運動トレーニングと皮膚血管拡張機能

山崎 文夫^{1,2}, 箕越 功浩¹

Exercise training and cutaneous vasodilator function

Fumio Yamazaki^{1,2} and Katsuhiro Minokoshi¹

¹山口県立大学大学院健康福祉学研究科, 〒753-0021 山口県山口市桜島6-2-1 (*Graduate School of Health and Welfare, Yamaguchi Prefectural University, 6-2-1 Sakurabatake, Yamaguchi 753-0021, Japan*)

²山口県立大学看護栄養学部, 〒753-0021 山口県山口市桜島6-2-1 (*Faculty of Nursing and Human Nutrition, Yamaguchi Prefectural University, 6-2-1 Sakurabatake, Yamaguchi 753-0021, Japan*)

Received: February 15, 2017 / Accepted: March 29, 2017

Abstract Cutaneous vasodilator function plays a role in the thermoregulatory system during rest and exercise, and its dysfunction, especially in elderly people, can influence the system's vulnerability in heat-stressed conditions. In this review, firstly, we describe the mechanisms that control the cutaneous vasculature in humans. The reflex mechanisms by which sympathetic nerves mediate vasoconstriction and active vasodilation during whole-body thermal stress are examined, including discussions of the mechanisms involving cotransmission, nitric oxide (NO) and other mediators. The mechanisms that effect local cutaneous vasomotor responses to local skin warming are also examined, including the roles of axon reflexes as well as NO and other mediators. Next, we highlight the effects of aerobic exercise training on reflexes and local vasomotor control in the skin. Factors that modulate control mechanisms of the cutaneous vasculature, such as aging and clinical conditions, are discussed. Finally, the beneficial influences of exercise training on cutaneous vasodilator function in healthy young and elderly people with or without chronic diseases are emphasized.

Jpn J Phys Fitness Sports Med, 66(3): 185-193 (2017)

Keywords : heat stress, physical conditioning, aging, skin blood flow

はじめに

常温環境下で安静にしている時の人の皮膚血流量 (SkBF) は, 0.2~0.3 L/分 (心拍出量の約5%) であり, 体深部で産生された熱は血流によって運搬されて皮膚から環境へ放散され, 熱平衡が保たれる^{1,2)}. 暑熱環境下では皮膚血管は拡張してSkBFが増加し, 厳しい暑熱ストレス下であればその量は8 L/分 (心拍出量の約60%) に達することもある^{1,2)}. SkBFの増加は皮膚温を上昇させて非蒸散性熱放散を促進させるとともに, 汗腺に十分な水を供給して発汗による蒸散性熱放散の増加に貢献する.

身体運動時には運動強度に依存して活動筋におけるエネルギー産生が増加する. 産生されたエネルギーのうち約80%は熱に変換され, その熱は血流によって身体中枢部に運ばれ, その結果深部体温は上昇する. したがって深部体温を上昇させる持久性運動は暑熱ストレスとなり, 持久性運動トレーニングを行うことによって身体機能は暑熱ストレスに対する適応性変化を起こす. 人の体温調節の一端を担う皮膚血流調節機能は運動トレーニングに

よってどのような適応性変化を示すのであろうか. 本稿では, 人の皮膚血管運動調節の機序について概説するとともに, 若齢者, 高齢者および有疾患者の皮膚血管拡張機能に対する運動トレーニングの効果について述べる.

人の皮膚血管運動調節機序

Fig. 1aに, 持久性運動時のSkBFの調節機序の概要を示した. SkBFは, 反射性および局所性機序によって調節される. その反射性反応は深部体温と全身の皮膚温の変化に伴って生じるのに対して, 局所性反応は皮膚血管周囲の温度に影響される.

1. 反射性皮膚血管運動調節 SkBFの反射性調節には交感神経系のアドレナリン作動性血管収縮システムとコリン作動性血管拡張システムが関与する. 手掌部, 足底部, 口唇などの無毛部のSkBFは, 血管収縮システムのみによって調節されているのに対して, 前腕部や下腿部などの有毛部のSkBFは両者のシステムによって調節されている³⁻⁵⁾.

Fig. 1 (a) Schematic drawing for the control of skin blood flow (SkBF) during prolonged exercise. Increases of core and skin temperatures during exercise inhibit adrenergic vasoconstrictor system (VC) and activate cholinergic vasodilator system (VD). The increased skin temperature also influences local controlling system for SkBF. PO/AH: preoptic/anterior hypothalamus, SNS: sympathetic nervous system, NE: norepinephrine, α_1 : NE α_1 receptors, α_2 : NE α_2 receptors, NPY: neuropeptide Y, Y_1 : NPY Y_1 receptors, ACh: acetylcholine, NO: nitric oxide, nNOS: neuronal NO synthase, VIP: vasoactive intestinal peptide, PACAP: pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, CGRP: calcitonin gene-related peptide, β_2 : NE β_2 receptors, HSP90: heat shock protein 90, eNOS: endothelial NOS. (b) Evaluation of reflex response of SkBF during prolonged exercise. The skin vasodilator function is evaluated from baseline SkBF value before vasodilation, the threshold temperature for the onset of vasodilation, and the slope after threshold. The slope represents the sensitivity of the vasodilator response. (c) SkBF response during direct skin warming in normothermia. The initial peak phase is largely due to antidromic release of neurotransmitter from sensory nerves, whereas the plateau phase depends on NO.

1) 血管収縮神経システム

平常体温での安静時において、有毛部SkBFはアドレナリン作動性血管収縮神経システムによって調節され、低いレベル（平均で約3 mL/分/100 g皮膚組織）に維持されている。この温度条件下で皮膚組織100 g当たりの血流量は無毛部の方が有毛部よりも数倍高いが、これは毛細血管（直径:10-15 μm ）よりも太い動静脈吻合（arteriovenous anastomoses: AVAs）（直径:50-150 μm ）があり、それが開大するためである^{6,7)}。AVAsの開閉調節もアドレナリン作動性血管収縮神経に支配されている。平常体温時にアドレナリン作動性血管収縮神経末端からの神経伝達物質の放出を薬理的に遮断すると、受動的な血管拡張が起こる。血管収縮神経作用の遮断に伴う受動的血流増加は、有毛部の皮膚血管では最大血流レベルの15~20%までであるのに対して、無毛部皮膚血管では最大血流レベルに達する^{8,9)}。

アドレナリン作動性血管収縮神経システムのしくみは、全身性寒冷ストレス時の薬理生理学的研究から主に検討されている。寒冷ストレス時の皮膚温および深部体温の低下は、アドレナリン作動性血管収縮神経を反射的に興奮させて有毛部および無毛部の皮膚血管を収縮させる。血管収縮神経システムの情報伝達にはノルエピネフリン（norepinephrine: NE）に加えてその共存伝達物質として神経ペプチドY（neuropeptide Y: NPY）が関与する¹⁰⁾。寒冷ストレス時のSkBFの減少は一般に有毛部よりも無毛部で大きい。これは主に冷却前のベースライン血流量の違いによる。有毛部領域の中でも部位差があり、緩やかに皮膚温を低下させたときの皮膚血管収縮反応は上肢よりも下肢の方が大きい。この部位差は、シナプス後の血管平滑筋細胞における α_1 および α_2 アドレナリン受容体の感受性の違いによる¹¹⁾。

2) 血管拡張神経システム

有毛部の皮膚血管を支配するコリン作動性血管拡張神経は、平常体温時には持続的な活動を示さないが、深部体温の上昇とともにその活動が開始され、それに伴ってSkBFは急増する（Fig. 1b）。高体温時の有毛部皮膚血管拡張の大部分（約90%）は、この血管拡張神経活動によるものである^{3,9)}。有毛部の能動的皮膚血管拡張と発汗とともに高体温状態で熱放散を促す主要な効果器反応であり、両反応の神経機構には機能的連関が認められる。発汗現象とともに観察される皮膚血管拡張は、コリン作動性発汗神経活動あるいは汗腺活動に伴って生じるブラジキニン（bradykinin）のような血管作用性物質を活性化することによって引き起こされると考えられてきた¹²⁾。しかしその後の研究でシナプス後ムスカリン受容体機能をアトロピンによって遮断すると、発汗は完全に阻止されるが能動的皮膚血管拡張はわずかに抑制されるだけであることが示された¹³⁾。さらに皮膚のブラジキニン受容

体を遮断しても高体温時のSkBFは変化しない¹⁴⁾。一方、ボツリヌス毒素を局所的に投与してコリン作動性神経終末からのAChと共存伝達物質の放出をシナプス前で遮断すると、全身加温中の能動的皮膚血管拡張は阻止される⁸⁾。これらのことからコリン作動性神経におけるAChと共存伝達物質が能動的皮膚血管拡張の原因であると考えられるようになった。しかし能動的皮膚血管拡張と発汗に関わるコリン作動性神経が同一のものであるか否かは未だに解明されていない。2つの効果器反応は暑熱ストレス時にほぼ同じタイミングで発現するが、急性ストレス刺激によって反応パターンが乖離することがある。例えば血管拡張が開始される深部体温閾値は起立負荷や運動負荷によって影響されるが発汗のそれは影響されないことが観察されている^{15,16)}。

近年、皮膚内マイクロダイアリース法（intradermal microdialysis）を用いた研究により能動的皮膚血管拡張に特異的に関わる物質が明らかになりつつある。その候補物質の1つである一酸化窒素（nitric oxide: NO）は、若齢健常者における能動的皮膚血管拡張に約30%貢献する^{17,18)}。反射性皮膚血管拡張に関わるNO合成酵素（NO synthase: NOS）は、内皮型（endothelial NOS: eNOS）ではなく神経型（neuronal NOS: nNOS）である¹⁹⁾。NO以外の候補物質として、コリン作動性神経終末にAChと共存する血管作動性腸ペプチド（vasoactive intestinal peptide: VIP）およびVIPと高い相同性を示す下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: PACAP）がある^{20,21)}。その他に、P物質（substance P）²²⁾、ヒスタミン（histamine）²³⁾、血管拡張性プロスタグランジン（vasodilator prostaglandin）²⁴⁾が能動的皮膚血管拡張機序に関わる作用物質として挙げられている。

2. 局所加温時の皮膚血管拡張機能の調節機序 平常体温時ににおいて42℃以下で皮膚を局所加温すると、温度依存性に加温部のSkBFは増加する（Fig. 1c）。43℃以上の加温は侵害性熱刺激となり疼痛を生じる。Fig. 1cに示したように、非侵害性局所加温時の血流増加のパターンは2相性を示し、それぞれの相で血流調節機序が異なる²⁵⁾。局所加温時の有毛部SkBFの初期増加には、感覚神経を介した軸索反射が主に関与する。温度に依存して求心性C線維の活性化が生じ、P物質やカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide: CGRP）が感覚神経末端から放出されて血管拡張を引き起こすと考えられている²⁶⁾。また、局所加温によって加温部近傍のアドレナリン作動性交感神経末端からNEとNPYの放出が起こり、 β_2 アドレナリン受容体機能を介したNO産生による血管拡張機序の関与も推測されている^{2,26,27)}。血流の初期増加後、一過性の血流減少反応に

続いて緩やかに血流量は増加してプラトーに達し、定常相を形成する。定常相の皮膚血管反応にはNO産生に関わる機序が主に(約70%)関与する²⁸⁾。局所性のSkBF増加に関わるNOSは、eNOSであり²⁹⁾、局所加温時のeNOSの活性化には熱ショック蛋白質(heat shock protein 90: HSP90)が関わりとされる³⁰⁾。血管拡張反応に関わるNO以外の物質として内皮細胞由来過分極因子(endothelium-derived hyperpolarizing factors: EDHF)の関与が想定されている²⁾。以上の局所加温時のSkBF調節機序の検討はすべて有毛部でなされており、無毛部でも同様の機序が関与するか否かは確認されていない。

詳細な調節機序には検討の余地があるものの、局所加温時の皮膚血管拡張反応は心臓血管系疾患および代謝性疾患を有する患者では減弱され、その反応性の低下は全身の微小血管障害の予兆を示す³¹⁾。したがって局所加温に対する皮膚血管拡張反応は心血管系疾患の病的状態を評価するために役立つ³¹⁾。平常体温時の局所性皮膚血管拡張機能は局所加温テストだけでなく、後述するように血管作用性薬剤の局所投与や皮膚の反応性充血(reactive hyperemia)を用いたテストによっても評価されている。

運動トレーニングの効果

1. 反射性皮膚血管拡張機能のトレーニングによる適応

持久性運動トレーニングによって有毛部の皮膚血管拡張機能が変化する。すなわち6-10日間の短期暑熱下トレーニングや数週間の持久性運動トレーニングによって、皮膚血管拡張反応が開始される深部体温閾値は低下する。トレーニングによる皮膚血管拡張体温閾値の低下は能動的血管拡張システムの変化に起因する³²⁾。したがって能動的血管拡張システムの支配を受けない無毛部の皮膚血管運動調節には、トレーニングによって有毛部と同様の機能的変化は生じない^{33,34)}。トレーニングによる有毛部皮膚血管拡張の体温閾値の低下は、安静時体温の低下がその主な原因である³⁵⁾。また、運動を用いた暑熱負荷テストによって皮膚血管拡張体温閾値を評価する場合には、運動トレーニングによる相対的運動強度の低下がその体温閾値の低下に関与する可能性もある。すなわち、トレーニングによる相対的運動強度の低下は、運動開始に伴う強度依存性の血漿浸透圧上昇を減弱し、運動中の皮膚血管拡張反応を起こしやすくする^{36,37)}。

運動トレーニングによる安静時体温の低下については皮膚血管拡張の体温閾値の低下の原因として、循環血流量の関与が示唆されている。循環血流量は運動トレーニングによって約10%増加し、その血流量の増加はトレーニングの初期(約2週間)には血漿量の増加のみによって生じ、トレーニングの2~3週間後から赤血球の増加も生じる³⁸⁾。正常血流量状態で5日間の短期暑熱下トレーニングを行うと、血漿量の増加(+11%)とともに安静

時体温(-0.24℃)と前腕血管拡張の体温閾値(-0.28℃)の低下が生じる³⁹⁾。他方、トレーニング後に利尿剤を用いて血漿量をトレーニング前のレベルまで戻すと、トレーニングによる安静時体温の低下(-0.09℃)は縮小され、前腕血管拡張体温閾値はトレーニング前のレベルと変わらない³⁹⁾。これらの観察により安静時体温並びに運動中の能動的血管拡張システムに対するトレーニング効果は、血液量の増加とその結果として生じる中心血流量の変化に強く依存していることが示唆される。

長時間運動により体温が上昇した時のSkBFは持久性トレーニングによって増加する^{40,41)}。深部体温の上昇とSkBFの増加との間の関係の勾配は、トレーニングによって変わらないとする報告^{32,41-43)}と増大するとする報告⁴⁴⁾とがあり一致していないが、いずれにしても同一深部体温におけるSkBFレベルはトレーニングによって高くなる。トレーニングによる有毛部の能動的皮膚血管拡張機能の適応性変化は、その皮膚領域の発汗機能の亢進とともに暑熱ストレス下で持久性運動能力を高めることに貢献すると考えられる。

2. 平常体温時の局所性皮膚血管拡張機能のトレーニングによる適応 皮膚の局所加温中、初期の血流急増相における血管拡張のピーク反応⁴⁵⁾と主にeNOSによって媒介される定常相の血管拡張反応⁴⁶⁾は、いずれの相においても持久性運動鍛錬者の方が非鍛錬者よりも大きい。加温初期のSkBF増加のピーク反応はNO合成酵素阻害剤(*N*^G-nitro-L-arginine methyl ester, L-NAME)によって有意に減少されることを考え合わせると²⁵⁾、これらの結果は持久性トレーニングが皮膚血管におけるNOの生物学的活性を増加させることを示唆している。

持久性トレーニングが皮膚循環の適応性変化を引き起こす伝達シグナルに関して、血行力学的応力の関与が示唆されている。Green et al.⁴⁷⁾は、SkBFを繰り返し増加させるために、若齢成人男性に両側前腕部を42℃の湯へ1回30分間、1週間に3回、8週間にわたって浸漬してもらった。浸漬中に片側の前腕のSkBFは、近位部に巻いたカフを100 mmHgに加圧することによって加温中の増加を抑制させた。その結果、8週間の前腕部の反復加温により、カフ加圧を行わなかった側の前腕では局所加温に対する皮膚血管拡張反応は増大したが、カフ加圧側の前腕ではその反応に変化がみられなかった。これらの結果は、トレーニングによる皮膚微小循環の適応反応のための生理的シグナルが、皮膚温の上昇ではなく、血流増加に伴うずり応力(shear stress)の増大であることを示唆している。

局所性皮膚血管拡張機能に及ぼす運動トレーニングの効果は、血管作用性薬剤の局所投与によっても検討されている。若齢者を対象とした多くの研究において、ACH

のイオン導入法 (iontophoresis) に対する皮膚循環の反応性がトレーニングされた状態では増加されることが示唆されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。Kvernmo et al.⁴⁸⁾ は、エリート持久性競技者 (最大酸素摂取量 69.8 ml/kg/分) と比較的活動的な若齢者を対象として、ACh とニトロプルシッド (sodium nitroprusside: SNP) に対する皮膚血管反応をイオン導入法を用いて検討したところ、エリート持久性競技者では低濃度の ACh に対する血管拡張反応はより大きい、他方 SNP に対する反応はグループ間に差がないことを報告している。これらの所見は内皮依存性皮膚血管拡張反応が運動トレーニングによって改善されることを示唆している。

皮膚の反応性充血試験を用いた研究もなされている。Lenasi and Strucl^{49,51)} および Vassalle et al.⁵²⁾ は、年齢や体格が同等の持久性運動鍛錬者と非鍛錬者を対象として、3～8 分間の手指あるいは腕を閉塞した後の血流量のピーク値や曲線下面積 (area under the curve) から皮膚血管反応性を評価した。いずれの研究においても運動鍛錬者の方が非鍛錬者よりも反応性充血の大きさが大きいことが示されている。反応性充血の大きさは血漿の抗酸化能の大きさと相関するとされているので⁵³⁾、運動トレーニングに対する皮膚血管適応には抗酸化能の増大が関わっていると考えられる。上腕動脈の血流依存性血管拡張 (flow mediated dilatation) や指動脈の RH-PAT (reactive hyperemia peripheral arterial tonometry) は、主に NO に依存した血管内皮機能の検査に用いられているが⁵⁴⁾、皮膚循環の反応性充血は NO^{55,56)} やシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: COX) により合成されたプロスタノイド (prostanoid)⁵⁷⁾ に依存しないとされているので、運動トレーニングはこれら以外の作用経路を介してその反応性充血に影響すると考えられる。

3. 加齢の影響 高齢になると疾患を有さない者であっても皮膚血管拡張反応が減弱される。若齢者と比べて高齢者では高温環境下での下肢温浴により深部体温を上昇させたときの SkBF や発汗量の増加が小さく、これらの効果器反応の減弱の程度には身体部位差がある⁵⁸⁾。高体温時の SkBF の加齢による減少はアドレナリン作動性機序によるものではなく、能動的血管拡張システムの感受性の減少による⁵⁹⁾。高齢者では高体温時の反射性皮膚血管拡張に対してコリン作動性血管拡張神経の共存伝達物質が機能しておらず⁶⁰⁾、その代償として NO により大きく依存した機序によって血管拡張を起こす。

運動トレーニングは加齢に伴って低下した皮膚血管拡張機能を改善できる。すなわち、皮膚の ACh により媒介される血管拡張反応は持久性運動トレーニングによって増加する^{61,62)}。Black et al.⁶¹⁾ は、高脂血症、高血圧、インスリン抵抗性などの症状を有さない健常高齢者を対象に

して、1 回 30 分間の低強度持久性運動を 1 週間に 3 回、24 週間にわたって行ってもらい、皮膚内マイクロダイアリシスによる ACh 注入中の皮膚血管拡張反応に及ぼすトレーニングの効果を検討している。トレーニング後に ACh による皮膚血管拡張反応は増大したが、ACh と同時に L-NAME の投与によって NO 産生を抑制した部位の皮膚血管拡張反応にはトレーニング効果が認められなかったことから、血管拡張に及ぼす NO の作用がトレーニングによって増大することを示唆した。ACh に対する皮膚血管拡張反応に加えて、局所加温時の反応や反応性充血も運動トレーニングによって増大されることが健常高齢者を対象とした研究で明らかにされている⁶²⁻⁶⁵⁾。局所加温中の初期血流急増相のピーク反応および定常相の皮膚血管反応のいずれもが高齢運動鍛錬者では高齢非鍛錬者より増大される^{63,64)}。すなわち、高齢者においても軸索反射性および NO 依存性の皮膚血管拡張機能のいずれもがトレーニングにより改善されると考えられる。

4. 病態との関係 加齢に伴って有病率は増加し、それぞれの病態は皮膚循環機能に影響する。中高齢の 2 型糖尿病^{66,67)} や慢性心疾患⁶⁸⁻⁷⁰⁾ の患者や高血圧^{71,72)}、高脂血症⁷³⁾ などの症状を有する者では、皮膚血管拡張機能の低いことが報告されている。反射性および局所性の皮膚血管拡張にはいずれも NO システムが関わるが、このシステムの機能不全が病態の進行による皮膚血管調節機能の変化に関与する。すなわち、病的状態では、NOS を介した L-アルギニンからの NO 産生の減少、酸化ストレスによるスーパーオキシドの増加に起因した NO 消去の増加、のいずれもが進行する⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

1) 2 型糖尿病

2 型糖尿病患者では、年齢や体格に差のない健常者と比較して、平常体温時における NE 効果の減少と NO 貢献度の増加による安静時 SkBF の増加^{67,77)}、皮膚血管拡張閾値体温の上昇⁷⁷⁾、NO の血管拡張効果の減少による体温上昇時の SkBF の減少⁷⁸⁾ が認められる。2 型糖尿病患者では、能動的血管拡張機能の低下に加えて⁶⁶⁾、局所加温に対する皮膚血管拡張機能も低下する^{66,79,80)}。局所加温中、主に求心性神経機序によって媒介される血流の初期ピーク反応は健常者と差がみられないが、NO 依存性の定常相の反応は 2 型糖尿病患者では低下する^{66,80,81)}。2 型糖尿病患者では健常者と比べて足部加温に対する局所性 SkBF 増加反応が減弱すること、さらにいずれの者においても 1 日に 30 分以上、1 週間に 3 日以上頻度で運動を行っている者では運動習慣のない者に比べて血流増加反応が大きいことが報告されている⁸⁰⁾。

2) 本態性高血圧

高血圧の患者では全身加温中の SkBF 増加が抑制される。高血圧者における高体温時の皮膚血管拡張反応の減

弱は、NO 依存性機序とそれ以外の機序によって生じ、抗酸化作用のあるアスコルビン酸の局所投与によって投与部の皮膚血管拡張反応は改善される⁸²⁾。前述のように運動トレーニングにより血漿量は増加されるが、トレーニング中に蛋白質と糖を含む飲料水の摂取を行うことによって血漿量の増加をより顕著に起こすことができる⁸³⁾。この方策によって達成された高血液量状態が高齢者の高血圧を悪化させるか否かについて検討されている⁸⁴⁾。Kataoka et al.⁸⁴⁾は、高齢高血圧者を対象として、1日に1時間、1週間に3日の頻度での有酸素性運動を行うトレーニングと運動直後の蛋白質・糖飲料の摂取を8週間にわたって行ってもらい、暑熱下運動時の体温調節反応をトレーニング前後で比較した。その結果、運動トレーニングと蛋白質・糖飲料の摂取の組み合わせにより運動時の血漿量は増加し、これは高体温時の皮膚血管拡張反応を増加させる一方で、動脈血管コンプライアンスの増加と動脈圧反射感受性の増大によって動脈血圧はむしろ低下して、高血圧は改善されることを明らかにしている。

高血圧者では平常体温時における局所加温中のSkBF増加反応も減弱される。高血圧者におけるこの減弱された反応は、誘導型NOS (inducible NOS: iNOS) のアップレギュレーションに伴ってeNOSからのNO産生が減少して血管拡張作用が抑制されるためである⁸⁵⁾。Pasqualini et al.⁸⁶⁾は、過体重の高血圧患者を対象として反応性充血試験を用いて局所性皮膚血管拡張反応に及ぼす8週間の有酸素運動トレーニングの効果を検討している。有酸素トレーニングにより、腹囲の減少、血漿アディポネクチン濃度の増加とともに前腕皮膚の反応性充血が増加することを観察している。これらの結果は、高血圧者ではNOSやCOXに依存しない皮膚血管拡張機能が運動トレーニングによって亢進されることを示唆しているが、詳細な機序は不明である。

3) 非アルコール性脂肪性肝疾患

非アルコール性脂肪性肝疾患は、アルコール摂取が多くない人の肝臓にトリグリセリドが過剰に蓄積されて肝機能が低下する疾患であり、心血管疾患や糖尿病を合併しやすい⁸⁷⁾。Pugh et al.⁸⁸⁾は、非アルコール性脂肪肝の中年男女を対象にして、運動指導員の監視下での16週間の運動トレーニングが皮膚血管拡張機能に及ぼす影響を検討している。その結果、運動トレーニングによって最大酸素摂取量は10.1%増加され、42℃での局所加温時のSkBFの増加に対するNOの貢献度は20.4%増加した。彼らは、運動トレーニングがNOを介した末梢循環機能の改善を通して心血管疾患のリスクを減少させるための有効な方法であると結論している。

おわりに

本稿では、人の反射性および局所性の皮膚血管運動調節機序について概説するとともに、皮膚血管拡張機能に対する運動トレーニングの効果について考察した。近年、皮膚血管運動の温熱性調節は多くの作用物質によって相互補完的に巧みに行われていることが明らかになってきた。しかし、加齢や慢性疾患によって減弱される皮膚血管拡張機能の病態生理学的メカニズムについては未だに不明な点が多く残されている。深刻化する人口高齢化を見据えて、高齢者の皮膚血管拡張機能の低下防止策としての運動トレーニングの効果について、今後さらに科学的なエビデンスを蓄積していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものはなし

引用文献

- 1) Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 54: 75-159, 1974.
- 2) Johnson JM, Minson CT, Kellogg DL Jr. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation. *Compr Physiol* 4: 33-89, 2014.
- 3) Charkoudian N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *J Appl Physiol* 109: 1221-1228, 2010.
- 4) Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular adjustments to heat stress. In: *Handbook of Physiology Environmental Physiology*. Bethesda, Am Physiol Soc, sect 4, vol II, chapt 11, 215-244, 1996.
- 5) 山崎文夫, 曾根涼子: 運動に対する無毛部と有毛部の皮膚血管運動調節の適応性変化, *適応医学*, 7: 7-12, 2003.
- 6) Abramson DI. Vascular responses in skin. In: *Circulation in the extremities*. Academic Press, New York, USA, 114-138, 1967.
- 7) Yamazaki F. Vasomotor responses in glabrous and non-glabrous skin during sinusoidal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 34: 767-772, 2002.
- 8) Rowell LB. Cutaneous and skeletal muscle circulations. In: *Human circulation: Regulation during physical stress*. Oxford University Press, New York, USA, 96-116, 1986.
- 9) Johnson JM, Pérgola PE, Liao FK, Kellogg DL Jr, Crandall CG. Skin of the dorsal aspect of human hands and fingers possesses an active vasodilator system. *J Appl Physiol* 78: 948-954, 1995.
- 10) Stephens DP, Saad AR, Bennett LA, Kosiba WA, Johnson JM. Neuropeptide Y antagonism reduces reflex cutaneous vasoconstriction in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287: H1404-H1409, 2004.
- 11) Yamazaki F, Yuge N. Limb-specific differences in the skin vascular responsiveness to adrenergic agonists. *J Appl Physiol* 111: 170-176, 2011.

- 12) Fox RH, Hilton SM. Bradykinin formation in human skin as a factor in heat vasodilatation. *J Physiol* 142: 219-232, 1958.
- 13) Kellogg DL Jr, Pérgola PE, Piest KL, Kosiba WA, Crandall CG, Grossmann M, Johnson JM. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve co-transmission. *Circ Res* 77: 1222-1228, 1995.
- 14) Kellogg DL Jr, Liu Y, McAllister K, Friel C, Pérgola PE. Bradykinin does not mediate cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 93: 1215-1221, 2002.
- 15) Johnson JM, Park MK. Effect of upright exercise on threshold for cutaneous vasodilation and sweating. *J Appl Physiol* 50: 814-818, 1981.
- 16) Kellogg DL Jr, Johnson JM, Kosiba WA. Control of internal temperature threshold for active cutaneous vasodilation by dynamic exercise. *J Appl Physiol* 71: 2476-2482, 1991.
- 17) Kellogg DL Jr, Crandall CG, Liu Y, Charkoudian N, Johnson JM. Nitric oxide and cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 85: 824-829, 1998.
- 18) Shastry S, Reed AS, Halliwill JR, Dietz NM, Joyner MJ. Effects of nitric oxide synthase inhibition on cutaneous vasodilation during body heating in humans. *J Appl Physiol* 85: 830-834, 1998.
- 19) Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y. Neuronal nitric oxide synthase control mechanisms in the cutaneous vasculature of humans in vivo. *J Physiol* 586: 847-857, 2008.
- 20) Bennett LAT, Johnson JM, Stephens DP, Saad AR, Kellogg DL Jr. Evidence for a role for vasoactive intestinal peptide in active vasodilation in the cutaneous vasculature in humans. *J Physiol (London)* 552: 223-232, 2003.
- 21) Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y, Johnson JM. VIP/PACAP receptor mediation of cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 109: 95-100, 2010.
- 22) Wong BJ, Minson CT. Neurokinin-1 receptor desensitization attenuates cutaneous active vasodilation in humans. *J Physiol* 577: 1043-1051, 2006.
- 23) Wong BJ, Wilkins BW, Minson CT. H1 but not H2 histamine receptor activation contributes to the rise in skin blood flow during whole body heating in humans. *J Physiol* 560: 941-948, 2004.
- 24) McCord GR, Cracowski JL, Minson CT. Prostanoids contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 291: R596-R602, 2006.
- 25) Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* 91: 1619-1626, 2001.
- 26) Hodges GJ, Kosiba WA, Zhao K, Johnson JM. The involvement of norepinephrine, neuropeptide Y, and nitric oxide in the cutaneous vasodilator response to local heating in humans. *J Appl Physiol* 105: 233-240, 2008.
- 27) Houghton BL, Meendering JR, Wong BJ, Minson CT. Nitric oxide and noradrenaline contribute to the temperature threshold of the axon reflex response to gradual local heating in human skin. *J Physiol (London)* 572: 811-820, 2006.
- 28) Kellogg DL Jr, Liu Y, Kosiba IF, O'Donnell D. Role of nitric oxide in the vascular effects of local warming of the skin in humans. *J Appl Physiol* 86: 1185-1190, 1999.
- 29) Kellogg DL Jr, Zhao JL, Wu Y. Roles of nitric oxide synthase isoforms in cutaneous vasodilation induced by local warming of the skin and whole body heat stress in humans. *J Appl Physiol* 107: 1438-1444, 2009.
- 30) Shastry S, Joyner MJ. Geldanamycin attenuates NO-mediated dilation in human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H232-H236, 2002.
- 31) Minson CT. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin. *J Appl Physiol* 109: 1239-1246, 2010.
- 32) Thomas CM, Pierzga JM, Kenney WL. Aerobic training and cutaneous vasodilation in young and older men. *J Appl Physiol* 86: 1676-1686, 1999.
- 33) Yamazaki F. Short-term heat acclimation does not alter the vasodilator response in glabrous skin during heat stress. *Jpn J Phys Fitness Sports Med* 57: 169-174, 2008.
- 34) Yamazaki F, Sone R. Skin vascular response in the hand during sinusoidal exercise in physically trained subjects. *Eur J Appl Physiol* 290: 159-164, 2003.
- 35) Buono MJ, Heaney JH, Canine KM. Acclimation to humid heat lowers resting core temperature. *Am J Physiol* 274: R1295-R1299, 1998.
- 36) Takamata A, Nagashima K, Nose H, Morimoto T. Osmoregulatory inhibition of thermally induced cutaneous vasodilation in passively heated humans. *Am J Physiol* 273: R197-204, 1997.
- 37) Takamata A, Nagashima K, Nose H, Morimoto T. Role of plasma osmolality in the delayed onset of thermal cutaneous vasodilation during exercise in humans. *Am J Physiol* 275: R286-R290, 1998.
- 38) Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* 32: 332-348, 2000.
- 39) Ikegawa S, Kamijo Y, Okazaki K, Masuki S, Okada Y, Nose H. Effects of hypohydration on thermoregulation during exercise before and after 5-day aerobic training in a warm environment in young men. *J Appl Physiol* 110: 972-980, 2011.
- 40) Fritzsche RG, Coyle EF. Cutaneous blood flow during exercise is higher in endurance-trained humans. *J Appl Physiol* 88: 738-744, 2000.
- 41) Takeno Y, Kamijo YI, Nose H. Thermoregulatory and aerobic changes after endurance training in a hypobaric hypoxic and warm environment. *J Appl Physiol* 91: 1520-1528, 2001.

- 42) Roberts MF, Wenger CB, Stolwijk JA, Nadel ER. Skin blood flow and sweating changes following exercise training and heat acclimation. *J Appl Physiol* 43: 133-137, 1977.
- 43) Ichinose TK, Inoue Y, Hirata M, Shamsuddin AK, Kondo N. Enhanced heat loss responses induced by short-term endurance training in exercising women. *Exp Physiol* 94: 90-102, 2009.
- 44) Hayashi K, Honda Y, Ogawa T, Kondo N, Nishiyasu T. The cross-sectional relationships among hyperthermia-induced hyperventilation, peak oxygen consumption, and the cutaneous vasodilatory response during exercise. *Eur J Appl Physiol* 107: 527-534, 2009.
- 45) Tew GA, Saxton JM, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Hodges GJ. Aging and aerobic fitness affect the contribution of noradrenergic sympathetic nerves to the rapid cutaneous vasodilator response to local heating. *J Appl Physiol* 110: 1264-1270, 2011.
- 46) Roche DM, Rowland TW, Garrard M, Marwood S, Unnithan VB. Skin microvascular reactivity in trained adolescents. *Eur J Appl Physiol* 108: 1201-1208, 2010.
- 47) Green DJ, Carter HH, Fitzsimons MG, Cable NT, Thijssen DHJ, Naylor LH. Obligatory role of hyperaemia and shear stress in microvascular adaptation to repeated heating in humans. *J Physiol* 588: 1571-1577, 2010.
- 48) Kvernmo HD, Stefanovska A, Kirkeboen KA, Osterud B, Kvernebo K. Enhanced endothelium-dependent vasodilatation in human skin vasculature induced by physical conditioning. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 79: 30-36, 1998.
- 49) Lenasi H, Struel M. Effect of regular physical training on cutaneous microvascular reactivity. *Med Sci Sports Exerc* 36: 606-612, 2004.
- 50) Wang JS. Effects of exercise training and detraining on cutaneous microvascular function in man: the regulatory role of endothelium-dependent dilation in skin vasculature. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 93: 429-434, 2005.
- 51) Lenasi H, Struel M. Regular physical activity alters the postocclusive reactive hyperemia of the cutaneous microcirculation. *Clin Hemorheol Microcirc* 45: 365-374, 2010.
- 52) Vassalle C, Lubrano V, Domenici C, L'Abbate A. Influence of chronic aerobic exercise on microcirculatory flow and nitric oxide in humans. *Inter J Sports Med* 24: 30-35, 2003.
- 53) Franzoni F, Plantinga Y, Femia FR, Bartolomucci F, Gaudio C, Regoli F, Carpi A, Santoro G, Galetta F. Plasma antioxidant activity and cutaneous microvascular endothelial function in athletes and sedentary controls. *Biomed Pharmacother* 58: 432-436, 2004.
- 54) 日本循環器学会. 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン, 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011-2012年度合同研究班報告), 3-112, 2013.
- 55) Wong BJ, Wilkins BW, Holowatz LA, Minson CT. Nitric oxide synthase inhibition does not alter the reactive hyperemic response in the cutaneous circulation. *J Appl Physiol* 95: 504-510, 2003.
- 56) Zhao JL, Pergola PE, Roman LJ, Kellogg DL Jr. Bioactive nitric oxide concentration does not increase during reactive hyperemia in human skin. *J Appl Physiol* 96: 628-632, 2004.
- 57) Lorenzo S, Minson CT. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves. *J Physiol* 585: 295-303, 2007.
- 58) Inoue Y, Shibasaki M. Regional differences in age-related decrements of the cutaneous vascular and sweating responses to passive heating. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 74: 78-84, 1996.
- 59) Kenney WL, Morgan AL, Farquhar WB, Brooks EM, Pierzga JM, Derr JA. Decreased active vasodilator sensitivity in aged skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 272: H1609-H1614, 1997.
- 60) Holowatz LA, Houghton BL, Wong BJ, Wilkins BW, Harding AW, Kenney WL, Minson CT. Nitric oxide and attenuated reflex cutaneous vasodilation in aged skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H1662-H1667, 2003.
- 61) Black MA, Green DJ, Cable NT. Exercise prevents age-related decline in nitric-oxide-mediated vasodilator function in cutaneous microvessels. *J Physiol* 586: 3511-3524, 2008.
- 62) Hodges G, Sharp L, Stephenson C, Patwala A, George K, Goldspink D, Cable NT. The effect of 48 weeks of aerobic exercise training on cutaneous vasodilator function in post-menopausal females. *Eur J Appl Physiol* 108: 1259-1267, 2010.
- 63) Tew GA, Klonizakis M, Saxton JM. Effects of ageing and fitness on skin-microvessel vasodilator function in humans. *Eur J Appl Physiol* 109: 173-181, 2010.
- 64) Tew GA, Klonizakis M, Moss J, Ruddock AD, Saxton JM, Hodges GJ. Role of sensory nerves in the rapid cutaneous vasodilator response to local heating in young and older endurance-trained and untrained men. *Exp Physiol* 96: 163-170, 2011.
- 65) Tew GA, George KP, Cable NT, Hodges GJ. Endurance exercise training enhances cutaneous microvascular reactivity in post-menopausal women. *Microvasc Res* 83: 223-228, 2012.
- 66) Sokolnicki LA, Roberts SK, Wilkins BW, Basu A, Charkoudian N. Contribution of nitric oxide to cutaneous microvascular dilation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Endocrinol Metab* 292: E314-E318, 2007.
- 67) Sokolnicki LA, Strom NA, Roberts SK, Kingsley-Berg SA, Basu A, Charkoudian N. Skin blood flow and nitric oxide during body heating in type 2 diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 106: 566-570, 2009.
- 68) Cui J, Arbab-Zadeh A, Prasad A, Durand S, Levine BD, Crandall CG. Effects of heat stress on thermoregulatory responses in congestive heart failure patients. *Circulation* 112: 2286-2292, 2005.
- 69) Cui J, Boehmer JP, Blaha C, Lucking R, Kunselman

- AR, Sinoway LI. Chronic heart failure does not attenuate the total activity of sympathetic outflow to skin during whole body heating. *Circ Heart Fail* 6: 271-278, 2013.
- 70) Green DJ, Maiorana AJ, Siong JH, Burke V, Erickson M, Minson CT, Bilsborough W, O'Driscoll G. Impaired skin blood flow response to environmental heating in chronic heart failure. *Eur Heart J* 27: 338-343, 2006.
 - 71) Carberry PA, Shepherd AM, Johnson JM. Resting and maximal forearm skin blood flows are reduced in hypertension. *Hypertension* 20: 349-355, 1992.
 - 72) Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 108: 2230-2235, 2003.
 - 73) Khan F, Litchfield SJ, Stonebridge PA, Belch JJ. Lipid-lowering and skin vascular responses in patients with hypercholesterolaemia and peripheral arterial obstructive disease. *Vasc Med* 4: 233-238, 1999.
 - 74) Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: Therapeutic implications. *Ann Med* 43: 259-272, 2011.
 - 75) Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D, Sadowski J, Ratnatunga C, Pillai R, Channon KM. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: Role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 105: 1656-1662, 2002.
 - 76) Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 31: 2741-2748, 2010.
 - 77) Wick DE, Roberts SK, Basu A, Sandroni P, Fealey RD, Sletten D, Charkoudian N. Delayed threshold for active cutaneous vasodilation in patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 100: 637-641, 2006.
 - 78) Sandeman DD, Pym CA, Green EM, Seamark C, Shore AC, Tooke JE. Microvascular vasodilatation in feet of newly diagnosed non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ* 302: 1122-1123, 1991.
 - 79) Strom NA, Sawyer JR, Roberts SK, Kinsley-Berg SM, Charkoudian N. Local sensory nerve control of skin blood flow during local warming in type 2 diabetes mellitus. *J Appl Physiol* 108: 293-297, 2010.
 - 80) Colberg SR, Parson HK, Nunnold T, Holton DR, Swain DP, Vinik AI. Change in cutaneous perfusion following 10 weeks of aerobic training in Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 19: 276-283, 2005.
 - 81) Vinik AI, Ullal J, Parson HK, Barlow PM, Casellini CM. Pioglitazone treatment improves nitrosative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 869-876, 2006.
 - 82) Holowatz LA, Kenney WL. Local ascorbate administration augments NO- and non-NO dependent reflex cutaneous vasodilation in hypertensive humans. *Am J Physiol* 293: H1090-H1096, 2007.
 - 83) Okazaki K, Ichinose T, Mitono H, Chen M, Masuki S, Endoh H, Hayase H, Doi T, Nose H. Impact of protein and carbohydrate supplementation on plasma volume expansion and thermoregulatory adaptation by aerobic training in older men. *J Appl Physiol* 107: 725-733, 2009.
 - 84) Kataoka Y, Kamijo YI, Ogawa Y, Sumiyoshi E, Nakae M, Ikegawa S, Manabe K, Morikawa M, Nagata M, Takasugi S, Masuki S, Nose H. Effects of hypervolemia by protein and glucose supplementation during aerobic training on thermal and arterial pressure regulations in hypertensive older men. *J Appl Physiol* 121: 1021-1031, 2016.
 - 85) Smith CJ, Santhanam L, Bruning RS, Stanhewicz A, Berkowitz DE, Holowatz LA. Upregulation of inducible nitric oxide synthase contributes to attenuated cutaneous vasodilation in essential hypertensive humans. *Hypertension* 58: 935-942, 2011.
 - 86) Pasqualini L, Schillaci G, Innocente S, Pucci G, Coscia F, Siepi D, Lupattelli G, Ciuffetti G, Mannarino E. Lifestyle intervention improves microvascular reactivity and increases serum adiponectin in overweight hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20: 87-92, 2010.
 - 87) Houghton D, Stewart CJ, Day CP, Trenell M. Gut microbiota and lifestyle interventions in NAFLD. *Int J Mol Sci* 17: 447, 2016.
 - 88) Pugh CJ, Cuthbertson DJ, Sprung VS, Kemp GJ, Richardson P, Umpleby AM, Green DJ, Cable NT, Jones H. Exercise training improves cutaneous microvascular function in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 305: E50-E58, 2013.