From the Medical Clinic of Yamaguchi University Medical School

(Director: Professor Junichi Mise, M. D.)

Ventilatory Response to Changes in CO₂ Tension

IN REFERENCE TO SO-CALLED SENSITIVITY OF THE RESPIRATORY CENTER

By

KATSUTOSHI MORIYAMA

(Received for Publication, Dec. 25, 1958)

炭酸ガス分壓に対する呼吸反應

いわゆる呼吸中樞感受性について

森 山 勝 利

山口醫科大學内科 (擔當 三瀬淳一教授)

In sixteen hospitalized patients without cardiopulmonary disease (a control group), six patients with pulmonary diseases, five patients with myxedema and sixteen cardiac patients, the so-called sensitivity of the respiratory center to the carbon dioxide and hydrogen ion stimulus has been determined by relating effective alveolar ventilation to changes in arterial CO₂ tension and hydrogen ion concentration induced by CO₂ inhalation.

1) In the control group $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ was within the range of 0.39 to 0.9 l./min./m²/mm. Hg and $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ was within the range of 0.6 to 1.2 l./min./m²/10⁻⁹ mole/l.

2) Three patients with emphysema (group III, IV after Baldwin's classification) and one patient

with myxedema revealed a reduced sensitivity as compared with the normal control group. In this reduction of sensitivity, in emphysema, acclimatization to the increase of arterial carbon dioxide pressure seemed to be the chief causal element and sometimes mechanical impairments of breathing might have played a part. In myxedema, hypofunction of the thyroid which is a link in the adrenal sympathetic system seemed to be an important factor.

3) Cardiac patients, especially in the presence of congestive heart failure, revealed an increased sensitivity as compared with the control group. In such increase of sensitivity, acclimatization to the decrease of arterial carbon dioxide pressure seemed to be the important causal element. Metabolic acidosis and others were discussed.

緒 言

古く1915年 Peabody¹⁾ は、心不全患者殊に肺胞炭酸ガス分壓 (P_{aCO₂}) が低下している例では、高濃度炭酸ガス吸入によつて、健常者以上に分時換氣量の増加することを報告したが、1950年 H. Schwegk²⁾ 等は、之を否定し、肺胞ガスの CO₂ 分壓上昇に際し、分時換氣量の増加度は、健常者よりもむしろ減少していると述べている。然るに、近年 Alexander,³⁾ Fishman⁴⁾ 等は、安静時動脈血の CO₂ 分壓上昇を示す肺氣腫患者においては、動脈血 CO₂ 分壓—水素イオン濃度 (P_{aCO₂}—(H⁺)_a) 上昇に対する呼吸中樞の反應度の低下を認めるが、動脈血 CO₂ 分壓上昇のない心不全患者においては、その低下を認めないと述べている。このように、心不全患者の CO₂ 吸入に対する反應に関しては未だ定説を見ない現状である

といえる。著者は、癰膜疾患々者を主として、その他心臓疾患々者並びに對照として心肺系に異常を認めない患者 (入院正常者) に CO₂ ガス負荷を行い、CO₂ 分壓に對する換氣反應を測定し、検討した。

CO₂ ガス吸入負荷に際しては、動脈血 CO₂ 分壓 (P_{aCO₂}) と水素イオン濃度 ((H⁺)_a) は相伴つて上昇し、動脈血酸素分壓 (P_{aO₂}) も亦上昇する。従つて、この際生ずる分時換氣量 (V_E) の増加は、P_{aCO₂}—(H⁺)_a の上昇に對する代償性換氣によるものと考えられるが、現在呼吸中樞の化學受容體は、尙不明な點は多いが、腦組織中にある⁵⁾。従つて P_{aCO₂}—(H⁺)_a の上昇に對する V_E の増加率をもつて、直ちに呼吸中樞の化學受容體の P_{aCO₂}—(H⁺)_a に對する反應度とは斷定し得ない。CO₂ 負荷

後の恒常状態において脳循環量が増加すれば、 $\text{PaCO}_2 - (\text{H}^+)a$ と脳組織液の $\text{Pco}_2 - (\text{H}^+)$ との較差は減少するであろうし、又血液の緩衝能が増加すれば (H^+) 較差は減少するであろうことが考えられる。逆に脳循環量或いは血液緩衝能が減少すれば、較差はこれと反対の方向に変化することが考えられる。従つて、本論文においては、 CO_2 吸入に必然的に伴うこれら脳循環の変化を含めて、一應呼吸中枢の反応として検討することにする。

実験方法

心肺系に異常を認めない入院患者即ち入院正常者 16 例、僧帽瓣並びに大動脈瓣障害患者 16 例、甲状腺機能低下症 5 例、慢性肺氣腫 4 例及び珪肺症、濕性胸膜炎各 1 例、計 43 例を対象として、 CO_2 ガス吸入による動脈血炭酸ガス分圧—水素イオン濃度上昇に対する有効肺胞換氣量の増加率即ち $\frac{\dot{V}_A/m^2}{\text{PaCO}_2}$, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(\text{H}^+)a}$ を測定した。

即ち、被験者を空腹時安静仰臥位におき、先づ前腕動脈に Courmand 針を挿入しておき、死腔 60 ml. の Gae-sler 型二方呼吸瓣を介して大氣呼吸を行わせ（一部症例にては死腔 45 ml. の Pneumotachometer を之に装着したため全装置の死腔量は 105 ml. となつた）、約 15 分後全く平静呼吸の恒常状態にあることを確かめて、呼吸数・脈搏数を算えると同時に 3 分間の呼氣を Douglas bag に集めると共に、10 ml. の動脈血を採取し、Heparin と水銀塊によつて凝血を阻止する。

次いで 3% 前後の CO_2 を含有する大氣を呼吸さす。一回呼吸量は、約 5~10 分の間漸次増加し、(対象によつては呼吸数も漸増し) 次いで恒常状態となる。ガス負荷開始約 20 分後、大氣呼吸時の場合と同様に呼氣及び動脈血を採取する。續いて、5% の CO_2 を含有する大氣を呼吸さし約 20 分後同様に呼氣及び動脈血を採取する。呼氣量は乾式ガスメーターで計測し、呼氣及び負荷ガス中の酸素・炭酸ガス容量% (FeO_2 , FECO_2 , FI_2 , FICO_2) は Haldane ガス分析器で測定した。動脈血採取後直ちに、堀場製硝子電極 pH メーターにて氣密に、その血清 pH を室温にて測定し Rosenthal の式により 37°C に補正した。更に Roughton-Scholander Syringe にて酸素分圧 (PaO_2)⁶⁾⁷⁾ を、又 Van Slyke 檢壓計によつて動脈血酸素結合能・酸素含有量・炭酸ガス含有量を測定した。血清 pH より水素イオン濃度 $(\text{H}^+)a$ を 10 億分の 1 mol/l. を単位として算定し、 PaCO_2 は Hasting Sendroy の式より、又緩衝鹽基 $((\text{BB}^+)b \text{ mEq./l.})$ は、Singer-Has-ting⁸⁾ の Nomogram より夫々求めた。

呼吸商 (RE), 酸素消費量 ($\dot{V}\text{O}_2$) は通常の方法により、死腔率 ($\text{Vd}/\text{Vt}\%$) は、 PaCO_2 が略有効肺胞氣 CO_2 分壓 (Paco_2) に等しいとして⁹⁾、Bohr の式¹⁰⁾ により算定した。生理的死腔量 (Vdp) は、1 回呼吸量に死腔率を乗じ之より呼吸瓣の死腔容量 (60 ml. 又は 105 ml.) を減じて算定した。而して有効肺胞換氣量は、分時換氣量と (1-

死腔率) との積より算定した。

尚、この CO_2 負荷試験の数日前後に、各患者の肺活量 (V.C.) 最大分時換氣量 (M.B.C.) を建部 Colins 9 l. レスピロメーターにて測定した。

実験成績

(I) 正常例の成績を [表 1] に示す。何れも心肺系に異常を認めない 16 歳乃至 57 歳の入院患者であつて男 13 名女 3 名である。この 16 例中 No. 3 を除き CO_2 高低 2 段階負荷を行つたが、高濃度 CO_2 は 4.77~5.94% である。

CO_2 負荷により酸素消費量 ($\dot{V}\text{O}_2/\text{m}^2$) は 3 例 (No. 5, No. 8, No. 15) を除き 20 cc. 以内の變動であり、1 回呼吸量 (Vt) は、高 CO_2 で多くは 2.5~3.5 倍に増大したが、呼吸数は 5 例 (No. 4, No. 7, No. 8, No. 9, No. 15) においては毎分夫々 13, 17, 8, 9, 21 の増加を見たが、他の 11 例は毎分 6 以下の増加に過ぎなかつた。No. 3 ではむしろ減少した。脈搏数 (P.r.) は 2 例のみ檢したが、毎分 10 以内の増加に止まつている。呼吸商 (RE) は多くは著變無く 4 例 (No. 1, No. 6, No. 7, No. 15) を除き、0.2 以内の變動であつた。死腔量 (Vdp) は、4 例 (No. 4, No. 8, No. 9, No. 10) は夫々 235, 319, 260, 273 cc. であつたが他は全て 200 cc. 以下であつて、 CO_2 負荷により全例に漸増をみた。然し死腔率 (Vd/Vt) の増加は著しくなく、4 例 (No. 1, No. 5, No. 8, No. 14) では、逆に減少している。緩衝鹽基 ($\text{BB}^+)b$ も全例正常範囲内にあり、 CO_2 負荷に對し No. 13 で 3 mEq./l. の變化をみた他は、全て 2 mEq./l. 内の變動であり著變はなかつた。

Fig. 1 Stimulus response curve in hospitalized patients without cardiopulmonary diseases (control group), relating arterial CO_2 tension to alveolar ventilation

Cases within the range of 0.39 to 0.9 l./min./m²/mm. Hg

Cases over the range of

Cases under the range of

PaCO_2 の變化に對する $\dot{V}_A/\text{m}^2$ の變化を各例につき、3 點づつプロットしてみると、全體として略直線的に變

TABLE I PHYSIOLOGIC DATA RELATIVE TO PULMONARY VENTILATION AND ARTERIAL BLOOD AT REST AND DURING CO₂ INHALATION AND SENSITIVITY TO THE CARBON DIOXIDE-HYDROGEN ION STIMULUS IN SIXTEEN HOSPITALIZED PATIENTS WITHOUT CARDIOPULMONARY DISEASES (A CONTROL GROUP)

No.	Name Age Sex	FICO ₂ %	$\dot{V}_E/m^2$ l./min./m ²	R _E	$\dot{V}_{O_2}/m^2$ ml./min./m ²	f	V _T ml.	V _{DP} ml.	p.r.	V _D /V _T %	V _A /m ² l./min./m ²	P _{aO₂} mm.Hg	P _{aCO₂} mm.Hg	(H ⁺) _a 10 ⁹ mol/l.	(B _B ⁺) _b mEq./l.	$\frac{\dot{V}_E/m^2}{P_{aCO_2}}$ $\frac{\dot{V}_E/m^2}{(H^+)_a}$	$\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)_a}$		
1	Y.A. 30 M	0.03 2.60 4.95	5.29 7.01 11.8	.823 .865 .632	154 134 170	22.8 20.8 23	364 529 805	118 184 246	78 72 78	49 46 38	2.7 3.8 7.4	87 95 92	41 45 48	33.1 35.5 39.8	54 54 52	0.92	1.04	0.90	0.74
2	J.E. 34 M	0.03 3.75 5.94	2.61 5.76 12.3	.750 .785 .745	131 134 151	4.7 6 10	995 1720 2204	157 600 895	22 38 43	2.0 3.6 7.0			42 52 56	39.8 46.8 47.9	48 48 49	0.9	1.8	0.28	0.39
3	S.I. 44 F	0.03 4.95	5.91 13.0	.728 .787	144 153	30 25	260 689	92 202	71 80	58 38	2.0 8.1	102 110	39 49			0.71		0.56	
4	R.F. 28 M	0.03 3.69 5.67	3.34 9.19 15.5	.719 .771 .781	156 153 172	7.7 16.7 20.5	843 1069 1470	235 461 626	35 49 47	2.2 4.7 10.0			45 48 52	43.7 44.7 49.0	46 46 46	1.6	1.9	1.16	1.34
5	M.C. 49 M	0.03 3.69 5.86	4.59 8.00 18.8	.770 .824 .664	140 141 240	24.3 24.7 30.3	330 567 1087	123 208 475	56 47 49	2.0 4.2 9.6			46 49.5 51	39.8 41.7 42.7	50 50 50	3.9	6.8	1.94	3.32
6	S.M. 27 M	0.03 3.75 5.94	5.59 8.93 18.6	.808 .736 .602	140 138 159	22 18 22	460 897 1527	192 344 818	55 45 58	2.5 4.9 7.9			39 45 53	37.2 41.7 46.8	49 48 48	1.0	1.5	0.39	0.58
7	I.S. 45 M	0.03 3.69 5.67	4.55 10.2 31.4	.812 .950 .680	163 150 169	15 20 32	528 886 983	172 371 528	44 49 67	2.6 5.2 10.4			45 50 57	38.9 41.7 46.8	50 50 50	2.5	3.85	0.66	1.00
8	W.R. 57 M	0.03 3.75 5.94	4.49 9.19 20.4	.731 .744 .634	140 142 202	10 17 18.3	736 886 1831	319 323 770	52 43 45	3.0 5.2 11.2			41 44 52	38.0 39.8 46.8	50 51 49	1.54	1.8	0.79	0.95
9	V.H. 31 M	0.03 2.81 4.77	4.81 6.74 13.3	.915 .785 .812	158 140 158	6.5 11.7 15	1500 1162 1780	260 216 355	21 24 23	3.8 5.1 10.2			33.5 38.5 45	37.2 39.8 44.7	45 46 45	0.85	1.2	0.65	0.96
10	G.M. 47 M	0.03 3.73 5.67	4.23 9.06 19.3	.815 .792 .868	134 133 145	10.7 12 12	664 1268 570	273 570	50 50 62	2.1 4.6 7.4			45 46.5 55	42.7 43.7 49.0	48 48 48	1.37	2.3	0.42	0.72
11	H.W. 49 M	0.03 3.75 5.86	4.63 8.85 19.0	.766 .799 .699	141 135 146	15 16.3 19.7	481 846 1504	194 370 877	53 51 62	2.2 4.4 7.2			43 48 54	39.8 42.8 46.8	48 49 49	1.7	3.3	0.45	0.71
12	M.E. 52 M	0.03 3.69 5.67	5.04 10.0 18.6	.890 .930 1.04	143 134 144	16.3 19.7 22.7	509 838 1350	186 342 642	48 48 52	2.6 5.2 8.9			43 47 55	39.8 43.7 49.0	49 48 47	1.1	1.5	0.48	0.67
13	L.R. 16 F	0.03 3.22 4.77	3.78 6.84 11.0	.729 .658 .794	131 126 133	16.7 19.3 22.3	320 500 697	72 166 278	41 45 49	2.2 3.8 5.7			37 42 50	34.7 39.8 46.8	50 48 47	0.53	0.60	0.28	0.28
14	J.J. 35 F	0.03 3.22 4.77	3.76 6.55 10.5	.749 .680 .722	135 140 146	15.3 16.2 15.7	396 652 1077	111 204 354	43 41 38	2.1 3.9 6.5			41 44 48	39.8 43.7 44.7	47 45 47	1.0	1.9	0.62	1.18
15	F.D. 30 M	0.03 3.75 5.94	5.08 9.64 23.4	.878 .811 .667	144 148 175	20.2 26.3 41	477 696 1085	150 300 624	46 52 63	3.0 4.7 9.0			39 49 54	34.7 42.7 45.7	52 51 49	1.60	2.3	0.79	0.74
16	J.M. 43 M	0.03 2.98 5.21	2.99 6.65 15.1	.670 .722 .569	118 123 120	10 13.2 15.3	466 785 1550	137 298 929	42 46 64	1.7 3.6 5.5			40 42.5 48	41.7 43.7 46.8	47 46 47	1.50	2.6	0.39	0.61

Symbols⁽¹⁾

FICO₂: CO₂ concentration in inspired air, $\dot{V}_E/m^2$, total ventilation, liters per minute BTPS per sq. meter BSA, R_E: respiratory exchange ratio, $\dot{V}_{O_2}/m^2$: oxygen consumption, ml. per min. STPD per sq. meter BSA, f: respiratory frequency as breaths per minute, V_T: tidal volume, ml. BTPS, V_{DP}: ventilatory dead space personal, i. e., total frequency as breaths per minute, V_T: tidal volume, ml. BTPS, p.r.: pulse rate, V_D: ventilatory dead space total, ml. BTPS, V_A/m²: effective alveolar ventilation, liters per min. BTPS per sq. meter BSA, P_{aO₂}: arterial O₂ tension, P_{aCO₂}: arterial CO₂ tension, (H⁺)_a: hydrogen ion concentration, arterial blood, (B_B⁺)_b: buffer base, whole blood, $\frac{\dot{V}_E/m^2}{P_{aCO_2}}$: increase in total ventilation, liters per minute BTPS per sq. meter BSA, associated with a rise of 1 mm. Hg in arterial CO₂ tension, $\frac{\dot{V}_E/m^2}{(H^+)_a}$: increase in total ventilation, liters per minute BTPS per sq. meter BSA, associated with a rise in arterial hydrogen ion concentration of 1 billionth of a mole per liter, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$: increase in effective alveolar ventilation, liters per minute BTPS per sq. meter BSA, associated with a rise of 1mm. Hg in arterial CO₂ tension, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)_a}$: increase in effective alveolar ventilation, liters per minute BTPS per sq. meter BSA, associated with a rise in arterial hydrogen ion concentration of 1 billionth of a mole per liter.

Fig. 2. Stimulus response curve in hospitalized patients without cardiopulmonary diseases (control group), relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation

Cases within the range of 0.6 to 1.2 l./min./m²/10⁻⁹ mole/l.

Cases over the range of

Cases under the range of

化するものと見做される。そこで高 CO₂ 負荷時の点と、低(軽度)CO₂ 負荷時と大気呼吸時の中点とを結び、之を大気呼吸時の $\dot{V}_A/m^2$ の Level 迄延長して CO₂ Response Curve を書けば、(圖 1)の如くなる。かく作圖した時大気呼吸時の P_{aCO_2} は 1 例を除き 37~47 mmHg, $\dot{V}_A/m^2$ は 1 例を除き 1.7~3.8 l./min./m² の範囲内にある。この直線が横軸となす角の Tangent が、 $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ を示すわけである。(H⁺)_a に対する $\dot{V}_A/m^2$ の変化も、同様に上記の如く勾配を書けば(圖 2)の如くで、大気呼吸時の (H⁺)_a は 1 例を除き 34~43 10⁻⁹mol/l. の範囲内にあり、これら直線が横軸となす角の Tangent 即ち $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ 及び $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)_a}$ が、いわゆる呼吸中樞の P_{aCO_2} 及び (H⁺)_a に対する感受性をあらわし、勾配の急なもの程、感受性が大であり、平低なもの程感受性が小である。この圖の中で勾配が特に大なるもの 2 例(表の No. 4, No. 5)特に小なるもの 2 例(表の No. 2, No. 13)を除いた 12 例においては、 $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ は 0.9~0.39 l./min./m²/mm.Hg, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)_a}$ は 1.2~0.6 l./min./m²/10⁻⁹mol/l. であつて、この範囲を一應 CO₂ ガス負荷による P_{aCO_2} -(H⁺)_a 上昇に対する呼吸反應の正常範囲と見做し得るであろうと考える。

(II) 肺疾患 6 例及び甲状腺機能低下症 5 例のスパイログラムの成績を(表 2)に、CO₂ 負荷に対する反應成績を(表 3)に示す。肺氣腫例 4 例中 2 例(No. 21, No. 23)は IV 度¹²⁾、1 例(No. 22)は III 度、1 例(No. 24)は I 度であつて、濕性肋膜炎(No. 25)珪肺 IV 度(No. 26)各 1 例、以上何れも男性、計 6 例が肺疾患であり、甲状

TABLE II SPIROMETRIC DATA IN PATIENTS WITH PULMONARY DISEASES AND MYXEDEMA

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	V.C. ml.	Pred.* % V.C.	M.B.C. l./min.	Pred.* % M.B.C.	B.R.R. %	A.V.I.
21	H.A.	54	M	Pulm.emphy. IV	2100	58	30	36	52	0.62
22	R.W.	67	M	" III	2360	67.5	30.2	31.5	-	0.47
23	E.T.	54	M	" IV	1440	42	16.9	21	54.5	0.50
24	Y.T.	45	M	" I	2880	77	77.6	78	84	1.01
25	T.K.	38	M	Fleurisy	2780	72	93	90	90	1.25
26	T.K.	42	M	Silicosis IV	3230	86	147	107	93	1.24
31	F.I.	50	F	Myxedema	2071	83	38.1	52	80	0.63
32	H.U.	33	F	"	1292	52	35.2	54	68.5	1.11
33	S.M.	58	M	"	4350	124	87.7	92.5	91	0.75
34	Y.I.	33	F	"	2900	83	90	95	92	1.14
35	T.I.	35	F	"	2280	84	56.5	68	82	0.81

Abbreviations

V.C.: vital capacity, ml. BTPS, Pred. % V.C.: predicted per cent of vital capacity, M.B.C.: maximal breathing capacity, liters per minute BTPS, Pred. % M.B.C.: predicted per cent of maximal breathing capacity, B.R.R.: breathing reserve ratio, A.V.I.: air velocity index.

* Predicted values were calculated from Baldwin's formula.¹²⁾

腺機能低下症 5 例は、1 例男性 4 例女性である。CO₂ 2 段階負荷は 3 例(No. 21, No. 22, No. 31)で行い、反應曲線は何れも略々直線と見做し得た。他の 7 例は、低濃度 CO₂ 負荷は省略した。No. 34 のみは高濃度 CO₂ 負荷を省略した。高濃度 CO₂ は、5.7~4.3% である。

CO₂ 負荷により酸素消費量($\dot{V}_{O_2}/m^2$)は、No. 22, No. 26, No. 34 を除き 25 cc. 以内の變動であつたが、特に後二者に増加が著しかつた。1 回呼吸量(V_T)は、III, IV 度の肺氣腫及び No. 32 においては、増加が著しくなかつた。分時呼吸数(f)は、No. 26 にて 9 増加した外は、7 以内の増加であつた。分時脈搏数($P.r.$)も多くは 10 以内の増加に止まつたが、珪肺例(No. 26)で 28, No. 35 で 22 の増加を認めた。呼吸商($R.E.$)は甲状腺機能低下症の 4 例(No. 31, No. 32, No. 33, No. 34)で CO₂ 負荷濃度を増す程その減少を來し、0.2 以上の低下を見たが、他の 7 例は何れも 0.2 以内の變動であつた。死腔量(V_{DP})は、大気呼吸時 No. 27 以外は 200 cc. 以下で、甲状腺機能低下群は 113 cc. 以下であつたが、CO₂ 負荷により No. 24, 25, 26, 32, 33 には減少を、他の例では漸増を認めた。死腔率(V_{D}/V_T)の増加例は 2 例(No. 21, No. 31)に止まり、他は何れも減少した。緩衝鹽基(Bb^+)_b は、肺氣腫 III, IV 度例(No. 21, No. 22, No. 23)及び No. 33 において大気呼吸時増加しているが、他は正常範囲内にあり、何れも CO₂ 負荷にては、正常例同様殆んど變化なく、2 mEq./l. 以内の變動に止まつている。

正常例の場合と同様に、 P_{aCO_2} を横軸にとり CO₂ Response Curve を書けば(圖 3)の如くであり、又 (H⁺)_a

TABLE III PHYSIOLOGIC DATA RELATIVE TO PULMONARY VENTILATION AND ARTARIAL BLOOD AT REST AND DURING CO₂ INHALATION AND SENSITIVITY TO THE CARBON DIOXIDE-HYDROGEN ION STIMULUS IN SIX PATIENTS WITH PULMONARY DISEASES AND FIVE PATIENTS WITH MYXEDEMA

No.	Name	F _I CO ₂	$\dot{V}_E/m^2$	R _E	$\dot{V}_{O_2}/m^2$	f	V _T	V _{Dp}	p.r.	V _{D/V_T}	$\dot{V}_A/m^2$	P _a O ₂	P _a CO ₂	(H ⁺) _a	(B _B +) _b	$\frac{\dot{V}_E/m^2}{P_{aCO_2}}$	$\frac{\dot{V}_E/m^2}{(H^+)_a}$	$\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$	$\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)_a}$
		%	l./min./m ²		ml./min./m ²		ml.	ml.		%	l./min./m ²	mm.Hg	mm.Hg	10 ⁹ mol/l.	mEq./l.				
21	H.A.	0.03 3.08 4.50	5.50 6.07 7.36	.948 .955 .809	114 111 112	23.5 21 24.4	337 416 434	186 215 231	79 78 74	73 66 67	1.5 2.1 2.4	38 48 60	62 66 68	36.3 38.0 38.9	62 62 62	0.5	0.9	0.16	0.12
22	R.W.	0.03 2.98 5.14	4.66 7.11 10.7	.745 .804 .689	161 160 198	14.7 17 21.8	586 774 908	270 385 565	- - -	56 58 69	2.0 3.0 3.3	- - -	51 58 72	39.0 43.7 53.8	54 53 52	0.31	0.37	0.044	0.07
23	E.T. *	0.03 4.90	5.71 7.57	.875 .688	110 100	22.1 25	362 423	117 215	83 87	76 76	1.4 1.8	57 82	60 68	42.7 45.7	55 54	0.23	0.62	0.056	0.15
24	Y.T. *	0.03 4.30	5.41 12.2	.886 .816	123 143	18.3 16.1	468 1199	143 27	72 78	53 11	2.5 11.0	110 123	37 40	31.6 35.5	53 52	2.3	1.7	2.8	2.2
25	T.K. *	0.03 4.55	7.06 19.6	.860 .868	159 146	19 26	701 1170	196 188	90 88	43 25	4.0 13.7	94 101	31 40	30.2 38.9	50 48	1.4	1.6	1.1	1.3
26	T.K. *	0.03 5.57	6.05 22.8	.857 .918	175 252	17 26	584 1440	138 55	89 116	42 11	3.5 20.0	83 90	37 49	36.3 43.7	50 49	1.4	2.3	1.4	2.3
31	F.I.	0.03 3.30 4.50	3.27 5.55 9.29	.921 .733 .667	90 96 116	15.1 15.2 18.5	334 562 774	77 176 327	62 57 63	41 42 50	1.9 3.2 4.7	86 89 101	37 43 46	33.9 39.8 41.7	49 48 48	0.62	1.0	0.34	0.44
32	H.U.	0.03 4.50	5.20 8.49	.850 .615	144 139	27 25.5	225 489	48 36	95 106	48 25	2.7 6.4	82 93	40 44	35.5 38.0	48 48	0.82	1.3	0.84	1.5
33	S.M. *	0.03 5.71	3.68 9.04	.826 .500	89 87	15.7 14.6	396 1040	113 103	72 74	55 20	1.6 7.2	82 100	41 46	32.4 36.3	53 52	1.1	1.4	1.1	1.4
34	Y.I. *	0.03 2.89	5.16 10.1	.845 .546	117 197	24 28.7	296 475	41 133	79 77	50 50	2.6 5.0	73 91	35 38	35.5 37.2	46 46	1.6	2.9	0.8	1.4
35	T.I. *	0.03 4.32	4.03 11.1	.842 .890	106 130	15 20	424 796	95 180	69 91	47 36	2.1 7.1	80 111	37 45	34.7 39.8	47 48	0.89	1.4	0.63	0.98

For explanation of symbols, see Table I.

* Apparatus with 105 ml. dead space was used.

Fig. 3. Stimulus response curve in patients with pulmonary diseases and myxedema, relating arterial CO₂ tension to alveolar ventilation

— Myxedema
- - - Pulmonary emphysema III and IV
... Other pulmonary diseases

Fig. 4. Stimulus response curve in patients with pulmonary diseases and myxedema, relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation

— Myxedema
- - - Pulmonary emphysema III and IV
... Other pulmonary diseases

TABLE IV SPIROMETRIC DATA IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	V.C. ml.	Pred. % V.C.	M.B.C. l./min.	Pred. % M.B.C.	B.R.R. %	A.V.I.
41	F.K.	32	F	Mit.sten. II	2940	102	108	132	92	1.29
42	K.M.	29	M	Mit.insuf. II	3130	78	70.5	64	85	0.82
43	S.T.	32	F	Mit.sten. IV	1200	40	31.2	41	76	0.98
44	H.S.	27	F	" II	2486	84	66.4	81	84	0.96
45	M.N.	22	F	" II	1706	61	23.7	28	61	0.46
46	W.Y.	30	F	" II	2830	99	45.4	61	83	0.67
47	Y.O.	46	F	" III	1647	60	61	84	79	1.40
48	K.Y.	31	M	" II	3380	88	68.4	60	92	0.68
49	Y.S.	34	M	" III	2830	74	65.3	63	81	0.85
50	Z.O.	34	M	Mit.stenoinf. II	3860	94	45	41	82	0.44
51	H.K.	31	M	" IV	-	-	-	-	-	-
52	M.N.	32	M	Mit.insuf. II	3580	88	101	90	90	1.02
53	I.K.	46	M	Aort.regurg. III	2300	62	55	58	82	0.93
54	N.N.	45	M	" I	2900	80	107	106	91	1.33
55	T.I.	55	M	" I	3120	96	72	85	79	0.89
56	M.S.	55	M	" I	3520	98	59	56	78	0.57

For explanation of abbreviations, see Table II.

* Predicted values were calculated from Baldwin's formula.^{1,2)}

TABLE V PHYSIOLOGIC DATA RELATIVE TO PULMONARY VENTILATION AND ARTERIAL BLOOD AT REST AND DURING CO₂ INHALATION AND SENSITIVITY TO THE CARBON DIOXIDE-HYDROGEN ION STIMULUS IN SIXTEEN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES

No.	Name	F _{ICO2} %	$\dot{V}_E/m^2$ l./min./m ²	R _E	$\dot{V}_{O_2}/m^2$ ml./min./m ²	f	V _T ml.	V _{Dp} ml.	P.r.	V _{D/V_T} %	$\dot{V}_A/m^2$ l./min./m ²	P _{aO2} mm.Hg	P _{aCO2} mm.Hg	(H ⁺) _a 10 ⁹ mol/l.	(R _{B+}) _a mEq./l.	$\dot{V}_E/m^2$ PaCO ₂	$\dot{V}_E/m^2$ (H ⁺) _a	$\dot{V}_A/m^2$ PaCO ₂	$\dot{V}_A/m^2$ (H ⁺) _a
41	F.K.	0.03 2.70 5.10	4.45 6.42 11.3	.883 .815 .719	150 144 136	14 14 15.2	453 655 1060	133 96 57	77 77 80	24 24 11	3.5 5.0 10.0	99 101 99	34 40 45	36.3 39.8 43.7	46 47 46				
42	K.M.	0.03 3.25 4.56	5.66 9.09 12.3	1.00 .813 .775	142 168 163	17.7 19.8 22.8	493 706 811	137 163 104	82 85 88	40 32 20	3.4 6.2 9.6	89 84 98	36 42 43	33.1 38.0 39.8	52 50 50	0.74	1.0	0.72	1.1
43	S.T.	0.03 3.40 5.30	3.89 7.65 14.2	.997 .895 .521	99 114 136	19.2 20.3 21.6	274 503 885	59 88 216	62 61 70	43 29 33	2.2 5.4 9.6	53 59 65	38 41 44	33.9 36.3 38.9	52 50 50	1.24	1.7	1.16	1.2
44	H.S.	0.03 4.80	6.11 15.6	1.00 .445	100 117	22.3 20.3	382 1070	124 92	80 92	60 13	2.4 13.6	96 99	36 38	34.7 37.2	49 48	4.8	3.8	5.6	4.5
45	M.N.	0.03 4.60	5.50 17.3	.800 .764	147 187	40 41.3	192 586	38 69	80 111	51 22	2.7 13.5	- 115	39 42	39.8 41.7	46 47	3.9	6.2	3.6	5.7
46	W.Y.	0.03 4.50	5.14 11.5	.950 .912	142 127	11.9 16.6	565 907	144 -5	76 81	44 11	2.9 10.0	108 112	35 42	32.4 38.0	50 49	0.91	1.1	1.0	1.3
47	Y.O.	0.03 3.50	5.76 11.6	.879 .800	130 143	15 20	574 855	202 439	76 88	54 64	2.6 4.2	108 90	44 47	43.7 45.7	46 46	1.9	2.9	0.53	0.8
48	K.Y.	0.03 4.73	5.46 18.7	.786 .907	245 322	17.6 39.5	503 767	0 -63	84 120	43 10	3.1 16.8	78 89	37 43	34.7 38.9	49 50	2.2	3.1	2.3	3.3
49	Y.S.	0.03 4.75	5.72 22.3	.890 1.00	111 110	17 24	497 1370	165 169	45 73	55 20	2.6 18.0	90 100	34 39	33.1 36.3	50 49	3.3	5.2	3.1	4.8
50	Z.O.	0.03 3.21 5.53	4.79 8.06 18.7	.958 .807 .848	124 133 124	18 19.5 23.5	425 662 1270	114 147 156	61 59 66	41 31 17	2.8 5.6 15.5	99 101 -	37 39 46	33.9 35.5 39.8	51 49 50	1.5	2.4	1.4	2.2
51	H.K.	0.03 3.29 4.86	3.42 6.61 10.1	.786 .709 .731	102 106 125	13 15.3 22.7	450 739 758	148 288 24	44 47 57	46 47 11	1.8 3.5 9.0	80 102 110	39 41 44	34.7 35.5 38.9	51 52 50	1.3	1.3	1.6	1.7
52	M.N.	0.03 4.40	4.95 12.2	.767 .839	158 165	19.6 22.3	407 878	122 160	86 89	45 25	2.7 9.2	102 121	39 43	39.8 42.7	46 47	1.8	2.5	1.6	2.2

For explanation of symbols, see Table I.

* Apparatus with 105 ml. dead space was used.

を横軸にとつて畫けば(圖4)の如くであつて、大氣呼吸安静時 P_{aCO_2} の上昇している肺氣腫患者 (No. 21, No. 22, No. 23) において、 $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ 及び $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ の著しい低値(夫々、0.16, 0.12; 0.044, 0.07; 0.056, 0.15)即ち勾配の平低化を見た。又粘液水腫の1例(No. 31)に同様のいづゆる感受性の低下を見($\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}=0.34, \frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}=0.44$)。又同じく粘液水腫の1例(No. 33)にその軽度上昇(夫々1.1, 1.4)を見た。肺氣腫I度例(No. 24)肋膜炎(No. 23)珪肺(No. 26)においては、何れも上昇を認めた。(夫々2.8, 2.2; 1.1, 1.3; 1.4, 2.3)

(III) 心瓣膜障碍 16 例の病名別, New York Heart Association による分類¹⁾, スパイログラムの所見を(表4)に、CO₂ 負荷に對する反應成績を(表5)に示す。僧帽瓣膜症例は、22歳乃至46歳12例で、IV度2例(No. 42, No. 51), III度2例(No. 47, No. 49)で他はII度であり、大動脈瓣閉鎖不全4例中III度1例(No. 53)で他の3例(No. 54, No. 55, No. 56)はI度であり、しかも收縮期壓夫々170, 240, 210 mm Hg. を示した。CO₂ 2段階負荷は7例(No. 41, No. 42, No. 43, No. 50, No. 53, No. 55)において行い、反應曲線は何れも略々直線と見

53	I.K.	0.03 3.10 4.52	10.1 14.1 19.7	.789 .643 .768	150 164 176	36.6 36 38	394 550 727	220 254 44	100 108 108	71 57 14	2.9 6.1 16.9	76 84 94	35 36 39	33.1 35.5 38.0	52 51 50	2.2	2.1	3.4	3.4
54	N.N. *	0.03 4.90	5.10 11.9	.841 .799	136 117	18 19	458 1013	118 22	79 80	49 13	2.6 10.4	97 101	38 43	39.8 41.7	46 47	1.4	3.6	1.6	4.1
55	T.I. *	0.03 3.40 4.91	7.28 15.0 21.0	.986 1.00 .875	132 186 248	21.6 22 24.5	493 996 1250	201 393 559	55 63 70	62 50 53	2.8 7.5 9.9	89 79 102	41 46 50	38.9 41.7 45.7	48 49 48	1.5	1.8	0.73	0.90
56	M.S. *	0.03 4.20	7.58 18.0	.837 .829	204 215	22.7 24	608 1360	145 478	93 101	41 43	4.5 10.3	66 94	34 44	30.2 38.0	52 50	1.0	1.3	0.58	0.75

做し得たので、他の7例では低濃度 CO_2 負荷は省略した。高濃度 CO_2 は 5.53 乃至 4.20% であるが、3 例を除き 5% 以下であつて、これは正常例負荷ガスより比較的 low 濃度である。No. 47 にては、高濃度 CO_2 負荷を略した。

CO_2 負荷により酸素消費量 ($\dot{V}\text{O}_2/\text{m}^2$) は、4 例 (No. 43, No. 45, No. 48, No. 55) を除き、26 cc. 以内の變動であつたが、特に No. 48, No. 55 においては表の如く増加がかなり大であつた。1 回呼吸量 (V_T) の増加は著しく正常例の場合に比し濃度の低い CO_2 ガスを負荷していることを考慮すれば、1 回呼吸量の増加は一般的に見て心臓膜障壁において著しいといえる。呼吸数 (f) の増加は 3 例 (No. 48, No. 49, No. 51) に毎分 5 以上の増加をみたが、他は毎分 5 以内で正常群と略々同様の態度であつた。脈搏数 ($P.r.$) も、7 例 (No. 44, 45, 47, 48, 49, 51, 55) で毎分 10 以上の増加をみたが、他は毎分 10 以内の増加に止まつた。(但し毎分 15 以上の増加をみたものは No. 45, No. 48, No. 49 の 3 例に過ぎない)。呼吸商 (R_E)

Fig. 5. Stimulus response curve in cardiac patients, relating arterial CO_2 tension to alveolar ventilation

Fig. 6. Stimulus response curve in cardiac patients, relating arterial hydrogen ion concentration to alveolar ventilation

は、3 例 (No. 42, No. 43, No. 44) 以外は、0.2 以内の増減に止まり正常群と略々同様の變化である。上の 3 例は、 CO_2 負荷時 R_E が小となつたものであるが、2 段階負荷を行つた 2 例 (No. 42, No. 43) でみると、Response Curve の直線性はよく保たれていた。死腔量 (V_D) は 2 例 (No. 47, No. 53) を除き、200 cc. 以下であり、 CO_2 負荷により 8 例 (No. 41, 42, 44, 46, 48, 51, 53, 54) において減少を認めた。之等は、正常者及び肺氣腫の如きいわゆる感受性低下を示した症例における死腔量増加とは反對の態度を示している。従つて死腔率 (V_D/V_T) は之等の例において減少著明であり、その他の例も減少の傾向にあり、増加したものは 2 例 (No. 47, No. 56) のみであつた。緩衝鹽基 (BB^+) も全例正常範囲内にあり、 CO_2 負荷に對し、正常例同様 2 mEq./l. 内の變動で、増減例数は相半ばしていた。

正常例同様 PaCO_2 を横軸にとつて CO_2 Response Curve を畫けば (圖 5) の如くであり、 $(\text{H}^+)\text{a}$ を横軸にとつた CO_2 Response Curve は (圖 6) の如くであつて、大

氣呼吸時の P_{aCO_2} は 34~44 mm. Hg, $(H^+)a$ は 30~44 10^{-9} mol/l., $\dot{V}_A/m^2$ は 1.5~4.5 l./min./ m^2 の範囲内にある. $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ は, 0.9 以上のものは 13 例であつて, No. 44 の 5.6, No. 45 の 3.6, No. 53 の 3.4, No. 49 の 3.1, No. 48 の 2.3, No. 51, No. 52, No. 55 の 1.6, No. 50 の 1.4, No. 43 の 1.3, No. 42 の 1.16, No. 46 の 1.0 の順に高値を示している. $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ も之と略々平行して高値であり, いわゆる呼吸中樞感受性の上昇が見られる. No. 47 は 0.53 で最低値であつたが, 尙正常域中位にあり, 低下例は見られなかつた.

考 按

(I) 呼吸中樞のいわゆる $P_{CO_2}-(H^+)$ 感受性即ち $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ の正常範囲については Alexander は若年(主として青年)健常者の $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ は 0.8~1.6 l./min./ m^2 であると報告しているが³⁾, 呼吸中樞の感受性は, 生活環境(廣義の呼吸方式)に馴化して變化する可能性があるので¹⁴⁾¹⁵⁾ 加療生活中的の患者のそれを論ずるには同じく入院中の心肺系に異常なく, これ等の正常機能営むもの即ち入院正常者を對照として比較の方がより妥當と考えられる.

従つて著者は入院正常例につき前述の如く測定し, 求めた正常範囲は $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ 0.39~0.9 l./min./ m^2 /mm. Hg, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ 0.6~1.2 l./min./ m^2 / 10^{-9} mol/l. である. この數値は, Alexander の日常生活に活動しつつある若年健常者について求めた正常範囲よりも可成り低値である.

(II) 安靜時 P_{aCO_2} の増加している肺氣腫患者 (No. 21, No. 22, No. 23) において $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ の著明な低下を見たのは, 文献³⁾⁴⁾¹⁶⁾ にみる所と一致する. 然し乍ら, この Response Curve の勾配の少いことをもつて, 直ちに呼吸中樞感受性の低下とするには尙考慮を要する.

Fritts¹⁷⁾等は, 肺氣腫患者においては, CO_2 吸入による換氣量の増加と共に氣流抵抗が健常人に比し著増し, そのため呼吸仕事量が著増して, 呼吸中樞からの遠心性刺激生成に障礙がないに拘らず, 分時換氣量の増加が少いといつてゐる. 又 Cherniack¹⁸⁾等は, 健常人において氣道に抵抗を挿入した時 CO_2 Response Curve が平低化すると述べ, 同様の見解に立つてゐる. これに對し, Alexander³⁾は, Spirometrical に計測して, 機械的制約の尙著しい例でも, 安靜時動脈血 CO_2 分壓の正常例では $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ が正常範囲にあることを肺氣腫患者において示して居り, 論議の別れる所である. No. 21, No. 22, No. 23 何れも, V.C., MBC 共 30~20% 程度に減少しており, 換氣仕事量の著増が考えられるが, CO_2 負荷による $\dot{V}_{O_2}/m^2$ の増加は, 正常對照例と著變なく, RE も 0.2 以内

の變動であり, 且つ CO_2 負荷時呼吸努力の様子は全くなく, あたかも大氣中に安んじて安んじているが如くであり, 又, 瓣膜障礙群においても V.C., MBC の或る程度の低下を認める患者において, 低下を認めないものよりも逆に感受性の増強しているものを多くみることからこの Response Curve の平低化は, 呼吸中樞感受性の低下によるものと考ええる. 勿論, 症例によつては, 換氣仕事量の増加が著しく, Fritts の云う如き機械的制約が加わつて, Response Curve を更に平低に見せることはあり得るであらうし, CO_2 負荷時の換氣仕事量の測定分析の必要があらう.

Alexander の例と同様我々の 3 例においても, $(BB^+)b$ の増加を認めたが, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ も, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$ の低下に伴つて低下しておつて, $(BB^+)b$ の増加が, CO_2 -Response を低下させている原因であるとはいえない.

實驗的に健常者において 3%炭酸ガス吸入を 4~6 日間持続的に行つた後には感受性の低下の見られる事實から¹⁰⁾ 持続的 Hypercapnea による呼吸中樞感受性の低下によつて Response Curve が平低化していると考えられる.

粘液水腫の 1 例 (No. 31) において感受性の低下をみたが, この例には安靜時 P_{aCO_2} の増加を見ない.

睡眠中正常人の CO_2 Response が低下しているとの報告があり²⁰⁾, 又, 自律神経—副腎皮質機能低下は, CO_2 Response を低下さすといふ²¹⁾. 甲状腺機能が, 自律神経—内分泌系の一環として存する點から興味深い.

(III) 瓣膜障礙例殊に肺うつ血を呈する例に, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{P_{aCO_2}}$, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ の増加, 即ち Response Curve の急峻な例が見られたが, V_{DP} 乃至 V_{D/V_T} が CO_2 負荷時減少するものが多く, そのため特に $\dot{V}_A/m^2$ の増加が大きくなつてゐる. 試みに分時換氣量 ($\dot{V}_E/m^2$) の増加率をとつて $\frac{\dot{V}_E/m^2}{P_{aCO_2}}$, $\frac{\dot{V}_E/m^2}{(H^+)a}$ を, 全例正常例と比較してみたが, やはり $\dot{V}_A/m^2$ をとつた場合と同様, 瓣膜障礙例殊に肺うつ血例にその増加が認められた.

うつ血性心不全患者においては, この様に CO_2 分壓に對する呼吸反應が亢進しており, いわゆる呼吸中樞感受性の亢進を呈するとされるが, より嚴密な意味における呼吸中樞の感受性を論じるには, 更に次の吟味が必要であらう. 即ち CO_2 吸入に際して, 1) 肺靜脈壓乃至肺動脈壓の上昇を來して, 肺靜脈昇壓反射²²⁾乃至 Churchill-Cope 反射²³⁾の亢進を來すことによる呼吸刺激の増大, 2) 肺彈性組織の硬化性變化よりする, Hering-Breuer 反射²⁴⁾の亢進による呼吸刺激の増大, 3) 肺循環面の異常反應よりする呼吸中樞刺激 CO_2 分壓— (H^+) の解離, 乃至正常人に比し腦血流量の増加が比較的輕度である場合, 4) 呼吸中樞組織の機能的變化, 例えば鋭敏化, 5) 體液乃至組織の緩衝能の状態及びその變化, 特に呼吸中樞組織におけるそれらの變化, 等が起れば, 之がいわゆる呼吸中樞感受性の亢進として測定される可能性が存する.

1) 心不全患者に運動負荷を行つた場合, 換氣が増大

し、患者は呼吸困難を訴える。この際の換氣増大は呼吸数の増加を伴って行われ、又著明な頻脈を伴う。負荷運動量に對應する心搏出量の増加が心不全のため、充分でないため、動靜脈血酸素含量の較差は増大し、組織 Anoxia を來し乳酸産生の増大による呼吸筋の疲労感に加うるに、Anoxemia による肺動脈壓の上昇に由來する呼吸刺激の増大が、運動負荷時呼吸困難の大きな因子として働くものと考えられる。この場合の換氣動態の特徴は頻數呼吸である。

CO₂ 負荷を行つた心不全患者例においては、換氣量増加は特に著しく正常例同様著明な1回呼吸量の増大によつて換氣量を増加さす Pattern を示す例が殆んどであつて、患者はこの程度のCO₂ 負荷では、負荷後屢々胸がすうーとした感があると爽快感を訴える程であり、呼吸困難感殆んど訴えない。而して、脈搏増加も著しくない。或いは PaO₂ 増加のため頸動脈體その他の末梢化學受容器よりの刺激の低下が運動負荷の場合と異なり、脈搏増加の因子を減じる可能性もあるが、又肺血管系の壓受容器からの求心性刺激が、CO₂ 吸入に際し、特に著しい程のものとはなつていない一つの證據ではあるまいかと考えられる。然し乍ら、この點に關するより詳細な吟味は、心カテーテル法による直接觀察によるべきものであろう。

2) このようにCO₂ 負荷時の肺換氣増大の型は Churchill-Cope 反射或いは病的 Hering-Breuer 反射にみる様な頻數呼吸による換氣増大の型とは異なるから、CO₂ 負荷により肺血管系乃至肺組織に由來する求心性刺激によつて歪んでおるとは考えられない。

心不全の如き、呼吸中樞感受性の亢進をみる例において、CO₂ 負荷による肺硬度の變動について著者等が計測した結果²⁵⁾²⁶⁾については、他の機會に詳細に記載する。

而して、心不全時、これら肺血管乃至肺組織よりする求心性刺激が著しく亢まつたとしても、之等の因子のための過換氣は直ちに血中のCO₂ 排泄を充めるであらう。

3) 健常人に CO₂ ガスを吸入さす時、腦血管抵抗は減じ、腦血流量は増加するとされるが²⁷⁾、この場合、動脈血と呼吸中樞組織の間の Pco₂—(H⁺) 較差が減少するかどうかは明らかでない。又心不全患者においても健常人と同率に腦血流量が増加するかどうか問題である。

P. Novack²⁸⁾は、中等度のうつ血性心不全患者の腦血流量 (CBF)、腦酸素消費量 (COC)、腦血管抵抗 (CVR) は、對照と著變がない。しかし若年健康者に比しては、CBF、COC は可成り低下しており、之はうつ血性不全によるよりもむしろ年齢増加と動脈硬化に相關するものであるとしている。

老年者、動脈硬化症を有するものでは、CO₂ 負荷に對して腦血流量増加が少く、正常人に比し呼吸中樞組織の Pco₂—(H⁺) の増加率よりも Paco₂—(H⁺)a の増加率が少く Response Curve は急峻となり、これが呼吸中樞感受性の亢進として測定される可能性が考えられる。

著者の取りあつた症例の中、心不全の著しくない大動脈瓣閉鎖不全の3例 (No.54, No.55, No.56) の血壓は收縮期壓 170, 240, 210 mmHg であつたが、これらにおいて $\frac{\dot{V}_A/m^2}{Paco_2}$ は夫々 1.6, 0.73, 0.58 で上昇1例正常2例であつた。又、正常及び各疾患群夫々において、呼吸中樞感受性と年齢の間に認むべき相關はなく、著者の實驗成績がCO₂ 負荷に對する腦血流量の變化率の個人差によつて、大きくゆがめられているとは考えられない。

然し心搏出量の高度の減少、腦脊髄壓乃至頸靜脈壓の著しい上昇にさいしては、腦循環血流量減少の可能性があり、炭酸ガス負荷時に正常例に比し腦循環血流量の増加率の低下のあることは想像に難くない。このような症例については、肺循環・腦循環両面よりの檢索が必要であらう。この點に關し、著者等が計測した結果については他の機會に記載する。

4) CO₂ ガス吸入による急性 Hypercapnia の状態において、呼吸中樞の作働機能乃至感受性自體が變化する可能性が考えられる。然し乍ら、心不全患者においても高低2段階のCO₂ 吸入を行つた結果は、正常例同様 Pa co₂—(H⁺)a 増加に對し、實驗範圍内のCO₂ 負荷ならば略々直線的に有効肺泡換氣量が増加して居り、呼吸中樞の感受性そのものが本實驗の如き急性 CO₂ 負荷により増大するとは一應考えられない。然し、急性の Paco₂—(H⁺)a の増加に直線的に相關して感受性が亢まつている可能性を全く否定してしまうことは出来ない。

5) CO₂ ガス負荷により血液乃至組織の緩衝能が増加すれば (H⁺) の上昇は少く、化學刺激は輕減され、從つて呼吸反應は減弱する。逆に緩衝能が減少すれば呼吸反應は亢進する。正常並びに各種疾患において動脈血 Bb⁺ は、實驗範圍内では CO₂ を負荷しても 2 mEq./l. 以内の變動に過ぎず著變がなかつた。即ち CO₂ による急性呼吸性アチドージスの状態において腎機能は對應して反應するであらうし、特に心不全の換氣増大の著しいものにあつては、呼吸筋その他に乳酸の蓄積を來す可能性も考えられるが、(Bb⁺)b の變化にて見る限りそれは CO₂ 負荷前後略々不變であつた。何れにせよ呼吸中樞感受性を $\frac{\dot{V}_A/m^2}{Paco_2}$, $\frac{\dot{V}_A/m^2}{(H^+)a}$ で見る時、CO₂ 負荷による (Bb⁺)b の變動はさして問題にならない。然しこの場合、呼吸中樞組織内又はその周圍に緩衝能が減少すれば呼吸反應は亢進し中樞感受性は亢まつている如く測定される。

この呼吸中樞組織内又はその周囲の緩衝能が心不全の如くいわゆる呼吸中樞感受性の亢進しているものにおいて減少して居り、逆に Paco₂ の増加している肺氣腫例の如く感受性の低下しているものにおいては増加しているか否かについては、現在の所究明不能である。

緒言にふれた如く、本論文においては、呼吸中樞組織乃至その近傍の緩衝液の状態乃至その CO₂ 吸入時の變化、及び CO₂ 吸入に際し隨伴して發來し得る呼吸中樞組織の機能的變化を含めて呼吸中樞の機能とみなし、そ

の CO_2 分圧に対する感受性について論ずる所以である。

このように、厳密な意味での呼吸中樞の感受性を知ることは極めて難事であるが、上記の意味で呼吸中樞を考え、更に CO_2 負荷に伴う脳循環の反応も含めて呼吸中樞の CO_2 感受性を見做せば、 $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{\text{Paco}_2}$, $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{(\text{H}^+)a}$ はほぼそれを表現するものと考えてよからう。Peabody¹⁾ は、反復呼吸法によつて吸気 CO_2 の漸増に対する呼吸反応を検して、肺胞気 Pco_2 の減少しているうつ血性心不全例において、吸入 $\text{CO}_2\%$ に対する呼吸増加度が、健常例よりも大であることを見出した。著者の所見も概ねこれと一致し、より精密な分析をなし得たわけである。H. Schwegk²⁾ は終末肺胞気の Pco_2 を測定することによつて CO_2 Response Curve を得、著者の所見と逆に、うつ血性心不全の患者において呼吸中樞の興奮性が低下しているという。健常人においては、終末肺胞気 Pco_2 は、略々 Paco_2 に等しいとおけるが、肺内ガス分布障碍のある病的な場合は、兩者の差は大となり、かりに Response Curve がきれいに畫かれても、健常例との比較は困難であろう。Fishman³⁾ 等は著者とほぼ同様の方法で検し、心不全例に感受性の低下を認めなかつたというが、その亢進についてはふれていない。慢性肺氣腫を主としてあつた爲、又健常者の中に時に著しく感受性の高いものがあるため等によつて、心不全の感受性亢進が指摘されなかつたものと考えられる。

次に、心不全患者においてこのように呼吸中樞の CO_2 感受性の亢進を来している要因について考察してみる。Peabody¹⁾ その他は、心不全患者においては、血中乳酸の増加があり、之が緩衝鹽基の減少を来し（即ち代謝性アシドーシス）その結果 CO_2 感受性の増強と Paco_2 の低下を来すと考えた。Alexander³⁾ は、代謝性アシドーシスの患者の CO_2 に対する反応を検し、3 例中 2 例には CO_2 呼吸反応の亢進を認めなかつたという。著者の成績から見ると、1) CO_2 負荷に対する $(\text{H}^+)a$ の増加は心不全においてむしろ少く、又 2) 安静大氣呼吸時の $(\text{Bb}^+)b$ もやや低い方ではあるが正常限界内にあり、心不全患者の CO_2 吸入負荷による呼吸刺激は、 Pco_2 の方が (H^+) に比し一次的であると考えられ安静時大氣呼吸時の Paco_2 の低下している點が問題になると考えられる。E. Mortke²⁹⁾ は、心不全患者では肺胞膜酸素擴散容量の減少に對し代償機轉として有效肺胞酸素分壓を高く保つための過換氣を行つて居り、そのため Paco_2 の低下を来していると考えているが、その他にも肺血管系肺組織よりする呼吸刺激、運動時 Anoxemia 乳酸生成等、種々の呼吸刺激が過換氣を結果し、 Paco_2 の低下を来していると考えられる。長期間 Hypoxia の状態にさらされると呼吸中樞の感受性が上昇するとされる。例えば高空或いは高山に風土馴化した状態は、高度零にもどしても感受性は上昇したまま存続するという¹⁰⁾。又健常者を人工呼吸装置に入れて 24 時間受動的過換氣の状態に置くと、Hypoc-

apnia の状態になり、炭酸ガス吸入に對する換氣反應は上昇し、人工呼吸器より出しても尙數日間上昇した感受性は存続するという實驗がある^{14), 15)}。この事實から過換氣を行つている患者は、その原因の如何を問わず長期の過換氣が呼吸中樞の感受性を自ら亢めているものと考えられ、心不全の呼吸中樞感受性の上昇を来す因子として代謝性アシドーシスよりも、肺組織肺血管系その他よりの呼吸刺激による過換氣があると考えられる。

又、健常者において、自律神経—副腎皮質機能亢進が CO_2 感受性亢進を結果するという²¹⁾。心不全患者における自律神経—副腎皮質機能の状態も、その CO_2 感受性亢進の一因子であるかも知れない。

總括並びに結論

心肺系に異常を認めない入院正常者 16 例、肺疾患 6 例 粘液水腫 5 例、僧帽瓣障碍・大動脈瓣閉鎖不全 16 例、計 43 例を對象として、 CO_2 ガス吸入による動脈血炭酸ガス分壓—水素イオン濃度増加に對する有効肺胞換氣量の増加率（いわゆる呼吸中樞感受性） $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{\text{Paco}_2}$, $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{(\text{H}^+)a}$ を計測した。

1) 入院正常者より求めた正常域は、

$$\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{\text{Paco}_2} \text{ は } 0.39 \sim 0.9 \text{ l./min./m}^2/\text{mm.Hg}$$

$$\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{(\text{H}^+)a} \text{ は } 0.6 \sim 1.2 \text{ l./min./m}^2/10^{-9}\text{mol/l.}$$

であり、その採用の理由を論じた。

2) 動脈血 CO_2 分壓の上昇を示す肺氣腫例 3 例及び粘液水腫の 1 例に感受性の低下を認めた。前者においては、 Paco_2 増加に對する馴化が主因をなし、機械的制約がこれを更に助長することがあろう。後者においては、植物神経—内分泌系の一環として甲状腺機能低下が、 CO_2 感受性の低下を来す因子と考えられる。

3) 瓣膜障碍殊に肺うつ血を伴う症例に、いわゆる呼吸中樞感受性の亢進をみた。然るに厳密な意味での呼吸中樞感受性を知ることの困難性を論じ、呼吸中樞組織乃至その近傍の緩衝液の状態乃至その CO_2 吸入時の變化及び CO_2 吸入に際し必然的に隨伴し得る呼吸中樞組織の機能的變化を含めて、呼吸中樞の機能とみなし、更に CO_2 負荷に伴う脳循環の反応も含めて呼吸中樞の CO_2 に対する感受性を見做せば $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{\text{Paco}_2}$, $\frac{\dot{V}_A/\text{m}^2}{(\text{H}^+)a}$ はほぼそれを表現するものと考え得た。

而して、感受性の上昇を来す因子には、代謝性アシドーシスよりも、肺組織・肺血管系その他よりの呼吸刺激による過換氣、それに従う馴化等があることを論じた。

綱筆するにあたり、終始御指導、御校閲を辱うした三瀬教授に深謝し阪口龍平功教授はじめ、教室員各位の御助力を感謝する。

本論文の要旨は、第 22 回日本循環器學會總會において發表した。

REFERENCES

- 1) Peabody, F. W., *Arch. Int. Med.*, **16**: 846, 1915.
- 2) Schwiegk, H., und Betzien, G., *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.*, **116**: 216, 1950.
- 3) Alexander, J. K., West, J. R., Wood, J. A., and Richards, D. W., *J. Clin. Invest.*, **34**: 511, 1955.
- 4) Fishman, A. P., Samet, P., and Cournand, A., *Fed. Proc.*, **13**: 44, 1954.
- 5) Gray, J. S., Pulmonary ventilation and its physiological regulation. *American Lecture Series*, Publication No. 63. Springfield, Charles C Thomas, 1950.
- 6) Riley, R. L., Proemmel, D. D., and Franke, R. E., *J. Biol. Chem.*, **161**: 621, 1945.
- 7) Mise, J., and Hirota, M., *Japanese Circulation Journal*, **19**: 168, 1955.
- 8) Singer, R. B., and Hasting, A. B., *Medicine*, **27**: 223, 1948.
- 9) Riley, R. L., Lilienthal, J. L., Jr., Proemmel, D. D., and Frank, R. E., *Am. J. Physiol.*, **147**: 191, 1946.
- 10) Bohr, C., *Skandinav. Arch. f. Physiol.*, **2**: 236, 1896.
- 11) Pappenheimer, J. R. Chairman, *Fed. Proc.*, **9**: 602, 1950.
- 12) Baldwin, E. deF., Cournand, A., and Richards, D. W., Jr., *Medicine*, **27**: 243, 1948.
- 13) Criteria Committee of the New York Heart Association, Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and blood vessels. New York; New York Heart Association Inc. 1953.
- 14) Brown, E. B. Jr., Campbell, G., Johnson, M. N., Hemingway, A., and Visscher, M. B., *J. Appl. Physiol.*, **1**: 333, 1948.
- 15) Brown, E. B. Jr., Hemingway, A., and Visscher, M. B., *J. Appl. Physiol.*, **2**: 544, 1950.
- 16) Tenney, S. M., *J. Appl. Physiol.*, **6**: 477, 1954.
- 17) Fritts, H. W., Fishman, A. P., and Cournand, A., *Fed. Proc.*, **16**: 41, 1957.
- 18) Cherniack, R. M., and Snidal, D. P., *J. Clin. Invest.*, **35**: 1286, 1956.
- 19) Schäfer, K. E., *Pflüger's Arch. f. d. g. Physiol.*, **251**: 689, 1949.
- 20) Robin, E. D., Whayley, R., Crump, C. H., and Travis, D. M., *J. Clin. Invest.*, **37**: 981, 1958.
- 21) Schaefer, K. R., *J. Appl. Physiol.*, **13**: 1, 1958.
- 22) Ueda, H., *Japanese Circulation Journal*, **18**: 175, 1954.
- 23) Churchill, E. D., and Cope, O., *J. Exp. Med.*, **49**: 531, 1929.
- 24) Pitts, R. F., Organization of the neural mechanism responsible for rhythmic respiration. Howell's Textbook of Physiology. W. B. Saunders, Co., 1946.
- 25) Mise, J., Kuranari, H., Hiramata, H., and Fujii, H., *Japanese Circulation Journal*, **22**: 228, 1958.
- 26) Mise, J., Moriyama, K., Mizuta, W., Fujii, H., Suekane, Y., and Arima, T., *Japanese Circulation Journal*, **22**: 228, 1958.
- 27) Kety, S. S., and Schmidt, C. F., *J. Clin. Invest.*, **27**: 484, 1948.
- 28) Novack, P., Goluboff, B., Bortin, L., Soffe, A., and Schenkin, H. A., *Circulation*, **7**: 724, 1953.
- 29) Mortke, E., and Worning, H., *Acta Med. Scandinav.*, **160**: 397, 1958.
- 30) Kellog, R. H., Pace, N., Archibald, E. R., and Vaughan, B. E., *J. Appl. Physiol.* **11**: 65, 1957.