

前腕部加温が下肢運動時における上腕動脈の逆行性血流成分を減少させる

Forearm heating reduces retrograde blood flow in the brachial artery during leg exercise

小林 裕司 (日本女子体育大学大学院 スポーツ科学研究科)
大上 安奈 (東洋大学 食環境科学部)
米谷 菜里奈 (日本女子体育大学 基礎体力研究所)
佐藤 耕平 (日本女子体育大学 基礎体力研究所)
定本 朋子 (日本女子体育大学 基礎体力研究所)

抄録

本研究の目的は、中等度の下肢運動時における上腕動脈の逆行性血流量が前腕部加温によって減少するの否かを検討することであった。健康な若年男女9名が最高酸素摂取量の60%の負荷で5分間の自転車運動を、前腕部を加温した条件 (HEAT) と加温しない条件 (CONT) で行った。上腕動脈における順行性、逆行性および平均の血流速度と平均血管径を超音波法により計測し、順行性血流量、逆行性血流量および平均血流量を各々算出した。またレーザードップラー血流計により前腕部の皮膚血流量を測定した。フィノメーターで平均血圧を計測した。上腕動脈の平均血流量または前腕部皮膚血流量を平均血圧で除し、前腕部末梢または前腕部皮膚の血管コンダクタンスを算出した。下肢運動時における HEAT と CONT の各測定値を比較した結果、前腕部加温では、特に前腕部皮膚血管コンダクタンスを増大させ、それにより上流側に位置する上腕動脈の逆行性血流量を低下させることが示された。また同時に順行性血流量を増大させることも示された。

1. 緒言

心疾患や動脈硬化症等の改善や発症の予防に、下肢運動を用いた有酸素運動が有効であることは一般的に知られている。特に末梢血管に対する効果として、順行性血流量が増加し、それによる血管内皮細胞に対するシアーストレスの増大が血管内皮機能を改善すると考えられている (Niebauer et al., 1996; Tinken et al., 2009, 2010)。しかし、動脈内の血流動態をみると、心臓の収縮期には順行性血流成分がみられ、それに続く拡張期には末梢側か

ら中枢側に戻る逆行性の血流成分が存在することが報告されている (McDonald, 1955, Fig. 1 参照)。また、この逆行性血流成分がアテローム形成促進等の血管内皮機能を低下させるリスク要因となることが示唆されつつある (Conway et al., 2010; Thijssen et al., 2009b)。たとえばヒトの研究では、安静時に約30分の前腕部加温を行い逆行性血流成分を増加させた場合、加温前と比較して加温後に上腕動脈の血流依存性血管拡張反応が抑制されるという報告がある (Thijssen et al., 2009b)。特に下肢運動開始期において逆行性血流成分が上腕動脈で顕著に認められるため (Padilla et al., 2011; Simmons et al., 2011; Thijssen et al., 2009a)。このような逆行性血流成分を運動開始時に低減することができれば、下肢運動に伴う血管機能改善効果がより拡がると考えられる。

下肢運動時の上腕動脈の逆行性血流成分を減少させる手法を直接検討したものはないが、Tinken et al. (2009) は安静状態での前腕部加温が上腕動脈の逆行性血流を低下させることを報告している。また Simmons et al. (2011) は、中等度の下肢運動時に、①上腕動脈の逆行性血流成分が運動開始初期5分前後に最大となること、②その後体温が上昇するくらい運動を持続すると (30 ~ 50 分間)、逆行性血流成分が徐々に減少すること、③そしてその段階で前腕部を冷却すると、運動開始時と同様に再び逆行性血流成分が出現することを示し、これらの結果から、冷却とは逆に「前腕部加温」が運動開始期の逆行性血流成分を低減させる手法になることを示唆している。しかし Simmons et al. (2011) の研究では、30分間以上の運動を行い深部体温が上昇した状態での前腕部冷却であり、深部体温の上昇と前腕部冷却が混在した条件下における検討であったといえる。したがって前腕部加温のみの影響をみる場合には、深部体温の上昇が起こらない条件下

Yuji KOBAYASHI (Graduate School of Sports Science, Japan Women's College of Physical Education)

Anna OOUE (Faculty of Food Life Sciences, Toyo University)

Marina YONEYA (Research Institute of Physical Fitness, Japan Women's College of Physical Education)

Kohei SATO (Research Institute of Physical Fitness, Japan Women's College of Physical Education)

Tomoko SADAMOTO (Research Institute of Physical Fitness, Japan Women's College of Physical Education)

での検証が必要と考えられた。常温環境下での中等度下肢運動開始時の約5分間には深部体温がほとんど上昇しないと報告されていること (Smolander et al., 1991)。また逆行性血流成分が運動開始5分前後に顕著に出現することを考え併せて (Padilla et al., 2011; Simmons et al., 2011; Thijssen et al., 2009a)、本研究では短時間運動時における逆行性血流成分に及ぼす前腕部加温単独の影響を検討したいと考えた。さらに運動の実践場面では、長時間持続運動よりも小分けにした短い運動を実施することも多く、特に高齢者や有疾患者では長時間運動が持続できない場合もあることから、短時間運動における逆行性血流成分に対する前腕部加温の影響を検討することが重要であると考えられた。

このようなことを踏まえて、本研究では、短時間の中等度下肢運動時における上腕動脈の血流動態を検討し、運動時にみられる逆行性血流成分が前腕部加温によって減少するのか否かを検討することとした。

II. 方法

1. 被験者

被験者は健康な若年者9名 (男性5名、女性4名、年齢 21 ± 2 歳、身長 166 ± 9 cm、体重 58 ± 8 kg および最高酸素摂取量 39.8 ± 5.1 ml/min/kg) とした。被験者には事前に研究の目的、方法、実験に伴う危険性を、文書および口頭にて十分に説明し同意を得た。本研究は、日本女子体育大学「人を対象とする実験調査等に関する倫理審査委員会」により承認を受けたものであった (承認番号: 2012-9)。

2. 実験計画と手続き

各被験者は本実験の運動負荷量を決定するため、本実験前に最高酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2peak}$) の測定を行った。本実験は同一被験者にて、前腕部を加温する加温条件 (HEAT) と前腕部を加温しないコントロール条件 (CONT) の2条件を実施した。全ての実験は $26 \sim 28^\circ\text{C}$ の環境下で実施した。実験は少なくとも1日以上の間隔をあけた異なる日の同一時刻に行い、測定はランダム順とした。女性被験者は卵胞中期 (月経開始から $3 \sim 10$ 日の間) に測定を行った。また、全被験者は実験前に測定手順、各測定装置および運動様式に慣れるための練習試行を実施した。

3. 測定手順

最高酸素摂取量の測定

本実験に先立ち、自転車作業漸増負荷法により被験者の $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。被験者はリカンベント式自転車

エルゴメーター (Strength Ergo BK-ERG-003、三菱電機エンジニアリング) を用いて、30Wのウォーミングアップを3分間行った後、負荷を毎分 $15 \sim 20$ W ずつ漸増させ疲労困憊まで自転車運動を実施した。疲労困憊の判断は、①主観的運動強度が20に達する、②心拍数が推定最大心拍数 (220-年齢) を超える、③自転車のペダル回転数が50回転/分以下になる、という3つの基準をもとに行った。呼気ガスは生体ガス分析用質量分析装置 (ARCO-2000、アルコシステム) を用いてブレスバイブレス法により測定し、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を求めた。心拍数 (HR) を心電図法 (医用テレメータ WEP-4202、日本光電) により測定した。また本実験 (後述) における運動時 $\dot{V}O_2$ を推定するために、各被験者において最高酸素摂取量の測定時における $\dot{V}O_2$ -HR の関係式を求めた。

本実験

被験者は、 $\dot{V}O_{2peak}$ の測定で用いたリカンベント式自転車エルゴメーターに座位をとり、右腕の前腕部および手掌部に皮膚血流計と局所皮膚温測定用のセンサーを取り付けた後、肘部から手指までを加温用の水灌流装置で覆い、心臓の高さに固定した。CONTでは、実験開始から終了まで水灌流装置に流れる水温を 33°C とし、前腕部および手掌部の局所皮膚温が一定になるようにした (Minson et al. 2001)。この状態で、被験者は60分間安静にした後、 $60\% \dot{V}O_{2peak}$ 強度の自転車運動を5分間行い、その後5分間の回復期をとった。自転車運動時のペダルの回転数は、60回転/分になるように指示した。 $\dot{V}O_2$ -HR の関係式から推定した実際の運動強度は、 $62.1 \pm 8.7\% \dot{V}O_{2peak}$ であった。HEATでは、安静60分間のうち、最初の30分間では 33°C の水を、その後の30分間は 50°C の湯を灌流した。CONTと同様に、被験者は安静60分間の後に $60\% \dot{V}O_{2peak}$ 強度の自転車運動を5分間行い、その後5分間の回復期をとった。運動中および回復期とも前腕部への 50°C 温水の灌流を維持した。

両条件ともに、安静25～30分目 (CONTおよびHEATとも 33°C の水を灌流中)、安静55～60分目 (運動開始前5分間: CONTでは 33°C の水、HEATでは 50°C の湯を灌流中)、運動中5分間、および回復期5分間において、測定を行った。

4. 測定項目

中心循環

連続指動脈血圧測定装置 (Finometer, Finapres Medical Systems BV) の測定用カフを左第三指に巻き、指動脈血圧波形から心拍動毎の収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数を測定した。平均血圧は (収縮期血圧 - 拡張期血圧) / 3 + 拡張期血圧の近似式より算出した。一回拍出量は、指

動脈血圧波形から内蔵するモデルフロー法 (BeatScope 1.1; Finapres Medical Systems BV) によって推定した。また、心拍出量は心拍数×一回拍出量より算出した。

上腕動脈の血管径、血流速度および血流量

右上腕動脈の血管径および血流速度を、6.2MHz リニアプローブを取り付けた超音波画像診断装置 (Vivid e, GE Healthcare) を用いて測定した (Fig. 1)。右上腕遠位 1/3 の部位でプローブを固定し、血管径を B モードで、血流速度を PW モードで測定した。なお計測プローブの発振周波数は、B モードを 11.0MHz、PW モードを 4.4MHz に設定した。測定中は、両モードを同時にかつ連続的に測定し、1 分毎にデータをハードディスクに保存した。血管径は、同時に計測した心電図波形から心臓の収縮期と拡張期を同定し、長軸方向血管断面から、それぞれの周期にあたる血管内腔の距離を計測した。そして、平均血管径を次式にて算出した。

$$\text{平均血管径 (cm)} = (\text{収縮期血管径} \times 1/3) + (\text{拡張期血管径} \times 2/3)$$

血流速度の測定は、超音波ビームの入射角を血管の走行に対して 60° 以下になるようにプローブを固定し、さらにドップラー偏位の計測域が血管径全体を覆い、なおかつ他の血管のアーティファクトが混入しないように設定して行った。そして、超音波画像診断装置に内蔵するパワースペクトラム解析のプログラムを用いて、計測された周波数偏移帯域から順行性、逆行性および平均の血流速度を 10 秒毎に時間平均して算出した。計測した平均血管径と

各成分の血流速度より、順行性、逆行性および平均の血流量を次式にて算出した。

$$\text{血流量 (ml/min)} = [\pi \times (\text{平均血管径}/2)^2 \times \text{血流速度} \times 60]$$

さらに前腕部全体の前腕部末梢血管コンダクタンスは、上腕動脈平均血流量を平均血圧で除することで算出した。

皮膚温および皮膚血流量

右の前腕部と手掌部の皮膚温は熱電対 (銅-コンスタンタン) を用いて測定した。前腕部は前腕周径の最も太い部分、手掌部は母指球部分で測定した。右の前腕部と手掌部の皮膚血流量はレーザードップラー血流計 (ALF21, ADVANCE) を用いて、皮膚温と同じ箇所計測プローブを固定し測定した。皮膚温および皮膚血流量のデータは、データロガー (MX100, Yokogawa) を介して、PC (HSTNN-105C, hp) に 1 秒ずつ収集した。また、各部位の皮膚血管コンダクタンスは、皮膚血流量を平均血圧で除することで算出した。

5. データ処理および検定

各測定項目の基準値 (BL) は、安静 27 ~ 29 分目のデータの平均値とした。また安静値 (Rest) は、安静 57 ~ 59 分目 (運動開始直前の 2 ~ 4 分目) のデータの平均値とした。さらに、運動時および回復期のデータはそれぞれ 1 分毎の平均値とした。前腕部と手掌部の皮膚血管コンダクタンスおよび前腕部末梢血管コンダクタンスは、基準値を 100% とした相対変化で表した。

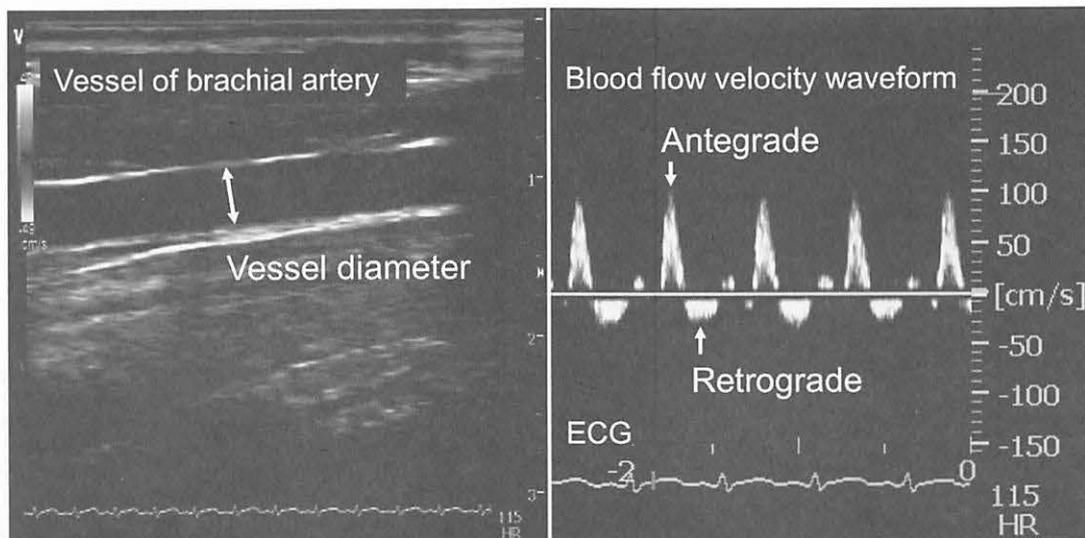


Figure 1. Vessel diameter and flow velocity of antegrade and retrograde blood flow in brachial artery measured by ultrasound technique.

本研究では下肢運動時の応答に着目し、各測定項目のBL, Restおよび1分毎の運動時のデータについて、条件 (CONT, HEAT) および時間を2要因とする対応のある2元配置分散分析 (ANOVA) を用いて検定した。ANOVAの結果、条件の主効果あるいは条件×時間の交互作用が有意であった場合には、Wilcoxonの符号付順位検定を用いて条件間の平均値間の差を検定した。すべての検定にはSPSS Ver. 19.0 for windowsを使用し、有意水準は5%とした。また、すべての測定値は平均値±標準偏差で示した。

III. 結果

1. 中心循環

平均血圧および心拍出量に前腕部加温による変化は認められなかった (Fig. 2-A and B)。分散分析において、平均血圧および心拍出量ともに、条件の主効果および条件×時間の交互作用は有意ではなく、時間の主効果のみが有意であった (平均血圧: $F=132.319$, $df=6, 48$, $p<0.001$, 心拍出量: $F=137.466$, $df=6, 48$, $p<0.001$)。

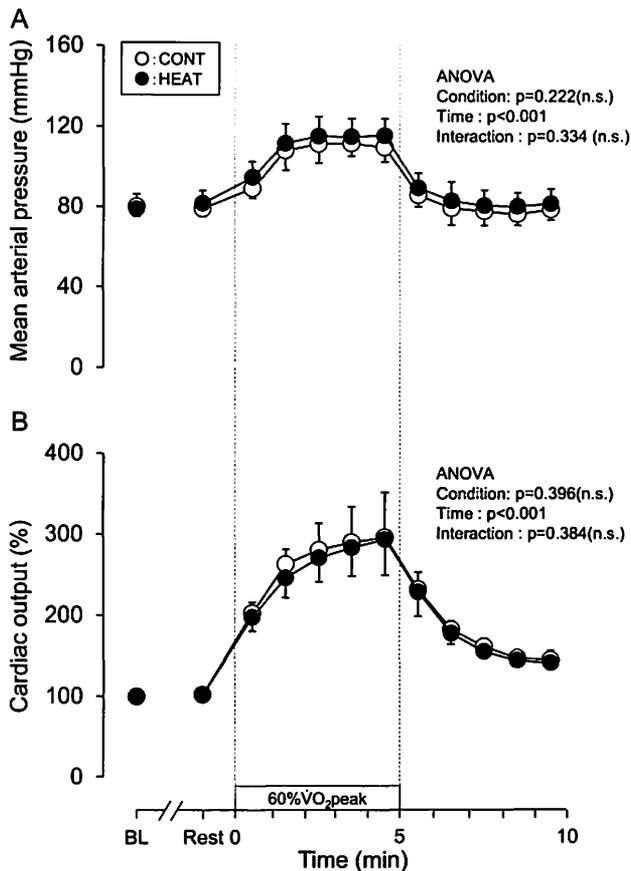


Figure 2. Time course of mean arterial pressure and cardiac output in CONT and HEAT conditions.

2. 上腕動脈の血流動態

上腕動脈の平均血管径は前腕部加温により上昇した (Fig. 3)。分散分析における条件の主効果が有意であり ($F=18.819$, $df=1, 8$, $p<0.01$)、下位検定においてもCONTとHEATの平均値間に有意差がみられた。順行性血流速度および順行性血流量は (Fig. 4-A and D)、共に前腕部加温により上昇していた。分散分析における条件の主効果 (順行性血流速度: $F=210.661$, $df=1, 8$, $p<0.001$, 順行性血流量: $F=388.825$, $df=1, 8$, $p<0.01$) および交互作用 (順行性血流速度: $F=12.933$, $df=6, 48$, $p<0.001$, 順行性血流量: $F=388.825$, $df=1, 8$, $p<0.001$) が有意であった。またCONTとHEATの平均値間に有意差がみられた。一方、逆行性血流速度はCONTおよびHEATの両条件ともに自転車運動時に増大したが、その程度はCONTと比較してHEATで小さかった (Fig. 4-B)。分散分析における条件の主効果 ($F=53.669$, $df=1, 8$, $p<0.001$) および交互作用 ($F=12.933$, $df=6, 48$, $p<0.01$) が有意であり、平均値間に有意差がみられた。同様に、逆行性血流量もCONTおよびHEATの両条件ともに自転車運動により増大したが、その程度はCONTと比較してHEATで小さかった (Fig. 4-E)。分散分析における条件の主効果 ($F=12.896$, $df=1, 8$, $p<0.01$) および交互作用 ($F=3.96$, $df=6, 48$, $p<0.05$) が有意であり、CONTとHEATの平均値間に有意差が認められた。平均血流速度および平均血流量は加温により増大した (Fig. 4-C and F)。分散分析における条件の主効果 (平均血流速度: $F=416.924$, $df=1, 8$, $p<0.001$, 平均血流量: $F=12.289$, $df=6, 48$, $p<0.01$) および交互作用 (平均血流速度: $F=13.883$, $df=6, 48$, $p<0.001$, 平均血流量: $F=12.289$, $df=6, 48$, $p<0.01$) が有意であり、CONTとHEATの平均値間においても有意差がみられた。

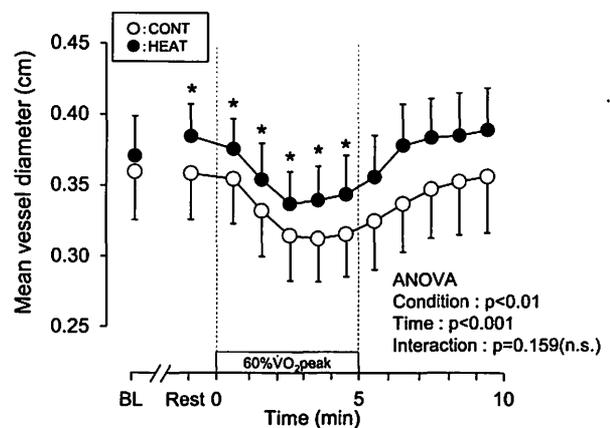


Figure 3. Time course of mean vessel diameter in CONT and HEAT conditions.

* Significantly different between CONT and HEAT ($p < 0.05$)

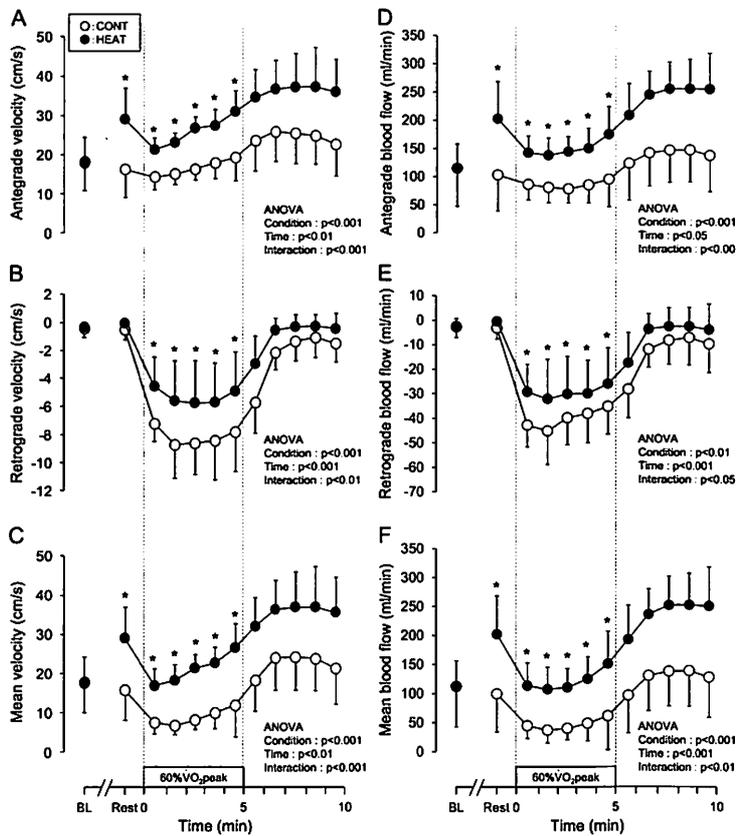


Figure 4. Time course of antegrade, retrograde and mean blood velocity and blood flow in CONT and HEAT conditions.

* Significantly different between CONT and HEAT ($p < 0.05$)

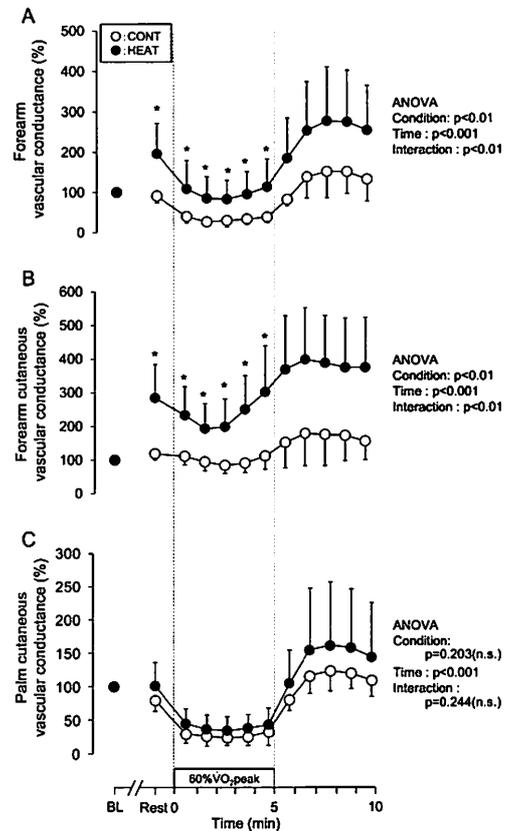


Figure 5. Time course of forearm vascular conductance, forearm cutaneous vascular conductance and palm cutaneous vascular conductance in CONT and HEAT conditions.

* Significantly different between CONT and HEAT ($p < 0.05$)

Table 1. Skin temperature and skin blood flow in forearm and palm

	Condition	BL	Rest	Exercise (min)					Recovery (min)					main effect of condition P	Interaction P
				1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
Skin temperature (°C)															
Forearm	CONT	34.0 ± 0.6	34.3 ± 0.4	34.3 ± 0.4	34.3 ± 0.3	34.3 ± 0.3	34.2 ± 0.3	34.1 ± 0.4	34.1 ± 0.4	34.0 ± 0.5	33.9 ± 0.6	33.9 ± 0.6	34.0 ± 0.6	p<0.001	p<0.001
	HEAT	34.1 ± 0.7	39.5 ± 0.7*	39.5 ± 0.7*	39.5 ± 0.7*	39.6 ± 0.7*	39.6 ± 0.7*	39.5 ± 0.8*	39.4 ± 0.8	39.3 ± 0.8	39.1 ± 0.8	39.0 ± 0.8	39.0 ± 0.9		
Palm	CONT	34.6 ± 0.7	34.6 ± 0.5	34.6 ± 0.5	34.4 ± 0.5	34.2 ± 0.5	34.0 ± 0.6	33.9 ± 0.7	33.9 ± 0.8	34.2 ± 1.0	34.4 ± 0.9	34.6 ± 0.7	34.8 ± 0.6	p<0.001	p<0.001
	HEAT	34.4 ± 1.0	38.4 ± 1.3*	38.3 ± 1.2*	38.7 ± 1.2*	38.8 ± 1.3*	38.9 ± 1.3*	38.9 ± 1.3*	38.9 ± 1.2	38.2 ± 1.2	38.6 ± 1.0	38.5 ± 1.0	38.4 ± 1.0		
Skin blood flow (%)															
Forearm	CONT	100	117 ± 18	121 ± 26	125 ± 27	118 ± 28	125 ± 35	150 ± 50	161 ± 79	179 ± 105	176 ± 107	168 ± 85	158 ± 67	p<0.001	p<0.01
	HEAT	100	294 ± 73*	287 ± 73*	282 ± 88*	282 ± 87*	345 ± 113*	423 ± 175*	430 ± 166	436 ± 166	411 ± 146	389 ± 141	391 ± 142		
Palm	CONT	100	83 ± 16	36 ± 14	37 ± 15	36 ± 14	37 ± 18	47 ± 28	82 ± 20	122 ± 22	127 ± 27	122 ± 21	113 ± 17	p=0.09	p=0.206
	HEAT	100	106 ± 28	62 ± 30	55 ± 28	51 ± 33	56 ± 34	62 ± 36	102 ± 39	151 ± 57	158 ± 58	156 ± 56	144 ± 54		

Values are mean ± SD, * $p < 0.05$ vs CONT.

CONT, control conditions. HEAT, forearm heating conditions. BL, baseline.

3. 前腕部および手掌部の血流動態

前腕部と手掌部の皮膚温および皮膚血流量の結果を Table 1 に示した。前腕部皮膚血流量は加温により増加したが、手掌部皮膚血流量は前腕部加温による有意な変化は認められなかった。

前腕部末梢血管コンダクタンスは加温により上昇した (Fig. 5-A)。分散分析における条件の主効果 ($F=11.508$, $df=1, 8$, $p<0.01$) および交互作用 ($F=11.442$, $df=6, 48$, $p<0.01$) が有意であった。同様に、前腕部皮膚血管コン

ダクタンスも加温により上昇した (Fig. 5-B)。分散分析における条件の主効果 ($F=19.89$, $df=1, 8$, $p<0.01$) および交互作用 ($F=11.306$, $df=6, 48$, $p<0.01$) が有意であり、CONT と HEAT の平均値間に有意差が認められた。一方、手掌部皮膚血管コンダクタンスに前腕部加温による変化は認められなかった (Fig. 5-C)。

IV. 論議

前腕部加温が中等度下肢運動時における上腕動脈の血

流動態に及ぼす影響を検討した本研究の結果、前腕部加温は順行性血流量を増加させるが、運動時の逆行性血流量を減少させることが明らかとなった。またこの上腕動脈における血流動態の変化は、末梢側にある前腕部末梢血管コンダクタンスおよび前腕部皮膚血管コンダクタンスの上昇を伴うことも示された。加温による運動時逆行性血流量の低下を中心に、これらの現象がどのように生じたのかについて次に考察する。

先行研究において、動脈血圧が上昇すると灌流圧が増大し逆行性血流成分を低下させるように働くことが報告されているが (Chilian and Marcus, 1985; McDonald, 1955; Padilla et al., 2010)、本研究における CONT と HEAT の平均血圧を比較した結果、両条件間に差はなかった。また血圧の調節変数である心拍出量においても相違はみられなかった。したがって、本研究における前腕部加温は中心循環を変動させるような加温ではなく、上腕動脈における血流動態の変化をもたらすものではないと考えられた。このことは Pyke et al. (2008b) の報告とも一致している。

本研究の結果から、上腕動脈よりも末梢側にある前腕部の血管コンダクタンスの変化により上腕動脈の血流動態が変動することが示唆された。先行研究において、安静状態での前腕部加温は逆行性血流成分を低下させることが示されているが (Tinken et al., 2009)、下肢運動時において、本研究と同様の前腕部加温が逆行性血流成分を抑制させることを直接検討した研究は見られていない。しかし、加温とは逆の「前腕部冷却」を用いた Simmons et al. (2011) の研究では、下肢運動時の上腕動脈の逆行性血流量が冷却によって増大することが指摘されていた。また「前腕部加圧」により前腕部の血管抵抗を上げる操作は逆行性血流量を増大させるという報告もみられていた (Baccelli et al., 1985; Thijssen et al., 2009b; Tinken et al., 2009)。したがって本研究および先行研究の結果から、上腕動脈よりも末梢側の血管床におけるコンダクタンス (あるいは血管抵抗) の変動が逆行性血流量の増減をもたらすと考えられる。

それでは、本研究における前腕部加温がどのような機序により前腕部末梢および皮膚血管コンダクタンスを上昇させ、ひいては逆行性血流量を低下させたのかを考えると、次のような仕組みが挙げられる。第一の仕組みとして、前腕部加温による交感神経活動の低下である。先行研究において、下肢運動時に非活動肢である前腕部の骨格筋や皮膚組織に連絡する交感神経活動が亢進し (Blair et al., 1961; Kellogg et al., 1991)、前腕部末梢血流量および前腕部皮膚血流量が低下することが報告されている (Bevegard and Shepherd, 1966; Taylor et al., 1992; Yanagimoto et al., 2003)。その下肢運動時に特徴的にみられる前腕部末

梢血流量および前腕部皮膚血流量の低下が、運動の持続に伴う深部体温の上昇および前腕部皮膚温の上昇に伴って徐々に消失することも報告されている (Johnson and Rowell, 1975; Ooue et al., 2008; Simmons et al., 2011)。また、安静時における前腕部加温が、前腕部皮膚血流量を増大させ、順行性血流量の増加と逆行性血流量の低下をもたらすことも報告されている (Padilla et al., 2011)。本研究においても、下肢運動時に亢進する皮膚組織を中心とする交感神経活動が加温により低下し、上腕動脈より末梢側にある前腕部の血管床、特に前腕部皮膚血管コンダクタンスが上昇することで、逆行性血流量の低下と順行性血流量の増大をもたらせたと考えられる。なお、運動時の手掌部皮膚血管コンダクタンスが加温により有意な変化を示さなかったことは、詳細なメカニズムが分からないが興味深いことである。

第二の仕組みとして、加温による皮膚組織を中心に生じる微小血管の拡張が上腕動脈における流量依存性血管拡張を招くということが考えられる。前腕部加温という温熱刺激は、皮膚組織の Group III, IV 求心性神経終末を刺激し軸索反射を介して血管拡張物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) やサブスタンス P を放出させることが知られている (Margel and Treede, 1996; Sann and Pierau, 1998)。また、骨格筋および皮膚組織において局所性加温により赤血球から放出される ATP が微小血管を拡張させることも指摘されている (Kalsi and González, 2012)。本研究では、これらの微小循環における血管拡張物質およびその作用機序を同定することはできないが、前腕部の皮膚組織を中心とする微小血管の血管拡張が、上流側の動脈における血管内皮細胞にシアーストレスとなり (Segal, 1992)、次々と上流側の流量依存性血管拡張を引き起こしたと考えられる。微小血管から細動脈そして導管動脈へ血管拡張が伝搬するという考えは、実験条件は異なるが、先行研究 (Green et al., 2010; Pyke et al., 2004, 2008a, 2008b) においても支持される見解である。なお細動脈および導管動脈に働く血管拡張作用は一酸化窒素 (NO) を介する機序が強力に働くことは多くの研究が報告するところである (Green et al., 2002, 2004, 2005)。以上のことから、本研究においても、前腕部加温が皮膚組織を中心とした微小血管を拡張させることで、前腕部皮膚血管コンダクタンスが上昇し、最終的には上腕動脈の順行性血流量の増加と同時に逆行性血流量の減少をもたらせたという仕組みが考えられる。これまで述べた第一の交感神経活動の仕組みと第二の流量依存性血管拡張の仕組みのどちらが優勢に働いたのか、また他の仕組みがどのように関与したのか、については明らかではなく今後の検討課題といえる。

本研究には次のような限界および今後の課題があると

考えられる。第一に、運動開始に付随する逆行性血流成分の変化だけではなく、血流依存性血管拡張反応の計測が得られていれば、前腕部加温が持つ血管内皮機能への影響をより明確に示すことが出来たと思われる。また本研究では深部体温が変動しないという先行研究 (Smolander et al., 1991) に基づき食道温あるいは直腸温を計測していないが、これらを実測し、同時に深部体温が変動する長時間運動の検討を加えていけば、Simmons et al. (2011) の成果及びほかの体温調節研究との比較が容易となり、より深い考察が可能になったと考えられる。さらに、本研究では血管内皮機能に対するリスク要因としての逆行性血流に着目したが、逆行性血流成分がむしろ内皮機能向上に有効であるという報告 (Gonzales et al., 2008; Green et al., 2005) もあることから、これらの研究と比較対照ができる実験条件、動脈部位、測定指標等を考慮した種々の研究展開が必要であると考えられる。このような研究を今後進めることにより、血管内皮機能向上および改善に資する研究を広く実施したいと考える。

V. 結論

本研究は、前腕部加温が中等度下肢運動時における逆行性血流量をはじめとする上腕動脈の血流動態に及ぼす影響を検討した。その結果、前腕部加温は順行性血流量を増加させるが、運動時の逆行性血流量を減少させることが明らかとなった。またこの上腕動脈における血流動態の変化は、前腕部末梢、特に前腕部皮膚血管コンダクタンスの上昇を伴うことも示された。

VI. 文献

- Baccelli, G., Pignoli, P., Corbellini, E., Pizzolati, P. L., Bassini, M., Longo, T. and Zanchetti, A. (1985) Hemodynamic factors changing blood flow velocity waveform and profile in normal human brachial artery. *Angiology*, 36: 1-8.
- Bevegård, B. S. and Shepherd, J. T. (1966) Reaction in man of resistance and capacity vessels in forearm and hand to leg exercise. *J. Appl. Physiol.*, 21: 123-132.
- Blair, D. A., Glover, W. E. and Roddie, I. C. (1961) Vasomotor responses in the human arm during leg exercise. *Circ. Res.*, 9: 264-274.
- Chilian, W. M. and Marcus, M. L. (1985) Effects of coronary and extravascular pressure on intramyocardial and epicardial blood velocity. *Am. J. Physiol.*, 248: 170-178.
- Conway, D. E., Williams, M. R., Eskin, S. G. and McIntire, L. V. (2010) Endothelial cell responses to atheroprone flow are driven by two separate flow components: low time-average shear stress and fluid flow reversal. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 298: 367-374.
- Gonzales, J. U., Thompson, B. C., Thistlethwaite, J. R. and Scheuermann, B. W. (2008) Role of retrograde flow in the shear stimulus associated with exercise blood flow. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.*, 28: 318-325.
- Green, D. J., Bilsborough, W., Naylor, L. H., Reed, C., Wright, J., O'Driscoll, G. and Walsh, J. H. (2005) Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise: relative contribution of nitric oxide. *J. Physiol.*, 562: 617-628.
- Green, D. J., Carter, H. H., Fitzsimons, M. G., Cable, N. T., Thijssen, D. H. and Naylor, L. H. (2010) Obligatory role of hyperaemia and shear stress in microvascular adaptation to repeated heating in humans. *J. Physiol.*, 588: 1571-1577.
- Green, D., Cheetham, C., Mavaddat, L., Watts, K., Best, M., Taylor, R. and O'Driscoll, G. (2002) Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283: 899-907.
- Green, D. J., Maiorana, A., O'Driscoll, G. and Taylor, R. (2004) Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J. Physiol.*, 561: 1-25.
- Johnson, J. M. and Rowell, L. B. (1975) Forearm skin and muscle vascular responses to prolonged leg exercise in man. *J. Appl. Physiol.*, 39: 920-924.
- Kalsi, K. K. and González-Alonso, J. (2012) Temperature-dependent release of ATP from human erythrocytes: mechanism for the control of local tissue perfusion. *Exp. Physiol.*, 97: 419-432.
- Kellogg, D. L. Jr., Johnson, J. M. and Kosiba, W. A. (1991) Competition between cutaneous active vasoconstriction and active vasodilation during exercise in humans. *Am. J. Physiol.*, 261: 1184-1189.
- Magerl, W. and Treede, R. D. (1996) Heat-evoked vasodilation in human hairy skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J. Physiol.*, 497: 837-848.
- McDonald, D. A. (1955) The relation of pulsatile pressure to flow in arteries. *J. Physiol.*, 127: 533-552.
- Minson, C. T., Berry, L. T. and Joyner, M. J. (2001) Nitric oxide and neutrally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J. Appl. Physiol.*, 91: 1619-1626.
- Niebauer, J. and Cooke, J. P. (1996) Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 28: 1652-1660.
- Ooue, A., Ichinose, T. K., Inoue, Y., Nishiyasu, T., Koga, S. and Kondo, N. (2008) Changes in blood flow in conduit artery and veins of the upper arm during leg exercise in humans.

- Eur. J. Appl. Physiol., 103: 367-373.
- Padilla, J., Simmons, G. H., Vianna, L. C., Davis, M. J., Laughlin, M. H. and Fadel, P. J. (2011) Brachial artery vasodilatation during prolonged lower limb exercise: role of shear rate. *Exp. Physiol.*, 96: 1019-1027.
- Padilla, J., Young, C. N., Simmons, G. H., Deo, S. H., Newcomer, S. C., Sullivan, J. P., Laughlin, M. H. and Fadel, P. J. (2010) Increased muscle sympathetic nerve activity acutely alters conduit artery shear rate patterns. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 298: 1128-1135.
- Pyke, K. E., Dwyer, E. M. and Tschakovsky, M. E. (2004) Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilation responses in the brachial artery of humans. *J. Appl. Physiol.*, 97: 499-508.
- Pyke, K. E., Hartnett, J. A. and Tschakovsky, M. E. (2008a) Are the dynamic response characteristics of brachial artery flow-mediated dilation sensitive to the magnitude of increase in shear stimulus? *J. Appl. Physiol.*, 105: 282-292.
- Pyke, K. E., Poitras, V. and Tschakovsky, M. E. (2008b) Brachial artery flow-mediated dilation during handgrip exercise: evidence for endothelial transduction of the mean shear stimulus. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 294: 669-679.
- Sann, H. and Pierau, F. K. (1998) Efferent functions of C-fiber nociceptors. *Z. Rheumatol.*, 57: 8-13.
- Segal, S. S. (1992) Communication among endothelial and smooth muscle cells coordinates blood flow control during exercise. *Physiol.*, 7: 152-156.
- Simmons, G. H., Padilla, J., Young, C. N., Wong, B. J., Lang, J. A., Davis, M. J., Laughlin, M. H. and Fadel, P. J. (2011) Increased brachial artery retrograde shear rate at exercise onset is abolished during prolonged cycling: role of thermoregulatory vasodilation. *J. Appl. Physiol.*, 110: 389-397.
- Smolander, J., Saalo, J. and Korhonen, O. (1991) Effect of work load on cutaneous vascular response to exercise. *J. Appl. Physiol.*, 71: 1614-1619.
- Taylor, J. A., Hand, G. A., Johnson, D. G. and Seals, D. R. (1992) Augmented forearm vasoconstriction during dynamic exercise in healthy older men. *Circulation*, 86: 1789-1799.
- Thijssen, D. H., Dawson, E. A., Black, M. A., Hopman, M. T., Cable, N. T. and Green, D. J. (2009a) Brachial artery blood flow responses to different modalities of lower limb exercise. *Med. Sci. Sports. Exerc.*, 41: 1072-1079.
- Thijssen, D. H., Dawson, E. A., Tinken, T. M., Cable, N. T. and Green, D. J. (2009b) Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans. *Hypertension*, 53: 986-992.
- Tinken, T. M., Thijssen, D. H., Hopkins, N., Black, M. A., Dawson, E. A., Minson, C. T., Newcomer, S. C., Laughlin, M. H., Cable, N. T. and Green, D. J. (2009) Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension*, 54: 278-285.
- Tinken, T. M., Thijssen, D. H., Hopkins, N., Dawson, E. A., Cable, N. T. and Green, D. J. (2010) Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension*, 55: 312-318.
- Yanagimoto, S., Kuwahara, T., Zhang, Y., Koga, S., Inoue, Y. and Kondo, N. (2003) Intensity-dependent thermoregulatory responses at the onset of dynamic exercise in mildly heated humans. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 285: 200-207.

連絡責任者

住所：東京都世田谷区北烏山8-19-1

氏名：小林 裕司

電話番号：03-3300-6172

E-mail：2012m002ky@g.jwcpe.ac.jp