

# 家兎における急性非呼吸性アシドーシス時の 横隔神経活動

新潟大学医学部生理学第二教室（主任：本間信治教授）

安 達 智恵子

Studies on Phrenic Nerve Activity during Acute Non-Respiratory  
Acidosis in the Rabbit

Chieko ADACHI

*Department of Physiology, Niigata University School of Medicine*  
(Director: Prof. Shinji HOMMA)

In urethane anesthetized rabbits, arterial hydrogen ion concentration ( $[H^+]_a$ ) was altered by slow intravenous injection of 0.3 N HCl under the clamp of  $CO_2$  concentration in end-expiratory air ( $F_{ECO_2}$ ). Central respiratory activity of these preparations was monitored through phrenic nerve discharge. Under vagotomy and peripheral chemodenervation,  $[H^+]_a$  increase above normal induced the fall of respiratory frequency. This fall was manifested by the prolongation in expiratory duration ( $T_E$ ) but not by the prolongation in inspiratory duration ( $T_I$ ). Contrary, the phrenic discharge height ( $A$ ; correspond to tidal volume,  $V_T$ ) increased gradually.

These results seem to suggest that in acute non-respiratory acidosis the central chemoreceptors play respiratory compensation not through the control of respiratory frequency but through the control of  $V_T$ . Therefore, regulations of respiratory frequency and  $V_T$  may take place at different regions in the central nervous system. It may be speculated that respiratory frequency-related chemoreceptor is located deep in the brain which is affected by arterial blood, while  $V_T$  related-chemoreceptor is located on the surface of the brain which is affected by cerebro-spinal fluid (CSF) because response time lag was recognized in respiratory frequency and  $V_T$ . With vagotomy and intact peripheral chemoreceptors, respiratory frequencies remained at control value with constant  $T_I$  and  $T_E$  during the increase in  $[H^+]_a$ . However, after starting acid injection, magnitude of phrenic discharge activity increased rapidly and reached the peak in about 20 min. Therefore, peripheral chemoreceptors, recovered respiratory frequency to the control level and increased the  $V_T$  simultaneously. It is concluded that

Reprint requests to: Chieko ADACHI,  
Department of Physiology, Niigata  
University School of Medicine, Niigata  
City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通り1番町  
新潟大学医学部第二生理学教室

安達智恵子

in acute non-respiratory acidosis the peripheral chemoreceptors play more urgent, important and essential role for respiratory compensation than the central chemoreceptors do.

Key words: rabbit, non-respiratory acute acidosis, arterial hydrogen ion concentration, phrenic nerve activity,  $F_E\text{CO}_2$  clamp, central and peripheral chemoreceptors.

ウサギ, 非呼吸性急性アシドーシス, 動脈血水素イオン濃度, 横隔神経活動, 終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度固定, 中枢ならびに末梢化学受容器.

## I. はじめに

急性非呼吸性アシドーシスでは、血漿重炭酸イオン濃度 ( $[\text{HCO}_3^-]$ ) の減少による pH の低下が換気量の増大とそれに伴う動脈血  $\text{CO}_2$  分圧 ( $\text{PaCO}_2$ ) の低下をもたらすアシドーシスを緩和させることがよく知られている。この換気量の増大は、 $\text{H}^+$  による末梢化学受容器と(あるいは)中枢化学受容器(中枢化学感受領域)の刺激が内在性呼吸中枢活動を駆動し、更に肺迷走神経を介する呼吸切り換え反射を促進させることによりもたらされるものと考えられている。しかし、これら補償機構に関連する各装置の機能分担については必ずしも解明されていない。

例えば、頸動脈小体や大動脈小体といった末梢化学受容器の切除によりアシドーシス時の補償的過換気が消失するという観察から、 $\text{H}^+$  の呼吸促進作用はすべて末梢化学受容器を通して現われるとする説<sup>1)~4)</sup>がある。他方、末梢化学受容器切除後もアシドーシスは換気を刺激するという観察から、これは中枢化学受容器を介するもので末梢化学受容器は関与しないかあるいは大きな役割を演じないとする説もある<sup>5)~8)</sup>。

また迷走神経を介する肺伸展受容器の関与については、一般に迷走神経フィードバック調節がない場合呼吸頻度はほとんど固定されてしまい化学刺激の影響は受けないと考えられている<sup>9)~13)</sup>。しかし、迷走神経切除後の肺  $\text{CO}_2$  分圧上昇が有意な呼吸頻度増加効果をもたらすという主張<sup>14)~17)</sup>や、反対に迷走神経切除後の  $\text{CO}_2$  吸入が逆説的呼吸頻度減少効果をもたらすという報告もある<sup>18)~19)</sup>。化学刺激に対する肺迷走神経の役割に関する解釈もこのように一致していないうえに  $\text{CO}_2$  刺激下で行なわれたものが多く、非呼吸性アシドーシスでの解析はきわめて少ない<sup>13)</sup>。

前述の中枢化学受容器についてもその機能や所在に関

していくつかの異なる見解が示されている。従来、中枢化学受容器は延髄腹側表層部にあって脳脊髄液 (Cerebro Spinal Fluid, CSF)  $\text{H}^+$  の影響を受けて換気を調節しており、動脈血  $\text{H}^+$  の直接的影響は受けがたいと考えられていたが<sup>23)~26)</sup>、その後、この受容器は脳細胞外液 (Brain Extracellular Fluid, BECF) に接して存在し、脳細胞外液  $\text{H}^+$  や動脈血  $\text{H}^+$  の影響を受けて換気を刺激するという意見も示されてるようになった<sup>8)~24)~28)~40)</sup>。また、最近になって脳幹-脊髄標本の表面灌流実験から中枢には  $\text{H}^+$  と  $\text{CO}_2$  に独立した応答を示す二種類の化学受容器の存在が示唆された<sup>30)</sup>。

さて、非呼吸性アシドーシスにおける従来の呼吸の解析は、需要総換気量を指標としてなされたものが多く、一回換気量、呼吸頻度そして呼吸パターンにまで及ぶ解析例はほとんどない。そこで  $[\text{H}^+]_a$  変化に対する中枢化学受容器、末梢化学受容器、肺伸展受容器の換気調節への関与を確かめるため、家兎を用いて呼吸頻度、呼吸パターン、吸息活動の強さについて横隔神経活動をその指標として解析した。なお、一般に急性非呼吸性アシドーシスにおいては、呼吸性補償作用により呼気中への  $\text{CO}_2$  の洗い出しが促進され低炭酸状態になる。これが新たな呼吸刺激因子となり得ることが指摘されているので<sup>11)~18)~22)</sup>、この点を考慮に入れ、終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度 ( $F_E\text{CO}_2$ ) を一定にした群を中心にして研究をすすめた。

## II. 実験方法

### 〔動物〕

体重 2.2~3.5kg (平均 2.7kg) の家兎35匹 (♂: 27匹, ♀: 8匹) を用いた。

### 〔麻酔〕

25% ウレタンの腹腔内注射または筋肉注射により全身麻酔をした。通常ウレタン量を 1g/kg 体重としたが、例外的に5例では 1.5g/kg とした。切開部位に2%キ

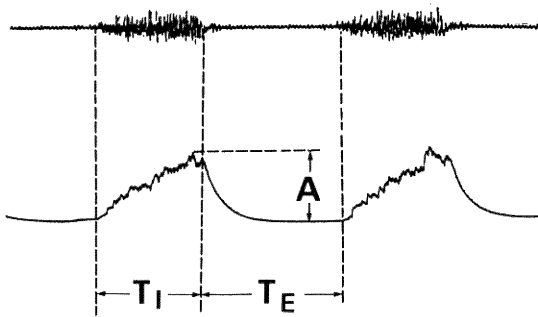


図1 吸息持続時間 ( $T_I$ ), 呼息持続時間 ( $T_E$ ), および吸息活動の強さ ( $A$ ) の測定

上段は横隔神経群発射活動の直接記録を示し, 下段はその平滑化記録を示す。

シロカインをあらかじめ皮下注射して局所麻酔を並行した。

#### 〔手術〕

麻酔薬注射30分後に動物を背位固定し, 気管カニューレを挿管した。次いで頸部迷走神経幹, 大動脈神経 (減圧神経), 頸動脈洞神経を左右両側露出し周囲の結合組織より剥離した。横隔神経は左側 C-5 root を剥離し, 出来るだけ末梢で切断した。大静脈並びに動脈ときに右総頸動脈を露出し各々に外径 1.35mm のプラスチックカテーテルを挿入した。肺迷走神経切除実験は頸部迷走神経幹の両側切除下で行なった。末梢化学受容器神経切除実験は頸動脈洞神経と大動脈神経 (減圧神経) の両側切除下で行なった。頸動脈洞神経は実体顕微鏡下で総頸動脈の内外頸動脈分岐部より注意深く剥離し同定して切除した。大動脈神経は肉眼的に同定して切除した。末梢化学受容器神経の切除が完全かどうかは  $N_2$  吸入による呼吸促進効果が手術後消失することをもって確かめた。

#### 〔呼吸活動の測定〕

一侧の横隔神経群発射活動を中枢呼吸活動の指標とした。横隔神経束をプラチナ双極電極上にのせ, 流動パラフィンプールに浸した。横隔神経群発射活動は生体用増幅器で増幅した直接活動と, 同時に RC 回路 (時定数 0.1 秒) を通して平滑化した活動をペーパーオシログラフで記録した (多用途監視記録装置 RM-150, 日本光電)。呼吸頻度 ( $f$ ) は一分間の横隔神経群発射回数とした。吸息持続時間 ( $T_I$ ) は平滑化記録の急速な増加から急速な減少の間の間隔とし, 呼息持続時間 ( $T_E$ ) は吸息相の終結と次の吸息相の開始の間の間隔とした (図1)。横隔神経活動の振幅 [ $A$ ; 平滑化記録の高さ…

一回換気量 ( $V_T$ ) に対応する] を吸息活動の強さの指標とした (図1)。

#### 〔呼吸の確保〕

自発呼吸下の動物 (24匹) ではポンプより流量計を介して気管カニューレ開口部に  $O_2$  または空気を流出させてこれを吸入させた。必要に応じて  $CO_2$  を加えた。ガラミン不動化動物 (11匹) では人工呼吸を行なった。人工呼吸器の深さと速さを各々約 30ml, 30回/分に設定し, 流量計を介して麻酔袋に貯めた  $O_2$  あるいは  $O_2 + CO_2$  を吸入させた。

#### 〔終末呼気 $CO_2$ 濃度 ( $F_ECO_2$ ) の測定と固定〕

$F_ECO_2$  の測定は赤外線連続  $CO_2$  分析装置 (カプノグラフ・小動物用, ゴダルト社) で行なった。T型気管カニューレの一侧より呼吸気の一部 (150ml/分) を連続的に吸引して  $CO_2$  を分析した。HCl 注入に伴う換気量の増加により  $CO_2$  レベルの低下が認められる場合は吸入気に適宜  $CO_2$  を手動的に混入させた。このようにして  $F_ECO_2$  レベルを約 5% に維持したが何例かでは酸注入前レベルに維持した。

#### 〔血液ガス並びに pH の測定〕

$PaO_2$  と  $PaCO_2$  そして pH の測定は生理用血液ガス分析装置 (I.L. メーター Model 113, I.L. 社) で行なった。右総頸動脈または左大腿動脈に挿入したカテーテルより内壁をヘパリンで被覆した注射筒に採血した。動脈血は原則として HCl 注入前に 2 回, 注入中は 10 分ごとに 6 回, 各々 2ml ずつ採取して直ちに  $PO_2$ ,  $PCO_2$ , pH について分析した。動脈血水素イオン濃度 ( $[H^+]$ ) a) は「酸塩基平衡の基礎」(斎藤幸一郎 著, 朝倉書店, 1972) 巻末付表 1 を用いて pH 値より求めた。

#### 〔塩酸の注入〕

HCl の注入はペリスタルチックポンプ (ハーバード社) を用いて行なった。左大腿静脈に挿入したポリエチレンカテーテルをポンプを介して 0.3N HCl ( $NaHCO_3$  free Ringer-Locke 液に HCl を混じて作製) の入ったイルリガトル瓶と接続した。HCl を 1ml/分の速度で 60 分間連続注入 (18mEq) して急性の非呼吸性 (代謝性) アシドーシスを引き起こした。

#### 〔血圧の監視〕

左大腿動脈または右総頸動脈に挿入したポリエチレンカテーテルにヘパリンを加えた Ringer-Locke 液を満たし, 血圧用トランスジューサー (東洋ボールドウィン) に接続し電気血圧計 (MP-3A, 日本光電) で増幅してペーパーオシログラフで記録した。

### 【体温の維持】

直腸温度はサーミスター温度測定装置で連続的に監視した。電子冷熱装置 (Model TE-18, シヤープ) で加温した温水を真鍮製容器内に循環させこれを動物の背部に敷き体温を約 37℃ に保った。必要に応じて赤外線ランプによる腹部加温を併用した。

## III. 実験結果

### 1. HCl 注入に伴う動脈血 $[H^+]$ 変化

酸注入前の  $[H^+]_a$  は  $40.4 \pm 6.2$  nM (mean  $\pm$  SD... 以下同じ,  $n=34$ ) であった。0.3N HCl を 1ml/分の速度で大腿静脈より注入すると  $[H^+]_a$  はほぼ直線的に上昇した。注入酸量と  $[H^+]_a$  との関係を図 2 に示した。末梢求心性神経 intact  $\cdot$   $FeCO_2$  非固定群に於ける HCl- $[H^+]_a$  関係は図 2-A に示した。4 例 (ウレタン 1.0g/kg) では  $[H^+]_a$  の上昇率が低く押えられており、酸注入開始 50 分後における平均  $[H^+]_a$  は  $66.5 \pm 12.3$  nM であった。一方、破線で示される 2 例 (ウレタン 1.5g/kg) では  $[H^+]_a$  の上昇率が高く酸注入開始 50 分後には平均 164.5 nM に達した。この 2 例では A の増大並びに f の増加が前の 4 例に比して小さく、麻酔が深い為に呼吸性補償機能が低下して血漿  $[HCO_3^-]$  の低下に  $CO_2$  の蓄積効果が重畳したため  $[H^+]_a$  が急上昇したものと思われる。末梢求心性神経 intact  $\cdot$   $FeCO_2$  固定群 (図 2-B) では酸注入開始 50 分後の平均  $[H^+]_a$  は  $105.8 \pm 23.3$  nM ( $n=4$ ) であった。 $CO_2$  非固定群と固定群に於ける酸注入開始 50 分後の平均  $[H^+]_a$  は各々 66.5 nM と 105.8 nM であるからその差 39.3 nM は呼吸性補償作用による  $CO_2$  の洗い出し効果とみなすことができよう。迷走神経切除  $\cdot$   $FeCO_2$  固定群の酸注入開始 50 分後の平均  $[H^+]_a$  は  $101.3 \pm 11.9$  nM ( $n=4$ ) であった (図 2-C)。迷走神経と末梢化学受容器神経の両者を切除した  $FeCO_2$  固定群では酸注入開始 50 分後の  $[H^+]_a$  が  $131.8 \pm 17.2$  nM ( $n=4$ ) であって図 2-A の深麻酔例に次ぐ高値を示した (図 2-D)。

### 2. 動脈血 $[H^+]$ と呼吸頻度 $\cdot$ f ( $\text{min}^{-1}$ ) との関係

$[H^+]_a$  と f との関係を図 3 に示した。末梢求心性神経 intact  $\cdot$   $FeCO_2$  非固定群 (図 3-A) では  $[H^+]_a$  の上昇に伴っては f は急激に増加した。 $[H^+]_a$  と f との関係は 40 nM で  $56 \pm 4.2$  ( $n=4$ )、50 nM で  $66 \pm 4.7$ 、60 nM で  $77 \pm 7.1$  とほぼ直線的であった。このうち 3 例の平均  $PaCO_2$  値は酸注入前の 35.5 torr から 100 nM の 23.0 torr へと双曲線的に減少した。図示していない

がウレタン麻酔量が 1.5g/kg と多かった 2 例では f の増加が小さく抑えられた。 $FeCO_2$  を約 5% に固定して二次的  $CO_2$  動揺による影響を除外した例を図 3-B, C, D に示した。末梢求心性神経 intact 群 (図 3-B) では、 $[H^+]_a$  上昇に伴い f は酸注入前の  $51 \pm 3.7$  から直線的に増加し、65 nM では  $64 \pm 1.6$  に達した。しかしこの付近で直線は折れ曲がり、100 nM では  $65 \pm 2.8$ 、150 nM では  $68 \pm 3.9$  とその増加がわずかなるかあるいは消失して平坦化した。迷走神経をあらかじめ切除しておいた場合 (図 3-C) は、intact の例にみられた f の顕著な初期増は見られず 50 nM で  $47 \pm 5.2$ 、100 nM で  $51 \pm 5.7$ 、150 nM で  $48 \pm 5.7$  と  $[H^+]_a$  変化にかかわりなくほぼ一定値を示した。迷走神経に加えて末梢化学受容器神経をも切除しておいた D 群では酸注入前の f 及び  $PaCO_2$  値にばらつきがあるが、 $[H^+]_a$  の上昇につれて f が逆説的に漸減するのが認められた (図 3-D)。 $[H^+]_a$  と f との関係は 50 nM で  $42 \pm 4.8$  ( $n=5$ )、100 nM で  $34 \pm 4.0$ 、120 nM で  $30 \pm 6.9$  とおおむね指数関数的減少を示した。

### 3. 動脈血 $[H^+]$ と呼吸パターン ( $T_i$ , $T_E$ ) との関係

末梢求心性神経 intact における酸注入前の  $T_i$ ,  $T_E$  はいずれも約 400~700 msec の間にあり、両者は通常大体同じ値を示した。 $[H^+]_a$  と  $T_i$ ,  $T_E$  の関係を描記したものが図 4 である。末梢求心性神経 intact  $\cdot$   $FeCO_2$  非固定群においては  $[H^+]_a$  上昇に伴って  $T_i$ ,  $T_E$  両者が急速に短縮するのが認められた (図 4-A)。この群に於ける  $[H^+]_a$  と  $T_i$ ,  $T_E$  の関係は各々次のようであった。酸注入前には  $T_i=550 \pm 63$  msec ( $n=4$ )、 $T_E=550 \pm 72$  msec ( $n=4$ )、50 nM で  $T_i=420 \pm 73$  msec、 $T_E=390 \pm 86$  msec、90 nM で  $T_i=350 \pm 45$  msec、 $T_E=240 \pm 65$  msec であった。 $FeCO_2$  固定群に於ける f の初期増も非固定群と同様に  $T_i$ ,  $T_E$  両者が各々酸注入前の  $T_i=520 \pm 64$  msec ( $n=4$ )、 $T_E=560 \pm 54$  msec ( $n=4$ ) から 65 nM での  $T_i=400 \pm 65$  msec、 $T_E=480 \pm 21$  msec と短縮することによりもたらされる。しかし、約 65 nM 付近から両者のこの短縮が鈍化あるいは消失して (図 4-B) 結果的に呼吸頻度曲線が平坦化した (図 3-B)。迷走神経切除  $\cdot$   $FeCO_2$  固定群では  $T_i$ ,  $T_E$  共に  $[H^+]_a$  変化にはほとんど影響されず各々酸注入前には  $T_i=540 \pm 50$  msec ( $n=4$ )、 $T_E=640 \pm 71$  msec ( $n=4$ ) であったものが 100 nM にいたっても  $T_i=540 \pm 41$  msec、 $T_E=660 \pm 59$  msec とほぼ等しい値を示した (図 4-C)。迷走神経ならびに末梢化学受容器神経を切除し、かつ  $FeCO_2$  を固

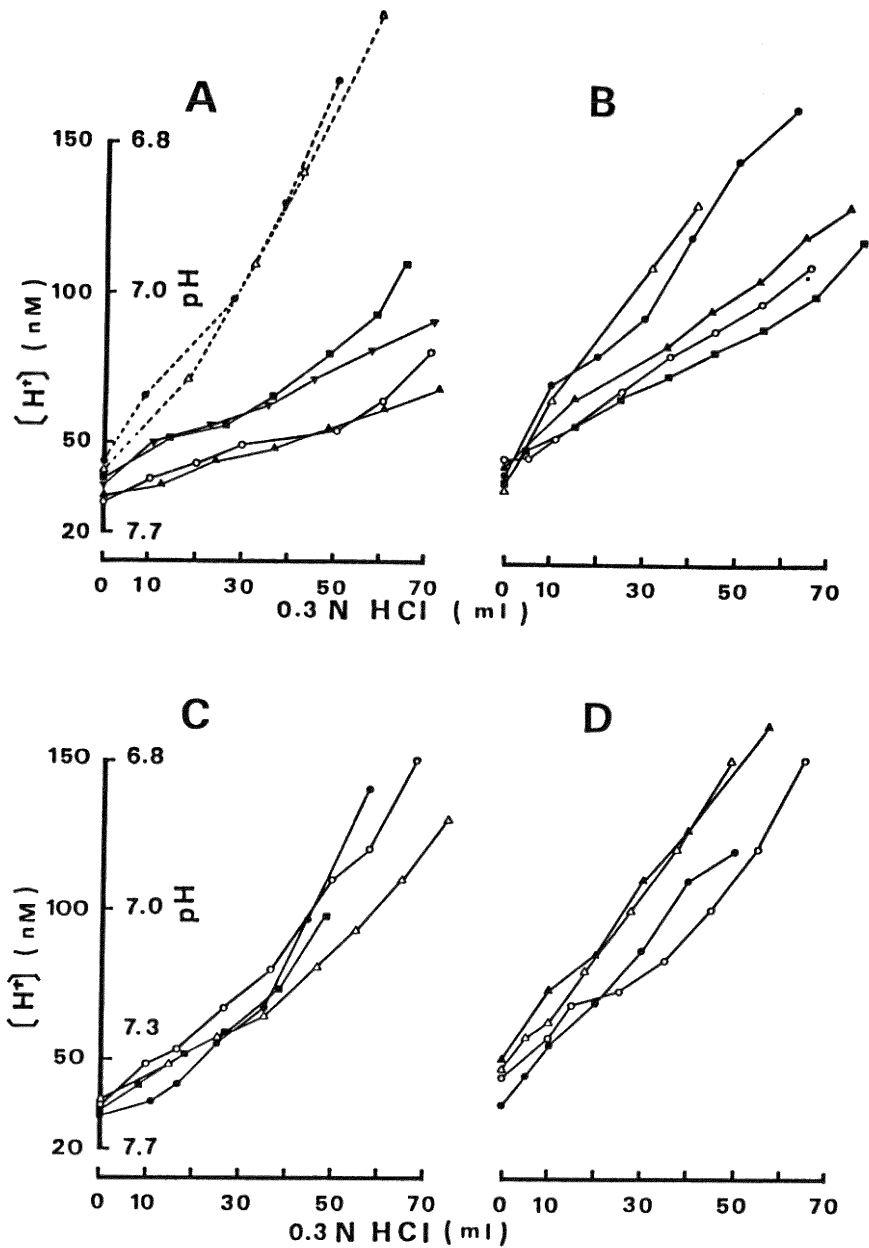


図2 0.3 N HCl の静脈内注入による動脈血  $[H^+]$  の変化  
横軸; 注入 HCl 量, 縦軸;  $[H^+]$  a と pH, ○, ●, △, ▲, ▼, ■で示された線は各個体の変化である。

A;  $FeCO_2$  非固定群 (空気吸入)

迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸

破線…深麻酔 (ウレタン 1.5g/kg)

B-D;  $FeCO_2$  固定群 ( $O_2$ ,  $CO_2$  混合ガス吸入)

B; 迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸

C; 迷走神経切除群…■; ガラミン不動化・人工呼吸, 他は自発呼吸

D; 迷走神経・末梢化学受容器神経切除群…○; 自発呼吸, 他は不動化・人工呼吸

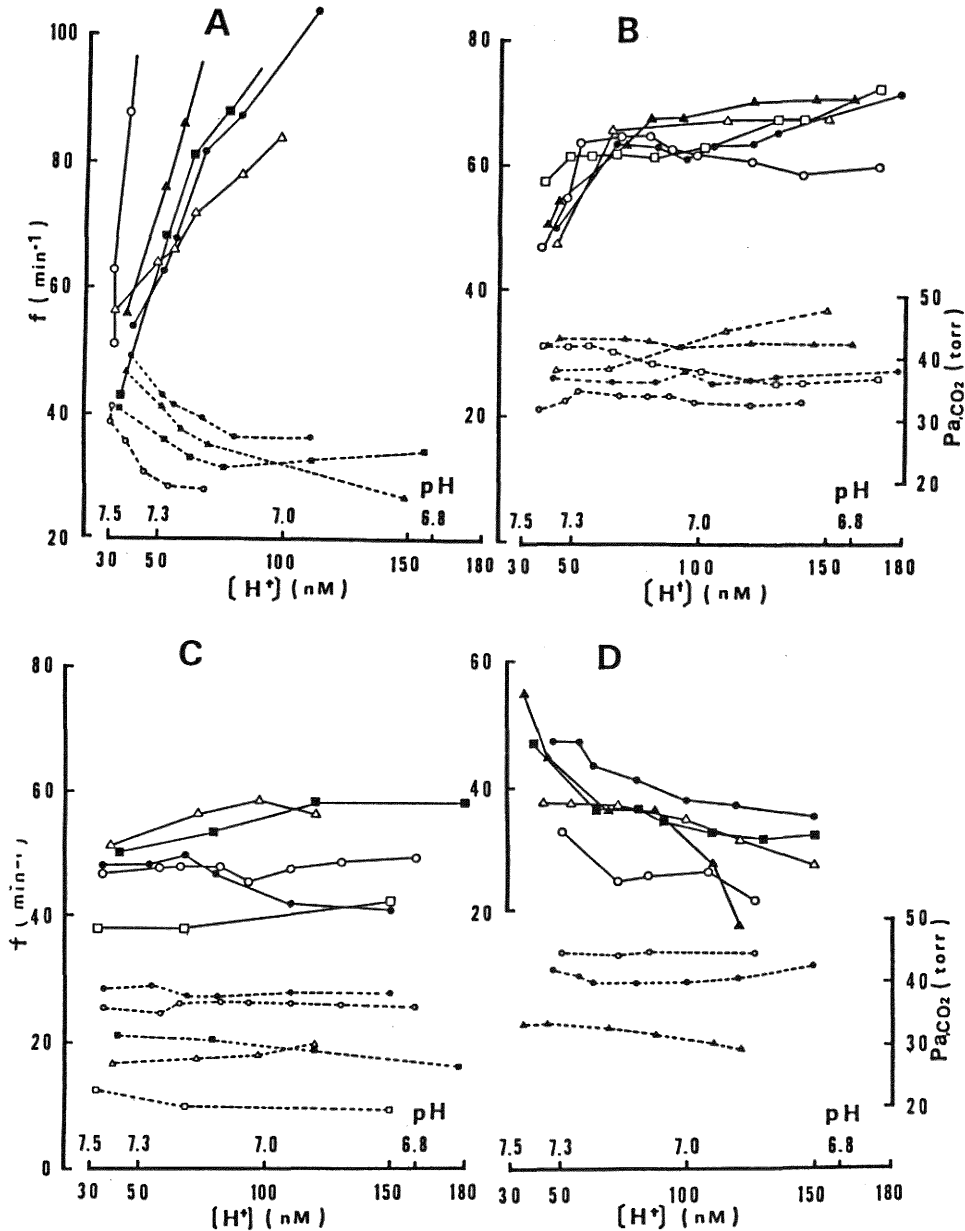


図3 動脈血  $[H^+]$  上昇に対する呼吸頻度  $f$  (実線) と  $PaCO_2$  (点線) の変化  
横軸:  $[H^+]$  a と pH, 縦軸: 呼吸頻度  $f$  (左),  $PaCO_2$  (右)  
 $f$  と  $PaCO_2$  のマーク (○, ●, △, ▲, □, ■) は各個体に対応している。

- A;  $F_E CO_2$  非固定群 (空気吸入)  
迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸  
B-D;  $F_E CO_2$  固定群 ( $O_2$ ,  $CO_2$  混合ガス吸入)  
B; 迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸  
C; 迷走神経切除群…○, ●; 自発呼吸, 他は不動化・人工呼吸  
D; 迷走神経・末梢化学受容器神経切除群…●; 自発呼吸, 他は不動化・人工呼吸

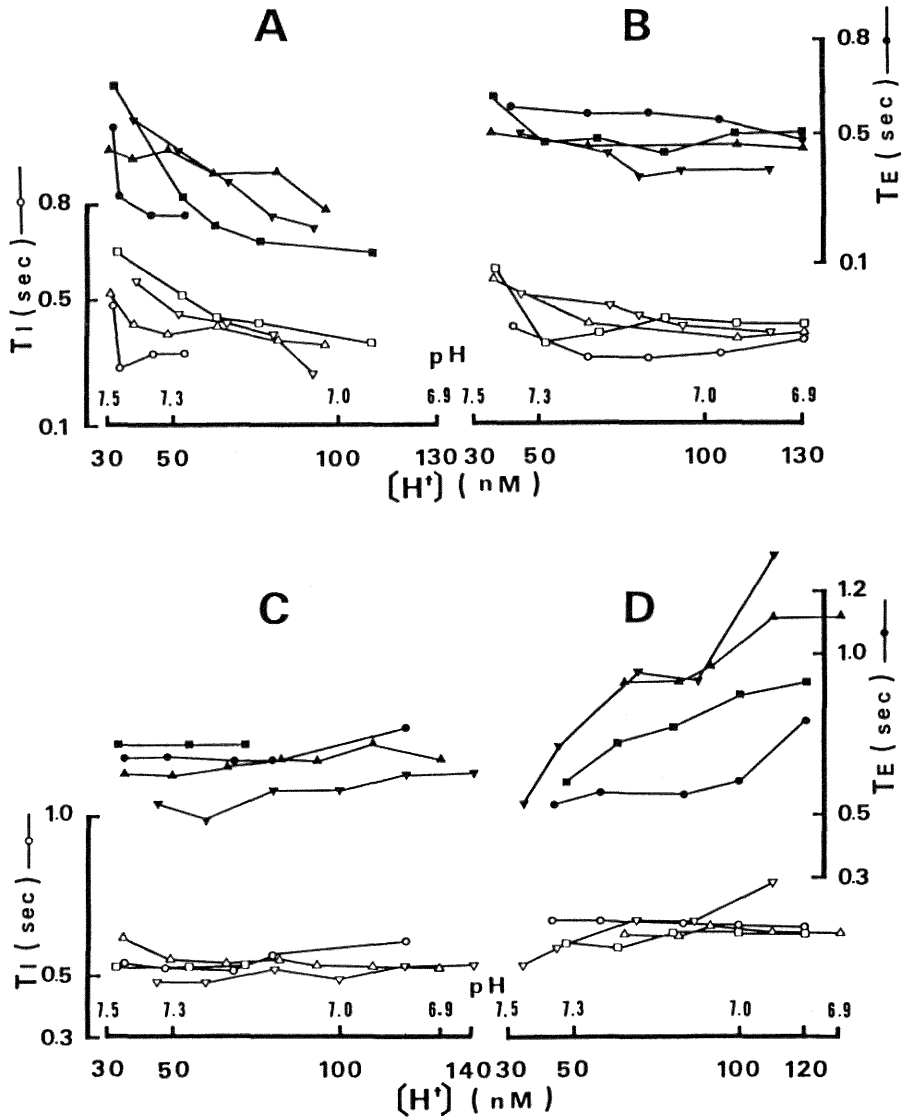


図4 動脈血  $[H^+]$  上昇に対する吸息持続時間 ( $T_I$ ), 呼吸持続時間 ( $T_E$ ) の変化  
横軸;  $[H^+]$  a と pH, 縦軸; 持続時間,  $T_E$  軸 (右) は  $T_I$  軸 (左) より 0.5 秒上方に移動してある. Open Mark は  $T_I$  に, Closed Mark は  $T_E$  に対応する.

A;  $F_E CO_2$  非固定群 (空気吸入)

迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸

B-D;  $F_E CO_2$  固定群 ( $O_2$ ,  $CO_2$  混合ガス吸入)

B; 迷走神経・末梢化学受容器神経無傷群…自発呼吸

C; 迷走神経切除群…○, △; 自発呼吸, 他は不動化・人工呼吸

D; 迷走神経・末梢化学受容器神経切除群…○; 自発呼吸, 他は不動化・人工呼吸

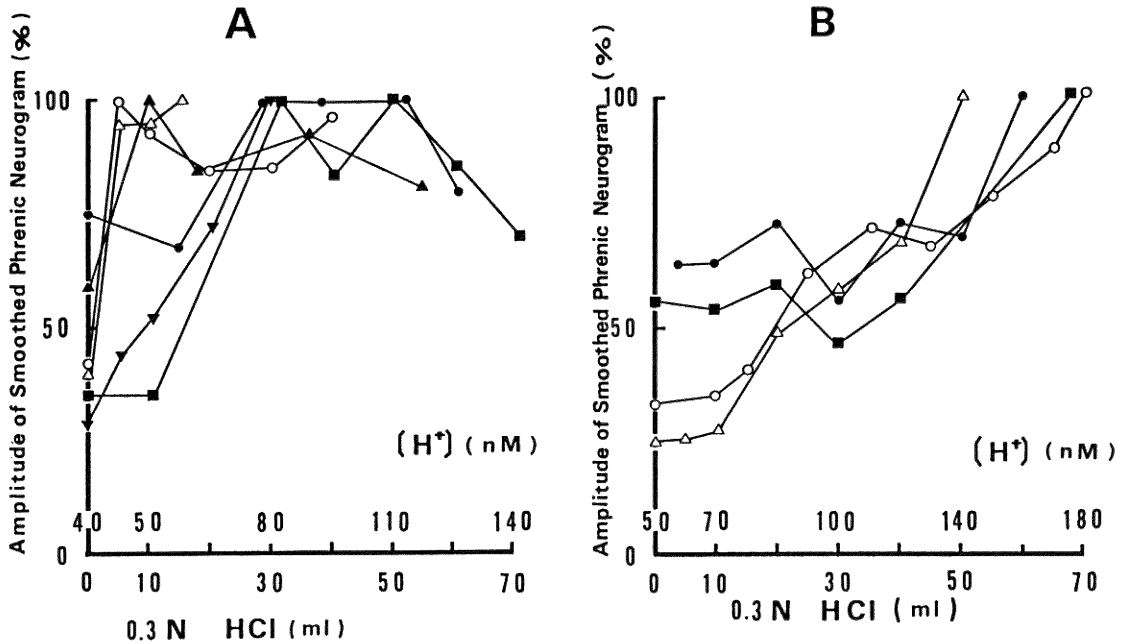


図 5 注入 HCl 量に対する横隔神経活動の振幅 (A) の変化  
横軸；注入酸量と  $[H^+]_a$ ，縦軸；横隔神経活動の振幅 (最大振幅を 100% とした場合のパーセント変化)，○，●，△，▲，■で示された線は各個体をあらわす。

A； $F_E CO_2$  固定，迷走神経切除群…△；自発呼吸，他は不動化・人工呼吸。

B； $F_E CO_2$  固定，迷走神経・末梢化学受容器神経切除群…○；自発呼吸，他は不動化・人工呼吸。

定した群では  $[H^+]_a$  上昇と共に  $T_E$  が顕著に延長した。 $T_E$  値は酸注入前には  $640 \pm 157 \text{ msec}$  ( $n = 4$ ) であったが， $100 \text{ nM}$  では  $910 \pm 199 \text{ msec}$  と延長した。 $T_I$  は  $T_E$  に比してかなり安定で酸注入前には  $630 \pm 29 \text{ msec}$  ( $n = 4$ ) であり， $100 \text{ nM}$  でも  $650 \pm 12 \text{ msec}$  を示した。ただ，わずかな延長効果が 1 例で認められた (図 4-D)。したがって図 3-D に見られる  $f$  減少効果は主として  $T_E$  の延長に依存しているといえよう。

#### 4. 動脈血 $[H^+]$ と吸息活動の強さ (A) との関係

$F_E CO_2$  固定群の  $[H^+]_a$  上昇に対する A の変化を測定した。迷走神経切除群と迷走神経並びに末梢化学受容器神経の両者を切除した群とについて横隔神経活動平滑化記録の最大振幅を 100%，呼吸位 0% として各吸息期の振幅を% に換算して描記した (図 5-A, B)。迷走神経切除・末梢化学受容器神経 intact 群では酸注入開始直後より振幅が顕著に増大し始め速いもので 5 分，平均

$20 \pm 10.5$  分 ( $n = 5$ ) で最大値に達した (図 5-A)。このとき  $[H^+]_a$  は約  $77 \text{ nM}$  であった。最大振幅は  $[H^+]_a$  が  $70 \sim 120 \text{ nM}$  に達するまで維持されその後次第に減弱する傾向にあった。迷走神経と末梢化学受容器神経を切除した群では，横隔神経活動の振幅が増大し始めるのは酸注入開始後約 10 分からであるが，最大振幅に達するのは  $62 \pm 7.8$  分 ( $n = 4$ ) 後であった (図 5-B)。このとき  $[H^+]_a$  は約  $150 \text{ nM}$  であった。末梢化学受容器神経 intact の例に比してゆっくりと増大しかつ最大振幅に達するまでの時間遅れが顕著であった。なお，酸注入停止後 4 例中 3 例は A が減少してゆきまもなく死亡した。1 例は増減を繰り返したが， $\text{pH } 6.9$  前後に得られた値以上にならなかった。

A と  $f$  の応答を比較しやすくするため，末梢求心神経切除群における呼吸数に関しても酸注入前の値を 100% として注入時の変化を% に換算し，A と  $f$  の変化について visual best fit line を描記した (図 6)。動脈血  $\text{pH}$



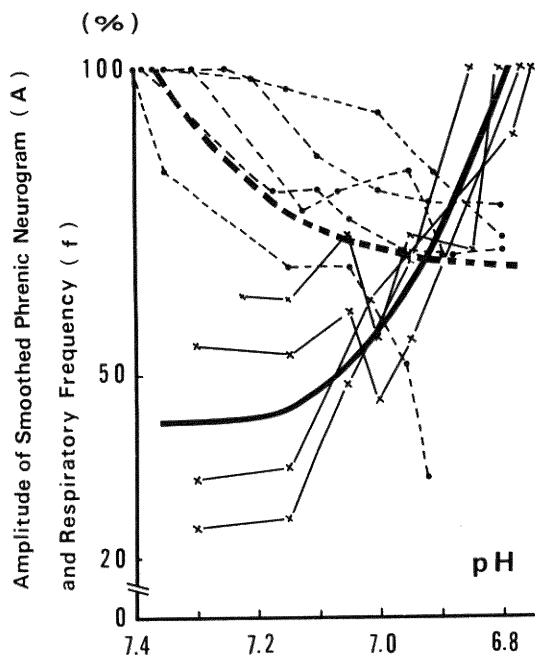


図6 動脈血 pH 低下にともなう横隔神経活動の変化

横軸：動脈血 pH、縦軸：横隔神経活動の振幅（最大振幅を100%とした場合のパーセント変化：実線）と呼吸頻度（正常値を100%とした場合のパーセント変化：破線）実線、破線共に太い線は各個体の変化をまとめてひいた visual best fit line を表す。

の低下に対する呼吸応答はAとfとでかなり異なり、各々おおむね指数関数的増大と減少を示した。また、正常値から偏位し始めるのもAでは前述のように酸注入開始後約10分で、pH 約7.2以下であるのに対してfは酸注入開始直後ないし数分でpHも約7.3前後であった。

#### 5. 動脈血 $[H^+]_a$ 上昇の循環系への影響

$FeCO_2$  固定群について  $[H^+]_a$  上昇が血圧、心拍数に及ぼす影響を調べた。酸注入前の収縮期血圧は  $123 \pm 18$  mmHg ( $n=6$ ) であったが、 $[H^+]_a$  が約 100 nM の時  $134 \pm 21$  mmHg とわずかに上昇した。例外的にアシドーシスの進行と共にゆっくり上昇と下降を繰り返すパターンが見られた。迷走神経と末梢化学受容器神経との両者を切除した例では酸注入前に  $150 \pm 22$  mmHg ( $n=4$ ) であった収縮期血圧が注入初期に上昇し始め、 $[H^+]_a$  が 60~90 nM でピークに達し ( $173 \pm 24$  mmHg)、その後徐々に低下し 120 nM では  $139 \pm 42$  mmHg を示した。このような血圧変動は収縮期血圧のみならず拡張

期血圧も同様であった。心拍数に関しては両群とも  $[H^+]_a$  の上昇に伴いほぼ双曲線的に減少して徐脈が生じた。

#### IV. 考 察

##### 〔注入酸量と動脈血・脳脊髄液・脳細胞外液 $[H^+]_a$ との関係〕

0.3N HCl の連続的静注により  $[H^+]_a$  が上昇する。末梢求心性神経 intact・ $FeCO_2$  非固定群では注入酸量に対する  $[H^+]_a$  の上昇率は小さい (0.51 nM/ml HCl)。これは図 3-A の  $[H^+]_a$ - $CO_2$  曲線から推察されるように呼気中への  $CO_2$  排出量の増加が  $PaCO_2$  を低下させ血漿  $HCO_3^-$  の減少を最小にいくと、結果的に  $[H^+]_a$  の上昇を小さく押えているからであろう。ただし、麻酔量が 1.5 g/kg と多かった2例では通常麻酔量 (1.0 g/kg) の4例に比して注入酸量に対する  $[H^+]_a$  の上昇率が顕著に高く (2.46 nM/ml HCl)、麻酔深度が非呼吸性アシドーシスに於ける呼吸性補償作用に大きな影響を与えることがわかる。 $FeCO_2$  固定群 (図 2-B, C, D) の注入酸量 1 ml 当たりの平均  $[H^+]_a$  上昇率は各々 1.3 nM, 1.4 nM, 1.8 nM である。D群でやや高値を示しているが主に  $CO_2$  の蓄積に由来するものと思われる。

$[H^+]_a$  変化は同時に CSF や BECF の  $[H^+]$  に影響を及ぼしていると考えられるので本実験では直接測定していないが、これらについて考察した。Mitchell ら<sup>2)</sup> は、末梢化学受容器を摘出した無麻酔イスに  $NH_4Cl$  や  $NaHCO_3$  を投与すると動脈血 pH が 7.3~7.5 の範囲内では CSF pH は変化しないが、7.3 以下になると CSF pH が低下すると報告している。また、Steinbrook ら<sup>9)</sup> は覚醒ヤギに HCl を静注すると動脈血 pH が 7.42 から 7.28 へと有意に低下するのに対して、CSF pH はほとんど変動せずこの傾向は頸動脈小体を切除した例でも同様であることを示した。これらの報告は CSF  $[H^+]$  が動脈血  $[H^+]$  とはかなり独立性を有しておりかつ安定であることを示しているが、また同時にアシドーシスの進行あるいは時間経過と共にその影響を受ける可能性をも示唆している。これらの報告をもとに本実験に於ける CSF  $[H^+]$  の様子を推測すると、 $[H^+]_a$  が 70 nM 前後 (pH  $\approx$  7.2) の中程度のアシドーシスでは  $[H^+]$  は多分血液-CSF 関門に拒まれ CSF 中には移行できないか移行したとしてもわずかであるため正常値からあまりはずれていないが、100 nM 前後 (pH  $\approx$  7.0) の強いアシドーシスに至ると血液-CSF 間における  $H^+$  の電気化学的勾配の上昇と時間因子により  $H^+$  が血液から CSF 中へと移動し、CSF  $[H^+]$  を高める可能性が

想定される。

$[H^+]_a$  と脳細胞外液 (BECF)  $[H^+]$  との関連性については BECF  $[H^+]$  の測定法が確立していないことにもより見解が別れている。Fencl ら<sup>6)</sup> と Pappenheimer ら<sup>28)</sup> は無麻酔ヤギを用いて慢性代謝性アシドーシスとアルカローシス時の  $CO_2$  応答実験を行ない、BECF  $[H^+]$  は動脈血より CSF のそれに近いことを観察した。反対に、Donald と Willian<sup>23)</sup> は麻酔ウサギに HCl または  $NaHCO_3$  を静注して血液酸塩基平衡の変化はすみやかに BECF に反映するが、BECF と CSF との間には  $[H^+]$  と  $[HCO_3^-]$  に差があるという結果を得た。Teppema, Vis Evers と Folgering<sup>24)</sup>, Ahmad と Loeschke<sup>25)</sup>, Eldridge ら<sup>26)</sup>, Kiley ら<sup>8)</sup> はそれぞれネコの延髄表面に置いた flat pH 電極が肺の  $PCO_2$  の変化に数秒で応答し始め数10秒～数分間で完全に平衡に達するのを見出した。Cragg ら<sup>27)</sup> の麻酔ネコを用いた実験によれば延髄腹側の BECF pH は  $PaCO_2$  の変化に4秒の潜時で応答するが、乳酸の静注によっては影響されないということである。このように  $[H^+]_a$  と BECF  $[H^+]$  との関係については  $PaCO_2$  を変化させた場合の結果はいずれも一致しており速やかに BECF  $[H^+]$  に反映されるが、酸やアルカリの静注による一次的  $[H^+]$  変化により得られた結果は必ずしも一致していない。これに関連して著者は頸動脈血と頸静脈血の同時分析を行った。その結果、酸注入にともなう静脈血 pH の低下の割合は動脈血 pH のそれに比して小さいことが認められた。このことは動脈血から脳細胞外液中に  $H^+$  が移動している可能性を示唆するものである。血液と CSF の場合と同様に血液と BECF においても両者の間に  $H^+$  の電気化学的勾配が生じ、アシドーシスの進行と共に一部の  $H^+$  は脳毛細血管から直接 BECF 中へ漏出し、また、一部は両者間の  $H^+$  の電気化学的勾配の増大による血液-脳関門を介する  $H^+$  の移動の促進により BECF  $[H^+]$  をも上昇させる可能性を示している。また、血管との距離を考慮に入ると BECF の方が CSF より血液組成の変化の影響を早く受けることが想定される。

#### 〔動脈血 $[H^+]$ と横隔神経活動に対する中枢並びに末梢受容器の役割〕

##### (1) 中枢化学受容器の役割

$FeCO_2$  固定・末梢求心性神経切除例に見られる呼吸応答は中枢化学受容器を介する一次的  $H^+$  刺激効果とみなすことができる。図 3-D、図 6 と図 4-D から中枢化学受容器が  $[H^+]_a$  の影響を受け、内在性呼吸頻度調節機構に作用して  $T_E$  を延長させ、吸息活動の発生

を順次遅らせて  $f$  を減少させることが想定される。この  $f$  の減少は HCl 注入直後から顕著に現われる。しかし  $[H^+]_a$ -A 曲線の傾斜は図 5-B、図 6 に示されるように酸注入初期 (50~100nM) にはなだからで、強度のアシドーシス (約 100~160nM) に至って急峻になっており中枢化学受容器を介する  $V_T$  調節作用が初めは徐々に、遅れて強く行なわれることを示している。このような  $f$  と  $V_T$  に関する応答時間のずれは、 $f$  調節機構と  $V_T$  調節機構とが必ずしも同一でないことを意味している。同様な考え方は、Schlaefke<sup>29)</sup>, Ahmad と Loeschke<sup>25)</sup>, Harada ら<sup>30)</sup> により示されている。内在性  $f$  調節機構を駆動する中枢化学受容器は例えば動脈血または BECF に接触して (8) 24) 26) -28) 40) 比較的速やかに  $[H^+]_a$  変化の影響を受けるが、内在性  $V_T$  調節機構を駆動する中枢化学受容器は例えば脳表層部にあって<sup>25) 31) -36)</sup> CSF  $[H^+]$  の影響を受けており  $PCO_2$  変化は受けやすいが、 $[H^+]_a$  の影響はすぐには受け難いかもしれない。また、これら末梢求心性神経切除例では  $[H^+]_a$  上昇に伴い  $f$  は漸減し、 $A$  は漸増していることから体液酸塩基平衡異常に対する呼吸性補償機能における中枢化学受容器の意義は、基本的には  $f$  の調節ではなく  $V_T$  の調節にあるものと思われる。

##### (2) 肺迷走神経の役割

末梢求心性神経 intact・ $FeCO_2$  固定群 (図 3-B と図 4-B) では、初め  $T_I$ ,  $T_E$  が共に短縮して  $f$  が直線的に増加する。これは  $[H^+]_a$  の上昇にともない主に末梢化学受容器の駆動による  $V_T$  増大効果が肺迷走神経を介する Hering-Breuer reflex を強め、二次的に  $T_I$  を短縮させて  $f$  を増加させることによるものと考えられる。 $T_E$  は前に来る吸息時間に依存して<sup>12)</sup> あるいは末梢化学受容器を介する吸息活動の発生の促進<sup>39)</sup> により短縮する可能性が考えられる。初め急激な増加を示した  $f$  は、しかし、 $[H^+]_a$  約 65nM ( $pH \approx 7.2$ ) で増加が止みほぼ一定値を維持するようになる。このとき  $T_I$ ,  $T_E$  のそれ以上の短縮も消失する。これは多分  $V_T$  の大きさが飽和状態に達したために、Hering-Breuer reflex による  $f$  増加作用も飽和状態に達し呼吸曲線も平坦になるのであろう。迷走神経の切除 (図 3-C と図 4-C) により  $[H^+]_a$  上昇がもたらした初期的  $T_I$ ,  $T_E$  の短縮並びに  $f$  の増加は認められなくなり  $f$  は酸注入前の数を維持するようになることから、肺伸展受容器を介する Hering-Breuer reflex の増強が非呼吸性アシドーシスにおける呼吸性補償機能上有効な役割を担っていると考えられる。肺迷走神経がない場合、 $f$  はほとんど固定さ

れてしまい化学的刺激による影響は受けないという報告がある。Euler ら<sup>11)</sup>、Clark と Euler<sup>12)</sup>、Grunstein ら<sup>37)</sup> は麻酔ネコを用いて  $\text{CO}_2$  に応答する  $f$  の増加が迷走神経機構に完全に依存していることを示した。また、Borison ら<sup>13)</sup> は無麻酔除脳ネコを用いて HCl の静注による呼吸応答を  $\text{CO}_2$  固定下で調べた。その結果、迷走神経の切除により  $V_T$  の増大傾向は変化しないが  $f$  の増加が失われることからやはり  $f$  増加作用はすべて迷走神経を介して現われるものと結論した。他方、Gautier<sup>14)</sup> は迷走神経切除・麻酔ウサギに高  $\text{CO}_2$  を吸収させると  $T_I$  が短縮して  $f$  を増加させることから、これを pneumotaxic center の働きによるものと推測した。Miserocchi<sup>16)</sup> も同様な報告をしている。しかし、Gautier らと反対の報告が Cohen<sup>18)</sup>、Kobayasi と Murata<sup>19)</sup> らによりなされている。Kobayasi らによれば迷走神経切除・浅麻酔ウサギに高  $\text{CO}_2$  を吸入させると  $T_E$  が延長して  $f$  が双曲線的に減少すること、深麻酔下あるいは除脳下ではこの曲線が丘型ないしは平坦型になるということである。浅麻酔下の Kobayasi らの  $\text{CO}_2$ - $f$  関係と著者の  $[\text{H}^+]$ - $f$  関係はよく似ているが、Kobayasi らの報告も含め以上の各報告では末梢化学受容器神経が intact なので  $\text{PaCO}_2$  あるいは  $[\text{H}^+]$ a の変化により時々刻々に変化する末梢化学受容器からの求心性情報を考慮に入れる必要があらう。除脳実験では上位脳からの入力、その他麻酔の深さ等にも注意をはらうべきであらう。

### (3) 末梢化学受容器の役割

迷走神経並びに末梢化学受容器神経切除・ $\text{FeCO}_2$  固定群 (図 3-D と図 4-D) では  $[\text{H}^+]$ a の上昇につれ  $T_I$  は一定であるが  $T_E$  が延長して行き結果的に  $f$  が減少する。末梢化学受容器神経が intact であれば  $T_E$  の延長は見られず従って  $f$  も酸注入前後で変化がない。しかし、横隔神経活動の振幅即ち  $V_T$  に関しては末梢化学受容器が無くてもアシドーシスの進行により初め徐々に、後は顕著に増大しており (図 5-B) 末梢化学受容器は  $V_T$  増大の発現を早めるのに役立っているものと考えられる。非呼吸性アシドーシスに於ける末梢化学受容器の役割については二つの相反する解釈があり、一つは呼吸性補償作用に対するその優位性を主張するもので次のような報告がある。

Winterstein と Gökhan<sup>1)</sup> は無麻酔イヌを用いて  $\text{NH}_4\text{-Cl}$  アシドーシスにおける呼吸応答を分時換気量を指標として調べ、末梢化学受容器神経の切除によりアシドーシスによる呼吸促進効果が消失しむしろ抑制に転ず

ることを示し、 $\text{H}^+$  の呼吸促進作用はすべて末梢化学受容器を介して現われると結論した。また、Mitchell ら<sup>2)</sup> は無麻酔イヌに  $\text{NH}_4\text{Cl}$  や  $\text{NaHCO}_3$  を投与した場合の血液 pH の変動に対する呼吸性感受性が、末梢化学受容器神経切除イヌは正常イヌより低いと述べている。同様に、Bainton<sup>4)</sup> は無麻酔イヌで頸動脈洞神経切除は酸塩基平衡異常に対する呼吸性応答を消失させることを、Gonzalez ら<sup>38)</sup> はイヌで HCl の一過性静注による呼吸応答時間が頸動脈体の摘出後延長するのを観察している。これらの結果はいずれも非呼吸性アシドーシスを末梢化学受容器が監視していることを示しており本実験結果ともかなりよく一致する。最近、Bowes ら<sup>39)</sup> は無麻酔イヌを用いて一過性の  $\text{CO}_2$  吸入により吸息開始が促進されること、それが頸動脈小体の介在によることを見出した。 $\text{CO}_2$  の吸入は  $[\text{H}^+]$ a を上昇させるので、Bowes らの結果から本実験においても HCl 静注により末梢化学受容器が興奮して吸息活動の発生を早めている可能性が推察される。

もう一つは、 $\text{H}^+$  の呼吸促進作用に対して末梢化学受容器が本質的ではないとする説である。Joel と Neil<sup>5)</sup> は麻酔ネコに  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を静注した。その時、分時換気量の変化が末梢化学受容器神経切除前後ではほぼ等しいことから  $\text{NH}_4\text{Cl}$  アシドーシスの際の換気促進には末梢化学受容器は関与しないと結論した。Javaheri と Kazemi<sup>40)</sup> はイヌに 0.2N HCl を静注し、迷走神経ならびに頸動脈洞神経の切除前と後で  $\text{PCO}_2$  が 4 時間後にそれぞれ 15torr と 20torr 低下したが、CSF は対照レベルより酸性にならないのを観察した。そこで末梢化学受容器も表在性延髄受容器も過換気の原因にはなりえないと結論し、 $\text{H}^+$  受容野は脳組織の深部にあって血液  $[\text{H}^+]$  変化の影響を速やかに受けるものと推定した。Borison ら<sup>13)</sup> は無麻酔除脳ネコに 1.0N  $\text{NaHCO}_3$  または 0.5N HCl を静注して  $[\text{H}^+]$ a を変化させそのときの呼吸応答を調べた。その結果呼吸頻度調節装置は  $[\text{H}^+]$  変化に感受性がないこと、 $V_T$  調節に関する中枢性  $[\text{H}^+]$  受容域が下位脳幹にあり迷走神経切除、末梢化学受容器神経切除のいずれによっても大きな影響を受けないことを観察した。著者の行なった少数例の除脳実験でも、Borison らの結果と同様に  $[\text{H}^+]$ a が変化しても  $f$  は一定であった。従って、上位脳深部に  $f$  調節に関与する  $\text{H}^+$  受容野が存在しそこから  $f$  調節装置に信号を送っている可能性が想定される。Steinbrook ら<sup>7)</sup> は無麻酔ヤギに 0.2N HCl の静脈内注射を行ない末梢化学受容器が無い状態で呼吸応答が生じたことから中枢化学受容器の介

在を想定したが、同様な観察は Fencel ら<sup>6)</sup>、Pappenheimer<sup>41)</sup>、Kaehny と Jackson<sup>42)</sup> によっても示されている。以上のことから  $[H^+]_a$  の上昇による呼吸性補償作用が Winterstein ら<sup>1)</sup> のようにすべて末梢化学受容器を介して発現するという説も、また、Joel ら<sup>5)</sup> のように末梢化学受容器の存在を否定する説も適当ではないように思われる。結論としては、末梢化学受容器が  $[H^+]_a$  の上昇を中枢化学受容器より早く感知して中枢  $f$  調節装置と  $V_T$  調節装置の両者を駆動して  $f$  の減少を阻止し、かつ  $V_T$  の増大を促進させるという呼吸性補償作用上重要な役割を演じているということが出来る。

#### 〔摘出標本実験結果との比較〕

摘出標本による研究は *in situ* における研究に比して実験条件を一定にし得る点、無麻酔状態で行える点等で有利である。そこで  $[H^+]_a$  ならびに  $CO_2$  の変化と換気調節に関する最近の報告と本実験とを比較して考察した。Suzue<sup>43)</sup>、Murakoshi ら<sup>44)</sup> は 0～4 令ラットの「脳幹-脊髄標本」を用いてその横隔神経の周期性活動を観察しつつ灌流液 pH を変えた。低 pH ではその頻度が増え、高 pH では減少するという結果を得た。Harada ら<sup>30)</sup> も新生ラットの「脳幹-脊髄標本」を用いて灌流液の pH を  $CO_2$  固定下で変化させ、pH の低下は  $f$  と  $A(V_T)$  の増大をもたらし、pH の上昇ではその逆になることを、他方、pH 固定下で  $CO_2$  を変化させた場合には  $A(V_T)$  の増減は顕著であるにもかかわらず  $f$  は変化しないことを見出した。これらの結果から中枢化学受容器に対して  $H^+$  と  $CO_2$  は独立に作用すること、更に  $f$  と  $A(V_T)$  の調節が異なった中枢機構でなされる可能性を示した。「脳幹-脊髄」標本の灌流実験では pH 変化に対する  $V_T$  応答時間が短い(秒単位)のに対し、著者の *in situ* の実験では  $[H^+]_a$  上昇に伴う  $V_T$  の増大が徐々に(分単位)生ずることから  $V_T$  調節に関与する受容器が延髄腹側表面あるいはその近傍に有る可能性が強い。 $f$  調節に関しては、Suzue、Murakoshi らの結果からは橋延髄腹側表面近傍にこれに関する受容器の存在が推測されるが、著者の推測する上位脳深部センサーとの関連性については今後の研究に待たねばならない。また  $f$  応答の方向の違いは麻酔の深さ(Kobayashi と Murata<sup>19)</sup>)と上位脳の有無に関係しているのかもしれない。

## V. 要 約

1) ウレタン麻酔家兎に 0.3N HCl を連続的に静脈内注入して急性非呼吸性アシドーシスを引き起こさせ、

$[H^+]_a$  上昇にともなう呼吸応答を横隔神経活動を指標として中枢ならびに末梢受容器との関連性について調べた。

2) 迷走神経ならびに末梢化学受容器神経切除・ $FeCO_2$  固定下では  $[H^+]_a$  の上昇と共に  $T_E$  が延長してゆき  $f$  が減少した。横隔神経活動の振幅 ( $V_T$  に対応する) は初めは徐々に、次いで時間的遅れをもって急激に増大した。

3) このことは非呼吸性アシドーシスにおける呼吸性補償作用に関する中枢化学受容器の意義が基本的には  $f$  の調節ではなく  $V_T$  の調節にあることを示している。

4)  $f$  と  $V_T$  の  $[H^+]_a$  変化に対する応答時間のずれは中枢における  $f$  調節機構と  $V_T$  調節機構が同一ではないことを意味しており、かつ  $f$  に関する中枢受容器は動脈血の影響を受けやすい脳深部にあり、 $V_T$  に関する中枢受容器は CSF の影響を受けやすい脳表層部にある可能性を示している。

5)  $FeCO_2$  非固定下での  $[H^+]_a$  上昇にともなう  $f$  の初期的增加要因は主に末梢化学受容器の興奮により増大した  $V_T$  依存性の肺伸展受容器を介する Hering-Breuer reflex の促進であるが、 $[H^+]_a$  約 65nM 以上での増加要因は  $PaCO_2$  の低下による中枢性  $f$  促進作用、いわゆる低炭酸多呼吸 (hypocapnic polypnoea)<sup>18)</sup> であると考えられる。

6) 末梢化学受容器は  $FeCO_2$  固定下で  $[H^+]_a$  の上昇を中枢化学受容器より先に受けとめて  $T_E$  の延長を抑えて中枢性  $f$  減少作用に歯止めをかけ、酸注入前の数に引き上げ、同時に  $V_T$  調節装置に作用してこれを増大させる。末梢化学受容器は急性非呼吸性アシドーシスにおける初期の呼吸性補償機能上、むしろ中枢化学受容器より重要な役割を担い、中枢化学受容器は慢性的アシドーシスや強度のアシドーシスの場合にその機能の重要性が増してくるものと考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、長年にわたり御指導いただきました故小林庄一教授ならびに御校閲いただきました本間信治教授に深く感謝致します。また、高橋久仁男技官をはじめ研究上御援助いただきました第二生理学教室の各位に心から感謝致します。

## 参 考 文 献

1) Winterstein, H. and Gökhan, N.: Ammoniumchlorid Acidose und Reaktionstheorie der

- Atmungsregulation. Arch. Int. Pharmacodyn., **93**: 212~213, 1953.
- 2) **Mitchell, R.A., Bainton, C.R., Severinghouse, J.W. and Edelist, G.**: Respiratory response and CSF pH during disturbances in blood acid-base balance in awake dogs with denervated aortic and carotid bodies. *Physiologist.*, **7**: 208, 1964.
  - 3) **Berger, A.J., Mitchell, R.A. and Severinghouse, J.W.**: Regulation of respiration. *N. Engl. J. Med.*, **297**: 194~201, 1977.
  - 4) **Bainton, C.R.**: Canine ventilation after acid-base infusions, exercise and carotid body denervation. *J. Appl. Physiol.*, **44**(1): 28~35, 1978.
  - 5) **Joels, N. and Neil, E.**: The role of the chemoreceptors in the hyperpnoea caused by injection of ammonium chloride. *J. Physiol.*, **161**: 351~356, 1962.
  - 6) **Fencle, V., Miller, T.B. and Pappenheimer, J.R.**: Studies on the respiratory response to disturbances of acid-base balance, with deductions concerning the ionic composition of cerebral interstitial fluid. *Amer. J. Physiol.*, **210**: 459~472, 1966.
  - 7) **Steinbrook, R.A., Javaheri, R.A., Donovan, J.C., Leith, D.E. and Fencle, V.**: Respiration of chemodenervated goats in acute metabolic acidosis. *Resp. Physiol.*, **56**: 51~60, 1984.
  - 8) **Kiley, J.P., Eldridge, F.L. and Milhorn, D.E.**: The roles of medullary extracellular and cerebrospinal fluid pH in control of respiration. *Resp. Physiol.*, **59**: 117~130, 1985.
  - 9) **Guz, A.M., Noble, M.I.M., Widdicombe, J.G., Trenchard, D. and Mushin, W.W.**: The effect of bilateral block of vagus and glossopharyngeal nerves on the ventilatory response to CO<sub>2</sub> of conscious man. *Resp. Physiol.*, **1**: 206~210, 1966.
  - 10) **Richardson, P.S. and Widdicombe, J.G.**: The role of the vagus nerves in the ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in anesthetized and unanesthetized rabbits. *Resp. Physiol.*, **7**: 122~135, 1969.
  - 11) **Euler, C.V., Herrero, F. and Wexler, I.**: Control mechanisms determining rate and depth of respiratory movements. *Resp. Physiol.*, **10**: 93~108, 1970.
  - 12) **Clark, F.J. and Euler, C.V.**: On the regulation of depth and rate of breathing. *J. Physiol.*, **222**: 267~295, 1972.
  - 13) **Borison, H.L., Hurst, J.H., McCarthy, L.E. and Rosenstein, R.**: Arterial hydrogen ion versus CO<sub>2</sub> on depth and rate of breathing in decerebrate cats. *Resp. Physiol.*, **30**: 311~325, 1977.
  - 14) **Gautier, H.**: Respiratory responses of the anesthetized rabbit to vagotomy and thoracic dorsal rhizotomy. *Resp. Physiol.*, **17**: 238~247, 1973.
  - 15) **Bradley, G.W., Euler, C.V., Marttila, I. and Roos, B.**: Transient and steady state effects of CO<sub>2</sub> on mechanisms determining rate and depth of breathing. *Acta Physiol. Scand.*, **92**: 341~350, 1974.
  - 16) **Miserochi, G. and Milic-Emili, J.**: Contribution of hypercapnic stimuli and vagal afferents to the timing of breathing in anesthetized cats. *Resp. Physiol.*, **25**: 71~88, 1975.
  - 17) **Shannon, R.**: Respiratory frequency control during hypercapnia in vagotomized, anesthetized cats. *Resp. Physiol.*, **27**: 357~367, 1976.
  - 18) **Cohen, M.I.**: Respiratory periodicity in the paralyzed, vagotomized cat: hypocapnic polypnea. *Amer. J. Physiol.*, **206**: 845~854, 1964.
  - 19) **Kobayasi, S. and Murata, K.**: Phrenic activity during severe hypercapnia in vagotomized rabbits. *J. Appl. Physiol.*, **47**(1): 91~97, 1979.
  - 20) **Albers, C.**: Der Mechanismus des Wärmechekels beim Hund. III. Die CO<sub>2</sub>-Empfindlichkeit des Atemzentrums. *Pflügers Arch.*, **274**: 166~183, 1961.
  - 21) **Chapot, G.**: Action de la température et de FACO<sub>2</sub> sur les décharges du nerf phrénique. Polypnée thermique. *Pflügers Arch.*, **296**: 196~201, 1967.
  - 22) **Monteau, R., Hilaire, G. and Ouerdraogo, C.**: Contribution à l'étude de la fonction ventilatoire au cours de la polypnée thermique ou hypocapnique. *J. Physiol. Paris*, **68**: 97~120, 1974.
  - 23) **Donald, G.D. and William, F.N.**: Cerebral

- interstitial fluid acid-base status follows arterial acid-base perturbations. *J. Appl. Physiol.*, **53**(6): 1551~1555, 1982.
- 24) **Teppema, L.J., Vis, A., Evers, J.A.M. and Folgering, T.Th.**: Dynamics of brain extracellular fluid pH and phrenic nerve activity in cats after endtidal CO<sub>2</sub> forcing. *Resp. Physiol.*, **50**: 359~380, 1982.
  - 25) **Ahmad, H.R. and Loeschke, H.H.**: Transient and steady state responses of pulmonary ventilation to the medullary extracellular pH after approximately rectangular changes in alveolar Pco<sub>2</sub>. *Pflügers Arch.*, **395**: 285~292, 1982a.
  - 26) **Eldridge, F.L., Kiley, J.P. and Millhorn, D.E.**: Respiratory effects of carbon dioxide-induced changes of medullary extracellular fluid pH in cats. *J. Physiol.*, **355**: 177~189, 1984.
  - 27) **Cragg, P., Patterson, L. and Purves, M.J.**: The pH of brain extra-cellular fluid in the cat. *J. Physiol.*, **272**: 137~166, 1977.
  - 28) **Pappenheimer, J.R., Fencle, V., Heisy, S.R. and Held, D.**: Role of cerebral fluid in control of respiration as studied in unanesthetized goats. *Amer. J. Physiol.*, **208**: 436~450, 1965.
  - 29) **Schlaefke, M.E.**: Central chemosensitivity; A respiratory drive. *Reviews of Physiol, Biochemistry and Pharmacology*, **90**: 174~244, 1981.
  - 30) **Harada, Y., Kuno, M. and Wang, Y.Z.**: Differential effects of carbon dioxide and pH on central chemoreceptors in the rat in VITRO. *J. Physiol.*, **368**: 679~693, 1985.
  - 31) **Berndt, J., Berger, W., Berger, K. and Schmidt, M.**: Untersuchungen zum zentralen chemosensiblen Mechanismus der Atmung. II. Die Steuerung der Atmung durch das extracelluläre pH im Gemebe der Medulla oblongata. *Pflügers Arch.*, **332**: 146~170, 1972.
  - 32) **Berkenbosch, A., de Goede, J., Olivier, G.N. and Quanjer, ph. H.**: Influence of the C.S.F. bicarbonate concentration on the ventilatory response to CO<sub>2</sub> in relation to the location of the central chemoreceptors. *Resp. Physiol.*, **35**: 215~236, 1978.
  - 33) **Loeschke, H.H., Koepchen, H.P. and Gertz, K.H.**: Über den Einfluss von Wasserstoffionenkonzentration und CO<sub>2</sub>-Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung. *Pflügers Arch.*, **266**: 569~585, 1958.
  - 34) **Mitchell, R.A., Massion, W., Carman, C.T. and Severinghaus, J.W.**: 4th ventricle respiratory chemosensitivity and the area postrema. *Fedr. Proc.*, **19**: 374, 1960.
  - 35) **Mitchell, R.A., Loeschke, H.H., Massion, W.H. and Severinghaus, J.W.**: Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J. Appl. Physiol.*, **18**: 523~533, 1963a.
  - 36) **Schlaefke, M.E., See, W.R. and Loeschke, H.H.**: Ventilatory response to alterations of H<sup>+</sup> concentration in small areas of the ventral medullary surface. *Resp. Physiol.*, **10**: 198~212, 1970.
  - 37) **Grunstein, M.M., Younes, M. and Milic-Emili, J.**: Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.*, **35**: 463~475, 1973.
  - 38) **Gonzalez, F., Jr., Foldyce, W.E. and Grodins, F.S.**: Mechanism of respiratory responses to intravenous NaHCO<sub>3</sub>, HCl and KCN. *J. Appl. Physiol.*, **43**: 1075~1079, 1977.
  - 39) **Bowes, G., Andrey, S.M., Kozar, L.F. and Phillipson, E.A.**: Role of the carotid chemoreceptors in regulation of inspiratory onset. *J. Appl. Physiol.*, **52**(4): 863~868, 1982.
  - 40) **Javaheri, S. and Kazemi, H.**: Mechanisms of respiratory control in metabolic acidosis (Abstract). *Clin. Res.*, **26**: 538a, 1978.
  - 41) **Pappenheimer, J.R.**: The ionic composition of cerebral extracellular fluid and its relation to control of breathing. *Harvey Lecture.*, **61**: 71~94, 1967.
  - 42) **Kaehny, W.D. and Jackson, J.T.**: Respiratory response to HCl acidosis in dogs after carotid body denervation. *J. Appl. Physiol.*, **46**(6): 1138~1142, 1979.
  - 43) **Suzue, T.**: Respiratory rhythm generation in the in vitro brain stem-spinal cord preparation of the neonatal rat. *J. Physiol.*, **354**: 173~183,

1984.

the newborn rat. Br. J. Pharmac., 86: 95~104,

- 44) **Murakoshi, T., Suzue, T. and Tamai, S.:** A  
pharmacological study on respiratory rhythm in  
the isolated brainstem-spinal cord preparation of

1985.

(平成元年10月24日受付)

---