

〔総 説〕

## 運動開始時における換気亢進

宮村 實晴 (東海学園大学)

### **Pulmonary Ventilaton at the Onset of Physical Exercise in Man**

Miharu MIYAMURA

#### **【Abstract】**

When exercise starts, various cardiorespiratory adjustments take place for accommodating the greatly increased metabolic requirements. It is well known that the tradition from rest to light or moderate intensity exercise is typically accompanied by an abrupt step-like increment in pulmonary ventilation at the first breath. This rapid increment of ventilation at the onset of exercise (Phase I) is observed during not only voluntary and passive exercise, but also during electrically induced muscle contraction. A rapid response in ventilation (phase I) may be at least useful for increasing alveolar ventilation and oxygen uptake even if it is a small quantity. Although mechanisms of phase I have extensively been explored by many investigators, they have still remained obscure until now. At present, the causal factor of phase I are classified as central (descending) and peripheral (ascending) neurogenic stimulus, or as both, i.e., it is possible to assume that there are acceleration and inhibition signals in both central and peripheral stimulus for controlling ventilation at the onset of exercise. The present review will focus on the physiological background of ventilatory response at the onset of exercise in man based on the data obtained in many laboratory.

**Key words:** pulmonary ventilaton, phase I, central command, peripheral reflex

キーワード：肺換気量、フェーズ I、セントラル  
コマンド、末梢反射

#### はじめに

外界と肺とのガス交換のための運動を呼吸運動  
または換気運動と呼んでいる。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の組み合わせは無限大である。身体運動では呼吸の深さと回数が増加することは誰もが経験することであるが、何故運動を行なうと換気が増大するのだろうか

か? これまで多くの研究者によって運動時換気亢進 (exercise hyperpnea) の生理学的背景につい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開始時における換気亢進のメカニズムについて概説したい。

## 1 運動時の換気応答

### 1) Phase I とは

安静時から最大下運動を行なわせた場合、図1で示したように、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 (plateau) 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 (D'angelo and Torrelli 1971; Jensen et al. 1971)。Whipp(1977)はこれらの相をPhase I、Phase II、Phase IIIと名づけた。

運動開始1呼吸目から毎分換気量は急増するが、著者の知る限りPhase Iの明確な定義はなされておらず、時間に関しても統一した見解は見当たらない。すなわち、Phase Iを4秒 (Paulev 1971)、10~15秒 (Whipp 1981)、15秒 (Wasserman et al. 1986; Grassi et al. 1993)、15~20秒 (Masuda et al. 1988; Sprangers et al. 1991)、20秒 (Linarsson 1974; Cummin et al. 1986)と言ったように研究者によって時間はまちまちである。これまで最大下運動開始後およそ15秒間は呼吸商、混合静脈血あるいは呼気終末酸素分圧や二酸化炭素分圧が安静レベルに維持されていることが明らかにされており (Wasserman 1984)、また毎分呼吸数が10~12回の被験者も存在することから、Phase Iの時間は運動開始10~15秒 (あるいは2~3呼吸)以内と考えられる。

### 2) Phase I の特徴

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 (Phase I) に関して多くの研究者によって報告されている。まず、Phase Iは能動的随意 (能動的) 運動や不随意 (受動的) 運動ばかりでなく、電気刺激による運動時においても認められる。これまでヒトを対象とした報告

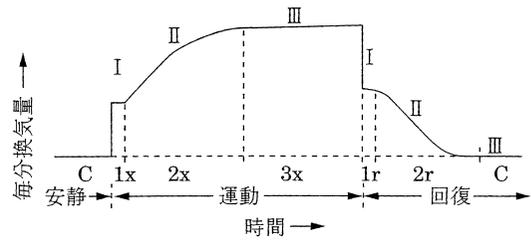


図1 最大下運動前と運動中および回復期における毎分換気量の変化。(Whipp 1977 一部改変)

では、検者が被験者の脚を引っ張るといったような受動的運動あるいは動作 (passive exercise あるいは movement) より自分の意志で行なう随意運動 (voluntary exercise) のPhase Iの方が大きいことが知られている。運動の頻度や強度が低い時と比べ高い時の方がPhase Iは大きく (Casey et al. 1987; Kelsey and Duffin 1992)、1、2の例外を除き運動に参加した筋量と筋収縮強度に依存する (Iellamo et al. 1999)。また立位姿勢と仰臥姿勢 (Weiler-Ravell et al. 1983)、脚運動と腕運動 (Ingemann 1972; Ishida et al. 1994)、子供と成人 (Sato et al. 2000; Noah et al. 2008)、青年と高齢者 (Ishida et al. 2000)、トレーニング者と非トレーニング者 (Miyamura et al. 1997; Sato et al. 2004)、利き手と非利き手 (Hotta et al. 2007) のPhase Iを比較した結果では、仰臥運動、腕運動、成人、青年、非トレーニング者および非利き手の方がそれぞれ大きいことが報告されている。さらにプロパノールやアトロピンを用いて交感神経および副交感神経をブロックするとPhase Iは多少減少する傾向にあり (Ishida et al. 1997)、性周期や男女差が認められない (Matsuo et al. 2003) ことも明らかにされている。しかしながら、環境の温度や圧力が変化した場合にPhase Iがどのような影響を受けるのか、またPhase Iにはかなり個人差が認められるが、遺伝的要因がPhase Iにどの程度関与しているかについては今後の研究課題であろう。

## 2 換気の調節因子

運動時における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 and Geppert(1888)であるが、Kao(1963)は交叉循環法を用いて筋作業時における呼吸刺激には神経性

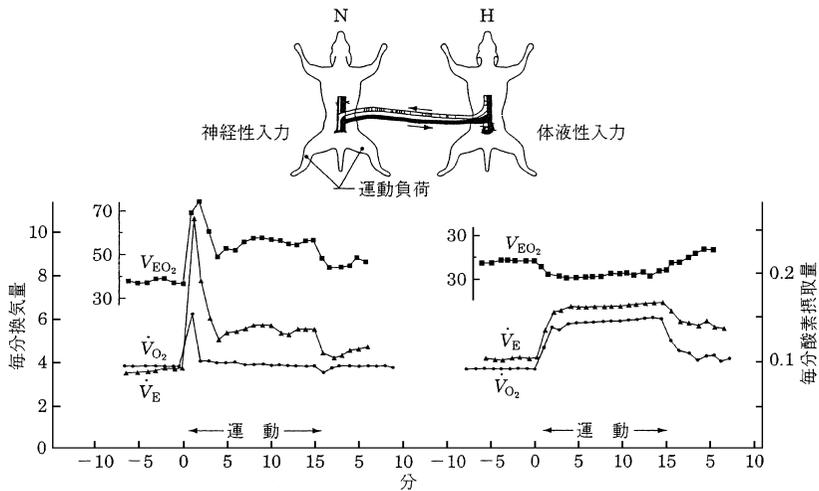


図2 神経性イヌ（左側）と体液性イヌ（右側）における電気刺激による運動時の毎分換気量（ $\dot{V}_E$ ：▲印）、毎分酸素摂取量（ $\dot{V}_{O_2}$ ：●印）および換気当量（ $\dot{V}_{EO_2}$ ：■印）の変化。（Kao 1963）

と体液性の二つの要因が共存する事を示した。すなわち、図2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。今、Nに電気刺激による運動を行なわせると、Nでは毎分（または分時）換気量（ $\dot{V}_E$ ）の急増が認められる。と同時に、Hの毎分換気量は、Nで観察された換気の急増はないが多少遅れて増加する。Nは呼吸性アルカローシス、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であり、体液性要因とは、筋活動により生じた化学物質（主に代謝産物）の中枢あるいは末梢化学受容器への刺激である。

現在、運動開始時の換気亢進（Phase I）は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の化学受容器を介して換気をドライブするには20秒ほど要するからである。なお、頸動脈小体（carotid body）がPhase Iに関与してい

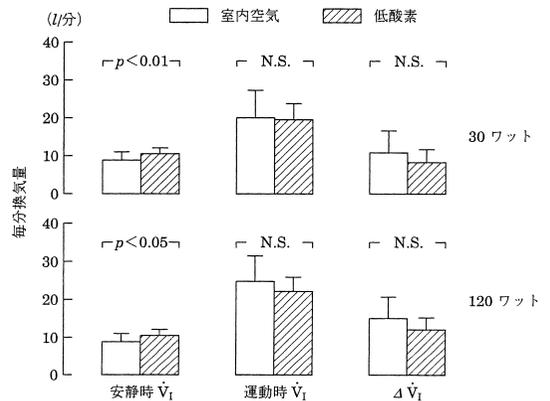


図3 異なる運動負荷における室内空気吸入時と低酸素吸入時のPhase I（ $\Delta \dot{V}_i$ ）の比較。（Miyamura et al. 1992b）

るか否かに関して、Ward and Bellville(1983) や Griffiths et al. (1986) は吸入酸素濃度が高くなると換気増加の立ち上がりが遅れ、Springer et al. (1989) は低酸素になれば立ち上がりが速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は健康な人と比べて差がないことを明らかにしている。われわれも室内空気を吸入した時と低酸素（ $O_2$ :12%）を吸入した時の運動強度30ワットおよび120ワット時のPhase I（ $\Delta \dot{V}_i$ ）には差がないことを観察した（Miyamura et al. 1992b）(図3)。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 (Nakazono and Miyamoto 1987; Brown et al. 1990; Miyamura et al. 1990) のそれと一致するものである。また Shea et al. (1993) は、先天性中枢性低酸素換気症候群 (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と報告している。以上の結果から、Phase I の生理学的な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。これまで運動開始時換気亢進の神経性要因として、1) 中枢からのドライブ、2) 末梢からのドライブ、3) 中枢と末梢の両ドライブが挙げられている。

### 3 中枢からのドライブ

#### 1) セントラルコマンド説

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観察された一回換気量と呼吸数の増加を“cortical irradiation”という用語を用いて説明した (Secher 2007)。つまり、大脳皮質運動野からの運動指令が活動筋のみならず延髄にある呼吸中枢へも放散 (irradiation) し、これが換気を増加させると考えた。この“irradiation”という用語は後にセントラルコマンド (central command) と呼ばれ、多くの研究者により用いられるようになったが、Kramer and Gauer (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。Asmussen and Neilsen (1964) の研究成果は central command 説を支持している。すなわち、カフを用いて血流を遮断したときには、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、血流を遮断したとき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にツボクラリンを投与して四肢の筋力を低下させ一定負荷の運動を行なわせた。この場合、被験者は運動に対する努力がより多く要求されることから二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。一方、Goodwin et

al. (1972) は、健康な人を対象に自分の意志で上腕二頭筋を収縮させたとき (central command: +++) と上腕二頭筋を収縮させると同時に振動 (バイブレーション) を与えたときの換気応答を比較した。彼等はバイブレーションを与えたときの方が中枢からの命令 (central command: +++) は少ないと考えた。何故なら、バイブレーションを与えると筋紡錘からの反射より二頭筋を収縮させる命令がさらに加わり (+)、このためバイブレーションを与えたときの方が与えない時より換気応答が低くなった。さらに三頭筋を収縮させると同時に二頭筋にバイブレーションを与えると二頭筋の筋紡錘からの反射により、中枢からより多くの命令 (central command: +++) が必要となり、換気応答は大きくなったと推測し、随意的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中枢メカニズムの活性であろうと考えられている (Tobin et al. 1986)。Morikawa et al. (1989) によれば、脊椎損傷患者では受動的運動において換気量は増加しないが、患者が意識的に運動を行なうよう強く意識すると換気量は有意に増加したと述べている。また覚醒状態で運動の催眠暗示をすることによって換気が増大することが明らかにされている (Decety et al. 1991)。Wuyam 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 4)。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。これらの結果から、運動時過呼吸における Phase I は“learned response”であると考えられている (Turner and Summers 2002; Wood et al. 2003)。この呼吸の学習過程に含まれるメカニズムは不明であるが、Bell (2006) も述べているように、Phase I は順応性且つ可塑性であることを示唆している。

一方、Eldridge et al. (1981, 1985)、DiMarco et al.

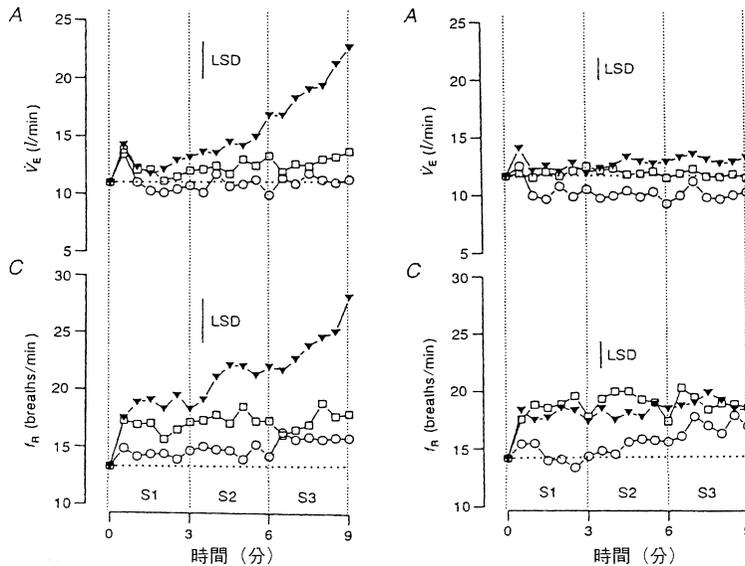


図4 運動選手（左図）と一般人（右図）が運動をイメージした（▼）、文字を見た（□）およびトレッドミルの音を聞いた（○）ときの毎分換気量（ $V_E$ ）と呼吸数（ $f_R$ ）の変化（Wuyam et al. 1995）

(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5)。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、吸息筋の活動がかえって抑制され呼吸筋の活動の増強がみられ、呼吸パターンは自然な運動のときと異なり (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。

## 2) 中枢ドライブの同定

1990年代に入り身体運動を行なう筋を駆動する大脳皮質運動ニューロンの活動は脳幹の呼吸運動を刺激することが明らかにされた。例えば、Fink

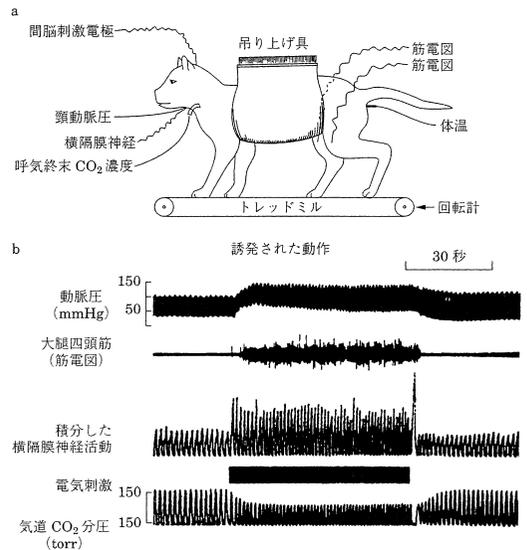


図5 大脳皮質を除去したネコの視床下部運動野に電気刺激した時の呼吸・循環応答。(Eldridge et al. 1981)

et al(1995) は PET (Positron Emission Tomography: 陽電子放射断層撮影法) を用いて片足運動時の脳血流量を測定した。その結果、運動により補足運動野 (supplementary motor area) と運動前野 (premotor are) を含む一次運動ニューロン部位 (四肢運動野) と第一次運動野の呼吸運動を司る部位

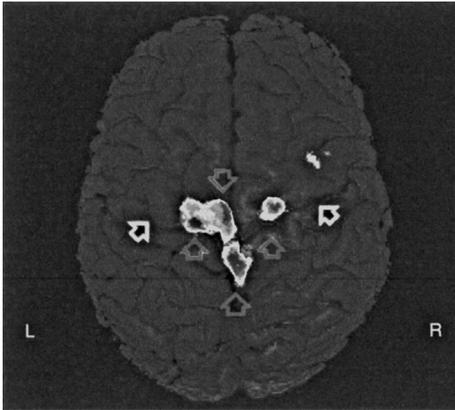


図6 随意運動中に被験者の脳血流量が増加した例。(Fink et al. 1995)

(呼吸随意運動野)の血流が増大した(図6)ことから、運動筋を活性する運動コントロールメカニズムが運動時過呼吸に関連する大脳皮質または脳幹領域のいずれかに放散するという Krogh and Lindhard の“feedforward concept”と合致すると述べている。Thornton et al. (2001) は催眠状態での運動のイメージ中の“central command”と関連する解剖学的神経回路を同定するため PET を用いて覚醒時と催眠時を比較した。その結果、実際運動を行なわなくとも催眠時における走行イメージにより呼吸数および毎分換気量の増大を観察すると共に、補足運動野 (supplementary motor area: SAM) と運動前野 (premotor area) が活性化されることを確認している。一方、Iwamoto et al. (1996) は免疫性細胞化学ラベルの C-fos を用い、覚醒したラットにおける運動中の間脳と脳幹の活性領域を検討した。その結果、呼吸循環領域における細胞は動的運動により影響されるが、視床運動領域、中脳灰白色、延髄吻腹外側、延髄腹側中央および副錐体を含む色々な大脳部位が運動中の心肺活動の調節に含まれるという麻酔動物で得られた結果を支持すると述べている。なお、持久的トレーニング者における運動開始時の換気応答 (Phase I) は、一般人より有意に低いことが報告されているが、ラットをトレーニングさせるとこれらの部位 (視床下部、中脳灰白質、狐束核および延髄腹外側) の活性が低下し (Ichiyama et al. 2002)、大脳の呼吸循環および運動中枢における樹状突起分枝が減衰

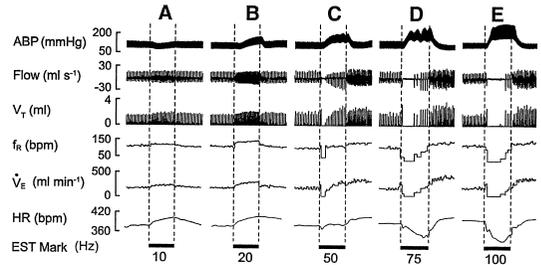


図7 ラットの尾側下オリブ核に異なる頻度で電気刺戟した時の循環・換気応答の一例。上から動脈血圧(ABP)、呼吸流量(Flow)、一回換気量( $V_T$ )、呼吸数( $f_R$ )、毎分換気量( $\dot{V}_E$ )、心拍数(HR) および電気刺戟マーク(EST) (Zhuang et al. 2008)

する (Nelson et al. 2005) ことも明らかにされていることから、トレーニングによる Phase I の低下は上記の中枢神経系が関与するかもしれない。

これまで視床下部と中脳歩行誘発野の活性が増加することも報告されているが、特に麻酔下のラットにおける視床下部運動領域 (hypothalamic locomotor area: HLR) の活性は心臓呼吸活動を増加させる (Waldrop et al. 2006)。Green et al. (2007) は、パーキンソン病、ジストロフィーおよび三叉神経病患者の痛みを和らげるために視床下部核、淡蒼球および中脳灰白色に挿入された電極を活用し電気刺戟を与えた結果から、運動に対する心臓呼吸応答の神経回路における重要な皮質下領域の1つとして中脳灰白色 (periaqueduct grey area: PAG) を挙げている。また大脳深部核の中でも特に小脳の室頂核 (rostral fastigial nucleus: FNR) は延髄の尾側下オリブ核からの入力を受け入れているが、室頂核に低頻度の電気刺戟により前庭神経核内側領域 (vestibular nucleus: VN<sub>m</sub>) と同様の呼吸促進が観察されている (Xu and Frazier 1995; Hernandez et al. 2004)。さらに下オリブ核 (inferior olivary nucleus: IO) ニューロンは、脊髄、三叉神経核、前庭神経核、深部小脳核、縫線核、延髄網様体などからの入力を受け入れているが、最近、Zhuang et al. (2008) はラットに電気および化学的刺戟を与えることにより、尾側下オリブ核ニューロン (caudal inferior olivary nucleus: viOc) が呼吸促進に貢献することを示唆している (図7)。ただし、電気刺戟の頻度が高く (50 Hz 以上)

なった場合には刺戟直後の換気 ( $\dot{V}_E$ ) がかえって抑制されている。果してこのような現象が無麻酔のヒトでも同じように観察されるのだろうか？いずれにしても、高位中枢から呼吸中枢への関与を示唆する研究報告は多いが、現状ではすべての解剖学的神経経路は特定されていない。

#### 4 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ない、換気亢進は毎分心拍出量が増加したときに起こるといいうゆる cardiodynamic 説を提唱した。この説は最初 Wasserman のグループ (Weissman et al. 1982; Ward et al. 1983; Stremel and Rayne 1983) や数名の研究学者 (Miyamoto et al. 1982; Cummin et al. 1986) によって支持された。しかしながら、その後の研究結果では、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 (図8) ことから、この考え (cardiodynamic 説) は Phase II に適応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 (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。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が、図9で示したように、脊髓損傷者を対象に受動的運動を行わせた時には換気量の増大は認められない (Jaeger-Denavit et al. 1973; Morikawa et al. 1989)。この結果は末梢からの神経反射 (peripheral reflex) の重要性を示唆している。つまり、筋、関節、腱に存在すると推測されている末梢固有受容器 (機械的受容器、化学的受容器、温度受容器など) からの求心性神衝撃が呼吸中枢を反射的に興奮させるという考え (末梢反射説) 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述べた。Flandrois et al. (1967) は腱、関節、筋紡錘を刺激すると換気

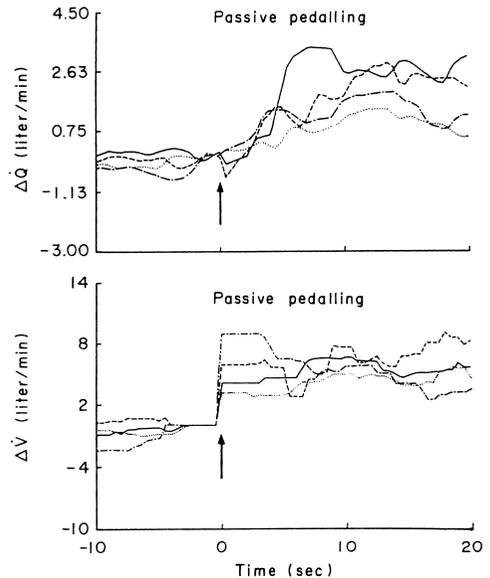


図8 受動的ペダリング開始時における毎分心拍出量 ( $\Delta Q$ ) と毎分吸気量 ( $\Delta V$ ) との関係の比較。矢印は運動開始 (0秒)、縦軸は相対的変化量 (Miyamoto et al. 1988)

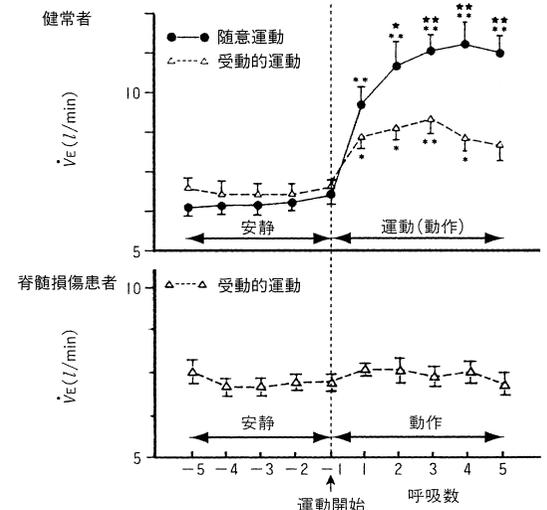


図9 健康者と脊髓損傷患者の随意運動 (voluntary: ●) と受動的運動 (passive: △) 開始時の毎分換気量 ( $\dot{V}_E$ ) の変化。 (Morikawa et al. 1989)

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であろうと考えら

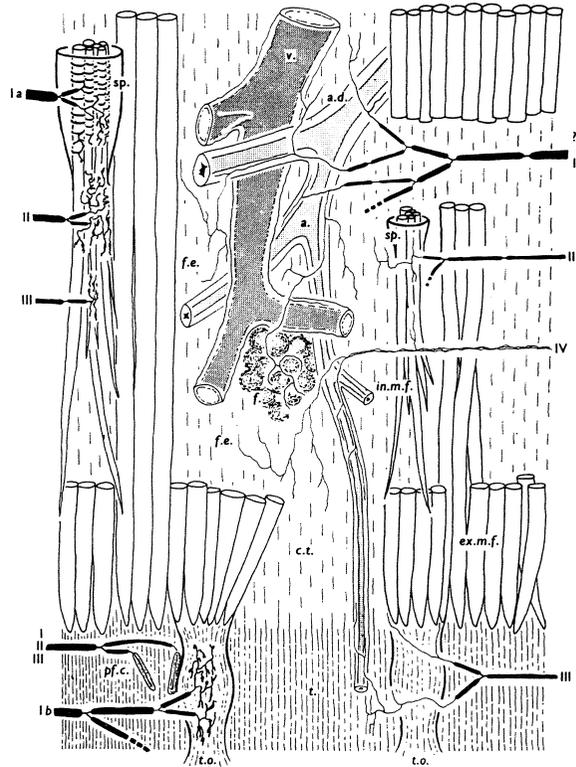


図10 哺乳動物骨格筋における感覚神経支配（自由神経終末）の模式図。

sp.:筋紡錘、t.o.:腱、pf.c.:パチニー小体、f.e.:遊離終末、in.m.f.:錐内筋線維、ex.m.f.:錐外筋線維、sp.:紡錘被膜、t.o.:腱器官、t.:腱組織、a.d.:外膜、a.:細動脈、v.:細静脈、f.:脂肪細胞、c.t.:結合組織 (Stacey 1969)

れていた。ところが McCloskey and 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 をブロックすると換気量の増大が消失することを明らかにした。これは Kaufman et al. (1982)、Tallarida et al. (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。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撃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ている。

### 3) 血管拡張説

求心性神経グループ III および IV の軸索先端（神経終末）は、筋のみならず細動脈や細静脈血管外膜にも位置する（図10）。つまり、末梢血管内に

おける血液量（plethysmometric）の情報も上位中枢へ伝えられることから、これら末梢血管からの求心性刺激が換気亢進に關与する可能性（血管拡張説：vascular distension hypothesis）が提唱されている。例えば、Huszczuk et al. (1993) は麻酔したイヌの血管内にバルーンを挿入した実験結果から、組織における代謝よりむしろ末梢還流あるいは血管拡張の程度が換気を変調することを示唆している。また Haouzi et al. (1997) は、重症の末梢血管症の患者では運動に対する換気応答が遅いことを明らかにしている。すなわち、虚血性末梢血管障害患者を対象に歩行運動を行なわせた結果、患者の換気応答のハーフタイムは健康な人と比べ有意に長いことを観察している。さらに彼等はネコの血管抵抗の変化は求心性神経グループ III および IV を介していることを明らかにした（Haouzi et al. 1999）ことから、骨格筋微細循環の細静脈終末における還流圧のレベルと関係した要因が換気

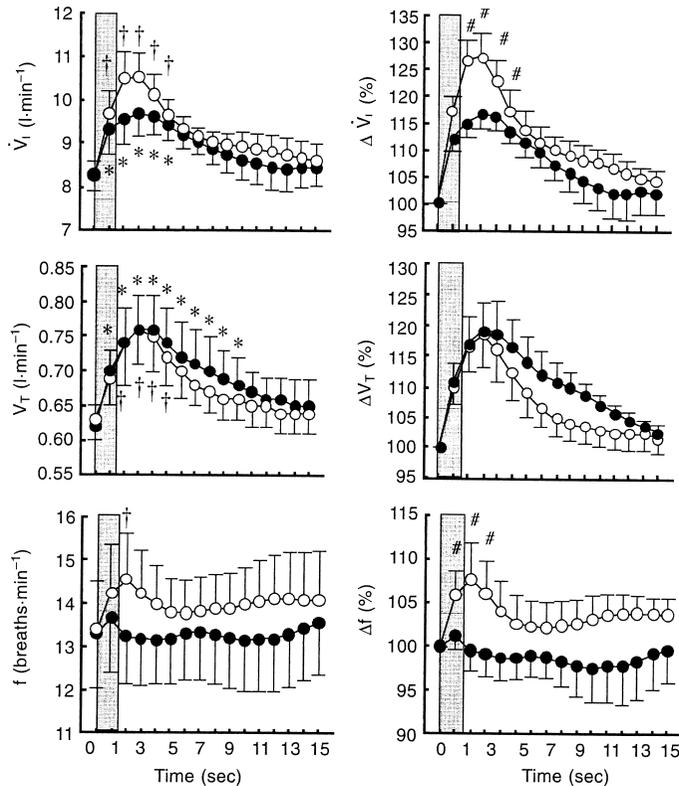


図11 椅子の左回転(○)と右回転(●)前・中・後における毎分吸気量( $\dot{V}_I$ )、一回換気量( $V_T$ )および呼吸数( $f$ )の絶対値(左側)と相対値(右側)。\*は安静時からの有意差、#は左回転と右回転の有意差を示す。(Miyamura et al. 2004)

を変化させるという血管拡張説を (Haouzi et al. 2001, 2004) 支持している。

一方、心臓あるいは心肺移植された患者では、運動に対する心拍数および毎分心拍出量の増加はかなり遅い。したがって、これらの患者では運動に対する換気応答も遅いことが予測されるが、運動に対する換気応答は正常であるという (Banner et al. 1988; Haouzi et al. 2002)。また Casaburi et al. (1989) は心臓ペースメーカーを移植した患者の運動開始時の換気応答は、心拍数や毎分心拍出量と無関係であると述べている。しかしながら、これらの実験では筋血流量を測定していないことから、これらの患者を対象に運動開始時の末梢血流量を測定することにより、血管拡張説を再検討する必要があるかもしれない。

#### 4) 前庭フィードバック説

これまで運動時における換気量増大の1つの理由として活動筋からの末梢反射が重要視されてき

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、前庭系は空間における頭部の動きと位置に関する情報を脳に伝える主要な感覚系である。前庭は動きの開始をすばやく感知することができることから、この系を介して運動開始情報を呼吸コントローラーに伝達し呼吸が増大することはありうる。事実、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。われわれは被験者を回転椅子に座らせ閉眼ならびに閉眼状態で約1.5秒ほどかけて右あるいは左へ180度回転させた(水平の半規管刺激)時の呼吸・循環応答を測定した。その結果、図11に示したように、左右いずれの場合にも回転開始と同時に1呼吸目から毎分換気量と一回換気量の急増が観察された

(Miyamura et al. 2001; Miyamura et al. 2004)。これらの結果は、スケートや鉄棒といった回転動作開始時では、末梢から呼吸中枢をドライブする刺激として、活動筋のみならず前庭系の中でも少なくとも半規管からの水平入力も含まれることを示唆している。なお、前庭-呼吸反射をドライブするいくつかの前庭情報は、前庭神経下核および前庭神経内核の部分を通じて中継されることが明らかにされており、小脳室頂核も関与すると推測されているが、これらの詳細な役割については不明である (Hernandez et al. 2004; Jian et al. 2005)。

5 中枢と末梢からのドライブ

Adams et al. (1984)や Brice e al. (1988)は、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。では、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、随意運動だけでなく、特に両足による受動的運動時の Phase I ( $\Delta \dot{V}_I$ ) は片足のそれと比べ2倍にならない (図12)。これらの結果は、運動開始時の換気応答は単なる四肢あるいは血管や前庭 (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。

一方、Hida et al. (1986)は脊髄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受動的な運動に対する換気応答を比較した結果、浅い時より深い時の方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における受動的運動の換気応答 (Phase I) を比較し、5名中4名の被験者における睡眠時の換気亢進は覚醒時のそれより大きく、平均値でみると睡眠時の方が覚醒時のそれと比べおよそ2倍という非常に興味ある結果を報告している (図13)。これらの結果から、麻酔や睡眠中では高位中枢からの抑制刺激が消失するのかもしれない。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には、活動筋や半規管といった末梢からの反射と高位中枢が介在するが、特に高位中

枢から呼吸中枢へ促進と抑制の2つの相反する刺激が投射されていることが伺える。事実、Bell et al. (2005)は被験者にパズルを行なわせ覚醒を高

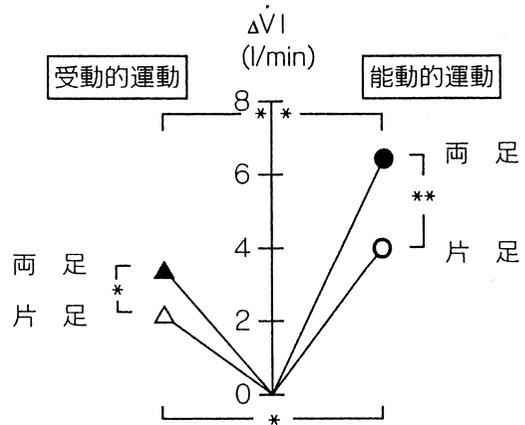


図12 片足または両足での能動的および受動的運動における Phase I の比較。(Miyamura et al. 1992 a)

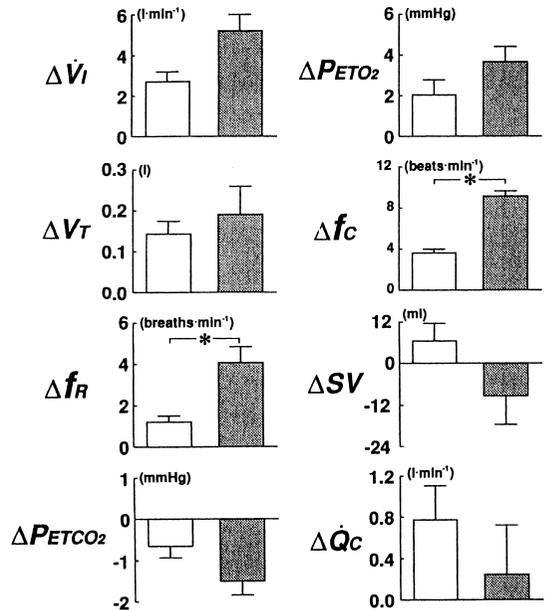


図13 覚醒時 (白) と睡眠時 (黒) における受動的運動に対する呼吸循環応答。ただし、 $\Delta \dot{V}_I$ 、 $\Delta V_T$ 、 $\Delta f_R$ 、 $\Delta P_{ETCO_2}$ 、 $\Delta f_C$ 、 $\Delta SV$  および  $\Delta \dot{Q}_C$  は、安静時から運動による毎分換気量、一回換気量、呼吸数、呼気終末 CO<sub>2</sub> 分圧、呼気終末 O<sub>2</sub> 分圧、毎分心拍数、一回拍出量および毎分心拍出量の変化量 (Ishida et al. 1993)

めた時とパズルを行なわせなかった（低い覚醒）時の Phase I を比較した結果、高い覚醒時の方が低い時と比べ Phase I が低下したことから、この低下は呼吸へのドライブ間の競合的相互作用あるいは運動義務 (task) からの行動の動揺のいずれかによるものであろうと述べている。さらに Amann et al. (2008) は、リドカインにより腰椎を局所麻酔することにより求心性感覚刺激を遮断した場合には無麻酔のそれと比べ、自転車サイクリング中のパワー出力、炭酸ガス排泄量および酸素摂取量が低いにもかかわらず、換気量の増加が大きいことを観察し、下肢作業筋の代謝受容器、侵害受容器からの体性感覚フィードバックは中枢性神経ドライブを抑制することを示唆している。

以上述べてきたように、運動開始時における換気亢進 (Phase I) は、中枢からの換気を促進・抑制する刺戟および末梢からの換気を促進・抑制する刺戟の統合 (integration) された結果であることが推測される。

### 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って追求されてきたにもかかわらず未だ不明な点が多い。Flenley and Warren (1983) によれば、身体運動に対する速い換気応答は、獲物を捕らえるあるいは敵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。ヒトのからだは身体運動中に適正な換気量を確保するため、その運動の強度や局面に応じて換気を促進する、抑制するあるいはその両方を実に巧みに使いわける様々な仕組み (調節機構) を動員しているように思えてならない。Waldrop et al. (2006) は、現段階において「運動時過呼吸 (exercise hyperpnea) の調節部位は特定されていない。これはよいニュースであると考えねばならないだろう。何故なら、この事が運動における呼吸調節メカニズムを探究し続けることにつながるから」と述べているが、この言葉に共感を憶える人も少なくないのでは——？ともあれ、実験を計画・準備・実行する楽しみ、面白さもさることながら、得られた

結果は時として検者を非常に驚かせそして唖らせる。と同時に、この驚き、感動がさらなる実験や挑戦につながっていくものと思われるが——？

ヒトにおける運動時換気亢進のメカニズム解明に関する今後の研究に期待したい。

### 謝辞

呼吸生理学の泰斗、本田良行先生 (千葉大学名誉教授) には学生時代からおよそ 40 年余の永きにわたり御指導を賜りました。今は亡き恩師の暖かい御指導に心より感謝すると共にご冥福をお祈り申し上げます。また換気応答の被験者としてご協力していただきました多くの皆様に対してもお礼申し上げます。本当に有難うございました。

### 参考文献

- 1) 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.
- 2) Amann, M., Proctor, L.T., Sebranek, J.J., Eldridge, M.W., Pegelow, D.F. and Dempsey, J.A. (2008) Somatosensory feedback from the limbs exerts inhibitory influences on central neural drive during whole body exercise. *J. Appl. Physiol.* 105: 1714–1724.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Bell, H.J., Feenstra, W. and Duffin, J. (2005) The initial phase of exercise hyperpnoea in humans

- is depressed during a cognitive task. *Exp. Physiol.* 90:357–365.
- 7) Bell, H.J. (2006) Respiratory control at exercise onset: An integrated systems perspective. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 152:1–15.
  - 8) Brice, A.G., Forster, H.V., Pan, L.G., Funahashi, A., Lowry, T.F., Murphy, C.L. and Hoffman, M. (1988) Ventilatory and PaCO<sub>2</sub> response to voluntary and electrically induced leg exercise. *J. Appl. Physiol.* 64:218–225.
  - 9) 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.
  - 10) Casaburi, R., Spitzer, S., Haskell, R. and Wasserman, K. (1989) Effect of altering heart rate on oxygen uptake at exercise onset. *Chest*, 95:6–12.
  - 11) Casey, K., Duffin, J., Kelsey, C.J. and McAvoy, G.V. (1987) The effect of treadmill speed on ventilation at the start of exercise in men. *J. Physiol. (Lond)* 391:13–24.
  - 12) 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.
  - 13) Concu, A. (1988) Respiratory and cardiac effects of exercise limb movements in man. *Pflugers Arch.* 412:548–550.
  - 14) 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.
  - 15) D'angelo, E. and Torrelli, G. (1971) Neural stimuli increasing respiration during different types of exercise. *J. Appl. Physiol.* 30:116–121.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) Eldridge, F.L., Milhorn, D.E. and Waldrop, T.P. (1981) Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science* 211:844–846.
  - 19) 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.
  - 20) Fink, G.R., Adams, L., Watson, J.D.G., Innes, J.A., Wuyam, B., Kobayashi, I., Corfield, D.R., Murphy, K., Jones, T., Frackowiak, R.S. and Guz, A. (1995) Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J. Physiol.* 489:663–675.
  - 21) Flandrois, R., Lacour, J.R., Islas-Maroquin, J. and Charlot, J. (1967) Limbs mechanoreceptors inducing the reflex hyperpnea of exercise. *Respir. Physiol.* 2:335–343.
  - 22) Flenley, D.C. and Warren, P.M. (1983) Ventilatory response to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> during exercise. *Ann. Rev. Physiol.* 45:415–426.
  - 23) Gautier, H., Lacaille, A. and Dejours, P. (1969) Ventilatory response to muscle spindle stimulation by succinylcholine in cats. *Respir. Physiol.* 7:383–388.
  - 24) 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.
  - 25) Grassi, B., Ferretti, G., Xi, L., Rieu, M., Meyer, M., Marconi, C. and Cerretelli, P. (1993) Ventilatory response to exercise after heart and lung denervation in humans. *Respir. Physiol.* 92:289–304.
  - 26) Green, A.L., Wang, S., Purvis, S., Owen, S.L.F., Bain, P.G., Stein, J.F., Guz, A., Aziz, T.Z. and Paterson, D.J. (2007) Identifying cardiorespiratory

- neurocircuitry involved in central command during exercise in humans. *J. Physiol.* 578:605–612.
- 27) 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.
- 28) Haouzi, P., Hirsch, J.J., Marchal, F. and Huszczuk, A. (1997) Ventilatory and gas exchange response during walking in severe peripheral vascular disease. *Respir. Physiol.* 107:181–190.
- 29) Haouzi, P., Hill, J.M., Lewis, B.K. and Kaufman, M.P. (1999) Responses of group III and IV muscle afferents to distension of the peripheral vascular bed. *J. Appl. Physiol.* 87:545–553.
- 30) Haouzi, P., Chenuel, B. and Chalon, B. (2001) Control of breathing and muscle perfusion in humans. *Exp. Physiol.* 86:759–768.
- 31) Haouzi, P., Chenuel, B. and Chalon, B. (2002) Effects of body position on the ventilatory response following an impulse exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 92:1423–1433.
- 32) Haouzi, P., Chenuel, B. and Huszczuk, A. (2004) Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control. *J. Appl. Physiol.* 96:407–418.
- 33) 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. Inter. Med.* 50:690–720.
- 34) Hernandez, J.P., Xu, F. and Frazier, D.T. (2004) Medial vestibular nucleus mediates the cardiorespiratory responses to fastigial nuclear activation and hypercapnia. *J. Appl. Physiol.* 97:835–842.
- 35) Hida, W., Shindoh, C., Kikuchi, Y., Chonan, T., Inoue, H., Sasaki, H. and Takishima, T. (1986) Ventilatory response to phasic contraction and passive movement in graded anesthesia. *J. Appl. Physiol.* 61:91–97.
- 36) Hotta, N., Yamamoto, K., Sato, K., Katayama, K., Fukuoka, Y. and Ishida, K. (2007) Ventilatory and circulatory responses at the onset of dominant and non-dominant limb exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 101:347–358.
- 37) Huszczuk, A., Yeh, E., Innes, J.A., Solarte, I. and Wasserman, K. (1993) Role of muscular perfusion and baroreception in the hyperpnea following muscle contraction in dog. *Respir. Physiol.* 91:207–226.
- 38) Ichiyama, R.M., Gilbert, A.B., Waldrop, T.G. and Iwamoto, G.A. (2002) Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training. *Brain Res.* 947:225–233.
- 39) Iellamo, F., Massaro, M., Raimondi, G., Peruzzi, G. and Legramante, J.M. (1999) Role of muscular factors in cardiorespiratory responses to static exercise: contraction of reflex mechanisms. *J. Appl. Physiol.* 86:174–180.
- 40) Ingemann, J.J. (1972) Neural ventilatory drive during arm and leg exercise. *Scand. J. Clin. Invest.* 29:177–184.
- 41) 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.
- 42) Ishida, K., Takaishi, T. and Miyamura, M. (1994) Ventilatory responses at the onset of passive and voluntary exercise with arms and legs. *Acta Physiol. Scand.* 151:343–352.
- 43) Ishida, K., Hayashi, T., Morotani, T. and Miyamura, M. (1997) Effects of combined-adrenergic and cholinergic blockade on the initial ventilatory response to exercise in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 76:230–235.
- 44) Ishida, K., Sato, Y., Katayama, K. and Miyamura, M. (2000) Initial ventilatory and circulatory responses to dynamic exercise are slowed in the elderly. *J. Appl. Physiol.* 89:1771–1777.
- 45) Iwamoto, G.A., Wappel, S.M., Fox, G.M., Buetow, K.A. and Waldrop, T.G. (1996) Identification of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas activated during exercise.

- Brain Res. 726:109–122.
- 46) Jaeger-Denavit, O., Lancert, P. and Gorssjord, A. (1973) Study of ventilatory response to passive movement of the legs in paraplegics. *Bull. Pathol. Physiol. Respir.* 9:709–710.
- 47) 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 planes. *Neurosci. Lett.* 298:17–20.
- 48) 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.
- 49) Jian, B. J., Acernese, A. W., Lorenzo, J., Card, J. P. and Yates, B. J. (2005) Afferent pathways to the region of the vestibular nuclei that participates in cardiovascular and respiratory control. *Brain Res.* 1044:241–250.
- 50) 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.
- 51) 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:R383–R388.
- 52) Kelsey, C. J. and Duffin, J. (1992) Changes in ventilation in response to ramp changes in treadmill exercise load. *Eur. J. Appl. Physiol.* 65:480–484.
- 53) Kramer, K. and Gauer, O. (1941) Uber die Regulung der Atmung Muskelarbeit. *Arch. Ges. Physiol.* 244:659–686.
- 54) 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.
- 55) Linnarsson, D. (1974) Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 415:1–68.
- 56) Masuda, A., Paulev, P. E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Pokoroski, M., Nishibayashi, Y. and Honda, Y. (1988) Estimation of peripheral chemoreceptor contribution to exercise hyperpnea in man. *Jpn. J. Physiol.* 38:607–618.
- 57) Matsuo, H., Katayama, K., Ishida, K., Muramatsu, T. and Miyamura, M. (2003) Effect of menstrual cycle and gender on ventilatory and heart rate responses at the onset of exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 90:100–108.
- 58) McCloskey, D. I. and Mitchell, J. H. (1972) Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol. (Lond)* 224:173–186.
- 59) 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.
- 60) Miyamoto, Y., Kawahara, K., Nakazono, Y., Grucza, Sugawara, T. and Sato, K. (1988) The origin of the initial abrupt increase in ventilation at the onset of muscular exercise (phase I) in man. *Tohoku J. Exp. Med.* 156 Suppl. 113–123.
- 61) 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.
- 62) 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.
- 63) Miyamura, M., Ishida, K. and Yasuda, Y. (1992a) Ventilatory response to the onset of passive and active exercise in human subjects. *Jpn. J. Physiol.* 42:607–615.
- 64) Miyamura, M., Ishida, K., Kobayashi, T., Ohkuwa, T. and Itoh, H. (1992b) Effects of acute

- hypoxia on ventilatory response at the onset of cycle exercise in man. *Jpn. J. Physiol.* 42:823–829.
- 65) Miyamura, M., Ishida, K., Hashimoto, I. and Yuza, N. (1997) Ventilatory response at the onset of voluntary exercise and passive movement in endurance runners. *Eur. J. Appl. Physiol.* 76:221–229.
- 66) 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.
- 67) Miyamura, M., Ishida, K., Katayama, K., Shima, N., Matsuo, H. and Sato, K. (2004) Ventilatory and heart rate responses at the onset of chair rotation in man. *Jpn. J. Physiol.* 54:499–503.
- 68) 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:R689–R694.
- 69) 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.
- 70) Nakazono, Y. and Miyamoto, Y. (1987) Effect of hypoxia and hypercapnia on cardiorespiratory responses during exercise in men. *Jpn. J. Physiol.* 37:447–457.
- 71) Nelson, A. J., Juraska, J. M., Musch, T. I. and Iwamoto, G. A. (2005) Neuroplastic adaptations to exercise: neuronal remodeling in cardiorespiratory and locomotor areas. *J. Appl. Physiol.* 99:2312–2322.
- 72) Noah, J. A., Boliek, C., Lam, T. and Yang, J. F. (2008) Breathing frequency changes at the onset of stepping in human infants. *J. Neurophysiol.* 99:1224–1234.
- 73) Paulev, P. E. (1971) Respiratory and cardiac responses to exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 30:165–172.
- 74) 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:H1428–H1436.
- 75) Pokorsko, M., Masuda, A., Pauley, P. E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Nishibayashi, Y. and Honda, Y. (1990) Ventilatory and cardiovascular responses to hypoxic and hyperoxic static handgrip exercise in man. *Respir. Physiol.* 81:189–201.
- 76) Sato, Y., Katayama, K., Ishida, K. and Miyamura, M. (2000) Ventilatory and circulatory responses at the onset of voluntary exercise and passive movement in children. *Eur. J. Appl. Physiol.* 83:516–523.
- 77) Sato, K., Matsuo, H., Katayama, K., Ishida, K., Honda, Y., Katsumata, K. and Miyamura, M. (2004) Ventilatory and circulatory responses at the onset of voluntary exercise and passive movement in sprinters. *Eur. J. Appl. Physiol.* 92:196–203.
- 78) Secher, N. H. (2007) Central command and the onset of exercise. *J. Physiol.* 578:375–376.
- 79) 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.
- 80) Spranger, R. L. H., Wesseling, K. H., Imholz, A. L. T., Imholz, B. P. M. and Wieling, W. (1991) Initial blood pressure fall on stand up and exercise explained by changes in total peripheral resistance. *J. Appl. Physiol.* 70:523–530.
- 81) 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.
- 82) Stacey, M. J. (1969) Free nerve endings in skeletal muscle of the cat. *J. Anat.* 105:231–254.
- 83) 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.
- 84) 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.
- 85) Thimm, F. and Baum, K. (1987) Response of chemosensitivity nerve fibers of group III and IV to metabolic changes in rat muscles. *Pflügers Arch.* 410:143–152.
- 86) 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)* 515:74P.
- 87) Thornton, J.M., Guz, A., Murphy, K., Griffith, A.R., Pedersen, D.L., Kardos, A., Leff, A., Adams, L., Casadei, B. and Paterson, D.J. (2001) Identification of higher brain centers that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. *J. Physiol. (Lond)* 533:823–836.
- 88) Tobin, M.J., Perez, W., Guenther, S.M., D'Alonzo, G. and Dantzker, D.R. (1986) Breathing pattern and metabolic behavior during anticipation of exercise. *J. Appl. Physiol.* 60:1306–1312.
- 89) Turner D.L. and Summers, D.P. (2002) Associative conditioning of the exercise ventilatory response in humans. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 132:159–168.
- 90) Waldrop, T.G., Iwamoto, G.A. and Haouzi, P. (2006) Point:Counterpoint:Supraspinal locomotor centers do/do not contribute significantly to the hyperpnea of dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 100:1077–1083.
- 91) Ward, S.A., Whipp, B.J., Koyal, S. and Wasserman, K. (1983) Influence of body CO<sub>2</sub> stores on ventilatory dynamics during exercise. *J. Appl. Physiol.* 55:742–749.
- 92) Ward, S.A. and Bellville, J.W. (1983) 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.
- 93) Wasserman, K. (1984) Coupling of external to internal respiration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 Suppl. S21–S24.
- 94) Wasserman, K., Whipp, B. J. and Castagna, J. (1974) Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J. Appl. Physiol.* 36:457–464.
- 95) 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.
- 96) Wasserman, K., Whipp, B. J. and Casaburi, R. (1986) Respiratory control during exercise. In: *Handbook of Physiology, Sec. 3, The respiratory system, Vol. II, Control of breathing*, Edt by Cherniack, N. S. and Widdicombe, J. G., Am. Physiol. Soc., Bethesda, Maryland, pp. 595–619.
- 97) Weiler–Ravel, D., Cooper, D. M., Whipp, B. J. and Wasserman, K. (1983) Control of breathing at the start of exercise as influenced by posture. *J. Appl. Physiol.* 55:1460–1466.
- 98) 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.
- 99) 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.
- 100) Whipp, B. J. (1981) The control of exercise hyperpnea. In: *The regulation of breathing*. Edt by Horbein, T., Marcel Dekker: New York, pp. 1069–1139.
- 101) Whipp, B. J. and Ward, S. A. (1998) Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br. J. Sports Med.* 32:199–211.

- 102) Williamson, J. W., Fadel, P. J. and Mitchell, J. H. (2006) New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp. Physiol.* 91:51~58.
- 103) Wood, H. E., Fatemian, M. and Robbins, P. A. (2003) A learned component of the ventilatory response to exercise in man. *J. Physiol.* 553:967-974.
- 104) 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.
- 105) Xu, F. and Frazier, D. T. (1995) Medullary respiratory neuronal activity modulated by stimulation of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Brain Res* 705:53-64.
- 106) Zhuang, J., Xu, F. and Frazier, T. (2008) Hyperventilation evoked by activation of the vicinity of the caudal inferior olivary nucleus depends on the fastigial nucleus in anesthetized rats. *J. Appl. Physiol.* 104:1351-1358.
- 107) Zuntz, N. und Geppert, J. (1888) *Über die Regulation der Atmung.* *Arch. Ges. Physiol.* 42: 189-245.

2009年8月5日 受理

