

## 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 :

### 第三章

中立温度環境下における純酸素ガス吸入時の  
体温調節反応特性の検討

### 3.1. はじめに

第二章では、高濃度酸素環境下で下腿温浴を行なった際の体温調節反応特性について検討した。その結果、高濃度酸素環境条件では通常空気の条件に比べて、皮膚血管拡張が抑制されることを示唆する結果が得られた。しかしながら、それらの生理反応に対して、酸素濃度が25%と30%の条件間に違いが見られなかった点が課題として挙げられ、第二章の実験プロトコルでは、高濃度酸素環境に対する曝露時間が考慮されていなかつたことが問題点として考えられた。また、先行研究では hyperoxia における前腕血流量の減少や心拍数の低下が多く報告されているにも関らず、第二章ではそれらの反応が観察されなかつたことが疑問点として挙げられた。異なる酸素濃度の hyperoxia における生理応答に差異が認められなかつた点については、次章の第四章で追求し、本章ではその他の課題や疑問点を解消するための研究資料を得ることを目的として、中立温度環境下における体温調節反応に対する hyperoxia の影響について検討を行なった。まず、hyperoxia への曝露時間を統制するために、先行研究で多く用いられている純酸素ガス吸入を刺激呈示方法として用いた。次に、第二章では前腕血流量と心拍数に対して hyperoxia の影響が見られなかつた点に関して、それらの原因としては、体温上昇に伴なう身体末梢部の皮膚血流量の増大や、それに伴なう静脈還流の減少によって hyperoxia の影響が相殺されたものと考えられた。よって、まず本章において温熱的中立状態の前腕血流量と脈拍数に対する hyperoxia の影響を検討し、次章の第四章において実験プロトコルに下腿温浴を加えることによって、温熱的中立状態と下腿温浴時における前腕血流量と脈拍数に対する hyperoxia の影響を検討した上で、先の課題の検証を行なう。また、前章では前腕血流量の測定の際に、手首の阻血を行なつていなかつたことも問題点として挙げられたため、これについては測定手法の改善を行なう。

純酸素ガス吸入による安静時の前腕血流量の減少(Milone et al. 1999; Mak et al. 2002)や心拍数の低下(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)については多くの報告例が存在する。Eggers et al. (1962)は、純酸素ガスを吸入することによって末梢血管抵抗や平均動脈圧が上昇し、心拍数が低下したことを報告した。また、Milone et al. (1999)は60分間の純酸素ガス吸入によって末梢血管抵抗が上昇し、前腕血流量が低下したことを報告している。このように、純酸素ガス吸入による安静時の血流動態へ

の影響については多くの報告例があるにも関わらず、温熱的中立状態の皮膚血流量に対する hyperoxia の影響については今のところ報告例が見当たらない。前章においては、hyperoxia による皮膚血管拡張の抑制効果を認めているので、純酸素ガス吸入によって、温熱的中立状態においても皮膚温の低下が生じることが予測され、また、それに伴なう圧受容体反射を介した心拍数の低下も起こり得ると考えられる。

以上から、本章では、主な目的を第二章で挙げられた課題や疑問点の解消とし、中立温度環境下における純酸素ガス吸入による皮膚血流量を始めとした生理反応に対する影響の検討を行なった。

### 3.2. 方法

#### 3.2.1. 被験者

被験者は健康な男子学生 6 名(年齢:  $22.7 \pm 2.1$  歳, BMI:  $19.1 \pm 0.7$ )であった。本実験では、皮下脂肪による皮膚温反応への影響を考慮して、被験者は瘦身者に限定した。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、被験者は実験参加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。

#### 3.2.2. 測定項目

測定項目は、直腸温(Tre), 皮膚温 11 点(前額, 胸部, 腹部, 背中, 上腕, 前腕, 手背, 薬指爪床, 大腿, 下腿, 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, 中指爪床, 大腿), 前腕血流量(FBF), 脈拍数(PR), 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)で測定し、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。また、測定開始の最低でも 1 分前に手首に装着したカフを 200mmHg で加圧して手首の阻血を行なった。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, ミナト医科大学)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)、吸氣中平均酸素濃度( $FIO_2$ )、吸氣中平均二酸化炭素濃度( $FICO_2$ )であった。PR は、人差し指にパルスオキシメータ(OLV-1200, 日本光電)を取り付けて測定を行なった。FLO-C1, EC-5R, AE-300S, および OLV-1200 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。

### 3.2.3. 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.5 を使用した。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 27°C と 50% に保たれた。

被験者は、直腸プローブを装着し、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 20 分間はダグラスバッグ内に封入された窒素と酸素の混合ガスを吸入した。混合ガスの酸素濃度条件は、21%(control)と 100%(100%O<sub>2</sub>)であった。なお、混合ガスはダグラスバッグに封入する際に、自作の加湿器で十分に加湿された。すべての実験はダブ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った。また、被験者を実験環境に慣れさせるために、本実験と同じ進行で行なうダミーの予備実験を事前に 1 回行なった。従って、被験者は計 3 回の実験に参加した。本実験は、2003 年の 5 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。

### 3.2.4. 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。また、平均値の差の検定には paired t-test を用いた。統計的有意差の判定については、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。

### 3.3. 結果

図 6 に  $T_{sk}$  の経時変化を示す。分散分析の結果、 $T_{sk}$  に条件と時間の有意な交互作用は認められなかった。同様に、 $T_{re}$  に対しても条件間の有意な差は認められなかった(図 7)。図 8 に FBF の経時変化を示す。分散分析の結果、条件の有意傾向( $p<0.10$ )が認められ、ガス吸入開始の 5 分後から 100%O<sub>2</sub> の FBF が減少する傾向が観察された。また、paired t-test の結果、実験開始後 25 分目には、100%O<sub>2</sub> の FBF が control よりも有意に低い値を示した( $p<0.01$ )。図 9 に PR 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が認められた( $F(29, 145)=1.84, p<0.05$ )。control の PR は実験中を通してほぼ一定の値を示したのに対して、100%O<sub>2</sub> の PR は純酸素ガス吸入直後から急激な低下を示し、その後も control よりも低い値を示した。表 3 に混合ガス吸入前後における各測定項目の変化量を一覧で示した。手背部の皮膚温( $p<0.01$ )と中指爪床の LDF( $p<0.05$ )を除き、すべての項目において条件間の有意な差は認められなかった。表 4 に実験終了時ににおける呼気ガス分析結果を示す。paired t-test の結果、100%O<sub>2</sub> において  $V_E$  が有意に高く( $p<0.05$ )、 $FICO_2$  は 100%O<sub>2</sub> の方が有意に低い値を示した( $p<0.01$ )。

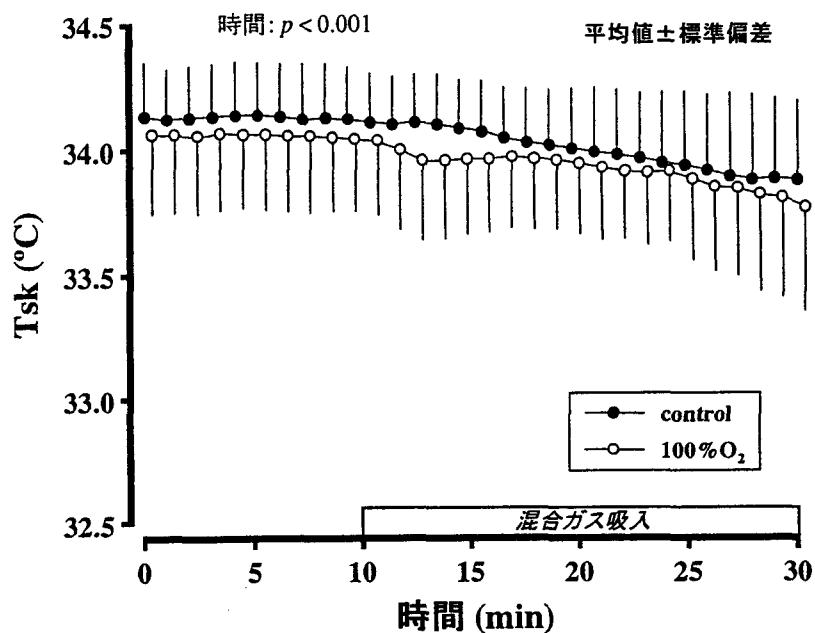


図 6 平均皮膚温(Tsk)の経時変化

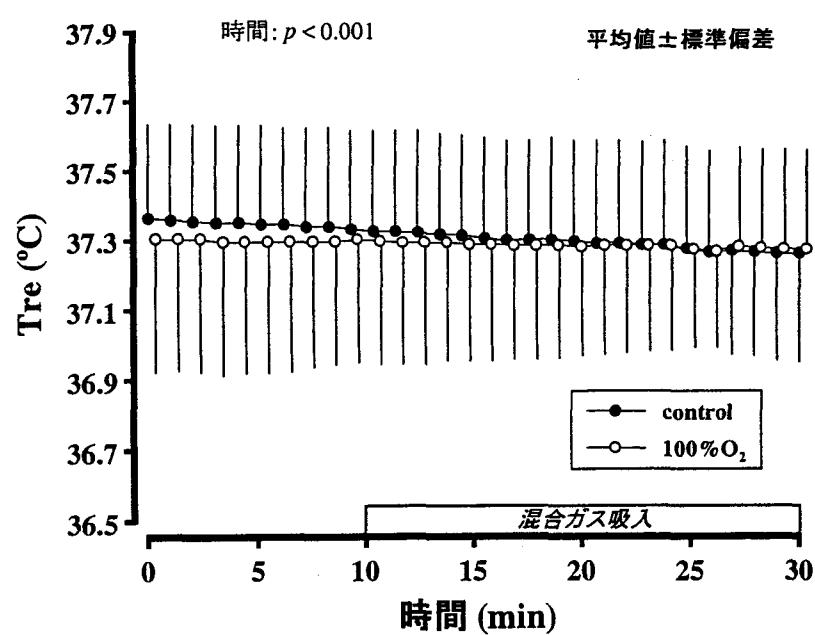


図 7 直腸温(Tre)の経時変化

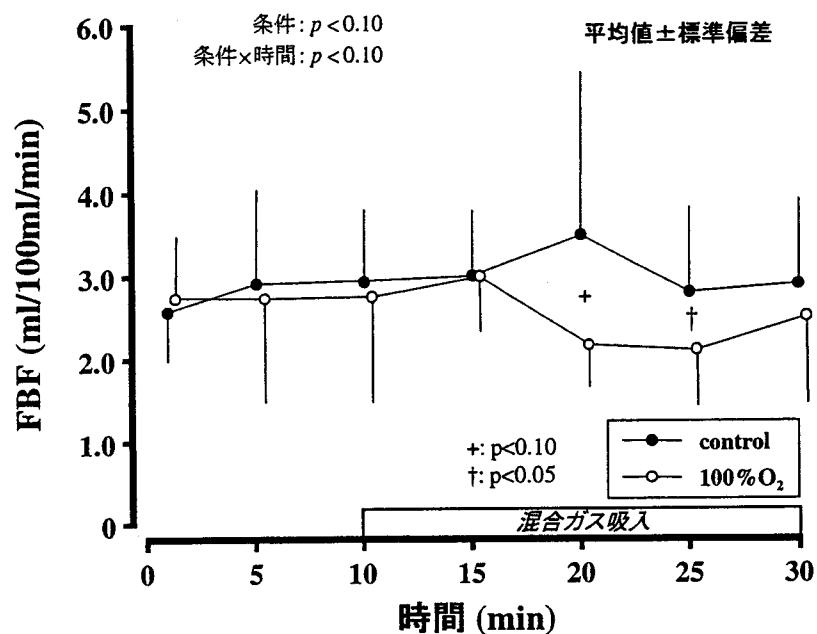


図 8 前腕血流量(FBF)の経時変化

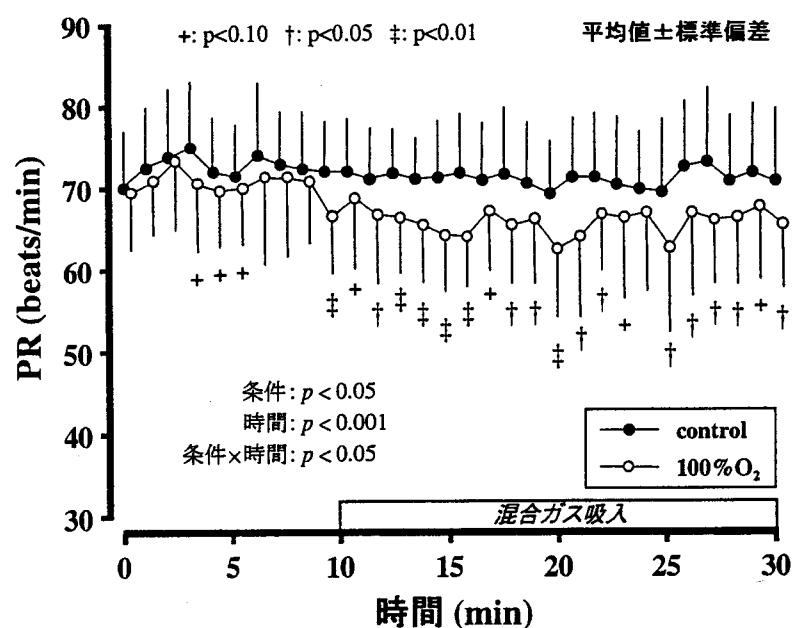


図 9 脈拍数(PR)の経時変化

表3 各測定項目のガス吸入前後における変化量

		平均値±標準偏差	
		control	100%O <sub>2</sub>
皮膚温 (°C)	前額	-0.21±0.30	-0.16±0.30
	胸部	-0.21±0.20	-0.20±0.19
	腹部	-0.02±0.28	-0.06±0.12
	背中	-0.42±0.19	-0.37±0.25
	上腕	-0.32±0.09	-0.38±0.13
	前腕	-0.18±0.16	-0.36±0.14
	手背	-0.03±0.20	-0.20±0.11†
	手指	-0.21±0.37	-0.02±0.13
	大腿	-0.37±0.44	-0.28±0.25
	下腿	-0.55±0.34	-0.57±0.17
LDF (V)	足背	0.06±0.36	-0.21±0.33
	Tsk (°C)	-0.24±0.24	-0.27±0.18
	Tre (°C)	-0.07±0.05	-0.03±0.08
	背中	0.0002±0.05	-0.02±0.07
	前腕	0.03±0.05	-0.01±0.02
	手指	0.07±0.29	-0.16±0.15†
	大腿	0.008±0.02	0.004±0.05
	FBF (ml/100ml/min)	-0.04±0.62	-0.22±0.70
PR (beats/min)		-1.24±4.95	-1.17±3.09

†: p&lt;0.05 ‡: p&lt;0.01

表4 呼気ガス分析結果

平均値±標準偏差					
	V <sub>E</sub> (l/min)	VO <sub>2</sub> (ml/min)	VCO <sub>2</sub> (ml/min)	RR (rates/min)	FIO <sub>2</sub> (%)
control	8.65±3.35	161.3±69.9	127.0±57.4	14.79±3.81	18.69±0.11
100%O <sub>2</sub>	11.39±1.92†	165.9±24.6	146.7±23.6	16.19±4.69	96.02±0.37‡

†: p&lt;0.05 ‡: p&lt;0.01

### 3.4. 考察

本章では、前章において挙げられた課題の解消を目的とし、中立温度環境下における皮膚血流量を始めとした生理反応への純酸素ガス吸入による影響を検討した。

実験の結果、皮膚温や  $T_{re}$  に対して hyperoxia の顕著な影響は認められなかつたが(図 6, 図 7), FBF や PR に対しては先行研究の報告と同様の効果を認めた(図 8, 図 9). hyperoxia による血流動態への影響を検討した先行研究は多く存在する。それらの研究例で純酸素ガス吸入の効果として多く観察されている生理反応は、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), 平均動脈圧の上昇(Daly and Bondurant, 1962; Eggers et al. 1962; Andersen and Hillestad, 1970; Crawford et al. 1997), および心拍数の低下(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)である。これらは、hyperoxia による末梢血管の収縮作用が起因する結果であると考えられる。つまり、上に挙げた hyperoxia に対する種々の生理反応は、hyperoxia による血管収縮効果による末梢血管抵抗の上昇に伴ない、平均動脈圧が上昇して圧受容体反射の作用で心拍数が低下するという一連の生理作用を反映した結果であると解釈することができる。これはすでに、Lin (1996)による総論において、高圧性徐脈のメカニズムとして指摘されていることであるが、常圧下における hyperoxia においてもそれを支持する結果が報告されていることは、Lin (1996)の仮説を裏付けるものであると考えられる。従って、本実験で観察された FBF の減少と PR の低下は、hyperoxia によって生じる上記の一連の生理作用に起因した結果であると考えられる。

ここで、第二章においては、前腕血流量や心拍数に対して hyperoxia の顕著な影響を認めることができなかつたという課題についての検証を行なう。まず、本実験では、FBF が純酸素ガス吸入によって有意に減少することが明らかとなつた(図 8)。また、この結果に一致する報告例も存在する(Milone et al. 1999; Mak et al. 2002)。従って、第二章においては、hyperoxia による前腕血流量の抑制効果が皮膚血流量の増大によって掩蔽された可能性が考えられる。第二章と本実験における実験刺激として呈示された酸素濃度は異なるが、第二章においては皮膚血流量の抑制効果を認めているので、hyperoxia による影響が FBF の測定値に対しても及んでいたものと推察される。ただし、この件については、下腿温浴を加味して考慮する必要があるので、これについては第四章において

結論を導くことにする。次に、本実験では、純酸素ガス吸入中に PR の持続的な低下を認めた(図 9)。このような hyperoxia による持続的な徐脈作用を考慮すると、第二章の実験刺激が高濃度酸素環境への全身曝露であったため、第二章の実験では、被験者には実験室に入室した直後から hyperoxia による慢性的な徐脈作用が及んでいたと推察される。従って、第二章の高濃度酸素環境条件では、下腿温浴による体温上昇、さらにそれに伴なう皮膚血流量の増大と静脈還流の減少が生じたために、心拍数に対して hyperoxia の影響が明瞭に表れなかつた可能性が考えられる。ここで問題となる点は、心拍数に対する hyperoxia と体温上昇の寄与の違いである。つまり、どちらの影響が大きいかという問題であるが、本実験のプロトコルでは下腿温浴を含まないため、この問題についてはここではまだ言及することができない。従って、この件についても前腕血流量の課題と同様に、第四章において再び考察を行なうものとする。

本実験においては皮膚温や LDF といった皮膚血流量の指標となる項目に対しては、hyperoxia の影響を認めることができなかつた。本実験で期待された結果は、純酸素ガス吸入後における皮膚温、および LDF の低下であつた。唯一、手背部の皮膚温においてのみ 100%O<sub>2</sub> における有意な低下が認められたが、その他の部位では条件間の有意な差は認められなかつた(表 3)。また、LDF においても中指爪床を除いて、hyperoxia による顕著な影響は観察されなかつた(表 3)。一般に、筋運動を伴わない安静時の FBF は皮膚血流量の指標として用いられるため、本実験の 100%O<sub>2</sub> における FBF の有意な低下は、皮膚血流量の減少を反映すると考えることができる。しかしながら、反側の前腕部で測定された LDF に対しては、純酸素ガス吸入後の低下は認められず、同様に、前腕部の皮膚温についても 100%O<sub>2</sub> における低下の傾向のみが示され、条件間の有意な差は認められなかつた。このような結果の矛盾は、プレチスマグラフィによる前腕血流量の測定では、皮膚血流をはじめとして、筋や深部の動静脈の血流量も測定対象となることが原因なのかもしれない。Saumet and Kellogg (1988)は、プレチスマグラフィによる前腕血流量の測定と、LDF による皮膚血流量の同時測定を行なつた。その結果、手の開閉運動を行なつた後ではそれぞれの測定値の挙動が異なることを示し、プレチスマグラフィによる前腕血流量の測定値は筋血流量の影響も受けることを実証した。従つて、本実験における FBF の結果については、純酸素ガス吸入に誘引される hyperoxia は温熱的中立状態における皮膚血流量に対しては顕著な影響を及ぼさなかつたが、筋、もしくは深部の動静脈に対する収縮効果をもたらし、それらの反応が FBF の減少として顕在化したのかも知れない。実際に、血管の切片を用いた生体外実験では、筋動脈(Messina et al. 1994)

や冠動脈(Mouren et al. 1997)において hyperoxia による収縮反応が認められている。以上から、本実験で観察された純酸素ガス吸入に伴なう FBF の有意な減少は、皮膚血管網よりも深部の筋や動静脈における血流量の減少を反映した結果であると考えられた。ここで、Kellogg et al. (1999)は、NO 合成酵素阻害剤の投与による安静時の皮膚血管伝導率の低下を報告している。彼らの研究成果を考慮すると、本実験において純酸素ガス吸入による皮膚血流量の減少が認められなかつたことは、hyperoxia における NO の不活性化説を否定する結果であるように捉えられる。NO 合成酵素の抑制と hyperoxia に伴なう NO の不活性化はメカニズムとして本質的に異なるが、これらは NO を減少させる生理作用をもたらすという面では共通している。ここで、Kellogg et al. (1999)の実験結果に着目すると、彼らの実験方法は、皮膚温が 34°C に保たれた前腕部に対して NO 合成酵素の阻害剤である N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)を投与するものであった。その結果、彼らは L-NAME 投与後の皮膚血管伝導率に有意な減少を認めた。ただし、この報告例には L-NAME 投与後の前腕部における LDF の経時変化がグラフとして示されているが、前腕部の LDF に対しては L-NAME 投与の顕著な影響を認めることができない。この結果について Kellogg et al. は深く言及していないが、これは、L-NAME 投与が温熱的中立状態における前腕部の皮膚血流量に対してほとんど影響を及ぼさないことを示している。また、Kellogg et al. の実験では、皮膚血管伝導率が前腕部の LDF を平均動脈圧で除した値として算出されていることを考慮すると、彼らの実験において観察された L-NAME 投与後における皮膚血管伝導率の有意な減少は、皮膚血流量の減少よりも、むしろ平均動脈圧の上昇を反映した結果であると考えられる。従って、温熱的中立状態の皮膚血流量に対して、NO はほとんど関与しないのかもしれない。以上から、本実験における皮膚温や LDF に対して純酸素ガス吸入の影響がほとんど見られなかつたことについては、温熱的中立状態の皮膚血流量に対する NO の寄与が小さいことに由来する結果であると考えられた。

本研究の結果、100%O<sub>2</sub>では control に比べて有意に V<sub>E</sub>が高い結果が得られた(表 4)。hyperoxia による安静時の換気応答への影響を検討した研究例はごく稀であるが、それらの研究結果では、いずれも安静時の高濃度酸素ガス吸入による分時換気量の有意な増加が報告されている(Hesse et al. 1981; Bercker et al. 1995; Becker et al. 1996)。特に、Becker et al. (1995)と Becker et al. (1996)における一連の研究では、吸気ガスに対する二酸化炭素濃度の等圧性についても考慮されているため、データの信頼性も高い。前章においては、常圧下の高濃度酸素環境曝露による換気応答への影響は認められなかつたが、本実験で

は先行研究の結果を支持する結果が得られた。一方で、 $100\%O_2$  の  $FICO_2$  は control に比べて有意に低く(表 4)，今回の実験計画においては二酸化炭素の等圧性について問題点が指摘される。今回の  $FICO_2$  の平均値は control で 1.33%， $100\%O_2$  では 1.00% であり，0.33% の濃度差であった。このようなわずかな二酸化炭素の濃度差が生理反応に対してどれ程の影響を及ぼすかについては、残念ながら先行研究が見当たらないため、直接に検討することはできないが、通常時よりも血中の二酸化炭素分圧が高くなると、発汗量の増大(Bullard, 1964:  $FICO_2=6\%$ )や鼓膜温の低下(Bullard, 1964:  $FICO_2=6\%$ )、直腸温の低下(Kaminski et al. 1982:  $FICO_2=5.5\%$ )、平均皮膚温の低下(Bullard, 1964:  $FICO_2=6\%$ )、分時換気量の増大(Bullard and Crise, 1961:  $FICO_2=4.5\%, 6\%$ ; Forster et al. 1982:  $FICO_2=5.5\%$ )、産熱量の減少(Bullard and Crise, 1961:  $FICO_2=2.5\%, 4.5\%, 6\%$ )や心拍数の上昇(Bullard and Crise, 1961:  $FICO_2=4.5\%, 6\%$ )など、様々な生理作用が生じることが報告されている。従って、今回の実験結果に対して、control における  $FICO_2$  の増加は上記の生理作用を誘発するようなアーチファクトとして混入したのかもしれない。しかしながら、本実験では混合ガス吸入後において control の PR に上昇は認められず、また Tre や Tsk に対しても条件間の有意な差は認められなかった。これらの反応は上記に示した高い  $FICO_2$  に対する生理作用に準じるような結果ではない。従って、今回の実験における  $100\%O_2$  での  $V_E$  の上昇や FBF 減少、PR の低下といった反応は、 $100\%O_2$  における低い  $FICO_2$  の影響ではなく、hyperoxia によって誘引された結果であると解釈した方が妥当と考えられた。

以上から、本実験において明らかにされたことは、温熱的中立状態の皮膚血流量には hyperoxia の影響がほとんど生じないが、FBF や PR には顕著な抑制効果が認められたことである。また、これらの結果から、hyperoxia に誘発される血管収縮効果が、温熱的中立状態の前腕部においては深部の動静脈に対して作用する可能性が示唆された。