

原 著

肺結核後遺症における睡眠時低酸素血症と
右心不全既往歴についての検討

佐久間 哲也・木村 弘・巽 浩一郎
岡田 修・加藤 邦彦・栗山 喬之

千葉大学医学部呼吸器内科

受付 平成6年7月8日

受理 平成6年9月5日

DOES NOCTURNAL HYPOXIA RELATE TO ACUTE EXACERBATION OF
CHRONIC RESPIRATORY FAILURE WITH RIGHT HEART
FAILURE IN LATE SEQUELAE OF PULMONARY
TUBERCULOSIS?

Tetsuya SAKUMA*, Hiroshi KIMURA, Kouichirou TATSUMI,
Osamu OKADA, Kunihiko KATO and Takayuki KURIYAMA

(Received 8 July 1994/Accepted 5 September 1994)

Thirty-eight patients with late sequelae of pulmonary tuberculosis (TB seq.) were studied to clarify whether or not nocturnal oxyhemoglobin desaturation (NOD) could relate to acute exacerbation of chronic respiratory failure (AE). All patients had been untreated with home oxygen therapy, because they were not severely hypoxic. We performed sleep studies, pulmonary function tests and arterial blood gas analysis and investigated past history about AE in each patient.

Twelve patients had experienced AE with right heart failure and they were classified as CHF (congestive heart failure) group. The rest was classified as Non-CHF group. These two groups were compared as for each variables examined.

There was no difference between the two groups in age, body weight, %VC, FEV_{1.0%}, and awake PaO₂. Awake PaCO₂ was significantly higher in CHF group. Although no difference was observed in baseline SaO₂, the degree of NOD was significantly greater in CHF group when evaluated by lowest SaO₂ during sleep and 85% desaturation time (total time spent with SaO₂ less than 85%).

Moreover, 21 of Non-CHF and 6 of CHF were studied for cardiac parameters using right side cardiac catheterization. While the differences of mean pulmonary arterial pressure and cardiac output between the two groups were not significant, pulmonary arteriolar resistance was higher in CHF group.

We concluded that NOD in TB seq. had a major role in AE with right heart failure. We

* From the Department of Chest Medicine, Chiba University School of Medicine, 181 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260 Japan.

speculated that AE might be caused, at least partly, by pulmonary vasopressor response to recurrent NOD.

Key words : Nocturnal oxyhemoglobin desaturation, Late sequelae of pulmonary tuberculosis, Right heart failure, Acute exacerbation of chronic respiratory failure

キーワード : 睡眠時低酸素血症, 肺結核後遺症, 右心不全, 慢性呼吸不全急性増悪

はじめに

睡眠時低酸素血症の存在がわが国の在宅酸素療法の適応基準に考慮されてから久しいが, その予後に対する影響はいまだ不明である。最近欧米では慢性呼吸不全の経過観察に際して, 睡眠時低酸素血症の評価は必ずしも重要ではないという報告がでてきている¹⁾。本邦でも, 厚生省班会議の検討などでは, 「慢性閉塞性肺疾患において睡眠時低酸素血症は覚醒時動脈血液ガス分析値からある程度の予測がつかため睡眠検査の必要性は乏しい」とされている²⁾。

しかし, わが国の慢性呼吸不全の疾患構成は欧米と比べて特異であり, 肺結核後遺症の占める割合が大きい。肺結核後遺症では覚醒時からは予想もつかない著しい睡眠時低酸素血症を呈することがあるため, 慢性閉塞性肺疾患を対象とした欧米での予後調査の結果をそのまま当てはめることはできない。肺結核後遺症の呼吸循環病態に関する今までの諸家の報告をみると, 1) 右心負荷が強く, 右心不全をおこしやすい^{3,4)}, 2) 良好な覚醒時 PaO₂ が短い経過で著明な低下をきたす急転直下型の呼吸不全症例が少なくない⁵⁾, 3) 睡眠時低酸素血症に伴い, 平均肺動脈圧が平均 60 Torr まで上昇することがある⁶⁾, などといったことから, 著しい睡眠時低酸素血症に曝されることが, たとえ夜間の短時間であっても, その患者の臨床経過に悪影響を及ぼす可能性は十分考えられる。

そこで本稿では, 生命予後にも大きく影響し得ると考えられる「右心不全を伴う呼吸不全急性増悪のエピソード」をとりあげて, 睡眠時低酸素血症の程度との関係を検討してみた。

対象・方法

対象は, 安定期に在宅酸素療法の適応決定のため昭和 63 年から平成 3 年の間に当院に入院した肺結核後遺症患者のうち, 睡眠時 SaO₂ モニターを施行し得た 38 症例である。症例は検査以前に在宅酸素療法を受けたことはなく, 大部分が息切れの増強を主訴として来院してい

る。入院記録を遡って, 右心不全徴候を伴って急性増悪に陥ったことのある 12 例を選んで, これを CHF (Congestive Heart Failure) 群とした。残りの 26 例を Non-CHF 群として, 覚醒時および睡眠時の諸検査値を比較検討した。その際の右心不全徴候の判定は浮腫や急激な体重増加などの臨床症状のみならず, 胸部レ線写真 (心胸郭比拡大, 肺うっ血, 胸水貯留など), 心エコー, 心電図および中心静脈圧などの検査所見を参考に総合的に見地から判断した。

両群とも肺結核発症より約 40 年を経過しており, 後遺症の種類は CHF 群で胸郭成形術後が 8 例, 著しい胸膜肥厚が 4 例, 両側上葉荒蕪肺が 4 例であり, 2 つ以上の所見を有するものが 3 例であった。Non-CHF 群では, 各々 15 例, 9 例, 9 例, 7 例となっていた。いずれも胸部 X 線写真上の著しい変化と肺機能上の拘束性障害を伴っており, X 線写真上軽度の陳旧性結核病変があっても閉塞性障害が優位な症例はあらかじめ除いた。

呼吸不全への急性増悪の既往を認めた症例は CHF 群以外に 2 例存在したが, 右心不全徴候をきたしていなかったため Non-CHF 群に含めた。また, CHF 群の 12 例全例に明らかな感染徴候 (胸部 X 線写真上の肺炎陰影, 血沈・CRP などの炎症性マーカーの上昇, 喀痰や発熱などの気管支炎症状の増悪の先行) が認められず, 急性増悪の原因として右心不全を考慮している。

症例はすべて睡眠検査時には安定期にあり, 少なくとも 1 カ月以内には急性増悪をきたしていなかった。睡眠検査時に内服中の薬剤 (主に去痰剤, 鎮咳剤, 利尿剤, テオフィリン製剤など) については特に中止しなかった。睡眠検査は指尖パルスオキシメーター (ミノルタ社製パルスソックス 7, またはオメガ社製バイオソックス 3700) にて二夜連続で SaO₂ (Spo₂ で代用) の測定を行い, データはすべてパーソナルコンピューターに取り込んで, 後日に解析を行った。睡眠時低酸素血症の程度を表す示標として, 睡眠時の SaO₂ 最低値 (sleep lowest SaO₂) と睡眠中に SaO₂ が 85 % 以下となった合計の時間 (85 % desaturation time) を選んで解析した。一方, 覚醒時検査については, 全例に動脈血液ガス分析 (室内気

吸入下に安静臥位で採血)・肺機能検査を施行した。また、CHF群の6例とNon-CHF群の21例に右心カテーテル検査を行った。心カテは、覚醒時安静臥位にて右内頸静脈から経皮的に6Fr.のSwan-Ganzカテーテルを挿入し、圧測定とともにthermodilution法により心拍出量を測定した。

各症例毎に検査前に検査の意義を説明し、承諾を得た。

統計学的検討にはStudentのt検定と χ^2 検定を用いた。検査値は平均値 \pm SDで記載した。

結 果

2群の背景因子をTable1に示す。年齢、性別、体重、一秒率(FEV_{1.0%})、%肺活量(%VC)、機能的残気量(FRC)、全肺気量(TLC)、覚醒時動脈血pH、覚醒時PaO₂では2群間に統計学的に有意差は認められなかった。覚醒時Paco₂はCHF群で有意に高値を示した。覚醒時AaDO₂はCHF群で低値であった。

Table2に睡眠時低酸素血症についての分析結果を示す。Baseline SaO₂(睡眠検査直前の5分間、覚醒臥位にてパルスオキシメーターにより測定されたSaO₂の平均値)では2群間に差がなかったが、睡眠時SaO₂最低

値はCHF群で有意に低く、85%desaturation timeはCHF群で有意に長かった。また、睡眠時のSaO₂の最大低下幅(Maximal desaturation=Baseline SaO₂-sleep lowest SaO₂)もCHF群で有意に大きかった。

覚醒時SaO₂と睡眠時SaO₂最低値との関係をFig.1に示す。両群あわせた全体の分布では正の直線相関を得ているが、回帰直線よりも下方に偏位する症例が多く認められる。特に、CHF群の12例のうち9例が回帰直線より下方に位置していた。

覚醒時Paco₂と睡眠時SaO₂最低値との関係をFig.2に示す。覚醒時SaO₂よりも良好な直線相関が得られている。CHF群は1例を除いたすべての症例で高炭酸ガス血症(覚醒時Paco₂>45 Torr)を伴っていた。

85% desaturation timeにおける検討でも睡眠時SaO₂最低値と同様の結果を得た。つまり、覚醒時SaO₂が良好でも85% desaturation timeが1時間以上を呈する症例の多くはCHF群であった。また、85% desaturation timeが長いほど覚醒時Paco₂はより高値を呈していた。

次に、覚醒時の循環諸量についての検討を行った。2群間の比較(Table3)では、平均肺動脈平均圧(MP

Table 1 Anthropometric, Pulmonary Functional, and Blood Gas Data in Non-CHF Group and CHF Group

M : F	Body		FEV _{1.0%} (%)	%VC (%)	FRC (l)	TLC (l)	pH	PaO ₂ (Torr)	Paco ₂ (Torr)	AaDO ₂ (Torr)	
	Age (yr)	weight (kg)									
Non-CHF group (n=26)	21 : 5	63.3	48.5	73.7	40.8	1.81	2.96	7.40	73.5	45.4	20.2
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
CHF group (n=12)	10 : 2	5.6	7.0	16.7	10.2	0.6	1.0	0.04	10.6	5.5	9.0
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		66.9	45.8	73.2	37.9	2.16	3.04	7.39	68.6	54.9	14.9
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
		6.9	11.7	19.6	15.2	0.5	0.6	0.03	8.6	7.0	8.5
		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
P value		NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	P<0.01	P<0.01

Table 2 Sleep Study Data in Non-CHF Group and CHF Group

	Baseline SaO ₂ (%)	Lowest SaO ₂ (%)	Maximal desaturation (%)	85% desaturation time (min)
Non-CHF group (n=26)	93.7 \pm 2.6	80.5 \pm 8.6	13.1 \pm 7.0	16.1 \pm 31
CHF group (n=12)	92.1 \pm 3.3	66.9 \pm 7.9	25.2 \pm 7.7	64.1 \pm 48
P value	NS	P<0.01	P<0.01	P<0.01

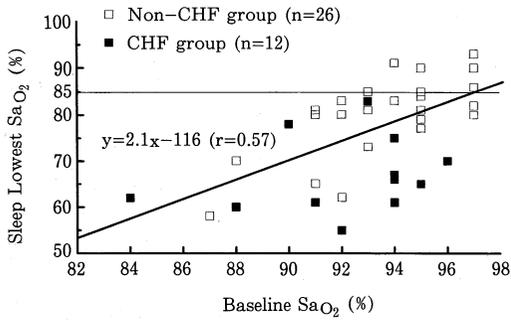


Fig. 1 Relationship between Baseline SaO₂ and Sleep Lowest SaO₂ in the Two Groups

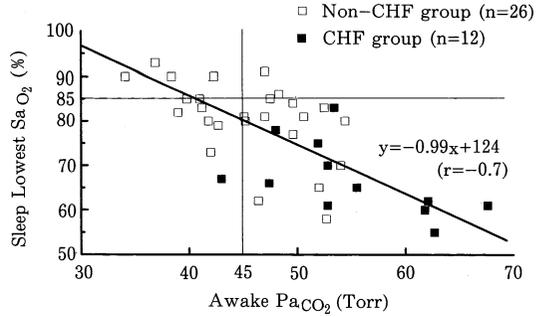


Fig. 2 Relationship between Awake PaCO₂ and Sleep Lowest SaO₂ in the Two Groups

Table 3 Pulmonary Hemodynamics in Non-CHF Group and CHF Group

	MPAP (Torr)	CO (l/min)	CI (l/min/m ²)	PAWP (Torr)	PAR (dyne · sec · cm ⁻⁵)
Non-CHF group (n=21)	18.7 ± 5.9	4.1 ± 0.8	2.9 ± 0.5	7.1 ± 3.3	219 ± 41
CHF group (n=6)	18.3 ± 2.8	3.8 ± 0.7	2.6 ± 0.3	4.1 ± 1.9	309 ± 68
P value	NS	NS	NS	NS	P<0.05

MPAP : Mean Pulmonary Arterial Pressure
 CO : Cardiac Output CI : Cardiac Index
 PAWP : Pulmonary Arterial Wedge Pressure
 PAR : Pulmonary Arteriolar Resistance

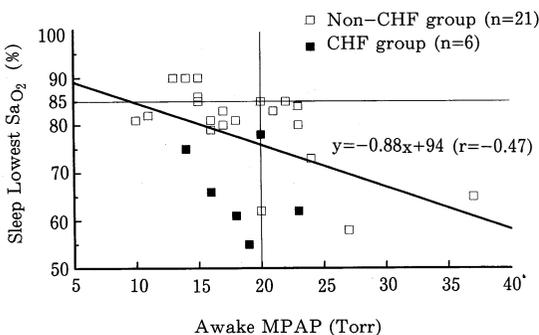


Fig. 3 Relationship between Awake MPAP and Sleep Lowest SaO₂ in the Two Groups

AP : Mean Pulmonary Arterial Pressure)・心拍出量 (CO : Cardiac Output)・心係数 (CI : Cardiac Index)・肺動脈楔入圧 (PAWP : Pulmonary Arterial Wedge Pressure) では統計学的有意差は認められなかった。計算上、肺小動脈抵抗値 (PAR : Pul-

monary Arteriolar Resistance) では、CHF群が Non-CHF 群に比べて有意に高値を呈した。

覚醒時平均肺動脈圧と睡眠時 SaO₂ 最低値の関係を Fig. 3 に示す。弱いながらも負の直線相関が認められている。CHF 群 6 例中 4 例は平均肺動脈圧が 20 Torr 未満と肺高血圧の定義を満たさなかった。

考 案

肺結核後遺症はわが国の在宅酸素療法対象患者の約 4 分の 1 を占めているが、年々減少する傾向にある。しかし、他施設の報告や自験例をみると、準呼吸不全にもあたらぬ PaO₂ の良好な症例が呼吸不全に陥って入院することが少なくない。そうした患者はしばしば治療によって再び低酸素血症のない状態にまで回復する。ほとんどの症例で胸郭成形術や人工気胸術を施行されているか、著しい胸膜肥厚を伴っており、肺胞低換気のために高炭酸ガス血症を認める。しかし、退院時の覚醒時 PaO₂ が 60 Torr を超えるため、在宅酸素療法の対象とされずに、

全国調査の数字に反映されることもない。こうした症例の数がどのくらいかを推定するのは難しいが、1987年当学会の総会シンポジウムにて結核呼吸不全予備軍として約48,000人を算定している⁵⁾ことから、決して少なくないと想像される。

呼吸不全への急性増悪の原因の大半は感染だが、肺結核後遺症では感染を伴わず急性増悪をきたす例が少なくない⁷⁾。その場合、右心不全徴候を指摘され、原因として右心不全をあげることが一般的であるが、これは右心不全が直接呼吸不全をきたしたという簡単な因果関係を意味するものではない。つまり、呼吸が循環動態に及ぼすさまざまな影響が、呼吸へ再びフィードバックするため、悪循環に陥りながら、呼吸不全急性増悪へ突き進んだことを表している。われわれが目にするものは、その結果としての右心不全徴候ということになる。

公文は、呼吸と循環の表裏一体を示す例として、呼吸不全が引き起こす循環動態の変動を次のように段階的に概説している⁸⁾。

(1) 呼吸不全に起こる肺血管の物理的狭窄や閉塞（内皮細胞障害、血栓塞栓、白血球凝集）と化学的狭窄（HPV：Hypoxic pulmonary vasoconstriction）により、肺血管抵抗が上昇。右心後負荷が増大し、肺動脈圧に反映される。一方、左心系への血流減少にて左心前負荷は低下し、心拍出量は減少する。

(2) 右心後負荷の増大は右心機能で代償されるが、次第に非代償性の病態となり、右室拡張終期容量の増加や中心静脈圧の上昇がみられる。肺血管抵抗は上昇するが、肺血流量が減少するため肺動脈圧の上昇は減弱する。

(3) 右心系の拡大が著明となれば左心系を圧排し、左室の拡張障害をきたし、心拍出量がさらに減少。

(4) 低酸素血症やその他の荷重により心筋収縮能が減弱し、左心機能の低下が肺血管系を経て右心後負荷をさらに増大。肺鬱血から呼吸不全も増悪する一方となる。

本研究のCHF群は一度以上の右心不全を経験しながら、退院時に在宅酸素療法を必要としない程度の改善を得ている。安定時にすでに呼吸不全を呈する晩期症例とは急性増悪の起こり方が異なる。つまり、CHF群の全例が急性増悪の原因として感染ではなく右心不全を挙げるといった偏りが認められた。

肺結核後遺症が他の慢性肺疾患に比して右心負荷が強い傾向にあることは、剖検所見の検討⁴⁾や諸施設での右心カテテル結果から明らかである。その理由付けはなされていないのが現状だが、肺血管床が手術や結核の治癒過程においてかなり減少していることが原因として予想される。肺血管を巻き込んだ線維化により、血流の途絶や減少、そして肺血管が持っているさまざまな代償機能の低下を引き起こしている可能性がある。また、動

脈血液ガスに反映されない局所の低酸素状態が肺血管収縮を起こしているのかもしれない。いずれにせよ、こうした右心負荷の強い状態に、一時的でも著しい低酸素血症が加わることの悪影響は決して小さくないと理解される。また、間欠的に繰り返される低酸素曝露が慢性的な右心負荷を引き起こす可能性はNattieらの動物実験により指摘されている⁹⁾。

以上の背景から、肺結核後遺症の経過に睡眠時低酸素血症が影響を及ぼす可能性は十分予想される。しかし、睡眠時低酸素血症の程度と生命予後に関する検討は少なく、欧米でも最近5年間ではFletcherらのCOPDに関する報告のみである¹⁰⁾⁻¹²⁾。長期予後の検討はさまざまな因子が影響するため、症例数が減り、解析が難しくなる傾向にある。

一方、呼吸不全の急性増悪のエピソードは直接生命予後に結びつかなくとも、QOLを損ない、広い意味での予後を修飾するものと考えられる。そこで今回の検討では、呼吸不全急性増悪のエピソードについてretrospectiveに調査を行い、睡眠時低酸素血症の不利性を間接的に証明することを主眼とした。

今回の検討でも、肺結核後遺症は覚醒時 PaO_2 値が良好でも睡眠時に著しい低酸素血症をきたす症例が多かった。右心不全徴候を呈して急性増悪をきたしたCHF群は、そうでないNon-CHF群と比べ、覚醒時低酸素血症で差がないにもかかわらず、睡眠時低酸素血症の程度（最低値と持続時間）が強かった。

次に、安定期の循環諸量の検討を行った。CHF群の症例は6例と少なかったが、既往歴に右心不全をきたしたことがあっても安定期には肺高血圧症を伴わない(MPAP<20 Torr)症例が4例認められた。2群間でも、有意差はなかった。同時に心拍出量・心係数も有意差はなく、両群ともに正常範囲内であった。しかし、計算上では肺小動脈抵抗は両群で高く、CHF群でより高値を呈した。

Fletcherらは、COPDにおいて睡眠時低酸素血症を呈する群とそうでない群の覚醒時の諸検査値を比較して、循環諸量では肺血管抵抗が前者にて高値であることに注目している¹³⁾。

それが睡眠時低酸素血症の原因か結果かは不明であるが、われわれも次のような仮説をたてている。つまり、安定期に肺高血圧や左心機能不全がなくても肺血管抵抗が高値の症例は、呼吸・循環系のバランスを崩して悪循環に陥りやすい、つまり右心不全を呈して急性増悪をきたしやすいと考えられる。その一因として睡眠時の著しい低酸素血症を考慮すべきである。実際に覚醒時低酸素血症がなくても睡眠時低酸素血症を呈する場合、在宅酸素療法を開始してから急性増悪をきたさなくなった例を

数例経験している。

睡眠時低酸素血症は前述の HPV を介して肺動脈圧を上昇させるが、肺泡低換気を伴う場合にはさらに PaCO₂ 増加と pH 低下がこの反応を増強させる¹⁴⁾。内藤らの肺結核後遺症 9 例の検討では睡眠時低酸素血症の際の平均肺動脈圧の平均値が 60 Torr と著しい高値であり、この値は運動時でさえ超えることがなかった⁶⁾。したがって短時間でもこのような右心負荷が毎日起こるとすれば、その影響は無視できないものと考えられた。

内藤らは、また、右心不全既往歴のある患者の睡眠時低酸素血症の程度が強いという報告も同時に行っている⁶⁾。同報告では睡眠時低酸素血症の強い群が覚醒時にはより低い PaO₂ 値をとっていたが、本研究ではより多い症例数で、かつ覚醒時の PaO₂ や SaO₂ 値が 2 群で差がなかったにもかかわらず同じ結論を得た。しかし、こうした傍証はあるものの仮説を立証するには今後の予後調査が必要と思われる。

睡眠時低酸素血症の強い群と右心不全既往歴は強く関係し、睡眠時低酸素血症が予後に影響する可能性があること、そして、そうした患者に対して在宅酸素療法を行うことで、生命予後を改善する可能性、少なくとも入退院などを含めた Quality of life を改善する可能性を見逃すことはできない。

結 語

肺結核後遺症患者 38 例の睡眠時低酸素血症の程度を検査し、右心不全の既往歴との関連性を検討した。右心不全を伴って呼吸不全急性増悪をきたしたことがある症例は 12 例であり、既往のなかった症例と比べて睡眠時低酸素血症の程度が強かった。また、右心カテで肺循環を検査できた症例では右心不全既往症例の方が肺血管抵抗が高値であった。このことから、肺結核後遺症における呼吸不全急性増悪では、睡眠時低酸素血症が重要な役割を演じていると考えられた。その機序は、繰り返される低酸素曝露が肺循環に及ぼす悪影響の結果であると推論できる。

なお、本論文の要旨は第 33 回日本胸部疾患学会総会において発表した。また、研究費の一部は、平成 3 年度厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班および結核予防会千葉県支部千葉基金により補助を受けた。

文 献

1) Connaughton JJ, Catterall JR, et al. : Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis.*

1988 ; 138 : 341-344.

- 2) 佐久間哲也, 栗山喬之, 他 : 在宅酸素療法の適応基準に関する検討—特に睡眠時低酸素血症からの検討 (第四報). 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班平成 3 年度研究報告書. 1992 ; 126-130.
- 3) 大塚義郎 : 第 62 回総会シンポジウム IV. 肺結核後遺症としての呼吸循環不全 4. 循環不全の病態. *結核.* 1988 ; 63(1) : 63-70.
- 4) 田島 洋, 他 : 第 62 回総会シンポジウム IV. 肺結核後遺症としての呼吸循環不全 6. 病理学的所見. *結核.* 1988 ; 63(1) : 77-83.
- 5) 三輪太郎, 他 : 第 62 回総会シンポジウム IV. 肺結核後遺症としての呼吸循環不全 1. 肺結核に基づく慢性呼吸不全患者の実際. *結核.* 1988 ; 63(1) : 51-54.
- 6) 内藤雅裕, 他 : 胸郭成形を伴う肺結核後遺症における夜間低酸素血症に関する検討. 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班 昭和 59 年度研究業績集. 1984 ; 17-21.
- 7) 佐久間哲也, 栗山喬之, 他 : 在宅酸素療法の適応基準に関する検討—睡眠時低酸素血症と予後について (第一報). 厚生省特定疾患・呼吸不全調査研究班平成 4 年度研究報告書. 1993 ; 46-49.
- 8) 公文啓二 : 呼吸不全患者における循環動態解析法. *救急医学.* 1987 ; 11(10) : 124-129.
- 9) Nattie E and Doble A : Threshold of intermittent hypoxia-induced right ventricular hypertrophy in the rat. *Respir Physio.* 1984 ; 56 : 253-259.
- 10) Fletcher EC, et al. : A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis.* 1992 ; 145 : 1070-1076.
- 11) Fletcher EC, et al. : Evolution of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 144 : 401-405.
- 12) Fletcher EC, et al. : Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ > 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *CHEST.* 1992 ; 101 : 649-655.
- 13) Fletcher EC, et al. : Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstruction pulmonary disease, sleep

desaturation and a daytime P_{aO_2} above 60 mmHg. Am Rev Respir Dis. 1989 ; 140 : 1237-1245.

14) Lloyd TC, et al. : Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vasoconstriction. J Appl Physiol. 1966 ; 21 : 1351-1355.