

特 集

急性呼吸不全患者における呼吸生理

呼吸管理と呼吸中枢

西野 卓

要 約

人工呼吸を含む呼吸管理は自発呼吸による換気によって生体のホメオスタシスが維持できなくなった場合、外からの介入によって呼吸器および呼吸調節系を安定させホメオスタシスの回復を意図している。呼吸調節系は化学性調節系、神経性調節系、行動性調節系の3つの系から成り、呼吸中枢がその中心にある。呼吸管理上、呼吸中枢活動はほとんど考慮されていないが、実際は極めて大きな役割を果たしている。例えば、人工呼吸中は人工呼吸器が呼吸中枢機能の一部を代用するが、人工呼吸と呼吸調節系との間には相互作用が存在する。これらの相互作用の乱れが、ファイティングや呼吸困難感など呼吸管理上大きな問題を引き起こすことになる。また、人工呼吸器から離脱する場合には呼吸中枢活動状態が、ウイニングの“カギ”となる場合がある。呼吸管理には呼吸調節系および呼吸中枢活動を考慮した管理が必要である。

はじめに

呼吸の基本的機能は呼吸運動による換気により、体内に酸素を取り入れると同時に体外へ二酸化炭素を放出することである。換気のための呼吸運動は呼吸中枢で自発的に発生し、化学性調節、神経性調節、行動性調節の3つの調節系で制御されているが、いずれの系でも中心となるのは呼吸中枢である。生体に侵襲が加わり、これらの呼吸調節系の機能が保持できない状態では呼吸の補助を含めた積極的な呼吸管理が必要となる。特に、自発呼吸の補助を念頭においた呼吸管理では呼吸調節系を十分理解することが必須となる。

I. 呼吸管理における呼吸中枢と呼吸調節機構の機能の基本的考え方

呼吸管理における呼吸調節系の役割を理解するため

には呼吸運動を制御する部分である呼吸調節機構とガス交換を担う部分である呼吸器の両方の機能を別個に理解することが必要である。

化学性調節、神経性調節、行動性調節の3つの調節系からなる呼吸調節機構の中心には呼吸中枢があり

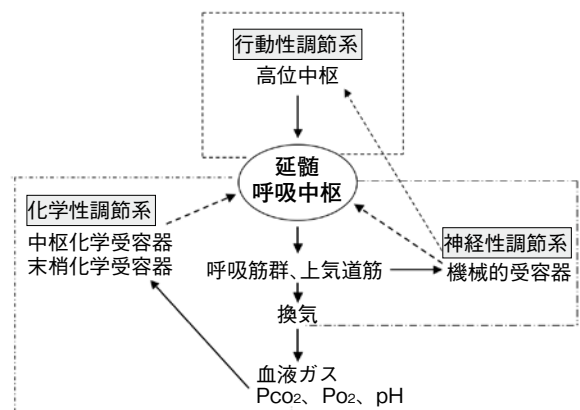


図1 呼吸調節系と呼吸中枢の関係

(図1)、脳障害や薬物などで呼吸中枢活動が停止すれば、すべての呼吸調節機能は失われる。この場合、生命維持には人工呼吸が必要になるが、呼吸パターンや換気量は人工呼吸器が決定することになり、人工呼吸器が呼吸中枢に置き換わったことになる。一方、ガス交換を担う呼吸器に大きな障害や病変があり、換気維持が自発呼吸だけでは不十分で補助呼吸を必要とする場合、呼吸中枢の活動を考慮した人工呼吸の設定が必要になり、呼吸運動は呼吸中枢と人工呼吸器の双方によって制御されることとなる。いずれにせよ、呼吸管理には呼吸中枢を中心とした呼吸調節機構の機能を十分に理解することが大切である。

1. 呼吸中枢

延髄内に存在する無数の呼吸ニューロンは弧束核周辺に密集する背側ニューロン群 (dorsal respiratory group: DRG) と疑核周囲核付近に密集する腹側ニューロン群 (ventral respiratory group : VRG) に大別することができるが、腹側ニューロン群のBötzing complex (BÖT) や preBÖT と呼ばれている部位は呼吸リズム形成を発生する部位として注目されている (図2)。これらの無数の呼吸ニューロン活動を統合的に制御する神経機構を呼吸中枢と呼んでいるが、呼吸中枢は解剖的存在を示すというよりもむしろ機能的存在を示す言葉である。呼吸中枢の機能は多様であるが、呼吸リズムの自動的形成や呼吸運動パターンの形成に

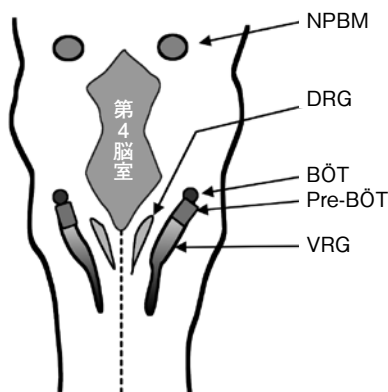


図2 脳幹部における呼吸中枢模式図
 NPBM : nucleus parabrachialis medialis
 DRG : dorsal respiratory group
 BÖT : Bötzing complex
 pre-BÖT : pre-Bötzing complex
 VRG : ventral respiratory group

最も基本的な役割を果たしていると考えられている。また、最近では呼吸困難感発生に大きな役割を果たしていると考えられるようになってきた。呼吸のリズム形成機構については、ネットワーク説とペースメーカー説の二つが古くから論じられているが、未だに結論は得られていない。最近では両者の中間に位置するハイブリッドモデルが提唱されている¹⁾。この場合、ペースメーカーがネットワークの一部を形成するものと想定されている。

2. 化学性調節

呼吸中枢からの出力は横隔神経や肋間神経を介して呼吸筋に伝えられ、呼吸筋の収縮によって換気が発生する。換気は代謝に必要な酸素を体内に取り入れ、代謝の結果発生した二酸化炭素を体外に排出する働きをするが、自発呼吸中の換気は血液中の酸素レベルや二酸化炭素レベルに強く影響される。通常、自発呼吸時の動脈血 pH、 P_{CO_2} 、 P_{O_2} はほぼ一定に保たれており、これは代謝に見合った換気と肺におけるガス拡散が行われていることを意味している。このような血液ガスと換気の関係は極めて安定した化学調節系のネガティブ・フィードバック・システムによって決定されている (図3)。このネガティブ・フィードバック・システムが正常に働く場合、動脈血液中の化学調節因子、すなわち pH、 P_{aCO_2} 、 P_{aO_2} は肺における換気の数値によってそのレベルが決定される。この化学調節因

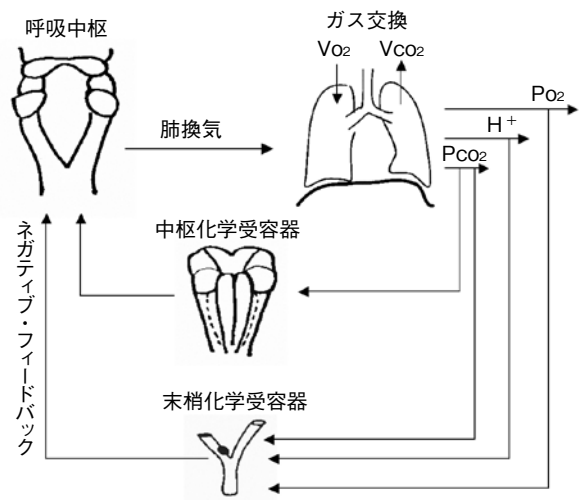


図3 呼吸化学性調節系のネガティブ・フィードバック機構

子が換気の大きさで決定される過程は物理化学過程である。すなわち、肺胞内二酸化炭素分圧 (PACO₂) と

$$\text{肺胞換気量}(\dot{V}_A) \text{の間には } P_{\text{ACO}_2} = \frac{\dot{V}_{\text{O}_2} R}{\dot{V}_A} (P_B - 47)$$

{ \dot{V}_{O_2} は酸素消費量、 P_B は大気圧、 R は呼吸商} の式で表せる関係があり、仮に代謝が一定で換気量が半分になれば肺胞内二酸化炭素分圧は2倍になる。この式はいわゆる metabolic hyperbola (代謝性双曲線) と呼ばれているものであり、PACO₂ 値が PACO₂ 値とほぼ同様と考えれば、動脈内の二酸化炭素分圧も2倍の値になる。また、肺胞内酸素分圧 (PAO₂) は

$$\text{肺胞換気式 } P_{\text{AO}_2} = P_{\text{IO}_2} - P_{\text{ACO}_2} \times \left[F_{\text{IO}_2} + \frac{1 - F_{\text{IO}_2}}{R} \right]$$

{ P_{IO_2} は吸気酸素分圧、 F_{IO_2} は吸気酸素濃度} から、PACO₂ が上昇すれば低下することも理解できる。さらに Henderson-

$$\text{Hasselbalch の式 } \text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{P_{\text{CO}_2} \times 0.0301}$$

から、pH は PACO₂ 上昇と共に低下することも理解できる。これらの関係から、換気量の低下が PACO₂ の上昇、PAO₂ の低下、pH の低下を招くことは明らかである。次に、これらの化学調節因子の変化は化学受容器活動を変化させる。化学受容器には延髄に存在し、主に PACO₂ の変化を感知する中枢化学受容器と頸動脈分岐部や大動脈弓付近に存在し、主に PAO₂ 変化を感知する末梢化学受容器がある。PACO₂ 上昇、PAO₂ 低下、pH 低下はこれらの化学受容器を刺激興奮させ、逆に PACO₂ 低下、PAO₂ 上昇、pH 上昇は受容器活動を抑制する。さらに、化学受容器の興奮は換気亢進を、逆に受容器活動抑制は換気低下を招くことになる。このようなネガティブ・フィードバック機構が絶えず働くことで、正常人で血液ガス値はほぼ一定に保たれている。化学刺激に対する換気応答は血液ガスと換気の間をプロットすることで得られる。CO₂ 変化に対する換気量の変化をプロットしたものは CO₂ 換気応答曲線と呼ばれ、 $\dot{V} = S (P_{\text{CO}_2} - B)$ で表すことができる。図 4a は metabolic hyperbola と CO₂ 換気応答曲線を同時に表しているが、両曲線の交点が安静時呼吸レベルを示している。さらに、意識下の状態では PACO₂ が低下しても換気量はあまり低下しない現象 (dog leg 現象) が認められるが、麻酔や意識消失時には PACO₂ 低下とともに換気量は低下し、やがて 0 となる。この点は CO₂ が化学刺激として働く閾値を表しており、これを

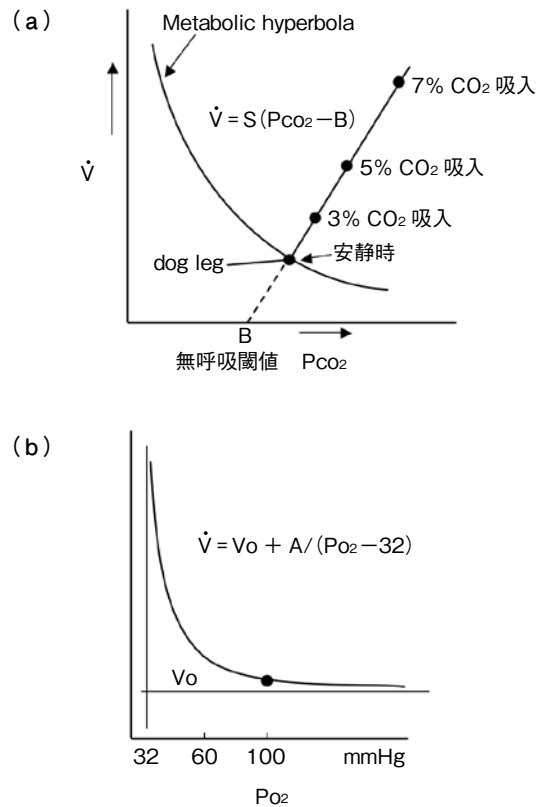


図 4 CO₂ 換気応答と低酸素換気応答
 (a) CO₂ 換気応答曲線 (b) 低酸素換気応答曲線

CO₂ 無呼吸閾値と呼んでいる。通常、CO₂ の換気増大作用は主に中枢化学受容器を介して生じると考えられており、CO₂ 応答曲線の傾き“S”は CO₂ に対する中枢化学受容器の感受性を評価する上で有用とされている。一方、O₂ 変化に対する換気量の変化をプロットしたものは低酸素換気応答曲線と呼ばれており、 $\dot{V} = V_0 + A/(P_{\text{O}_2} - 32)$ の式で表すことができる (図 4b)。この式で“ A ”は化学調節系の感受性を表す指標となる。筋・神経疾患や筋弛緩薬使用による調節呼吸下の状態では上に述べたネガティブ・フィードバック機構は働かず、血液ガスは人工呼吸の条件によって決定される。この場合 PACO₂ 決定に最も重要なのは肺胞換気量であり、通常は人工呼吸の一回換気量 (V_T) から死腔量 (V_D) を引いたものに呼吸数 (RR) を乗じた値 { $\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times RR$ } として求めることができる。人工呼吸の吸入酸素濃度 (F_{IO₂}) は PAO₂ の決定に大きな影響を与えるが、正確な値は前述した肺胞換気式により求めることができる。自発呼吸時の換気量測定は間接的に呼吸中枢活動の強さを表す指標

となるが、この場合の条件は呼吸中枢から呼吸筋に至る神経出力系および呼吸筋、気道、肺などの呼吸器が正常に機能していることである。気道に抵抗増加の原因となる疾患が存在する場合、換気量は呼吸中枢活動の指標とはならない。しかし、このような場合、中枢からの出力は気道を閉塞した場合に発生する陰圧 (occlusion pressure) を測定することで評価することができる。Occlusion pressure は気道閉塞後 0.1 秒 (100msec) までは感知されず、気道閉塞に伴う反射も発生しないことから、気道閉塞後 0.1 秒での陰圧 ($P_{0.1}$) の測定値が一般的には呼吸中枢の指標として受け入れられている。

3. 神経性調節

呼吸中枢が中心となる神経性調節で呼吸反射は重要な位置を占めている。呼吸反射で古くから良く知られたものに、Hering-Breuer 反射がある。この反射は肺が伸展されると気道内にある肺伸展受容器が興奮し、呼吸中枢の吸気活動が停止し呼気に切り換えられる迷走神経反射であり、呼吸パターン制御に重要な働きをすることを考えられている。しかし、この反射効果は成人では弱く、反射効果出現には少なくとも 1L 以上の肺伸展が必要と考えられている²⁾。通常、肺が伸展する場合には胸郭の拡大が生じ、同時に呼吸筋、腱、関節などに存在する受容器が興奮し、反射が発生することがある、このような反射を総称して胸壁反射 (chest wall reflex) としている。人工呼吸中などではこの反射が呼吸パターンなどに大きな影響をあたえ、人工呼吸と自発呼吸の同調に大きな影響を与える可能性がある³⁾。さらに、気道防御反射と呼ばれる一連の反射は臨床的にも極めて重要であり、その重要性は人工呼吸管理の際も無視できない。気道防御反射は気道粘膜の機械的あるいは化学的刺激によって生じるが、この刺激によって粘膜内あるいは粘膜下のイリタント受容器や C 線維受容器と呼ばれる受容器が興奮する。これらの受容器の興奮は迷走神経を介して呼吸中枢や循環中枢に伝えられ、そこで統合された結果として特異な呼吸パターンや循環系の変化、さらには気道平滑筋収縮などの反射効果が生じる⁴⁾。気道粘膜刺激は様々な気道反射を誘発するが、刺激の強さや刺激部位によって反射効果は大きく異なる。例えば、喉頭部、気管部の刺激は咳反射、無呼吸反射、呼気反射などの反

応を容易に誘発するが、気管支遠位部への刺激では通常このような反射効果が生じない。気道反射の中枢機構については不明な点が多い。しかし、同じ刺激を加えても出現する反射の種類や持続時間は睡眠や麻酔の状態の違いによって大きく異なることから、中枢の状態が生じる反射の種類や強さを決定する要因となっていることは確実である。

4. 行動性調節

呼吸筋や気道は換気以外の目的でも使用される。例えば、泣く、笑う、発声するといった動作・行動は換気以外の目的で呼吸筋や気道が使用される代表例である。また、不安時の過換気のように情動の変化が呼吸に大きな影響を与える場合があり、これらを総じて呼吸の行動性調節という。意識下での CO_2 換気応答曲線で認められる dog leg 現象も行動性調節に含まれる。このような情動の変化や行動による呼吸変化は大脳を含む高位中枢からの情報が呼吸中枢に伝えられることによって生じるものと考えられている。また、行動性調節系は化学調節系や神経性調節系など自動制御系と相互作用を持ち、意識下に換気レベルや呼吸パターンの形成に寄与していると考えられている。睡眠時、全身麻酔下や十分な鎮静下においては行動性調節系の影響は無視できるが、麻酔後の回復室や ICU 病棟での意識下の呼吸状態を評価する場合、その影響は無視できない。特に患者に呼吸困難が存在する場合には人工呼吸との同調性が重要な問題となるが、このような状況下で行動性調節が果たす役割は極めて大きいと考えられる。

II. 呼吸管理における諸問題

1. 人工呼吸と呼吸調節系の相互作用

人工呼吸の大きな目的は呼吸筋の過度な負担を軽減し、呼吸筋疲労を防止することである。このような呼吸筋活動の軽減が呼吸の化学調節系に与える影響については完全に解明されていない。例えば、自発呼吸が存在する患者での補助人工呼吸中にはしばしば換気量の増加があり、低二酸化炭素血症の状態安定することはよく経験するが⁵⁾、過換気状態は何故維持されるのであろうかという疑問がある。これを説明するためには人工呼吸と呼吸調節系の関わりを理解する必要がある。まず、意識下で補助呼吸がなされる場合、患者

の自発吸気トリガーによって補助呼吸が開始されるが、発生する換気は人工呼吸によって機械的になされるものと患者自身の自発呼吸によるものを合計したものである。患者トリガーは自発呼吸が存在する限り人工呼吸器を作動させ、設定された量や圧が大きければ結果として過換気状態が発生する。意識下のCO₂換気応答曲線でのdog leg現象によって、過換気によってPaco₂が低下しても自発呼吸は持続し、過換気状態も持続する。人工呼吸時の自発呼吸努力を検討した研究ではPAV (proportional assist ventilation) の50%の補助設定で、吸気筋活動のCO₂感受性に変化がないことが示されている⁶⁾。すなわち、過換気時に吸気筋活動は低下しているが、この低下はPaco₂低下に見合ったものであり、人工呼吸そのものが化学調節系に与える影響は小さいことが示唆される。一方、睡眠や麻酔下での人工補助呼吸はしばしば無呼吸を発生させ、間歇呼吸や不規則呼吸パターンが出現する⁷⁾。人工呼吸による換気はCO₂低下によって呼吸筋活動を抑制するだけでなく、反射的に吸気筋を抑制する。すなわち、CO₂低下がない状態でも吸気筋の抑制が発生し、人工呼吸中には神経性調節の影響が大きいことを意味している。このような人工呼吸による吸気筋抑制は肺迷走神経が切断された肺移植患者でも認められることから、迷走神経反射でないことが想定されている⁸⁾。しかし、その反射機構については不明な点が多い。

2. ファイティング

動物実験では横隔神経活動をそのまま反映するような人工呼吸器 (servo-ventilator) も開発されているが、臨床の場で呼吸中枢からの出力をそのまま人工呼吸器の出力とするような人工呼吸器や人工呼吸モードの開発はなされていない。ACV (assist control ventilation) や SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation)、PSV (pressure support ventilation)、PAV など数多くの人工モードがあるが、PAV が患者の呼吸パターンに近い補助が行えるような原理から成り立っている以外、どのモードも自発呼吸の呼吸パターンとはかけ離れており、理想的な人工呼吸とはいえない。従って、人工呼吸と患者の同調が悪いことにはしばしば遭遇する。ファイティングとは人工呼吸器と患者の同調が悪く、患者が人工呼吸に抵抗することを指し、多くの場合、患者は苦痛を感じている。ファ

イティングの原因は様々であるが、患者側、人工呼吸器側のいずれかあるいはその両方にあることが普通である。患者側の原因としては気管チューブや気道分泌物による気道粘膜刺激あるいは患者の不安状態などが挙げられるが、これらは咳を含む気道反射の誘発、気道抵抗上昇さらには頻呼吸など不規則な呼吸パターンを誘発し、人工呼吸との同調性を乱す。本来、自発呼吸は一定の規則性をもった律動的な運動であり、その中心にあるのが呼吸中枢である。人工呼吸はその自発呼吸を基本にして換気量や呼吸パターンを予め決めておくものであることから、気道反射など神経性調節系が優位になった場合は同調が失われることは当然である。ファイティングの発生は換気を障害し、場合によっては血液ガスの悪化を招き呼吸のドライブを上昇させることとなる。この呼吸ドライブの上昇は同調性の障害を増強し、悪循環に立ち入らせると同時に呼吸困難感の発生に寄与する。一方、人工呼吸器側が原因となる例として、回路内のリークや抵抗増加、人工呼吸器からの送気量不足、吸気・呼気時間の不適切設定、トリガー異常などが挙げられる。特に、患者の自発呼吸が強い場合、人工呼吸器がその呼吸努力に一致したサポートを提供できない状態は呼吸仕事量が増加し、疲労は増強する。言い換えると、呼吸中枢の要求に見合った換気量と呼吸パターンが得られないと、患者には苦痛が発生する。

3. 呼吸困難感発生機序と呼吸中枢

呼吸困難感をどのように扱うかは呼吸管理が成功するか否かを決定するほど重要な問題である。これは呼吸困難感が呼吸管理の対象となった元々の呼吸器病変と強く関連するだけでなく、呼吸困難感の存在そのものが行動性調節系を介して呼吸パターンや換気量に大きな影響を与えるからである。最近の研究から、呼吸困難感は一の感覚ではなく、少なくとも3種類以上の異なる感覚があると考えられるようになってきた⁹⁾。例えば、喘息などの気管支収縮時に発生する胸部狭窄感 (chest tightness) は息こらえ (breath-holding) を行った場合に発生する不快感 (空気飢餓感: air hunger) や呼吸筋力低下の際に発生する努力感 (effort/work sensation) とは大きく異なり識別が可能である。これらの性質の異なる呼吸困難感はその発生機序の違いが影響しているものと考えられている。これらの呼吸

困難感のうち後者の2つの呼吸困難感の発生には呼吸中枢活動が強く関連していることが想定されている。呼吸困難の発生機序に関してはこれまでも数多くの仮説が提唱されてきたが、いずれの仮説も呼吸困難の発生機序を説明するには不十分であった。近年最も有力とされている仮説は中枢-末梢ミスマッチ説あるいは出力-再入力ミスマッチ説¹⁰⁾と呼ばれている説であり、これは中枢からの運動出力と神経受容器からの求心性入力に解離あるいはミスマッチが存在する場合に呼吸困難感が発生するという説である(図5)。この説はCampbellら¹¹⁾が最初に提唱した呼吸筋長さ-張力不均衡説が元となっているが、求心性入力には呼吸筋からの入力のみならず、迷走神経受容器を含むすべての受容器からの入力が含まれる。この説に従えば、換気低下をもたらす気道抵抗負荷時や呼吸筋筋力低下疾患、さらには呼吸ドライブ亢進をもたらす運動時や化学刺激時などほぼすべての異常環境状況や疾患時に発生する呼吸困難を説明することができる。また、逆に人工呼吸器が呼吸中枢からの運動出力にマッチする換気量と呼吸パターンを提供できれば、呼吸困難感は解消するはずである。

1) 呼吸ドライブ亢進

呼吸ドライブの亢進は呼吸の努力感を増進する。呼吸の努力感は呼吸筋を収縮させる中枢の出力を感覚す

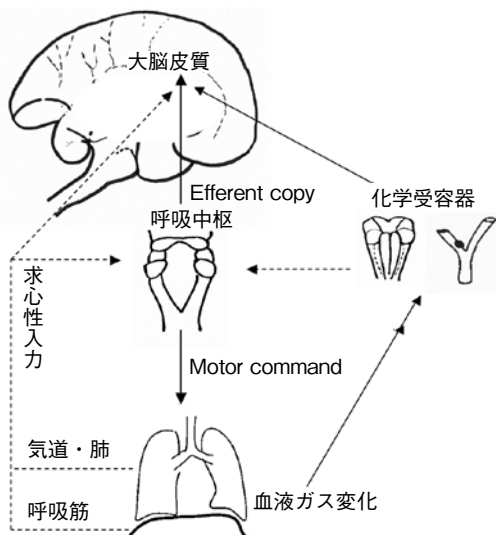


図5 呼吸困難感発生機序

大脳皮質感覚野で呼吸出力と求心性入力の差からミスマッチを感じ、呼吸困難感が発生する。

ることであり、運動出力を感覚することである。この努力感は呼吸困難感を反映していると考えられるが、努力感だけが呼吸困難感に関連しているわけではない。例えば、中枢からの運動出力が同じでも炭酸ガスのレベルが異なれば、呼吸困難感の強さは異なる¹²⁾。呼吸ドライブ亢進は様々な状況で生じるが、これには呼吸負荷代償作用が強く関連している。この作用は生体内恒常性を維持するための作用であり、加えられた呼吸負荷に対して呼吸量や血液ガスを一定に保とうとするため必然的に呼吸ドライブ亢進が生じる作用である。その他、呼吸ドライブは痛み刺激や筋肉内で乳酸産生増加に伴い亢進することがある¹³⁾。いずれにせよ、亢進した運動出力と末梢からの入力に差が生じると、呼吸困難感が発生するものと考えられる。

2) 呼吸抵抗負荷

喘息発作など気道の径が狭小化して空気の流れが障害されるような状態は粘性抵抗が負荷された状態であり、肺の線維化で弾力が障害される状態は弾性抵抗が負荷された状態である。これらの負荷はいずれも呼吸器の機械的受容器活動を障害すると同時に負荷代償作用によって運動出力が増進し、呼吸困難感が発生する。さらに負荷が過大で代償作用が不十分な場合は低換気となり、血液ガス悪化を伴い呼吸困難感は増大する。

3) 呼吸筋力低下

呼吸筋力の低下は中枢からの運動出力と実際に生じる換気の間大きなミスマッチを発生させることになる。呼吸筋力の低下は神経筋疾患、筋疲労、栄養不足などで生じるが、COPDなどで肺過膨張により呼吸筋の長さに変化が生じた場合も呼吸筋の収縮効率が落ちて呼吸筋力低下が発生する。

4) 血液ガス悪化

低酸素血症や高二酸化炭素血症は肺疾患のみならず循環不全の状態ではしばしば発生する。これらの血液ガス変化は末梢および中枢化学受容器を興奮させることで呼吸中枢を刺激し、運動出力を増大させ呼吸困難感発生に寄与するものと考えられる。また、 PCO_2 上昇や PO_2 低下が大脳皮質の感覚領域に直接影響する可能性も否定できない。

4. ウイニング (weaning)

ウイニングとは人工呼吸から完全な自発呼吸に移行する過程をさす。この場合、人工呼吸を開始する原因

となった病変や病態が沈静化し、呼吸調節系が安定していなければならない。完全な自発呼吸とは呼吸調節系が正常に機能し、呼吸器を介する正常なガス交換が行われ、生体のホメオスターシスが維持できる状態を意味している。人工呼吸ウイニングの基準は開始基準と同様に、その基礎疾患や呼吸不全の病態の違いによって異なった考え方が必要であり、一律に数値で表せるものではない。しかし、異常な呼吸数の増加状態たとえば1分間に40回以上の場合や一回換気量が4 ml/kg 以下の場合にウイニングを開始することは難しい。呼吸中枢活動の面からウイニングを見れば、ウイニング中に呼吸中枢活動は安定した状態でなければならない。例えば、ウイニング中に呼吸筋疲労によって十分な換気が得られない状態になれば、血液ガスは悪化し化学調節系を介して呼吸中枢活動は増強する。このような呼吸中枢活動上昇は呼吸困難感を増強し、呼吸パターンの変化が発生し、さらなる換気減少や血液ガス悪化が生じる結果となる。すなわち、悪循環を呼ぶ込む状態となりウイニングは失敗する。

おわりに

ガス交換器である肺自身には能動的な運動能力はなく、呼吸中枢を中心とする呼吸調節系によって制御される呼吸運動によって受動的にガス交換が発生する。呼吸調節系は3つの系から成り立っており、この3つの系が正常に機能して初めて正常な自発呼吸が維持できる。人工呼吸などの呼吸管理は器械が呼吸中枢機能を一部代用する形になるが、人工呼吸と呼吸調節系との間には相互関係が存在し、これらの相互作用の乱れが、呼吸管理上様々な問題は発生させることになる。従って、上手に呼吸管理を行うためには人工呼吸と呼吸調節系の相互作用などを十分理解することが必要となる。

参考文献

- 1) Feldman JL, Smith JC : Neural control of respiratory pattern in mammals : an overview. In : Regulation of Breathing. 2nd ed. Dempsey JA, Pack AI (Eds). Marcel Dekker, New York, 1995, pp39-69.
- 2) Hamilton RD, Winning AJ, Horner RL, Guz A : The effect of lung inflation on breathing in man during wakefulness and sleep. *Respir Physiol.* 1988 ; 73 : 145-154.
- 3) Altose MD, Castele RJ, Connors AF Jr, et al : Effects of volume and frequency of mechanical ventilation on respiratory activity in humans. *Respir Physiol.* 1986 ; 66 : 171-180.
- 4) Nishino T : Airway reflexes. In : Pharmacology and Pathophysiology of the Control of Breathing. Ward D, Dahan A, Teppema L (Eds). Lung Biology in Health and Disease Vol. 202, Taylor & Francis, Boca Raton, 2005, pp225-259.
- 5) Georgopoulos D, Roussos C : Control of breathing in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J.* 1996 ; 9 : 2151-2160.
- 6) Georgopoulos D, Mitrouska I, Bshouty Z, et al : Effects of inspiratory muscle unloading on the response of respiratory motor output to CO₂. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 ; 155 : 2000-2009.
- 7) Morrell MJ, Shea SA, Adams L, et al : Effects of inspiratory support upon breathing during wakefulness and sleep. *Respir Physiol.* 1993 ; 93 : 57-70.
- 8) Simon PM, Skatrud JB, Badr MS, et al : Role of airway mechanoreceptors in the inhibition of inspiration during mechanical ventilation in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 1033-1041.
- 9) American Thoracic Society : Dyspnea. Mechanism, assessment, and management : a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 ; 159 : 321-340.
- 10) Schwartzstein RM, Manning HL, Weiss JW, et al : Dyspnea : A sensory experience. *Lung.* 1990 ; 168 : 185-199.
- 11) Campbell EJM, Freedman S, Clark TJH, et al : The effect of muscular paralysis induced by tubocurarine on the duration and sensation of breathholding. *Clin Sci.* 1967 ; 32 : 425-432.
- 12) Chonan T, Mulholland MB, Leitner J, et al : Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise, and voluntary hyperventilation. *J Appl Physiol.* 1990 ; 68 : 2100-2106.
- 13) Casaburi R, Patessio A, Loli F, et al : Reduction in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 143 : 9-18.