

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 :

第五章

總 括

本稿では、高酸素状態(hyperoxia)における体温調節反応特性について検討を行なった。特に、これまでの先行研究の成果から、hyperoxiaにおいては皮膚血管拡張の抑制効果が生じることが予測されたため、本研究では身体加温時の体温調節反応に対する hyperoxia の影響について検討することを目的とした。本章では、各章の要点をまとめた上で本研究の結論を導き、最後に、今後に期待される研究について展望を述べる。

第一章では、地球大気の歴史について述べた上で、好気性生物にとって酸素は不可欠なものであると同時に、エネルギー生成に対して酸素を利用することは、活性酸素種(ROS)による生体障害の危険性を高める側面を持つことを述べた。また、大気の酸素濃度が上昇していく過程においては、好気性生物がそうした危険性に対する適応を果たしてきたものと考えられた。一方で、ヒトは現在よりも酸素濃度が高い環境で生息した歴史を持たないことを述べ、高濃度酸素環境にヒトが曝露された際には種々の生体障害が生じることを例示した上で、ヒトがそのような環境に対しては耐性を持たないことを述べた。次に、hyperoxiaにおける特異的な生理反応を例示し、それらが hyperoxia による全身性の血管収縮反応に由来することを指摘した。さらに、その血管収縮反応が一酸化窒素(NO)の不活性化に伴なう血管拡張反応の抑制効果に起因するという仮説に注目した。ここで、ごく最近になって NO が皮膚血管拡張に対しても重要な役割を果たすことが判明していることから、hyperoxia によって皮膚血管拡張が抑制効果を受ける可能性が考えられた。また、それに関連して他の体温調節反応に対しても hyperoxia による二次的な反応が誘発される可能性を示し、この可能性について検討することを本研究の目的とすることを明確に述べた。

第二章では、hyperoxiaにおける体温調節反応特性を検討するための基礎的研究資料を得ることを目的として、常圧の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について検討した。実験の結果、高濃度酸素環境条件においては、平均皮膚温(Tsk)上昇や、前腕部における皮膚血流量の増大に対して抑制効果が認められ、これらの反応は hyperoxia による皮膚血管拡張の抑制効果を反映する結果であると考えられた。本実験では、発汗反応に対して hyperoxia による影響は認められなかったが、これは先行研究の報告例から考察すると、本実験のような軽度の発汗状態においては汗の生成に関わる酸素の需要が少なかったために、hyperoxia の影響が生じなかつたものと考えられた。ただし、本実験においては心拍数や前腕血流量(FBF)といった、hyperoxia による影響が多く報告されている測定項目に対して条件間に差が認められなかつたことが課題として挙げられた。これについては、測定手法の問題点や体温上昇に伴なう皮膚血流量増大に

よる相殺効果が関与するものと推察され、ここで挙げられた課題については次章からの実験によって明らかにすることにした。

第三章では、純酸素ガス吸入による温熱的中立状態の体温調節反応に対する影響について検討を行なった。実験の結果、純酸素ガス吸入による FBF の有意な減少、また脈拍数(PR)の持続的な低下を認めたが、皮膚血流量の指標となる皮膚温や LDF に対しては hyperoxia による顕著な影響を認めることができなかった。ここで、NO 合成酵素の阻害薬を用いた先行研究においても、安静時の皮膚血流量の低下については報告例がないことからも、温熱的中立状態の皮膚血流量に対しては NO の寄与は小さい、もしくはほとんどないことが示唆された。従って、本実験における純酸素ガス吸入後の FBF の有意な減少は、皮膚よりも深部の動静脈の血流量減少を反映した結果と考えられた。また、純酸素ガス吸入後における PR の持続的な低下も、深部の血管収縮に伴なう圧受容体反射を反映した結果であると考えられた。以上から、温熱的中立状態においては、hyperoxia は皮膚血流量に対して影響を与えないが、皮膚よりも深部の動静脈に対しては収縮効果をもたらすことが明らかとなった。

第四章では、下腿温浴中に酸素濃度を段階的に変化させた 6 種の混合ガスを吸入した際の体温調節反応への影響について検討した。また、NO の不活性化の結果として生成されるペルオキシナイトライト(ONOO⁻)が DNA 損傷を促進することに着目し、DNA 損傷に伴なって生じる尿中 8-OHdG と hyperoxia における特異的生理反応との関連性についても検討を行なった。実験の結果、通常の酸素濃度条件(control)以外の条件では、混合ガスを吸入後に Tsk が低下する現象が観察された。これは、hyperoxia による皮膚血管拡張の抑制効果を示した結果であると考えられた。また、control 以外の PR は混合ガス吸入後に一過性の低下を示し、その後やや回復する変化を示した。この結果は、hyperoxia に伴なう末梢血管収縮の結果、圧受容体反射によっていったんは PR が低下したが、その後の体温上昇に伴なう皮膚血流量の増大によって静脈還流が漸減し、その結果として PR が徐々に上昇する過程を反映した結果であると解釈された。しかしながら、本実験の結果では、hyperoxia において観察された特異的な生理反応は吸気ガスの酸素濃度に対する容量依存性が認められなかった。そこで、血中酸素分圧を基準とする解析方法から離れ、尿中 8-OHdG とその他の生理反応との相関関係を検討してみたところ、尿中 8-OHdG と混合ガス吸入後の Tsk 変化量の間に有意な負の相関関係が認められた。これは、O₂⁻による NO の不活性化に伴なって、NO の消失による Tsk の低下が誘引された一方で、ONOO⁻生成量が増大したことによると伴なう DNA 損傷が促進したことを反映する

結果であると解釈された。これらの結果から、hyperoxia における血管収縮効果は血中酸素分圧よりも、むしろ NO の不活性化の程度に依存すると考えられた。

ここで、本研究によって得られた知見を基に hyperoxia における身体加温時の体温調節反応特性についてまとめると、第二章、および第四章の結果から、hyperoxia は皮膚血流量の増大に対して抑制的な効果を与えると考えられた。また、第三章では、温熱的中立状態の皮膚血流量に対しては hyperoxia の効果が表れないことが示されたが、これは温熱的中立状態の皮膚血管網に対しては NO がほとんど寄与しないことに由来する結果であると考えられる。従って、身体加温時や運動時などの皮膚血管拡張が誘発されるような状況においては、hyperoxia に伴なう深部の動脈の収縮効果に加えて皮膚血管拡張に対しても抑制効果が生じ、皮膚からの放熱が抑制されるとともに、圧受容体反射によって平均動脈圧の上昇や心拍数の低下が生じる可能性が考えられる。一方で、本研究では hyperoxia による発汗反応への影響が見られなかった。先行研究においては hyperoxia による発汗量の漸増や汗中乳酸値の低下が認められているが、これは極度に高い発汗状態であったり、阻血によって発汗部に人為的な酸欠状態を起こした場合に限られる。従って、汗の生成に対する酸素の供給量が不足する場合においては、hyperoxia によってそれが代償されて発汗量が増大したり、汗中の乳酸値が減少する反応が表れるかもしれない。以上から、hyperoxia における身体加温時の体温調節反応特性としては、皮膚血管拡張の抑制効果に伴なう放熱量の抑制が生じ、hyperoxia による末梢血管の収縮作用に伴なって生じる血液の中心化によって身体からの放熱が抑制されることが特徴として挙げられる。ただし、極度に高い発汗状態が生じる場合には、hyperoxia による発汗量の増大が起こる可能性があり、このような場合には蒸散による放熱が促進されるかもしれないが、無効発汗量が増大するのみで、蒸散性の放熱量は変化しない可能性も考えられる。本研究では、直腸温に対する hyperoxia の顕著な効果は認められなかつたが、hyperoxia への曝露時間が長期に及んだ際には、対流の抑制や蒸散の促進によって深部体温に対する影響が顕在化するかもしれない。ただし、短期の暑熱曝露に対する深部体温変化に対しては、hyperoxia はさほど強く影響を及ぼさないものと考えられる。

本研究で得られた重要な研究成果としては、hyperoxia による身体加温時の体温調節反応特性を明らかにしたことよりも、むしろ体温上昇によって ROS による生体障害が促進されることを実験的に明らかにしたことであると考える。確かに、hyperoxia による皮膚血流量への影響についてはこれまでに研究報告がなかったため、これを実験的に明らかにしたことは学術的に意義深いことであると思われるが、hyperoxia と体温上昇

の相互作用によって生体障害が促進することを短時間の実験で実証したことは非常に興味深い研究結果であった。というのも、今回は生体内の ROS、特に O_2^- の増大を誘発する刺激として hyperoxia を用いたが、生体内の ROS は紫外線への曝露や、喫煙、運動、さらには心理的負担によっても増大すると考えられている。従って、これらの要因に加えて、体温上昇が伴なうような状況では、生体内の ROS や ONOO⁻ の増大が懸念され、それによる生体障害の促進が誘発される恐れがあると考えられる。以上から、本研究では NO の不活性化を裏付ける結果として尿中 8-OHdG の上昇を認めたが、 O_2^- の増大と体温上昇が同時に起こるような状況では、NO の不活性化と同じ機序によって生体障害が促進する可能性があることに留意すべきである。

本研究における問題点としては、hyperoxia への曝露時間が短いこと、実験時に身体活動を伴っていないこと、被験者が成年男子のみであること、被験者数が少数であること、第三章と第四章において吸気ガスにおける二酸化炭素の等圧性が達成できていなかったこと、また、第四章において尿サンプル採取の際に、混合ガス吸入の終了時から排尿までの時間が統制されていなかったことである。ROS による生体障害の危険性を考えると、長期曝露実験が行なわれることは望ましくない。また、現在明らかになっていいる hyperoxia の生理作用を考慮する限り、寒冷時の体温調節反応に対しては hyperoxia の影響は顕著に表れないものと考えられる。一方で、hyperoxia への曝露を繰り返すことによる免疫機能や生理応答の変化を検討することは、ROS に対するヒトの適応能力の潜在性を探る上で意義深い研究課題であると思われる。これはまた、ヒトの抗酸化機能の発展性を検討する研究と考えることができるのかもしれない。さらに、上で指摘したように、実験刺激呈示から排尿までの時間を考慮した上で、刺激による生体の酸化ストレスが顕在化するまでの反応時間を検討することは、酸化ストレスに関する研究分野におけるこれから重要な課題になるものと思われる。

本研究は、hyperoxia による体温調節機能への関与に焦点を絞って考察を進めてきたが、文献調査や本研究の実験結果を分析するに当たって、hyperoxia における特異的な生理応答が生体内の ROS の発生と、血管拡張に対して重要な役割を果たす NO の相互作用に起因していることが判明した。常圧下での hyperoxia という状況は現実的に存在し得る環境ではないが、生体内における ROS の多量発生は日常生活においても起こり得る現象である。このように、hyperoxia そのものではなく、それに伴なう酸化ストレスの変化を研究対象として取り上げることで今後の研究領域がさらに広がり、また、研究課題がより深い意義を持つようになると推察される。