

機関番号：14602

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790225

研究課題名 (和文) 暑熱環境下における起立耐性と血流調節

研究課題名 (英文) Orthostatic tolerance and blood flow during a heat stress

研究代表者 芝崎 学 (SHIBASAKI MANABU)
奈良女子大学・人間文化研究科・准教授

研究者番号：00314526

研究成果の概要 (和文)：

高体温時の起立耐性低下に起因する下肢の血流量調節に関する実験を実施した。皮膚の血管収縮反応性を皮内マイクロダイアリスによる外因性ノルエピネフリンの多濃度投与および細静動脈反射で評価し、静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量を大腿部加圧および下肢陰圧装置を用いて評価した。高体温時に、これらのパラメータは低下した。高温期に静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量が増加し、起立耐性も低下した。

研究成果の概要 (英文)：

This study was focused on control of lower leg blood flow during an orthostatic challenge of heat-stressed individuals. Cutaneous vasoconstrictor responsiveness was assessed by multiple doses of exogenous norepinephrine and veno-arteriolar reflex on dorsal forearm and lower leg. Venous compliance and microvascular filtration coefficient were measured by strain-gauge plethysmography during 10mmHg pressure step test and during 20mmHg lower body negative pressure. These variables were reduced in the hyperthermic condition. In luteal phase, venous compliance and microvascular filtration were increased and orthostatic tolerance was reduced.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：基礎医学・環境生理学

科研費の分科・細目：環境生理学 (含体力医学・栄養生理学)

キーワード：暑熱負荷、皮膚血管収縮反応性、皮膚血管拡張、起立耐性、血液貯留、マイクロダイアリス

1. 研究開始当初の背景

暑熱環境下に曝露されると、身体内部の核心温が上昇する。それにともない発汗量

は増加し、皮膚血管は拡張する。高体温状態になると、皮膚血管は最大血管拡張の80-90%近く能動的に拡張する (Johnson &

Proppe, 1996)。高体温時には心拍出量も通常の約2倍近くまで増加するが、その増加した心拍出量のほとんどが皮膚循環へ分配されると推定されている(Rowell, 1986)。一方、起立性ストレスを負荷すると、血圧を維持するために多くの臓器の血管は収縮する。上記のように多量の血液が皮膚へ分配されている高体温時には、皮膚血流量調節は血圧維持のために非常に重要であると考えられるが、高体温時の皮膚血流量調節メカニズムは未だ不明な点が多くある。

皮膚血管の神経性調節は、アドレナリン作動性の皮膚血管収縮神経システムと、非アドレナリン作動性の皮膚血管拡張神経システム(コリン作動性神経)であることが知られている(Kellogg, 2006)。これまでの皮膚血流量調節に関する研究では、寒冷環境下は皮膚血管収縮神経システムによる調節、暑熱環境下は皮膚血管拡張神経システムによる調節が、前提として研究報告されてきた。

また、暑熱環境下で起立性ストレスを負荷すると、皮膚血流量が低下するが、血管拡張神経活動が減弱することによる受動的な血管収縮反応であることも報告されている(Kellogg et al., 1990)。これに対し、我々の近年の実験結果によって、高体温時の起立性ストレスに対する皮膚血管収縮反応には皮膚血管収縮神経活動も関与している可能性が非常に高いことを示した(Shibasaki et al., 2006)。さらに、暑熱負荷時に増加する一酸化窒素によって、皮膚血管収縮反応が減弱されていることを証明した(Shibasaki et al., 2007&2009)。また、一酸化窒素以外の血管拡張神経から放出されている血管拡張物質も皮膚血管の収縮反応性の減弱に影響していることも示した(Shibasaki et al., 2007)。

これらの研究結果は、暑熱環境下では能動的な皮膚血管の収縮が不十分のために起立耐性が低下することを示唆するものであるが、これまでのデータから起立不耐性との関連を検討しても皮膚血管収縮反応の不十分さだけでは十分に説明ができない。すなわち、高体温時の起立耐性の低下は減弱した皮膚血管収縮反応も関与するが、それ以外の要因も検討する必要がある。

これまで下肢の静脈コンプライアンスと起立耐性に関する研究で多く報告されているように(Streeten, 1999)、下肢における静脈のコンプライアンスが高体温時の起立不耐性にも影響することが考えられる。しかし、暑熱環境下(高体温時)における起立耐性と静脈コンプライアンスとの関係を検討した研究はない。また、暑熱順化によって、下腿の血液貯留が促進しやすくなるという報告はあるが(Maruyama et

al, 2006)、核心温度または下肢の皮膚温度のレベルによる静脈コンプライアンスの変化に関する研究はない。

起立耐性と下肢への血液貯留の関係において、起立耐性の低い患者では血管からの漏出量が多いことが報告されている(Stewart, 2002)。しかし、血管からの漏出量が暑熱負荷によって増加するの否かに関する報告はなく、漏出量が暑熱環境下における起立耐性の低下にどの程度影響するのかは不明である。

2. 研究の目的

暑熱環境下に曝露されると、起立耐性が低下することが報告されている。これには体温調節、体液調節、そして循環調節の調節機能が相互に関連している。本研究では、熱中症の一つである熱失神に注目し、暑熱負荷と起立耐性低下に関する実験を実施した。

暑熱環境下に曝露されると、皮膚血管が能動的に拡張し、皮膚血流量は増加する。高体温時には、多量の血液が皮膚循環に分配されることが報告されている。つまり、暑熱環境下における起立ストレス時の血圧調節には、皮膚血流量の調節が非常に重要な調節因子である。これまでの研究において、我々は皮膚血管拡張神経系の活動にともなう皮膚血管の収縮反応性の減弱することを解明したが、これ以外にも様々な要因が暑熱負荷時の起立不耐性に影響していると考えられる。

本研究では、同じ反射性の皮膚血管収縮でも、神経性メカニズム非依存性である局所性の細静動脈反射(Veno-arteriolar reflex: VA 反射)、起立性ストレス時に起こりうる下肢の血液貯留(静脈コンプライアンスと血管からの漏出量)に注目して、暑熱環境下で起立耐性が低下しやすい身体的・生理的特性およびコンディションとの関係について検討することを目的とした。加えて、高体温時には心拍出量が増加する。しかし、近年の報告によると、深部体温の上昇度は同程度かそれ以上にも関わらず、心拍出量の増加度が過去の研究のものと比較して小さくなっている。これには測定方法の影響が考えられた。研究計画当初、心拍出量を血圧波形から推定することを検討していたが、近年いくつか過小評価していると思われる研究ではこの方法で心拍出量を推定している研究が多く、本研究に先だって、高体温時の心拍出量の測定方法の比較も試みた。

3. 研究の方法

(実験1) 若年男性を対象に、心拍出量の測定方法に関する実験を実施した。麻酔科の協力を得て、熱希釈法による心拍出量と、カテーテル法による上腕動脈およびボリュームクランプ法による中指動脈の血圧波形を連

統的に測定し、モデルフロー法を用いて圧波形から心拍出量を推定し、これらの結果を比較検討した。心拍出量の変化は暑熱負荷以外に急性の変化として下肢陰圧負荷を用いた。

(実験2) 若年成人を対象に、高体温時の皮膚血管収縮反応性を比較検討した。皮膚血管の収縮反応性は、2つの方法によって推定した。1つは皮内マイクロダイアリス法を用いて、4濃度のノルエピネフリンを一定時間灌流し、ノルエピネフリンに対する容量曲線から算出し、もう1つは四肢を心臓よりも低位にすることによるVA反射から反応性を検討した。前腕外側部および下腿腓側部に皮内マイクロダイアリスプローブを留置し、その上部に皮膚血流量測定用プローブを貼付し、暑熱負荷前後に上記の2つのテストを実施した。

(実験3) 若年女性を対象に、月経周期にともなう下肢への血液貯留および起立耐性に関する実験を実施した。下腿プレチスモグラフィを用いて下腿の静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量(MVF)を測定した。左右の下腿部最長位部にストレインゲージを装着し、2分および5分毎に10mmHgから50mmHgまで10mmHgずつカフ圧を上昇させ、静脈コンプライアンスおよびMVFを推定した。さらにその後20mmHgの下肢陰圧負荷を15分間与えた。これらはいずれも暑熱負荷前後にテストした。

(暑熱負荷) 加温時間は異なるものの、水循環服に50℃の温水を循環し、身体内部の温度を上昇させた。実験1では肺動脈温度を測定し、暑熱負荷によって1℃以上上昇させた。実験2では舌下温を測定し、暑熱負荷によって0.8℃近くまで上昇させた。実験3では非接触型鼓膜体温計で外耳道温を測定し、1℃以上上昇させた。目標の温度に達した後は、負荷テスト中の身体内部の温度を一定レベルに維持できるよう水温を制御した。

4. 研究成果

本研究で一つの指標として用いる予定であった血圧波形からの心拍出量の推定に関して、本研究を進めるにあって熱希釈法で算出した心拍出量と比較検討した(実験1)。暑熱負荷前、安静時のモデルフロー法(MF)で推定した心拍出量はいずれの動脈圧波形から算出しても同等であった(カテーテル法: 6.1 ± 1.0 l/min、ボリュウムクランプ法: 6.3 ± 1.3 l/min)。また、これらは熱希釈法で測定した心拍出量とほぼ同等であった(6.4 ± 0.8 l/min)。下肢陰圧装置による急性の心拍出量低下テストにおいても、その低下度はいずれのパラメータでも同等であった。暑熱負荷は肺動脈温度を 36.6 ± 0.2 ℃から 37.8 ± 0.3 ℃まで上昇させ、心拍出量を増加さ

せたが、測定法によって明らかな差がみられた(熱希釈: 10.9 ± 2.0 l/min、カテーテル: 8.4 ± 1.0 l/min、ボリュウムクランプ法: 7.8 ± 1.4 l/min)。また、下肢陰圧装置による急性の心拍出量低下テストにおいて、その低下度は明らかに異なった(熱希釈: 3.8 ± 1.2 l/min、カテーテル: 1.8 ± 1.2 l/min、ボリュウムクランプ法: 1.5 ± 0.9 l/min)。これらの結果は、MFで推定した心拍出量は熱希釈法で測定した心拍出量よりも暑熱負荷時に過小評価していることを示唆するものであった。この結果を踏まえて、本研究では心拍出量をモデルフロー法で推定することを断念することとなった。熱希釈法は被験者に多大な負担を与えるために、この手法による測定は考慮していないため、本研究では心拍出量による変化の影響を考慮することを排除した。

暑熱ストレスによって、皮膚血管が能動的に拡張し、皮膚血流量は増加する。先行研究により、血管拡張物質によって皮膚血管の収縮反応性が低下することが報告されている。皮膚血管の収縮には神経伝達物質を介した血管収縮と、起立時には静脈側の血管が重力により膨張することによる筋原性反射による血管収縮反応がある。実験2では水循環スーツを用い、舌下温を 0.8 ± 0.1 ℃上昇させた。暑熱負荷によって、皮膚血流量は負荷前の安静状態よりも約5倍まで上昇した。起立耐性に影響すると考えられる筋原性の収縮反射であるVA反射は暑熱負荷によってその変化度(血管収縮度)は下腿だけでなく前腕においても増加し、反射実験前安静時からの変化度は約5倍であった。つまり、相対的な変化には暑熱負荷による影響はほとんど認められなかった。心拍出量の推定が困難となったために、先行研究と比較できるように皮膚血管収縮反応性を評価するために実施したマイクロダイアリスによる多濃度ノルエピネフリンに対する反応性を追加した。ノルエピネフリンに対する皮膚血管収縮反応性は、暑熱負荷時にその収縮反応性は減弱した。これらの結果は、起立性ストレス時に神経伝達物質に依存しない筋原性の反射において、変化度は血管拡張レベルに依存するものの、その収縮反応性は血流量増加に影響されない可能性が示唆された。

暑熱環境下における起立耐性に対する下肢の血液貯留の影響について検討するため、暑熱負荷時の静脈コンプライアンス、MVF、および下肢陰圧負荷時の下腿容積変化ならびに皮膚血流量反応を検討した。被験者は、若年女性を対象とし、水循環服によって体温を制御した。少なくとも2カ月以上の基礎体

温を測定し、それに基づいて卵胞期と黄体期を判断した。暑熱負荷前の皮膚温度は34℃に制御し、高温水の循環によって鼓膜温を1.0℃上昇させた後、水温および水量を制御し、その鼓膜温のレベルを維持した。静脈コンプライアンス、MVF、および下肢陰圧負荷時の下肢容積変化ならびに皮膚血流量反応は、加温前後でそれぞれ測定した。

鼓膜温の上昇は、黄体期の方が上昇しにくく、同じ1℃上昇させるにも10分ほど加温時間が延長した。静脈コンプライアンスとMVFは黄体期に卵胞期よりも高値を示した。皮膚血流量は標準化していないために、周期間比較はできないが、暑熱負荷によって、いずれの周期においても4-5倍近く上昇した。静脈コンプライアンス、MVF、および下肢陰圧負荷時の下肢容積変化は、暑熱負荷後の方が低値を示した。下肢陰圧負荷は20mmHgを15分間負荷したが、高温期においては失神の兆候を示す被験者が多くみられた。

本研究では、高体温時の起立耐性に影響すると考えられる下肢への血流量調節について検討した。高体温時には心拍出量が増加するため、その増加度に対する下肢への血流配分を検討することを考えていたが、簡易的に心拍出量を推定する方法(モデルフロー法)が暑熱負荷時に過小評価することが判明したため、グループ間比較を断念し、グループ内比較によって下肢への血流量調節の影響について検討した。暑熱負荷前後の皮膚血管収縮反応性と下腿の静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量を検討した。皮膚血管収縮反応性の一つの指標であるVA反射は血流量に依存するものの、相対的な変化は高体温によって影響を受けなかった。高体温によって血流量が増加するため、静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量は低下した。ベースの血流量が異なるために単純に暑熱負荷前後の静脈コンプライアンスを比較できないが、この低下は性周期によって変化することがみられた。黄体期に静脈コンプライアンスおよび血管外への漏出量は卵胞期のそれよりも大きく、その低下度も顕著であった。また、黄体期において高体温時の起立耐性が著しく低下することが本研究の結果から判明した。また、興味深いことに、高体温時の下肢陰圧負荷時において、失神の兆候を示した被験者の下腿容積変化は、失神の兆候を示さなかった達成者と比較して特徴的な変化が確認された。同じ被験者においても卵胞期には達成者と同様の反応を示していたことから、この反応が何らかの意味を持つことが示唆された。今後さらに詳細な検討を

加える必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計11件)

- ① Shibasaki M, (ほか5名、1番目). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (査読有) Modelflow underestimates cardiac output in heat stressed individuals. 300 (2), 2011, R486-R491
- ② Cui J, Shibasaki M, (ほか4名、2番目). *J Appl Physiol*. (査読有) Heat stress attenuates the increase in arterial blood pressure during the cold pressor test. 109(5), 2010, 1354-1359
- ③ Wingo JE, (ほか5名、5番目). *J Appl Physiol*. (査読有) Skin blood flow and local temperature independently modify sweat rate during passive heat stress in humans. 109(5), 2010, 1301-1306
- ④ Crandall CG, Shibasaki M, and Wilson TE. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. (査読有) Insufficient cutaneous vasoconstriction leading up to and during syncopal symptoms in the heat stressed human. 299 (4), 2010, H1168-H1173
- ⑤ Shibasaki M, and Crandall CG. *Frontier Bioscience Scholar Edition* (査読有) Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. 2, 2010, 685-696
- ⑥ 芝崎学. 発汗学. (査読無) 運動時の発汗反応 - 皮内マイクロダイアリシスと発汗に関する研究への応用 -. 16(2), 2009, 58-62
- ⑦ Shibasaki M, (ほか4名、1番目). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (査読有) Plasma hyperosmolality elevates the internal temperature threshold for active thermoregulatory vasodilation during heat stress in humans. 297 (6), 2009, R1706-R1712
- ⑧ Shibasaki M, (ほか5名、1番目). *Br J Dermatol*. (査読有) Botulinum toxin abolishes sweating via impaired sweat gland responsiveness to exogenous acetylcholine. 161(4), 2009, 757-761
- ⑨ Davis SL, Shibasaki M, (ほか8名、2番目). (査読有) *J Burn Care Res*. Sustained impairments in cutaneous vasodilation and sweating in grafted

skin following long term recovery.
30(4), 2009, 675-85

- ⑩ Shibasaki M. (ほか3名、1番目). J Physiol (Lond). (査読有) Neural and non-neural control of skin blood flow during isometric handgrip exercise in the heat stressed human. 587 (9), 2009, 2101-2107
- ⑪ Cui J, Shibasaki M. (ほか3名、2番目). J Appl Physiol. (査読有) Whole body heat stress attenuates baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during post exercise muscle ischemia. 106(4), 2009, 1125-1131

[学会発表] (計5件)

- ① 芝崎学. 暑熱負荷時の Modelflow による心拍出量推定の妥当性. 生気象学会 (東京) 2010年11月6日
- ② 芝崎学. 発汗と皮膚血流の温熱生理学からみた被服衛生学. 第29回被服衛生学部会夏期セミナー. (神戸) 2010年8月27日
- ③ 芝崎学, 井上芳光, 久保博子, 磯田憲生. 高齢者の暑熱負荷時の皮膚血管収縮反応性. 日本家政学会 (広島). 2010年5月30日
- ④ Shibasaki M., Inoue Y, Crandall CG. Attenuated increases in sweat rate but not skin blood flow to increasing doses of methacholine in aged skin. Experimental Biology 2010, 2010. 4. 28, Anaheim.
- ⑤ 芝崎学. 運動時の発汗反応 -皮内マイクロダイアリシスと発汗に関する研究への応用-. 日本発汗学会教育講演. 2009年9月1日. 博多

[図書] (計3件)

- ① 井上芳光・近藤徳彦編、(有)ナップ、体温Ⅱ、2010年、P37-51、P106-116
- ② 宮村実晴編、真興交易(株)医書出版部、運動生理学のニューエビデンス、2010年、P329-336
- ③ 佐藤方彦編、丸善(株)、カラダの百科事典、2009年、P420-424

[その他]

ホームページ等

<http://www.nara-wu.ac.jp/life/health/shibasaki/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

芝崎 学 (SHIBASAKI MANABU)

奈良女子大学・人間文化研究科・准教授

研究者番号：00314526