

□ 総 説 □

respiratory load compensation について

高 地 哲 夫*

はじめに

“load compensation”は直訳すれば“負荷に対する代償”という意味合いになるが、適切な日本語訳は無く、英語をそのまま使っているのが現状である。したがって本稿においてもあえて訳語を用いないこととする。

さて、呼吸系には外的、内的環境変化に対し、常に酸素消費量、二酸化炭素産生量に見合った肺胞換気を維持しホメオスタシス（恒常性）を保つよう種々の調節機構が備わっている。例えば、重症の慢性閉塞性肺疾患患者では死腔換気の増加、換気・血流比の不均等分布に起因する高炭酸ガス血症、低酸素血症が生じる。生体はこれに対して中枢および末梢化学受容体を介する代償反応によって換気を増大させ二酸化炭素分圧、酸素分圧を維持しようとする。こうした化学受容体を介した呼吸反応はいろいろな肺疾患における肺胞換気維持に大きく寄与していることは周知の事実であろう。

換気力学的にみとみると、慢性閉塞性肺疾患は呼吸抵抗の増大がその共通の特徴であり、拘束性肺疾患はコンプライアンスの低下で特徴づけられる。こうした病態の患者ではそれぞれに特徴的な呼吸パターンを呈することがよく知られているが、これには化学調節系による制御だけでなく肺・胸郭の換気力学的な変化を感知してそれに見合った呼吸出力を得るような調節系が関与している。この換気力学的調節系がいろいろな呼吸器疾患においてどのような役割を果たしているかを明らかにすることは生理学的にも臨床的にも極めて重要である。そのような意味で外的、内的に呼吸系に加わった機械的負荷を“load”と称し、その

負荷に抗して換気を維持しようとする反応を“load compensation”という。

1. load の分類

loadはそれがかけられる部位や機械的特性、呼吸の位相によって次のように分類、定義できる。

まず、loadがかけられる部位により external load と internal load に分けられる。前者は体の外（そと）に付加されるもの（例えば細い気管内チューブ、人工呼吸器の triggering sensitivity の低下、吸気弁開放時間の遅れなど）であり、後者は薬物や病変により生じるもの（例えばヒスタミンによる気管支収縮、気胸、無気肺など）である。

loadはまた、それが圧—流量関係の変化によるものか、圧—容量関係の変化によるものかでおのおの resistive load と elastic load に分類できる。resistive load はさらに一定の圧閾値以下で気流を制限する threshold load と圧—流量関係全体に影響し与えられた圧変化に対する流量を低下させる flow-resistive load に分けられる。また、これらが常に一定であるか呼吸の周期の間に変化するかによって constant load, variable load に分けることができる。

表 load の分類

external load	internal load
resistive load flow-resistive threshold	elastic load
constant	variable
inspiratory	expiratory
continuous	

* 国立がんセンター東病院麻酔科（〒277 柏市柏の葉6-5-1）

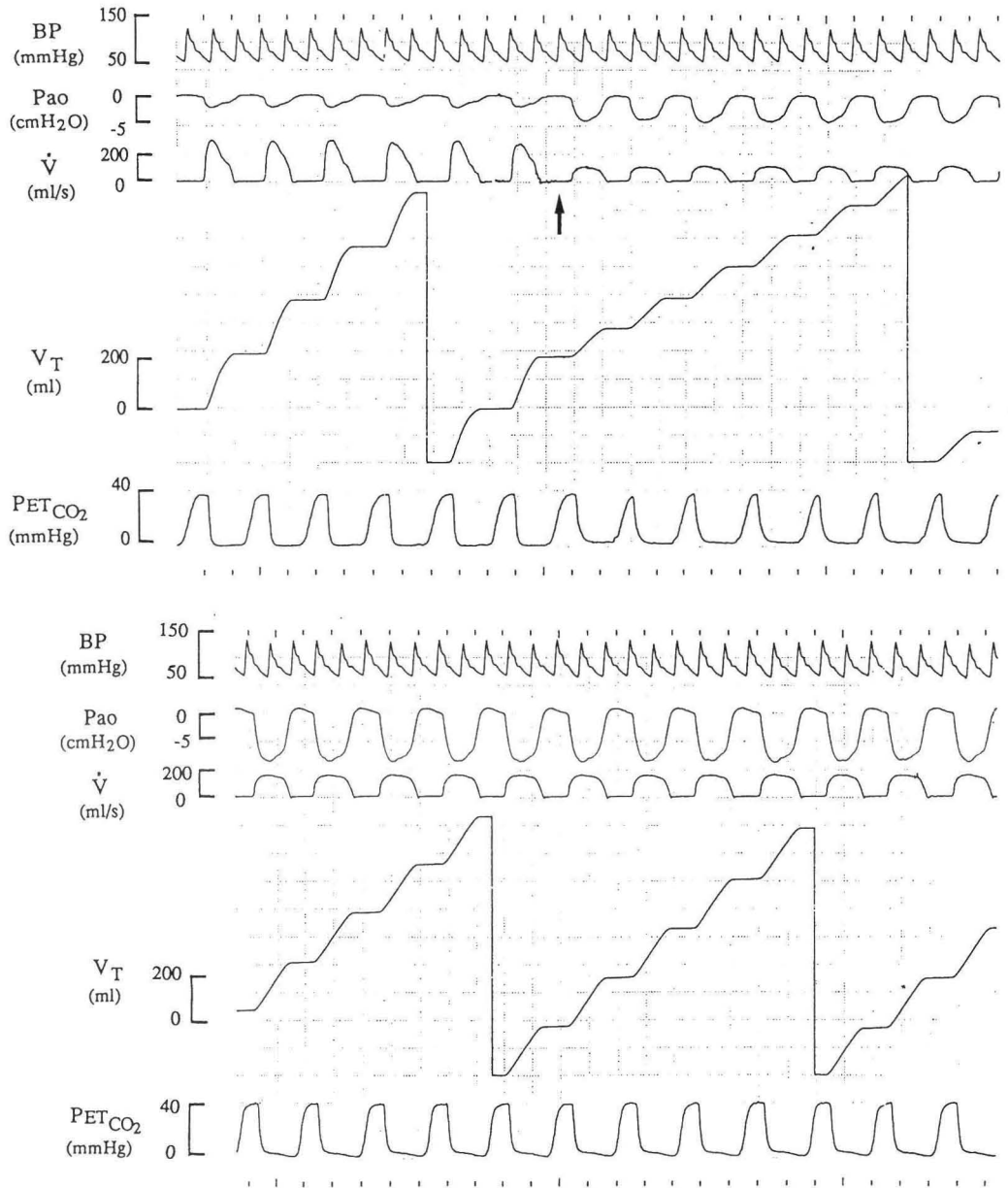


図 1 イソフルレン麻酔中に inspiratory resistive loading を行った時の呼吸の変化
上段：loading 時 下段：loading 5 分後

実験的には、これらの load はそれが付加される呼吸の位相によって inspiratory, expiratory, continuous (inspiratory-expiratory) に分類される。この分類に基づくと、例えば、上気道のトーンズ低下による鼾呼吸は internal, continuous, variable flow-resistive load と定義され

る。また、人工呼吸中の患者における triggering sensitivity は external, inspiratory, constant threshold load と表現できる。

2. load compensation response のメカニズム

図 1 に全身麻酔中に external inspiratory flow

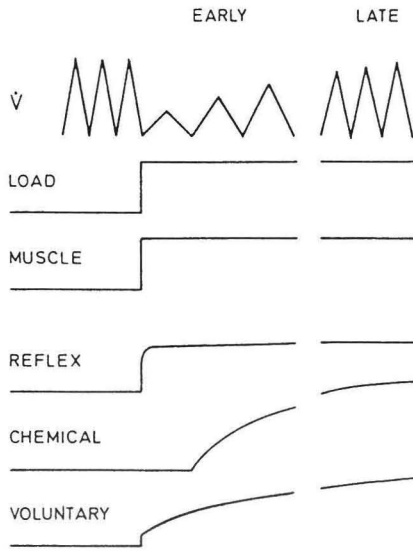


図 2 loading に伴う換気とその代償機構の経時的变化

resistive load をかけたときの換気の変化を示す。loading に伴い、直ちに吸気時間の延長、呼気時間の短縮、一回換気量の低下が起きていることがわかる (図 1 上段)。この換気低下は経時的に回復し、5 分後にはほぼ元のレベルに戻る (図 1 下段)。この例で明らかのように、load の付加に対して一回換気量、分時換気量を維持するような何らかの能動的な代償機構が働く。この代償機構のメカニズムには一般に次のような因子が関与しているとされている。

- (1) 呼吸筋自体に備わった張力増加機構 (収縮速度の低下、筋長の増加に伴い収縮張力が増加すること)
- (2) 肺・胸郭の mechanoreceptor に由来する反射機構
- (3) 上位中枢による調節 (意識、学習)
- (4) 末梢・中枢化学受容体による調節

以上の各因子は loading に対する換気維持反応に一律に貢献しているのではなく、それぞれの機構が作動する時間的なズレが存在する。これを模式的に図 2 に示す。load の付加とほぼ同時に呼吸筋に内在する張力増強機構、肺・胸郭由来の反射による換気維持が図られる。その結果 load 付加により直ちに生ずる一回換気量の変化は肺、胸

郭の機械的特性 (抵抗, コンプライアンス) から予測されるよりはるかに少なくなる。これにひき続いて意識・以前の経験に基づいた調節が役割を果たすようになり、化学調節系を介した換気調節は遅れて作動する。このように load compensation response には時間的因子が重要であり、loading 後数呼吸の間に起きる換気維持の反応を immediate response、持続的 loading で定常状態になったときの換気反応を steady state response と呼び、両者を区別して扱う。

Agostoni は他の骨格筋と同様に呼吸筋の収縮力はその収縮速度に反比例することを明らかにしている¹⁾。したがって、吸気時の resistive load のように吸気筋の収縮を妨げるような負荷をかけた場合その張力は増加する。同様に呼気終末の肺容量が変化するような load、例えば CPAP の場合には呼吸筋の長さ、胸郭の形状が変化し、その結果同じ神経入力に対して異なった張力発生が生じる。

呼吸筋が完全に弛緩した状態では呼吸系の機械的特性は気道、肺組織、胸郭の受動的弾性 (コンプライアンス) と抵抗で規定される。これに対して呼吸筋が能動的に収縮している場合、それ自体の力—収縮速度関係、力—長さ関係が弛緩した状態での呼吸系の機械的特性にプラスされ呼吸系はより“硬い”状態になる^{2)~4)}。Lynne-Davies らはこれを effective elastance というパラメータで表現している⁵⁾。effective elastance は呼気終末で気道を閉塞した時、次の吸気努力で生ずる気道内圧の最大値 (Pmax) を気道閉鎖直前の一回換気量で除した値である (図 3)。彼らはこの値が大きいほど呼吸仕事量は増加するものの elastic load の付加に対する換気量の変化は少なくなることを示している (図 4)。肺・胸郭に由来する反射を介した呼吸筋収縮の増加も effective elastance を高くし、呼吸系をより“硬く”するように働く。

この反射機構には肺—迷走神経を介する反射系と胸郭の筋、腱を介する反射系が関与していると考えられている。肺の mechanoreceptor には slowly adapting receptor と rapidly adapting receptor があり、迷走神経を求心路として呼吸

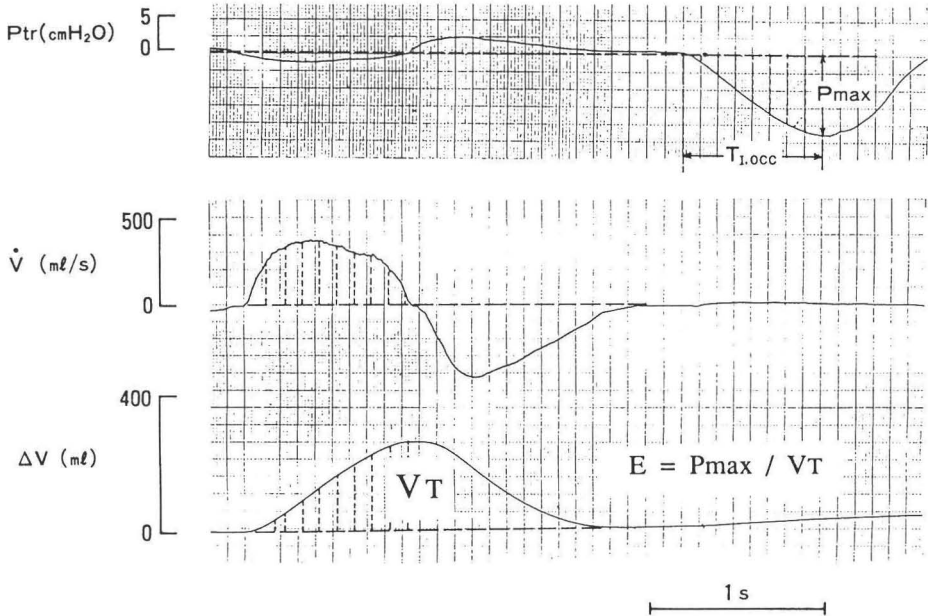


図 3 呼吸終末気道閉鎖による effective elastance (E) の測定
 Pmax：気道閉鎖中の吸気努力により生じる気道内陰圧の最大値
 VT：気道閉鎖直前の一回換気量

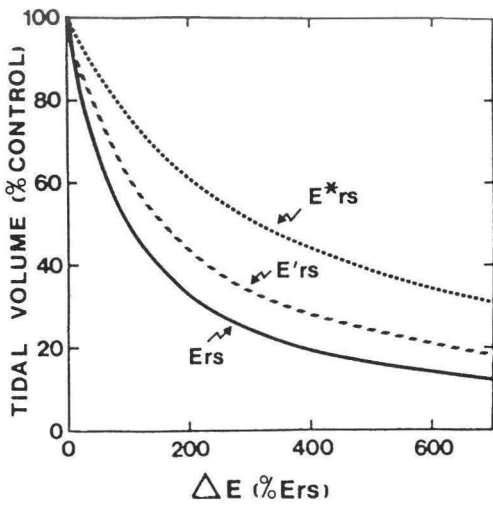


図 4 elastic loading 時の一回換気量の変化 (loading 直後の呼吸)
 ΔE ：付加した elastic load が呼吸系のエラストランスに占める割合 (%)
 Ers, E'rs, E*rs はおのおの passive, active, effective elastance を示す。

の深さとタイミング、load compensation に大きな役割を果たしていることが動物においては明らかにされている⁶⁾⁷⁾。しかし、ヒトの load compensation における肺—迷走神経を介する反射系の果たす役割は動物と比較して小さいとされている⁸⁾。これに対して、胸郭の筋肉、特に肋間筋の筋内受容器 (筋紡錘や Golgi tendon organ) からの求心性入力も動物においてもヒトにおいても脊髄反射を介して吸気性肋間筋の活動を高めるとともに、上位の延髄呼吸性ニューロン活動に大きな影響を与えることが明らかにされている^{7)9)~11)}。具体的には吸気時の external loading によって肋間筋の筋紡錘が刺激され、外肋間筋その他呼吸補助筋の活動が高まる。この外肋間筋活動の増加は胸郭の安定化をもたらし、横隔膜収縮に伴う胸壁の動揺を少なくすることによって換気の維持に貢献する。さきに述べたようにこの呼吸筋に内在する張力増加機構や胸壁からの反射を介した換気維持反応は immediate response、特に負荷直後の一回換気量維持に深くかかわっている⁹⁾。

麻酔下のヒトで吸気抵抗を負荷した場合、例外

なく図1に見られるように直ちに一回換気量が減少し、呼吸数は変化しなかわずかに低下する。また、負荷後少なくとも数呼吸の間では換気量の回復はみられない。これに対して意識下の健常人において吸気抵抗を負荷した場合には、通常2, 3呼吸のうちに一回換気量の回復がみられ、steady stateの状態では一回換気量はむしろ増加し、呼吸数の減少がみられる。この呼吸パターンの変化には個人差が非常に大きい。また、同じ被検者でもload付加を繰り返すうちに一定の換気を保つようになってくる。すなわち、意識下のヒトでは過去の経験に基づきいわゆるbehavior controlの関与が重要である¹²⁾。

このようにloadingに伴う呼吸のパターン変化については麻酔下と意識下では大きく異なるが、持続的loadingに対するcompensationを分時換気量、呼気終末二酸化炭素分圧で検討してみると意識の有無にかかわらず、少なくとも健常人においてはsteady state load compensationが比較的良好に保たれることが明らかになった^{13)~16)}。このことはsteady state responseには化学受容体の感受性の関与が最も重要でありその他の因子は大きな影響を与えないことを示唆している。ただし、麻酔下の研究は気管内挿管下に行われたものであり、気道を確保しない状態でのcompensationとは全く意味合いが違うことに注意すべきである。すなわち麻酔薬や鎮静薬などで上気道の神経・筋活動が低下した状態でのexternal loadingは、主要な吸気筋(横隔膜)の活動上昇に伴う気道内陰圧の増加を介して上気道の狭窄・閉塞をさらに助長する。その結果、さらなるflow-resistive loadが負荷されることとなる。したがって、こうした状況下でのcompensationには上気道保持筋のresponseが全体的なload compensationの決定因子となる。

この点に関連して、近年睡眠時のload compensationに関する研究が多く報告されているが、睡眠中は麻酔下と同様にimmediate compensation responseが欠落しており、steady state responseも覚醒時より鈍いとされている^{16)~18)}。このことも上気道筋と胸郭の吸気筋活動のcoordinationが重要であることを示唆して

いる。

新生児では呼吸の化学調節機構(二酸化炭素換気応答, 低酸素換気応答)が未発達であることはよく知られた事実であるが、load compensation responseも同様に不十分であることが明らかになってきている¹⁹⁾²⁰⁾。特に肋間筋の筋紡錘からの反射機構が成熟していないためloadingに伴ってコンプライアンスの高い胸郭が吸気時に引き込まれ奇異性呼吸を呈することになる。Knillらによればこの現象は特にREM睡眠時に強く起き、著明なload compensation responseの低下を来すという²¹⁾。このことは新生児が自由に体位を変えられないこと、上気道の維持機構の発達が不十分なこととあいまってSIDSに関与していると考えられる。

3. 疾患とload compensation

A. Resistive loadと閉塞性肺疾患

いわゆる閉塞性肺疾患(肺気腫, 慢性気管支炎, 気管支喘息)は呼吸抵抗の増加と呼気の気流速度の低下がその共通の特徴であるが、呼吸調節の面からは大きな相違がみられる。一般に、同程度のflow limitation (FEV_{0.1})であっても肺気腫患者ではP_{CO₂}レベルが正常に保たれるのに対して、慢性気管支炎患者ではしばしば高炭酸ガス血症に、気管支喘息では逆に過換気によってP_{CO₂}レベルが正常値以下になることが多い。この理由として、体液によるパッファ効果、呼吸筋の収縮効率の差が挙げられる。さらに、呼気のflow limitationよりも吸気時のメカニクスのほうが呼吸調節に大きな影響を与えるという可能性も考えられる。

CherniackとSnidalは閉塞性肺疾患患者の呼吸調節を検討する目的で健常人にresistive load(細いチューブ)を負荷したときの二酸化炭素換気応答を調べ、loadによって換気応答のスロープ($\Delta V_E/\Delta P_{CO_2}$)は減少するが呼吸筋の仕事量は変化しないと報告している²²⁾。このことはCOPD患者における二酸化炭素換気応答の低下が中枢化学受容体の感受性低下以外にmechanical limitationにも起因している可能性を示唆している。これに関連して、Altoseらは健常人で

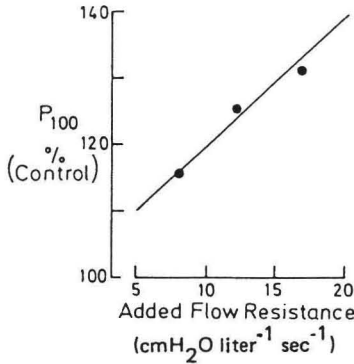


図 5 意識下の健常人に inspiratory flow resistance を付加した時の occlusion pressure (P_{0.1}) の変化
 負荷抵抗が高いほど P_{0.1} が高くなる。

loading 時の airway occlusion pressure (P_{0.1}) を測定し、CO₂ を一定に保った状態でも load の大きさに比例して P_{0.1} が上昇することを示している (図 5)²³⁾。また同じ load では P_{0.1} の増加が大きいほど換気量、平均吸気速度が保たれることを明らかにしている。同様の P_{0.1} の増加は喘息患者や吸入気の粘性を高めて気道抵抗を増加させた状態でも認められることより resistive load に対する compensation を表すと考えられる²⁴⁾²⁵⁾。

さらに、COPD 症例で二酸化炭素換気応答を P_{0.1} とともに測定した研究によれば normocapnia の患者では P_{ACO₂} = 60 mmHg での P_{0.1} は正常値以上であり、 $\Delta P_{0.1} / \Delta P_{CO_2}$ は正常に保たれた (図 6)。これに対して hypercapnia を伴う COPD 患者では P_{ACO₂} = 60 mmHg での P_{0.1}、 $\Delta P_{0.1} / \Delta P_{CO_2}$ ともに正常値より有意に低いと報告されている²⁶⁾。

Altose によれば、COPD では resistive loading に伴う P_{0.1} の増加は健常人に比べて小さい²⁶⁾。このことは COPD 患者の load compensation response が低下していることを示唆している。また、健常人と COPD 症例で resistive load 付加に対する認知閾値を比較すると COPD 患者のほうが閾値が高いとされている。さらに、この認知閾値は気道抵抗の高い症例ほど高いことから COPD での load compensation response を障害

する一因子になっていると考えられる²⁷⁾。Kryger らは麻薬性鎮痛薬のメペリジンが resistive loading に伴う P_{0.1} の増加を抑制することを報告している²⁸⁾。一方 Santiago らは COPD 症例において、麻薬拮抗薬のナロキソン投与を行い resistive load compensation response を検討しその改善をみている²⁹⁾。これらの実験事実は COPD での resistive load 付加に対する認知閾値の上昇、load compensation が内因性エンドルフィン濃度の上昇に関連していることを示唆している。

B. elastic load と拘束性肺疾患

拘束性肺疾患は肺活量・全肺容量の低下で特徴づけられ、肺組織の硬化 (肺繊維症)、胸壁の硬化 (肥満、Ankylosing spondylitis など)、吸気筋の筋力低下 (ギランバレー症候群、四肢麻痺など) のいずれかの原因で起きる。拘束性障害を有する患者は通常、浅く早い呼吸を呈し過換気により P_{ACO₂} は低下していることが多い。external elastic loading はこうした拘束性肺疾患のモデルとしてしばしば用いられている。具体的にはスパイログラムで用いられるような硬い一定の容積を持つ器から吸気を行わせ、吸気のたびに内部が陰圧になるようにして付加する。

意識下の健常人では external elastic load の開始と同時に一回換気量の減少がみられる。これに対して呼吸数の変化は少ない。持続的 loading では徐々に換気は元のレベルに回復する。Campbell は負荷直後の呼吸においても呼吸系の機械的特性、付加した elastance から予測される値よりも一回換気量の低下が小さいことからなんらかの compensation のメカニズムが働いていることを示した¹³⁾。さきに述べたようにこのメカニズムは呼吸筋に内在する張力増強機構、肋間筋からの反射機構が主体であるが、間質性肺疾患患者で両側迷走神経ブロックを行った Guz らによれば、ブロック後に呼吸数の減少、一回換気量の増加がみられたことから肺 irritant receptor の関与も重要であるという³⁰⁾。Cotes は間質性肺疾患の初期には肺 irritant receptor からの求心性刺激により、繊維化が進むと肺組織の機械的変化が elastic loading となり特徴的な浅く早い呼吸パター

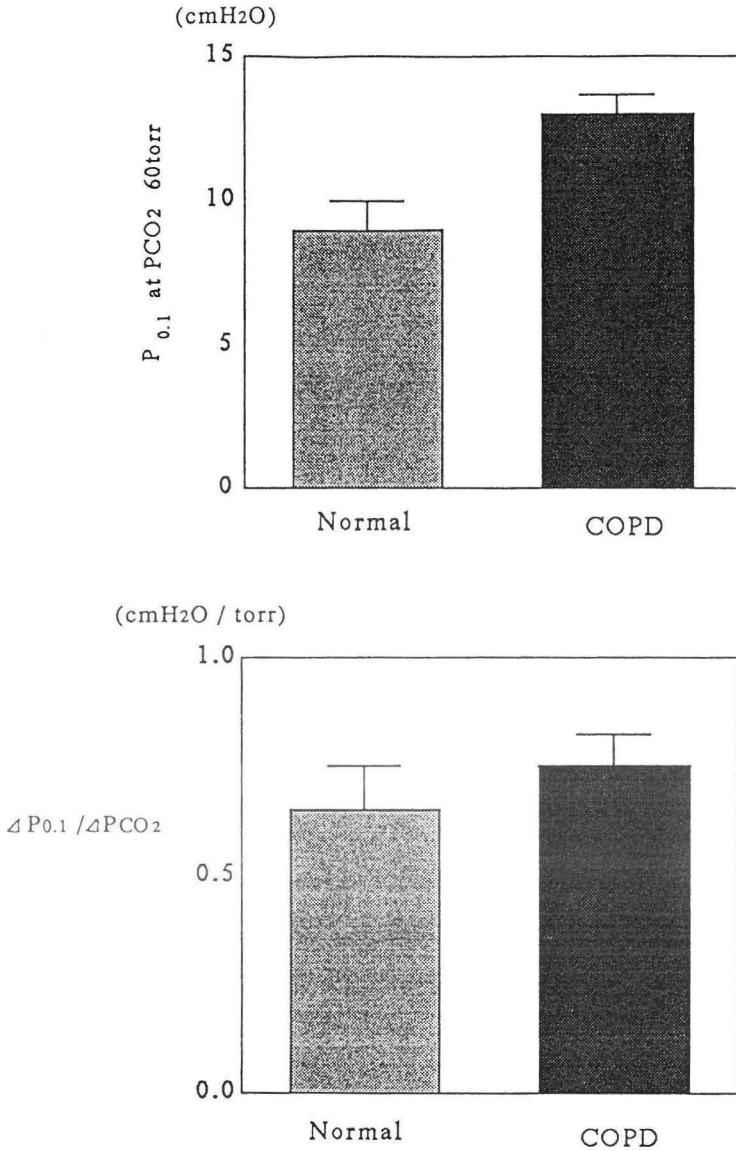


図 6 健常人と COPD 患者において二酸化炭素再呼吸を行った時の P_{0.1} の変化
 上段：PCO₂ 60 mmHg での P_{0.1}
 下段：PCO₂ 変化に対する P_{0.1} の変化する割合 (スロープ)

ンを呈するとしている³¹⁾。

inspiratory elastic loading において仮に一回換気量，呼吸数を変えなければ呼吸仕事量は著明に増加する。Otis らは肺泡換気量を一定にした場合，呼吸系の機械的特性によって呼吸仕事量が最小となるような呼吸数があることをモデルによって示した (図 7)³²⁾。彼らによれば elastic

load では呼吸数を増やすことによって呼吸仕事量の増加を防ぐことができ，拘束性障害患者にみられる浅く早い換気パターンは呼吸仕事量の観点から合目的的であるといえる。

問題点

以上にまとめたように，通常 load compensa-

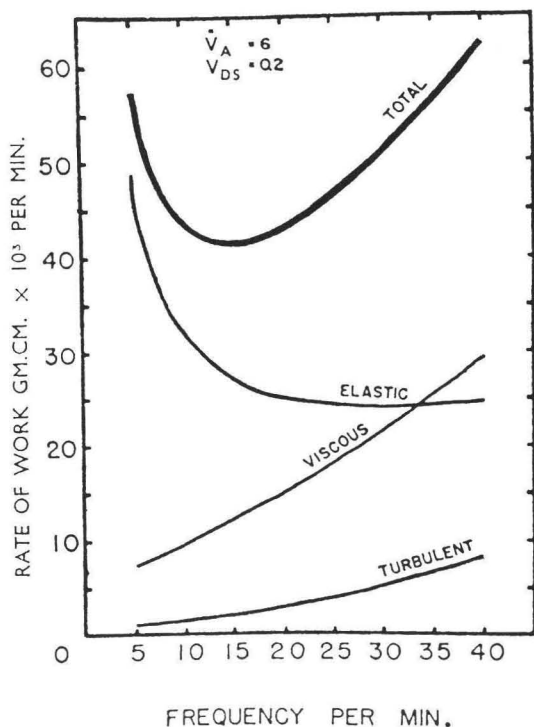


図 7 肺胞換気量を一定にした時、呼吸仕事量と呼吸数との関係
呼吸数が増加するほど弾性仕事量 (elastic work of breathing) が減少することがわかる。

tion は一回換気量が保たれうるかどうかで議論されているが、究極的には正常のガス交換を保ちうるかどうか問題になる。すなわち load に対して一回換気量を維持することが逆に二酸化炭素産生量を増加させたり、死腔換気を増加させることになれば P_{aCO_2} の恒常性維持の面からは次式に明らかなように load “decompensation” に結びつくこともある。

$$P_{aCO_2} = (\dot{V}_{CO_2} \times K) / (1 - V_D/V_T) \times \dot{V}_E$$

external loading は肺疾患に伴うメカニクス変化のモデルとして、疾患による機能的変化に対する呼吸系の適応を明らかにする目的で用いられている。しかし、実際の肺疾患では健常組織と種々の程度・性質の病変組織が入り交じっている。例えば拘束性障害において繊維化が進むと肺の弾性が増加し、そのことが二次的に気道抵抗を低下させる方向に働く。肺気腫においても気腫性病変の

周囲には繊維化がみられることが多い。したがって、その機能的変化についても純粹の elastic load, resistive load ではありえない。実際ヒスタミンによる気道抵抗増加時の $P_{0.1}$ response と、同程度の external flow-resistive loading を行ったときの $P_{0.1}$ response を比較した Kelsen らの報告によれば両者に明らかな相違がみられる³³⁾。さらに、たとえ短時間の loading に対する代償反応が十分であっても、呼吸器疾患のように長期にわたる loading においても換気を維持しうるかどうかは全く保証されない。あるレベル以上の負荷に対しては早晩呼吸筋の疲労が起きてくることは自明であろう。したがって、external loading によって得られた情報をそのまま呼吸器疾患患者に当てはめることには限界がある。

しかし、逆に external loading で得られた結果と実際の呼吸器疾患患者から得られる情報との違いを検討することによって、さらに病態生理が明らかになることも事実であろう。人工呼吸に関して考えてみても呼吸回路、気管内チューブ、呼吸のモード、PEEP などそれぞれが患者にとって種々の external loading となる。ウィーニングの成否と呼吸仕事量、 $P_{0.1}$ について多くの研究が報告されているが実際の呼吸管理においても load compensation の面からの検討も有用であろう。

参考文献

- 1) Agostoni E, Fenn WO: Velocity of muscle shortening as a limiting factor in respiratory airflow. J Appl Physiol 15: 349-353, 1960
- 2) Behrakis PK, Higgs BD, Baydur A, et al: Active inspiratory impedance in halothane-anesthetized humans. J Appl Physiol 54: 1477-1481, 1983
- 3) Marshall R: Relationship between stimulus and work of breathing at different lung volumes. J Appl Physiol 17: 917-921, 1962
- 4) Pengelly LD, Anderson A, Milic-Emili J: Mechanics of the diaphragm. J Appl Physiol 30: 796-806, 1971
- 5) Lyne-Davies P, Couture J, Pengelly LD, et al: The immediate ventilatory response to

- added inspiratory elastic loads in cats. *J Appl Physiol* 30 : 512-516, 1971
- 6) Grunstein MM, Goldberg M, Milic-Emili J : Effect of unilateral and bilateral vagotomy on the mechanical stability of ventilation in anesthetized cats. *Respir Physiol* 22 : 269-284, 1974
 - 7) Shannon R, Zechman FW : The reflex response of the inspiratory muscles to an increased airflow resistance. *Respir Physiol* 16 : 51-69, 1972
 - 8) Clark FJ, von Euler C : On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol (London)* 222 : 267-295, 1972
 - 9) Lynne-Davies P, Couture J, Pengelly LD, et al : Partitioning of immediate ventilatory stability to added elastic loads in cats. *J Appl Physiol* 30 : 314-319, 1971
 - 10) Bradley GW : The response of the respiratory system to elastic loading in cats. *Respir Physiol* 16 : 142-160, 1972
 - 11) Sant' Ambrogio G, Widdicombe JG : Respiratory reflexes acting on the diaphragm and inspiratory intercostal muscles of the rabbit. *J Physiol (London)* 180 : 766-779, 1965
 - 12) Freedman S, Weinstein SA : Effects of external elastic and threshold loading on breathing in man. *J Appl Physiol* 20 : 469-472, 1965
 - 13) Freedman S, Campbell EJM : The ability of normal subjects to tolerate added inspiratory loads. *Respir Physiol* 10 : 213-235, 1970
 - 14) Iber C, Berssenbrugge A, Skatrud JB, et al : Ventilatory adaptations of resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. *J Appl Physiol* 52 : 607-614, 1982
 - 15) Nunn JF, Ezi-Ashi TI : The respiratory effects of resistance to breathing in anesthetized man. *Anesthesiology* 22 : 174-185, 1961
 - 16) Moote CA, Knill RL, Clement J : Ventilatory compensation for continuous inspiratory resistance and elastic loads during halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 64 : 582-589, 1986
 - 17) Hudgel DW, Hulholland M, Hendricks C : Neuromuscular and mechanical responses to inspiratory resistive loading during sleep. *J Appl Physiol* 63 : 603-608, 1987
 - 18) Phillipson EA, Kozar LF, Murphy E : Respiratory load compensation in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol* 40 : 895-902, 1976
 - 19) Tausch HW, Carsson S, Frantz ID, et al : Respiratory regulation after elastic loading and CO₂ rebreathing in normal preterm infants. *J Pediatrics* 88 : 102-111, 1976
 - 20) Olinsky A, Bryan MH, Bryan AC : Response of newborn infants to added respiratory loads. *J Appl Physiol* 37 : 190-193, 1974
 - 21) Knill R, Andrews W, Bryan AC, et al : Respiratory load compensation in infants. *J Appl Physiol* 40 : 357-361, 1976
 - 22) Cherniack RM, Snidal DP : The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO₂. *J Clin Invest* 35 : 1286-1290, 1956
 - 23) Altose MD, Kelsen SG, Cherniack NS : Respiratory responses to changes in airflow resistance in conscious man. *Respir Physiol* 36 : 249-260, 1979
 - 24) Rebeck AS, Read T : Patterns of ventilatory response to carbon dioxide during recovery from severe asthma. *Clin Sci* 14 : 13-21, 1971
 - 25) Mann J, Bradley CA, Anthonisen NR : Occlusion pressure in acute bronchospasm induced by methylcholine. *Respir Physiol* 33 : 339-347, 1978
 - 26) Altose MD, McConley MC, Kelsen SG, et al : Effects of hypercapnia and inspiratory flow-resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J Clin Invest* 59 : 500-508, 1977
 - 27) Gottfried SB, Altose MD, Kelsen SG, et al : The perception of changes in airflow resistance in normal subjects and patients with chronic airways obstruction. *Chest* 73, Suppl 2 : 286-288, 1978
 - 28) Kryger MH, Yacoub O, Dosman J, et al : Effects of meperidine on occlusion pressure responses to hypercapnia and hypoxia with and without external inspiratory resistance. *Am Rev Respir Dis* 114 : 333-340, 1976
 - 29) Santiago TV, Remolina D, Scoles V III, et al : Endorphin and the control of breathing.

- Ability of naloxone to restore flow-resistive load compensation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 304 : 1190-1195, 1981
- 30) Guz A, Noble MI, Widdicombe JG, et al : The role of vagal and glossopharyngeal afferent nerves in respiratory sensation, control of breathing and arterial pressure regulation in conscious man. *Clin Sci* 30 : 161-170, 1966
- 31) Cotes JE : *Lung function : Assessment and application in medicine*. PA : Davis 1965, pp 434-437
- 32) Otis AB, Fenn WO, Rahn H : Mechanics of breathing in man. *J Appl Physiol* 2 : 592-607, 1950
- 33) Kelsen SG, Prestel F, Cherniack NS, et al : Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. *J Clin Invest* 67 : 1761-1768, 1981
-