

博士論文

低圧低酸素下における運動時の換気反応を修飾する
要因に関する研究

令和元年

筑波大学大学院 人間総合科学研究科
体育科学専攻
次世代健康スポーツ科学学位プログラム

曹 銀行

目次

I. 緒言.....	1
II. 文献研究.....	5
1. 有酸素能力と競技パフォーマンス.....	5
2. 有酸素代謝トレーニングに関する研究.....	6
1) 高地トレーニング.....	6
2) 高地トレーニングの個人差.....	7
3. 低酸素下での最高酸素摂取量とその規定因子.....	8
1) 低酸素暴露による最高酸素摂取量の低下.....	8
2) 最高酸素摂取量の低下率における個人差.....	10
3) 低酸素下での換気反応が最高酸素摂取量に及ぼす影響.....	11
4. 換気調節.....	12
5. 低酸素下での換気亢進反応における制限要因.....	13
1) 低酸素換気応答.....	13
2) 呼気気流制限.....	15
6. 低酸素下での換気亢進を促進する方策.....	19
1) 高二酸化炭素ガス吸入が換気亢進反応に及ぼす影響.....	19
2) カフェインが換気亢進反応に及ぼす影響.....	21
III. 本研究の目的および研究課題.....	23
IV. 研究課題 1.....	24
1. 背景および目的.....	24
2. 方法.....	25
3. 結果.....	33
4. 考察.....	42
5. まとめ.....	46
V. 研究課題 2.....	47
VI. 研究課題 3.....	65
VII. 総合討論.....	101

VIII. 総括.....	108
謝辞.....	110
参考文献.....	111

この論文は次の原著論文に、未投稿の実験結果を加えてまとめられている。

1. **Cao Y, Ichikawa Y, Sasaki Y, Ogawa T, Hiroyama T, Enomoto Y, Fujii N, Nishiyasu T.** Expiratory flow limitation under moderate hypobaric hypoxia does not influence ventilatory responses during incremental running in endurance runners. *Physiol Rep* 7 (3): p 1-10, e13996, 2019. (研究課題 1)

略語および用語解説

本論文で取り扱う主な略語と記号は以下の通りである。

- CO Cardiac output ($L \text{ min}^{-1}$) 心拍出量
- DAP Diastolic arterial pressure (mmHg) 拡張期動脈血圧
- Dyspnea 呼吸努力度
- EFL Expiratory flow limitation 呼気気流制限
最大運動時や最大付近に気道での機械的な制限が生じることにより、
最高換気量の増加が制限される。
- ERV Expiratory reserve volume (%FVC) 呼気終末肺容量
- Fb Breathing frequency (breaths min^{-1}) 呼吸回数
1 分間の呼吸数
- $\text{FEV}_1 \text{ FVC}^{-1}$ Forced expired volume in one second to forced vital capacity (%) 1 秒率
1 秒量と努力性肺活量の比は呼出力と肺内の気流に対する全抵抗を
反映する。 $\text{FEV}_1 \text{ FVC}^{-1}$ が 70%以上を正常とする。
- FEV_1 Forced expiratory volume in one second (L) 1 秒量
呼気努力曲線で、呼出開始から 1 秒間に吐き出した気量である。
- FVC Forced vital capacity (L) 努力性肺活量
1 回の呼吸のうちに最大吸気から最大呼気まで (もしくはその逆でも
よい) で変動した空気の総量を示す。
- HR Heart rate (beats min^{-1}) 心拍数
心臓が 1 分間に収縮する回数。
- HVR Hypoxia ventilatory response ($L \text{ min}^{-1} \%^{-1}$) 低酸素換気応答

血中の低酸素化に対する末梢化学受容器反射の感受性として、低酸素ガス吸入時の動脈血酸素飽和度の変化に対する換気増大の程度によって評価される。HVR は動脈血酸素飽和度の低下に対する \dot{V}_E の近似直線の傾きをその指標として評価する。

- Hypoxic CO response 低酸素心拍出量応答
- Hypoxic DAP response 低酸素拡張期動脈血圧応答
- Hypoxic HR response 低酸素心拍数応答
- Hypoxic MAP response 低酸素平均血圧応答
- Hypoxic SAP response 低酸素収縮期動脈血圧応答

- IC Inspiratory capacity 最大吸気量
- IRV Inspiratory reserve volume (%FVC) 吸気終末肺容量
- MAP Mean arterial pressure (mmHg) 平均動脈血圧
MAP = (SAP-DAP) / 3 + DAP で求める。
- MEF₂₅₋₇₅ Maximal expiratory flow rate between 25 and 75% of forced vital capacity
(L sec⁻¹) 最大中間呼気流速
- MEFV Maximal expiratory flow-volume curve 最大呼気流速-流量曲線
- MVV Maximal voluntary ventilation (L min⁻¹) 最大努力換気量
15 秒間最大努力で自発的過換気を行い、それを 1 分間の換気量に換算したものを最大努力換気量とする。
- PEFR Peak expiratory flow rate (L sec⁻¹) 最大呼気流速
- PETCO₂ Partial pressure of end-tidal CO₂ (mmHg) 呼気終末二酸化炭素分圧
PETCO₂ = 1 呼吸中の二酸化炭素濃度の最大値 × (大気圧 - 飽和水蒸気圧) で求める。飽和水蒸気圧は 37° C で 47 mmHg である。動脈血二酸化炭素分圧 (PaCO₂) とほぼ等しいと仮定して用いる場合が多

い。安静時では、 $PETCO_2$ は 36–38 mmHg となる。

- $PETO_2$ Partial pressure of end-tidal O_2 (mmHg) 呼気終末酸素分圧
 $PETO_2 = 1$ 呼吸中の酸素濃度の最小値 \times (大気圧 - 飽和水蒸気圧) で求める。飽和水蒸気圧は 37° C で 47 mmHg である。
- RER Respiratory exchange ratio (units) 呼吸交換比
 $\dot{V}CO_2$ を $\dot{V}O_2$ で除した値。糖代謝のみの場合は RER は 1.00、脂質代謝のみの場合は 0.703 となる。
- RPE Rating of perceived exertion 主観的運動強度
- SAP Systolic arterial pressure (mmHg) 収縮期動脈血圧
- SpO_2 Arterial O_2 saturation (%) 動脈血酸素飽和度
 $SpO_2 = (\text{ヘモグロビンと結合している酸素の総量} \div \text{ヘモグロビンの酸素運搬能力}) \times 100$
- SV Stroke volume (L) 一回心拍出量
- TVE Tidal volume (ml) 一回換気量
1 回の呼吸における換気量
- $\dot{V}CO_2$ Carbon dioxide production ($ml \text{ min}^{-1}$) 二酸化炭素排出量
生体が 1 分間で体内から排出する二酸化炭素の量
- $\dot{V}CO_{2peak}$ Peak carbon dioxide production ($L \text{ min}^{-1}$) 最高二酸化炭素排出量
- $\dot{V}E \dot{V}CO_2^{-1}$ Ventilatory equivalent for carbon dioxide (units) 二酸化炭素換気当量
1 分間の二酸化炭素排出量あたりの換気量。
- $\dot{V}E \dot{V}O_2^{-1}$ Ventilatory equivalent for oxygen uptake (units) 酸素換気当量
1 分間の酸素摂取量あたりの換気量。
- $\dot{V}E$ Minute ventilation ($L \text{ min}^{-1}$) 換気量
1 分間の換気量。 $\dot{V}E = TVE \times Fb$ (TVE、Fb は上記参照) で求める。

- $\dot{V}E_{cap}$ Theoretical ventilatory capacity 最大換気能力

最小吸気および呼気時間から計算した $Fb \times TVE$ で求める。
- $\dot{V}E_{peak}$ Peak ventilation ($L \text{ min}^{-1}$) 最高換気量

最大呼吸回数 (最小呼気時間および吸気時間から推定される) に一回換気量を掛けたものとして算出される。
- $\dot{V}O_2 \text{ RM}$ Estimated respiratory muscle oxygen consumption ($ml \text{ min}^{-1}$) 呼吸筋の $\dot{V}O_2$ 推定値

$\dot{V}O_2 \text{ RM} = -9.396 + 1.015 \times \dot{V}E + 0.0121 \times \dot{V}E^2$ で求める。
- $\dot{V}O_2$ Oxygen uptake ($ml \text{ min}^{-1}$) 酸素摂取量

生体が 1 分間で体内に取り込む酸素の量。
- $\dot{V}O_{2peak}$ Peak oxygen uptake ($ml \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) 最高酸素摂取量

運動形態などの要因により酸素摂取量が真の最大値になる前で頭打ちになる場合があり、これは真の最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2max}$) ではないことから $\dot{V}O_{2max}$ と区別するために用いる。

I. 緒言

今日、陸上競技中長距離ランナーをはじめとする持久系アスリートが、競技パフォーマンス向上を目指して高地環境（低圧低酸素）下でトレーニングを行うことがある（いわゆる高地トレーニング）(Gore et al. 2001; Nummela and Rusko 2000)。高地では、運動と低酸素による刺激が組み合わさることでヘモグロビン濃度が増加することや、骨格筋の毛細血管数の増加 (Mizuno et al. 1990)、ミオグロビンおよびミトコンドリアの増加によって (Desplanches et al. 1993; Terrados et al. 1990)、心肺機能の向上や酸素運搬および利用能の改善が生じる (Levine and Stray-Gundersen 1997; Chapman et al. 1998b; Levine and Stray-Gundersen 1992)。また、高度 2,500 m 相当の中等度の低圧低酸素への暴露がヘモグロビン濃度を増加するために最も有効であるとされ、この高度での高地トレーニングが頻繁に行われている (Chapman et al. 2014)。しかし、高地トレーニングの効果が十分に得られなかったという報告もあり (Chapman et al. 1998b; Julian et al. 2004; Ogita 1999; Truijens et al. 2003)、その要因の 1 つとして、低圧低酸素下における最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) の低下により、トレーニング時の強度が平地と比較して大きく低下すること（トレーニングの質の低下）が挙げられている (Chapman et al. 1998b; McConell et al. 1993)。したがって、高地トレーニングの効果を最大限に引き出すには、トレーニング時の酸素供給量の低下を防ぎ、 $\dot{V}O_{2peak}$ を高いレベルで維持することで、トレーニング強度を落とさないようにする必要がある。

低酸素による $\dot{V}O_{2peak}$ 低下の程度には大きな個人差があり (Fulco et al. 1998; Ogawa et al. 2007)、低圧低酸素下での最高換気量 ($\dot{V}E_{peak}$) が小さい者ほど、 $\dot{V}O_{2peak}$ が大きく低下する (Chapman 2013; Gavin et al. 1998b; Ogawa et al. 2007)。このことから、低圧低酸素下の $\dot{V}O_{2peak}$ の低下を最小限に抑えるには、換気をより亢進させることが重要であると考えられる。低酸素下では主に末梢化学受容器である頸動脈小体が血中の酸素分圧の低下を感知し、換気亢進を起こす (Waldrop et al. 1996; Miller and Tenney 1975; Townsend et al. 2016)。一方、特に持

久系アスリートにおいて、気道での機械的な制限である呼気気流制限 (expiratory flow limitation: EFL) を起こすことで、換気量の増加が制限される可能性が報告されている (Johnson et al. 1992; Derchak et al. 2002; Dominelli and Sheel 2012)。実際に、EFL を起こす持久系アスリートは EFL を起こさないアスリートよりも常圧低酸素下 (18.7% O₂; 高度~1,000 m 相当) での $\dot{V}_{E_{peak}}$ が低い (Chapman et al. 1998a)。しかしながら、Chapman et al. (1998a) の先行研究で用いた環境は常圧低酸素であり、実際に高地トレーニングが行われる高地環境 (低圧低酸素) とは異なる。平地より、高地あるいは低圧環境下では空気密度が低下し、気道での空気抵抗が軽減される可能性がある。そのため、平地より空気密度が低下する低圧環境下では、EFL が軽減されるかもしれない。これに一致して、通常空気より空気密度が 80%低下するヘリウム酸素 (He-O₂) を吸入することで、EFL を起こす者の運動時換気量が増加したと報告されている (McClaran et al. 1999)。しかしながら、He-O₂ と比べ空気密度低下の程度がそれほど大きくない高度 2,500 m 相当の低圧環境下 (25% vs. 80%) において、EFL が起こるのか、さらには、EFL が持久性アスリートの高強度運動時の呼吸代謝応答に及ぼす影響は明らかでない。

低圧低酸素下での換気亢進反応が制限される要因を解明することに加え、低酸素下運動時の換気亢進反応を促進する方策を開発することは、低圧低酸素下での $\dot{V}_{O_{2peak}}$ を高いレベルに維持し、高地トレーニングの効果を最大化するために極めて重要である。運動時の換気調節には血中の酸素分圧だけでなく、二酸化炭素分圧も関与している。例えば、血中の二酸化炭素分圧 (PaCO₂) が上昇すると、延髄にある中枢化学受容器を介して換気亢進が起こる (Babb 1997a)。先行研究では、常圧常酸素下において高 CO₂ ガスを吸入することで、最大運動時の $\dot{V}_{E_{peak}}$ が通常空気吸入条件より高くなったと報告されている (Babb 1997a; Fan et al. 2012; Kato et al. 2005)。さらに、高 CO₂ ガス吸入が常圧や低圧低酸素下での運動中の換気反応に及ぼす影響を検討した先行研究もいくつかあり、一致した見解は得られていない (Doutreleau et al. 2017; Siebenmann et al. 2013; Fan and Kayser 2013; Subudhi et al. 2011)。例え

ば、Doutreleau et al. (2017) は高度 4,000 m 相当の常圧低酸素下において、高 CO₂ ガス (4.5%) 吸入により最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ が増加したと報告している。一方で、常圧低酸素 (Fan and Kayser 2013, 5,000 m) や低圧低酸素下 (Siebenmann et al. 2013, 3,454 m; Subudhi et al. 2011, 4,875 m) で行った他の先行研究では、高 CO₂ ガス吸入により最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ の増加が見られなかったことも報告している。また、これら 4 つの先行研究では常圧や低圧低酸素下 (3,454-5,000 m) で測定が実施されていたが、これまでに、中長距離ランナーを対象に、高地トレーニングが行われる中等度の高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、高 CO₂ ガス吸入が高強度運動時の換気反応を亢進させるかどうかは明らかでない。

血中の低酸素化に対する末梢化学受容器反射の感受性は低酸素刺激に対する換気増大の程度によって評価され、低酸素換気応答 (Hypoxia Ventilatory Response: HVR) と呼ばれる (Weil et al. 1970; Chua et al. 1996)。健全なヒトにおいて安静時の HVR は大きな個人差が見られ、高い者ほど低酸素下での換気反応が大きくなると報告されている (Ogawa et al. 2007)。もし、運動時の HVR を一過性に増加させることができれば、実際の低酸素下運動時の換気亢進反応につながる可能性がある。換気亢進を促す物質として、カフェインがある。カフェインはアデノシン受容体をブロックする作用、ホスホジエステラーゼを阻害することで、体内の環状アデノシンーリン酸を上昇する作用、そしてカテコールアミンの分泌を増加する作用を持つ (Kalmar 2005; Conde et al. 2006; Howell et al. 1997; Kumar and Prabhakar 2012)。先行研究において、安静時の HVR はカフェイン摂取により増加したと報告されている (D'Urzo et al. 1990)。さらに、これまで多くの先行研究で、カフェイン摂取により常圧下運動時の換気量が増加したと報告されている (Chapman and Mickleborough 2009; Silveria et al. 2017; Glaister et al. 2016; Glaister and Gissane 2017; Olcina et al. 2012)。また、カフェインは、以前は WADA の禁止薬物に指定されていたものの、2004 年以降は禁止薬物リストから除外され、トップアスリートでも使用可能である。カフェインは、コーヒーや緑茶、多くのエナジードリンクに含まれており、前述の高 CO₂ ガス吸入と比べ、より高地トレーニング現場

に応用しやすい。以上のことから、運動時の HVR を一過性に上げる方法として、カフェイン摂取が有効である可能性があるが、カフェイン摂取が最大下運動時の HVR に及ぼす影響について検討した研究はなく、カフェイン摂取が最大下運動時の低酸素換気応答に影響するかどうかは明らかでない。

以上のことから、本研究では、高度 2,500 m 相当の中等度の低圧低酸素下における高強度運動時の呼吸代謝応答に EFL および高 CO₂ ガス吸入が及ぼす影響、さらに、最大下運動時の低酸素化に対する換気亢進反応にカフェイン摂取が及ぼす影響を検討した。

II. 文献研究

1. 有酸素能力と競技パフォーマンス

運動中のエネルギー (アデノシン三リン酸 ; ATP) は、筋中のクレアチンリン酸 (PCr) を利用して ATP を合成する ATP-PCr 系、グリコーゲンもしくはグルコースがピルビン酸と乳酸に分解される過程で ATP を生じる解糖系、ミトコンドリアにおいて酸素を利用して ATP の合成を行う酸化系の 3 つの過程から供給されている (Baker et al. 2010)。ATP-PCr 系と解糖系は無酸素性エネルギー供給、酸化系は有酸素性エネルギー供給と呼ばれ、運動時間や運動強度によってそれぞれの割合も変化する (Figure 1)。有酸素運動や持久的運動と呼ばれる運動時間が比較的長い運動においては、有酸素的代謝によるエネルギー供給が多くの割合を占めることが知られている。運動時の有酸素代謝能力の評価は、換気量や血中乳酸濃度が急激に上昇し始める時点の運動強度である無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold: AT) や、血

中乳酸濃度が 4 mmol L^{-1} になる時点の運動強度 (onset of blood lactate accumulation: OBLA)、ランニングエコノミーと呼ばれるような一定のエネルギーからの作業効率 (経済性)、そして、最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2\text{peak}}$) などが用いられている。特に、 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ は有酸素性エネルギー供給の上限と考えられており、

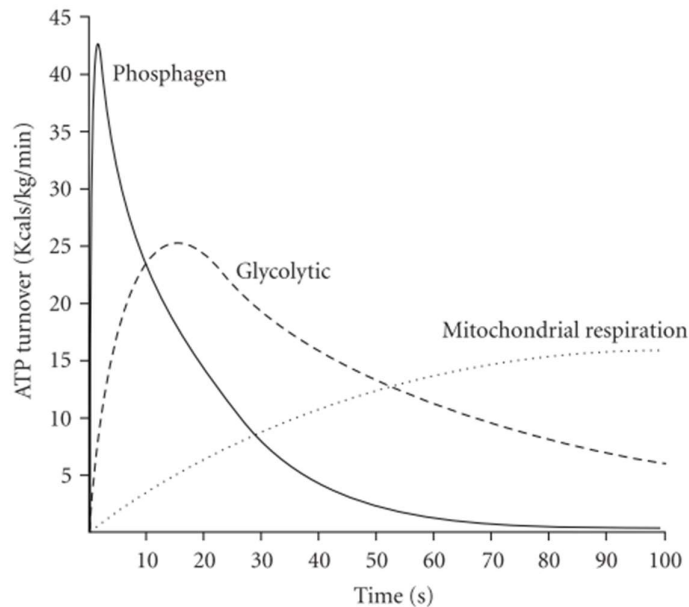


Figure 1. Energy system interaction and the differences in rate of ATP turnover during short term intense exercise to fatigue. The data presented is original, theoretical, and based on the authors' assessment of contemporary research evidence. From Baker et al. 2010.

全身持久性を競うようなアスリートにおいては一般人と比べて高値を示すことが知られている (Robinson et al. 1937)。

$\dot{V}O_{2peak}$ と競技パフォーマンスの関係性を見ると、持久的な競技スポーツと $\dot{V}O_{2peak}$ の間に有意な相関関係があることがこれまでの研究で明らかにされている。Billat et al. (1996) は、それぞれナショナルレベルの自転車選手、カヤック選手、水泳選手、陸上中長距離ランナーの $\dot{V}O_{2peak}$ と競技パフォーマンス (競技記録) との間に有意な相関関係が見られたことを報告しており、Kohrt et al. (1987) は長距離スキー、自転車競技、競泳などの持久的スポーツ種目の競技パフォーマンスとの間に相関関係を認め、このように数多くの持久的種目において、 $\dot{V}O_{2peak}$ と競技パフォーマンスに密接に結びついている。特に、陸上中長距離種目においては $\dot{V}O_{2peak}$ と競技記録の間に相関関係があることが、数多くの研究によって明らかになっている (Ribisl and Kachadorian 1969; Brandon and Boileau 1987; Noakes et al. 1990; Yamaji et al. 1990)。

以上より、陸上競技中長距離走に代表されるような持久的競技種目においては、 $\dot{V}O_{2peak}$ のさらなる増加が競技パフォーマンスの向上へとつながることから、トレーニングにおいて $\dot{V}O_{2peak}$ を効果的に向上させることが重要である。そして、トレーニングで実施されている $\dot{V}O_{2peak}$ にまで至るような持久的な運動において、何らかの手法によって運動中の $\dot{V}O_{2peak}$ を通常運動時よりもさらに増加させることができれば、より効果的なトレーニング方法として利用でき、競技パフォーマンスのさらなる向上が期待できると考えられている。

2. 有酸素代謝トレーニングに関する研究

1) 高地トレーニング

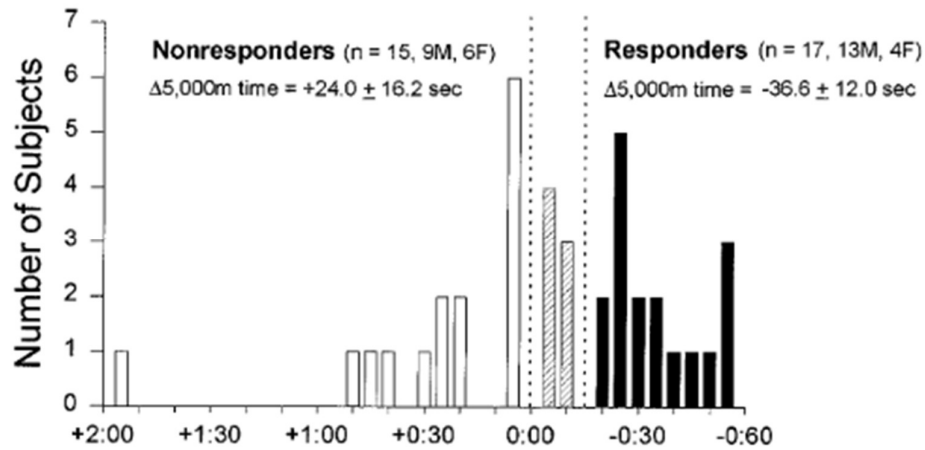
有酸素能力を向上させる代表的なトレーニング方法として、高地トレーニングが挙げられる (Levine and Stray-Gundersen 1997; Gore et al. 2001; Nummela and Rusko 2000; Chapman 2013)。高地環境においては、気圧の低下に伴い空気中の酸素分圧が低下し、低酸素環境と

なる。一般的に、高地トレーニングでは、平地での同様のトレーニングと比較して、より大きな生理学的ストレスとなる。高地トレーニングの期待される生理・生化学的効果としては、低酸素環境下に一定期間滞在することによって、腎臓組織における酸素不足によってもたらされるエリスロポエチン (erythropoietin: EPO) の上昇とそれに伴う赤血球数やヘモグロビン濃度の上昇、赤血球内の [2,3-ジホスホグリセリン酸 (ヘモグロビンと酸素分子との親和性を低下させる物質)] の上昇と、トレーニングからの運動刺激による毛細血管網の発達、ミトコンドリアの増加および酸化系酵素活性の上昇などが挙げられ、その結果、平地でのトレーニングよりも効果的に有酸素能力を向上させると考えられている (Levine and Stray-Gundersen 1997; Chapman et al. 1998b; Stray-Gundersen et al. 2001; Richalet et al. 1994; Wilber 2007; Friedmann et al. 2005; Ge et al. 2002)。つまり、赤血球量やヘモグロビン濃度の増加により、アスリートの酸素運搬能が向上するため、平地に戻った際にアスリートはより効率的にトレーニングや競技をすることができるようになる。

2) 高地トレーニングの個人差

高地トレーニングは誰でも効果が期待できるわけではなく、高地トレーニングの効果が十分に得られなかったという報告もある (Truijens et al. 2003; Ogita 1999; Chapman et al. 1998b; Robach et al. 2018) (Figure 2)。高地トレーニングの効果が得られなかった要因として、赤血球増加による血液粘性の増大が末梢抵抗を増大させ、結果的に心拍出量を低下させたり (Horstman et al. 1980)、高度が高すぎるとミトコンドリア内の酵素活性が低下したり (Boutellier et al. 1984)、低酸素刺激に対してヘモグロビン濃度の増加が十分に起こらない (Chapman et al. 1998b) ことと考えられている。さらには、低酸素下では運動時の酸素供給量が低下し、通常のトレーニング時より高地トレーニング時に、走速度や総走距離あるいは絶対的運動強度が低下することから活動筋への刺激不足となり (トレーニングの質的・量的低下)、平地での競技パフォーマンスの向上に結びつかないことが考えられている (Chapman et

al. 1998b)。したがって、高地トレーニングを成功させるためには低酸素下でいかにヘモグロビン濃度の増加を起こすか、トレーニング強度を落とさないようにするかが鍵になると考えられる。後者に関しては、低酸素下であっても運動時にいかに組織での酸素不足を防ぐかが重要であると考えられる。



Change in Sea-Level 5,000m Time After Altitude Training (min:sec)

Figure 2. Histogram displaying variation in change in 5,000 m run time after 4 wk of altitude training in 39 athletes. Athletes were retrospectively divided into groups of increment (filled bars), and decrement (open bars) of performance. From Chapman et al. 1998.

3. 低酸素下での最高酸素摂取量とその規定因子

1) 低酸素暴露による最高酸素摂取量の低下

高地 (低圧低酸素) とは、標高が高く気圧の低い低圧環境を意味している。低圧は大気圧の低下に伴う酸素分圧の減少を生じて、低圧低酸素をもたらすことになる。例えば、高度 2,500 m の高地では、約 0.75 気圧 (560 mmHg) であり、平地で約 15.4% の低酸素ガスを吸入している状態に相当する。また、 $\dot{V}O_{2peak}$ は高地暴露により低下することはよく知られている (Saltin et al. 1995; Bailey et al. 1998; Squires and Buskirk 1982)。古典的な研究では Squires and Buskirk (1982) が男性ランニング愛好者を対象として、低圧低酸素への暴露が $\dot{V}O_{2peak}$ に及ぼす影響について検討している。被験者は高度 362 m、914 m、1,219 m、1,524 m および

2,286 m をミシュレートした低圧チャンバー内で漸増負荷走テストを実施した。高度 362 m における $\dot{V}O_{2peak}$ は 4.35 L min^{-1} であり 1,219 m、1,524 m、2,286 m ではそれぞれ 5%、7%、12% 有意に低下した (Squires and Buskirk 1982)。

また、低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ 低下の主な原因は、吸気酸素分圧の低下に伴い、動脈血酸素飽和度 (SpO_2) の低下による酸素供給量の低下と考えられる (Lawler et al. 1988; Martin and O'Kroy 1993; Stenberg et al. 1966; Wagner 2000)。Ferretti and di Prampero (1995) は、換気 (肺でのガス交換)、循環 (心拍出量、血流量) および末梢組織での酸素拡散を $\dot{V}O_{2peak}$ の制限要因として挙げ、それらの $\dot{V}O_{2peak}$ に対する寄与を調べた。彼らは平地では主に循環系が $\dot{V}O_{2peak}$ の制限要因となるが、低酸素下では、換気量が $\dot{V}O_{2peak}$ の制限要因となることを示唆している。さらに、Figure 3 には、Wagner (2000) によって報告された酸素供給の 5 つの主要因 (VA: 肺胞換気量、 $D_{L}O_2$: 肺拡散容量、 $D_{M}O_2$: 筋拡散容量、Hb: ヘモグロビン、QT: 筋血流量) がそれぞれ平地と高地での $\dot{V}O_{2peak}$ にどの程度の割合で影響するかについて示されている。Figure 3 が示したように、平地では、運動時の酸素運搬の 60-70% が血液還流に依存するが、高地では肺および筋における拡散の役割が次第に大きくなり、エベレスト山頂 (高度 8,848

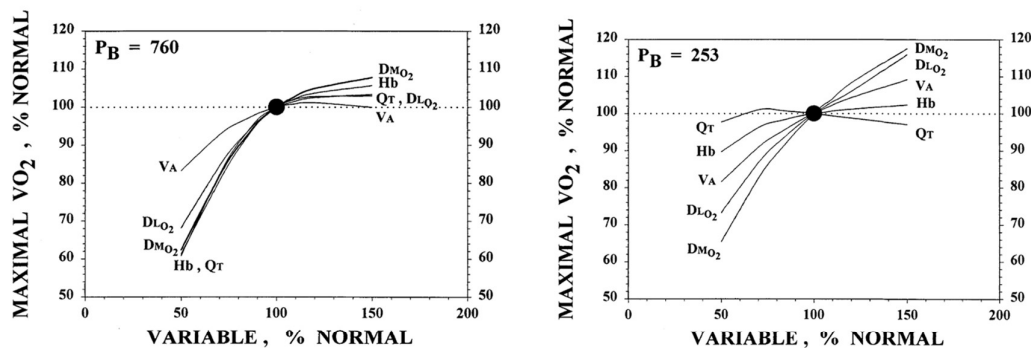


Figure 3. Theoretical calculations for sea level and high altitude (P_B = barometric pressure; 253 mmHg) conditions showing the sensitivity of $\dot{V}O_{2peak}$ to several different independent variables associated with oxygen transport (VA = alveolar ventilation, $D_{L}O_2$ = lung diffusing capacity, $D_{M}O_2$ = muscle diffusing capacity, Hb = hemoglobin concentration, QT = cardiac output). These calculations show how each of these variables independently affects $\dot{V}O_{2peak}$ in a model of the lungs, circulation and muscle. Except for ventilation, all variables produce very similar quantitative results. From Wagner, 2000.

m; 253 mmHg) では拡散障害が 85%関与していることが示唆されている。

2) 最高酸素摂取量の低下率における個人差

一般的には、 $\dot{V}O_{2peak}$ は標高 700–1,000 m あたりから低下し始め、その後高度が 100 m 上がるごとに約 1%ずつ低下すると言われていたが (Buskirk 1966)、Gore et al. (1996) は標高 580 m においても自転車の競技者では $\dot{V}O_{2peak}$ が平地と比較して 7%低下した (5.48 vs. 5.10 L min⁻¹) ことを報告している。高度を 580 m から 8,848 m に上げると $\dot{V}O_{2peak}$ は曲線的に低下するが、その低下の程度は個人によって大きく異なる (Squires and Buskirk 1982; Fulco et al. 1998; Ogawa et al. 2007; Chapman et al. 1999; Chapman et al. 2011; Chapman 2013; Young et al. 1985)。例えば、研究報告の多い 1,500–3,000 m 付近の低圧低酸素下に注目して見ると、Figure 4 の矢印のように、 $\dot{V}O_{2peak}$ の低下率は 0–30%と大きな個人差が見られる (Fulco et al. 1998)。Lawler et al. (1988) は平地と高度 3,000 m 相当の低圧低酸素下と比較した場合、持久的種目の競技者は非鍛錬者と比較して、 $\dot{V}O_{2peak}$ (競技者 : -13.4 ml min⁻¹ kg⁻¹ ; 非鍛錬者 : -4.6 ml min⁻¹ kg⁻¹) の有意な低下が認められ、平地での $\dot{V}O_{2peak}$ が高い者ほど低圧低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ の

低下が大きいことが報告されている (Koistinen et al. 1995; Lawler et al. 1988; Martin and O'Kroy 1993; Schouweiler and Stray-Gundersen 2002)。これらの先行研究から、 $\dot{V}O_{2peak}$ の低下の程度は単純に大気中の酸素分

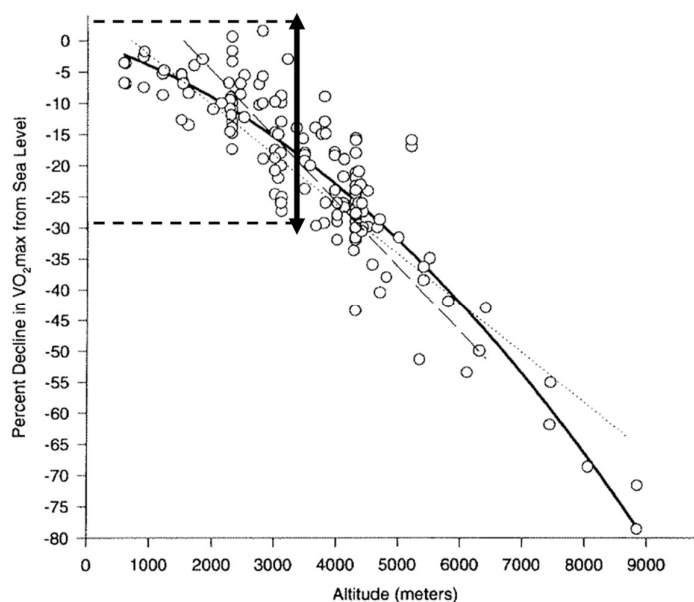


Figure 4. The relationship between the altitude and the percentage of decrement in $\dot{V}O_{2peak}$ from sea level. From Fulco et al. (1998 review)

圧の低下のみの影響を受けるわけではなく、他の生理学的要因も影響することが考えられる。しかしながら、低圧低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ 低下の程度に関する生理学的要因やメカニズムについては十分には明らかではない。

3) 低酸素下での換気反応が最高酸素摂取量に及ぼす影響

$\dot{V}O_{2peak}$ の低下が大きい者ほど、低圧低酸素下において SpO_2 が低いことが報告されており (Chapman et al. 1999; Koistinen et al. 1995; Lawler et al. 1988; Woorons et al. 2005; Ogawa et al. 2007)、動脈血の酸素動態が、低圧低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ 低下の程度に影響していると考えられる。平地においては、最大運動時の SpO_2 は換気亢進の程度によって影響され (Holmberg and Calbet 2007)、この効果は低圧低酸素下で顕著になることを報告している (Calbet et al. 2003; Ogawa et al. 2007; Chapman et al. 2011)。また、運動時の換気応答に注目した研究では、 $\dot{V}E_{peak}$ が低酸素下で大きい者ほど最大運動時の SpO_2 が高く、かつ $\dot{V}O_{2peak}$ の低下が小さいことが報告されている

(Chapman et al. 1999; Chapman 2013; Gavin et al. 1998a; Ogawa et al. 2007) (Figure 5)。

このことから、低圧低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ 時の換気亢進の程度は、 SpO_2 や $\dot{V}O_{2peak}$ 低下の程度に影響を及ぼすことが考えられる。

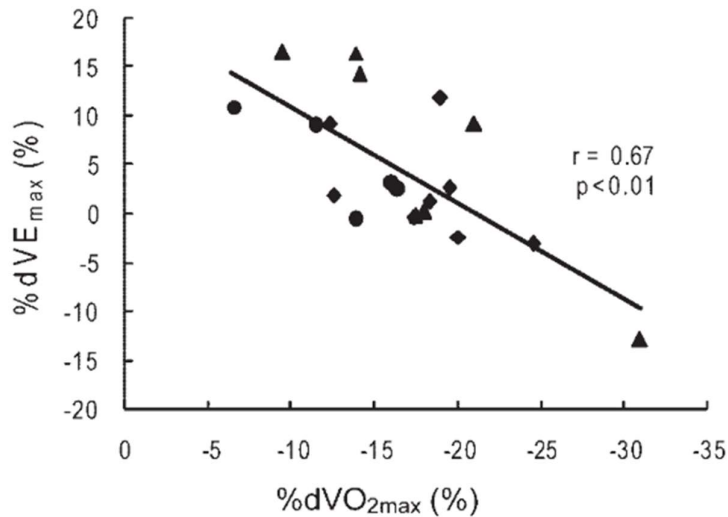


Figure 5. Relationship between percent decrements in peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) and percent increment in peak ventilation ($\dot{V}E_{peak}$) during exhaustive running in the hypobaric hypoxic condition. $\%d\dot{V}O_{2peak}$ correlated significantly with $\%d\dot{V}E_{peak}$. From Ogawa et al. 2007.

4. 換気調節

呼吸は様々な因子によって調節されているが、特に運動時には代謝に見合うよう換気を上げる必要があるため、運動時の換気調節のメカニズムは非常に複雑である (Wasserman et al. 2011)。換気調節には、以下の因子が関わっていると考えられている。1) 化学受容器: 化学受容器は中枢化学受容器と末梢化学受容器に分けられる。中枢化学受容器は延髄の腹側表面にあり、脳脊髄外液や脳脊髄中にある二酸化炭素分圧および水素イオン (H^+) 濃度が高くなると換気を亢進するように働く。末梢化学受容器は、総頸動脈分岐部にある頸動脈小体と、大動脈付近の小枝に接合している大動脈小体があり、特に頸動脈小体は、動脈血液中の酸素分圧の低下や二酸化炭素分圧、 H^+ 、カリウムイオン、カテコラミンなどの上昇に反応し、インパルスを呼吸中枢に伝え、運動時の換気調節に重要な役割を働く。2) 筋代謝受容器: 筋内にあるグループⅢおよびⅣ求心線維の末端が、筋収縮によって生じる代謝性変化を感知し、換気亢進に影響していると考えられている。この受容器を興奮させる化学物質としては、乳酸、 H^+ 、ブラジキニン、プロスタグランディン、カリウムイオンなどが考えられている。3) セントラルコマンド (Central command): 筋収縮を発現させる運動指令が高位の運動中枢から脊髄 α ニューロンへ下行する。この運動指令をセントラルコマンドと言い、運動開始とともに大脳皮質運動野から収縮筋への運動指令が途中で放散し、呼吸中枢を刺激することで、換気を亢進する。4) 筋機械受容器: 筋収縮による組織の変形・摩擦などの物理的刺激を筋や腱、関節にある機械受容器があり、これが動きを感知し、筋内にあるグループⅢおよびⅣ求心線維を経由して、換気を亢進するように働いていると考えられている。5) 学習・認知による意識的調節: 近年では、運動時換気亢進には前頭葉の運動関連領域や連合野、視床および小脳において、運動強度を努力感 (つらさ) として認知し、これまでの学習や記憶から呼吸の大きさを決定し、学習・認知による意識的調節が関与していることも注目されている (Fink et al. 1995; Thornton et al. 2001)。これらの 1)-5) 因子によって、①延髄にある呼吸

中枢への様々な情報入力、②呼吸中枢での入力の統合と呼吸パターンの決定、③呼吸中枢から脊髄経由で呼吸筋（横隔膜、肋間筋）への出力という経路で換気は調節されている。つまり、運動開始とともに中枢神経からのインパルスと末梢神経からのインパルスが別々に呼吸中枢に伝わるのではなく、呼吸中枢に入る前に神経閉塞し（各入力の影響が単純に加算されるのではなく、余剰的に調整されること）、統合されて呼吸中枢へと入り、換気を亢進すると考えられる。このようなことから、運動時の換気には様々な因子が働き、複数の入力と同時に起こってもそれぞれが単独では働かないような調節がなされており、結果的に代謝に合わせて換気が低過ぎたり高過ぎたりしないように、巧みに多重調節が行われていると言える。

5. 低酸素下での換気亢進反応における制限要因

1) 低酸素換気応答

低酸素下では主に末梢の化学受容器である頸動脈小体が血中の酸素分圧や SpO_2 の低下を感知し、脳内の呼吸中枢に神経刺激を送ることで、換気亢進反応が起こる (Duffin 2007; Ogawa et al. 2007; Weil et al. 1970)。この SpO_2 の低下に対する換気亢進の程度は低酸素換気応答 (Hypoxia ventilatory response: HVR) として評価され、この傾きを HVR として算出する (Duffin 2007) (Figure 6)。HVR は健常

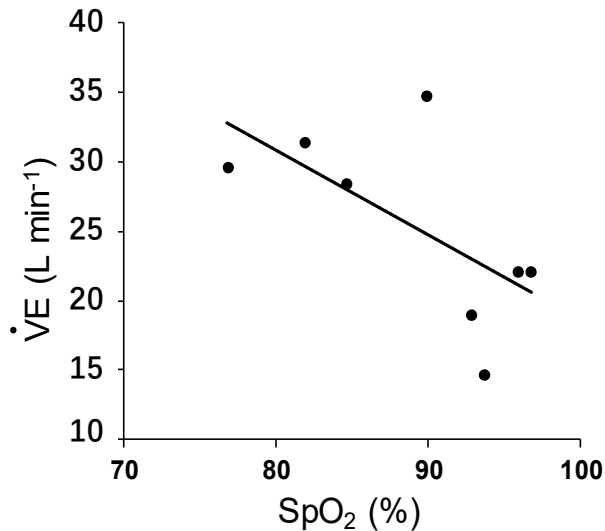


Figure 6. Relationship between arterial O₂ saturation (SpO_2) and minute ventilation ($\dot{V}E$). $\dot{V}E$ correlated with SpO_2 . From Duffin 2007

なヒトにおいて大きな個人差があり (Weil et al. 1970)、体力特性に影響を受ける可能性が考えられている。Byrne-Quinn et al. (1971) はマラソン、クロスカントリーおよび水泳の持久的競技者において HVR が一般人よりも低いことを観察している。Ohyabu et al. (1990) は短距離、長距離および投擲競技者の間で HVR を測定し、持久的競技者では HVR は低値を示すことを報告している。これらの結果から、持久的競技者は末梢化学受容器の反応性が純化すると考えられ、また、このような HVR の低下は長期的な低酸素暴露や高地居住によっても生じる (Tatsumi et al. 1991; Dempsey and Morgan 2015)。しかしながら、持久性アスリートと一般人で HVR に有意な差がない報告もあり (Guenette et al. 2004; Sheel et al. 2006)、HVR と体力特性に関する見解は必ずしも一致していない。

HVR が高いことは、高地では生体にとって有利であると考えられる。Schoene et al. (1984) は、登山家は平地住民よりも HVR の反応性が高いことを報告し、また、HVR が高い者ほど高地でのパフォーマンスが高く (Masuyama et al. 1986; Schoene et al. 1984)、反対に、HVR が低い者は低酸素下で十分な換気亢進が起これず高山病になりやすいことが報告されている (Moore et al. 1986)。HVR の高い者では低酸素下において換気が十分に亢進し、高い SpO₂ を保つことができると報告されている (Ogawa et al. 2007; Schoene et al. 1984; Masuyama et al. 1986)。常酸素下での運動中の換気増大に HVR が関係している可能性が先行研究によって示唆されている (Benoit et al. 1995; Harms and Stager 1995)。Harms and Stager (1995) は、最大運動時の SpO₂ が高い群と低い群に分けたところ、HVR は SpO₂ が低い群において SpO₂ の高い群よりも低値を示したことを報告している。しかしながら、Hopkins and Mckenzie (1989) の行った研究では、最大運動時の換気量と HVR には有意な相関関係は見られておらず、常酸素下の運動時の換気亢進の程度には、HVR は関係しないとする見方もある (Sheel et al. 2006; Waldrop et al. 1996)。低酸素下での運動中の換気亢進反応に HVR も関係していることが報告されている (Ogawa et al. 2007; Benoit et al. 1995)。Benoit et al. (1995) は安静時の HVR と、常圧低酸素下 (10.4% O₂) での最大運動時の二酸化炭素換気当量 ($\dot{V}E \dot{V}CO_2^{-1}$) および

SpO₂ との間に正の相関関係が見られたことを報告している。さらに、Ogawa et al. (2007) は高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、安静時の HVR が高い者ほど、低圧低酸素下での $\dot{V}_{E_{peak}}$ が高くなり、 $\dot{V}O_{2peak}$ の低下の程度が小さくなることを報告している。しかし、先行研究 (Ogawa et al. 2007) での R^2 値に基づく、HVR は $\dot{V}_{E_{peak}}$ の個人差における約 30–40% に寄与するため、他の因子がこれらの環境下での換気反応における個人差を決定する上で重要な役割を果たす可能性がある。

2) 呼気気流制限

先行研究では、最大または最大運動強度付近に、持久性アスリートにおいて気道や気管支における機械的な制限—呼気気流制限 (Expiratory flow limitation: EFL, 詳細は後述する) を起こす場合があることを報告している (Johnson et al. 1992; Chapman et al. 1998a; Derchak et al. 2000; Dominelli and Sheel 2012)。吸気時には胸腔内が陰圧になっており、外圧と圧力差によって外気を吸気するが、この吸気時における胸腔内の陰圧は、気管支に対しても拡張するよ

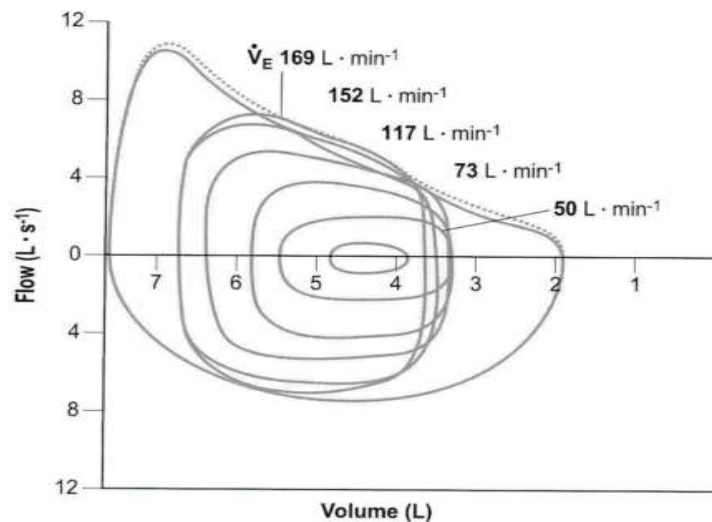


Figure 7. Flow-volume relationships in a young healthy adult, at rest (minimum loop) and during exercise (the other ones). The maximal (outer envelope) flow-volume relationship is obtained via maximal volitional inspiratory and expiratory efforts, before (solid line) and immediately following exercise (broken line). The volume in the figure is total lung one, which contains residual volume.

From *Stickland et al. (2008)*; \dot{V}_E , minute ventilation.

うに働く。その一方で、高強度から最大運動時まであるいは努力呼気時には呼気筋収縮に伴う胸腔内の陽圧負荷が肺胞内の空気を押し出すように働くが、同時に気管支を圧縮するように働き気管径を小さくさせてしまうため、元々気管支が細いアスリートでは (Nordin et al. 2015)、呼気流速は上限に達してしまうと考えられている。また、呼吸の流量を横軸に、流速を縦軸にとった際に描かれる呼吸の流速 - 流量のループ (Figure 7) は、最大運動強度 (もしくは最大運動強度付近) 下での呼気時において、安静時に測定した最大呼気努力時の流速 - 流量のカーブ (Maximal expiratory flow volume curve: MEFV) に接することを EFL と判断する (Johnson et al. 1992)。EFL を起こす者の特徴として、EFL を起こさない者と比べて EFL を起こす者では、気管支が細いことと 1 秒率 (呼出力と肺内の気流に対する全抵抗を反映する肺機能の 1 つの指標として使われている) が低いことが報告されている (Dominelli et al. 2011; Nordin et al. 2015)。これらによって、最大運動強度 (もしくは最大運動強度近く) では、EFL が $\dot{V}E_{peak}$ の増加を制限する 1 つの影響因子だと考えられている (Chapman et al. 1998a; Foster et al. 2014; Wilkie et al. 2015; Johnson et al. 1992)。

(1) 呼気気流制限が常圧低酸素下での呼吸代謝応答に及ぼす影響

Chapman et al. (1998) は持久性アスリートを対象に常圧低酸素下 (18.7% O₂; 高度~1,000 m 相当) で漸増負荷走テストを実施し、EFL を起こす群と起こさない群の呼吸代謝応答を比較した。彼らは常圧常酸素下より常圧低酸素下での $\dot{V}O_{2peak}$ の低下率 ($\Delta\dot{V}O_{2peak}$) や、最大運動時の SpO₂ は群間で差が見られなかったこと; $\dot{V}E_{peak}$ は EFL を起こさない群では常圧常酸素下より常圧低酸素下で増加したが、EFL を起こす群では増加しなかったことを報告しており (Figure 8)、EFL は $\Delta\dot{V}O_{2peak}$ や SpO₂ に影響を及ぼさないものの、低酸素刺激による換気の亢進反応を妨げる可能性を示唆している。

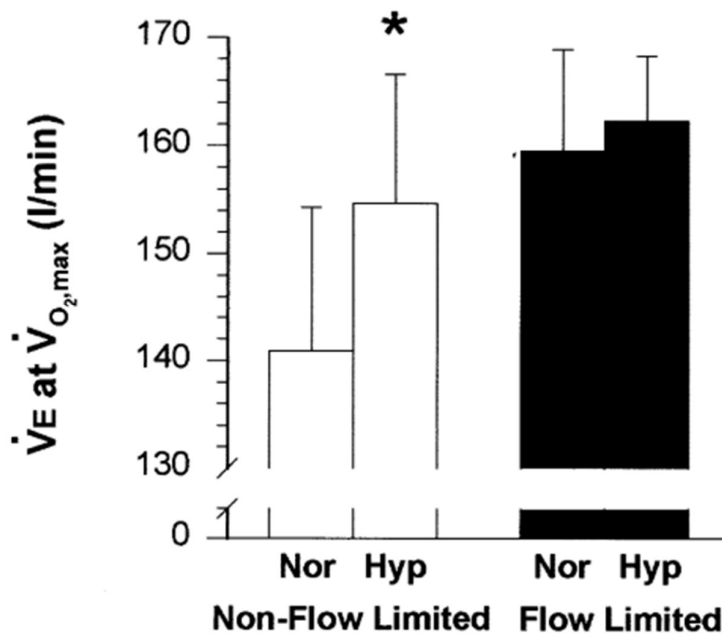


Figure 8. Ventilation at $\dot{V}O_{2max}$ in normoxia (Nor) and hypoxia (Hyp).

* Significantly different from normoxia, $p < 0.05$.

From Chapman et al. 1998.

(2) ヘリウム酸素吸入が呼気気流制限に及ぼす影響

気道抵抗を減少させ、運動時に換気をより増加させる 1 つの手段としてヘリウム酸素 (He-O₂) 吸入が挙げられる。気道抵抗を減少させるには、気道における乱流の発生を減少させることが効果的である。常圧常酸素空気に含有される窒素の代わりにヘリウムを混同させた場合、通常空気と比較して空気密度が 80%低下し、粘性は 1.1 倍になり、乱流の発生を抑えることが可能であると考えられている (Brice and Welch 1983; Spitler et al. 1980)。

気管内を流れる気体の乱流の発生しやすさを示す指標であるレイノルズ数は、

$$Re = (V \times L \times \rho) / \mu$$

(Re, レイノルズ数; V; 流速; L, 気管の径; ρ , 密度; μ , 粘性係数)

で表すことが出来る。通常空気の窒素の代わりにヘリウムを混合させた気体においてはレ

イノルズ数が通常空気よりも7割減少するため、乱流が発生しにくく、気道抵抗が軽減されることを報告している (Papamoschou 1995)。

先行研究では通常空気より He-O₂ 吸入条件において、最大呼気流速 (peak expiratory flow rate: PEFR)、最大中間流速 (Maximal expiratory flow rate between 25 and 75% of forced vital capacity: MEF₂₅₋₇₅) および MEFV のサイズが増加することで、EFL の程度が軽減されることを報告している (Guenette and Sheel 2007; Dominelli and Sheel 2012)。加えて、Guenette and Sheel (2007) は通常空気と比較して He-O₂ 吸入条件では、持久性アスリートにおける EFL の程度が減少されることで、EFL を起こす者の $\dot{V}_{E_{peak}}$ が増加したことを報告している。これらのことから、He-O₂ 吸入することは気道抵抗を減少させることで、 $\dot{V}_{E_{peak}}$ の増加につながる可能性が示唆されている。

(3) 低圧低酸素が呼気気流制限に及ぼす影響

平地より高地 (低圧低酸素) 環境下では、気圧の低下に伴う空気密度が低下することが知られている (Spitler et al. 1980)。例えば、中等度の低圧低酸素下 (e.g., 2,500 m) では、気圧の低下に伴い空気密度が平地より約 25% 低下している (Ogawa et al. 2010)。そのため、前述の He-O₂ 吸入の効果と同じように、低圧低酸素環境へ暴露すると気道抵抗が減少され、EFL の程度が軽減される可能性が示唆される。我々が知る限りでは、いままで唯一の先行研究では、ケニア人ランナーを対象に、海拔 1,545 m の高地 (空気密度が平地より~16% 低下) において、漸増負荷走テストを実施した結果、14 人中 7 人で (EFL を起こす割合: 50%) EFL を起こしたことを報告している (Foster et al. 2014)。しかしながら、Foster et al. (2014) の研究では、同一被験者内において、常圧常酸素下と低圧低酸素下での EFL を起こす割合やその程度が異なるのかどうか、また、EFL を起こす者と起こさない者で、肺機能や呼吸循環応答に差が見られるかどうかについては検討していなかった。さらに、高地トレーニングを頻繁に実施されている中等度の低圧低酸素 (e.g., 2,500 m) 下において (Chapman et al. 2014a)、持

久性アスリートにおける EFL を起こすかどうかについて検討した先行研究がなく、結果が明らかではない。もし、中等度の低圧低酸素下において EFL が生じる場合は、EFL を起こさないアスリートより、EFL を起こすアスリートの $\dot{V}E_{\text{peak}}$ の増加が制限されるかどうか、またそれによって、 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ 低下の程度が大きくなるかどうか不明である。

6. 低酸素下での換気亢進を促進する方策

1) 高二酸化炭素ガス吸入が換気亢進反応に及ぼす影響

高地トレーニングを成功させるためには、高地でのトレーニング強度を落とさないようにするのが鍵になると考えられる。そのため、低酸素下での換気亢進が制限されるメカニズムを解明することに加えて、低酸素下運動時の換気亢進を促す方策を開発することは、低酸素下の $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ を高いレベルに維持し (低酸素下の $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ 低下の程度を小さく抑える)、トレーニング強度の低下を防ぐことによって、高地トレーニングの効果を最大化するのに極めて重要であると考えられる。前述のように、換気調節には末梢化学受容器以外に中枢化学受容器も強力に関与している。中枢化学受容器は特に H^+ 濃度の変化を感知する (Stankovic et al. 2016)。 CO_2 はこの中枢化学受容器での直接効果は低い、間接的には強い刺激効果を持っている (Fan et al. 2014)。というのは、血液脳関門により H^+ の透過性は極めて低いのに対して、 CO_2 はこれらの関門を自由に通過できるからである。通過した CO_2 は H_2O と反応して H_2CO_3 となり、 H_2CO_3 が分解されて H^+ と HCO_3^- になる。このように、 CO_2 は血中の H^+ よりも、中枢化学受容器に到達しやすく、情報を伝えやすい (Guyton and Hall 1995)。中枢化学受容器の刺激に関しては、血中よりも脳脊髄液中の CO_2 分圧が重要であると考えられている。 CO_2 だけが自由に拡散することができる。すなわち、血中の二酸化炭素分圧 ($PaCO_2$) が上昇すると、脳血管から脳脊髄液中に CO_2 が拡散し、そのため、 H^+ が遊離して、それが中枢化学受容器を刺激することで、換気量が増大する (Duffin et al. 2000; Babb 1997a)。

平地において、高 CO₂ ガス吸入が運動中の換気反応に及ぼす影響を検討した研究がいくつか報告されている (Kato et al. 2005; Babb 1997a; McLellan 1991)。Kato et al. (2005) は一般人を対象に高 CO₂ ガス (6%) を吸入することで、最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ が通常空気を吸入する条件より高くなったことを報告している。また、Babb (1997) および McLellan et al. (1991) はそれぞれ 3% および 4% の高 CO₂ ガスを吸入することで、一般人を対象とする最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ も高くなったことを報告している。これらのことから、高 CO₂ ガス吸入が平地での最大運動時の換気反応を亢進させることが示唆されている。さらに、高 CO₂ ガス吸入が常压低酸素や重度の低酸素下での運動中の換気反応に及ぼす影響を検討した研究もいくつか報告されている (Doutreleau et al. 2017; Siebenmann et al. 2013; Fan and Kayser 2013; Subudhi et al. 2011)。例えば、Doutreleau et al. (2017) は高度 4,000 m 相当の常压低酸素下 (12.5% O₂) において、一般人を対象とし、~4.5% の高 CO₂ ガスを吸入することで (PETCO₂ = ~59 mmHg)、漸増負荷自転車運動時の $\dot{V}E_{peak}$ が高くなったことを報告している。一方で、Fan and Kayser (2013) は高度 5,000 m 相当の常压低酸素下 (10% O₂) において、一般人を対象とし、高 CO₂ ガス吸入により漸増負荷自転車運動中における PETCO₂ を 45 mmHg にクランプすることで、 $\dot{V}E_{peak}$ が増加しなかったことを報告している。Siebenmann et al. (2013) および Subudhi et al. (2011) はそれぞれ海拔 3,454 m の高地環境および高度 4,875 m 相当の低压低酸素下において一般人を対象とし、高 CO₂ ガス吸入により漸増負荷自転車運動中における PETCO₂ を 40 mmHg および 50 mmHg にクランプすることで、 $\dot{V}E_{peak}$ も増加しなかったことを報告している。先行研究の間に結果が一致しない要因として、高 CO₂ ガス濃度および低酸素程度の違いが考えられる。また、この 4 つの先行研究では全部重度の低酸素下 (3,454–5,000 m) で実施されていたが、これまでに、中長距離ランナーを対象にし、高 CO₂ ガス吸入により高地トレーニングが多く行われている中等度の低压低酸素下 (e.g., 2,500 m) での最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ は増加するかどうかについて検討された研究は見当たらない。

2) カフェインが換気亢進反応に及ぼす影響

(1) カフェインとは

カフェインは、アルカロイドの1種で、プリン環を持つキサンチン誘導体として知られている (Figure 9)。カフェインは、1819年にドイツの分析化学者ルンゲ (Friedrich Ferdinand Runge) によってコーヒーから世界で初めて単離されたことから、カフェインと命名された (Weinberg and Bealer 2004)。カフェインは、コーヒーや緑茶、多くのエナジードリンク (energy drink) に含まれており、特にコーヒーは世界中で広く飲用されている飲料の1つである。

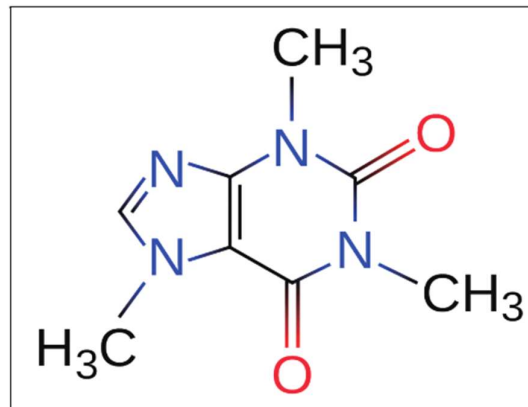


Figure 9. The chemical structure of caffeine. From Gray 1998.

カフェインは、以前は世界アンチドーピング機構 (WADA) の禁止薬物に指定されていたものの、2004年以降は禁止薬物リストから除外され、トップアスリートでも使用することができる。成人では、カフェインは経口摂取後、速やかに大部分が吸収されるが、最高血中濃度到達時間には個人差があり、30-120分である (Blanchard and Sawers 1983)。血中カフェイン濃度の半減期は約4時間といわれているが個人差が見られ、2-8時間の幅がある (Knutti et al. 1981; Abernethy and Todd 1985; Balogh et al. 1995)。また、健康成人において、カプセルでの1回あたりのカフェイン摂取量が500mg以内であれば、心血管機能などに悪影響を及ぼさないことが報告されている (Juliana and Rafaella-Maria 2017; Nawrot et al. 2003)。

(2) カフェインが換気亢進反応に及ぼす影響

前述の通り、HVRが高い者ほど低酸素下での換気亢進反応が大きくなることから (Ogawa et al. 2007)、もし、運動時のHVRを一過性に増加させることが出来るならば、低酸素刺激

に対する換気反応が亢進され、体内に取り込む酸素量が増えることで活動筋への酸素供給量についてはトレーニング強度を高いレベルに維持し、高地トレーニングの効果を高める可能性が考えられる。運動時の HVR を一過性に上げる方法として、カフェイン摂取が有効であるかもしれない。カフェインはアデノシン受容体のブロック作用、ホスホジエステラーゼ阻害およびドーパミン D₂ 受容体の刺激などの効果を持ち、覚醒作用や利尿作用、換気亢進作用を引き起こす (Eddy et al. 1965; Nawrot et al. 2003; Silveira et al. 2017)。また、カフェインには気管支平滑筋の弛緩作用があり、臨床的には慢性閉塞性肺疾患の治療に用いられることで肺機能を改善する (Sharp 1986; Duffy and Phillips 1991)。例えば、カフェイン摂取 (7 mg kg⁻¹) により運動誘発性喘息の患者の運動後の FEV₁ が改善することが報告されている (Kivity et al. 1990)。

先行研究では、カフェイン摂取により安静時 (D'Urzo et al. 1990; Powers et al. 1986; Pianosi et al. 1994) や最大下 (Bell et al. 1999; Brown et al. 1991; Glaister et al. 2016; Glaister and Gissane 2017) および最大運動時 (Olcina et al. 2012; Chapman and Stager 2008; Stadheim et al. 2015) の $\dot{V}E$ が増加したことを報告している。さらに、D'Urzo et al. (1990) は、男性の一般人において、8.5 mg kg⁻¹ のカフェイン摂取により安静時の HVR が増加したと報告している。一方、Chapman and Stager (2008) は、男性の持久性アスリートにおいて、8 mg kg⁻¹ のカフェイン摂取により安静時の HVR は変化しなかったと報告しており、カフェイン摂取が安静時の HVR に及ぼす影響は一致した見解が得られていない。また、カフェイン摂取が HVR に及ぼす影響を検討した研究では、安静時の HVR のみで検討されており、カフェイン摂取が運動時の HVR に及ぼす影響を検討した研究はない。

Ⅲ. 本研究の目的および研究課題

本研究では、高度 2,500 m 相当の中等度の低圧低酸素下における高強度運動時の呼吸代謝応答に呼気気流制限と高二酸化炭素ガス吸入が及ぼす影響、さらには最大下運動時の低酸素換気応答にカフェイン摂取が及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、以下の研究課題を設定した。

【研究課題 1】

呼気気流制限が低圧低酸素下高強度運動時の呼吸代謝応答に及ぼす影響

【研究課題 2】

高二酸化炭素ガス吸入が低圧低酸素下高強度運動時の呼吸代謝応答に及ぼす影響

【研究課題 3】

カフェイン摂取が安静時および最大下運動時の低酸素換気応答に及ぼす影響

IV. 研究課題 1

呼気気流制限が低圧低酸素下高強度運動時の

呼吸代謝応答に及ぼす影響

1. 背景および目的

持久性アスリートの中には、気道での機械的な制限である呼気気流制限 (expiratory flow limitation: EFL) を起こすことで、換気量の増加が制限される者がいる (Johnson et al. 1992; Derchak et al. 2002; Dominelli and Sheel 2012)。実際に、EFL を起こす持久性アスリートは EFL を起こさないアスリートよりも常圧環境下における低酸素刺激に対する $\dot{V}_{E_{peak}}$ の増加の程度が小さかったことが報告されている (Chapman et al. 1998)。このことから、低圧低酸素下における $\dot{V}_{O_{2peak}}$ の大きく低下する要因の 1 つとして、EFL により $\dot{V}_{E_{peak}}$ が上げられないことが関連しているかもしれない。低圧低酸素下における EFL を検討した先行研究では、1,545 m の高地において、持久性アスリートのうち 50% が EFL を起こしたことを報告しているが (Foster et al. 2014)、実際に高地トレーニングが実施される中等度の低圧低酸素下 (e.g., 2,500 m) で同様の結果が得られるかは不明であり、この EFL が低圧低酸素下での高強度運動時の呼吸代謝応答に影響を及ぼすかどうかは明らかでない。そこで研究課題 1 では、高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、陸上中長距離ランナーが EFL を起こすかどうかを検討する、さらに、EFL を起こす者と起こさない者で低圧低酸素下で最大運動時の呼吸代謝応答における違いを明らかにすることを目的とした。

2. 方法

被験者

被験者は、陸上競技中距離走を専門とする男性 17 名 [年齢: 20 ± 1 (Standard deviation: SD) 歳、体重: 59 ± 4 kg、身長: 1.72 ± 0.04 m] であった。被験者は、実験前および実験期に、高地暴露や高地トレーニングを行っていない者であった。被験者には事前に実験の概要および起こりうる危険性、安全対策についての説明を行い、文書による同意を得て実験を行った。

実験環境

実験は筑波大学環境制御室 (島津製作所製) 内で行った。低圧低酸素環境は気圧を約 560 mmHg (高度 2,500 m 相当: 15.4% O₂ の中程度の低酸素環境下に相当) に設定し、環境制御室内の気圧は、10-20 mmHg min⁻¹ の速度で減圧および復圧した。また、実験中は環境制御室内を真空ポンプにより強制換気し、CO₂ 濃度を一定に保持するとともに、室内温度を 20° C に保持するよう制御した。

実験手順

被験者は測定機器、トレッドミルでの走行、および実験で行う呼吸試技に慣れるために、実験とは別日に最低 2 回ずつ事前練習を行った。また、被験者には、実験の 24 時間前から激しい運動およびアルコール、カフェインの摂取を控えるよう指示した。また、体水分状態等の身体内部環境を統制するために被験者には実験当日の 2 時間前に食事を摂取させ、それ以降は飲食を控えさせた。実験当日、被験者は実験室に訪れる前に各自でウォーミングアップ (ランニングおよびストレッチ等) を行ってから実験室に入室した。排尿後に、体重を測定した後、トレッドミルの安全装置 (ハーネス)、心拍計 (S810i, Polar, Finland)、パルスオキシメーター (N-595; Nellcor, Hayward, CA)、ガスマスクをそれぞれ取り付けた。ガスマスクは、弁のない双方向式のものを用い、マスクの先には測定環境下において校正を行った質

量ガス分析器 (Arco-2000, ARCO, Japan) の流量センサーおよびガスサンプリングチューブを取り付けた。ガスマスクおよび流量センサーの死腔量は、420 ml 程度であった (実際の実験時には、被験者の鼻や頬の凸部分の体積が差し引かれるのでこの値より小さい)。

漸増負荷走テストは、傾斜無し (0°) に設定したトレッドミル (西川鉄工製) を用いて行った。漸増負荷走テストのプロトコルを Figure 10 に示す。実験開始後、被験者は8-9分間の座位安静を保った。その間、最大吸気量 (Inspiratory Capacity: IC) 測定を2回 (実験開始3および4分目)、努力性肺活量 (Forced Vital Capacity: FVC) 測定を3回 (実験開始6、7および8分目) 行った (IC および FVC 測定の詳細は後述する)。その後、3分間のウォーミングアップ (走速度 160 m min^{-1}) を行い、ウォーミングアップ終盤 (終了30秒および5秒前) に IC 測定を2回行った。その後、3分間の立位安静を保った後、本運動を開始した。本運動の走速度は、 180 m min^{-1} から開始し、2分半ごとに 20 m min^{-1} ずつ増加させ、被験者が疲労困憊に至るまで運動を続けた。疲労困憊は、被験者が自発的に運動を終了した時点、もしくは験者がこれ以上運動を続けられないと判断し、運動を終了させた時点とした。また、本運動中は、各走速度の終了30秒および5秒前に IC 測定をそれぞれ行った。運動終了後は、

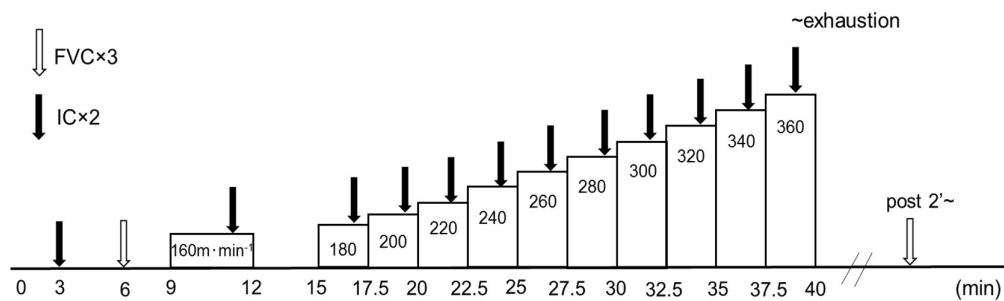


Figure 10. The protocol of graded treadmill running test.

After 9 min of rest, participants ran at a speed of 160 m min^{-1} for 3 min as a warm-up. Thereafter, they rested for 3 min, and ran again at a speed of 180 m min^{-1} . The running speed was increased by 20 m min^{-1} every 2.5-min to exhaustion. The inclination of treadmill was kept at 0 degree throughout the test. The participants performed three forced vital capacity (FVC) measurements at pre- and post-exercise, and did 2 inspiratory capacity (IC) measurements at pre-exercise and each end of the exercise set.

立位安静を4分間保ち、FVC測定を計3回(運動終了後2分、3分および4分目に)行った。

各パラメーターの測定方法

本実験では、運動中のEFLを評価するために、運動中の肺容量変化を推定した。運動中の肺容量変化の推定は、先行研究(Johnson et al. 1992; McClaran et al. 1999)を参考に、ICおよびFVCの測定結果を用いて行った(解析方法の詳細は後述する)。以下に、各呼吸試技の測定方法(ICおよびFVCの測定)を記す。

ICの測定方法

実験者は、被験者の吸気および呼気のリズムをモニターでリアルタイムに確認し、被験者の呼気が終了するタイミングを予期して、その直前(吸気を開始する直前)に最大吸気の合図を出した。被験者には、最大吸気の合図を聞いたらすみやかに最大吸気を行うよう指示した。

FVCの測定方法

被験者は、実験者の合図を聞いてから自分のタイミングで最大吸気をした後、最大呼気を行った。最大呼気は、約6秒間行い、実験者が合図するまで呼息を続けるように指示した。

最大運動付近から運動中の呼気をダグラスバッグに採気し、測定終了後、生体ガス分析用質量分析器(Arco-2000, ARCO, Japan)を用いてO₂濃度およびCO₂濃度を測定した。バッグ容量は乾式ガスメーター(DC-5A, Shinagawa, Japan)を用いて測定した。得られたデータから $\dot{V}O_{2peak}$ 、最高二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_{2peak}$)および $\dot{V}E_{peak}$ を算出した。他のパラメーター[呼吸回数(Fb)、一回換気量(TVE)、呼気終末酸素分圧(PETO₂)および呼気終末二酸化炭素分圧(PETCO₂)]は、生体ガス分析用質量分析器を用いて、実験開始から実験終了までbreath-by-breath法により測定し、AD変換機(Power Lab/16SP model ML 796, ADInstruments, Australia)を介してコンピュータに200 Hzで連続的に記録した。

動脈血酸素飽和度 (SpO_2) はパルスオキシメーターを用いて前額部より測定した。心拍数 (HR) は HR モニターを用いて 5 秒毎に測定した。主観的運動強度 (Rating of perceived exertion: RPE) は、本運動中 (走速度 180 m min^{-1} 疲労困憊に至るまで) の各走速度終了 50 秒前に測定した。また、漸増負荷走テストにおける最高走速度を運動パフォーマンスの指標として用いた。

データ解析

肺機能 [(FVC、1 秒量 (FEV_1)、1 秒率 ($FEV_1 FVC^{-1}$)、最大呼気流速 (Peak Expiratory Flow Rate: PEFR) および最大中間呼気流速 (Maximal Expiratory Flow Rate between 25 and 75% of FVC: MEF_{25-75})] や肺容量 [呼気終末肺容量 (Expiratory reserve volume: ERV)、および吸気終末肺容量 (Inspiratory reserve volume: IRV)] は、生体ガス分析用質量分析器で測定した吸気・呼気ガスデータから算出した。肺機能を評価するために用いる呼吸試技は、先行研究 (Weavil et al. 2015) を参考に、運動前後の計 6 回の FVC 測定において、FVC、 FEV_1 、 $FEV_1 FVC^{-1}$ 、PEFR および MEF_{25-75} の 5 つの各項目のうち、最大値の数が最も多かった呼吸試技とし、最大値の数が最も多い呼吸試技が複数あった場合は、FVC の値が最も大きい呼吸試技をデータ解析に用いた。

呼気ガス、 SpO_2 および HR の解析には、ウォーミングアップ前の安静 30 秒間、運動中の各走速度の 1 分 30 秒–2 分の 30 秒間 (ウォーミングアップは 2 分–2 分 30 秒) の平均値をそれぞれ用いた。肺容量の解析は、安静時の 3 分–4 分目、運動中の各走速度の 2 分–2 分 25 秒時 (ウォーミングアップは 2 分 30 秒–2 分 55 秒時) における 10–15 呼吸の平均値を算出し、それぞれ安静時 (rest)、最大下および最大運動時 ($40\% \dot{V}O_{2peak}$ 、 $60\% \dot{V}O_{2peak}$ 、 $80\% \dot{V}O_{2peak}$ 、 $100\% \dot{V}O_{2peak}$) のデータを解析した。

呼吸特性の解析

呼吸の流速および流量の電気信号の補正

呼吸の流速の電気信号は、先行研究 (Johnson et al. 1992; McClaran et al. 1999) を参考に、12 Hz の低域通過フィルターにかけた。呼吸の流量は、フィルターをかけた呼吸の流速の電気信号を積分することで算出した。算出された呼吸の流量値は、3 L のシリンジを使って差圧式呼吸気流計に空気を流した時に生体ガス分析用質量分析器に表示される流量値と比較して補正した。また、呼吸流量の電気信号は、多くの場合ドリフトするため (Dominelli and Sheel 2012)、解析に用いる呼吸は、各ステージ (運動前の安静時および各走速度下での運動終盤) における 2 回の IC 測定時の時間と流量の値から求める直線の傾きを用いて補正した。

呼気気流制限

各走速度の平均した流速-流量曲線 (flow volume loop) が MEFV カーブに 5%以上接触する場合を EFL とした (Derchak et al. 2000)。各走速度における EFL の程度は、 V_{FL} (呼吸の流速-流量曲線が MEFV カーブに接触した部分の流量) が TVE (下図では VT として表記) 中に占める割合とした (Figure 11)。17 人の被験者を低圧低酸素下で EFL を起こさなかった群 (Non-EFL 群; n = 11) と起こした群 (EFL 群; n = 6) に分けた。両群の身体特性は Table 1 に示す。

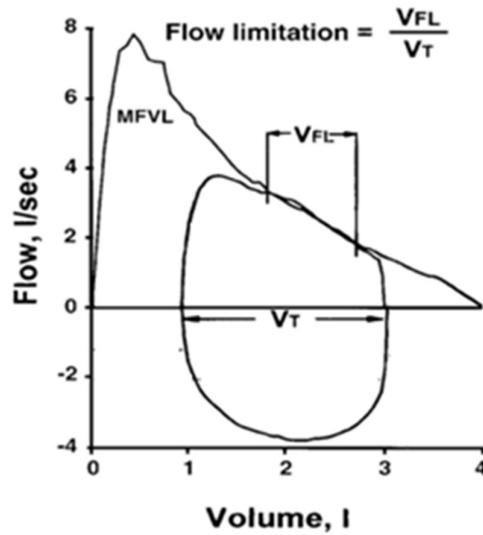


Figure 11. Defining expiratory flow limitation (EFL). Maximal flow volume loop (MFVL), tidal volume (V_T); the percent of the tidal breaths (V_{FL}) that expiratory air flows meet or exceed the MFVL are used as an estimated as to the magnitude of EFL.

From *Johnson et al. (1999)*.

Table 1. Participant characteristics

	Non-EFL	EFL
Age (yr)	21±1	20±1
Weight (kg)	59.2±4.2	59.1±3.0
Height (m)	1.71±0.05	1.73±0.03

Values are means ± SD; Non-EFL, runners without expiratory flow limitation (n =11); EFL, runners with expiratory flow limitation (n = 6).

$\dot{V}E_{cap}$ (Theoretical ventilatory capacity)

$\dot{V}E_{cap}$ (Theoretical ventilatory capacity) は被験者の最大換気能力を意味している。Figure 12 が示したように TVE (下図では V_T として表記) を 40–60 ml 間隔 (下図では ΔV として表記) に等しく分けて、各 ΔV に対応する MEFV カーブから最小呼気時間を計算した。最小吸気時間は吸気と呼気の時間比から計算した。その次に、最小吸気および呼気時間から最大 Fb を計算した。最後に、最大 Fb と TVE を掛けて $\dot{V}E_{cap}$ とした。

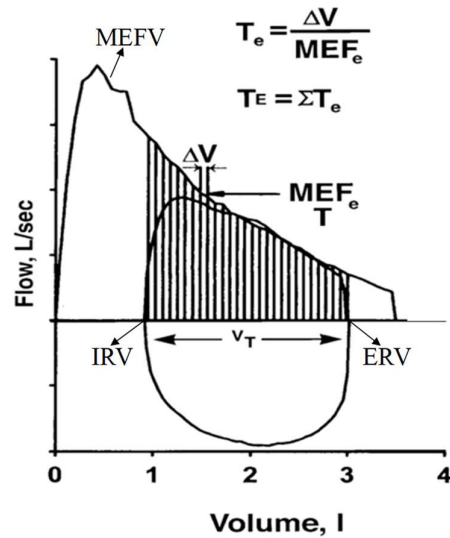


Figure 12. $\dot{V}E_{cap}$ is determined by aligning flow volume loop within the MEFV curve according to a measured ERV. The volume of the tidal breath is divided into ΔV s. An estimated expiratory duration (T_e) was determined by dividing each ΔV by average MEF (MEF_e) within each volume segment and summing all such times (ΣT_e) over expiratory phase of V_T . Measured inspiratory to total breathing cycle time was used to estimate inspiratory time. The sum of minimal inspiratory time and T_e gave a minimal breathing cycle time and maximal breathing frequency. The product of maximal breathing frequency and measured V_T equaled $\dot{V}E_{cap}$.

From *Dominelli et al. (2012)*.

統計処理

測定値は全て平均値 \pm SD で示した。統計処理は全て、SPSS (Statistical Package for Social Science; Version 25, IBM, USA) を用いて行った。常圧常酸素および低圧低酸素環境下における肺機能 (FVC、FEV₁、FEV₁FVC⁻¹、PEFR、MEF₂₅₋₇₅、 $\dot{V}E_{cap}$ および $\dot{V}E_{peak}$ $\dot{V}E_{cap}^{-1}$)、最大運動時の呼吸循環パラメーターの $\dot{V}O_{2peak}$ 、 $\dot{V}CO_{2peak}$ 、 $\dot{V}E_{peak}$ 、HR_{peak}、TVE、Fb、PETO₂、PETCO₂、SpO₂、RPE および最高走速度の検定には、環境条件 (常圧常酸素と低圧低酸素) と EFL の有無 (EFL 群と Non-EFL 群) を要因とする繰り返しのある 2 元配置分散分析を用いた。漸増負荷走テスト中の ERV および IRV の検定には、環境条件 (常圧常酸素と低圧低酸素)、EFL の有無 (EFL 群と Non-EFL 群) と運動強度 (rest、40%、60%、80% および 100% $\dot{V}O_{2peak}$) を要因とする繰り返しのある 3 元配置分散分析を用いた。主効果が有意であった場合、事後検定においては Bonferroni の多重比較を用いた。また、EFL および Non-EFL の群間における身体特性 (age、height および weight) の検定には、two-tailed unpaired t-test を用いた。各検定における有意基準は 5%未満に設定した。

3. 結果

呼吸の流速-流量曲線および最大呼気流速-流量カーブ

Figure 13 に両群の代表的な被験者 1 名の呼吸の流速-流量曲線を示す。EFL を起こした被験者は流速-流量曲線が最大呼気流速-流量カーブに接している (Figure 13B)。

Figure 14 に両群の代表的な被験者 1 名の MEFV カーブの結果を示す。MEFV カーブは常圧常酸素および低圧低酸素条件の間に差はなかった。

最大運動時のパラメーター

Figure 15 に $\dot{V}E_{\text{peak}}$ 、 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ および最高走速度を示す。両群において、 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ および最高走速度は常圧常酸素条件より低圧低酸素条件で低値を示し ($p < 0.05$)、 $\dot{V}E_{\text{peak}}$ は条件間に差はなかった。また、いずれの条件においてもこれらのパラメーターに群間で差は見られなかった。

Figure 16 に $\dot{V}E_{\text{peak}}$ 、 $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ および最高走速度の常圧常酸素条件から低圧低酸素条件への変化率を示す。 $\dot{V}E_{\text{peak}}$ および $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ の変化率に群間で差が見られなかったが、最高走速度の低下率は、EFL 群より Non-EFL 群で大きい傾向が見られた ($p = 0.09$)。

Table 2 に漸増負荷走テストの最大運動時における呼吸循環パラメーターを示す。 $\dot{V}CO_{2\text{peak}}$ 、 $PETO_2$ 、 $PETCO_2$ 、 SpO_2 および HR_{peak} は両群において常圧常酸素条件より低圧低酸素条件で低値を示した ($p < 0.05$)。Fb は Non-EFL 群において常圧常酸素条件より低圧低酸素条件で高値を示した ($p < 0.05$)。また、 $PETO_2$ は低圧低酸素条件において EFL 群で Non-EFL 群より高値を示した ($p < 0.05$)。これらのパラメーターにおいて、常圧常酸素条件から低圧低酸素条件への変化率は群間で差はなかった。

肺機能

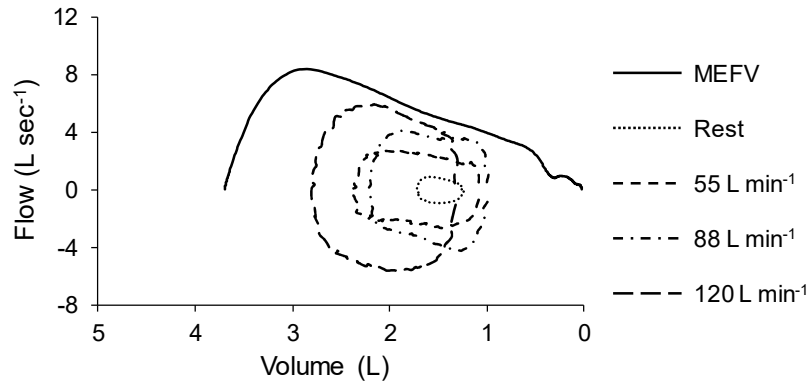
肺機能測定で得られたパラメーターを Table 3 に示す。 $FEV_1 FVC^{-1}$ および $\dot{V}E_{\text{cap}}$ は両条件において EFL 群で Non-EFL 群より低値を示した ($p < 0.05$)。 $\dot{V}E_{\text{peak}} \dot{V}E_{\text{cap}}^{-1}$ は両条件におい

て EFL 群で Non-EFL 群より高値を示した ($p < 0.05$)。FVC、FEV₁、FVC⁻¹、PEFR および MEF₂₅₋₇₅ は両条件において群間で差はなかった。また、両群においてこれらのパラメーターに条件間で差はなかった。

呼吸位相

Figure 17 に漸増負荷走テスト時の呼気終末肺容量 (ERV) および吸気終末肺容量 (IRV) を示す。ERV および IRV は、両群において条件間で差は見られず、両条件においても群間で差は見られなかった。EFL 群では、常圧常酸素条件において、60–100% $\dot{V}O_{2peak}$ 時の ERV が安静レベルより低値を示し、40–100% $\dot{V}O_{2peak}$ 時の IRV が安静レベルより高値を示した ($p < 0.05$)。また、EFL 群では低圧低酸素条件において、40–100% $\dot{V}O_{2peak}$ 時の ERV が安静レベルより低値を示し、IRV は高値を示した ($p < 0.05$)。Non-EFL 群では、両条件において 40–100% $\dot{V}O_{2peak}$ 時の ERV は安静レベルより低値を示し、IRV は高値を示した ($p < 0.05$)。

A A runner without expiratory flow limitation



B A runner with expiratory flow limitation

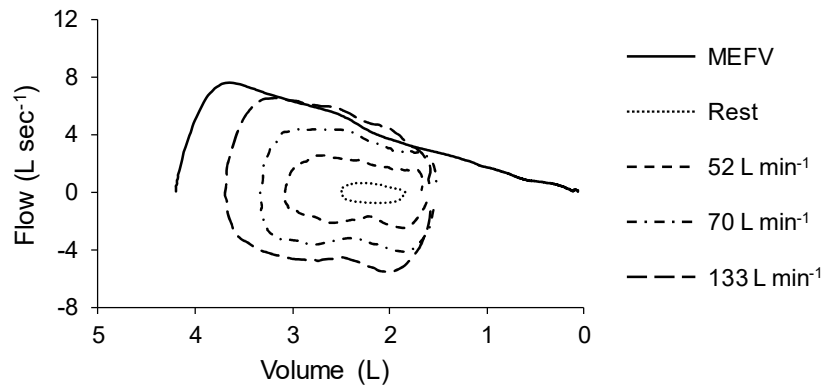
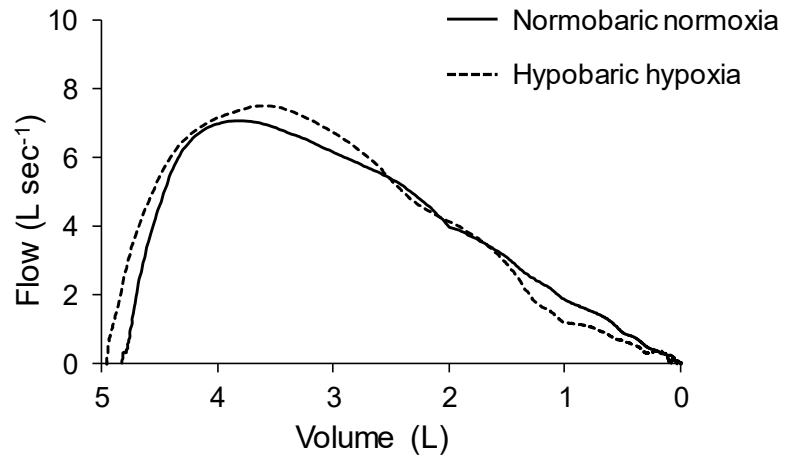


Figure 13. Flow volume loops during incremental running exercise obtained from a representative runner with or without expiratory flow limitation. Maximal expiratory flow volume (MEFV) curve is denoted by a thick line. Circular traces represent tidal flow-volume loops at rest and during exercise with the indicated minute ventilation levels.

A A runner with expiratory flow limitation



B A runner without expiratory flow limitation

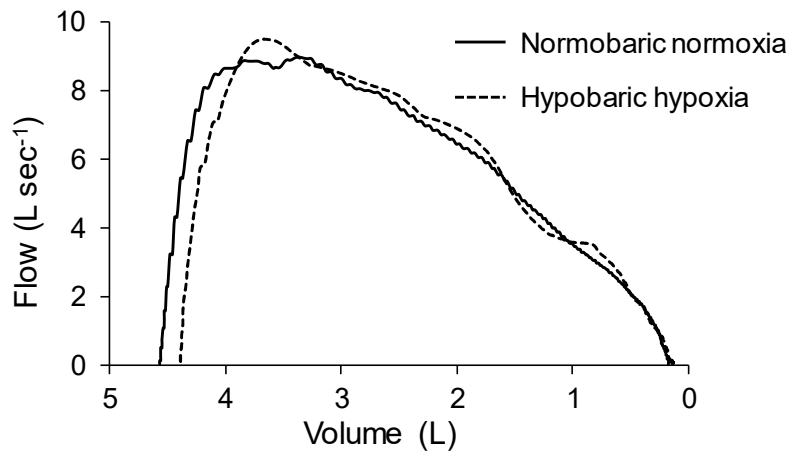


Figure 14. Maximal expiratory flow volume (MEFV) curves under normobaric normoxic and hypobaric hypoxic conditions obtained from a representative runner with or without expiratory flow limitation (EFL).

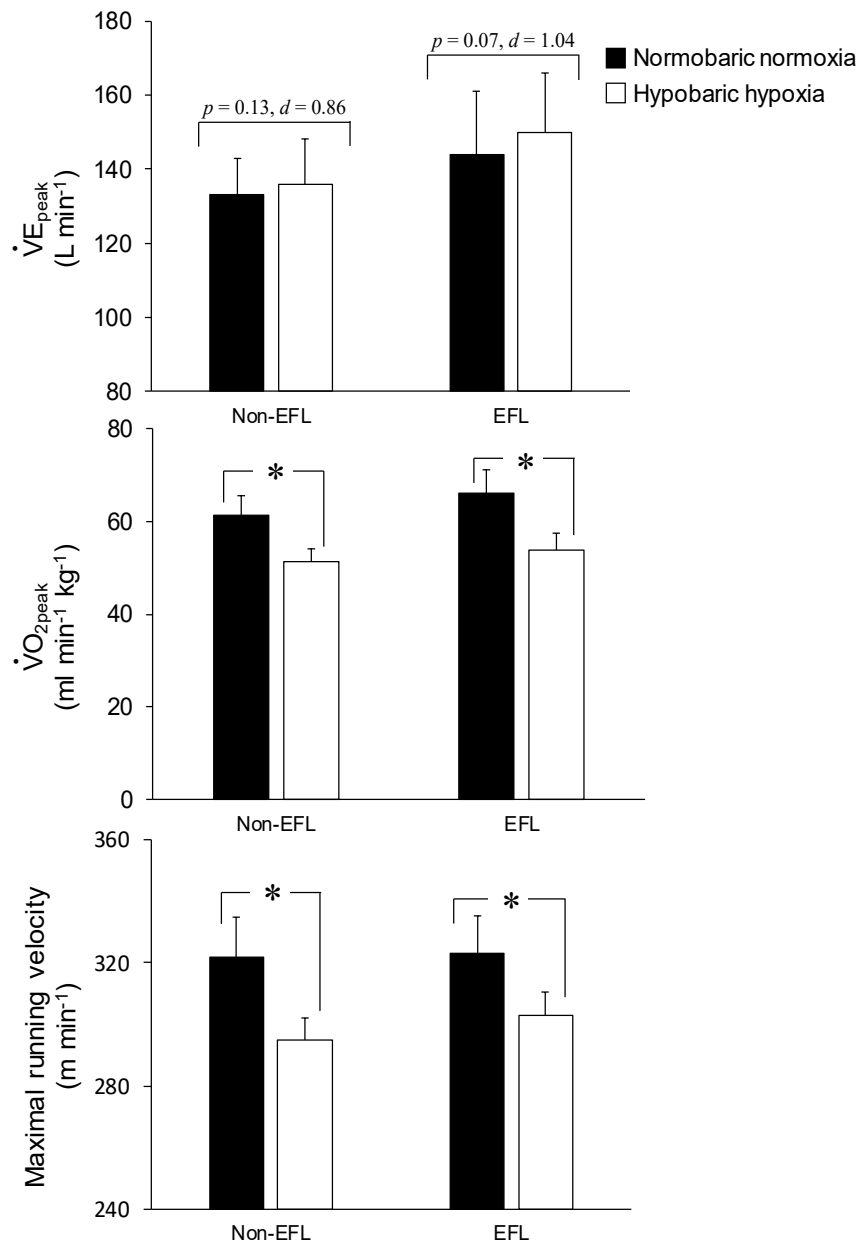


Figure 15. Peak ventilation ($\dot{V}E_{peak}$), peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) and maximal running velocity under Normobaric normoxia and Hypobaric hypoxia conditions. Non-EFL, runners without expiratory flow limitation; EFL, runners with expiratory flow limitation. * $p < 0.05$ denotes a significant difference between the Normobaric normoxia and Hypobaric hypoxia.

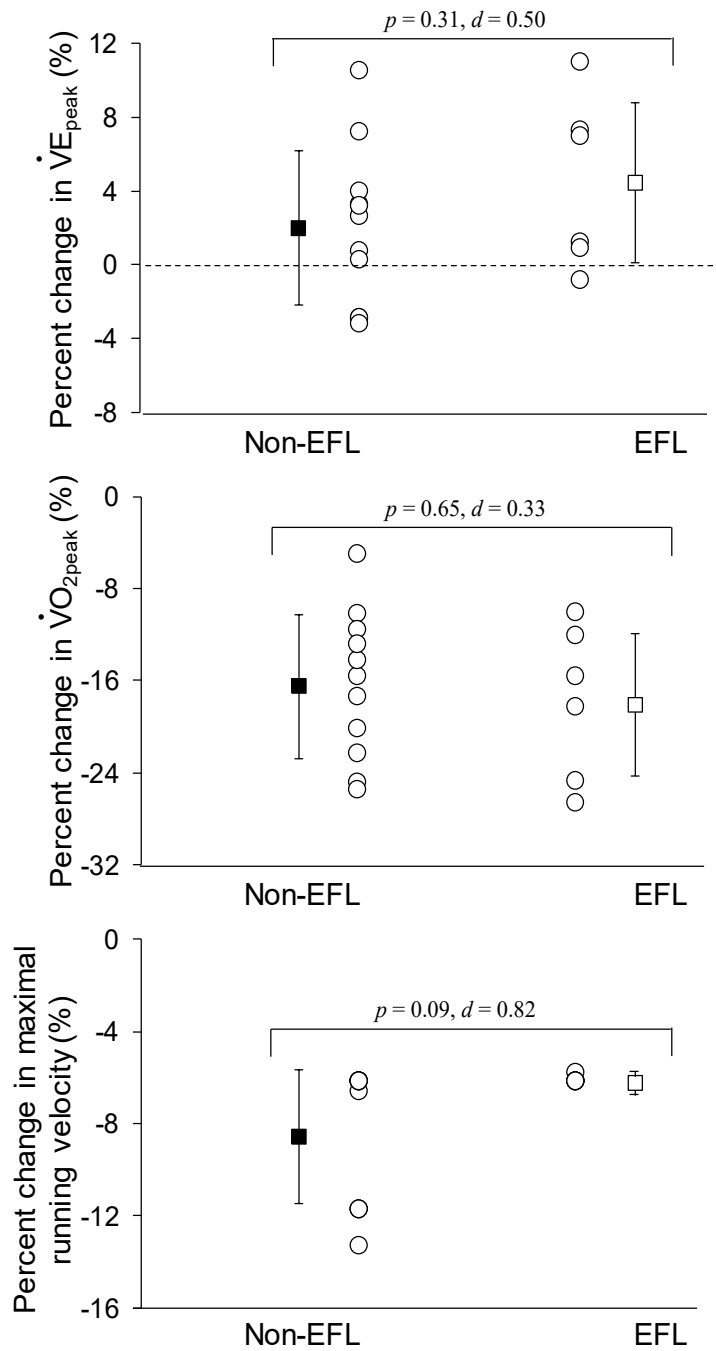


Figure 16. Percent changes in peak ventilation ($\dot{V}E_{peak}$), peak oxygen uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) and maximal running velocity going from normobaric normoxic to hypobaric hypoxic conditions in the two groups. Both individual (white circles) and mean (black and white squares) values are presented. Non-EFL, runners without expiratory flow limitation (black square); EFL, runners with expiratory flow limitation (white square).

Table 2. Variable obtained at maximal exercise

	Group	Normobaric Normoxia	Hypobaric Hypoxia	%change
$\dot{V}CO_{2peak}$ (L min ⁻¹)	Non-EFL	3.93 ± 0.39	3.50 ± 0.47*	-11.0 ± 9.0
	EFL	4.16 ± 0.28	3.64 ± 0.42*	-12.6 ± 6.4
PETO ₂ (mmHg)	Non-EFL	116 ± 5	78 ± 2*	-32.6 ± 7.9
	EFL	118 ± 3	82 ± 4*,†	-30.4 ± 3.2
PETCO ₂ (mmHg)	Non-EFL	38 ± 5	33 ± 3*	-11.1 ± 16.9
	EFL	38 ± 2	31 ± 2*	-18.5 ± 6.7
TVE (L)	Non-EFL	2.08 ± 0.28	2.01 ± 0.29	-3.2 ± 7.9
	EFL	2.07 ± 0.29	1.99 ± 0.31	-3.8 ± 3.4
Fb (breaths min ⁻¹)	Non-EFL	65 ± 7	68 ± 8*	4.7 ± 4.4
	EFL	69 ± 9	74 ± 9	6.6 ± 6.4
$\dot{V}E \dot{V}O_2^{-1}$	Non-EFL	37 ± 4	45 ± 5*	22.2 ± 8.5
	EFL	38 ± 4	48 ± 2*	28.3 ± 10.8
$\dot{V}E \dot{V}CO_2^{-1}$	Non-EFL	34 ± 3	39 ± 4*	15.5 ± 10.0
	EFL	35 ± 3	41 ± 2*	19.9 ± 9.0
SpO ₂ (%)	Non-EFL	91 ± 4 (n=7)	76 ± 3* (n=7)	-15.7 ± 3.4
	EFL	91 ± 2 (n=5)	77 ± 2* (n=5)	-16.0 ± 1.7
HR _{peak} (beats min ⁻¹)	Non-EFL	192 ± 7	187 ± 7*	-2.8 ± 1.5
	EFL	191 ± 11	185 ± 9*	-2.9 ± 1.1
RPE	Non-EFL	19 ± 1	19 ± 1	3.1 ± 3.4
	EFL	18 ± 1	19 ± 1	5.4 ± 2.2

Values are means ± SD; Non-EFL, runners without expiratory flow limitation (n = 11); EFL, runners with expiratory flow limitation (n = 6). $\dot{V}CO_{2peak}$, peak carbon dioxide production; PETO₂, partial pressure of end tidal O₂; PETCO₂, partial pressure of end tidal CO₂; TVE, tidal volume; Fb, breathing frequency; $\dot{V}E \dot{V}O_2^{-1}$, ventilatory equivalent for O₂; $\dot{V}E \dot{V}CO_2^{-1}$, ventilatory equivalent for CO₂; SpO₂, arterial O₂ saturation; HR_{peak}, peak heart rate; RPE, rating of perceived exertion; **p* < 0.05 normobaric normoxia vs. hypobaric hypoxia; †*p* < 0.05 EFL vs. Non-EFL.

Table 3. Pulmonary function indices assessed under normobaric normoxia and hypobaric

	Group	Normobaric Normoxia	Hypobaric Hypoxia	%change	%predicted
FVC (L)	Non-EFL	4.45 ± 0.39	4.39 ± 0.40	-1.2 ± 4.4	101 ± 9
	EFL	4.44 ± 0.60	4.34 ± 0.57	-2.0 ± 4.2	99 ± 12
FEV ₁ (L)	Non-EFL	4.00 ± 0.33	3.90 ± 0.40	-2.6 ± 5.9	91 ± 8
	EFL	3.71 ± 0.37	3.53 ± 0.41	-4.9 ± 3.2	81 ± 8
FEV ₁ FVC ⁻¹ (%)	Non-EFL	90 ± 3	89 ± 3	-1.2 ± 4.4	90 ± 3
	EFL	84 ± 5*	82 ± 7*	-2.4 ± 7.3	83 ± 7*
PEFR (L sec ⁻¹)	Non-EFL	9.3 ± 1.5	9.3 ± 1.5	2.0 ± 11.1	-
	EFL	8.5 ± 1.0	8.5 ± 0.7	1.4 ± 7.3	-
MEF ₂₅₋₇₅ (L sec ⁻¹)	Non-EFL	8.6 ± 1.5	8.8 ± 1.1	-1.0 ± 12.0	-
	EFL	7.8 ± 1.1	7.7 ± 1.0	0.5 ± 8.8	-
\dot{V}_{Ecap} (L min ⁻¹)	Non-EFL	232 ± 24	235 ± 22	1.6 ± 4.4	-
	EFL	195 ± 28*	193 ± 23*	-0.9 ± 3.4	-
$\dot{V}_{E_{peak}} \dot{V}_{Ecap}^{-1}$ (%)	Non-EFL	58 ± 8	59 ± 10	0.4 ± 5.3	-
	EFL	75 ± 8*	79 ± 8*	5.3 ± 3.5	-

Values are means ± SD; Non-EFL, runners without expiratory flow limitation (n = 11); EFL, runners with expiratory flow limitation (n = 6). FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expired volume in 1 s; PEFR, peak expiratory flow rate; MEF₂₅₋₇₅, maximal expiratory flow between 25 and 75 % of forced vital capacity; \dot{V}_{Ecap} , theoretical ventilatory capacity; $\dot{V}_{E_{peak}} \dot{V}_{Ecap}^{-1}$, percent of ventilatory capacity utilization; **p* < 0.05 EFL vs. Non-EFL.

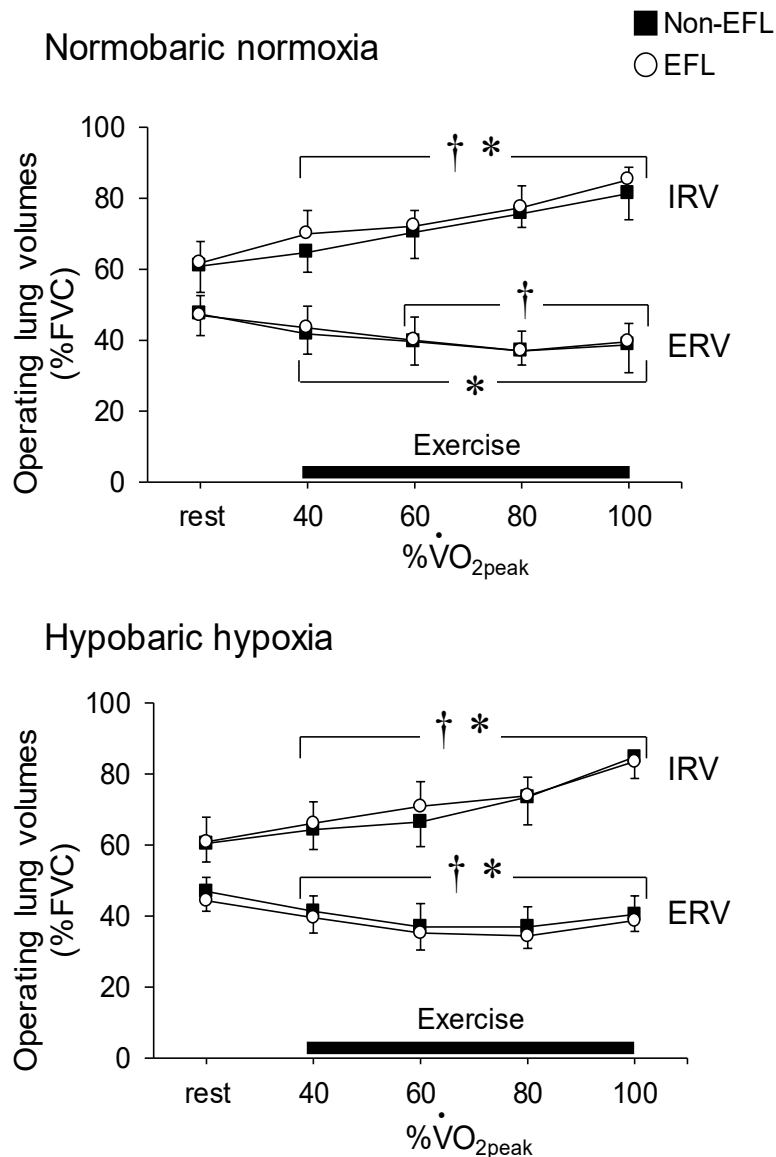


Figure 17. Changes in operating lung volumes assessed from rest to maximal exercise under Normobaric normoxia and Hypobaric hypoxia conditions. ERV, expiratory reserve volume; IRV, inspiratory reserve volume; FVC, forced vital capacity; Non-EFL, runners without expiratory flow limitation; EFL, runners with expiratory flow limitation; $\% \dot{V}O_{2peak}$, percentage of peak oxygen uptake obtained under normobaric normoxic and hypobaric hypoxic conditions. * $p < 0.05$. exercise vs. rest in the Non-EFL group; † $p < 0.05$. exercise vs. rest in the EFL group.

4. 考察

本研究で得られた主な結果は、1) 高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、EFL を起こす中長距離選手が存在し、その割合は 35% (17 名のうち 6 名) であったこと、2) 低圧低酸素による $\dot{V}E_{peak}$ および $\dot{V}O_{2peak}$ の低下の程度に群間の差はなかったことである。以上の結果から、中等度の低圧低酸素下において、中長距離ランナーは EFL を起こす可能性があるが、この EFL は最大運動時の換気反応や代謝応答に影響を及ぼさないことが示唆された。

低圧低酸素下における呼気気流制限の影響

本研究では、高地トレーニングが多く行われている高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、中長距離ランナーが EFL を起こすかどうかを明らかにするとともに、EFL が最大運動時の呼吸代謝応答に影響を及ぼすかどうかを明らかにすることを目的とした。本研究における中長距離ランナーでは、低圧低酸素下における漸増負荷走時に 17 名のうち 6 名が EFL を起こし、その割合は 35%であった。この結果は、高度 1,545 m 相当の低圧低酸素下において、ケニアランナーが EFL を起こす割合 (~50%) を検討した先行研究より小さかった (Foster et al. 2014)。本研究における中等度の低圧低酸素下において EFL を起こす割合が低くなるのは、低圧環境下において空気密度が減少し、気管支内の空気抵抗が減少したことが関連していると考えられる。しかしながら、本研究において EFL を起こす割合が常圧常酸素および低圧低酸素条件で同じであったことから (35% vs. 35%)、低圧低酸素下における EFL を起こす割合に空気密度の減少が及ぼす影響については、今後、被験者数を増やしてさらに検討する必要がある。

本研究の結果からは、なぜ持久性アスリートの中で一部の者だけが EFL を起こすのかについて詳細を議論することはできない。本研究では年齢、体重、身長と常圧常酸素および低圧低酸素下における $\dot{V}O_{2peak}$ 、FVC および FEV₁ に群間で差がなかったことから、これらのパラメーターは EFL の有無を説明する要因ではないと考えられる。しかし、常圧常酸素お

よび低圧低酸素下において、肺機能指標の1つである $FEV_1 FVC^{-1}$ は EFL 群で Non-EFL 群より低値を示した (Table 3)。さらに、肺や気管支などのサイズを反映する $\dot{V}E_{cap}$ (Dominelli et al. 2012) も、EFL 群で Non-EFL 群より低値を示した (Table 3)ことから、EFL 群と Non-EFL 群では気管支の大きさが異なる可能性がある (e.g., EFL 群の気管支が細い)。したがって、気管のサイズが EFL を起こす要因の1つである可能性が考えられる。

先行研究 (Chapman et al. 1998; Johnson et al. 1992) の結果から、EFL が低圧低酸素下での最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ を制限する可能性があると考えたが、本研究では、低圧低酸素下において Non-EFL 群より EFL 群で $\dot{V}E_{peak}$ が高い傾向があった (Figure 15)。これは、低圧低酸素下において Non-EFL 群と比較し EFL 群で $PETO_2$ が高く、 $PETCO_2$ が低い傾向があることから裏付けられる (Table 2)。したがって、EFL 群は Non-EFL 群よりも大幅に換気量を増やすことが可能であり、これにより機械的な制限が起こるレベルまで到達したのかもしれない。先行研究においても同様なことが示唆されており (Chapman et al. 1998a; Johnson et al. 1992; Weavil et al. 2015)、今後はこれらの仮説についてさらなる検討が必要である。

EFL が中等度の低圧低酸素下における漸増負荷走時の換気応答に及ぼす影響を検討するために、EFL および Non-EFL 群の群間における呼吸代謝応答を比較した。我々の仮説とは対照的に、低圧低酸素での常圧常酸素に対する $\dot{V}E_{peak}$ の変化率は、EFL 群と Non-EFL 群で差が見られなかった (Figure 16)。さらに、低圧低酸素での常圧常酸素に対する $\dot{V}O_{2peak}$ の変化率にも群間で差が見られなかった (Figure 16)。これらの結果から、中等度の低圧低酸素 (e.g., 2,500 m) 下での最大運動時における呼吸代謝反応が EFL によって制限されないことが示唆された。

先行研究では、空気の密度が通常空気より 80%低下する He-O₂ を呼吸することにより、PEFR、MEF₂₅₋₇₅ および MEFV カーブのサイズが増大し、それによって EFL の程度が軽減することが示されている (Guenette and Sheel 2007)。したがって、He-O₂ を呼吸することにより、EFL を起こす者の $\dot{V}E_{peak}$ が増加することを示唆している (Guenette et al. 2007)。これら

のことから、空気密度が常圧常酸素より約 25%低下する標高 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、PEFR、MEF₂₅₋₇₅ および MEFV カーブのサイズは増大すると期待されたが、本研究では、予想通りの結果にならなかった。これらのことは EFL の起こす割合や肺機能 (Table 3) が常圧常酸素と低圧低酸素条件の間に差が見られなかったことと一致している。本研究で用いた中等度の低圧低酸素下での空気密度の低下は、He-O₂ ほど大きくないことから (~25% vs. 80%通常空気密度)、EFL および肺機能に影響を及ぼすためには、空気密度の大幅な低下 (e.g., 2,500 m より高い高地環境) が必要であるかもしれない。

我々の先行研究では、中等度の低圧低酸素下 (2,500 m) における最大運動時の $\dot{V}E_{peak}$ の個人差は、その 30-40%が低酸素換気応答の違いに起因することを示唆している (Ogawa et al. 2007)。これは低圧低酸素下での $\dot{V}E_{peak}$ の個人差における残りの 60-70%が他の要因によって説明されることを意味している。本研究の結果は、EFL が低圧低酸素下での $\dot{V}E_{peak}$ の個人差を決定する要因ではないことを示している。あるいは、高強度運動は活動筋における筋代謝受容器の活性化を引き起こし、この応答は、低酸素刺激によってさらに亢進される可能性がある (Amann et al. 2007b)。加えて、高強度運動では、活動筋での熱産生によって体温が大きく上昇することが言われている (Kenny et al. 2003)。筋代謝受容器の活性化と体温上昇の両方が換気を亢進させる効果があることを考慮すると (Fujii et al. 2008; Kaufman and Forster 1996; Sheel and Romer 2012; Tsuji et al. 2016; White 2006)、これらの反応の個人差が、低圧低酸素下における最大運動時の換気反応の個人差に寄与している可能性が考えられるが、これらの点については今後さらに検討していく必要がある。

呼吸位相の変化

先行研究では、He-O₂ を吸入することで通常空気を吸入する条件と比較して、運動中の ERV が低下することから、気道抵抗の減少が ERV に影響を与えることを示唆している (Babb 1997b)。本研究は、中等度の低圧低酸素下での空気密度の低下に伴う気道抵抗の減少

が、呼吸位相に影響を及ぼすかどうかを検討する初めての研究であった。本研究において、呼吸位相は両群において、条件間での差は見られなかった (Figure 13)。したがって、中等度の低圧低酸素環境 (2,500 m) への暴露に伴う気道抵抗の減少は、ERV を変化させるのに十分ではないのかもしれない。

本研究では、常圧常酸素下における低強度から中強度までの運動時の ERV は両群において安静時レベルより低下し (Figure 13)、これは先行研究 (Mota et al. 1999; Pellegrino et al. 1993) の結果と一致するものであった。この ERV の減少は、横隔膜を適切な長さに保つことで呼吸を楽にさせる作用があると考えられている (Henke et al. 1988)。また、常圧常酸素下における高強度から最大強度までの運動時の ERV は群間で差が見られず、両群において安静時レベルより低値を示した (Figure 16)。Dominelli et al. (2011) は女性を対象とした常圧常酸素下での研究において、高強度から最大強度までの運動時の ERV が EFL 群で Non-EFL 群より高かったことを報告しており、さらに、高強度から最大強度の運動時には呼吸器系が呼気流速の増加を制限する機械的な限界に近づくことに加え ERV が増加すること、あるいは EFL を回避するために ERV が増加する可能性を述べている。この先行研究と本研究の違いは、性差 (男性 vs. 女性)、被験者の体力レベル (中長距離ランナー vs. 一般人) や条件 (低圧低酸素 vs. 常圧常酸素) が異なることに起因している可能性がある。

5. まとめ

本研究では、中長距離ランナーを対象として、中等度の低圧低酸素下における走運動時に呼気気流制限を起こすかどうか、もし起こす場合には、この呼気気流制限が低圧低酸素下での最高換気量の増加を制限するかどうか、またそれによって、低圧低酸素下での最高酸素摂取量低下の程度が大きくなるかどうかを調べるため、常圧常酸素および高度 2,500 m 相当の低圧低酸素条件の 2 条件間で漸増負荷走時の呼吸代謝応答について比較・検討した。その結果、低圧低酸素下において中長距離ランナーの 35%が呼気気流制限を起こした (17 名中 6 名)。いずれの条件下においても、最高換気量および最高酸素摂取量には呼気気流制限を起こした群および起こさなかった群の間で差は見られず、低圧低酸素条件での常圧常酸素条件に対する最高酸素摂取量および最高換気量の変化率にも群間で差は見られなかった。また、両条件下において、最高走速度、動脈血酸素飽和度および呼吸位相に群間で差が見られなかった。これらの結果から、高度 2,500 m 相当の中等度の低圧低酸素下において、中長距離ランナーは呼気気流制限を起こす可能性があるが、呼気気流制限を起こす者と起こさない者で、漸増負荷走時の呼吸代謝応答に違いはないことが示唆された。

V. 研究課題 2

(略)

VI. 研究課題 3

(略)

VII. 総合討論

平地および高地 (低圧低酸素) での競技パフォーマンスの向上を目的として、高地トレーニングは様々な競技者に用いられている (Chapman et al. 2014b; Levine and Stray-Gundersen 1997)。特に陸上中長距離や競泳種目の世界トップレベルのアスリートでの実施率が高い。しかし、高地トレーニングは常に運動パフォーマンスの向上につながるとは限らない (Chapman et al. 1998b; McConnell et al. 1993; Levine and Stray-Gundersen 1997; Fulco et al. 1998)。高地トレーニングが失敗する原因の 1 つとして、高地においては有酸素能力が低下することから、高強度の運動が行えなくなること (トレーニングの質の低下) が挙げられる (Chapman et al. 1998b; Levine and Stray-Gundersen 1997)。したがって、高地トレーニングの効果を最大限に引き出すためには、低酸素下運動時における酸素供給量の大きな低下を防ぎ、最高酸素摂取量を高いレベルで維持することで、トレーニング強度を落とさないようにする必要がある。

平地から高度が上昇するにつれ最高酸素摂取量は曲線的に低下するが、その低下の程度には個人差がある (Gore et al. 1997; Ogawa et al. 2007; Chapman et al. 1999; Chapman et al. 2011; Chapman 2013)。例えば、高地トレーニングが頻繁に行われている高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下において、最高酸素摂取量がほとんど低下しない者もいれば、30%低下する者もある (Fulco et al. 1998)。この低圧低酸素下での最高酸素摂取量の低下の個人差には最高換気量が関与している。Ogawa et al. (2007) は、高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下での換気亢進反応が小さい者ほど、最高酸素摂取量が大きく低下すると報告している。したがって、高地トレーニングの効果を最大限に引き出すためには、トレーニング強度を落とさないことが重要であり、そのためには、低圧低酸素下運動時の換気量を高いレベルに維持する必要があると考えられる。そこで、低圧低酸素下での最大運動時の換気反応を修飾する要因 (制限要因と促進方策) を検討することは、低圧低酸素下での最高酸素摂取量およびトレーニング強度

を高いレベルに維持し、高地トレーニングの効果を高めるための重要な生理学的知見になると考えられる。

本研究では、中等度の低圧低酸素下 (e.g., 2,500 m) における運動時の換気量を制限する要因と促進する方策について3つの検討課題を設定し、それぞれ実験を行った。その結果、①呼気気流制限は低圧低酸素下での最高換気量の増加を制限しないこと (研究課題1)、②5%の高二酸化炭素 (CO₂) ガス吸入は低圧低酸素下での最高換気量を増加させ、最高酸素摂取量の低下を抑制すること (研究課題2)、③5 mg kg⁻¹ のカフェイン摂取 (コーヒー3-4杯分相当) により安静時および最大下運動時 (50% 最高酸素摂取量) の低酸素換気応答は影響を受けないが、換気量自体は増加すること (研究課題3)、が示された。以下、本研究の結果および先行研究の結果を踏まえて討論する。

高地トレーニング現場への応用の見通し

低圧低酸素下における運動時の換気反応を制限する要因

先行研究 (Ogawa et al. 2007; Ogawa et al. 2010) と一致して、本研究の研究課題1および2より、平地と比べ低圧低酸素下で最高酸素摂取量が低下することが示された。前述のように、高地トレーニングの効果を最大限に引き出すためには、低圧低酸素下での最高酸素摂取量やトレーニング強度を落とさないことが重要であり、そのためには低圧低酸素下でより換気亢進を促す必要があると考えられる。したがって、低圧低酸素下での最高換気量を制限する要因を特定できれば、その影響をなくすことで低圧低酸素下での換気亢進につながる可能性がある。アスリートの中にはもともと気管支が細いために、気道での機械的な制限である呼気気流制限を起こす者がおり (Johnson et al. 1992; Derchak et al. 2000)、さらに、この呼気気流制限が常圧低酸素下での最高換気量の増加を制限すると報告されている (Chapman et al. 1998a)。しかし、低圧低酸素環境を用いた研究課題1では呼気気流制限のあり・なしに

かかわらず、最高換気量に違いはなかった。低圧低酸素環境では気圧が低下し、空気密度が低下することで運動中の気道抵抗が軽減される (Spitler et al. 1980; 丹羽 修士論文 2011; Ogawa et al. 2010)。気道抵抗の減少は運動時の換気亢進を促す効果がある (Ogawa et al. 2019)。したがって、低圧に伴う気道抵抗の低下は呼気気流制限の影響を減弱させるのかもしれない。

我々の先行研究では安静時の低酸素換気応答と低圧低酸素下での最高換気量の間には正の相関関係 ($R^2 = 0.67$) があることから、低圧低酸素下の最高換気量の個人差に安静時の低酸素換気応答 (頸動脈小体にある末梢化学受容器反射の感受性) が部分的 (30-40%) に関与していると考えられる (Ogawa et al. 2007)。この結果は一方で、最高換気量の個人差の大部分は、低酸素換気応答以外の要因が寄与することを示唆する。研究課題 1 より、呼気気流制限は、その個人差には影響しないことが示唆された。高強度運動時の換気亢進に伴い呼吸努力度や呼吸筋の疲労が増加することがあるが (Dempsey 2012; Romer and Dempsey 2014)、呼気気流制限を起こす者と起こさない者で最大運動時の呼吸努力度や呼吸筋の仕事量に違いはないことから (Dominelli et al. 2015)、これらが上記の個人差を生み出す要因である可能性は低いと考えられる。その他に上記の個人差に関わる可能性のある要因としては、筋代謝受容器の活性化 (Amann et al. 2007a) や体温上昇 (Kenny et al. 2003) による換気亢進反応の個人差が考えられるが (Fujii et al. 2008; Kaufman and Forster 1996; Sheel and Romer 2012; Tsuji et al. 2016; White 2006)、これらは今後、直接検討する必要がある。

低圧低酸素下における運動時の換気反応を促進する方策

上述のように呼気気流制限は低圧低酸素下での最高換気量に影響しない可能性が示唆されることから (研究課題 1)、何らかの方策によって換気亢進を促せば最高換気量が増加する可能性が考えられる。研究課題 2 では中枢化学受容器を介して換気反応を亢進する方策として高 CO_2 ガス吸入に着目した。その結果、高 CO_2 ガス吸入は低圧低酸素下での最高換気

量を増加させ、最高酸素摂取量の低下を抑制した。したがって、低圧低酸素下運動時に換気亢進を促せば、酸素摂取量も向上することが明らかとなった。しかし、高 CO₂ ガス吸入を実際の高地トレーニングの現場で用いることは難しいため、より実践現場に応用しやすい方策を開発する必要がある。換気亢進を促す物質として、アミトリプチリン、ナロキソン、ジメフリンとカフェインなどが挙げられる (Gordon et al. 1985; Kirsch et al. 1989; Muiesan et al. 1967; Nawrot et al. 2003)。アミトリプチリン、ナロキソンとジメフリンのような治療用医薬品は静脈内注射を必要とし、さらにその効果は極めて短い。それに対して、カフェインは経口摂取が可能であり、さらにその持続効果も長い (血中カフェイン濃度の半減期は約 4 時間)。さらに、カフェインは、以前は WADA の禁止薬物に指定されていたものの、2004 年以降は禁止薬物リストから除外され、トップアスリートでも使用することが可能である。カフェインにはアデノシン受容体をブロックする作用、カテコールアミンの分泌を増加させる作用、ホスホジエステラーゼを阻害することで、環状アデノシンーリン酸 (cAMP) を増加させる作用などがあり、これらが換気亢進を起こすと考えられる。研究課題 3 では、このカフェインの効果に着目し実験を行った。その結果、カフェイン摂取 (5 mg kg⁻¹、コーヒー 3-4 杯分相当) が安静時および最大下運動時 (50% 最高酸素摂取量) の低酸素換気応答を増加しないが、換気量自体を増加することが示された。したがって、カフェイン摂取が低圧低酸素下運動時の換気亢進に有効である可能性があるが、カフェインの有効性についてはそのデメリットも含めてその効果を見極める必要がある (詳細は以下、114 頁の第 2 段落を参照)。

低圧低酸素下での運動パフォーマンスを向上させるためには

研究課題 2 において、高 CO₂ ガス吸入により漸増負荷走テスト時の最高換気量および最高酸素摂取量は増加したにも関わらず、運動パフォーマンス (運動継続時間) は変わらなかった。このことは、高地トレーニング時に例えカフェインなどの摂取により換気亢進が起こ

ったとしても、これにより運動強度は向上しないことを示すのかもしれない。この結果には、最高換気量の増加とともに呼吸努力度も増加したことが関与していると考えられる。先行研究では、呼吸努力度の増加が中枢神経からの入力を阻害することで、運動パフォーマンスを制限する可能性があることが報告されている (Dempsey et al. 2008)。そのため、低圧低酸素下で運動パフォーマンスを向上させるためには、換気量を増加させると同時に呼吸筋への負担を減らすことを考慮する必要があるかもしれない。呼吸努力度の緩和を図る手段として4-6週間の呼吸筋トレーニングが有効と考えられている (Hursh et al. 2017; Shei et al. 2017)。したがって、呼吸筋トレーニングを行った上で、低圧低酸素下でカフェイン摂取によって換気亢進反応を促進することができれば、最高酸素摂取量ひいては運動強度が向上し、高地トレーニングの成功につながるのかもしれない。今後は、上記の可能性を直接検討する必要がある。

実際にカフェイン摂取を高地トレーニング現場に応用する場合にはいくつかの留意事項がある。カフェイン摂取量が多い場合には、めまい、不眠症や下痢などの副作用が生じる可能性がある。例えば、 $3-6 \text{ mg kg}^{-1}$ のカフェイン摂取により運動パフォーマンスが改善されるのに対し、 $9-12 \text{ mg kg}^{-1}$ のカフェイン摂取では運動パフォーマンスの更なる改善が見られないことに加えて、頭痛や吐き気などの副作用が現れると報告されている (Stadheim 2017)。また、本研究においてカフェイン摂取によって安静時の血圧が上昇したことから、循環系へのストレスが上昇するかもしれない。カフェイン摂取を高地トレーニング実践現場に応用する場合には、その摂取量やアスリートでの個人差を十分注意する必要がある。

本研究の限界

本研究の主な限界点は3つある。1点目は、研究課題1と2の被験者は中長距離ランナーであったが、カフェインの効果を見た研究課題3における被験者の大部分は中長距離ランナーでなかった。しかし、研究課題3において、最高酸素摂取量とカフェイン摂取による換

気充進反応との間に相関関係が見られなかったため、有酸素能力の高い中長距離ランナーでカフェインの効果が大きく変わることはないのかもしれない。この点については今後検討していく必要がある。2点目は、最大運動時の低酸素換気応答を測定するのは困難なため、研究課題3では最大下運動時(50% 最高酸素摂取量)の低酸素換気応答を測定した。故に、研究課題3で見られたようなカフェインの効果が、実際に高地トレーニングで高強度運動でも同様に見られるかは不明であり、これも今後検討する必要がある。3点目は、研究課題3の女性の人数が少ないことである(19中3人)。男女差の影響を検討するため、女性を除いてデータ解析を行っても主要な統計結果は変わらなかった。今後、カフェイン摂取に対する男女差を検討するために、女性の被験者数を増やす必要がある。

VIII. 総括

本研究により得られた主な知見を以下に記す。

【研究課題 1】呼気気流制限が低圧低酸素下での高強度運動時の呼吸代謝応答に及ぼす影響
呼気気流制限を起こす者と起こさない者で、中等度の低圧低酸素下（高度 2,500 m 相当）で運動時の最高換気量と最高酸素摂取量に違いはないことが示唆された。

【研究課題 2】高二酸化炭素ガス吸入が低圧低酸素下での高強度運動時の呼吸代謝応答に及ぼす影響

【研究課題 3】カフェイン摂取が安静時および最大下運動時の低酸素換気応答に及ぼす影響

本研究の結果から、呼気気流制限が高度 2,500 m 相当の低圧低酸素下での最高換気量を制限する要因ではない可能性が示唆された。また、高 CO₂ ガス吸入が低圧低酸素下での最高換気量を増加させ、最高酸素摂取量を高めること；カフェイン摂取が安静時や最大下運動時の低酸素換気応答に影響しないが、換気量自体を増加する可能性が示唆された。

これら本研究により得られた知見は、高地トレーニングが多く行われている中等度の低

圧低酸素下 (e.g., 2,500 m) で一過性運動時に生じる換気応答への理解を深めることのみならず、高地トレーニングの効果を高めるための方策の開発にも寄与すると考えられる。

謝辞

本論文の作成にあたり、終始丁寧な御指導を賜りました指導教員の西保 岳 教授に心から感謝申し上げます。

筑波大学体育科学系の高木 英樹 教授、松井 崇 助教、藤井 直人 助教ならびに前田 清司 教授からも多くの貴重な御助言、御助力を賜りました。ここに感謝の意を表します。

研究室の先輩である大阪教育大学の小川 剛司 准教授、新潟産業大学の佐々木 洋輔さん、藤本 知臣 博士には、実験の計画・実施や研究結果の解析、論文の作成に至るまで多くの御助言、御助力を賜り、西保研の学生としての在り方や研究生活の送り方など多くのことを教えていただきました。さらに、研究生活を送る上で、土橋 康平 君、頼 銀豊 君、松竹 涼子さん、香嶋 啓輔 君、北野 孟 君、高柳 俊隆 君、片桐 陽 君、坂本 みずきさんとは苦楽を共に経験し、多くの時間を共有させていただきました。心から感謝いたします。

研究をするにあって多くの時間を共に過ごした博士後期課程の同期であり、筑波大学スポーツバイオメカニクス研究室所属である大津 卓也 君、ならびに長い留学生生活を共に歩んできた筑波大学健康増進学研究室所属である劉 珏さんにも深く感謝いたします。

また、実験の実施の際に御協力いただいた筑波大学体育科学系の榎本 靖士 准教授、筑波大学陸上競技部・長距離走コーチの弘山 勉 先生に心より感謝申し上げます。

最後に、実験の験者および被験者として御協力いただいた西保研究室の大学院生、大学生、ならびに実験の被験者として御協力いただいた筑波大学陸上競技部の部員の方々に改めて感謝の意を表させていただきます。

参考文献

Aaron E, Seow K, Johnson B, Dempsey J (1992) Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. *J Appl Physiol* 72 (5):1818-1825

Abernethy D, Todd E (1985) Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 28 (4):425-428

Acker-Hewitt TL, Shafer BM, Saunders MJ, Goh Q, Luden ND (2012) Independent and combined effects of carbohydrate and caffeine ingestion on aerobic cycling performance in the fed state. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 37 (2):276-283

Amann M, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2007a) Inspiratory muscle work in acute hypoxia influences locomotor muscle fatigue and exercise performance of healthy humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 293 (5):R2036-R2045

Amann M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF, Dempsey JA (2007b) Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *The Journal of physiology* 581 (1):389-403

Babb T (1997a) Ventilation and respiratory mechanics during exercise in younger subjects breathing CO₂ or He-O₂. *Respir Physiol* 109 (1):15-28

Babb T (1997b) Ventilatory response to exercise in subjects breathing CO₂ or He-O₂. *J Appl Physiol* 82 (3):746-754

Bailey DM, Davies B, Romer L, Castell L, Newsholme E, Gandy G (1998) Implications of moderate altitude training for sea-level endurance in elite distance runners. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 78 (4):360-368

Baker JS, McCormick MC, Robergs RA (2010) Interaction among Skeletal Muscle Metabolic Energy Systems during Intense Exercise. *J Nutr Metab* 2010:905612. doi:10.1155/2010/905612

Balogh A, Henschel L, Klinger G, Vollandt R, Börner A, Kuhn W (1995) Influence of

ethinylestradiol-containing combination oral contraceptives with gestodene or levonorgestrel on caffeine elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 48 (2):161-166

Bell C, Kowalchuk J, Paterson D, Scheuermann B, Cunningham D (1999) The effects of caffeine on the kinetics of O₂ uptake, CO₂ production and expiratory ventilation in humans during the on-transient of moderate and heavy intensity exercise. *Exp Physiol* 84 (4):761-774

Bender AM, Donnerstein RL, Samson RA, Zhu D, Goldberg SJ (1997) Hemodynamic effects of acute caffeine ingestion in young adults. *Am J Cardiol* 79 (5):696-699

Benoit H, Busso T, Castells J, Denis C, Geysant A (1995) Influence of hypoxic ventilatory response on arterial O₂ saturation during maximal exercise in acute hypoxia. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 72 (1-2):101-105

Blanchard J, Sawers S (1983) The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24 (1):93-98

Boutellier U, Giezendanner D, Cerretelli P, Di Prampero P (1984) After effects of chronic hypoxia on Effects of specific muscle training on VO₂ kinetics and on O₂ deficit and debt. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 53 (2):87-91

Brandon L, Boileau R (1987) The contribution of selected variables to middle and long distance run performance. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 27 (2):157

Brice AG, Welch H (1983) Metabolic and cardiorespiratory responses to He-O₂ breathing during exercise. *J Appl Physiol* 54 (2):387-392

Brown D, Knowlton R, Sullivan J, Sanjabi P (1991) Effect of caffeine ingestion on alveolar ventilation during moderate exercise. *Aviation, space, and environmental medicine* 62 (9 Pt 1):860-864

Buscemi S, Mattina A, Tranchina MR, Verga S (2011) Acute effects of coffee on QT interval in healthy subjects. *Nutr J* 10 (1):15

Buskirk E (1966) Physiology and performance of track athletes at various altitudes in the United States and Peru. *The effects of altitude on physical performance*:65-72

Byrne-Quinn E, Weil JV, Sodal IE, Filley G, Grover R (1971) Ventilatory control in the athlete. *J Appl Physiol* 30 (1):91-98

Calbet JA, Boushel R, Rådegran G, Søndergaard H, Wagner PD, Saltin B (2003) Determinants of maximal oxygen uptake in severe acute hypoxia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 284 (2):R291-R303

Chapman R, Emery M, Stager J (1998a) Extent of expiratory flow limitation influences the increase in maximal exercise ventilation in hypoxia. *Respir Physiol* 113 (1):65-74

Chapman RF (2013) The individual response to training and competition at altitude. *British journal of sports medicine* 47 Suppl 1:i40-44. doi:10.1136/bjsports-2013-092837

Chapman RF, Emery M, Stager J (1999) Degree of arterial desaturation in normoxia influences VO_2max decline in mild hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 31:658-663

Chapman RF, Karlsen T, Resaland GK, Ge R-L, Harber MP, Witkowski S, Stray-Gundersen J, Levine BD (2014a) Defining the “dose” of altitude training: how high to live for optimal sea level performance enhancement. *J Appl Physiol* 116 (6):595-603

Chapman RF, Mickleborough TD (2009) The effects of caffeine on ventilation and pulmonary function during exercise: an often-overlooked response. *The Physician and sportsmedicine* 37 (4):97-103. doi:10.3810/psm.2009.12.1747

Chapman RF, Stager JM (2008) Caffeine stimulates ventilation in athletes with exercise-induced hypoxemia. *Med Sci Sports Exerc* 40 (6):1080-1086. doi:10.1249/MSS.0b013e3181667421

Chapman RF, Stager JM, Tanner DA, Stray-Gundersen J, Levine BD (2011) Impairment of 3,000 m run time at altitude is influenced by arterial oxyhemoglobin saturation. *Med Sci Sports Exerc* 43 (9):1649-1656. doi:10.1249/MSS.0b013e318211bf45

Chapman RF, Stickford ASL, Lundby C, Levine BD (2014b) Timing of return from altitude training for optimal sea level performance. *J Appl Physiol* 116 (7):837-843

Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD (1998b) Individual variation in response to altitude

training. *J Appl Physiol* 85 (4):1448-1456

Chua TP, Clark AI, Amadi AA, Coats AJS (1996) Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 27 (3):650-657.
doi:10.1016/0735-1097(95)00523-4

Cruz RSdO, de Aguiar RA, Turnes T, Guglielmo LGA, Beneke R, Caputo F (2015) Caffeine affects time to exhaustion and substrate oxidation during cycling at maximal lactate steady state. *Nutrients* 7 (7):5254-5264

D'Urzo AD, Jhirad R, Jenne H, Avendano MA, Rubinstein I, D'Costa M, Goldstein RS (1990) Effect of caffeine on ventilatory responses to hypercapnia, hypoxia, and exercise in humans. *J Appl Physiol* (1985) 68 (1):322-328

Dempsey JA (2012) New perspectives concerning feedback influences on cardiorespiratory control during rhythmic exercise and on exercise performance. *The Journal of physiology* 590 (17):4129-4144. doi:10.1113/jphysiol.2012.233908

Dempsey JA, Amann M, Romer LM, Miller JD (2008a) Respiratory system determinants of peripheral fatigue and endurance performance. *Med Sci Sports Exerc* 40 (3):457-461.
doi:10.1249/MSS.0b013e31815f8957

Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW (2008b) Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest* 134 (3):613-622. doi:10.1378/chest.07-2730

Dempsey JA, Morgan BJ (2015) Humans In Hypoxia: A Conspiracy Of Maladaptation?! *Physiology* 30 (4):304-316. doi:10.1152/physiol.00007.2015

Dempsey JA, Romer L, Rodman J, Miller J, Smith C (2006) Consequences of exercise-induced respiratory muscle work. *Respiratory physiology & neurobiology* 151 (2-3):242-250.
doi:10.1016/j.resp.2005.12.015

Derchak PA, Sheel AW, Morgan BJ, Dempsey JA (2002) Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol* 92 (4):1539-1552

Derchak PA, Stager JM, Tanner DA, Chapman RF (2000) Expiratory flow limitation confounds ventilatory response during exercise in athletes. *Med Sci Sports Exerc* 32 (11):1873-1879

Desplanches D, Hoppeler H, Linossier M, Denis C, Claassen H, Dormois D, Lacour J, Geysant A (1993) Effects of training in normoxia and normobaric hypoxia on human muscle ultrastructure. *Pflügers Archiv* 425 (3-4):263-267

Dominelli PB, Archiza B, Ramsook AH, Mitchell RA, Peters CM, Molgat-Seon Y, Henderson WR, Koehle MS, Boushel R, Sheel AW (2017) Effects of respiratory muscle work on respiratory and locomotor blood flow during exercise. *Experimental physiology*. doi:10.1113/EP086566

Dominelli PB, Guenette JA, Wilkie SS, Foster GE, Sheel AW (2011) Determinants of expiratory flow limitation in healthy women during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 43 (9):1666-1674. doi:10.1249/MSS.0b013e318214679d

Dominelli PB, Render JN, Molgat-Seon Y, Foster GE, Romer LM, Sheel AW (2015) Oxygen cost of exercise hyperpnoea is greater in women compared with men. *The Journal of physiology* 593 (8):1965-1979. doi:10.1113/jphysiol.2014.285965

Dominelli PB, Sheel AW (2012) Experimental approaches to the study of the mechanics of breathing during exercise. *Respiratory physiology & neurobiology* 180 (2-3):147-161. doi:10.1016/j.resp.2011.10.005

Doutreleau S, Enache I, Pisteu C, Favret F, Lonsdorfer E, Dufour S, Charloux A (2017) Cardio-respiratory responses to hypoxia combined with CO₂ inhalation during maximal exercise. *Respir Physiol Neurobiol* 235:52-61

Duffin J (2005) Role of acid-base balance in the chemoreflex control of breathing. *J Appl Physiol* 99 (6):2255-2265

Duffin J (2007) Measuring the ventilatory response to hypoxia. *The Journal of physiology* 584 (Pt 1):285-293. doi:10.1113/jphysiol.2007.138883

Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S (2000) A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol* 120 (1):13-26

- Duffy CP, Phillips LYY** (1991) Caffeine consumption decreases the response to bronchoprovocation challenge with dry gas hyperventilation. *Chest* 99 (6):1374-1377
- Eddy NB, Halbach H, Isbell H, Seevers MH** (1965) Drug dependence: its significance and characteristics. *Bulletin of the World Health Organization* 32 (5):721
- Esposito F, Ferretti G** (1997) The effects of breathing He-O₂ mixtures on maximal oxygen consumption in normoxic and hypoxic men. *The Journal of physiology* 503 (1):215-221
- Fan J-L, Kayser B** (2013) The effect of adding CO₂ to hypoxic inspired gas on cerebral blood flow velocity and breathing during incremental exercise. *PloS one* 8 (11):e81130
- Fan J-L, Subudhi AW, Evero O, Bourdillon N, Kayser B, Lovering AT, Roach RC** (2014) AltitudeOmics: enhanced cerebrovascular reactivity and ventilatory response to CO₂ with high-altitude acclimatization and reexposure. *J Appl Physiol* 116 (7):911-918
- Fan JL, Kayser B** (2016) Fatigue and Exhaustion in Hypoxia: The Role of Cerebral Oxygenation. *High altitude medicine & biology* 17 (2):72-84. doi:10.1089/ham.2016.0034
- Fan JL, Leiggener C, Rey F, Kayser B** (2012) Effect of inspired CO₂ on the ventilatory response to high intensity exercise. *Respiratory physiology & neurobiology* 180 (2-3):283-288. doi:10.1016/j.resp.2011.12.004
- Fink G, Adams L, Watson J, Innes J, Wuyam B, Kobayashi I, Corfield D, Murphy K, Jones T, Frackowiak R** (1995) Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *The Journal of physiology* 489 (3):663-675
- Foster GE, Koehle MS, Dominelli PB, Mwangi FM, Onywera VO, Boit MK, Tremblay JC, Boit C, Sheel AW** (2014) Pulmonary mechanics and gas exchange during exercise in Kenyan distance runners. *Med Sci Sports Exerc* 46 (4):702-710. doi:10.1249/MSS.0000000000000161
- Friedmann B, Frese F, Menold E, Kauper F, Jost J, Bärtsch P** (2005) Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers. *Br J Sports Med* 39 (3):148-153
- Fujii N, Honda Y, Hayashi K, Soya H, Kondo N, Nishiyasu T** (2008) Comparison of hyperthermic hyperpnea elicited during rest and submaximal, moderate-intensity exercise. *J Appl*

Physiol (1985) 104 (4):998-1005. doi:10.1152/jappphysiol.00146.2007

Fulco CS, Rock PB, Cymerman A (1998) Maximal and submaximal exercise performance at altitude. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 69 (8):793-801

Gavin TP, Derchak PA, Stager JM (1998a) Ventilation's role in the decline in VO_2max and SaO_2 in acute hypoxic exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 30 (2):195-199.
doi:10.1097/00005768-199802000-00004

Gavin TP, Derchak PA, Stager JM (1998b) Ventilation's role in the decline in VO_2max and SaO_2 in acute hypoxic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 30 (2):195-199

Ge R-L, Witkowski S, Zhang Y, Alfrey C, Sivieri M, Karlsen T, Resaland GK, Harber M, Stray-Gundersen J, Levine B (2002) Determinants of erythropoietin release in response to short-term hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* 92 (6):2361-2367

Glaister M, Gissane C (2017) Caffeine and Physiological Responses to Submaximal Exercise: A Meta-Analysis. *International journal of sports physiology and performance*:1-23.
doi:10.1123/ijsp.2017-0312

Glaister M, Williams BH, Muniz-Pumares D, Balsalobre-Fernández C, Foley P (2016) The Effects of Caffeine Supplementation on Physiological Responses to Submaximal Exercise in Endurance-Trained Men. *PloS one* 11 (8):e0161375

Gordon GH, Michiels TM, Mahutte CK, Light RW (1985) Effect of desipramine on control of ventilation and depression scores in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Psychiatry Res* 15 (1):25-32

Gore CJ, Hahn AG, Aughey RJ, Martin DT, Ashenden M, Clark SA, Garnham AP, Roberts A, Slater G, McKenna MJ (2001) Live high: train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency. *Acta physiologica* 173 (3):275-286

Gore CJ, Little S, Hahn AG, Scroop GC, Norton KI, Bourdon PC, Woolford S, Buckley JD, Stanef T, Campbell D (1997) Reduced performance of male and female athletes at 580 m altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 75 (2):136-143

Guenette JA, Diep TT, Koehle MS, Foster GE, Richards JC, Sheel AW (2004) Acute hypoxic ventilatory response and exercise-induced arterial hypoxemia in men and women. *Respiratory physiology & neurobiology* 143 (1):37-48. doi:10.1016/j.resp.2004.07.004

Guenette JA, Sheel AW (2007) Physiological consequences of a high work of breathing during heavy exercise in humans. *Journal of science and medicine in sport / Sports Medicine Australia* 10 (6):341-350. doi:10.1016/j.jsams.2007.02.003

Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD, Sheel AW (2007) Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *The Journal of physiology* 581 (Pt 3):1309-1322. doi:10.1113/jphysiol.2006.126466

Guyton A, Hall J (1995) Organization of the nervous system; basic functions of synapses and transmitter substances. *Textbook of medical physiology*:447-494

Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, Dempsey JA (1997) Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol* 82 (5):1573-1583

Harms CA, Stager JM (1995) Low chemoresponsiveness and inadequate hyperventilation contribute to exercise-induced hypoxemia. *J Appl Physiol* 79 (2):575-580

Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB, Hanson P, Dempsey JA (1998) Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol* 85 (2):609-618

Hartley TR, Lovallo WR, Whitsett TL (2004) Cardiovascular effects of caffeine in men and women. *Am J Cardiol* 93 (8):1022-1026. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.057

Hartley TR, Sung BH, Pincomb GA, Whitsett TL, Wilson MF, Lovallo WR (2000) Hypertension Risk Status and Effect of Caffeine on Blood Pressure.

Henke KG, Sharratt M, Pegelow D, Dempsey JA (1988) Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* (1985) 64 (1):135-146

Holmberg HC, Calbet JA (2007) Insufficient ventilation as a cause of impaired pulmonary gas

exchange during submaximal exercise. *Respiratory physiology & neurobiology* 157 (2-3):348-359. doi:10.1016/j.resp.2006.12.013

Horstman D, Weiskopf R, Jackson RE (1980) Work capacity during 3-wk sojourn at 4,300 m: effects of relative polycythemia. *J Appl Physiol* 49 (2):311-318

Hursh DG, Wiggins CC, Bielko SA, Baranauskas M, Mickleborough TD, Stager JM, Chapman RF (2017) Inspiratory Muscle Training and Endurance Performance in Hypoxia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 49:241-242. doi:10.1249/01.mss.0000517513.21510.d4

Hussain S, Chatillon A, Comtois A, Roussos C, Magder S (1991) Chemical activation of thin-fiber phrenic afferents. 2. Cardiovascular responses. *J Appl Physiol* 70 (1):77-86

Igarashi T, Nishimura M, Akiyama Y, Yamamoto M, Miyamoto K, Kawakami Y (1994) Effect of aminophylline on plasma $[K^+]$ and hypoxic ventilatory response during mild exercise in men. *J Appl Physiol* 77 (4):1763-1768

Joels N, White H (1968) The contribution of the arterial chemoreceptors to the stimulation of respiration by adrenaline and noradrenaline in the cat. *The Journal of physiology* 197 (1):1-23

Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA (1992) Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 73 (3):874-886

Julian CG, Gore CJ, Wilber RL, Daniels JT, Fredericson M, Stray-Gundersen J, Hahn AG, Parisotto R, Levine BD (2004) Intermittent normobaric hypoxia does not alter performance or erythropoietic markers in highly trained distance runners. *J Appl Physiol* 96 (5):1800-1807

Juliana M, Rafaella-Maria S (2017) Does Caffeine Enhance Athletic Performance? *Arab Journal of Nutrition and Exercise (AJNE)* 1 (1):52-62

Kalmar JM (2005) The influence of caffeine on voluntary muscle activation. *Med Sci Sports Exerc* 37 (12):2113-2119

Katayama K, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Zhang L, Shiozawa K, Sheel AW (2018) Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise. *Experimental physiology*. doi:10.1113/EP087380

Kato T, Tsukanaka A, Harada T, Kosaka M, Matsui N (2005) Effect of hypercapnia on changes in blood pH, plasma lactate and ammonia due to exercise. *Eur J Appl Physiol* 95 (5-6):400-408. doi:10.1007/s00421-005-0046-z

Kaufman MP, Forster HV (1996) Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise. *Comprehensive Physiology*

Kenny GP, Reardon FD, Zaleski W, Reardon ML, Haman F, Ducharme MB (2003) Muscle temperature transients before, during, and after exercise measured using an intramuscular multisensor probe. *J Appl Physiol* 94 (6):2350-2357

Kirsch JL, Muro JR, Stansbury DW, Fischer CE, Monfore R, Light RW (1989) Effect of naloxone on maximal exercise performance and control of ventilation in COPD. *Chest* 96 (4):761-766

Kivity S, Aharon YB, Man A, Topilsky M (1990) The effect of caffeine on exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 97 (5):1083-1085

Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C (1981) Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 21 (2):121-126

Koistinen P, Takala T, Martikkala V, Leppäluoto J (1995) Aerobic fitness influences the response of maximal oxygen uptake and lactate threshold in acute hypobaric hypoxia. *International journal of sports medicine* 16 (02):78-81

Kumar P, Prabhakar NR (2012) Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol* 2 (1):141-219. doi:10.1002/cphy.c100069

Lahiri S, Mitchell CH, Reigada D, Roy A, Cherniack NS (2007) Purines, the carotid body and respiration. *Respiratory physiology & neurobiology* 157 (1):123-129. doi:10.1016/j.resp.2007.02.015

Lawler J, Powers SK, Thompson D (1988) Linear relationship between $\dot{V}O_{2\max}$ and $\dot{V}O_{2\max}$ decrement during exposure to acute hypoxia. *J Appl Physiol* 64 (4):1486-1492

Levine B, Stray-Gundersen J (1992) A practical approach to altitude training. *International journal of sports medicine* 13 (S 1):S209-S212

Levine BD, Stray-Gundersen J (1997) "Living high-training low": effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance. *J Appl Physiol* 83 (1):102-112

Martin BJ, Weil JV, Sparks KE, McCullough RE, Grover RF (1978) Exercise ventilation correlates positively with ventilatory chemoresponsiveness. *J Appl Physiol* 45 (4):557-564

Martin D, O'Kroy J (1993) Effects of acute hypoxia on the VO_2max of trained and untrained subjects. *Journal of sports sciences* 11 (1):37-42

Masuyama S, Kimura H, Sugita T, Kuriyama T, Tatsumi K, Kunitomo F, Okita S, Tojima H, Yuguchi Y, Watanabe S (1986) Control of ventilation in extreme-altitude climbers. *J Appl Physiol* 61 (2):500-506

McClaran SR, Harms CA, Pegelow DF, Dempsey JA (1998) Smaller lungs in women affect exercise hyperpnea. *J Appl Physiol* 84 (6):1872-1881

McClaran SR, Wetter TJ, Pegelow DF, Dempsey JA (1999) Role of expiratory flow limitation in determining lung volumes and ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 86 (4):1357-1366

McConell G, Costill D, Widrick J, Hickey M, Tanaka H, Gustin PB (1993) Reduced training volume and intensity maintain aerobic capacity but not performance in distance runners. *International journal of sports medicine* 14 (01):33-37

McLellan TM (1991) The influence of a respiratory acidosis on the exercise blood lactate response. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 63 (1):6-11

Miller M, Tenney S (1975) Hypoxia-induced tachypnea in carotid-deafferented cats. *Respir Physiol* 23 (1):31-39

Mink S, Wood L (1980) How does He-O₂ increase maximum expiratory flow in human lungs? *Journal of Clinical Investigation* 66 (4):720

Mizuno M, Juel C, Bro-Rasmussen T, Mygind E, Schibye B, Rasmussen B, Saltin B (1990)

Limb skeletal muscle adaptation in athletes after training at altitude. *J Appl Physiol* 68 (2):496-502

Moore L, Harrison G, McCullough R, McCullough R, Micco A, Tucker A, Weil J, Reeves J (1986) Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol* 60 (4):1407-1412

Mota S, Casan P, Drobic F, Giner J, Ruiz O, Sanchis J, Milic-Emili J (1999) Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. *J Appl Physiol* 86 (2):611-616

Muiesan G, SORBINI CA, GRASSI V, SOLINAS E, MOTOLESE M (1967) Statistical evaluation of the action of three different respiratory analeptics on pulmonary ventilation. *Dis Chest* 52 (2):141-146

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M (2003) Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 20 (1):1-30. doi:10.1080/0265203021000007840

Noakes TD, Myburgh KH, Schall R (1990) Peak treadmill running velocity during the VO_{2max} test predicts running performance. *Journal of sports sciences* 8 (1):35-45

Nordin KC, Lee MJ, Harms CA, Coast JR (2015) Is lung diffusing capacity lower in expiratory flow limited women compared to non-flow limited women during exercise? *Eur J Appl Physiol* 115 (4):755-761. doi:10.1007/s00421-014-3053-0

Nummela A, Rusko H (2000) Acclimatization to altitude and normoxic training improve 400 m running performance at sea level. *Journal of sports sciences* 18 (6):411-419

Nurminen M-L, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H (1999) Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *Eur J Clin Nutr* 53 (11):831

丹羽 岳悠 (2011) 高度 2,500 m 相当の低圧下で運動時における呼吸の仕事量とそれに及ぼすヘリウム吸入の影響. 修士論文.

Ogawa T, Calbet JA, Honda Y, Fujii N, Nishiyasu T (2010) The effects of breathing a helium-oxygen gas mixture on maximal pulmonary ventilation and maximal oxygen consumption during exercise in acute moderate hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol* 110 (4):853-861

Ogawa T, Fujii N, Kurimoto Y, Nishiyasu T (2019) Effect of hypobaria on maximal ventilation, oxygen uptake, and exercise performance during running under hypobaric normoxic conditions. *Physiological reports* 7 (3):e14002. doi:10.14814/phy2.14002

Ogawa T, Hayashi K, Ichinose M, Nishiyasu T (2007) Relationship between resting ventilatory chemosensitivity and maximal oxygen uptake in moderate hypobaric hypoxia. *J Appl Physiol* (1985), vol 103. doi:10.1152/jappphysiol.00153.2007

Ogita F (1999) The effect of high intensity intermittent training under a hypobaric hypoxic condition on anaerobic capacity and maximal oxygen uptake. *Biomechanics and Medicine of Swimming*:423-428

Olcina G, Munoz D, Kemp J, Timon R, Maynar J, Caballero MJ, Maynar M (2012) Total plasma fatty acid responses to maximal incremental exercise after caffeine ingestion. *Journal of Exercise Science & Fitness* 10 (1):33-37

Papamoschou D (1995a) Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol* 99 (1):183-190. doi:0034568794000717 [pii]

Papamoschou D (1995b) Theoretical validation of the respiratory benefits of helium-oxygen mixtures. *Respir Physiol* 99 (1):183-190

Paterson DJ, Nye PC (1991) Effect of oxygen on potassium-excited ventilation in the decerebrate cat. *Respir Physiol* 84 (2):223-230

Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte J, Babb T (1993) Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 74 (5):2552-2558

Peronnet F, Aguilaniu B (2006) Lactic acid buffering, nonmetabolic CO₂ and exercise hyperventilation: a critical reappraisal. *Respiratory physiology & neurobiology* 150 (1):4-18. doi:10.1016/j.resp.2005.04.005

Pianosi P, Grondin D, Desmond K, Coates AL, Aranda JV (1994) Effect of caffeine on the ventilatory response to inhaled carbon dioxide. *Respir Physiol* 95 (3):311-320

Powers SK, Dodd S, Woodyard J, Mangum M (1986) Caffeine alters ventilatory and gas

exchange kinetics during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 18 (1):101-106

Ramsook AH, Molgat-Seon Y, Schaeffer MR, Wilkie SS, Camp PG, Reid WD, Romer LM, Guenette JA (2017) Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. *J Appl Physiol:jap*. 00046.02017

Ribisl PM, Kachadorian WA (1969) Maximal oxygen intake prediction in young and middle-aged males. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 9 (1):17-22

Richalet J-P, Souberbielle J-C, Antezana A, Dechaux M, Le Trong J-L, Bienvenu A, Daniel F, Blanchot C, Zittoun J (1994) Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 266 (3):R756-R764

Robach P, Hansen J, Pichon A, Meinild Lundby AK, Dandanell S, Slettalokken Falch G, Hammarstrom D, Pesta DH, Siebenmann C, Keiser S, Kerivel P, Whist JE, Ronnestad BR, Lundby C (2018) Hypobaric live high-train low does not improve aerobic performance more than live low-train low in cross-country skiers. *Scand J Med Sci Sports*. doi:10.1111/sms.13075

Robinson S, Edwards H, Dill D (1937) New records in human power. *Science*

Romer LM, Dempsey JA (2014) Work of Breathing During Exercise: Implications for Performance.11-24. doi:10.1007/978-88-470-5647-3_2

Rowell LB (1997) Neural control of muscle blood flow: importance during dynamic exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24 (2):117-125

Saito M, Tsukanaka A, Yanagihara D, Mano T (1993) Muscle sympathetic nerve responses to graded leg cycling. *J Appl Physiol* 75 (2):663-667

Saltin B, Larsen H, Terrados N, Bangsbo J, Bak T, Kim CK, Svedenhag J, Rolf C (1995) Aerobic exercise capacity at sea level and at altitude in Kenyan boys, junior and senior runners compared with Scandinavian runners. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 5 (4):209-221

Schoene R, Lahiri S, Hackett P, Peters R, Milledge J, Pizzo C, Sarnquist F, Boyer S, Graber D,

Maret K (1984) Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J Appl Physiol* 56 (6):1478-1483

Schoene RB (1982) Control of ventilation in climbers to extreme altitude. *J Appl Physiol* 53 (4):886-890

Schouweiler CM, Stray-Gundersen J (2002) Individual Variation In The Decrease Of VO₂ At 1,800 m In Elite Female Cross-country Skiers. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34 (5):S223

Sharp JT (1986) Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 78 (4):800-805

Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ, Dempsey JA (2001) Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *The Journal of physiology* 537 (1):277-289

Sheel AW, Derchak PA, Pegelow DF, Dempsey JA (2002) Threshold effects of respiratory muscle work on limb vascular resistance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 282 (5):H1732-H1738

Sheel AW, Koehle MS, Guenette JA, Foster GE, Sporer BC, Diep TT, McKenzie DC (2006) Human ventilatory responsiveness to hypoxia is unrelated to maximal aerobic capacity. *J Appl Physiol* (1985) 100 (4):1204-1209. doi:10.1152/jappphysiol.01127.2005

Sheel AW, Romer LM (2012) Ventilation and respiratory mechanics. *Comprehensive Physiology*

Shei R-J, Chapman RF, Gruber AH, Mickleborough TD (2017) Respiratory Effects of Thoracic Load Carriage Exercise and Inspiratory Muscle Training as a Strategy to Optimize Respiratory Muscle Performance with Load Carriage. *Springer Science Reviews* 5 (1-2):49-64. doi:10.1007/s40362-017-0046-5

Shei RJ, Paris HL, Wilhite DP, Chapman RF, Mickleborough TD (2016) The role of inspiratory muscle training in the management of asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *The Physician and sportsmedicine* 44 (4):327-334. doi:10.1080/00913847.2016.1176546

- Siebenmann C, Sorensen H, Jacobs RA, Haider T, Rasmussen P, Lundby C** (2013) Hypocapnia during hypoxic exercise and its impact on cerebral oxygenation, ventilation and maximal whole body O₂ uptake. *Respiratory physiology & neurobiology* 185 (2):461-467.
doi:10.1016/j.resp.2012.08.012
- Silveira R, Andrade-Souza VA, Arcoverde L, Tomazini F, Sansonio A, Bishop DJ, Bertuzzi R, Lima-Silva AE** (2017) Caffeine Increases Work Done above Critical Power, but not Anaerobic Work. *Medicine & Science in Sports & Exercise*
- Spitler DL, Horvath SM, Kobayashi K, Wagner JA** (1980) Work performance breathing normoxic nitrogen or helium gas mixtures. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 43 (2):157-166
- Squires RW, Buskirk E** (1982) Aerobic capacity during acute exposure to simulated altitude, 914 to 2,286 meters. *Med Sci Sports Exerc* 14 (1):36-40
- Stadheim HK** (2017) Caffeine and endurance performance in athletes.
- Stadheim HK, Nossum EM, Olsen R, Spencer M, Jensen J** (2015) Caffeine improves performance in double poling during acute exposure to 2,000 m altitude. *J Appl Physiol* (1985) 119 (12):1501-1509. doi:10.1152/jappphysiol.00509.2015
- Stankovic A, Alexander D, Oman CM, Schneiderman J** (2016) A Review of Cognitive and Behavioral Effects of Increased Carbon Dioxide Exposure in Humans.
- Stanley N, Galloway J, Flint K, Campbell D** (1983) Increased respiratory chemosensitivity induced by oral almitrine in healthy man. *British journal of diseases of the chest* 77:136-146
- Steinacker J, Halder A, Liu Y, Thomas A, Stauch M** (1996) Hypoxic ventilatory response during rest and exercise after a Himalayan expedition. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73 (3):202-209
- Stenberg J, Ekblom B, Messin R** (1966) Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4,000 m. *J Appl Physiol* 21 (5):1589-1594
- Stray-Gundersen J, Chapman RF, Levine BD** (2001) "Living high-training low" altitude training improves sea level performance in male and female elite runners. *J Appl Physiol* 91 (3):1113-1120

- Subudhi AW, Olin JT, Dimmen AC, Polaner DM, Kayser B, Roach RC** (2011) Does cerebral oxygen delivery limit incremental exercise performance? *J Appl Physiol* 111 (6):1727-1734
- Swampillai J, Rakebrandt F, Morris K, Jones C, Fraser A** (2006) Acute effects of caffeine and tobacco on arterial function and wave travel. *Eur J Clin Invest* 36 (12):844-849
- Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV** (1991) Attenuated carotid body hypoxic sensitivity after prolonged hypoxic exposure. *J Appl Physiol* 70 (2):748-755
- Terrados N, Jansson E, Sylven C, Kaijser L** (1990) Is hypoxia a stimulus for synthesis of oxidative enzymes and myoglobin? *J Appl Physiol* 68 (6):2369-2372
- Thornton JM, Guz A, Murphy K, Griffith AR, Pedersen DL, Kardos A, Leff A, Adams L, Casadei B, Paterson DJ** (2001) Identification of higher brain centres that may encode the cardiorespiratory response to exercise in humans. *The Journal of physiology* 533 (3):823-836
- Townsend NE, Gore CJ, Ebert TR, Martin DT, Hahn AG, Chow CM** (2016) Ventilatory acclimatisation is beneficial for high-intensity exercise at altitude in elite cyclists. *European journal of sport science*:1-8. doi:10.1080/17461391.2016.1139190
- Truijens MJ, Toussaint HM, Dow J, Levine BD** (2003) Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances. *J Appl Physiol* 94 (2):733-743
- Tsuji B, Hayashi K, Kondo N, Nishiyasu T** (2016) Characteristics of hyperthermia-induced hyperventilation in humans. *Temperature (Austin)* 3 (1):146-160. doi:10.1080/23328940.2016.1143760
- VanHaitsma TA, Mickleborough T, Stager JM, Koceja D, Lindley MR, Chapman R** (2010) Comparative effects of caffeine and albuterol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *International journal of sports medicine* 31 (04):231-236
- Wagner PD** (2000) Reduced maximal cardiac output at altitude—mechanisms and significance. *Respir Physiol* 120 (1):1-11
- Waldrop TG, Eldridge FL, Iwamoto GA, Mitchell JH** (1996) Central neural control of respiration and circulation during exercise. *Handbook of Physiology Exercise: Regulation and Integration of*

Multiple Systems 333:380

Wasserman K, Whipp BJ, Casaburi R (2011) Respiratory control during exercise. *Comprehensive Physiology*

Weavil JC, Duke JW, Stickford JL, Stager JM, Chapman RF, Mickleborough TD (2015) Endurance exercise performance in acute hypoxia is influenced by expiratory flow limitation. *Eur J Appl Physiol*. doi:10.1007/s00421-015-3145-5

Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Friesen WO, Underhill B, Filley GF, Grover RF (1970) Hypoxic ventilatory drive in normal man. *Journal of clinical Investigation* 49 (6):1061

Weinberg BA, Bealer BK (2004) *The world of caffeine: the science and culture of the world's most popular drug*. Routledge,

Wells GD, Norris SR (2009) Assessment of physiological capacities of elite athletes & respiratory limitations to exercise performance. *Paediatric respiratory reviews* 10 (3):91-98. doi:10.1016/j.prrv.2009.04.002

Wesseling K, Jansen J, Settels J, Schreuder J (1993) Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 74 (5):2566-2573

White MD (2006) Components and mechanisms of thermal hyperpnea. *J Appl Physiol* (1985) 101 (2):655-663. doi:10.1152/jappphysiol.00210.2006

Wilber RL (2007) Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 39 (9):1610-1624. doi:10.1249/mss.0b013e3180de49e6

Wilkie SS, Dominelli PB, Sporer BC, Koehle MS, Sheel AW (2015) Heliox breathing equally influences respiratory mechanics and cycling performance in trained males and females. *J Appl Physiol* 118 (3):255-264

Woorons X, Mollard P, Lamberto C, Letournel M, Richalet J-p (2005) Effect of acute hypoxia on maximal exercise in trained and sedentary women. *Med Sci Sports Exerc* 37 (1):147-154

Worthley MI, Prabhu A, De Sciscio P, Schultz C, Sanders P, Willoughby SR (2010)

Detrimental effects of energy drink consumption on platelet and endothelial function. *Am J Med* 123 (2):184-187. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.013

Yamaji K, Greenley M, Northey D, Hughson R (1990) Oxygen uptake and heart rate responses to treadmill and water running. *Canadian journal of sport sciences= Journal canadien des sciences du sport* 15 (2):96-98

Young AJ, Cymerman A, Burse RL (1985) The influence of cardiorespiratory fitness on the decrement in maximal aerobic power at high altitude. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 54 (1):12-15