

Effects of hyperoxia on thermoregulatory responses during body heating in humans

山下, 和章

<https://doi.org/10.15017/458560>

出版情報 : Kyushu Institute of Design, 2003, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

第二章

高濃度酸素環境下における下腿温浴時の
体温調節反応特性の検討

2.1. はじめに

これまでに、高圧環境における体温調節反応の特性に関しては多くの研究が行なわれてきた(Raymond et al. 1975; Piantadosi and Thalmann, 1980; Wilcock and Flook, 1980; Konda et al. 1982; Vroman et al. 1985; Flook, 1987; Burnet et al. 1990; Burnet et al. 1992)。これらの研究では、圧力の上昇による大気の密度や対流熱伝導率の変化に伴なうヒトと環境との間の伝熱特性を検討することが主な目的とされている。また、高圧環境では窒素による麻酔効果(坂本, 1988)を回避するために、通常の空気の代替としてヘリウムと酸素の混合ガスを用いることが多い。ここで 30 気圧の環境を想定した場合、ヘリウムと酸素の混合ガスを用いた高圧環境では通常の空気を用いた場合と比べて、対流熱伝達率が約 12 倍に相当することが報告されている(Nishi and Gagge, 1977)。従って、このような特殊な混合ガスの熱伝達特性も、高圧環境における体温調節反応に関する研究の需要を高めた要因になったと考えられる。このように、高圧環境での hyperoxia における体温調節反応特性に関する文献は多く存在するが、これらの先行研究では、上記のように高圧環境における対流や蒸散といった外的要因による体温調節反応への影響について着目されており、hyperoxia そのものによる生体への影響についてはほとんど言及されていない。その理由としては、高圧環境実験の結果では、体温調節反応の結果に対する圧力の影響と hyperoxia の影響を切り離して考察を行なうことが困難であるためと考えられる。従って、常圧下の hyperoxia における体温調節反応特性について考慮する場合には、これらの高圧環境曝露実験の成果を直接的に参考資料として用いることはできない。

第一章では、純酸素ガス吸入による生理的影響についての報告例を挙げたが、hyperoxia による体温調節反応への影響に関する研究は極めて稀であり、特に皮膚血流量への影響に関する研究例は今のところ見当たらない。また、第一章においては、hyperoxia における特異的生理反応が末梢血管の収縮に由来する可能性が示唆され、さらに hyperoxia による血管収縮を引き起こすメカニズムとして、hyperoxia において多量発生した O₂⁻と血管拡張物質である NO が反応することで生じる NO の不活性化に伴なう二次的反応であるという仮説に注目した。また、hyperoxia における特異的生理反応と NO 合成酵素の阻害薬を投与した際に見られる生理反応に多くの共通点が見られることも、この仮説を裏付ける結果であると考えられた。一方で、NO 合成酵素の阻害によって、身体加温時の皮膚血管伝導率が減少することが最近になって明らかになっている(Kellogg et al. 1998; Shastry et al. 1998; Kellogg et al. 1999; Shastry et al. 2000; Wilkins et al. 2003)。従って、

hyperoxia によって皮膚血管拡張の抑制効果が生じる可能性が考えられる。また、皮膚血管拡張の抑制は対流による放熱を減少させ、皮膚血管網への血液の輸送を減少させるため、hyperoxia による皮膚血管拡張の抑制に伴って、その他の体温調節反応に対しても何らかの影響が表れる可能性が考えられる。ただし、常圧下の hyperoxia における体温調節反応特性に関する先行例はほとんど見当たらないため、これに関する研究資料は非常に少ない。

以上から、本章では hyperoxia による体温調節反応への影響に関する基礎的な研究資料を得ることを目的とし、特に皮膚血流量の抑制効果に着目して、常圧下の高濃度酸素環境における身体加温時の体温調節反応特性について検討を行なった。

2.2. 方法

2.2.1. 被験者

被験者は健康な男子学生 8 名(年齢: 23.5 ± 1.5 歳, BMI: 22.3 ± 3.0)であった。すべての被験者には、事前に実験の目的と進行、および起こり得る危険性について十分な説明を行なった上で、実験参加の承諾を得た。なお、被験者は実験前日の激しい運動と、実験開始前 2 時間の飲食、喫煙を禁止された。

2.2.2. 測定項目

測定項目は、直腸温(Tre), 皮膚温 7 点(前額, 胸部, 背中, 前腕, 手背, 大腿, 足背), 皮膚血流量の指標としてレーザードップラー血流計(laser Doppler flowmeter; LDF)(FLO-C1, omega flow)(背中, 前腕), 前腕血流量(FBF), 局所発汗量(背中, 前腕), 総発汗量, 心拍数(HR), および呼気ガス分析であった。Tre は、肛門内 12cm の深さまで挿入されたプローブによって測定された。皮膚温は、測定部位にサーミスタを貼り付けることで得た。Tre と皮膚温のデータは携帯型のデータロガ(LT-8A, Gram)に毎秒記録され、実験終了後にパーソナルコンピュータにデータを転送した後にテキストファイルへの変換処理を行ない、60 個ごとにデータを平均化することで 1 分ごとのデータを算出した。平均皮膚温(Tsk)は Shibasaki et al. (1997) の方法に従い、次式によって算出した。

$$Tsk = (7 \times T_{\text{前額}} + 18 \times T_{\text{胸部}} + 17 \times T_{\text{背中}} + 15 \times T_{\text{前腕}} + 5 \times T_{\text{手背}} + 25 \times T_{\text{大腿}} + 13 \times T_{\text{足背}}) / 100$$

※ $T_{\text{前額}}$ は前額部の皮膚温を表す

LDF は測定部位にプローブを有孔両面テープで貼り付けて測定を行なった。FBF は静脈圧迫式のプレチスマグラフィ(EC-5R, Horkkanson)によって測定し、前腕の径よりも 1~2cm 短いストレインゲージを前腕部に巻きつけて、上腕部に装着したカフを 60mmHg で圧迫することで測定を行なった。局所発汗量の測定には換気カプセル式の連続蒸散測定装置(AMU-100II, K&S)を用いた。総発汗量は、実験前後の体重差を誤差 ± 1 g の精密体重計(ID2, Mettler Instruments)で測定することによって算出した。呼気ガス分析には、breath-by-breath 法で連続的な測定が可能なガスアナライザ(AE-300S, ミナト医科学)を

用いた。呼気ガス分析によって測定された項目は、分時換気量(V_E)、酸素摂取量(VO_2)、二酸化炭素排出量(VCO_2)、呼吸数(RR)、吸氣中平均二酸化炭素濃度($FICO_2$)であった。HR は携帯型のテレメータ(ST-19, フクダ電子)を被験者に装着し、心電計(DS-502, フクダ電子)と AE-300S を接続することで、AE-300S によって一呼吸ごとの値が算出された。FLO-C1, EC-5R, AMU-100II, および AE-300S のアナログ出力信号は、12bit の AD 変換器(ADM-5298BPC, Micro science)を介してデジタル化され、パソコン用コンピュータ(PC-286VF, EPSON)に 20Hz のサンプリング周波数で記録された。

2.2.3. 実験手順

実験には、本学の環境適応研究実験施設の実験室 No.1 を使用した。実験室 No.1 は、常圧下で酸素濃度のみを変化させることができ可能な人工気候室である。すべての実験を通して、人工気候室内の環境温と相対湿度はそれぞれ 25°C と 50% に保たれた。

実験条件は、通常の空気(control), 高濃度酸素環境として酸素濃度が 25%(25%O₂) と 30%(30%O₂) の条件を設定した。すべての実験は被験者に対するシングルブラインドテストで行ない、条件の呈示はランダムな順序で行なわれた。また、被験者の暑熱順化を避けるために、実験間に最低でも 2 日の間隔を設けた。本実験は、2002 年の 2 月に行なわれ、各被験者における実験開始時間を統一して行なわれた。

被験者は、直腸プローブを装着して短パンのみに着替えてから人工気候室内に入室した。人工気候室入室後は、被験者は椅座位で安静状態を保ち、験者が各種の測定センサを被験者に取りつけた。その後、験者が皮膚温と T_{re} の安定を確認した時点で実験データの記録を開始した。安静時のデータ取得のために、被験者はその後も 10 分間は安静状態を続け、その後の 60 分間は 42°C に保たれたお湯に両下腿を浸した(下腿温浴)。呼気ガスの分析のために、被験者は実験開始から 5 分ごとに 2 分間ガスマスクを装着した。

2.2.4. 統計処理

すべての統計処理には、Statistica for Windows Ver.5.1J(Statsoft Inc.)を用いた。連続的に測定されたデータについては、2 分ごとのデータを用いて反復測定の分散分析(repeated-measures analysis of variance)による解析を行なった。体重減少量は一元配置の分散分析によって解析した。また、多重比較には Fisher の方法を用いた。統計的有意差の判定に

については、危険率が 5%以下の場合を有意であると判断した。すべてのデータは平均値±標準偏差で示した。

2.3. 結果

図 1 に Tsk の経時変化を示す。分散分析の結果、Tsk に時間の有意な主効果($F(34, 238)=12.12, p<0.001$)、および条件と時間の有意な交互作用が認められた($F(68, 476)=1.48, p<0.05$)。control の Tsk は発汗開始後にやや上昇する傾向を示したが、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ の Tsk はほぼ一定の値を示した。図 2 に Tre の経時変化を示す。分散分析の結果、Tre に時間の有意な主効果($F(34, 238)=98.51, p<0.001$)、および条件と時間の有意な交互作用が認められた($F(68, 476)=2.28, p<0.001$)。下腿温浴前において、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ の Tre は control よりもやや高い値を示した。また、すべての条件において Tre は下腿温浴後に急激な上昇を示したが、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ における Tre の上昇は control に比べて緩やかであった。図 3 に背中と前腕部の LDF、および局所発汗量の経時変化を示す。分散分析の結果、前腕部の LDF において条件と時間の有意な交互作用が認められ($F(68, 476)=1.54, p<0.01$)、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ では、control に比べて前腕部 LDF の上昇が小さい傾向が認められた。図 4 に FBF の経時変化を示す。分散分析の結果、条件と時間の有意な交互作用は認められなかった。図 5 に HR の経時変化を示す。分散分析の結果、条件と時間の有意な交互作用は認められなかった。また、各条件における体重減少量は、 $270.3 \pm 65.8\text{g}(\text{control})$ 、 $252.4 \pm 56.2\text{g}(25\%O_2)$ 、 $259.0 \pm 59.5\text{g}(30\%O_2)$ であり、条件間の有意な差は認められなかった。表 2 に呼気ガス分析の結果を示す。呼気ガス分析の結果については、いずれの項目に対しても条件間の有意な差は認められなかった。

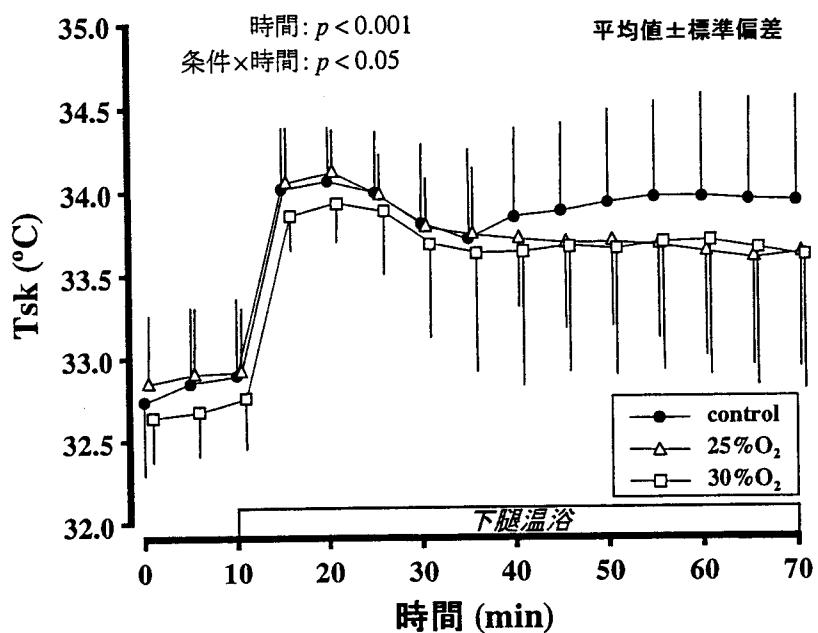


図 1 平均皮膚温(Tsk)の経時変化

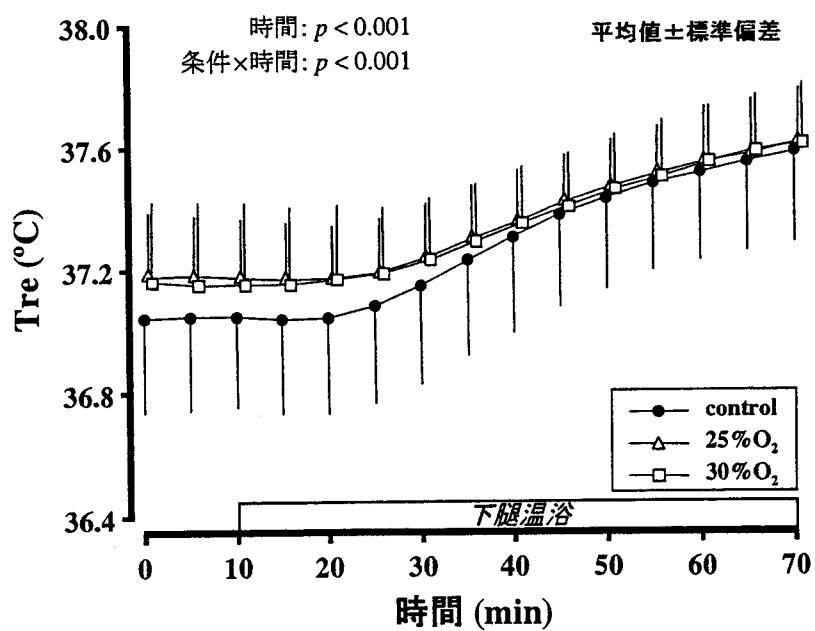


図 2 直腸温(Tre)の経時変化

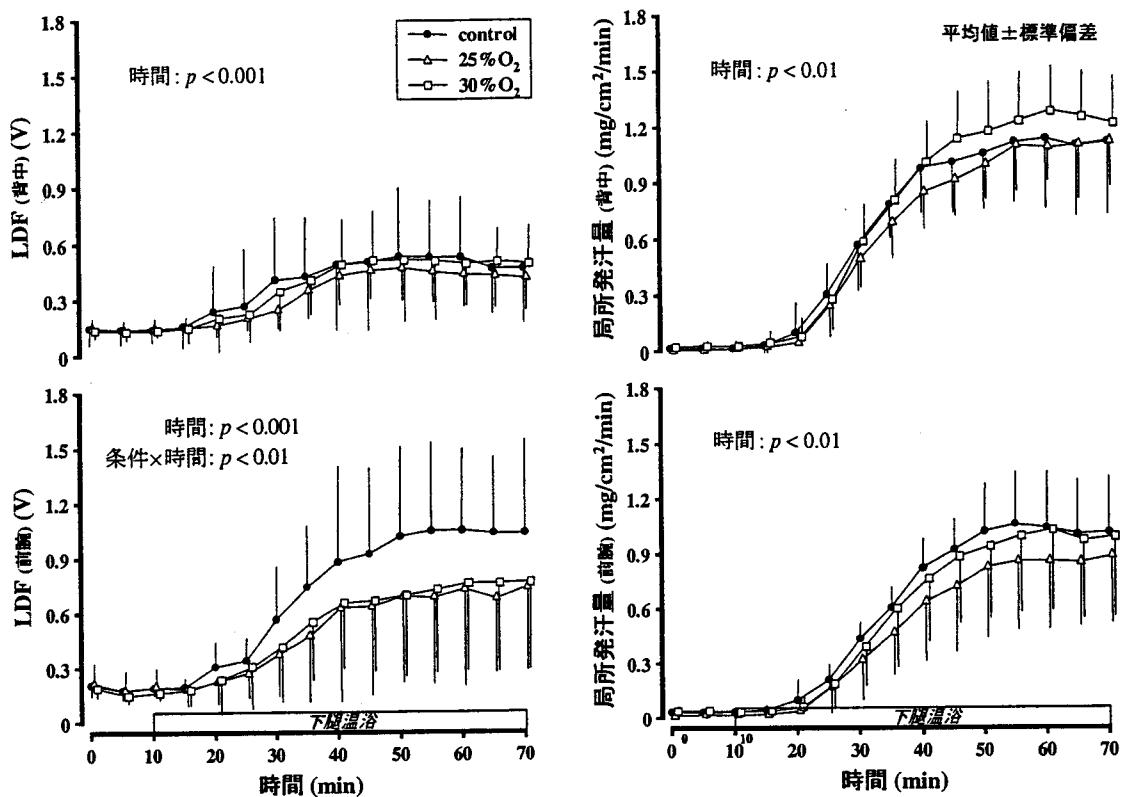


図3 背中と前腕部におけるLDF、および局所発汗量の経時変化

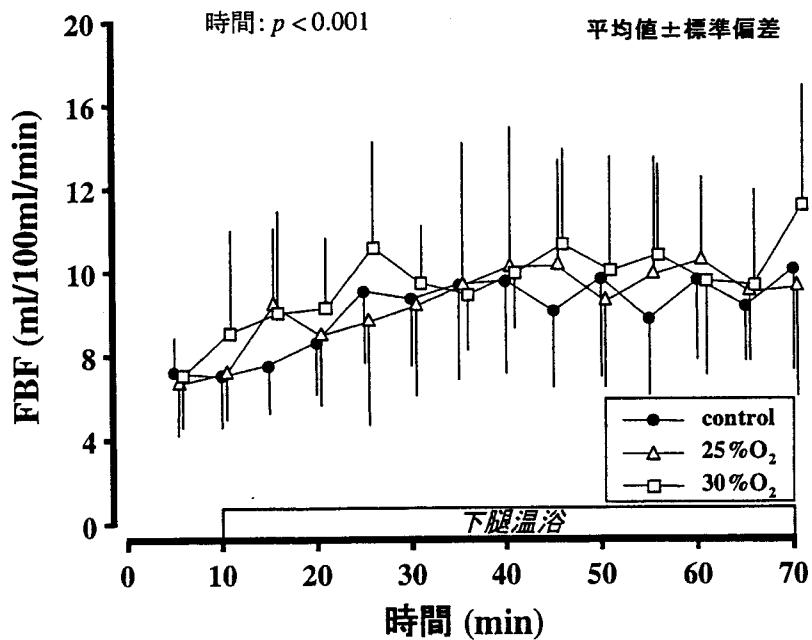


図4 前腕血流量(FBF)の経時変化

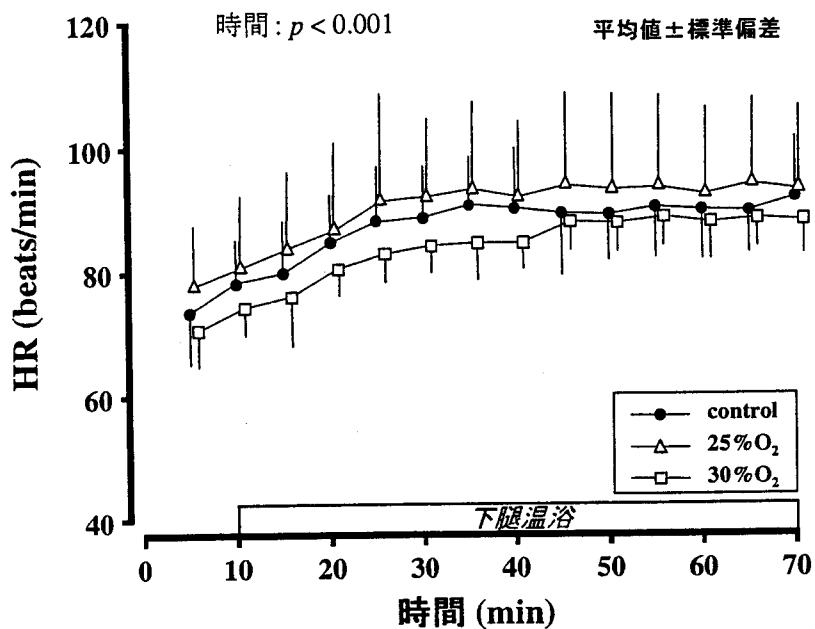


図 5 心拍数(HR)の経時変化

表 2 呼気ガス分析結果

	V _E (l/min)	VO ₂ (ml/min)	VCO ₂ (ml/min)	RR (rates/min)	平均値±標準偏差
control	9.95±2.74	243.0±50.8	201.9±74.5	18.25±4.48	0.27±0.09
25% O ₂	10.99±1.34	262.1±42.4	220.7±36.5	19.02±6.16	0.30±0.09
30% O ₂	8.67±2.54	211.6±80.8	169.9±81.1	18.00±5.06	0.30±0.06

2.4. 考察

本章では、hyperoxia による体温調節反応への影響に関する基礎的な研究資料を得ることを目的として、常圧下の高濃度酸素環境下における身体加温時の体温調節反応特性について検討を行なった。

実験の結果、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ の Tsk は control に比べて有意に低下した(図 1)。また、下腿温浴開始後の前腕部 LDFにおいても、 $25\%O_2$ と $30\%O_2$ では control に比べて下腿温浴後の上昇が有意に低い結果が得られた(図 3)。これらは、高濃度酸素環境における皮膚血管拡張の抑制効果を反映した結果であると考えられる。また、局所発汗量や体重減少量には条件間の有意な差は認められなかったため、蒸散による放熱量に条件間の違いはなかったと考えられた。hyperoxia による発汗量への影響についてはいくつかの先行研究がある。Dikshit et al. (1980)は $57^{\circ}C$ の環境においては、通常の空気を吸入した場合と純酸素ガスを吸入した場合では全身発汗量に違いが無かったことを報告した。一方で、Iyer et al. (1983)は、Dikshit et al. (1980)と同じ環境条件において、純酸素ガス吸入によって全身発汗量には影響はなかったが、前腕発汗量が有意に上昇したことを報告している。こうした結果の違いは、発汗状態の違いに起因するのかもしれない。汗の生成は Na,K-ATPase 活性による汗腺内腔への能動的なナトリウムイオン輸送に伴って生じる浸透圧変化によって行なわれるが、この機構に対して解糖系のエネルギーも寄与することが知られている(嵯峨, 2002)。このため、汗中には血液中の乳酸濃度とは独立して変化する乳酸成分が含まれる(Fellmann et al. 1983; Green et al. 2000)。Hubberd and Weiner (1969)は、環境温が $28.5 \pm 1.5^{\circ}C$ で酸素濃度が 10.5% に制御された 2 気圧の高压環境下で下腿温浴(湯温: $43.5 \pm 1.5^{\circ}C$)を行なった際の発汗反応について検討している。その結果、発汗中の前腕部を阻血すると前腕部の発汗量が漸減し、汗中の乳酸値が有意に上昇した。この結果は、阻血に伴なう血中酸素分压の低下によって、汗の生成に関わる解糖系エネルギー消費の需要が増加したことを示唆している。さらに、Hubberd and Weiner (1969)の実験で、前腕部を阻血している間に被験者に純酸素ガスを吸入させると、前腕部の発汗量が増大し、汗の乳酸濃度が有意に減少した。この結果は、純酸素ガス吸入に伴なう血中酸素分压の上昇に伴って汗の生成量が増大し、それに関わる解糖系のエネルギー消費の需要は低下したことを示唆していると考えられる。これらの結果から考慮すると、汗腺周辺の血中酸素分压が低下した場合、ナトリウムイオンの能動輸送に関わる解糖系のエネルギー消費の需要が高まるが、汗の生成効率自体は低下するものと思われる。ここで、Iyer et

al. (1983)の結果に再び目を向けると、彼らの実験においては、環境温が 57°C の暑熱環境下で純酸素ガスを吸入する条件では前腕発汗量の増加が認められたが、通常空気の条件では汗中の乳酸濃度が有意に高い結果が示されている。従って、Iyer et al. (1983)の実験では、汗の生成に必要とされる酸素の需要量が極めて高かったため、通常空気の条件では酸素の供給量不足に伴って解糖系のエネルギー消費が促進したものと推察される。さらに、純酸素ガスを吸入することによってそれが補償され、汗の生成に関わる解糖系エネルギー消費量が低下して、前腕部の発汗量が増大したと考えられる。実際に、Iyer et al. (1983)の実験では暑熱環境への曝露時間が 50 分であったにも関わらず、全身発汗量は 531±145g(通常空気条件)と 543±143g(純酸素ガス吸入条件)であり、本研究における体重減少量の 2 倍以上の量であった。以上から、汗腺への酸素供給が不足した場合には発汗量が減少し、hyperoxia によってそれが補償される可能性が考えられたが、本実験では被験者は軽度の発汗状態であったために、汗腺の酸素供給不足は起こらなかつたものと推察され、これによって発汗量に対して hyperoxia による影響が見られなかつたものと考えられる。また、Hubberd and Weiner (1969)の実験において、前腕部の阻血を行なわなかつた場合には発汗量や汗中の乳酸値に対して純酸素ガス吸入による影響が見られなかつたことが報告されており、これは、軽度の発汗反応に対しては hyperoxia の影響が現れないという先の考察を支持する結果である。

25%O₂ と 30%O₂ における Tre は、下腿温浴前において control よりもやや高い傾向を示し、下腿温浴後には control に比べて低い上昇を示した(図 2)。まず、25%O₂ と 30%O₂ における Tre の初期値の上昇については、末梢部の血管収縮に伴なう身体中心部の血液量が増加したことが起因した結果であると解釈することができる。残念ながら、本研究では血圧の測定を行なっていなかつたため、末梢血管抵抗を算出していないが、常圧下での純酸素ガス吸入に伴なう末梢血管抵抗の上昇(Andersen and Hillestad, 1970; Reich et al. 1970; Crawford et al. 1997; Milone et al. 1999; Mak et al. 2002)の報告例は多く存在し、これらは先の見解を支持する結果であると考えられる。一方で、下腿温浴時の Tre の上昇が抑制されたことについては、温浴を行なった下腿部の血流量が hyperoxia によって減少したために、身体への熱流入量が抑制された可能性が考えられる。また、hyperoxia による全身性の血管収縮効果や皮膚血管拡張の抑制によって、身体末梢部への血液輸送に抑制がかかつたことも考えられる。従って、25%O₂ と 30%O₂ における Tre の低い上昇率は、これらの受熱と放熱、および血液分布のバランスが変化したことによる結果であると考えられる。しかしながら、このバランスがどのように変化したかについては本実験

のデータでは明らかにすることはできないため、これは推測の域を超えない。ただし、高濃度酸素環境への曝露によって下腿温浴に伴なう T_{re} の変化に影響が表れたことは、非常に興味深い結果である。

本研究では、多くの先行研究で報告されている hyperoxia における FBF の減少や HR の低下を認めることができなかった(図 4, 図 5)。FBF に条件間の差が見られなかつたことについては、ひとつは、今回の実験では測定手法の不備、すなわち FBF 測定時に手首を阻血していなかつたことが原因として考えられる。一般的に、FBF を測定する際には手首の阻血を行なうが、これは手首よりも先の部分における血流量の変化による FBF の測定値への影響を防ぐためである。特に、本実験のような体温上昇を伴なう場合は、動静脈吻合(arteriovenous anastomoses: AVA)が拡張して手背部や手指における血管拡張が顕著に増大するため、FBF の測定時に手首を阻血しなかつた場合、そうした部位の血流量の増大が FBF に対して大きく影響を与えることになる。従って、今回の実験では、体温上昇に伴なう手背部や手指の皮膚血流量の増大によって、hyperoxia による FBF への抑制効果が顕在化しなかつた可能性が考えられる。もうひとつの可能性として、hyperoxia による FBF の抑制効果が体温上昇に伴なう皮膚血流量の上昇によって掩蔽された可能性が考えられる。この可能性を検証するためには、hyperoxia と身体加温のそれぞれの実験刺激を段階的に呈示することで、各々の要因による FBF への影響が捉えやすくなるものと考えられる。つまり、身体加温中に hyperoxia の刺激を呈示することで、それぞれの刺激を呈示した後の FBF の変化が捉えやすくなり、両要因の FBF に対する寄与の違いを検討することができると考えられる。

常圧下の hyperoxia における心拍数の低下については多くの報告例が存在し(Daly and Bondurant, 1962; Eggers et al. 1962; Andersen and Hillestad, 1970; Kenmure et al. 1972; Shida and Lin, 1981; Nakazono and Miyamoto, 1987; Seals et al. 1991; Crawford et al. 1997; Milone et al. 1999; Starmans-Kool et al. 2002; Harten et al. 2003), 高圧環境における先行研究でも高圧性徐脈(hyperbaric bradycardia)に関する報告例がいくつか存在する(Kenmure et al. 1972; Fagraeus et al. 1974; Shida and Lin, 1981)。高圧性徐脈については、Lin (1996)によって総論が発表されており、その中で、Lin は高圧性徐脈の機序として圧受容体反射に着目している。これは、hyperoxia における末梢血管の収縮によって結果的に静脈還流量が増大して一回拍出量が増加し、それに伴なう動脈圧の上昇をそれぞれ頸動脈洞、大動脈洞の圧受容体が感受して、自律神経系の遠心路を介した徐脈が生じるという仮説である。

また、純酸素ガス吸入に伴なう末梢血管抵抗の上昇(Andersen and Hillestad, 1970; Reich et

al. 1970; Crawford et al. 1997; Milone et al. 1999; Mak et al. 2002)や平均動脈圧の上昇(Daly and Bondurant, 1962; Eggers et al. 1962; Andersen and Hillestad, 1970; Crawford et al. 1997)を報告した研究例は多く存在するため、この仮説を支持する結果は多いようであるが、本実験では hyperoxia による HR の低下は認められていない(図 5)。この原因としては、体温上昇に伴って生じる皮膚血管の拡張によって静脈還流が漸減し、これによって hyperoxia に誘発される末梢血管収縮に伴なう静脈還流の増大効果が相殺されたという可能性が考えられる。もしくは、酸素濃度が 25% や 30% 程度の hyperoxia では、HR の低下を誘発するほど静脈還流が変化しなかったのかもしれない。まず、前者の可能性については、hyperoxia への曝露時間を統制した実験計画によって検証が可能であると考えられる。つまり、本実験においては、実験室全体が高濃度酸素環境であったために、実験室に入室した直後から被験者は hyperoxia の影響を受けていたものと考えられる。このため、末梢部の血管は慢性的に収縮していたことが推察される。従って、hyperoxia による静脈還流の増大よりも、体温上昇に伴なう静脈還流の減少が効果的に作用した場合、上で述べたような相殺効果が起こる可能性は十分に考えられる。hyperoxia と体温上昇による静脈還流の変化への寄与を検討するためには、FBF に対する両要因の影響を検討する方法と同様に、hyperoxia と身体加温を段階的に呈示する実験プロトコルが有効であると考えられる。また、この実験プロトコルに本実験と同じ酸素濃度である 25% と 30% の条件を加えることで、上述の後者の可能性についての検証を行なうことができると考えられる。

本実験の結果では、呼気ガス分析結果において条件間の有意な差は認められなかった(表 2)。Lahiri et al. (1981)の報告例によれば、ネコの末梢化学受容器のインパルスは hyperoxia においてわずかに減少する。従って、本実験では hyperoxia による換気量の低下、もしくは呼吸数の減少が生じることが予測された。しかしながら、今回の実験ではそれらの結果は得られず、むしろ呼吸反応には hyperoxia の影響はなかったものと考えられる。hyperoxia に対する換気応答についての検討は本研究の主な目的ではないが、hyperoxia において呼吸反応に変化が見られなかつことは興味深い。

今回の実験では、酸素濃度が異なる二つの高濃度酸素環境条件を設定したが、皮膚温や LDF に対して 25%O₂ と 30%O₂ の間に有意な差を認めることはできなかった。これらの結果については、二つの推論が成り立つ。すなわち、25% の酸素濃度において皮膚血管拡張の抑制効果が飽和状態に至ったか、もしくは、hyperoxia による皮膚血管反応への影響は、5% の濃度差では反応強度に差が表れないのかもしれない。これらの推論は、

今回の実験条件よりも高い酸素濃度を実験刺激とした実験を行なうことによって検証が可能であると考えられる。つまり、前者の推論が事実であれば、30%より高い酸素濃度への曝露を行なっても hyperoxia に対する生理応答の反応強度は変化しないはずである。また、酸素濃度の差が 5%以上になるような実験条件を設定し、それらの条件間における生理応答の違いについて検討すれば、上記の後者の推論についての検証が可能である。

本実験の問題点としては、hyperoxia への曝露時間が考慮されていなかったことが挙げられる。すなわち、今回の実験では、人工気候室内を高濃度酸素環境にしていたため、被験者は入室直後から hyperoxia の影響を受けていたと考えられる。しかしながら、本実験では、験者が皮膚温や直腸温の安定を確認した時点で測定を開始したため、各被験者における高濃度酸素環境への曝露時間が統制されていなかったことが指摘される。hyperoxia による生理反応への影響が曝露時間に依存する可能性も否定はできないため、hyperoxia への曝露時間の統制は解消されるべき問題点であると思われる。ここで挙げられた課題については、第三章と第四章において検討を行なう。

以上から、本実験で明らかにしたことは、高濃度酸素環境への全身曝露によって身体加温に伴なう皮膚血管拡張が抑制を受けることである。また、本実験で観察されたような軽度の発汗状態においては、hyperoxia による発汗量への影響は現れないものと考えられた。一方で、先行研究で多く報告されている hyperoxia における FBF の減少や HR の低下が、本実験では観察されなかった点や、酸素濃度が 25%の条件と 30%の条件の間には、生理応答に違いが見られなかった点が課題として挙げられた。