoshi YOSHIDA

Exercise Physiology Laboratory, Faculty of Health and Sport Sciences, Osaka University, Toyonaka, Osaka 560, Japan

吉田 敬義

〒560 豊中市待兼山町1-1 大阪大学健康体育部