運動開始時における換気応答

宮村 実晴

Ventilatory response at the onset of exercise in human

Miharu Miyamura

Abstract

When exercise starts, various cardiorespiratory adjustments take place for accommodating the greatly increased metabolic requirements. It is well known that the transition from rest to light or moderate intensity exercise is typically accompanied by an abrupt step-like increment in ventilation at the first exercise 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 preventing oxygen deficiency and for increasing alveolar ventilation, oxygen tension, 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 factors of phase I are classified as central (descending) and peripheral (ascending) neurogenic stimulus, or as both. In the awake condition, abrupt ventilatory increment immediately after voluntary and passive exercise in man could be attributed to the drives from the central command including cortical and hypothalamic activities as well as some peripheral afferent information mainly through group III and IV fibers. However, further investigation to clarify many unsolved problems regarding neurogenic mechanisms of phase I should be advanced in future.

Key words: pulmonary ventilation, onset of exercise, phase I, central command, peripheral reflex, afferent nerve, group III and IV

(Japan J. Phys. Educ. 44: 395-410, September, 1999)

キーワード：肺換気量，運動開始，フェーズⅠ，中枢性コマンド，末梢性反射，求心性神経，グループⅢとグループⅣ

はじめに

呼吸の最も重要な働きは，細胞の代謝（エネルギー生成）に必要な酸素（ O_2 ）の供給とその終末産物である二酸化炭素（ CO_2 ）を排泄することである．運動時ではエネルギーを大量に消費することからそれに見合う分のガス交換が要求され

る．肺と外界とのガス交換のための運動を呼吸運動あるいは換気運動と呼んでいる．ヒトは一生におよそ8億回の呼吸運動を繰り返すと言われている．この間，速くて浅い呼吸，遅くて深い呼吸の両極端に代表される一回換気量と呼吸数との組み合わせは無限度である．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，ここでは運動開始時の換気応答（Phase I）について概説したい．

1. 運動開始時の換気応答

1) Phase I とは

安静時から最大下運動（あるいは無酸素性作業閾値：anaerobic threshold: AT 以下の運動）を行わせた場合、図1に示したように、運動開始と同時に換気量は1呼吸目から10-20秒間かけて急増一旦プラトーに達し、その後2-3分の間指数関数的に増加し、4-5分で定常状態に至り、運動を中止すると換気量は急減し、その後徐々に減少して安静レベルに戻るというそれぞれ3相の変化をすることはよく知られた事実である（Wasserman et al., 1977; Eldridge and Waldrop, 1991）。Whipp (1977) は、これらを 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（Dejours, 1964; D'angelo and Torrelli, 1971; Jensen et al. 1971; Ward, 1979）が、現在、Phase I の明確な定義はなされておらず、時間についても統一した見解はない。すなわち、Phase I を4秒（Paulev, 1971）、10-15秒（Whipp, 1981）、15秒（Wasserman et al., 1986; Grucza et al., 1990; Grassi et al., 1993）、15-20秒（Masuda et al., 1988; Sprangers et al., 1991）、20秒（Linarsson, 1974; Cummin et al., 1986）と言った具合に研究者によって時間はまちまちである。これまで運動開始後およそ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ることが明らかにされており

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より一部改変）

（Wasserman, 1983, 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15秒（あるいは2-3呼吸）と考えるのが妥当であろう。

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。その結果を要約したものが図2である。まずPhase I は能動運動や受動運動ばかりでなく、電気刺激による運動時においても認められる。これまでの報告では、一般に検者が他動的に被検者の脚を引っ張るといったような受動的な運動（passive exercise）より自分の意思で行う随意運動（voluntary exercise）のPhase Iの方が大きいことが知られている。また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（Dejours et al. 1959a; Asmusen, 1973; 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）。さらに立位姿勢と仰臥姿勢（Weiler-Ravell et al., 1983）、脚運動と腕運動（Ingemann Jensen, 1972; Ishida et al., 1994）、子どもと大人（佐藤ら, 1998）、青年と高齢者（石田ら, 1998）、持久的トレーニング者と非トレーニング者（Miyamura et al., 1997）のPhase Iを比較した結果では、仰

図2 Phase I に影響する要因

臥姿勢、腕運動、大人、青年および非トレーニング者の Phase I の方が脚運動、子ども、高齢者およびトレーニング者よりそれぞれ大きいことが報告されている。またプロパラノールおよび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 は多少減少傾向にあることも明らかにされている (Ishida et al., 1997)。しかしながら、環境温度が高くなったあるいは低くなった場合および環境圧が高くなったあるいは低くなった場合、また Phase I に性差があるのか否かに関する報告は見当たらないように思われる。さらに Phase I にはかなり個人差が認められるが Phase I の遺伝的要因に関する研究報告も見当たらないことから、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の一つであろう。

なお Phase I の個人差に関連して、被検者全員においてかならずしも常に Phase I が認められるわけではなく (Craig et al., 1963; Beaver and Wasserman, 1968)、量的にも少なく毎分換気量にしてせいぜい10リットル程度であることから、

安静状態ではなく自転車エルゴメータによる空ごぎ運動から中程度の運動を負荷した時あるいは仰臥姿勢で運動を行った場合には、Phase I はわずかであり時には認められないという報告 (Browman and Wigertz, 1971; Karlsson et al., 1975; Casaburi et al., 1978; Whipp et al., 1982) もある。

2. Phase I の生理学的背景

これまで多くの研究者の手によっておよそ100年の歳月をかけて運動時換気亢進の生理学的背景(メカニズム)に関して追求されてきたにもかかわらず未だ不明な点が多い。現在、Phase I を体液性要因で説明することは難しいとされている。何故なら、例えば活動筋で生成された代謝産物などが呼吸中枢を刺激するとしても、それにはおよそ20秒ほど要するからである。一方、頸動脈小体(carotid body)が Phase I に関係しているのか否かに関して、Ward and Bellville (1984)や Griffiths et al. (1986)は吸入酸素が高くなると換気の増加の立ち上がり遅れ、Springer et al.

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 ら, 1992b より)

(1989) は低酸素になれば換気の立ち上がりが早くなると報告している．しかしながら，Wasserman et al. (1975) は頸動脈小体を切除した患者の Phase I は健康な人と比べ差がないことを観察している．図 3 は室内空気を吸入した時と低酸素 (O_2 : 12%) を吸入した時の Phase I を比較したものであるが，運動強度 30 ワットおよび 120 ワットの normoxia と hypoxia における Phase I はほぼ同じである．これらの結果は，Phase I と吸入酸素あるいは炭酸ガスとの関係を究明した研究者 (Dejours et al., 1960; Cunningham et al., 1966; Wasserman et al., 1975; Nakazono and Miyamoto, 1987; Miyamura et al., 1990; Brown et al., 1990) のそれと一致するものである．また Shea et al. (1993) は呼吸の化学的調節が十分機能せず脳幹呼吸複合体あるいは化学受容器からの入力異常により睡眠中に低換気症状を呈する，いわゆるオンデインの呪い (Ondine's curse; ドイツの伝説にある Ondine が不義をはたらいた恋人の自発呼吸を奪い，意識的にしか呼吸ができないように呪いをかけた) と言われる先天性低換気症候群 (congenital central hypoventilation syndrome: CCHS) の子供と正常な子供を対象にトレッドミル運動を行なわせ，Phase I には差が認められなかった報告している．以上の結果から，Phase I の生理学的背景は化学的要因では

なく主として神経的要因であろうと考えられている．現在，Phase I の神経的要因として中枢性ドライブ，末梢性ドライブおよびその両ドライブが挙げられている (図 4)．

1) 中枢からのドライブ

1888 年，Zuntz and Geppert は未知の物質 (respiratory X) が運動時の換気量を増大させると推測したが，Krogh and Lindhard (1913) は運動負荷がゼロであっても換気量が増大することを認めた．彼等は運動を開始する前にあらかじめ過呼吸を行なわせ，肺泡二酸化炭素濃度を低くし呼吸中枢の活動を抑制すると無呼吸あるいは低換気を観察したことから，大脳皮質の運動野からの運動指令が筋だけでなく延髄にある呼吸中枢へも放散 (irradiation) し，これが換気を増大させるという考え (central command 説) を提唱した．Kramer と 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．

Adams et al. (1984) は，電気刺激による下肢の他動的運動時に見られる換気が自発運動による換気と有意差が認められないことから，高位中枢の働きがなくとも運動時換気は説明可能であると述べている．しかしながら，Kao et al. (1955) は除脳したネコに電気刺激により運動を行わせた時には，毎分換気量は定常状態まで徐々に増大するのに対し，除脳しない時には毎分換気量は運動開始と同時に急増することを観察している．また Asmussen and Nielsen (1964) の研究成果は central command を強く支持している．すなわち，カフを用いて血流を遮断した時には一定の運動を継続するためには筋電図からみてより多くの運動単位が動員される．言い替えれば，血流を遮断した時に観察された換気応答の増大は，central command の増大によるものと考えられる．さらに Asmussen et al. (1965) の運動中に呼吸筋が影響を受けない程度にツボクラリンを投与して四肢筋力を低下させ一定負荷運動を行わせた時の実験では，被検者は運動に対する努力をより増大させな

図 4 Phase I ($\Delta \dot{V}_I$) の神経性要因

ければならない．これにより2次的な過換気となる．これは体液性調節を越えた中枢性神経調節の存在をヒトで示唆している．さらに Goodwin et al. (1972) は，健康なヒトを対象に自分の意志で上腕二頭筋を収縮させた時（central command: +++）と二頭筋を収縮すると同時に二頭筋に振動（バイブレーション）を与えた時を比較した．彼等はバイブレーションを与えた時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に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時の方が与えない時より換気応答が低くなった（図5上）．一方，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（図5下）となり換気応答が大きくなったと推測し，随意筋収縮では運動中枢から呼吸中枢への irradiation が存在すると結論した．

Beaver と Wasserman (1970) は，運動開始時の換気応答（Phase I）の個人差に関して，各被

図5 一定の張力を発揮するために必要なセントラルコマンドを減少させる方法（上図）とセントラルコマンドを増加させる方法（下図）（Goodwin ら，1972より）

検者がその運動をどの程度学習しているかに関係すると述べている。また安静状態において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 (Daly and Overlay, 1966)。正常な人において運動の予測中に換気が刺激されることが示されているが、これは運動に対する準備における高位大脳メカニズムの活性であろうと考えられている (Tobin et al. 1986)。また覚醒状態で運動を心に描くとイメージした運動の強度に比例して換気量が増大するという (Decety et al. 1991)。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。さらに、Thornton et al. (1999) は催眠状態での“運動イメージ”で毎分換気量は安静時のおよそ2倍にまで増加することを観察している。このように、高位中枢(運動野)から呼吸中枢への関与を示唆する研究は多いが、現時点では解剖学的な神経経路は特定されていない。

一方、Eldridge et al. (1981, 1985), Di Marco et al. (1983) は大脳皮質を除去したネコで、視床下部の乳頭体後方の運動野(subthalamus 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

図6 大脳皮質を除去したネコの視床下部運動野に電気刺激をした時の呼吸・循環応答 (Eldridge ら, 1981より)

は横隔膜神経活動)が促進することを観察した(図6). さらに筋神経接合部を遮断剤を用いてブロックし, 視床下部の運動野を刺激すると実際には動作のない架空の運動 (fictive locomotion) が起こり, 末梢からの入力がなくとも呼吸が増大し, 視床下部を取り除くとこの増加が消失することを確認した. これらの結果から, 彼等は視床下部からの指令が運動時の換気増大を引き起こすという新しい central command 説を提唱した. しかしながら, この視床下部運動野の電気刺激では, 横隔膜神経の活動に際し, 吸息筋の外助間筋の活動がかえって抑制され, 呼息筋である内助間筋の活動の増強が見られ, 呼吸パターンは自然な運動の時と異なる (Whipp and Ward, 1998), また視床下部がなくとも運動時の換気増大が認められるなどの理由からこの説は確定されていない.

2) 末梢からのドライブ

(1) cardiodynamic 説

運動時における毎分換気量と二酸化炭素排泄量

が密接に関係することはよく知られた事実である. 1974年, Wasserman はもし呼吸が二酸化炭素を正確に調節するように機能するならば毎分換気量は毎分心拍出量の増加と同じ歩調で増加しなければならないという考えのもとに実験を行った. その結果, 換気亢進は毎分心拍出量が増加したときに起こるといういわゆる cardiodynamic 説を提唱した (Wasserman et al., 1974). この説は最初 Wasserman のグループ (Jones et al., 1982; Weissman et al., 1982; Ward et al., 1983; Stremel and Rayne, 1983) や数名の研究者 (Miyamoto et al., 1982; Cummin et al., 1986) によって支持された. しかしながら, その後の研究の結果, 換気量の急増と毎分心拍出量の増加はかならずしも一致しないことから, この考え (cardiodynamic 説) は phase I ではなく Phase II に適応できるかもしれないが (Miyamoto et al., 1989), 少なくともこれをもって Phase I を説明することはできないという意見が多くなっている (Fordyce et al., 1982; Adams et al., 1987;

図7 神経性イヌ (左側) と体液性イヌ (右側) における筋運動時の毎分換気量 ($\dot{V}_E$: ▲印), 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より)

Banner et al., 1988; Miyamoto et al., 1988; Concu, 1988; Pokorski et al., 1990).

(2) 末梢反射説

1932年, Harrison et al. (1932) は運動時換気亢進は運動肢からの求心性刺激によって調節されると主張した. その後, Asmussen ら (1943) は電気刺激による動的運動では central command は存在しないとの仮説を確かめるため一定負荷における電気刺激による筋収縮 (運動) と随意運動の換気応答を比較し, 電気刺激と随意運動のそれとは同じであることを観察したことから, 運動中の換気増大は“作業筋からの反射”によって生じると結論した. 図7は有名な Kao (1963) の交叉実験の結果を示したものである. すなわち, 電気刺激を下肢に加えるイヌ (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 の動脈血は 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わせると, N における毎分換気量は急増するが, H における運動直後の毎分換気量の急増は認められずしかも換気増大が遅れる. つまり, 化学受容器に体液性の刺激が伝わらないようにしても末梢神経の刺激で換気を増大させることができることを示した. 健康な人の場合には, 随意運動のみならず受動的運動において1呼吸目から換気量は増大する. しかしイヌで脊髄神経を切断したイヌ (Hida et al., 1986) あるいは図8で示したように脊髄損傷者を対象に受動的運動を行わせた時には Phase I は認められない (Morikawa et al., 1989). このことは末梢からの神経反射 (peripheral reflex) の重要性を示唆している. すなわち, 筋, 関節, 腱に存在すると推測されている末梢固有受容器 (mechanoreceptor, chemoreceptor, thermoreceptor など) からの求心性神経衝撃が呼吸中枢を反射的に興奮させるという考えである.

最初, Comroe と Schmidt (1943) は関節受容器が換気亢進に関与しているという説を唱えた. Dejours et al. (1959b) や Flandrois et al. (1967) は腱, 関節, 筋紡錘を刺激すると換気が増大すると報告したが, Gautier et al. (1969) は筋紡錘か

図8 健康人と脊髄損傷患者における運動開始10秒間の毎分換気量 ($\dot{V}_E$) と毎分心拍出量 ($\dot{Q}$) の変化 (Morikawa ら, 1989より)

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らうと考えられていた (Dejours, 1967). ところが McCloskey と Mitchell (1972) は, 骨格筋からの求心性神経の内, 筋紡錘, 関節受容器からのグループIとグループIIをブロックしても換気量に変化は認められないが, 痛みや圧などの受容器につながるグループIII, グループIVをブロックすると運動開始の換気量の増大が消失することを明らかにした. これは Senapati (1966), Kalia et al. (1972), Tibes (1977), Kaufman et al. (1982), Tallarida (1985), Thimm and Baum (1987), Piepoli et al. (1995) など多くの研究者によって確認された.

Mitchell and Schmidt (1983) によれば, 30年

前までは求心性細神経に関して解剖学的あるいは生理学的にあまり解明されていなかった。例えば, Matthews (1972) の600ページにもおよぶテキストでは10ページ, Hunt (1974) のそれは300ページの内わずか3ページしか取り扱われていないという。しかし Phase I の研究を契機として, 求心性細神経, 特に group III と group IV の特性が次第に明らかにされてきた。図9は筋運動中の group III と group IV の単位時間あたりの放電量を記録したものであるが, group III は運動開始とほとんど同時に放電が認められ, 運動が継続しているにもかかわらず早く減少する。これに対し group IV では運動を開始すると発火数はわずかに増加し, 収縮を継続すると次第に増加してゆく。これらの結果は group III と group IV は, それぞれ機械的および化学的な刺激に応答することを示唆している (Kaufman et al., 1983; Mitchell et al., 1983; Kaufman and Rybicki, 1987; Kaufman et al., 1988)。

図9 静的収縮における求心性細神経グループIIIとグループIVの放電パターン (Kaufman ら, 1988より)

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

3) 中枢と末梢からのドライブ

先にも述べたように, Kao et al. (1955) は運動

図10 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 ら, 1992a より)

時の換気亢進には運動野からの放散 (irradiation) は必要ないという. Adams et al. (1984) や Brice et al. (1988) もヒトの運動に対する換気応答を説明するにはかならずしも高位中枢機構は考慮に入れなくともよいという考えである. ところで Dejours et al. (1959a) は仰臥姿勢で異なる頻度で随意あるいは受動的運動の下肢屈曲伸展運動を行わせた結果, 換気応答 (Phase I: ΔV_E) の大きさは, 運動の頻度に比例したと報告している. もし, 運動開始時の換気応答 (Phase I) が group III と group IV を介する末梢からの刺激のみで決定されると仮定すると, 両足で運動した時の Phase I は片足のそれと比べ2倍になることが予測される. しかしながら, 図10に示したように, 随意運動, 受動的運動共に両足で運動した時の Phase I は片足のそれと比べ2倍になっていない. これらの結果は運動開始時の換気応答 (Phase I) は単なる下肢からの求心性神経衝撃のみで決まらないことを意味している.

Morikawa et al. (1989) の実験において, 脊髄損傷の患者では受動的運動に対して Phase I は認められないが, 患者に下肢を動かすよう意図的努力を行わせると換気量が増加するという興味ある報告をしている (本田, 1992). また Hida et al. (1986) は神経根切断をしないイヌを用い麻酔の深い時と浅い時の Phase I を比較した結果, 浅い

図11 覚醒時 (白) と睡眠時 (黒) における受動的運動に対する呼吸循環応答. ただし, $\Delta \dot{V}_I$, $\Delta \dot{V}_T$, Δf_R , ΔP_{ETCO_2} , ΔP_{ETO_2} , Δf_c , ΔSV および $\Delta \dot{Q}_C$ は, 安静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_2 分圧, 呼気終末 O_2 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 ら, 1993より)

ときより深い時の Phase I が大きいことを観察している. さらに Ishida et al. (1993) は健康な人を対象に覚醒時と睡眠時の Phase I を測定した. その結果, 5 名中 4 名における睡眠時の Phase I は覚醒時のそれより大きく, 平均値でみると睡眠時の Phase I は覚醒時のそれのおよそ2倍程度である (図11). これらの結果は, 麻酔や睡眠中では高位中枢からの抑制刺激が消失するのかもしれない. 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 (Phase I) では, 高位脳中枢の働きが介在し, 高位中枢から呼吸中枢へ2つの刺激, つまり促進と抑制の両刺激が投射されていることが推測される. しかしながら, この推測の妥当性に関しては今後の検討課題の一つであろう.

お わ り に

運動時換気亢進の生理学的背景（メカニズム）に関しては、これまで多くの研究者の手によっ追求されてきたにもかかわらず未だ不明な点が多い。本稿では特に運動開始時の換気応答（Phase I）に関して概説してきたが、1996年アメリカ生理学会から刊行された *Handbook of Physiology* (section 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems) に掲載されている Kaufman と Forster ならびに Waldrop らの総説は Phase I を理解する上で非常に有効であると思われる。現在、運動開始時の換気応答（Phase I）は、中枢性および末梢性神経機構で説明されている。また中枢性神経メカニズムあるいは末梢性神経メカニズムのいずれかがなくとも Phase I は観察されることから、運動開始時の換気応答は1つ以上の神経調節メカニズムによって引き起こされることを意味している。Comroe (1974) によれば、“1つのメカニズムの存在はその他のメカニズムを排除するものではない。ヒトのからだはしばしばいくつかの手段で1つの重要な仕事を成し遂げる”という。このように、ヒトはその身体運動遂行に必要な換気量を確保するため、その運動の局面毎に持ち合わせている様々な調節系を実に巧みに動員しているように思えてならない。今後、Phase I のみならず運動時換気亢進の調節機構の解明に期待したい。

文 献

- Adams, L., Garlick, J., Guz, A., Murphy, K., and Semple, S. J. G. (1984) Is the voluntary control of exercise in man necessary for the ventilatory response? *J. Physiol.* 335: 71-83.
- Adams, L., Guz, A., Innes J. A., and Murphy, K. (1987) The early circulatory and ventilatory response to voluntary and electrically induced exercise in man. *J. Physiol. (Lond)* 383: 19-30.
- Adreani, C. M., Hill, J. M., and Kaufman, M. P. (1997) Responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 82: 1811-1817.
- Adreani, C. M. and Kaufman, M. P. (1998) Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *J. Appl. Physiol.* 84: 1827-1833.
- Andres, K. H., During, V., and Schmidt, R. F. (1985) Sensory innervation of the Achilles tendon by group III and IV afferent fibers. *Anat. Embryol.* 172: 145-156.
- Asmussen, E., Nielsen, M., and Wieth-Pedersen, G. (1943) On the regulation of the circulation during muscular work. *Acta Physiol. Scand.* 6: 353-358.
- Asmussen, E. and Nielsen, M. (1964) Experiments on nervous factors controlling respiration and circulation during exercise employing blocking of the blood flow. *Acta Physiol. Scand.* 60: 103-111.
- Asmussen, E., Johansen, S. H., Jorgensen, M., and Nielsen, M. (1965) On the nervous factors controlling respiration and circulation during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 63: 343-350.
- Asmussen, E. (1973) Ventilation at transition from rest to exercise. *Acta Physiol. Scand.* 89: 68-78.
- 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.
- Beaver, W. L. and Wasserman, K. (1968) Transients in ventilation at start and end of exercise. *J. Appl. Physiol.* 25: 390-399.
- Beaver, W. L. and Wasserman, K. (1970) Tidal volume and respiratory rate changes at start and end of exercise. *J. Appl. Physiol.* 29: 872-876.
- Brice, A. G., Forster, H. V., Pan, L. G., Funahashi, A., Lowry, T. F., Murphy, C. L., and Hoffman, M. D. (1988) Ventilatory and PaCO₂ response to voluntary and electrically induced leg exercise. *J. Appl. Physiol.* 64: 218-225.
- Browman, S. and Wigertz, O. (1971) Transient dynamics of ventilation and heart rate with step changes in work load from different load levels. *Acta Physiol. Scand.* 81: 54-74.
- 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.
- Casaburi, R., Whipp, B. J., Wasserman, K., and Stremel, R. W. (1978) Ventilatory control characteristics of the exercise hyperpnea as discerned from dynamic forcing techniques. *Chest* 73: 280-283.

- 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.
- 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.
- Comroe, J. H. (1974) *Physiology of Respiration* (2nd Ed.), Chicago, IL, Year Book.
- Concu, A. (1988) Respiratory and cardiac effects of exercise limb movements in man. *Pflugers Arch.* 412: 548-550.
- Craig, F. N., Cummings, E. G., and Blevins, W. V. (1963) Regulation of breathing at beginning of exercise. *J. Appl. Physiol.* 18: 1183-1187.
- Cummin, A. R. C., Iyawe, V. I., Mehta, N., and Saunders, K. B. (1986) Ventilation and cardiac output during the onset of exercise, and during voluntary hyperventilation, in humans. *J. Physiol. (Lond)* 370: 567-583.
- Cunningham, D. J. C., Lloyd, B. B., and Spurr, D. (1966) The relationship between the increase in breathing during the first respiration cycle in exercise and the prevailing background of chemical stimulation. *J. Physiol. (Lond)* 185: 73P-74P.
- Daly, W. J. and Overley, T. (1966) Modifications of ventilatory regulation by hypnosis. *J. Lab. Clin. Med.* 68: 279-285.
- D'angelo, E. and Torrelli, G. (1971) Neural stimuli increasing respiration during different types of exercise. *J. Appl. Physiol.* 30: 116-121.
- Decety, J., Jeannerod, M., Germain, M., and Pastene, J. (1991) Vegetative response during imagined movement is proportional to mental effort. *Behav. Brain Res.* 42: 1-5.
- Dejours, P., Raynaud, J. et Flandrois M. R. (1959a) Etude du controle de la ventilation par certains stimulus neurogeniques au cours de l'exercice musculaire chez l'Homme. *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris)* 248: 1709-1712.
- Dejours, P., Labrousse, Y. et Teillac, A. (1959b) Etude du stimulus ventilatoire proprioceptif mis en jeu par l'activite motrice chez l'Homme. *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris)* 248: 2129-2131.
- Dejours, P., Lefrancois, R., and Teillac, A. (1960) Automie des stimulus ventilatoires oxygene gaz carbonique et neurogenique de l'exercice musculaire. *J. Physiol. (Paris)* 52: 63-64.
- Dejours, P. (1964) Control of respiration in muscular exercise. In: *Handbook of Physiology, Respiration*, Sec. 3, Vol. I, Edt. by Fenn, W. O. and Rahn, H., Am. Physiol. Soc., Washington DC, pp. 631-648.
- Dejours, P. (1967) Neurogenic factors in the control of ventilation during exercise. *Circul. Res.* Vol. xx and xxi: I-146-I153.
- Di Marco, A. F., Ramaniuk, J. R., Van Euler, C., and Yamamoto, Y. (1983) Immediate changes in ventilation and respiratory pattern associated with onset and cessation of locomotion in the cat. *J. Physiol. (Lond)* 343: 1-16.
- Eldridge, F. L., Milhorn, D. E., and Waldrop, T. P. (1981) Exercise hyperpnea and locomotion: parallel activation from the hypothalamus. *Science* 211: 844-846.
- Eldridge, F. L., Milhorn, D. E., Kiley, J. P., and Waldrop, T. G. (1985) Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Respir. Physiol.* 59: 313-337.
- Eldridge, F. L. and Waldrop, T. G. (1991) Neural control of breathing during exercise. In: *Exercise: Pulmonary physiology and pathology*, Edt. by Whipp, B. J. and Wasserman, K., Marcel Dekker, New York, pp. 309-370.
- Flandrois, R., Lacour, J. R., Islas-Marroquin, J., and Charlot, J. (1967) Limbs mechanoreceptors inducing the reflex hyperpnea of exercise. *Respir. Physiol.* 2: 335-343.
- Fordyce, W. E., Bennett, F. M., Edelman, S. K., and Grodins, F. S. (1982) Evidence in man for a fast neural mechanism during the early phase of exercise hyperpnea. *Respir. Physiol.* 48: 27-43.
- Gautier, H., Lacaille, A., and Dejours, P. (1969) Ventilatory response to muscle spindle stimulation by succinylcholine in cats. *Respir. Physiol.* 7: 383-388.
- Goodwin, G. M., McCloskey, D. I., and Mitchell, J. H. (1972) Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J. Physiol. (Lond)* 226: 173-190.
- 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.
- 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.
- Gruca, R., Miyamoto, Y., and Nakazono, Y. (1990) Kinetics of cardiorespiratory response to dynamic and rhythmic-static exercise in man. *Eur. J. Appl. Physiol.* 61: 230-236.
- Harrison, T. R., Harerison, W. G., Calhoun, J. A., and Marsh, J. P. (1932) Congestive heart failure. XVII. The mechanism of dyspnea on exercise. *Arch. Intern. Med.* 50: 690-720.
- Hida, W., Shindoh, C., Kikuchi, Y., Chonan, T., Inoue, T., Sasaki, H., and Takishima, T. (1986) Ventilatory response to phasic contraction and passive movement in graded anesthesia. *J. Appl. Physiol.* 61: 91-97.
- Hill, J. M., Pickar, J. G., and Kaufman, M. P. (1992) Attenuation of reflex pressor and ventilatory responses to static contraction by an NK-1 receptor antagonist. *J. Appl. Physiol.* 73: 1389-1395.
- Hirche, H., Schumacher, E., and Hagemann, H. (1980) Extracellular K⁺ concentration and K⁺ balance of the gastrocnemius muscle of the dog during exercise. *Pflügers Arch.* 387: 231-237.
- 本田良行 (1992) 運動と呼吸. 体力科学 41: 425-435.
- Hunt, C. C. (1974) Handbook of Sensory Physiology, Muscle receptor, New York, Springer-verlag Vol. III, Part 2.
- 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.
- Ingemann Jensen, J. (1972) Neural ventilatory drive during arm and leg exercise. *Scand. J. Clin. Invest.* 29: 177-184.
- 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.
- 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.
- Ishida, K., Hayashi, T., Moritani, 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.
- 石田浩司・宮村実晴 (1998) 運動時の換気増大 (宮村実晴・古賀俊策・安田好文編著) 呼吸—運動に対する応答とトレーニング効果—. ナップ: 東京, pp. 42-59.
- Iwamoto, G. A. and Kaufman, B. R. (1987) Characteristics of caudal ventrolateral medullary cells responsive to muscular contraction. *J. Appl. Physiol.* 62: 149-157.
- Jensen, J. I., Veiby-Christensen, H., and Petersen, E. S. (1971) Ventilation in man at onset of work employing different standardized starting orders. *Respir. Physiol.* 13: 209-220.
- Jones, P. W., Huszczuk, A., and Wasserman, K. (1982) Cardiac output as a controller of ventilation through changes in right ventricular load. *J. Appl. Physiol.* 53: 218-224.
- Kalia, M., Senapati, J. M., Parida, B., and Panda, A. (1972) Reflex increase in ventilation by muscle receptors with nonmodulated fibers (C fibers). *J. Appl. Physiol.* 32: 189-193.
- Kao, F. F., Schlig, B. B., and Brooks, C. M. (1955) Regulation of respiration during induced muscular work in decerebrate dogs. *J. Appl. Physiol.* 7: 379-386.
- Kao, F. F. (1963) An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques. In: Cunningham, D. J. C. and Lloyd, B. B. (Eds.), The regulation of human respiration. Oxford: Blackwell. pp. 461-502.
- Karlsson, H., Lindenberg, B., and Linnarsson, D. (1975) Time courses of pulmonary gas exchange and heart rate changes in supine exercise. *Acta Physiol. Scand.* 95: 329-340.
- 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.
- Kaufman, M. P., Longhurst, J. C., Rybicki, K. J., Wallach, J. H., and Mitchell, J. H. (1983) Effects of static muscular contraction on impulse activity of group III and IV afferents in cats. *J. Appl. Physiol.* 55: 105-112.
- Kaufman, M. P. and Rybicki, K. J. (1987) Discharge properties of group III and IV muscle afferents: Their responses to mechanical and metabolic stimuli. *Circ. Res.* 61 (Suppl): I60-I65.
- Kaufman, M. P., Rotto, D. M., and Rybicki, K. J. (1988) Pressor reflex response to static muscular contraction: Its afferent arm and possible neurotransmitters. *Am. J. Cardiol.* 62: 58E-62E.

- Kaufman, M. P. and Forster, H. V. (1996) Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. In: Rowell, L. B. and Shepherd, J. T. (Eds.), *Handbook of physiology, Sec. 12, Exercise: Regulation and integration of multiple systems*, Am. Physiol. Soc., Oxford University Press (New York), pp. 381–447.
- 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.
- Kramer, K. and Gauer, O. (1941) Über die Regulierung der Atmung bei Muskelarbeit. *Arch. Ges. Physiol.* 244 :659–686.
- Krogh, A. and Lindhard, J. (1913) The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J. Physiol. (Lond)* 47: 112–136.
- Kumazawa, T. and Mizumura, K. (1977) Thin fiber receptors responding to mechanical, chemical and thermal stimulation in skeletal muscle of the dog. *J. Physiol. (Lond)* 2723: 179–194.
- 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.
- Masuda, A., Paulev, P. E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takaishi, S., Pokorski, M., Nishibayashi, Y., and Honda, Y. (1988) Estimation of peripheral chemoreceptor contribution to exercise hyperpnea in man. *Jpn. J. Physiol.* 38: 607–618.
- Matthews, P. B. C. (1972) *Mammalian muscle receptors and their central actions*. London: Arnold.
- McCloskey, D. I. and Mitchell, J. H. (1972) Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J. Physiol. (Lond)* 224: 173–186.
- Mitchell, J. H. and Schmidt, R. F. (1983) Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: *Handbook of Physiology, The cardiovascular system, peripheral circulation and organ blood flow*, Edt. by Shepherd, J. T. and Abboud, F. M., Bethesda, Am. Physiol. Soc., pp. 623–658.
- Mitchell, J. H., Kaufman, M. P., and Iwamoto, G. A. (1983) The exercise pressor reflex: Its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Ann. Rev. Physiol.* 45: 229–242.
- Mitchell, J. H. (1990) Neural control of the circulation during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 22: 141–154.
- Miyamoto, Y., Hiura, T., Tamura, T., Nakamura, T., Higuchi, J., and Mikami, T. (1982) Dynamics of cardiac, respiratory, and metabolic function in men in response to step work load. *J. Appl. Physiol.* 52: 1198–1208.
- Miyamoto, Y., Kawahara, K., Nakazono, Y., Grucza, P., Sugawara, T., and Sato, K. (1988) The origin of the initial abrupt increase in ventilation at the onset of muscular exercise (phase 1) in man. *Tohoku J. Exp. Med.* 156 (Suppl.): 113–123.
- Miyamoto, Y., Niizeki, K., Sugawara, T., Nakazono, Y., Kawahara, K., and Mussell, M. (1989) The validity of the cardiodynamic hypothesis for exercise hyperpnea in man. In: *Respiratory control*, Edt. by Swanson, G. D., Grodins, F. S. and Hughson, R. L., Plenum Publ. Corp., New York, pp. 43–52.
- Miyamura, M., Xi, L., Ishida, K., Schena, F., and Cerretelli, P. (1990) Effects of acute hypoxia on ventilatory response at the onset of submaximal exercise. *Jpn. J. Physiol.* 40: 417–422.
- Miyamura, M., Ishida, K., and Yasuda, Y. (1992a) Ventilatory response to the onset of passive and active exercise in human subjects. *Jpn. J. Physiol.* 42: 607–615.
- Miyamura, M., Ishida, K., Kobayashi, T., Ohkuwa, T., and Itoh, H. (1992b) Effects of acute hypoxia on ventilatory response at the onset of cycle exercise in man. *Jpn. J. Physiol.* 42: 823–829.
- Miyamura, M., Ishida, K., 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.
- Morikawa, T., Ono, Y., Sasaki, K., Sakakibara, Y., Tanaka, Y., Maruyama, R., Nishibayashi, Y. and Honda, Y. (1989) Afferent and cardiodynamic drives in the early phase of exercise hyperpnea in humans. *J. Appl. Physiol.* 67: 2006–2013.
- Nakazono, Y. and Miyamoto, Y. (1987) Effect of hypoxia and hypercapnia on cardiorespiratory responses during exercise in men. *Jpn. J. Physiol.* 37: 447–457.
- Paulev, P. E. (1971) Respiratory and cardiac responses to exercise in man. *J. Appl. Physiol.* 30: 165–172.
- 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.
- Pokorski, M., Masuda, A., Paulev, P. E., Sakakibara, Y., Ahn, B., Takabayashi, B., Nishibayashi, Y., and Honda, Y. (1990) Ventilatory and cardiovascular

- responses to hypoxic and hyperoxic static handgrip exercise in man. *Respir. Physiol.* 81: 189–202.
- Potts, J. T., Fuchs, I. E., Li, J., Leshnowar, B., and Mitchell J. H. (1999) Skeletal muscle afferent fibres release substance P in the nucleus tractus solitarii of anaesthetized cats. *J. Physiol. (Lond)* 514: 829–841.
- Rotto, D. M. and Kaufman, M. P. (1988) Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J. Appl. Physiol.* 64: 2306–2313.
- Rotto, D. M., Schultz, H. D., Longhurst, J., and Kaufman, M. P. (1990) Sensitization of group III muscle afferents to static contraction by arachidonic acid. *J. Appl. Physiol.* 68: 861–867.
- Rybicki, K. J., Kaufman, M. P., Kenyon, J. L. and Mitchell, J. H. (1984a) Arterial pressure responses to increasing interstitial potassium in hindlimb muscle of dogs. *Am. J. Physiol.* 247: R717–R721.
- Rybicki, K. J., Waldrop, T. G., and Kaufman, M. P. (1984b) Increasing gracilis muscle interstitial potassium concentrations stimulates group III and IV afferents. *J. Appl. Physiol.* 58: 936–941.
- 佐藤靖丈・片山敬章・石田浩司・宮村実晴 (1998) 子どもと大人における運動開始時の呼吸・循環応答. *体力科学* 47: 840.
- Senapati, J. M. (1966) Effect of stimulation of muscle afferents on ventilation of dogs. *J. Appl. Physiol.* 21: 242–246.
- 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.
- Sprangers, 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.
- Springer, C., Bastow, T. J., and Cooper, D. M. (1989) Effect of hypoxia on ventilatory control during exercise in children and adults. *Pediatr. Res.* 25: 285–290.
- Stebbins, C. L. and Longhurst, J. C. (1986a) Bradykinin in reflex cardiovascular responses to static muscular contraction. *J. Appl. Physiol.* 61: 271–279.
- Stebbins, C. L., Maruoka, Y., and Longhurst, J. C. (1986b) Prostaglandins contribute to cardiovascular responses evoked by static muscular contraction. *Circ. Res.* 59: 645–654.
- Stremel, R. W. and Rayne, S. J. (1983) Role of vagal and sympathetic afferents in ventilatory stimulation due to cardiopulmonary pressure alterations. In: *Modelling and control of breathing*, Edt. by Whipp, B. J. and Wiberg, D. M., Elsevier Science Publishing, pp. 86–93.
- Tallarida, G., Baldoni, F., Peruzzi, G., Raimondi, G., diNardo, P., Massaro, M., Visigalli, G., Franconi, G., and Sangiorgi, M. (1985) Cardiorespiratory reflexes from muscles during dynamic and static exercise in the dog. *J. Appl. Physiol.* 58: 844–852.
- Thimm, F. and Baum, K. (1987) Response of chemosensitivity nerve fibers of group III and IV to metabolic changes in rat muscles. *Pflugers Arch.* 410: 143–152.
- Thornton, J. M., Griffith, A. R., Kardos, A., Gaz, A., Casadei, B., and Paterson D. J. (1999) The magnitude of the ventilatory response to the imagination of exercise under hypnosis is not affected by maintaining isocapnia. *J. Physiol. (Lond)* 515: 74P.
- Tibes, U. (1977) Reflex inputs to the cardiovascular and respiratory centers from dynamically working canine muscles. *Circ. Res.* 41: 332–341.
- Tibes, U. (1980) Neurogenic control of ventilation in exercise. In: *Exercise Bioenergetic and Gas Exchange*, Edt. by Cerretelli, P. and Whipp, B. J., Elsevier, Amsterdam, pp. 149–158.
- Tobin, M. J., Perez, W., Guenther, S. M., D'Alonzo, G., and Dantzker, D. R. (1986) Breathing pattern and metabolic behavior during anticipation of exercise. *J. Appl. Physiol.* 60: 1306–1312.
- Waldrop, T. G., Eldridge, F. L., Iwamoto, G. A., and Mitchell, J. H. (1996) Central neural control of respiration and circulation during exercise. In: *Handbook of Physiology, Sec. 12, Exercise: Regulation and Integration of Multiple System*. Edt. by Rowell, L. B. and Shepherd, J. T., Am. Physiol. Soc., Oxford University Press: New York pp. 333–380.
- Ward, S. A. (1979) The effects of sudden airway hypercapnia on the initiation of exercise hyperpnea in man. *J. Physiol. (Lond)* 296: 203–214.
- Ward, S. A., Whipp, B. J., Koyal, S., and Wasserman, K. (1983) Influence of body CO₂ stores on ventilatory dynamics during exercise. *J. Appl. Physiol.* 55: 742–749.
- Ward, S. A. and Bellville (1984) Peripheral chemoreflex suppression by hyperoxia during moderate exercise in man. In: Whipp, B. J. and Wiberg, D. M. (Eds.) *Modelling and control of breathing*. Elsevier Science

- Publishing: Amsterdam. pp. 54-61.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., and Castagna, J. (1974) Cardiodynamic hyperpnea: hyperpnea secondary to cardiac output increase. *J. Appl. Physiol.* 36: 457-464.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyl, S. N., and Cleary, M. G. (1975) Effect of carotid resection on ventilatory and acid-base control during exercise. *J. Appl. Physiol.* 39: 354-358.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., Casaburi, R., Beaver, W. L., and Brown H. V. (1977) CO₂ flow to the lungs and ventilatory control. In: Dempsey, J. A. and Reed, C. E. (Eds.) *Muscular exercise and the lung*, University of Wisconsin Press: Madison, pp. 103-135.
- Wasserman, K. (1983) Ventilatory control during exercise in man. New concept, In: Whipp, B. J. and Wiberg, D. M. (Eds.), *Modelling and Control of Breathing*, Elsevier Publishing: Amsterdam. pp. 221-228.
- Wasserman, K. (1984) Coupling of external to internal respiration. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129 Suppl. S21-S24.
- Wasserman, K., Whipp, B. J., and Casaburi, R. (1986) Respiratory control during exercise. In: Cherniack, N. S. and Widdicombe, J. G. (Eds.) *Handbook of Physiology*, Sec. 3, The respiratory system, Vol. II, Control of breathing, Am. Physiol. Soc.: Bethesda, Maryland. pp. 595-619.
- 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.
- Weissman, M. L., Jones, P. W., Oren, A., Lamarra, N., Whipp, B. J., and Wasserman, K. (1982) Cardiac output increase and gas exchange at start of exercise. *J. Appl. Physiol.* 52: 236-244.
- Whipp, B. J. (1977) The hyperpnea of dynamic muscular exercise. In: Hutton, R. S. (Ed.), *Exercise and sports sciences review*, Journal Publishing Affiliates: Santa Barbara. pp. 295-311.
- Whipp, B. J. (1981) The control of exercise hyperpnea. In: Hornbein T. (Ed.), *The regulation of breathing*. Marcel Dekker: New York. pp. 1069-1139.
- Whipp, B. J., Ward, S. A., Lamarra, N., Davis, J. A., and Wasserman, K. (1982) Parameters of ventilatory and gas exchange dynamics during exercise. *J. Appl. Physiol.* 52: 1506-1513.
- Whipp, B. J. and Ward, S. A. (1998) Determinants and control of breathing during muscular exercise. *Br. J. Sports Med.* 32: 199-211.
- Wildenthal, K., Mierzwia, D. S., Skinner, N. S., and Mitchell, J. H. (1968) Potassium-induced cardiovascular and ventilatory reflexes from the dog hindlimb. *Am. J. Physiol.* 215: 542-548.
- Wilson, L. B., Wall, P. T., Matsukawa, K., and Mitchell, J. H. (1992) Effect of spinal microinjections of an antagonist to substance P or somatostatin on the exercise pressor reflex. *Circul. Res.* 70: 213-222.
- 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.
- Zuntz, N. und Geppert, J. (1888) *Über die Regulation der Atmung*. *Arch. Ges. Physiol.* 42: 189-245.

(平成11年 6 月 2 日受付)
(平成11年 7 月17日受理)