

[原著論文]

## 呼吸機能に及ぼす喫煙の急性効果

山下弘二<sup>1)</sup> 佐藤秀紀<sup>1)</sup> 佐藤秀一<sup>1)</sup>

### Acute effects of cigarette smoking on pulmonary function

Kouji Yamashita<sup>1)</sup> Hideki Sato<sup>1)</sup> Syuichi Sato<sup>1)</sup>

#### Abstract

The purpose of this study was to compare the results of pulmonary function tests before and after smoking and to review previously reported results in order to determine the immediate effect of smoking on pulmonary function. The subjects were 21 healthy males (mean age, 33.2 ± 12.9 years; mean height, 170.9 ± 5.3 cm; mean weight, 67.4 ± 9.9 kg) who were regular smokers. Informed consent for participation in this study was obtained from all subjects. Results of pulmonary function tests and flow volume curves before smoking and after smoking one cigarette were compared. The values of FVC, %FVC, FEV1.0, FEV1.0% and MVV before and after smoking were not significantly different. However, the values of PEF,  $\dot{V} 75$ ,  $\dot{V} 25$ , and  $\dot{V} 25/\text{height}$  were significantly lower after smoking than before smoking, and the value of  $\dot{V} 50/\dot{V} 25$  was significantly higher after smoking. The results suggest that the immediate effect of smoking on pulmonary function is an increase in peripheral airway resistance due to peripheral airway contraction.

(J.Aomori Univ. Health Welf. 3(1):109-113, 2001)

キーワード：喫煙，呼吸機能，急性効果

cigarette smoking, pulmonary function, acute effect

#### 要旨

本研究の目的は、喫煙の急性効果として起こる気道抵抗の増大を明らかにするために、喫煙する前と喫煙した後の呼吸機能検査値の比較検討と文献的考察をすることであった。対象は、喫煙習慣のある健康な男性21名（平均年齢33.2±12.9、身長170.9±5.3、体重67.4±9.9）であった。方法は、喫煙する前とタバコを1本喫煙した後に呼吸機能検査（スパイロメトリーとフロー・ボリューム曲線）を施行し、それらの指標を比較した。その結果、FVC、%FVC、FEV1.0、FEV1.0%、MVVは、喫煙前と喫煙後で大きな差は認められなかった。しかし、PEF、 $\dot{V} 75$ 、 $\dot{V} 25$ 、 $\dot{V} 25/\text{身長}$ は喫煙前より喫煙後に顕著に低下し、 $\dot{V} 50/\dot{V} 25$ は顕著に増加する傾向にあった。上記の結果より、喫煙が呼吸機能に及ぼす急性効果として、末梢気道収縮による末梢気道抵抗の増大が示唆された。

#### I はじめに

喫煙の関連疾患には肺癌、慢性閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、末梢循環障害などがある。喫煙関連死はイギリスで10万人、アメリカで43万人、そして1985年の医療費が1650億ドル、社会的生産の損失が556億ドルとされている<sup>1)</sup>。一方、我が国での喫煙関連死は能動喫煙による超過死亡率が8.5万人、受動喫煙によるそれは2.5万人であり合計約11万人と推定されている<sup>2)</sup>。このように喫煙は、呼吸器系へ直接吸入されるため気管支喘息、慢性気管支炎、慢性肺気腫などの呼吸器疾患の予防と治療にきわめて重要な問題となっている<sup>3)</sup>。

喫煙が呼吸機能に及ぼす悪影響については、1960年以降種々の報告がなされている。大別すると、①一回喫煙による急性効果、②長期にわたる喫煙歴を有する喫煙者の呼吸機能の検討、③気道過敏性への影響がある<sup>4)</sup>。また、喫煙による影響は口にくわえて吸入する主流煙（main stream smoke）と燃焼するタバコの先端から立ちのぼる副流煙（side stream smoke）があり、特に副流煙は

1) 青森県立保健大学健康科学部理学療法学科 Department of Physical Therapy, Faculty of Health Sciences, Aomori University of Health and Welfare

主流煙に比べニコチン量、CO<sub>2</sub>濃度、種々の有機化合物含有量が多く、呼吸機能に与える影響が大きいと考えられている<sup>5),6)</sup>。

喫煙の急性効果の研究には、5分間タバコを吸った直後の安静時の気道抵抗が約3倍上昇し、この気道抵抗の増大は平均35分間持続したという報告がある<sup>7)</sup>。安静時ではこの程度の気道抵抗の増大は不快な自覚症状につながらないが、換気の要求が高まる運動時には増大した気道抵抗の影響が明確にあらわれ、このような肺換気能力の低下は肺泡に達する酸素の量を減少させ、ガス交換の妨げになると考えられる。そこで、今回は、健常成人を対象に喫煙の急性効果として起こる気道収縮による気道抵抗の増大を確かめるために喫煙前後で呼吸機能検査を行い、検討と文献的考察を加えた。

## II 対象と方法

対象は、喫煙習慣のある健康成人で、本研究に同意が得られた男性21名(平均年齢33.2±12.9, 身長170.9±5.3, 体重67.4±9.9)であった。呼吸機能検査は、喫煙前に数回練習して行った。喫煙前後に一回喫煙による急性効果として起こる気道抵抗の増大を検証するために喫煙前後の呼吸機能検査値を比較した。喫煙時間はタバコ1本分の時間とした。呼吸機能検査はスパイロメトリーとフロー・ボリューム(flow-volume)曲線からの指標を用いた。呼吸機能検査装置には、トランスデューサ部に熱線流量計を用いた電子スパイロメータ(ミナト社製Auto spiro- AS-505)を使用した。

## III 呼吸機能検査法と指標

基本的な呼吸機能検査法には、気量(volume) - 時間(time)の関係から評価するスパイロメトリーと流量(Flow) - 気量(volume)の関係から評価するフロー・ボリューム曲線がある<sup>8)</sup>。近年、スパイロメトリーとフロー・ボリューム曲線は同時に測定することが可能となった。スパイロメトリーは最大吸気位よりできるだけ速く最大努力呼気を行わせることによって努力性肺活量(FVC)、努力性肺活量比(%FVC)、1秒量(FEV1.0)、1秒率(FEV1.0%)、最大中間流量(MMF)、1秒量/標準肺活量(INDEX)、さらに12秒間できるだけ深く・速く呼吸させて1分間に加算した最大換気量(MVV)を測定することができる。FEV1.0、FEV1.0%、MMF、INDEXの低下は、比較的太い気道の狭窄や閉塞と考えられている。

一方、フロー・ボリューム曲線は、末梢気道(細い気道)の狭窄や閉塞状態を鋭敏に検出することができ、被検者の努力の影響を受けない(effort independent)検査法である。この検査法は、最大吸気位からできるだけ一気に速

く呼出させることによって流量と気量の曲線を描かせるものである(図1)。今回の喫煙によるわずかな気道抵抗の増大は、このフロー・ボリューム曲線から鋭敏に評価することができると考えられる。気道収縮による狭窄は、

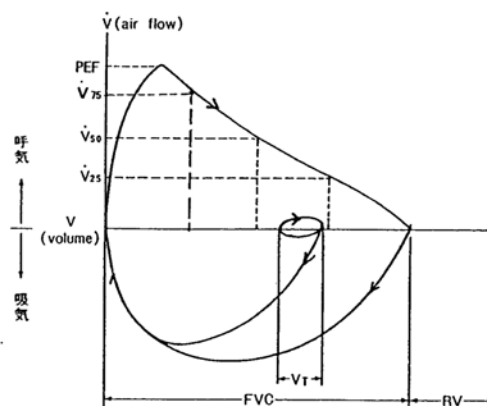


図1 フロー・ボリューム曲線

中低排気量位の最大流量( $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$ )の低下は、主として末梢気道抵抗が上昇するためと考えられる。特に中低排気量位の最大流量( $\dot{V}_{25}$ )の低下は、末梢気道抵抗の増大を鋭敏に反映する。

流量の低下として現れるためである。本研究では流量の指標としてピーク・フロー(PEF)、FVCの75%点での最大流量( $\dot{V}_{75}$ )、FVCの50%での最大流量( $\dot{V}_{50}$ )、FVCの25%点での最大流量( $\dot{V}_{25}$ )、 $\dot{V}_{25}/Ht$ (身長)、

$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ を採用した。一般的に $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$ は被検者の努力の影響を受けない指標であり再現性が高い。末梢気道抵抗が上昇すると中低肺気量位の最大流量( $\dot{V}_{50}$ と $\dot{V}_{25}$ )が低下する。特に低肺気量位でのチョークポイントはより細い気道に形成され、また末梢気道の内径が低肺気量位では著しく低下するため、 $\dot{V}_{25}$ の低下は末梢気道抵抗の増大を鋭敏に反映するとされている。なお $\dot{V}_{25}/Ht$ (l/sec/m)の標準値は30歳代が $1.38 \pm 0.35$ 、末梢気道狭窄があると低下し、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の標準値は2以下であり、末梢気道狭窄で増加する。

## IV 結果

喫煙前後の呼吸機能検査値の比較では、スパイロメトリーのFVC、%FVC、FEV1.0、FEV1.0%、MVV、INDEXの各指標の値に大きな差は認められなかったが、フロー・ボリューム曲線の $\dot{V}_{75}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ は、喫煙後にそれぞれ対象者の16名(76.2%)、12名(57.1%)、16名(76.2%)が低下していた(表1)。次に呼吸機能検査値の平均値を喫煙前後で比較すると、%FVC、FEV1.0%、INDEX、MVV、FVC、FVC1.0は大きな差は認められなかった(図2、図3)。しかし、喫煙後のPEF、 $\dot{V}_{75}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 、 $\dot{V}_{25}/Ht$ は顕著に低下し、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ は顕著に増加する傾向にあった(図3)。喫煙前の各指標を100%

表 1 喫煙前後の呼吸機能検査値の一覧

指 標	FVC	%FVC	FEV1.0	FEV1.0%	PEF	MMF	INDEX	MVV	$\dot{V}75$	$\dot{V}50$	$\dot{V}25$	$\dot{V}25/Ht$	$\dot{V}50/\dot{V}25$	
	l	(%)	l	(%)	l/sec	l/sec		l/min	l/sec	l/sec	l/sec	l/sec/m		
喫煙前	N01	3.89	94.0	3.80	94.3	10.40	5.11	89.0	140.00	10.11	6.00	2.42	1.40	2.48
	N02	4.87	116.0	4.00	80.0	8.20	3.60	93.0	142.00	7.80	4.20	1.52	0.90	2.76
	N03	4.72	108.0	4.01	85.0	6.60	4.21	92.0	187.00	6.40	4.70	2.30	1.31	2.04
	N04	4.45	121.0	3.40	76.2	10.80	2.61	92.1	117.10	9.32	3.50	1.03	0.62	3.40
	N05	4.09	99.0	3.60	88.0	9.03	4.20	87.1	112.00	8.34	4.41	2.24	1.40	1.97
	N06	4.81	111.0	4.32	90.0	7.50	5.50	100.0	140.00	7.40	6.80	2.74	1.60	2.48
	N07	4.11	95.0	4.11	100.0	12.30	7.33	95.0	138.30	11.80	8.33	4.32	2.50	1.93
	N08	4.25	99.0	3.70	86.4	6.84	4.00	85.3	114.10	6.60	4.70	1.90	1.10	2.47
	N09	4.21	99.0	3.80	90.3	8.23	4.60	89.2	134.00	7.12	5.64	2.50	1.50	2.26
	N010	5.31	125.0	4.50	84.0	7.00	4.74	105.0	140.00	6.60	5.60	2.40	1.41	2.33
	N011	4.65	109.0	4.60	98.1	6.50	5.70	107.3	101.40	6.20	6.50	3.70	2.20	1.76
	N012	3.95	118.0	3.60	89.4	11.52	6.00	105.1	146.00	11.31	7.90	2.24	1.40	3.53
	N013	4.38	110.0	3.80	86.0	6.90	4.90	94.2	116.40	6.70	6.50	1.90	1.10	3.42
	N014	3.42	97.0	3.00	86.3	9.54	3.63	84.0	123.00	9.20	4.81	1.41	0.90	3.41
	N015	3.98	100.0	3.13	79.0	8.50	2.70	79.0	101.00	8.10	3.10	1.20	0.70	2.58
	N016	4.29	107.0	3.41	80.0	10.60	3.10	85.0	120.00	9.74	3.80	1.20	0.70	3.17
	N017	5.06	117.0	4.50	89.0	9.90	5.50	104.0	150.00	9.10	6.31	2.80	1.64	2.25
	N018	4.60	116.0	4.30	92.4	9.10	7.00	107.3	141.00	8.80	8.31	3.53	2.10	2.35
	N019	3.79	107.0	3.01	79.4	8.20	2.63	85.3	74.00	7.60	3.40	1.00	0.61	3.40
	N020	4.91	112.0	3.90	79.0	8.22	3.40	88.2	104.00	6.00	3.80	1.80	1.00	2.11
	N021	5.33	90.2	4.81	90.2	9.68	5.33	104.6	148.30	9.23	5.74	3.04	1.68	1.89
喫煙後	N01	4.39	106.0	3.80	87.5	9.30	4.87	92.8	135.00	9.10	6.30	2.00	1.18	3.15
	N02	4.89	116.0	3.88	79.0	7.70	3.60	92.0	151.80	7.60	4.00	1.48	0.86	2.70
	N03	3.95	90.0	3.78	95.7	5.78	4.20	86.0	141.00	5.70	4.60	2.97	1.70	1.55
	N04	3.80	104.0	3.30	87.0	10.20	3.50	90.5	101.70	9.70	4.20	1.60	0.96	2.63
	N05	4.00	97.0	3.49	87.0	7.67	4.00	84.7	98.00	7.49	4.80	1.86	1.10	2.58
	N06	5.10	119.0	4.30	84.8	7.36	4.94	100.7	165.00	6.50	6.48	2.26	1.30	2.87
	N07	4.70	109.0	4.30	91.9	11.49	5.70	100.0	260.00	10.60	6.40	2.99	1.70	2.14
	N08	4.00	93.0	3.50	87.0	5.70	3.78	81.0	112.00	5.58	4.35	2.10	1.20	2.07
	N09	4.10	97.0	3.67	89.0	5.67	4.37	86.0	142.70	5.57	5.10	2.40	1.40	2.13
	N010	5.46	129.0	4.35	79.7	8.16	4.00	102.6	144.00	7.59	4.90	1.78	1.05	2.75
	N011	4.56	107.0	4.40	98.0	6.87	5.56	105.0	147.00	6.40	6.69	3.50	2.10	1.91
	N012	3.90	117.0	3.40	86.7	9.98	4.78	101.0	94.00	9.66	6.96	1.50	0.90	4.64
	N013	4.00	108.0	3.78	87.9	8.48	5.00	95.0	110.00	8.00	5.90	2.30	1.30	2.57
	N014	3.47	99.0	2.94	84.7	8.90	3.60	83.5	100.00	8.80	5.16	1.20	0.78	4.30
	N015	4.00	101.0	3.35	83.8	6.98	3.38	84.0	105.00	6.90	3.50	1.66	0.90	2.11
	N016	4.30	108.0	3.46	80.0	10.28	3.20	86.0	113.90	9.57	4.60	1.10	0.50	4.18
	N017	5.10	119.0	4.56	88.0	10.50	5.70	105.6	159.00	9.60	6.50	2.60	1.56	2.50
	N018	4.60	117.0	4.10	88.8	11.36	6.40	103.8	135.00	11.10	9.00	2.39	1.39	3.77
	N019	3.80	109.0	2.95	76.8	6.09	2.46	83.6	74.60	5.59	3.10	0.95	0.59	3.26
	N020	4.78	109.0	3.79	79.0	8.24	3.36	86.0	100.00	5.90	3.70	1.69	0.90	2.19
	N021	5.45	86.2	4.70	86.2	9.15	4.69	102.2	176.40	8.69	5.02	2.68	1.48	1.87

表 2 喫煙前後の呼吸機能検査値の平均値

検 査	呼吸機能	FVC	%FVC	FEV1.0	FEV1.0%	PEF	MMF	INDEX	MVV	$\dot{V}75$	$\dot{V}50$	$\dot{V}25$	$\dot{V}25/Ht$	$\dot{V}50/\dot{V}25$
(N=21)	の指標	l	%	l	%	l/sec	l/sec		l/min	l/sec	l/sec	l/sec	l/sec/m	
喫煙前	平均値	4.43	107.2	3.87	86.8	8.84	4.56	93.9	128.1	8.26	5.43	2.25	1.32	2.57
	±標準偏差	0.50	9.5	0.51	6.3	1.63	1.32	8.6	23.3	1.62	1.56	0.88	0.51	0.57
喫煙後	平均値	4.40	106.7	3.80	86.1	8.37	4.34	93.0	131.7	7.89	5.30	2.05	1.18	2.76
	±標準偏差	0.54	10.2	0.48	5.1	1.75	0.95	8.1	39.0	1.69	1.34	0.64	0.38	0.81
比率*	平均値	99.3	99.7	98.2	99.4	95.2	97.5	99.1	103.2	95.7	99.0	96.0	93.8	107.4
(%)	±標準偏差	6.8	6.8	3.1	5.4	13.6	12.3	3.1	25.5	12.5	10.9	22.2	22.2	21.4

\*喫煙前を100%としたときの喫煙後の比率

として喫煙後の比率を比較しても同様な傾向が認められた(表2)。

喫煙後に末梢気道抵抗の増加が認められた1例の呼吸機能検査値とフロー・ボリューム曲線を図4に示した。喫煙前と喫煙後の呼吸機能を比較すると、FVC、FEV1.0は大きな差は認められなかったが、PEF、 $\dot{V}75$ 、 $\dot{V}50$ 、 $\dot{V}25$ は喫煙後に低下し、特に $\dot{V}25$ が顕著に低下していた。さらに $\dot{V}25/Ht$ は喫煙前1.36l/sec/mと標準値(1.23l/sec/m)以上であったが、喫煙後1.13l/sec/mとなり標準値以下となっていた。 $\dot{V}50/\dot{V}25$ は喫煙前が1.96と標準範囲(2以下)にあったが、喫煙後に2.59と増加していた。

## V 考 察

気道抵抗は、気管支平滑筋の収縮によって増加する。この気管支の収縮を起こす要因には、微粒子の吸入による局所的な反射反応や、あるいは副交感神経系活動への反射反応が考えられる。特に喫煙による直径3~0.5 $\mu$ m以下の微粒子は、細気管支や肺胞まで到着するため末梢気道抵抗が増大する要因として考えられる。喫煙の急性効果は迷走神経反射を介する反応とされ、また喫煙量が増加するほど増強することが報告されている<sup>9),10)</sup>。さらにNakamuraらの開胸麻酔犬を用いオシレーション法によって気道抵抗を測定した研究では、中枢気道抵抗は軽度の上昇であったのに対して、末梢気道抵抗は2倍以上の増加した。末梢気道抵抗の増加は主として迷走神経反射を介するが一部は副交感神経節も介すること、中枢

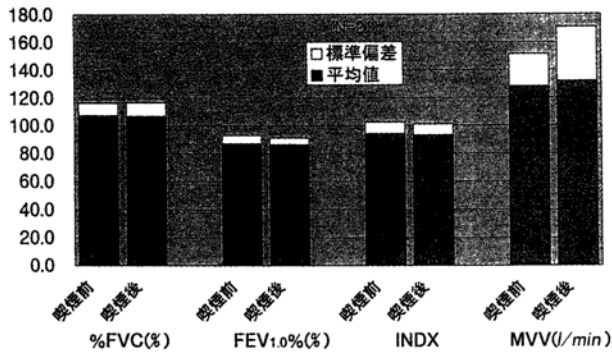


図2 喫煙前後の呼吸機能検査値の比較

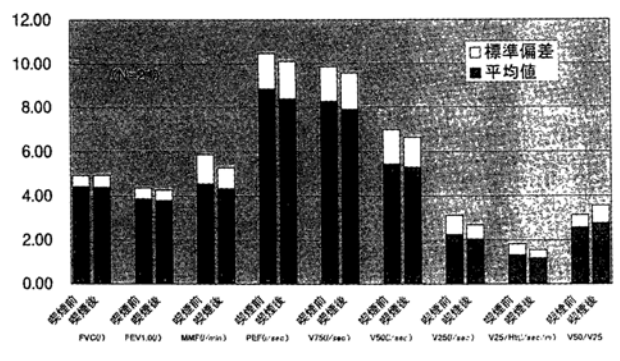


図3 喫煙前後の呼吸機能検査値の比較

	<喫煙前>			<喫煙後>		
	標準値	実測値	%	実測値	%	
FVC(l)	4.12	4.09	99	4.01	97	
FVC1.0(l)	3.83	3.59	94	3.49	91	
FVC1.0(%)	75.6	87.8		87.0		
INDX		87.1		84.7		
MV(l/min)	122.1	111.6	91	98.1	80	
PEF(l/sec)	10.95	9.03	83	7.67	70	
MMF(l/sec)	5.16	4.17	81	4.09	79	
$\dot{V}_{75}$ (l/sec)		8.34		7.49		
$\dot{V}_{50}$ (l/sec)	5.91	4.41	75	4.83	82	
$\dot{V}_{25}$ (l/sec)	3.32	2.24	68	1.86	56	
$\dot{V}_{25}/Ht$ (l/sec/min)	1.23	1.36		1.13		
$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	1.78 (2以下)	1.96		2.59		

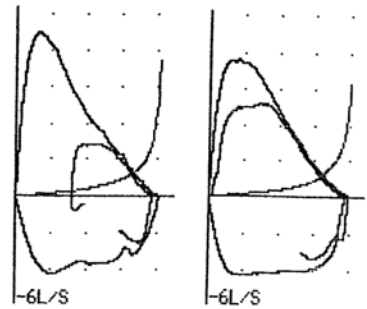


図4 喫煙後に末梢気道抵抗の増加が認められた1例の呼吸機能検査値

気道抵抗は迷走神経反射を介することを報告している。この喫煙による末梢気道抵抗の増大は、ほとんどが煙の中にある直径1  $\mu$ m以下の微粒子が気道の感覚受容体を刺激(迷走神経反射)、あるいは、ニコチンによる副交感神経節の刺激によるものであると考えられている<sup>11)</sup>。また、急性喫煙前後のフロー・ボリューム曲線からの研究では、喫煙後に最大努力呼出時の $\dot{V}_{25}$ と $\dot{V}_{50}$ の有意な低下を認め、末梢気道の抵抗増加が指摘されている<sup>12),13)</sup>。

本研究の喫煙前後の比較では、肺気量に関する各指標に大きな差は認められなかったが、流量に関する指標に低下傾向がみとめられ、特に $\dot{V}_{25}$ と $\dot{V}_{25}/Ht$ の低下、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ の増加が認められたことから末梢気道の閉塞(収縮)が示唆された。

このような喫煙の急性効果が長期間にわたって繰り返

されれば、気道粘膜の慢性的腫脹を起こし、さらに気道抵抗を増加させることになる。喫煙の長期効果として不可逆性の気道閉塞が起こりFEV1.0やFVC1.0%の低下<sup>14)</sup>、MMFの低下、フロー・ボリューム曲線でV50とV25の低下、クロージング・ボリュームの増加など末梢気道の閉塞性変化が起こってくる<sup>15),16)</sup>。

一方、喫煙は健常人であっても運動能力に影響を与えられている。Rodeら<sup>17)</sup>は、喫煙の有無により運動時の換気に要する酸素需要量(oxygen cost)を比較した。その結果、喫煙しない時は、換気に要する酸素需要量が13~79%減少した。喫煙した後は最大酸素摂取量の80%の運動強度で運動した時の換気に要した酸素需要量は全酸素需要量の14%であったが、喫煙しなかった時は9%であったとしている。またHirschら<sup>18)</sup>は、健常者に対して運動中の呼吸循環器系に及ぼす喫煙の急性効果の研究を行っているが、喫煙が最大酸素摂取量と換気閾値に対し、小さいけれども有意な影響を与えることを示した。さらに、酸素脈と $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は喫煙後に減少し、最大運動負荷時の換気-血流比に関する指標も、喫煙後すぐに異常となる傾向にあったと報告している。このように喫煙は、換気に要するエネルギー量を増大させ激しい持久的運動には不利になると考えられている。

喫煙の呼吸機能に対する効果の解釈には、各人によってタバコの種類や吸入時間の程度で異なり、その解釈には十分な留意が必要である。今回、喫煙前後で統計的に有意な差が認められなかったことは、サンプル数が少なかったこと、タバコの種類を統一させなかったこと、喫煙本数や時間が少なかったことが考えられた。今後は、これらについて更なる検討が必要である。

(受理日:平成13年10月26日)

文 献

1) Britton J: Tobacco, the epidemic we could all avoid. Thorax 52: 1021-1022, 1997.

- 2) 中村正和・大島明：医師による禁煙指導の意義と方法．末舛恵一・大島明編：癌の臨床疫学．メディカルビュー社，pp115，1992．
- 3) 川根博司：喫煙と呼吸器疾患．医学のあゆみ 185 (7)：433-436，1998．
- 4) 高橋敬治・長内和弘：喫煙と肺機能．呼吸と循環 38 (1)：17-25，1990．
- 5) Falk HL： Chemical agents in cigarette smoke. In： Lee DHK, Falk HL, Murphy SD, Geiger SR (eds) Handbook of Physiology. Section 9： Reactions to environmental agents. Bethesda, MD： American Physiological Society, pp199-211, 1997．
- 6) 香川順・中館俊夫・石原陽子：タバコの成分と作用．呼吸と循環 38 (1)：11-16，1990．
- 7) Nadel JA, Comroe Jh Jr： Acute effects of inhalation of cigarette smoke on airway conductance. J Appl Physiol, 16：713, 1961．
- 8) 吉田稔：スパイロメトリー，フローボリューム曲線．呼吸と循環 34：11-18，1986．
- 9) Sterling GM： Mechanism of bronchoconstriction caused by cigarette smoking. Br Med J 3： 275-277, 1967．
- 10) McDermott M, Collins MM： Acute effects of smoking on lung airway resistance in normal and bronchitic subjects. Thorax 20： 562-569, 1965．
- 11) Nakamura M, Haga T, Sasaki H, Takishima T： Acute effects of cigarette smoke inhalation on peripheral airways in dogs. J Appl Physiol 58：27-33, 1985．
- 12) Suzuki S, Sasaki H, Takishima T： Effects of smoking on dynamic compliance and respiratory resistance. Arch Environ Health 38：133-137, 1983
- 13) DaSilva AMT, Mamosh P： Effect of smoking a single cigarette on the "small airways". J Appl Physiol 34：361-365, 1973．
- 14) Fletcher C, Pete R： The natural history of chronic air-flow obstruction. Br Med J 1： 1645-1648, 1977．
- 15) Knudson RJ, Knudson DE, Kaltborn WT, et al： Subclinical effects of cigarette smoking. A five - year follow up of physiologic comparisons of healthy middle - aged smokers and non-smokers. Chest 95： 512-518, 1989．
- 16) Buist AS-Van Fleet DL, Ross BB： A comparison of conventional spirometric tests and the test of closing in an emphysema screening center. Rev Respir Dis 107： 735, 1973．
- 17) Rode A, Shephard RJ： The influence of cigarette smoking upon the oxygen cost of breathing in nearmaximal exercise. Med Sci Sports 3： 51, 1971．
- 18) Hirsch GL, Sue DY, Wasserman K, Robinson TE, Hansen JE： Immediate effects of cigarette smoking on the cardiorespiratory responses to exercise. J Appl Physiol 58： 1975-1981, 1985．