

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14403

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K01846

研究課題名（和文）運動トレーニングによる血管内皮機能改善効果が熱ストレスへの順応能力に及ぼす影響

研究課題名（英文）Effects of exercise training on the ability to adapt to heat stress by improving vascular endothelial function

研究代表者

平田 久美子（Hirata, Kumiko）

大阪教育大学・教育学部・教授

研究者番号：10382152

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：65歳以上の高齢者において、6000歩/日の歩行運動を8週間続けることにより、高温多湿環境下での運動時の発汗が促進され、体温上昇を抑制するという結果が得られた。歩行運動によるFMDの増加は認めなかったが、被検者をFMDの値によって2群に分けて調査したところ、高血圧や糖尿病などの心血管リスクのないFMDの良好な群の高齢者は、歩行運動を行うことによって、高温多湿環境下における体温上昇を抑制されたが、FMDが比較的低い群の高齢者では、歩行運動による体温上昇抑制効果は認められなかった。また、歩行負荷によって心臓超音波検査で評価した左室拡張機能も改善する傾向が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の熱中症予防は社会的・医学的な緊急課題であり、熱刺激に対する血管反応性の減弱が熱中症の原因の一つと考えられている。本研究は、簡便な歩行運動が発汗を促し体温上昇を抑制することを明らかにしている。さらに、血管内皮機能が良好な高齢者では歩行運動が高温多湿環境での体温上昇を抑制するという結果も得ている。高齢者の血管反応性と熱中症リスクの関係の一端が明らかとなったことにより、FMDを用いた高齢者の熱中症発症リスクの層別化も可能だと考える。本研究の社会的意義は、歩行運動が体温上昇抑制効果を有していることを示した点であり、歩行が可能な全ての高齢者がすぐに熱中症対策を始めることができる可能性を提示した。

研究成果の概要（英文）：In the elderly aged 65 years and over, walking exercise at 6000 steps/day for 8 weeks promoted sweating during exercise in a hot and humid environment, resulting in suppression of body temperature rise. The subject's FMD was almost normal, and no increase in FMD due to walking exercise was observed. Therefore, the subjects were divided into two groups according to their FMD values and investigated. Walking exercise suppressed the increase in body temperature in a hot and humid environment in the elderly with good FMD without cardiovascular risk factors such as hypertension and diabetes. On the other hand, in the elderly with relatively low FMD, no effect of walking exercise on the increase in body temperature was observed. In addition, walking load tended to improve the left ventricular diastolic function evaluated by echocardiography.

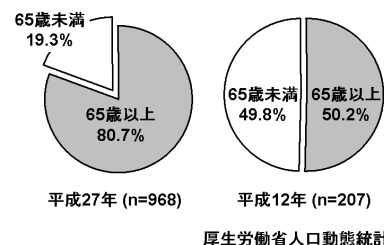
研究分野：循環器内科学

キーワード：熱中症

1. 研究開始当初の背景

高齢者の熱中症予防は社会的・医学的な緊急課題である。高齢者における熱中症発症のリスクとして、活動性の低下が指摘されており、寝たきりでは発症リスクが8倍に上昇する一方、活動性の高い高齢者の発症リスクは低い(相対危険度0.4)。これまでの研究から、血管内皮機能は加齢により低下し、血管弛緩反応が減弱すること、運動の慢性効果は、血管内皮におけるNOの生理活性を増

熱中症関連死における高齢者の割合



加させ、酸化ストレスを軽減することにより、急激な血流増加などの強い生理的ストレスへの適応能力を向上させること、熱ストレスにより熱ショック蛋白質が誘導され、熱ストレスへの順応性を高めることが示されている。こうした、運動による血管内皮機能の改善効果、熱ストレスへの順応性の向上効果を期待して、熱中症の予防法としての高い関心が寄せられている。しかしながら、従来の研究は疫学的研究もしくは若年者を対象とした少数例での検討にとどまっており、運動による血管内皮機能の改善が熱ストレスへの順応性に及ぼす影響は明らかにされていない。FMD(血流依存性血管拡張)は、血管内皮機能の指標として知られている。FMDは、生活習慣病の重症度や、薬物治療や機能性食品による動脈硬化の改善効果判定に広く用いられる有用な指標である。我々の研究グループは血管内皮の研究を継続的に行っている。健常者を対象とした研究では、女性ホルモンの血管内皮機能に及ぼす影響(Hirata K, JACC, 2001)、糖尿病の家族歴と血管内皮機能の関係(Hirata K, Diabetes Care, 2007)、看護師の夜間勤務が血管内皮機能に及ぼす影響(Kubo T, Hirata K, Am J Cardiol. 2011)についての検討を行った。患者を対象とした研究では、メタボリックシンドロームによる内皮機能低下と心血管イベントの関連(Suzuki T, Hirata K, Am Heart J. 2008)についても報告し、高周波ドプラ法による血管内皮機能評価の有用性を、海外の施設と連携しながら明らかにしてきた。

2. 研究の目的

高齢者は血管内皮機能が低下していることが知られており、熱刺激に対する血管反応性の減弱が熱中症の原因の一つと考えられる。運動により血管内皮機能は改善するが、血管内皮機能と熱中症の関係は明らかではない。本研究の目的は、運動トレーニングによる血管内皮機能改善効果が、熱ストレスへの順応能力に及ぼす影響を明らかにし、高齢者の熱中症に対する予防法としての有効性を確立することである。

3. 研究の方法

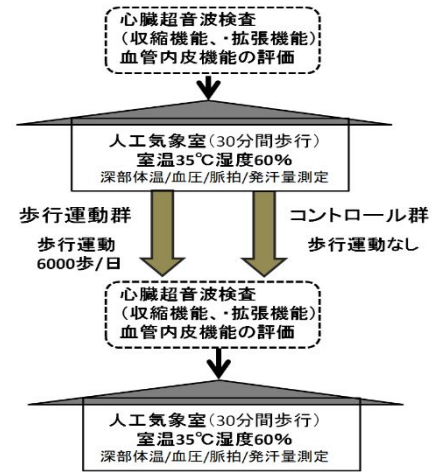
(1)対象：65歳以上の健常者24名

除外基準：血管・心疾患の既往、呼吸機能障害(喘息、慢性肺疾患)、腎機能障害(Cre \geq 2.0)、コントロール不良の高血圧、重症糖尿病、四肢の機能障害、認知機能障害、神経・筋疾患、運動器障害、急性疾患、80歳以上。

(2)方法(右図)：全例を対象に心臓超音波検査において心拍出量 左室拡張機能を計測し、FMDの評価を行った。

続いて、医師による監視の下、室温35度・湿度60%に調整した人工気象室内で深部体温、発

汗量、収縮期/拡張期血圧、脈拍を5分ごとに計測しながら30分間の歩行負荷を行った。被検者を歩行運動群、コントロール群に無作為割り付けし、歩行運動群は日常生活の歩行に加え、歩行運動(6000歩/日)を8週間行った。追加の歩行運動を行わない被検者をコントロール群とした。8週間後に、心臓超音波検査、FMD、および同条件の人工気象室内での歩行負荷を行い、歩行運動による内皮機能改善効果と熱ストレスへの順応能力の関係について調査を行った。



4. 研究成果

全ての被検者において、人工気象室での熱ストレス負荷および歩行運動の8週間の期間に熱中症の発症などの体調の変化は認めなかった。Table 1に被検者の臨床背景を示す。年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症の頻度において歩行運動群とコントロール群に差は認めなかった。また、心臓超音波検査により評価された左室収縮能、拡張能においても同様に差は認めなかった。FMDについても両群間で差は認めなかった。

Table 1. Clinical Characteristics of the subjects

	歩行運動群	コントロール群
n	16	8
age, years	70.8 ± 3.7	71.1 ± 4.3
Male, n	6	5
Hypertension, n(%)	4	2
Diabetes, n(%)	1	0
dyslipidemia, n(%)	3	2
Echocardiography		
LVDd, cm	4.5 ± 0.4	4.4 ± 0.4
LVDs, cm	2.7 ± 0.4	2.7 ± 0.4
LV mass, g/m ²	80 ± 17	79 ± 18
LVEF, %	66 ± 6	65 ± 6
E/A	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2
Dt, ms	215 ± 39	217 ± 41
FMD, %	5.8 ± 0.9	5.9 ± 0.7

LVDd; 左室拡張末期径, LVDs; 左室収縮末期径, LVEF; 左室駆出率, E/A; 左室流入血流拡張早期波/心房収縮波, Dt; E波減衰時間, FMD; 血流依存性血管拡張反応

(1) 8週間の歩行運動が熱ストレス負荷時の体温と発汗量に及ぼす影響

人工気象室における歩行負荷時の体温上昇の抑制効果

外気温の影響を減ずるため、高温多湿に調整された人工気象室入室5分後から歩行負荷を開始した。両群において、歩行負荷終了後も体温は持続的に上昇した。歩行運動前の調査時には両群間で体温に差がなかったが(p=0.47)(Fig 1. 左)、8週間後には、コントロール群は歩行運動群に比して、有意な体温上昇を認めた(歩行負荷終了20分後、歩行運動群 37.8 ± 0.43, コントロール群 38.4 ± 0.21, p=0.010)(Fig 1. 右)。

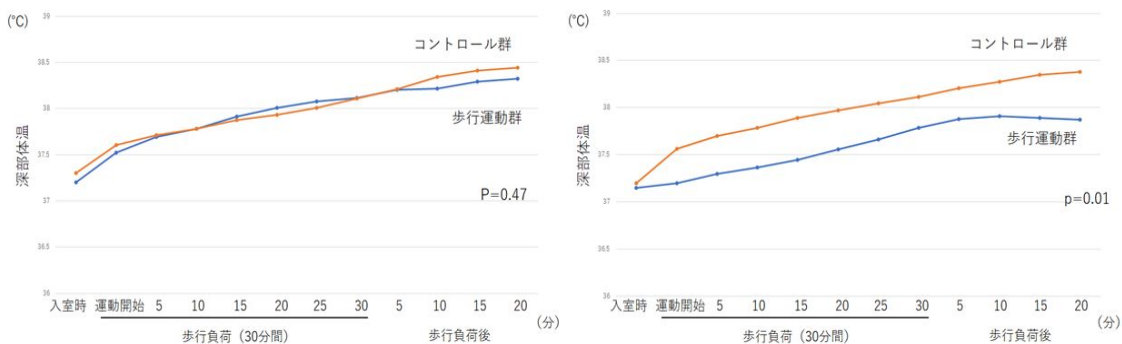


Fig 1. 人工気象室における運動時の体温変化。左図：歩行運動前。右図：8週間の歩行運動後。

人工気象室における歩行負荷時の発汗促進効果

歩行運動前の調査時には両群間で発汗量に差がなかったが(p=0.55)(Fig 2. 左)、8週間後の調査時には、歩行運動群において発汗量は著明に増加していた(運動開始30分後、運動負荷群 0.73 ± 0.26, コントロール群 0.52 ± 0.30mg/分, p=0.01)(Fig 2. 右)。

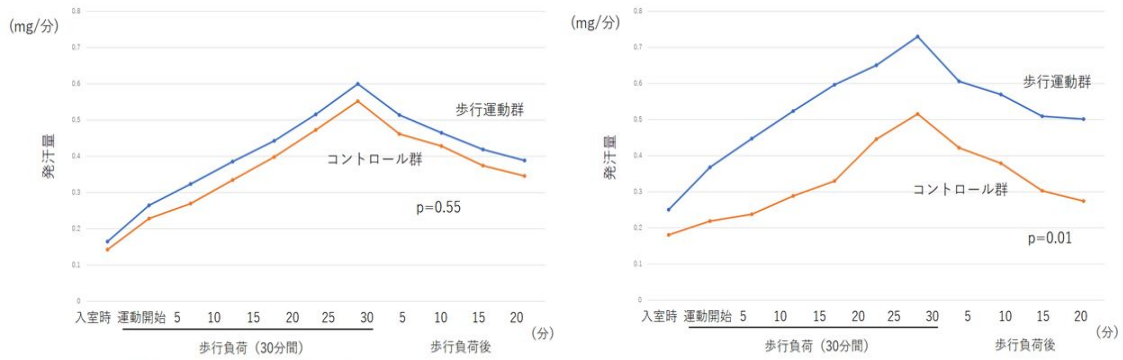


Fig 2. 人工気象室における運動時の発汗量変化。左図：歩行運動前。右図：8週間の歩行運動後。

(2) 歩行運動による FMD への影響 (Fig 3)

歩行運動群の、歩行運動前の FMD は $5.8 \pm 0.9\%$ であった。8 週間の歩行運動後に計測した FMD は $6.2 \pm 1.1\%$ と有意な増加は認めなかった ($p=0.24$)。コントロール群においても同様に FMD の値に変化は認めなかった (調査開始時 $5.9 \pm 0.7\%$, 8 週間後 $5.9 \pm 0.6\%$)。

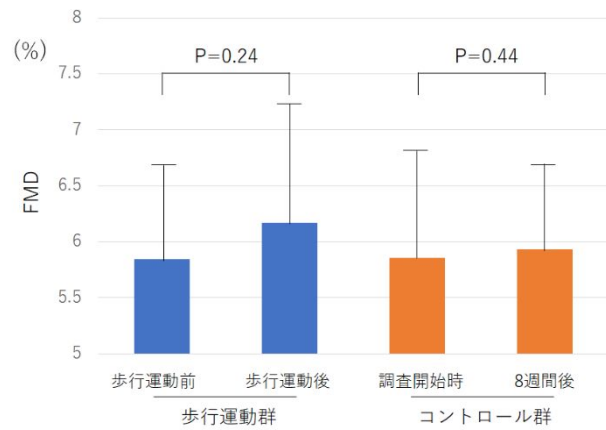


Fig 3. 歩行運動がFMDに与える影響

(3) FMD と熱ストレスに対する順応力の関係

多施設共同研究 FMD-J 研究では、 $FMD < 4.0\%$ を血管内皮機能障害と定義しており、心血管イベントのリスクが高いと考えられる。本研究は、健全な高齢者を対象としているため、被検者全体の平均 FMD 値は $5.8 \pm 0.8\%$ と比較的良好な値であり、 $FMD < 4.0\%$ の被検者は高血圧と糖尿病を有する 1 人のみであった。このため、FMD の中央値である 5.9 を基準として、被検者を $FMD \geq 5.9\%$ (8 名) と $FMD < 5.9\%$ (8 名) の 2 群に分け、熱ストレスに対する順応力を調査した。

8 週間の運動負荷後に、 $FMD \geq 5.9\%$ の患者群では、歩行負荷前に比べて体温上昇の抑制が認められた。(歩行負荷終了 20 分後、歩行運動前 38.4 ± 0.1 , 歩行運動後 37.8 ± 0.5 , $p=0.001$) (Fig 4. 左)。一方、 $FMD < 5.9\%$ の患者群では有意な体温上昇の抑制効果は認められなかった(歩行負荷終了 20 分後、歩行運動前 38.3 ± 0.3 , 歩行運動後 37.9 ± 0.4 , $p=0.080$) (Fig 4. 右)。

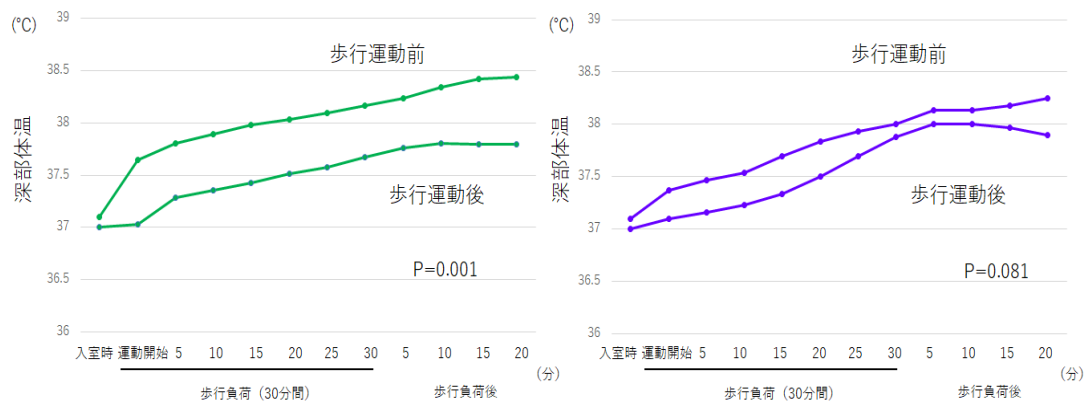


Fig 4. 高温多湿環境下における運動時の体温上昇とFMDの関係。左図： $FMD \geq 5.9\%$ の被検者群。右図： $FMD < 5.9\%$ の被検者群。

(4)歩行運動による心機能への影響

8週間の歩行運動後、心臓超音波検査を行い、歩行運動による左室収縮能、拡張能への影響を調査した。

左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室重量、左室駆出率について、歩行運動群、コントロール群の両群において差を認めなかった。左室拡張能指標である E/A については、歩行運動前は 0.9 ± 0.2 、歩行運動後は 0.9 ± 0.3 であり、有意な変化は認めなかった ($p=0.42$)。コントロール群においても同様に差を認めなかった ($p=0.46$)。Dt については、歩行運動群で歩行運動前 $215 \pm 39\text{ms}$ 、歩行運動後 $208 \pm 41\text{ms}$ と短縮する傾向があった ($p=0.08$)。コントロール群においては有意な変化は認めなかった。

結果のまとめ

高齢者において、6000 歩/日の歩行運動は高温多湿環境下での運動時の発汗を促し、体温上昇を抑制するという結果が得られた。歩行運動による FMD の増加は認めなかったが、高血圧や糖尿病などの心血管リスクのない FMD の良好な高齢者において、歩行運動を行うことによって、高温多湿環境下における運動による体温上昇を抑制できる可能性がある。

Study limitations

Covid-19 の蔓延で高齢の被検者の協力が得られにくい状況が続いたこと、病院への立ち入り制限が 2023 年 5 月まで続いたことから、当初予定していた病院における有酸素運動トレーニングを中止し、自宅で簡便に行える歩行負荷へと変更した。このため、それぞれの運動能力や経験値にばらつきがあるにもかかわらず、被検者全員が一定の歩行運動負荷を行うこととなった。被検者によっては負荷が不十分であった可能性があったが、8 週間、一日 6000 歩の歩行であっても、体温上昇の抑制効果が得られていた。また、高温多湿環境下で運動負荷検査を行うという研究の性格上、健常者を対象としたため、熱中症のハイリスク群である高血圧や糖尿病などの持病を抱えた高齢者が被検者にほとんど含まれなかった。今後は、さまざまな背景を有する多くの高齢者を対象に、研究を行う必要がある。

追記

Covid-19 の影響で高齢被検者の enrollment に時間がかかったこと、健常者の病院への立ち入り制限のため超音波検査に時間を要したことから、期間内での論文掲載ができませんでした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平田久美子
2. 発表標題 超音波検査と心疾患
3. 学会等名 粋心会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田久美子
2. 発表標題 研究紹介
3. 学会等名 Tokyo Heart Lab（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------