

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：25406

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11337

研究課題名（和文）時刻に着目した熱中症予防法の検討：性差の影響

研究課題名（英文）Effects of sex difference and menstrual cycle phase on cerebrovascular responses during hyperthermia

研究代表者

辻 文 (Tsuji, Bun)

県立広島大学・大学教育実践センター・准教授

研究者番号：40707212

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：暑熱環境下において体温が上昇すると、高体温誘因の過換気反応が見られる。この過換気によって動脈血中二酸化炭素分圧(PaCO<sub>2</sub>)が低下し、脳血管収縮による脳血流の低下が起こり、これが熱中症の一因となる。本研究は、女性を対象として、時刻および性周期の違いが体温上昇時の二酸化炭素に対する脳血流反応に及ぼす影響を検討した。その結果、1)女性においては男性と異なり、安静加温時における二酸化炭素に対する脳血流反応は時刻の影響を受けないこと、2)安静加温時のPaCO<sub>2</sub>低下に対する脳血管の収縮反応は性周期（卵胞期および黄体期）の影響を受けることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、体温上昇時に起こる過換気とそれに付随する脳血流の低下が熱中症の一因であることが示唆されているが、これらの反応に及ぼす性差や性周期の影響は不明であった。本研究の結果、女性を対象に卵胞期と黄体期を比較した場合、二酸化炭素に対する脳血管収縮反応は、安静加温時に黄体期で増加する（脳血流低下が起こりやすい）ことが明らかになった。この結果は、高体温時の脳血流低下については熱中症予防において性周期を考慮する重要性を示唆し、暑熱環境下における安全確保とその具体策を提示する上で重要な基礎的知見になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Hyperthermia leads to increases in minute ventilation, resulting in hypocapnia and cerebral hypoperfusion. This study examined the effect of menstrual cycle phase on cerebrovascular responsiveness to changes in end-tidal CO<sub>2</sub> during passive heating and exercise in the heat. We showed that cerebral vasoconstriction response to CO<sub>2</sub> increases in the luteal phase than the follicular phase during passive heating but not during exercise in the heat.

研究分野：運動生理学

キーワード：高体温 過換気 熱中症 脳虚血 性周期 性差

## 1. 研究開始当初の背景

近年、気温の上昇に伴って熱中症による搬送者数は増加傾向にある（総務省）。熱中症の要因としては、一般的に体温の上昇、脱水や循環調節の不全などが知られているが、これらに加えて、近年、体温上昇時に起こる換気亢進反応（過換気）が関与している可能性が示唆されている。実際に、病院に運ばれた熱中症患者 233 名のうち 33%もの者が過換気の反応を示していたことが報告されている（Mustafa *et al.* 1983）。この温熱性の過換気により動脈血中  $\text{CO}_2$  分圧が低下し（低二酸化炭素症）、脳血管収縮による脳血流量の低下とそれに付随する脳温上昇や中枢性疲労が起こることが報告されており、これらが熱中症や運動パフォーマンス低下の一因であることが示唆されている（Nybo *et al.* 2001, 2002; Ross *et al.* 2012）。しかし、この体温上昇に伴う過換気および脳血流低下反応の特性については十分に明らかではない。

動脈血中  $\text{CO}_2$  分圧の低下/上昇は、脳血管の収縮/拡張を引き起こすなど脳循環に大きく関わっていることから、脳血流の調節メカニズムを調べるために、実験的に動脈血中  $\text{CO}_2$  分圧を変化させた場合の脳血流の応答性が評価されている。近年、申請者らは、健康男性を対象とした安静加温時において、早朝よりも夕方では血中  $\text{CO}_2$  分圧上昇（高  $\text{CO}_2$  吸入）に対する脳血管の拡張反応が低下する（脳血流が増えにくい）ことを明らかにした。しかし、性差に関係なく、女性においても体温上昇時の  $\text{CO}_2$  に対する脳血流応答性が時刻の影響を受けるのは不明である。常体温時における脳の自己調節機能といった脳血流の調節メカニズムは男性と女性で異なることから（Favre & Serrador 2019）、性差に関係なく時刻の影響がみられるのかどうか検討することは極めて重要である。

加えて、エストロゲンは脳血管の拡張作用を有することが報告されていることから、性周期の違いが体温上昇時の脳血流応答に影響を及ぼす可能性が考えられる。例えば、安静時（常体温）において、息止めに伴う  $\text{CO}_2$  上昇時の脳血流反応（脳血管拡張反応）は、閉経前女性よりも閉経後の女性で有意に低下することが報告されている（Matteis *et al.* 1998）。しかし、若年女性における性周期の違いが、安静加温時および暑熱下運動時の  $\text{CO}_2$  に対する脳血流応答性に影響を及ぼすのかは不明である。

## 2. 研究の目的

以上のことから本研究では、女性を対象として、i) 安静加温時の  $\text{CO}_2$  に対する脳血流応答に及ぼす時刻の影響【課題 1】、ii) 安静加温時の  $\text{CO}_2$  に対する脳血流応答に及ぼす性周期（卵胞期および黄体期）の影響【課題 2】および iii) 暑熱下運動時の  $\text{CO}_2$  に対する脳血流応答に及ぼす性周期の影響【課題 3】を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

課題 1 では、健康な若年成人女性を対象に（9 名：卵胞期 5 名、黄体期 4 名）、常温環境下（室温  $26^\circ\text{C}$ 、湿度 50%）において、早朝および夕方の 2 条件下で、安静状態において深部体温を  $1^\circ\text{C}$  上昇させた。この安静加温の前後で、5 分間の高  $\text{CO}_2$ （5% $\text{CO}_2$ ）吸入および 5 分間の過換気を行った。過換気および高  $\text{CO}_2$  吸入によって呼気終末  $\text{CO}_2$  分圧（ $\text{PETCO}_2$  :  $\text{PaCO}_2$  の指標）を低下および上昇させ、その際の脳血流反応を評価した。測定項目は、舌下温（深部体温の指標）、皮膚温 4 部位、呼気ガス、心拍数、動脈血圧、皮膚血流量（レーザードップラー法）、中大脳動脈血流速度（脳血流量の指標、経頭蓋超音波ドップラー法）、動脈血酸素飽和度、体重であった。

課題 2 では、性周期の影響を調べるために、健康な若年成人女性 19 名を対象として、卵胞期群（9 名）と黄体期群（10 名）に分けて実験を実施した。課題 1 と同様の方法で、早朝および夕方に安静加温を行い、その前後で  $\text{CO}_2$  に対する脳血管の応答性を評価した。

課題 3 では、健康な若年成人女性を対象として、卵胞期および黄体期の 2 条件下において、暑熱環境下（室温  $37^\circ\text{C}$ 、湿度 40%）で中強度負荷（最高酸素摂取量の 50%）の一定負荷自転車運動を約 55 分間実施した。運動 5 分目と 45 分目に、1) 2%の高  $\text{CO}_2$  吸入、2) 3%の高  $\text{CO}_2$  吸入、3) 過換気（運動時の換気量の 1.5 倍）をそれぞれ行い、 $\text{PETCO}_2$  を上昇または低下させた。

## 4. 研究成果

課題 1 において、 $\text{PETCO}_2$  と中大脳動脈血流速度の関係における回帰直線の傾き（ $\text{CO}_2$  に対する脳血流の応答性）を検討したところ、過換気による  $\text{PETCO}_2$  低下時の傾きは、加温前と加温後（深部体温上昇時）ともに、早朝と夕方では違いはみられなかった。また、高  $\text{CO}_2$  吸入による  $\text{PETCO}_2$  上昇時の傾きに、有意な時刻の影響はみられなかった（図 1）。以上の結果から、女性においては男性と異なり、安静加温時の二酸化炭素に対する脳血管の拡張反応に顕著な時刻の影響はみられないことが示唆された。

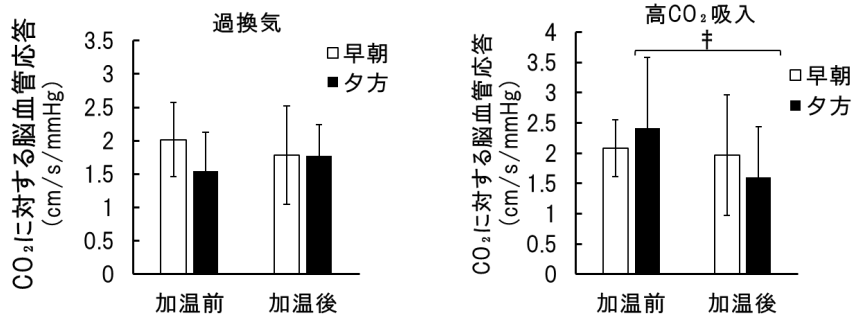


図1. 過換気 (左) および高 CO<sub>2</sub> 吸入時 (右) における CO<sub>2</sub> に対する脳血管応答性  
‡: 夕方条件における加温前後での差 ( $P < 0.05$ )

課題2において、体温上昇時における PETCO<sub>2</sub> と脳血管コンダクタンス (中大脳動脈血流速度/血圧) の関係における回帰直線の傾き (CO<sub>2</sub> に対する脳血流の応答性) を検討した。その結果、過換気による PETCO<sub>2</sub> 低下時の傾きは、時刻の影響はみられなかったが、性周期の有意な影響が認められた。中でも、早朝において傾きが卵胞期よりも黄体期で増加を示した。一方、高 CO<sub>2</sub> 吸入による PETCO<sub>2</sub> 上昇時の傾きに、時刻および性周期の影響はみられなかった (図2)。以上の結果から、体温上昇時における PaCO<sub>2</sub> 低下に対する脳血管の収縮反応は、性周期の影響を受けることが示唆された。

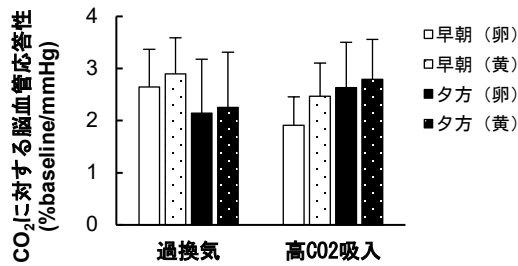


図2. 体温上昇時の CO<sub>2</sub> 変化に対する脳血管応答性 (卵: 卵胞期、黄: 黄体期)

課題3において、過換気による PETCO<sub>2</sub> 低下時の傾き (脳血管の収縮反応) に性周期の影響はみられなかった。一方、高 CO<sub>2</sub> 吸入による PETCO<sub>2</sub> 上昇時の傾き (脳血管の拡張反応) は、性周期の有意な影響が認められ、卵胞期よりも黄体期で増加した (図3)。以上の結果から、暑熱下運動時における PaCO<sub>2</sub> 上昇に対する脳血管の拡張反応は、性周期の影響を受けることが示唆された。

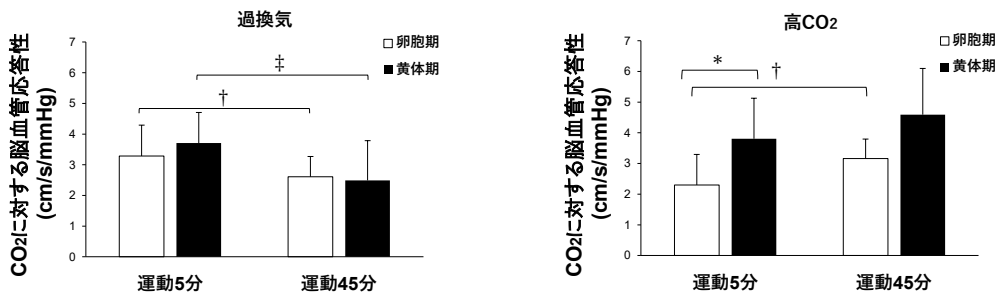


図3. 暑熱下運動時における過換気 (左) および高 CO<sub>2</sub> 吸入時 (右) の CO<sub>2</sub> に対する脳血管応答性  
\*: 卵胞期 vs 黄体期 ( $P < 0.05$ )、†: 卵胞期における運動5分目との差 ( $P < 0.05$ )、‡: 黄体期における運動5分目との差 ( $P < 0.05$ )

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------