

# 呼吸を科学する呼吸調節研究

## 呼吸を科学するために呼吸調節研究へ

1983~1985年(昭和58~60年)千葉大学病院で病棟担当の医員であった時、慢性呼吸器疾患入院患者さんの呼吸機能関係の検査を担当した。治療のない時代、生理検査しかすることがなかったとも言える。自分が主治医でなかった多くの呼吸不全患者さんの運動負荷試験、睡眠検査、呼吸調節検査を実施した。この時に第二生理学の本田良行教授との出会いがあった。英語論文を書いて世界と戦うように指導して頂いた。それまで日本語論文しか書いたことのなかった自分にとっては challenging であった。PCのない時代、タイプライターで打った英語論文原稿を、本田先生には赤字手書きで細かい部分まで修正して頂いた。海外への論文投稿時の最終原稿は、呼吸器外科に所属していた梅原さんという秘書さんをお願いした。論文の中の図の作成は写植屋さんに依頼した。論文投稿はInternetのない時代、航空郵便 Air mail であった。この時代、睡眠時無呼吸の存在は知られていなかった。COPD、間質性肺疾患、肺高血圧症、肺泡低換気の呼吸調節に関する研究を実施した。当時、本田教授の教室には将来麻酔科教授となる西野卓先生が出入りされていた。近年、西野卓先生は「呼吸を科学する」を執筆されている。現時点で振り返ると、この時点で自分がしたことは呼吸を科学するということであった。

呼吸調節研究の集大成として、後日「Regulation of breathing」という単行本の中で「性ホルモン呼吸および呼吸調節に及ぼす影響」を米国コロラド大学留学時のLorna Moore教授の指導を頂いて執筆した。

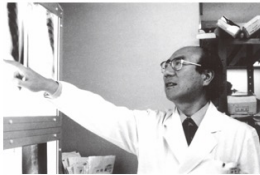
## 呼吸を科学するために呼吸調節研究へ

本田良行 教授 (第二生理)  
英語論文で世界と戦うようにと指導して頂いた

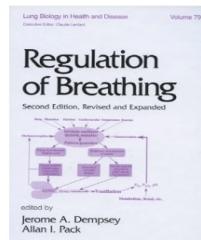
COPD、間質性肺炎、肺高血圧症、  
肺泡低換気、睡眠時無呼吸

渡邊昌平教授  
(呼吸器内科学)

本田良行教授  
(第二生理学)



## 呼吸を科学する 呼吸調節研究



西野卓教授 (麻酔科)



18

Influences of Sex Steroids on Ventilation and Ventilatory Control

KOICHIRO TATSUMI  
Chiba University  
Chiba, Japan

LORNA G. MOORE  
University of Colorado Health Sciences  
Center and University of Colorado at  
Denver  
Denver, Colorado

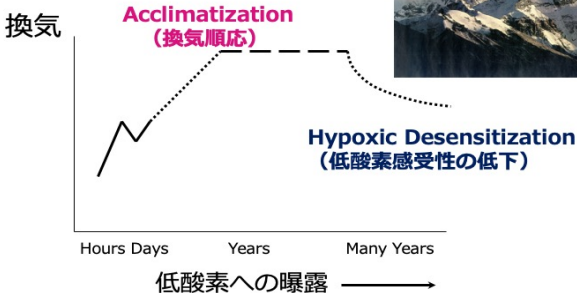
BERNARD HANNHART  
Laboratoire INSERM  
Vandœuvre-lès-Nancy, France

## 低酸素に対する換気の適応と呼吸調節

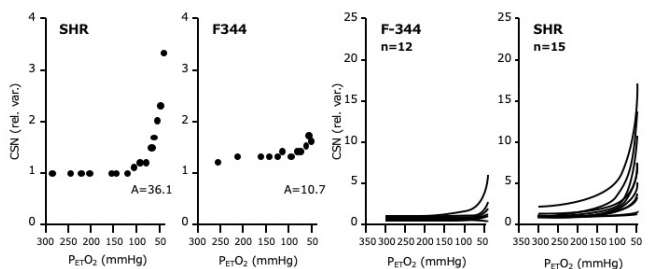
慢性呼吸不全の患者さんは常に低酸素に晒されている。肺構造が不均一に壊れている患者さんでは、換気の悪い肺領域は常に低酸素状態になっている。ヒトが低酸素に暴露された時、換気応答として Acclimatization (換気順応) そして Hypoxic desensitization (低酸素感受性の低下) という現象が生じる。これは低酸素化学受容体である頸動脈体 (carotid body) を介する反応である。この低酸素に対する頸動脈体の反応は遺伝的に規定されており、遺伝的に異なる種では細胞内の second messenger と当時言われた Ca イオンの反応に差異が認められた。

### 低酸素への換気の適応

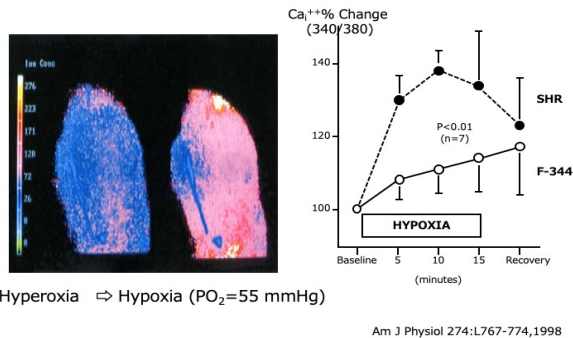
慢性呼吸不全の患者さんは  
低酸素に晒されている



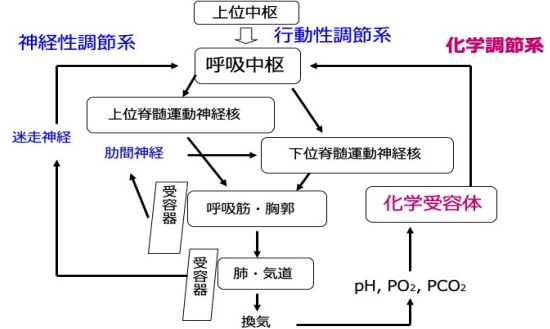
### 低酸素に対する頸動脈洞神経反応の強さは遺伝的素因により影響される



**頸動脈体での低酸素に対する細胞内Ca<sup>2+</sup>の反応は遺伝的素因により影響される**



**呼吸調節系の理解は慢性呼吸器疾患患者さんの病態理解に繋がる**



**【呼吸調節 原著論文】**

1. Masuyama S, Kimura H, Sugita T, Kuriyama T, Tatsumi K, Kunitomo F, Okita S, Tojima H, Yuguchi Y, Watanabe S, Honda Y. Control of ventilation in extreme-altitude climbers. *J Appl Physiol* 1986;61:500-506.
2. Tojima H, Kunitomo F, Okita S, Yuguchi Y, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Difference in the effects of acetazolamide and ammonium chloride acidosis on ventilatory responses to CO<sub>2</sub> and hypoxia in humans. *Jpn J Physiol* 1986;36:511-521.
3. Okita S, Kimura H, Kunitomo F, Tojima H, Yuguchi Y, Tatsumi K, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Effect of chlormadinone acetate, a synthetic progesterone, on hypoxic ventilatory response in men. *Jpn J Physiol* 1987;37:137-147.
4. Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Watanabe S, Honda Y. Sex differences in awake ventilatory drive and abnormal breathing during sleep in eucapnic obesity. *Chest* 1988;93:968-976.
5. Mikami M, Tatsumi K, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Respiration effect of synthetic progesterone in small doses in normal men. *Chest* 1989;96:1073-1075.
6. Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Okita S, Tojima H, Kuriyama T, Honda Y. Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:164-9.
7. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Attenuated carotid body hypoxic sensitivity after prolonged hypoxic exposure. *J Appl Physiol* 1991;70:748-755.
8. Tatsumi K, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Respiratory stimulation by female hormones in awake male rats. *J Appl Physiol* 1991;71:37-42.
9. Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Influences of gender and sex hormones on hypoxic ventilatory response in cats. *J Appl Physiol* 1991;71:1746-1750.
10. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Effects of haloperidol and domperidone on ventilatory roll off during sustained hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1992;72:1746-1750.
11. Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Effects of testosterone on hypoxic ventilatory and carotid body neural responsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1248-1253.
12. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Possible role of dopamine in ventilatory acclimatization to high altitude. *Resp Physiol* 1995;99:63-73.
13. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Decreased carotid body hypoxic sensitivity: Role of dopamine. *Resp Physiol* 1995;101:47-57.

14. Tatsumi K, Pickett CK, Jacoby CR, Weil JV, Moore LG. Role of endogenous female hormones in hypoxic chemosensitivity. *J Appl Physiol* 1997;83:1706-1710.
15. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, Tatsumi K, Kuriyama T, Honda Y. Effects of acetazolamide in patients with the sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1998;43:113-119.
16. Kimura H, Tanaka M, Nagao K, Nijjima M, Masuyama S, Mizoo A, Uruma T, Tatsumi K, Kuriyama T, Masuda A, Kobayashi T, Honda Y. A new aspect of the carotid body function controlling hypoxic ventilatory decline in humans. *Appl Human Sci* 1998;17:131-137.
17. Weil JV, Stevens T, Pickett CK, Tatsumi K, Dickinson MG, Jacoby CR, Rodman DM. Strain-associated differences in hypoxic chemosensitivity of the carotid body in rats. *Am J Physiol* 1998;274:L767-L774.
18. Kato T, Hayashi F, Tatsumi K, Kuriyama T, Fukuda Y. Inhibitory mechanisms in hypoxic respiratory depression studied in an in vitro preparation. *Neurosci Lett* 2000;38:281-288.
19. Arai Y, Tatsumi K, Sherpa NK, Masuyama S, Hasako K, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Impaired oxygenation during sleep at high altitude in Sherpa. *Respir Physiol & Neurobiology* 2002;133:131-138.
20. Terada J, Fukushi I, Takeda K, Hasebe Y, Pokorski M, Tatsumi K, Okada Y. Disharmony between wake- and respiration-promoting activities: Effects of modafinil on ventilatory control in rodents. *Respir Res* 2016;17:148.

#### 【呼吸生理、呼吸機能】

1. Uruma T, Kimura H, Kojima A, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Volume acceleration as an index of respiratory drive during exercise. *Clin Sci* 2000;98:91-101.
2. Toyama S, Sakurai T, Tatsumi K, Kuwaki T. Attenuated phrenic long-term facilitation in orexin neuron-ablated mice. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;168:295-302.
3. Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M; Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Resp Investig* 2014;52:242-250.
4. Quanjer PH, Kubota M, Kobayashi H, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, Stanojevic S, Stocks J, Cole TJ. Secular changes in relative leg length confound height-based spirometric reference values. *Chest* 2015;147:792-797.

#### 【呼吸調節 著書】

1. Tatsumi K, Pickett CK, Weil JV. Dopaminergic contribution to ventilatory acclimatization and hypoxic desensitization. In: *High Altitude Medicine* (edited by Ueda G, Kusama S, Voelkel NF) Shinshu University Press, Matsumoto, Japan, 1992;93-99.
2. Tatsumi K, Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Effects of testosterone on hypoxic ventilatory and carotid body neural responsiveness. In: *Control of Breathing and its Modeling Perspective* (edited by Honda Y, Miyamoto Y, Konno M, Widdicombe JG) Plenum Press, New York, 1992;221-224.
3. Tatsumi K, Kunitomo F, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Possible role of the awake ventilatory chemosensitivity in sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial pulmonary disease. In: *Sleep Apnea and Rhonchopathy* (edited by Togawa K, Katayama S, Hishikawa Y, Ohta Y, Horie T) Basel Karger, Switzerland, 1993;45-48.
4. Tatsumi K, Moore LG, Hannhart B. Influences of sex steroids on ventilation and ventilatory control. In: *Regulation of Breathing, Second Edition* (edited by Dempsey JA, Pack AI) Marcel Dekker, Inc. New York, 1995;829-864.

5. Honda Y, Morikawa T, Kimura H, Tatsumi K. Effects of CMA and MPA, synthetic progesterones, on control of respiration in humans. In: Ventral brainstem mechanisms and control of respiration and blood pressure. (edited by Trouth CO, Millis AI) Marcel Dekker, Inc. New York, 1995;267-279.
6. Sugito K, Tatsumi K, Igari H, Kasahara Y, Tani T, Okada O, Kimura H, Kuriyama T. Peripheral chemoreceptor modulation of the pulmonary vascular response to hypoxia in the rat. In: Pulmonary Circulation Research 1995 (edited by Nagano H, Nakada T, Sagawa Y) Sando Printing Company, Inc. Tokyo, Japan, 1996;43-46.
7. Kimura H, Nijijima M, Horie Y, Hamaoka T, Edo H, Shinozaki T, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Hypoxia and pulmonary hypertension in sleep apnea syndrome. In: Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology. (edited by Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M) Japanese Society of Mountain Medicine, Tokorozawa, 1998;414-415.
8. Tatsumi K. Dopaminergic contribution in hypoxic ventilatory response during ventilatory acclimatization. In: Progress in Mountain Medicine and High Altitude Physiology. (edited by Ohno H, Kobayashi T, Masuyama S, Nakashima M) Japanese Society of Mountain Medicine, Tokorozawa, 1998;365-366.
9. Kimura H, Tanaka M, Nagao K, Nijijima M, Masuyama S, Mizoo A, Uruma T, Tatsumi K, Kuriyama T, Masuda A, Kobayashi T, Honda Y. Possible role of the carotid body responsible for hypoxic ventilatory decline in awake humans. In: Physiology and pharmacology of cardio-respiratory control (edited by Dahan A, Teppema L) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1998;11-18.
10. Tatsumi K. Androgen influences on ventilation and ventilatory responses to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> during wakefulness and sleep. In: Textbook of Male Health (edited by Lunenfeld B, Gooren L) Parthenon Publishing, London UK, 2002;365-370.