

運動トレーニングおよび暑熱馴化時の体温調節機能の亢進 における浸透圧調節系の役割

京都府立医科大学 鷹 股 亮
(共同研究者) 京都工芸繊維大学 芳 田 哲 也

Involvement of osmoregulatory adaptation in heat/exercise acclimation- induced enhancement of thermoregulatory function

by

Akira Takamata

Department of Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Tetsuya Yoshida

Kyoto Institute of Technology

ABSTRACT

To gain better insights into the mechanisms of heat acclimation, we examined the relationship between osmotic shift in the body temperature thresholds for thermoregulatory responses, such as sweating and cutaneous vasodilation (CVD), and sweat sodium concentration ($[Na^+]$), which decreases in heat acclimated subjects, in six subjects. The esophageal temperature (T_{es}) thresholds for sweating and cutaneous vasodilation were determined during passive body heating following hypertonic (3% NaCl) or isotonic (0.9% NaCl) saline infusion. The passive body heating was induced by lower leg water immersion at 42 °C in a room temperature of 28 °C. The rise in T_{es} during passive heating was much higher following hypertonic saline infusion than isotonic one. The ΔT_{es} required to elicit sweating and CVD were also higher following hypertonic saline infusion. Because ΔT_{es} during passive body heating linearly correlated with the thresholds for sweating and CVD, plasma hyperosmolality inhibits thermoregulatory responses to increased body temperature by

elevating the thresholds for sweating and CVD. The osmotic shifts in the Δ Tes thresholds for sweating and CVD linearly increased as sweat $[Na^+]$ increased. Plasma vasopressin concentration increased with plasma osmolality, and the osmosensitivity for vasopressin secretion ($\Delta[AVp]/\Delta Posm$) decreased as sweat $[Na^+]$ increased. These results suggest that heat acclimation reduces osmotic inhibition of thermoregulatory functions but enhances osmoregulatory fluid retention by increasing osmosensitivity for vasopressin release. The osmoregulatory adaptation might be involved in the enhanced thermoregulatory function in heat acclimated subjects during prolonged exercise and/or heat exposure.

要 旨

暑熱馴化時の浸透圧調節系の適応を明らかにするために、浸透圧刺激性の体温調節反応の抑制と汗ナトリウム濃度との関係を求めた。浸透圧刺激性の体温調節反応抑制を定量化するために、高張性食塩水輸液後と等張性食塩水輸液後に下腿温浴を被験者に行わせ、発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値を求めた。さらに、バゾプレッシン分泌に対する浸透圧感受性と汗ナトリウム濃度の関係も求めた。

高張性食塩水輸液により温熱負荷時の体温上昇は有意に増加した。この体温の上昇は、主に発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値の上昇によるものであった。また、浸透圧上昇による発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値上昇は、汗ナトリウム濃度の高い被験者程大きかった。また、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性は汗ナトリウム濃度が高い被験者程低下した。

以上の結果より、暑熱馴化して汗ナトリウム濃度が低下したヒトでは浸透圧上昇の体温調節反応に対する抑制効果が減弱して、とくに長時間の運動や暑熱暴露時に、体温調節機能を高いレベルで維持することが可能となり、さらにバゾプレッシン分泌の亢進によって体液保持能力も高まっていることが示唆された。

まえがき

体温調節系と体液調節系は、密接に関連し合っ
て機能している。脱水が高温環境下での体温調節
反応を抑制することは良く知られている^{9, 13)}。
我々は、循環血液量の絶対量の減少および静脈還
流量の低下が体温調節反応を抑制することを報告
してきた^{7, 10, 12, 13)}。また、暑熱馴化や運動トレ
ーニングにより体温調節機能が亢進すること<sup>1, 4,
14, 19)</sup>、そしてその際血液量の増加が見られるこ
とより、暑熱馴化や運動トレーニングによる体温
調節機能の亢進に血液量の増加がその機構の一つ
として関与していることを示唆してきた^{6, 8, 13, 20)}。
血漿浸透圧の上昇は、体温調節反応である発汗お
よび皮膚血管拡張の深部体温閾値を上昇させるこ
とによって抑制する^{3, 5, 15)}。我々は、さらにこの
体温調節反応の抑制が血漿浸透圧の上昇に対して
直線的であることを報告した¹⁷⁾。

運動および暑熱馴化による適応として汗ナトリ
ウム濃度が低下することも報告されている¹³⁾。
汗ナトリウム濃度が低下すると、同量の発汗が起
った際の血漿浸透圧の上昇が大きくなる。血漿す
なわち細胞外液浸透圧の上昇は、細胞内から水を
引き出すために発汗による血液量の減少を小さく
する点で有利に働くが¹³⁾、浸透圧上昇による体
温調節反応の抑制の点から見ると不利に働く。そ
こで、我々は、運動トレーニングおよび暑熱馴化
により体温調節反応が亢進しているヒトでは血漿

浸透圧上昇による体温調節反応への抑制作用が減弱しているのではないかという仮説を立て、それを検証する実験を行った。

本研究の目的は、馴化の程度と浸透圧刺激による体温調節反応の抑制の程度を定量化することである。そこで、馴化の程度の指標として汗のナトリウム濃度を測定し、浸透圧刺激時の発汗および皮膚血管拡張の食道温閾値の上昇との関係を求めた。さらに、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性を測定し、浸透圧感受性の変化が体温調節反応の抑制に対して特異的なものなのか否かについても検討を加えた。

1. 方法

1.1 被験者

本実験の実験方法・手順は、京都府立医科大学「ヒトを直接対象とする医学研究審査委員会」に申請を行い、承認を受けた。実験には男性4名女性2名の計6名の被験者が参加した。被験者らに事前に実験に関する説明を行い、すべての実験は被験者の同意に基づいて行った。被験者の年齢は、19-22歳、身長 162 ± 2 cm、体重 55.7 ± 2.4 kgだった。

1.2 実験手順

実験当日、被験者は8:30 amに実験室を訪れ、排尿して体重を測定した後、人工気候室に入室した。人工気候室の室温は 28°C 、相対湿度は40%に保った。被験者は安静座位を保ち、その間に静脈留置カテーテル(20-G, インサイト, バイアロン)を肘静脈内に留置した。安静を1時間保った後、コントロールの採血を行った。その後、輸液ポンプ(ニプロ)を用いて高張性食塩水(3% NaCl 溶液)または、等張性食塩水(0.9% NaCl 溶液)を90分にわたって輸液した。輸液速度は高張性食塩水では 0.125 ml/kg/min 等張性食塩水では、 0.2 ml/kg/min とした。輸液終了後30分間体液区画間での体液移動が安定するのを待って、10

分間温熱負荷前のデータを採取し、被験者に50分間の下腿温浴(水温 42°C)を行わせることによって温熱負荷を与えた。採血は、下腿温浴開始直前、温浴開始後25分と温浴終了直前に行った。

1.3 測定法

食道温は、ポリエチレンチューブ(PE-90 Clay Adams)に入れた銅-コンスタンタン熱電対を用いて測定した。鼻孔よりプローブの先端までの距離が、身長 $1/4$ になるまでプローブを挿入した¹⁸⁾。皮膚温は、前額部、胸、側腹部、上腕、前腕、大腿、下腿で測定し、体表面積と温度感受性で重みをつけ平均皮膚温を計算した¹¹⁾。皮膚血流量は、レーザードップラー血流計(アドバンス ALF21)を用いて、プローブを前腕部に装着した。発汗量の測定は、カプセル換気法を用いて行った。換気カプセル(12.56 cm^2)を胸部に固定して、乾燥空気を 2 liter/min の流量で流し、カプセルから流出した空気の相対湿度を測定して(Vaisala HMP233L)、発汗量を算出した。これらのデータをA/Dコンバーターを介して1秒毎にコンピュータに取り込み、30秒毎の平均値をその後のデータ解析に用いた。血圧および心拍数は、自動血圧計(コーリン STBP-780)で1分毎に測定した。

採血した血液のヘマトクリットおよびヘモグロビン濃度は、各々毛細管遠心法、シアンメトヘモグロビン法を用いて行った。これらのデータより血漿量の変化を計算した。血漿浸透圧は、凝固点降下法を用いて測定した(FISKE One-Ten Osmometer)。血漿バゾプレッシン濃度は、ラジオイムノアッセイ(三菱化学)で測定した。

1.3.1 汗ナトリウム濃度の測定

汗のナトリウム濃度を測定するために、被験者らは実験とは別の日に人工気候室を訪れ、 35°C 、相対湿度40%の室内で心拍数120拍/分を維持する20分間の運動を10分の休憩を挟み2回行った。2度目の運動の際に前腕にプラスチック製のバッグを装着して汗を採取した。この汗のナトリウム

濃度を炎光光度計 (Corning 480 Flame Photometer) を用いて測定した。

1. 4 データ解析

皮膚血流量は、温熱負荷前の10分間の平均値を100として相対変化で表した。皮膚血管コンダクタンスは、レーザドップラー血流計の出力を平均動脈圧で除し、温熱負荷前の10分間の平均値を100として相対変化で示した。発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値（発汗および皮膚血管拡張が始まった際の食道温の上昇）は、発汗または皮膚血管コンダクタンスを食道温に対してプロットし、皮膚血管コンダクタンスが、急激に上昇を始める時点での食道温を肉眼的に決定した。

2. 結果

図1に血漿量および血漿浸透圧の輸液前、輸液後および温熱負荷時の変化を示す。血漿量は、輸液により上昇したが、上昇の程度は高張性食塩水の輸液後の方が等張性の食塩水輸液にくらべて大きかった。温熱負荷時の血漿量は、両条件とも同様な変化を示した。また、血漿浸透圧は高張性食塩水の輸液により約13mosm/kg H₂O上昇した。一方、等張性食塩水輸液では、血漿浸透圧は変化しなかった。温熱負荷時に血漿浸透圧は、ほとんど変化しなかった。

図2に食道温、発汗量、皮膚血管コンダクタンスの変化の一例を示す。高張性食塩水輸液により食道温の上昇は、同様の温熱負荷を行っているにも関わらず大きくなった。また、発汗量および皮膚血管コンダクタンスの上昇が大きく遅れた。この被験者で発汗量および皮膚血管コンダクタンスの変化を食道温の変化に対してプロットしたのが図3である。発汗開始および皮膚血管拡張の深部体温閾値は、血漿浸透圧の上昇によって上昇した。

そこで、これらの深部体温閾値を各個人で求め、温熱負荷終了時の体温の変化の関係を求めたのが図4である。発汗および皮膚血管拡張の深部体温

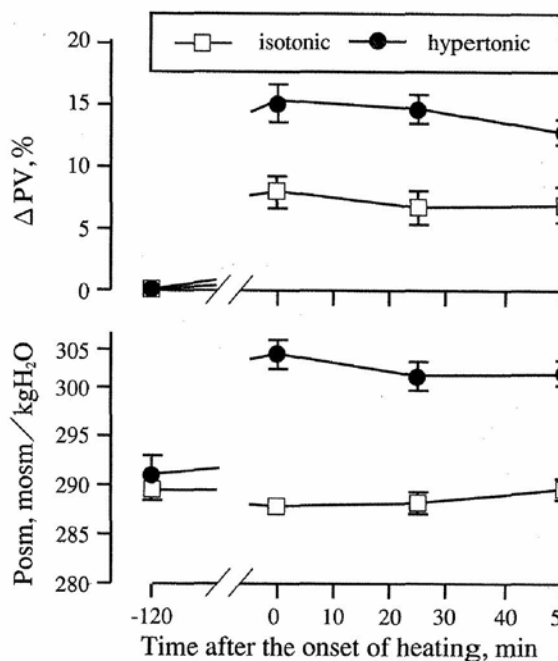


図1 高張性食塩水 (hypertonic) および等張性食塩水 (isotonic)輸液前後および温熱負荷時の血漿量の変化 (ΔPV) および血漿浸透圧 (Posm). 6名の平均値を示す

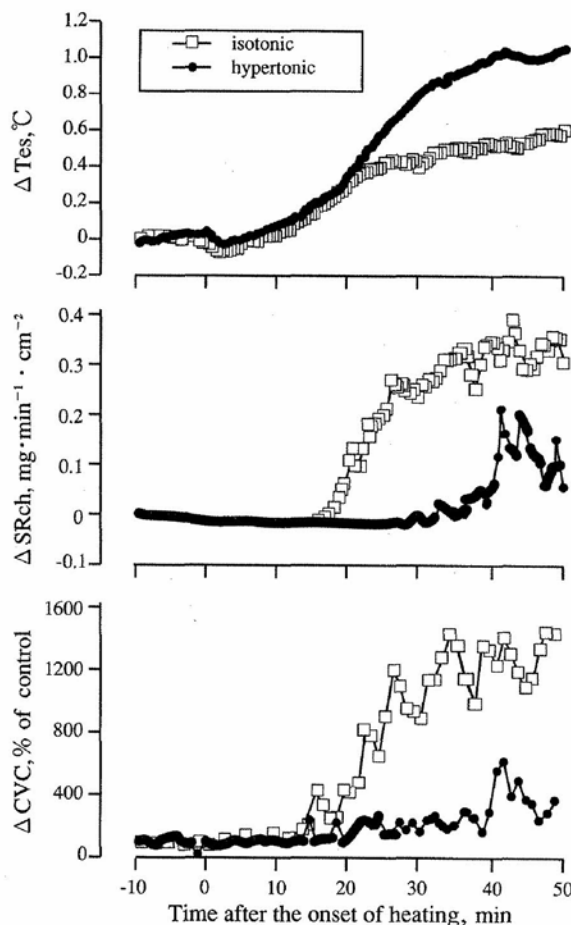


図2 温熱負荷時の食道温(ΔTes), 発汗量($\Delta SRch$), 皮膚血管コンダクタンス(ΔCVC) の変化の一例. 高張性食塩水輸液後 (hypertonic) および等張性食塩水輸液後(isotonic)

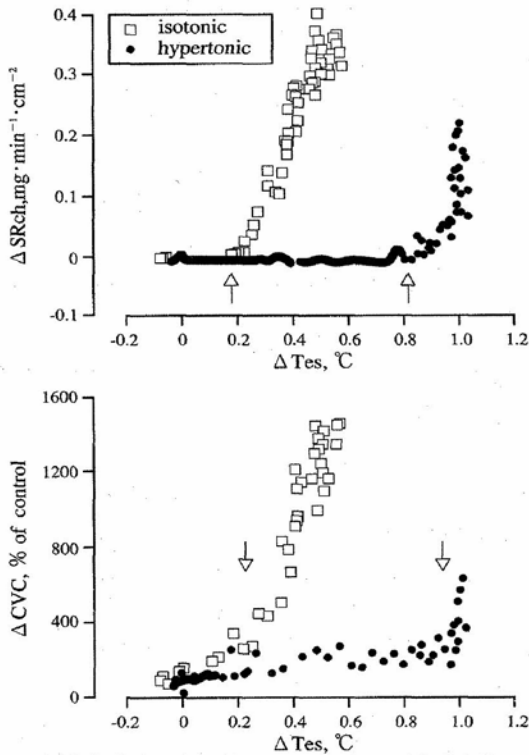


図3 温熱負荷時の発汗量($\Delta SRch$) および皮膚血管コンダクタンス(ΔCVC) の変化と食道温の変化 (ΔTes) の関係の一例. 矢印は、これら反応の深部体温閾値を示す. 図2のデータと同じ被験者のデータ

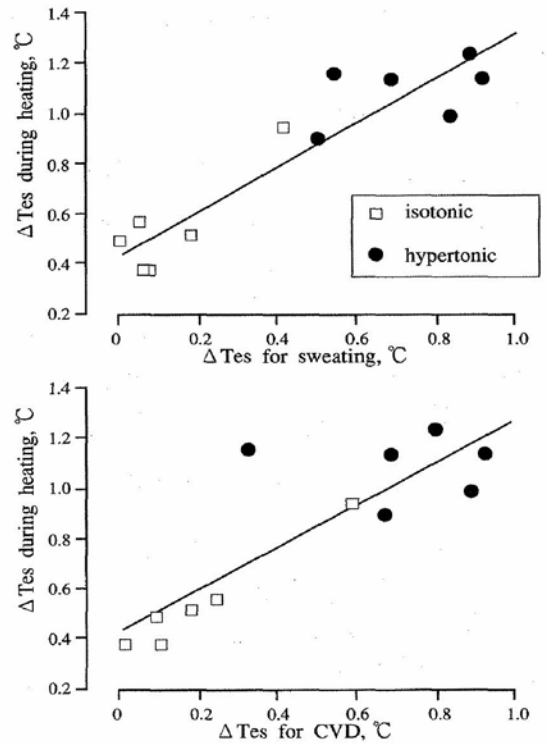


図4 温熱負荷時の体温上昇 (ΔTes during heating) と発汗の深部体温閾値 (ΔTes for sweating ; 上段) および皮膚血管拡張の深部体温閾値 (ΔTes for CVD ; 下段) との関係. 各ポイントは、各被験者の各条件に対応する

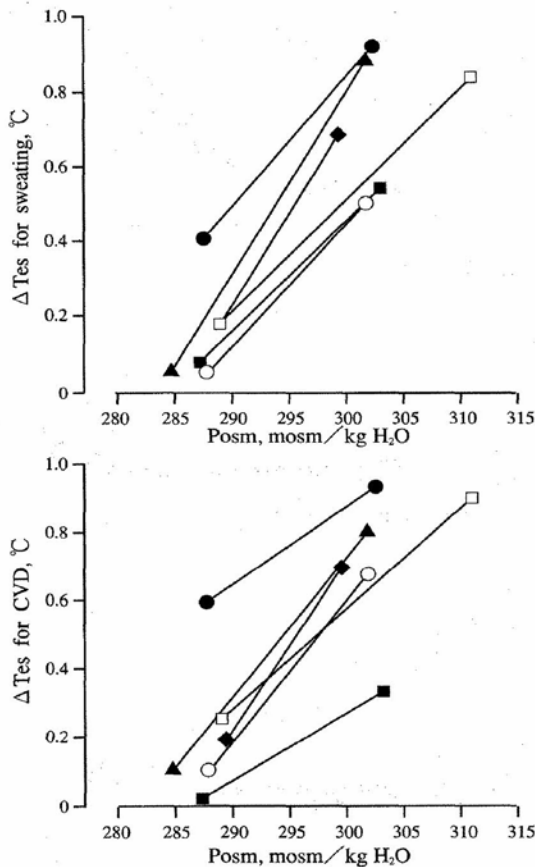


図5 温熱負荷時の体温上昇 (ΔTes during heating) と発汗の深部体温閾値 (ΔTes for sweating ; 上段) および皮膚血管拡張の深部体温閾値 (ΔTes for CVD ; 下段) との関係. 各ポイントは、各被験者の各条件に対応する

閾値が高い程、温熱負荷時の体温上昇が大きかった。

発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値を血漿浸透圧に対してプロットすると (図5), どの被験者も発汗, 皮膚血管拡張の深部体温閾値は血漿浸透圧の上昇により上昇した. また, 血漿バゾプレッシン濃度も血漿浸透圧の上昇によりどの被験者でも上昇した (図6).

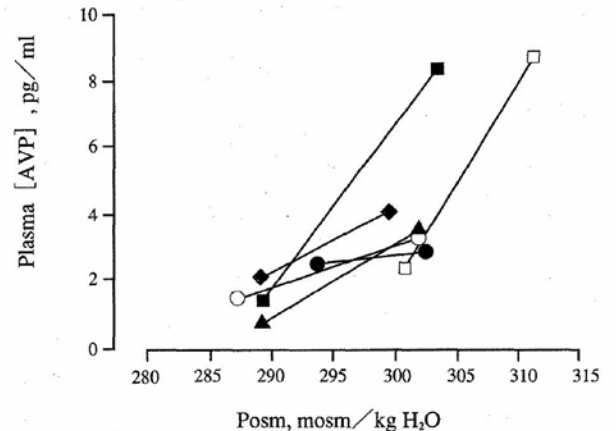


図6 血漿バゾプレッシン濃度 (plasma [AVP]) と血漿浸透圧 (Posm) の関係. 各シンボルは、各被験者に対応

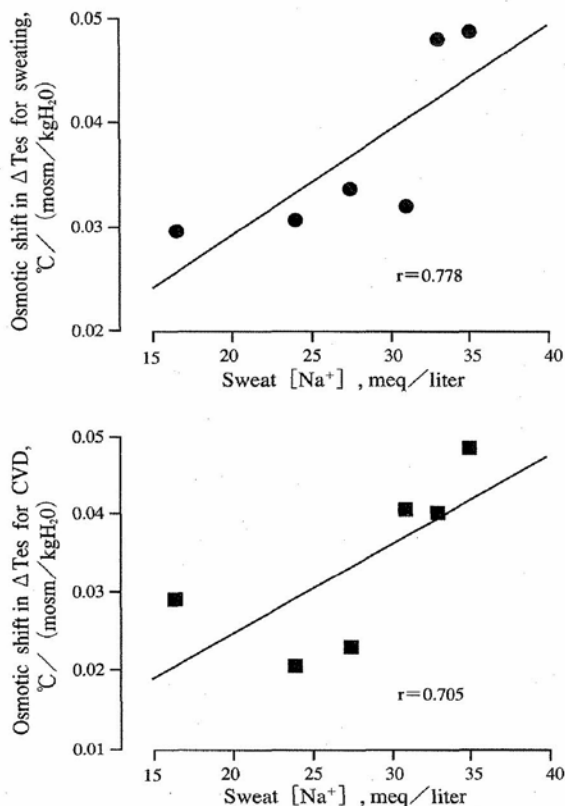


図7 単位浸透圧上昇あたりの発汗の深部体温閾値の上昇 (osmotic shift in Δ Tes for sweating) および皮膚血管拡張の深部体温閾値の上昇 (osmotic shift in Δ Tes for CVD) と汗ナトリウム濃度 (sweat $[Na^+]$) との関係。各ポイントは各被験者に対応。浸透圧上昇による閾値の上昇は各個人で図5の傾きより求めた。

馴化の程度と浸透圧刺激性体温調節反応の抑制の程度を定量化するために、単位浸透圧上昇に対する発汗および皮膚血管拡張の深部体温の上昇 (図5の傾き) を各個人で求めて汗ナトリウム濃度との関係をプロットした (図7)。浸透圧上昇による発汗および皮膚血管拡張の上昇の程度は、汗のナトリウム濃度が高い程大きくなった。また、血漿バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性 (単位浸透圧上昇に対する血漿バゾプレッシン濃度の上昇) は、汗ナトリウム濃度の上昇により低下した (図8)。

3. 考察

本実験の目的は、浸透圧刺激性の体温調節反応抑制に対する暑熱馴化の影響を明らかにすることである。すなわち、暑熱馴化による体温調節機能

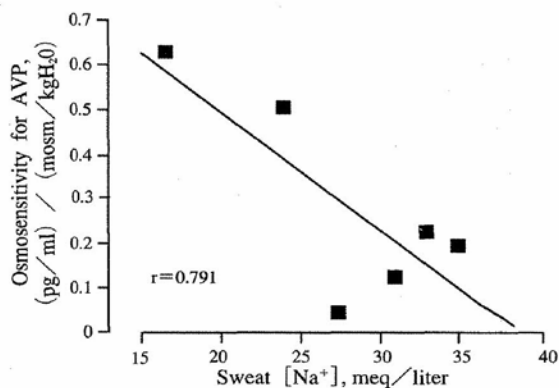


図8 単位浸透圧上昇あたりの血漿バゾプレッシン濃度の変化 (osmosensitivity for AVP) と汗ナトリウム濃度 (sweat $[Na^+]$) との関係。各ポイントは各被験者に対応。浸透圧上昇によるバゾプレッシン濃度の変化は各個人で図6の傾きより求めた。

の亢進に浸透圧調節系の適応が関わっているのかを明らかにすることである。そこで、馴化の程度と浸透圧刺激による体温調節反応の抑制の程度との関係を定量化した。馴化の程度の指標として汗のナトリウム濃度を測定し、浸透圧刺激時の発汗および皮膚血管拡張の食道温閾値の上昇との関係を求めた。さらに、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性を測定し、浸透圧感受性の変化が体温調節反応の抑制に対して特異的なものなのか否かについても検討を加えた。

高張性食塩水輸液による血漿浸透圧の上昇 (図1) は、体温調節反応である発汗および皮膚血管拡張反応を抑制し、同様の温熱負荷を加えた際の体温の上昇を増加させた (図2)。また、発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値は、血漿浸透圧上昇によりともに上昇した。そこで、これら体温調節反応の深部体温閾値と温熱負荷時の体温の上昇との関係を検討してみると、浸透圧刺激により発汗、皮膚血管拡張の深部体温閾値が上昇した被験者ほど体温の上昇が大きくなることが明らかとなった (図4)。さらに血漿浸透圧の上昇は、深部体温閾値以上の体温での体温上昇に対する発汗および皮膚血管拡張反応の傾きを変化させないことより (図3)、浸透圧上昇による体温調節反応

の抑制を定量化するのにこれら体温調節反応の深部体温閾値の変化を用いることが妥当と考えらる。

本実験では、暑熱馴化程度の指標として汗ナトリウム濃度を用い、これと浸透圧刺激による発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値の上昇との関係を求めた。図7で示すように、血漿浸透圧上昇による発汗および皮膚血管拡張の深部体温閾値の上昇は汗ナトリウム濃度が高い程高くなった。暑熱馴化して汗ナトリウム濃度が低いヒトは、発汗による血漿浸透圧上昇は大きくなるが、浸透圧上昇による発汗および皮膚血管拡張反応の抑制は小さく、発汗により血漿浸透圧が上昇しても体温調節機能を高いレベルで維持することが可能であると考えられる。

暑熱馴化により、浸透圧刺激性の体温調節反応抑制が減弱する可能性が示されたが、さらにこれが浸透圧調節系の感受性に一般的なものであるのかそれとも体温調節反応抑制に対する浸透圧感受性に特異的なものであるのかを検討するために、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性と汗ナトリウム濃度の関係を求めた。Claybaughら²⁾は、バゾプレッシン分泌に対する浸透圧感受性が、運動鍛錬者において高い可能性があることを報告している。しかし、彼らの研究は浸透圧刺激を実験的に変化させて検討したものでなく、運動鍛錬者と非運動鍛錬者との比較をただで、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性を馴化レベルや運動鍛錬との関係から定量化していない。図8に示すように、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性は、汗ナトリウムが高い程低くなった。暑熱馴化によりバゾプレッシン分泌の浸透圧感受性は亢進することが示唆された。したがって、暑熱馴化は体温調節反応抑制の浸透圧感受性を低下させるが、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性を上昇させ、浸透圧調節系一般に同様に作用するのではないことが示唆された。このことより、暑熱馴化は浸透圧受容器や浸透圧調節中枢そのものの感受性を変化させるの

ではなくさらに遠位で何らかの修飾を加えていると推定される。我々は、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性が体温上昇により亢進する事を示したが¹⁶⁾、体温上昇による浸透圧感受性の変化が暑熱馴化により影響を受けるのかは興味のある点で今後検討を要する。

以上より暑熱馴化により汗ナトリウム濃度は低下するが、発汗による血漿浸透圧の上昇の発汗および皮膚血管拡張反応に対する抑制の程度が小さくなり、体温調節機能は大量の発汗を伴う様な長時間の暑熱暴露や運動時にも維持されるようになる。さらに、バゾプレッシン分泌の浸透圧感受性が上昇して体液の維持に働き、それが体温調節機能を維持するのに有利に働くものと考えられる。暑熱馴化による体温調節機能の亢進（とくに長時間の暑熱暴露や運動時）に浸透圧調節系の適応がその機序の一つとして関わっていることが示唆された。

文 献

- 1) Armstrong, L.E. & Pandolf, K.B. ; Physical Training, Cardiorespiratory Physical Fitness and Exercise-Heat Tolerance. In: *Human Performance Physiology and Environmental Medicine at Terrestrial Extremes*, Edited by Pandolf, K.B., Sawka, M.N. & Gonzalez, R.R. pp. 199-226, Brown and Benchmark, Dubuque, Iowa. (1986)
- 2) Claybaugh, J.R., Pendergast, D.R., Davis, J.E., Akiba, C., Pazik, M. & Hong, S.K. ; Fluid conservation in athletes: responses to water intake, supine posture, and immersion, *J. Appl. Physiol.*, 61, 7-15 (1986)
- 3) Fortney, S.M., Wenger, C.B., Bove, J.R. & Nadel, E.R. ; Effect of hyperosmolality on control of blood flow and sweating, *J. Appl. Physiol.*, 57, 1688-1695 (1984)
- 4) Gisolfi, C.V. & Robinson, S. ; Relations between physical training, acclimatization, and heat tolerance, *J. Appl. Physiol.*, 26, 530-534 (1969)
- 5) Johnson, J.M. & Proppe, D.W. ; Cardiovascular adjustments to heat stress. In: *Handbook of Physiology section 4 Environmental Physiology vol. 1*, Edited by

- Fregly, M.J. & Blatteis, C.M., American Physiological Society, pp. 215-243, Oxford University Press, N.Y. (1996)
- 6) Mack, G.W., Convertino, V.A., & Nadel, E.R. ; Effect of exercise training on cardiopulmonary baroreflex control of forearm vascular resistance in humans, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **25**, 722-726 (1993)
 - 7) Mack, G.W., Nose, H., & Nadel, E.R. ; Role of cardiopulmonary baroreflexes during dynamic exercise, *J. Appl. Physiol.*, **65**, 1827-1832 (1988)
 - 8) Mack, G.W., Nose, H., Takamata, A., Okuno, T. & Morimoto, T. ; Influence of exercise intensity and plasma volume on active cutaneous vasodilation in humans, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **26**, 209-216 (1994)
 - 9) Morimoto, T. ; Thermoregulation and body fluids: Role of blood volume and central venous pressure, *Jpn. J. Physiol.*, **40**, 165-179 (1990)
 - 10) Nadel, E.R., Cafarelli, E., Roberts, M.F. & Wenger, C.B. ; Circulatory regulation during exercise in different ambient temperatures, *J. Appl. Physiol.*, **46**, 430-437 (1979)
 - 11) Nadel, E.R., Mitchell, J.W. & Stolwijk, J.A.J. ; Differential thermal sensitivity in the human skin, *Pflügers Arch.*, **340**, 71-76 (1973)
 - 12) Nose, H., Takamata, A., Mack, G.W., Oda, Y., Kawabata, T., Hashimoto, S., Hirose, M., Chihara, E. & Morimoto, T. ; Right atrial pressure and forearm blood flow during prolonged exercise in a hot environment, *Pflügers Arch.*, **426**, 177-182. (1994)
 - 13) Nose, H. & Takamata, A. ; Integrative regulations of body temperature and body fluid in humans exercising in a hot environment, *Int. J. Biometeorol.*, **40**, 42-49 (1997)
 - 14) Saltin, B. & Hermansen, L. ; Esophageal, rectal and muscle temperature during exercise, *J. Appl. Physiol.*, **21**, 1757-1762 (1966)
 - 15) Takamata, A., Mack, G.W., Gillen, C.M., Jozsi, A.C. & Nadel, E.R. ; Osmoregulatory modulation of thermal sweating in humans: reflex effects of drinking, *Am. J. Physiol.*, **266** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 37) , R414-R422 (1995)
 - 16) Takamata, A., Mack, G.W., Stachenfeld, N.S. & Nadel, E.R. ; Body temperature modification of osmotically induced vasopressin secretion and thirst in humans, *Am. J. Physiol.*, **269** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 38) , R874-R880 (1995)
 - 17) Takamata, A., Nagashima, K., Nose, H., & Morimoto, T. ; Osmoregulatory inhibition of thermally induced cutaneous vasodilation in passively heated humans, *Am. J. Physiol.*, **273** (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 42) , R197-R204 (1997)
 - 18) Wenger, C.B., Roberts, M.F., Stolwijk, J.A.J. & Nadel, E.R. ; Forearm blood flow during body temperature transients produced by leg exercise, *J. Appl. Physiol.*, **38**, 58-63 (1975)
 - 19) Werner, J. ; Temperature regulation during exercise: an overview. In: *Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine Vol.6, Exercise, Heat, and Thermoregulation*, Eds by C.V. Gisolfi, D.R. Lamb, and E.R. Nadel, Brown & Benchmark, Dubuque, Iowa. pp. 49-84 (1993)
 - 20) Yoshida, T., Nagashima, K., Nose, H., Kawabata, T., Nakai, S., Yorimoto, A., & Morimoto, T. ; Relationship between aerobic power, blood volume and thermoregulatory responses to exercise-heat stress, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **29**, 867-873 (1997)