

性差と加齢が呼吸筋活動の増加に伴う
循環応答に及ぼす影響

名古屋大学大学院 教育発達科学研究科
教育科学専攻 生涯スポーツ科学講座

学籍番号：421811012

清水 香

目次

用語の説明

第1章 緒言	1
第2章 文献研究	5
1. 呼吸筋疲労の性差	5
2. 呼吸筋活動の増加が循環調節に及ぼす影響	8
3. 性差が呼吸筋活動の増加に対する循環調節に及ぼす影響	9
4. 月経周期が循環応答に及ぼす影響	11
5. 加齢に伴う循環応答の変化	13
第3章 検討すべき問題点および本研究の目的	17
第4章 呼吸筋活動の増加に対する血圧応答の性差 —若年者での比較—	19
1. 目的	19
2. 方法	20

A.	対象者	20
B.	実験手順	20
C.	肺機能検査・呼吸筋力測定	21
D.	呼吸筋持久力テスト	21
E.	統計処理	25
3.	結果	27
A.	身体特性	27
B.	肺機能・呼吸筋力	27
C.	呼吸筋持久力テスト	30
a.	安静時	30
b.	持続時間	30
c.	呼吸パラメータ	30
d.	循環パラメータ	30
e.	呼吸困難感	31
4.	考察	36
5.	要約	38
第5章 月経周期が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響		39

1. 目的	39
2. 方法	40
A. 対象者	40
B. 実験手順	41
C. 肺機能検査・呼吸筋力測定	41
D. 呼吸筋持久力テスト	41
E. 統計処理	43
3. 結果	43
A. 基礎体温	43
B. 肺機能・呼吸筋力	44
C. 呼吸筋持久力テスト	46
a. 安静時	46
b. 持続時間	46
c. 呼吸パラメータ	46
d. 循環パラメータ	46
e. 血流変化・血管抵抗	47
f. 呼吸困難感	47
4. 考察	54

5. 要約	56
第6章 性差が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響 —高齢者での比較—	57
1. 目的	57
2. 方法	58
A. 対象者	58
B. 実験手順	59
C. 肺機能検査・呼吸筋力測定	59
D. 呼吸筋持久力テスト	59
E. 統計処理	59
3. 結果	60
A. 身体特性	60
B. 肺機能・呼吸筋力	60
C. 呼吸筋持久力テスト	64
a. 安静時	64
b. 持続時間	64
c. 呼吸パラメータ	65
d. 循環パラメータ	65

e. 血流変化・血管コンダクタンス	66
f. 呼吸困難感	67
4. 考察	74
5. 要約	76
第7章 加齢が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響	77
1. 目的	77
2. 方法	78
A. 対象者	78
B. 実験手順	79
C. 肺機能検査・呼吸筋力測定	79
D. 呼吸筋持久力テスト	79
E. 統計処理	79
3. 結果	80
A. 身体特性	80
B. 肺機能・呼吸筋力	80
C. 呼吸筋持久力テスト	83
a. 安静時	83

b. 持続時間	83
c. 呼吸パラメータ	84
d. 循環パラメータ	84
e. 血流変化・血管抵抗	85
f. 呼吸困難感	86
4. 考察	93
5. 要約	96
第8章 総合討論	97
第9章 総括	104
謝辞	107
参考文献	108

用語の説明・定義

○呼吸筋の疲労

本論文における呼吸筋の疲労とは、National Heart, Lung, and Blood Institute (1990) の定義に基づき、負荷に対する仕事により、筋収縮力や収縮速度が低下した状態で、筋の吸息によって回復するものを呼吸筋の疲労と定義する。

○血管運動神経

細動脈の血管壁の平滑筋に分布し、血管径の調節を行う神経のこと。血管収縮神経は交感神経で、活動が増加すると平滑筋の緊張が高まり、血管を収縮させる。

○筋代謝受容器反射

骨格筋内にある求心性神経線維であるグループIIIやIVの末端が受容器として働き、筋活動によって生じた代謝産物の蓄積によって受容器が刺激され、循環中枢に信号を送り、反射的に自律神経活動を変化させること。

○血流再配分

心拍出量を各器官へ配分することを「血流配分」という。安静から運動に移ると

内臓や皮膚の血流は減少し，活動筋への血流が高まる．このように，心拍出量を運動時に再び配分しなおすことを「血流再配分」と呼ぶ．

○血管コンダクタンス

血管内を流れる血液の流れやすさの指標のこと．平均血流量/平均血圧により算出される．

○血管抵抗

血管内の血液の流れに対する抵抗．（平均血圧/平均血流量）で求める．血管コンダクタンスとは逆数関係にある．

本論文は次の原著論文に未発表の実験結果を加えてまとめられている。

- (1) Shimizu K, Goto K, Ishida K, Saito M, Akima H & Katayama K. (2018). Blood pressure response during normocapnic hyperpnoea is blunted in young women compared to men. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **247**, 52-56.

- (2) Shimizu K, Shiozawa K, Ishida K, Saito M, Mizuno S, Akima H & Katayama K. (2020). Bloodpressure and limb blood flow responses during hyperpnoea are not affected by menstrual cycle phase in young women. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **275**, 103387.

第1章 緒言

わが国の死因は、悪性新生物に次いで、循環器疾患による死亡率が高く、代表的な循環器疾患として脳血管疾患と虚血性心疾患がある。脳血管疾患は、主に脳卒中を表しており、主要な死因の1つである。この脳卒中は血圧と深く関係しており、血圧が高い状態が続くことで、動脈硬化が進行し、やがては脳卒中などの循環器疾患にかかるリスクが高まる。実際に、日本国民の高血圧患者数は4,300万人と推定されており、日本人の3人に1人が高血圧症であることを示している。しかしながら、高血圧発症の機序は十分に明らかにされていない。また、適切な運動は、高血圧症の予防や改善として推奨されているが (Cornelissen & Smart, 2013)、その効果や仕組みは不明な点が多い。

血圧は、心拍出量と末梢血管抵抗により決定される。運動時には、心拍出量の増大および、非活動部位での血管抵抗の増加が生じることで血圧が上昇する。これには血管運動神経活動の増加による末梢血管調節が重要な役割を果たしていることが明らかにされている (Saito *et al.*, 1997)。さらに、運動時には呼吸数や換気量が増大し、呼吸筋の仕事量が増加する。したがって、四肢の活動筋だけでなく、呼吸筋からの信号も末梢血管調節に関与していると考えられるが、この仕組みについては十分に明らかにされていない。

運動時の血圧調節 (循環調節) の1つに筋代謝受容器反射がある。運動によって生じ

た活動筋内の代謝産物を受容器が感知し、その信号が延髄の循環中枢に送られ、血管運動神経活動を増加させる反応である。血管運動神経活動の増加は、末梢血管を収縮し血圧を上昇させる。この筋代謝受容器反射が、四肢の骨格筋のみならず呼吸筋の活動増加によっても起こることが次第に明らかにされている (St Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001; Katayama *et al.*, 2012)。呼吸筋活動の増加に伴う筋代謝受容器反射を介した末梢血管収縮は、高強度運動時に活動筋への血流を制限し、結果的に活動筋への酸素運搬が不十分となり、疲労の亢進やパフォーマンス低下につながると推測されている。特に、胸郭の可動域や柔軟性が低い高齢者では、呼吸筋の活動が高くなるため、呼吸困難感の増大に加えて循環調節への影響も大きいと考えられる (Dempsey & Wagner, 1999; Johnson *et al.*, 2000; Dempsey, 2006; Amann *et al.*, 2010)。高齢者では有酸素性運動時に適度な血圧上昇が見られることがあるが、この運動時の過度な昇圧応答に呼吸筋由来の代謝受容器反射が関係している可能性がある。

呼吸筋活動の増加に対する循環応答を確認するためには、安静状態で呼吸筋の活動のみを増加させる方法が用いられる。これまでの研究では、呼吸筋の活動増加により、血管運動神経活動と動脈血圧の増加や、非活動肢の血流量および血管コンダクタンスが減少することが明らかにされている (St Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001; Katayama *et al.*, 2012; Katayama *et al.*, 2013; Katayama *et al.*, 2015; Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2019b)。しかしながら、これらの先行研究では、比較的少ない呼吸数の条件におい

て、吸気側に抵抗を加えることで吸息筋の活動を増加させており、実際の運動時に見られる呼吸動態（抵抗が少なく、速い呼吸）とは異なる。したがって、運動時の呼吸筋活動に対する循環応答を明らかにするためには、実際の運動時の呼吸動態により近い状況での循環応答を明らかにする必要がある。

運動時の循環応答には、性差や年齢差があることがよく知られており、呼吸筋活動の増加に対する循環応答にもこれらが影響することが考えられる。しかしながら、これまでの研究では、若年男性を対象としたものが多く、性差や加齢の影響については十分に検討されていなかった。近年では、女性や高齢者を対象とした呼吸筋の活動増加時の循環応答に関する研究が増えている。若年男女を対象に吸気抵抗を加えて呼吸筋の活動を増加させた結果、男性より女性で昇圧応答と血管運動神経活動の増加が小さいことが報告されている (Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2018)。また、高齢者を対象にした研究では、吸気抵抗負荷に対する昇圧応答は、男性では高齢者と若年者で差はないが、女性では若年者より高齢者で昇圧応答が大きいことが明らかにされている (Smith *et al.*, 2017)。これらのことから、呼吸筋由来の代謝受容器反射には、性差や年齢差があることが推測される。しかしながら、前記したように、この研究においても吸気抵抗を加えて吸息筋の活動を増加させており、運動時に見られるような呼吸筋活動の増加に対する循環応答への性別や加齢の影響については不明である。

以上の背景から、本博士論文の目的は、1) 運動時の呼吸動態により近い状況におけ

る循環応答, 2) 性別と加齢が呼吸筋活動の増加に対する循環応答に与える影響, について明らかにすることである. 呼吸筋の活動増加に対する循環応答の性差や年齢差を明らかにすることができれば, 運動パフォーマンスの向上に対するトレーニングや, 高齢者における運動時の過度な昇圧応答を抑制するためのリハビリテーションの一助となると考えられる.

第2章 文献研究

1. 呼吸筋の疲労

呼吸筋の疲労は、呼吸筋力の指標である最大吸気・呼気口腔内圧を測定する非侵襲的な方法と、経鼻的にラテックスバルーンを胃と食道に留置し、横隔神経を電気または磁気刺激することで、経横隔膜圧を求める侵襲的な方法がある。先行研究において、高強度一定負荷での運動を疲労困憊に至るまで行わせると、経横隔膜圧が低下することが報告されている (Johnson *et al.*, 1993; Babcock *et al.*, 1998) (図 1)。すなわち、全身の高強度運動では呼吸筋にも疲労が認められる。

性差について、女性の肺容量は少なく、気道の直径が小さい (Sheel *et al.*, 2009)。これは、統計的に有意差のない身長を比較した場合も同様である (Sheel *et al.*, 2009)。このため、換気量を同程度に増加させた場合には、男性と比較して女性において呼吸筋の仕事量の増加が大きい (Dominelli *et al.*, 2015b)。したがって、高強度運動による呼吸筋の疲労は、男性より女性で大きいことが推測される。しかしながら、Guenette ら (Guenette *et al.*, 2010) は、若年男女に自転車運動をさせると、女性は男性と比較して運動終了 10 分後に経横隔膜圧の低下が小さいことを報告している (図 2)。また、Welch ら (Welch *et al.*, 2018) は、若年の男女に座位にて吸気抵抗 (最大吸気口腔内圧の 60%) を負荷して随意呼吸を実施させると、男性より女性で随意呼吸の時間が長い

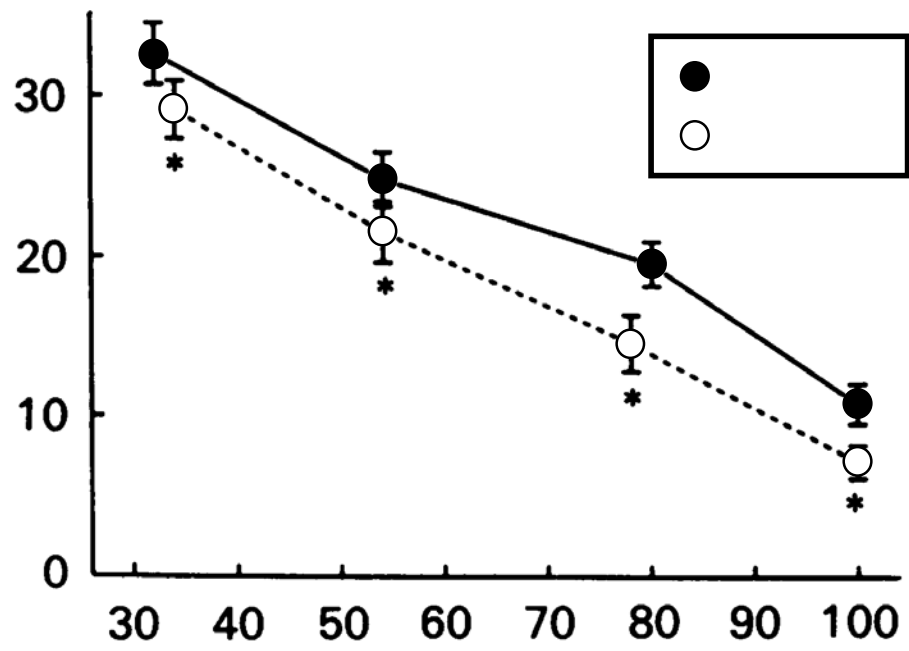


図1. 高強度運動前後の経横隔膜圧の変化 (Johnson *et al.*, 1993 より改変) .

ことを報告している。これらの先行研究から、若年女性は若年男性と比較して呼吸筋の疲労耐性が優れていることが推測される。

2. 呼吸筋活動の増加が循環調節に及ぼす影響

呼吸筋の活動増加や疲労は、呼吸困難感の増大を引き起こすのみではなく、酸素運搬を担う循環調節にも影響を及ぼしていることが明らかにされている (Dempsey *et al.*, 2008)。また、呼吸筋活動の増加による筋代謝受容器反射を介した血管運動神経活動の増加が末梢血管を収縮させ、血圧を上昇させること (St Croix *et al.*, 2000; Derchak *et al.*, 2002) から、血流再配分にも影響していることが推測されていた (Rodman *et al.*, 2003)。実際に、安静時に吸気抵抗を負荷して吸息筋の活動を増加させると、非活動肢である大腿動脈血流量が減少することが報告されている (Sheel *et al.*, 2001; Sheel *et al.*, 2002)。高強度の自転車運動時に呼吸筋の活動を増減させた研究においては、吸気抵抗負荷 (吸息筋の活動増加) により下肢 (活動肢) への血流量が減少し、吸息筋の活動を補助する装置を用いる (吸息筋の活動軽減) と、活動肢への血流量が増加した (Harms *et al.*, 1997)。さらに、高強度自転車運動時に上腕動脈血流量 (非活動肢) が減少し、その際に呼吸筋の仕事量を軽減させると上腕動脈血流量 (非活動肢) が増加した (Smith *et al.*, 2014a)。この結果から、運動時の呼吸筋の活動増加が、循環調節に関与していると推測できる。

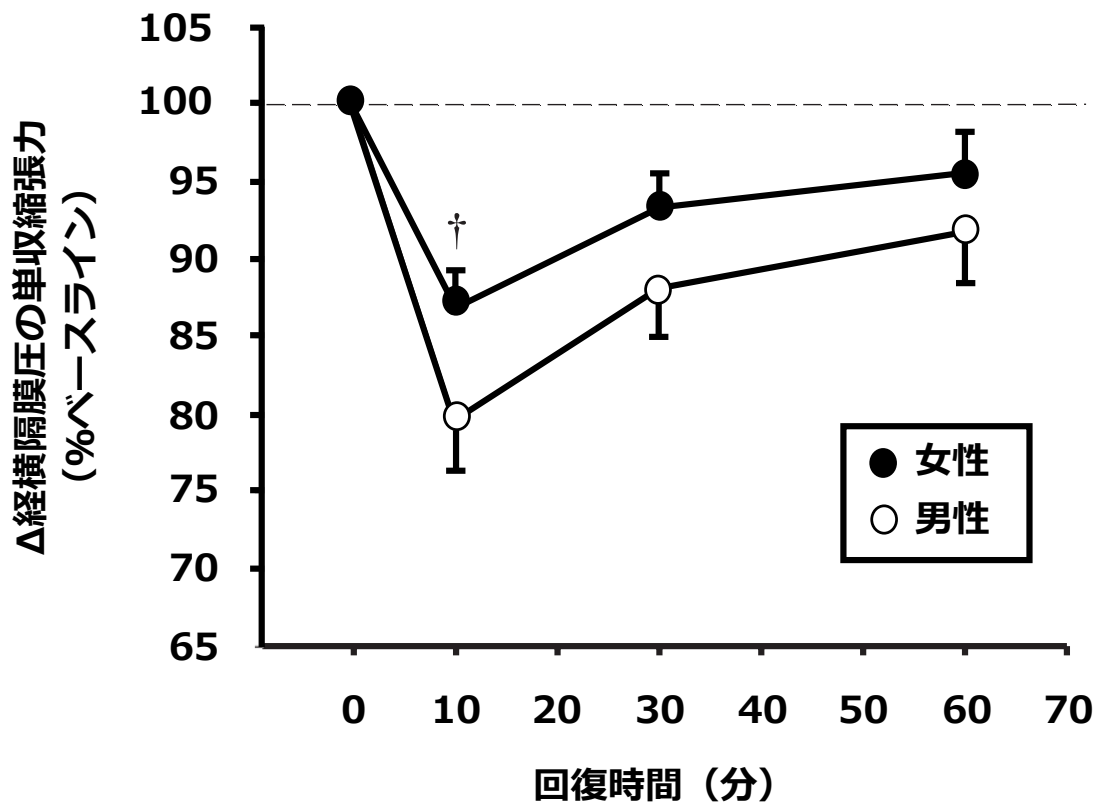


図 2. 運動後の経横隔膜圧の変化 (Guenette *et al.*, 2010 より改変) .

3. 性差が呼吸筋活動の増加に対する循環調節に及ぼす影響

呼吸筋の疲労で性差が見られたように、呼吸筋活動の増加に対する循環応答にも性差が生じることが明らかにされている。Smith ら (Smith *et al.*, 2016b) は、安静時に吸気抵抗を負荷して吸息筋の活動を増加させた際の昇圧応答が、若年男性と比較して若年女性で小さいこと、非活動肢である上腕動脈血流量の減少の程度が男性より女性で小さいことを明らかにしている (図 3)。また、Katayama ら (Katayama *et al.*, 2018) は、運動時に吸息筋の活動を増加させた際の血管運動神経活動と昇圧応答が若年女性で若年男性と比較して小さいと報告している。

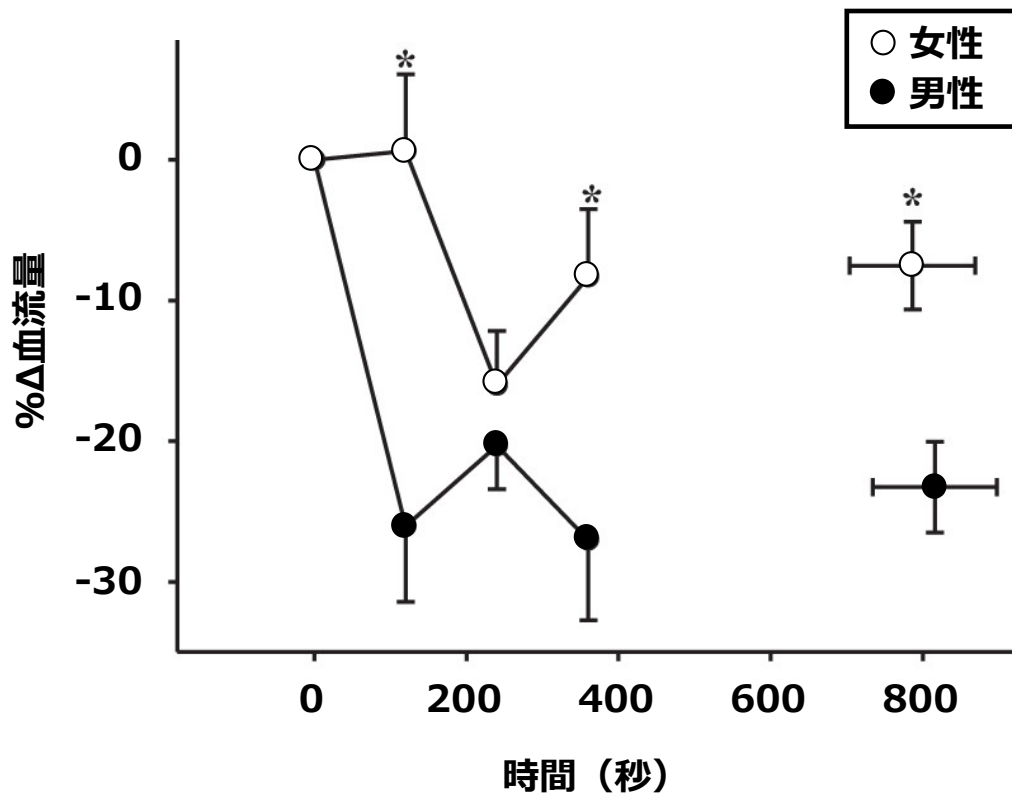


図 3. 呼吸筋活動増加における非活動肢の血流変化の性差 (Smith *et al.*, 2016 より改変) .

4. 月経周期が循環応答に及ぼす影響

月経周期とは、月経出血開始から次の月経出血の開始までのことを示しており、正常月経は25～30日の周期であるとされている (Carter *et al.*, 2009)。月経周期は、排卵と月経の時期、ホルモンの分泌量の変動、基礎体温の変化によって卵胞期と黄体期の2つに分けられる (Farha *et al.*, 2009)。卵胞期初期にはエストロゲンおよびプロゲステロンの血中濃度が低く、排卵後に黄体期を迎えると、エストロゲンの血中濃度は月経期（出血開始1～4日目）と比較して高く、プロゲステロンの血中濃度は上昇する (図4)。このように、女性は月経周期によって、ホルモン分泌量が変動することが明らかにされている (Shechter & Boivin, 2010)。基礎体温は、婦人体温計を用いて起床時に安静状態にて、口中（舌下）で測定された値のことを意味する。この基礎体温は、月経周期により変動することが知られている (Shechter & Boivin, 2010; Su *et al.*, 2017)。月経開始から排卵日までが低温期、排卵日の翌日から次回の月経開始日の前日までが高温期とされている (Shechter & Boivin, 2010; Su *et al.*, 2017) (図4)。

月経周期が安静時および運動時の循環調節に及ぼす影響については、現在までに多くの研究がされてきたが未だ不明な点が多い。若年女性と閉経を迎えた高齢女性を対象に行った研究において、若年女性が高齢女性と比較して安静時の大腿動脈血流量が多いが、高齢女性にホルモン（エストロゲン）補充療法を行ったところ、治療後の高齢女性は治療前より大腿動脈血流量が増加することが明らかになっている (Moreau *et al.*, 2003)。

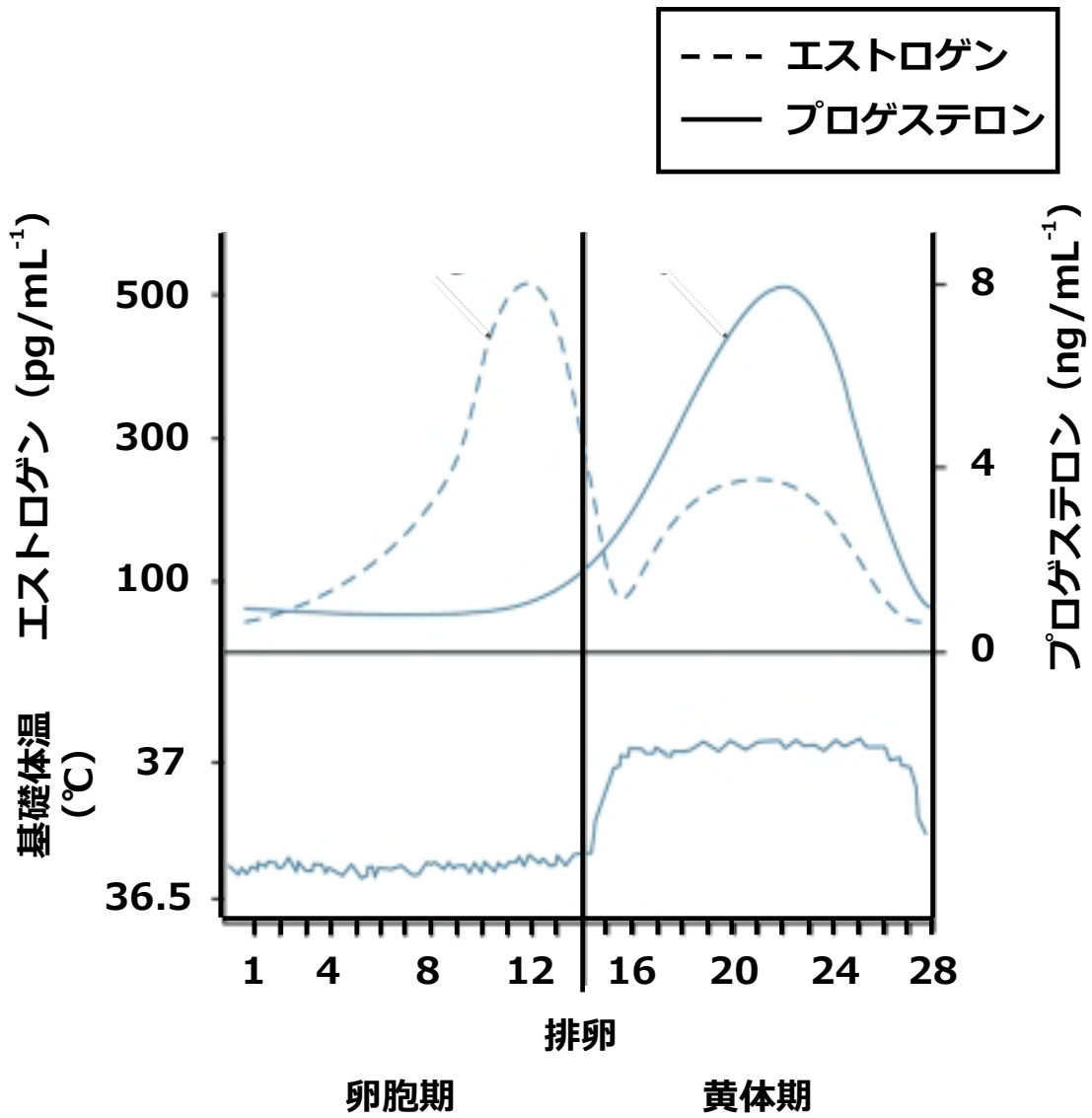


図4. 若年女性のホルモン濃度と基礎体温の変化(Shechter & Boivin, 2010)より改変) .

さらに、ホルモン補充療法時の高齢女性を対象とした研究において、運動による活動筋内の代謝産物が減少し、末梢血管収縮に関与する血管運動神経活動が弱まることも報告されている (Fadel *et al.*, 2004). これらの研究から、若年女性における循環調節機能は、ホルモン分泌量に影響を受けると推測される。しかしながら、卵胞期（月経出血開始 1～4 日目）と黄体期（月経開始 19～22 日目）にハンドグリップ運動を実施した際の血管運動神経活動、昇圧応答、心拍数に両期で差はないとの報告もある (Jarvis *et al.*, 2011). 一方で、血管運動神経活動は月経周期で異なるという報告もある (Ettinger *et al.*, 1998; Minson *et al.*, 2000). このように月経周期が血管運動神経活動と血圧応答に及ぼす影響については一致した結果が得られていない。呼吸筋の活動を増加させた際の循環応答を比較した研究では、女性は卵胞期初期のみに測定を行っており、月経周期の影響については明らかにされていない (Smith *et al.*, 2016b).

5. 加齢に伴う循環応答の変化

若年者と比較して高齢者では、運動時の昇圧応答が大きいことが知られている (Julius *et al.*, 1967; Ng *et al.*, 1993; Lalande *et al.*, 2014). これは、高齢者において心機能の低下、動脈の伸展性の低下 (Vaitkevicius *et al.*, 1993; Belz, 1995; Benetos *et al.*, 2002) に起因すると考えられている。また、高齢者は若年者と比較して、安静時および運動時に血管運動神経活動が高いことも明らかにされている (Ng *et al.*, 1993; Lalande

et al., 2014).

運動時には非活動肢および活動肢の血流量が変化するが、この変化には血流パターンの変化が関係する (Green, 2009; Green *et al.*, 2011). 血流パターンには、中枢から末梢に向かう順行性血流と、末梢から中枢に向かう逆行性血流の2つがあり、運動時にはこの2つの変化によって平均血流量が変化する (図 5). 安静時の非活動肢の逆行性血流量は若年者より高齢者で多いと報告されており (Casey *et al.*, 2012), 高齢者で認められる高い血管運動神経活動による末梢血管収縮 (末梢血管抵抗) の増加が関係していると推測される (Padilla *et al.*, 2010; Casey *et al.*, 2012). 自転車運動中の上腕動脈血流量は、年齢や運動強度に関係なく減少するものの、高齢者の方が減少が大きいことが明らかにされている。これらの先行研究から、高齢者では、運動時の血流パターンが若年者と異なることが推測される。

安静時に呼吸筋の活動を増加させた際の循環応答について、年齢の影響を検討したものがあ。その際の昇圧応答は、男性では若年者と高齢者で差はなく、女性では若年者と比較して高齢者でより上昇すると報告されている (Smith *et al.*, 2017). 大腿動脈の血流量は男性ではその減少の程度に差はないが、女性では若年者より高齢者でより減少することが明らかにされている (Smith *et al.*, 2017). このことから、吸息筋由来の代謝受容器反射は女性で加齢にともない強まることが示唆される。

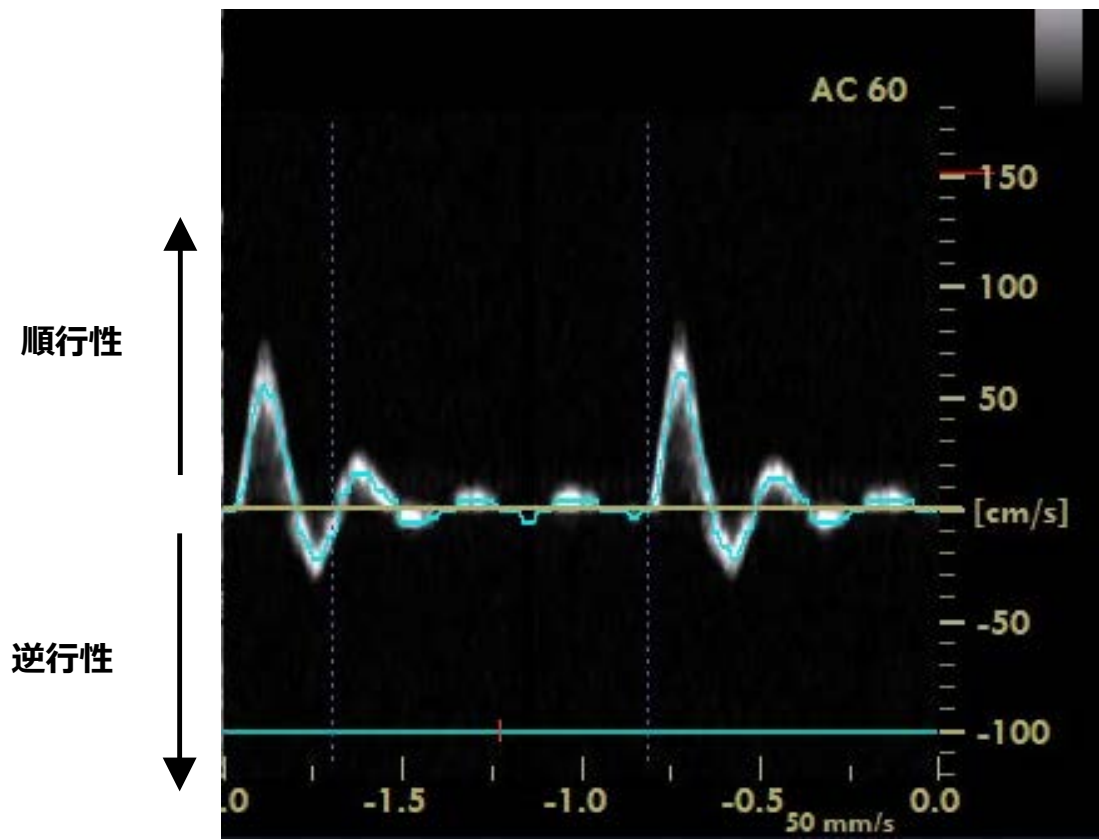


図 5. 順行性および逆行性の血流パターンを撮影した超音波診断装置の画像.

第3章 検討すべき問題点および本研究の目的

文献研究より以下に示す問題点が挙げられた。

- (1) 吸気抵抗負荷による呼吸筋活動増加時の循環応答は、若年の男女で異なることが明らかにされているが、運動時の呼吸類似した状況における呼吸筋（吸息筋、呼息筋）活動の増加に対する循環応答の性差は明らかにされていない。
- (2) 若年女性の月経周期が呼吸筋の活動増加時の循環応答に与える影響については明らかにされていない。
- (3) 運動時の循環応答が年齢や性別で異なることが明らかにされているが、運動時の呼吸に類似した状況下において、呼吸筋活動を増加させた際の循環応答の年齢差および性差の比較検討が行われていない。

本論文では、上記の問題を解決することを目的とした。以下 4 つの研究課題を設定し、実験を行った。

課題 1. 呼吸筋活動の増加に対する血圧応答の性差の検討 —若年者での比較—

若年者を対象に、抵抗が少なく自発的な換気漸増によって呼吸筋（吸息筋、呼息筋）活動を増加させた際の血圧応答の性差について明らかにすることを目的とする。

課題 2. 月経周期が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響

月経周期の違いが呼吸筋活動増加時の血圧応答および血流動態に与える影響について明らかにすることを目的とする。

課題 3. 性差が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響 —高齢者での比較—

高齢者を対象に、呼吸筋活動の増加に対する血圧応答および非活動肢の血流動態に性差があるか否かを明らかにすることを目的とする。

課題 4. 加齢が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響

呼吸筋活動の増加に対する血圧応答および非活動肢の血流動態に与える加齢の影響について明らかにすることを目的とする。

第4章 呼吸筋活動の増加に対する血圧応答の性差 —若年者での比較—

1. 目的

呼吸器には男女間で解剖学的な違いが認められており、身長差のない男性と女性を比較した場合にも女性の肺容量は少なく、気道の直径は小さい (Sheel *et al.*, 2009). このような違いは、運動時における女性の呼吸筋の仕事量を増加させ、特に高強度運動時では呼気流量が制限される (Guenette *et al.*, 2007; Smith *et al.*, 2014b). その結果、女性では、運動時の呼吸筋活動がより高まり、それにより代謝産物がより増加することから、呼吸筋由来の代謝受容器反射が男性と比較して大きくなると推測されていた (Guenette *et al.*, 2010). しかしながら、この推測に反して、女性は男性より運動後の呼吸筋の一つである横隔膜の疲労が少ないため、女性は男性と比較して、横隔膜においてより高い疲労耐性を有していることが報告された (Guenette *et al.*, 2010; Dominelli *et al.*, 2015a; Dominelli *et al.*, 2015b). さらに、Smith ら (2016a) は、安静状態で呼吸筋活動を増加させた際の血圧上昇の程度が、若年男性と比較して若年女性で小さいことから、若年男性と比較して若年女性では、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いことが示唆されている。彼らの研究では、比較的少ない呼吸数の条件において、吸気側に抵抗を加え、吸息筋の活動を増加させる方法を用いている。しかし、この方法では全身運動時の呼吸パターン、すなわち呼吸抵抗が小さく、速い呼吸 (吸息筋および呼息筋の両方の活

動が増加)とは異なる。したがって、運動時の呼吸筋活動に起因する循環応答の性差を明らかにするためには、実際の運動時の呼吸動態に、より近い状況において循環応答の比較を行う必要がある。

本研究の目的は、呼吸筋活動の増加に対する循環応答の性差の有無について明らかにすることである。本研究では、自発的な換気の漸増に伴う呼吸筋活動増加に対する血圧応答は、若年男性と比較して若年女性で低いと仮説を立てた。

2. 方法

A. 対象者

対象者は、喫煙歴および呼吸循環器疾患の既往歴のない健常な若年男性9名、女性9名とした。対象者の中に定期的な運動を実施している者はいなかった。本研究は名古屋大学医学部・生命倫理審査委員会の承認(2016-0030)を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って行われた。対象者全員に研究目的と手順、危険性および有用性について書面と口頭で説明し、書面にて研究参加の同意を得た。

B. 実験手順

1日目は肺機能・呼吸筋力および呼吸筋持久力テストの練習を行った。2日目に肺機能検査・呼吸筋力測定および呼吸筋持久力テストを実施した。1日目と2日目の間隔は

2 日以上とした。なお、測定は室温が 22～24℃の条件下で実施した。

C. 肺機能検査・呼吸筋力測定

対象者には座位姿勢でノーズクリップを装着し、呼吸流量計に接続したマウスピースを通して呼吸を行った。スパイロメータ（AS-507, ミナト医科学社製）により、肺活量、努力性肺活量、1 秒量、1 秒率、最大随意換気量を American Thoracic Society/European Respiratory Society (2002) の提唱する方法に従い測定した。肺活量の測定は、安静呼吸を数回繰り返し、呼吸が安定した後に限界まで息を吐き、次に限界まで息を吸い、最後に大きく吐くという方法で実施した。努力性肺活量、1 秒量および 1 秒率は、安静呼吸の後、最大吸気を行い、次にできるだけ強く速く息を吐き、最後にできるだけ速く最大吸気をする方法を用いた。最大随意換気量 (L/分) は、安静状態で可能な限り深く、速い呼吸を 12 秒間行い、得られた換気量を 1 分値に換算した。肺活量および努力性肺活量の測定はそれぞれ 5 回実施し、測定値がそれぞれ 3% 以内に収まる試行のうち、上位数値の 3 つの平均を用いた (Miller *et al.*, 2005; Itoh *et al.*, 2016)。なお、測定値が 3% 以上の場合は追加の測定を実施した。最大随意換気量の測定は 2 回実施し、高い数値を代表値とした (McCool *et al.*, 1997)。

呼吸筋力指標である最大吸気口腔内圧の測定には、スパイロメータに接続した呼吸筋力計 (AAM377, ミナト医科学社製) を用いた。最大吸気口腔内圧は、最大呼気位から

最大吸気努力を行い、得られた数値の差が 10%以内である上位 3 つの測定値の平均値を採用した (Black & Hyatt, 1969; Itoh *et al.*, 2016).

D. 呼吸筋持久力テスト

呼吸筋持久力テストは、先行研究 (Lebrun *et al.*, 1995; Verges *et al.*, 2007; Fischer *et al.*, 2014) に従い、American Thoracic Society/ European Respiratory Society (2002) が提唱する手順で実施した。

対象者は、リクライニングチェア (75 度) に座りノーズクリップを装着し、呼吸流量計 (FM-H, ミナト医科学社製) に接続したマウスピースを通して呼吸をした (Itoh *et al.*, 2016). 測定中の換気量増加によって引き起こされる低炭酸ガス血症を防ぐため、約 10 ℓ のバッグを接続した再呼吸システムを用いた (図 6).

まず、安静時 (ベースライン) の呼吸循環パラメータの測定を 3 分間行った. その後、呼吸筋持久力テストを開始した. テストは開始時の毎分換気量を最大随意換気量の 30% に設定し、3 分ごとに 10% ずつ増加させた (図 7). この際、一回換気量は肺活量の 60% に固定し、呼吸数のみを増加させた. 一回換気量はモニターに示したターゲットラインに合わせることで、呼吸数はメトロノームの音に合わせることでそれぞれ調節させた. 呼気と吸気の時間比は 1 対 1 とした. 呼気終末炭酸ガス分圧は、テスト前に測定したベースラインに可能な限り一致するように吸気側に炭酸ガスを添加し調整

した。その結果、呼気終末炭酸ガス分圧の $\pm 4\text{mmHg}$ 以内となった。二酸化炭素濃度は、マウスピースに挿入したサンプリングチューブを通して、ガス分析器（ARCO-2000, アルコシステム社製）により連続的に記録した。呼吸筋持久力テストは、対象者がターゲットとした一回換気量または設定された呼吸数が連続 3 回で維持できなくなった時点で終了とした（Verges *et al.*, 2008; Itoh *et al.*, 2016）。呼吸筋持久力テストの最大持続時間は、分時単位の小数点以下 2 桁を四捨五入して表した。



図 6. 呼吸筋持久力テスト時に用いた再呼吸システム.

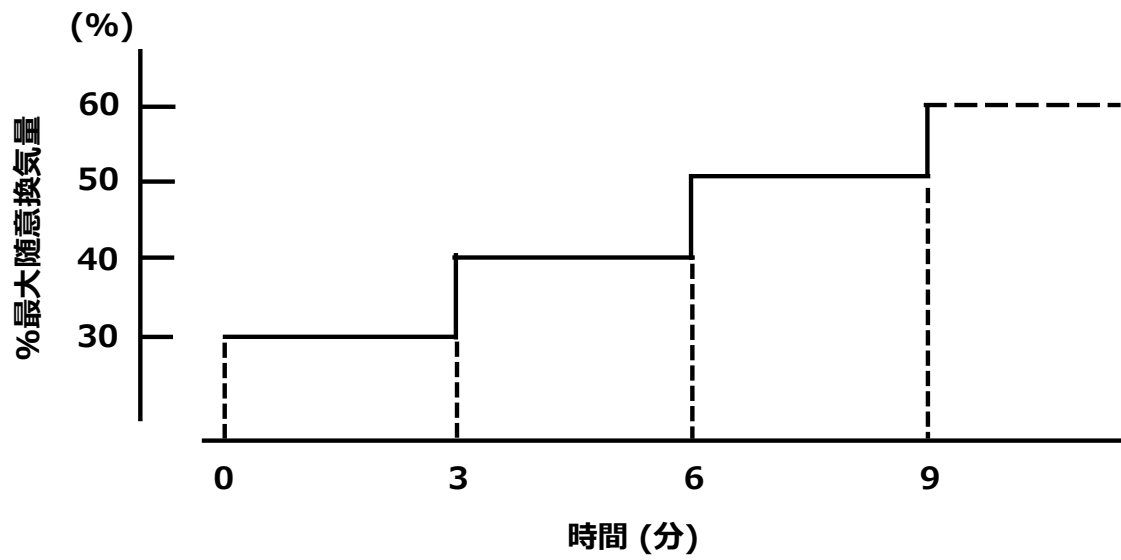


図7. 呼吸筋持久力テストのプロトコル.

心電図は、胸部双極誘導法により測定し（AB-621G，日本光電社製），測定終了後に心拍数を R-R 間隔より 1 拍ごとに算出した．非侵襲血圧連続測定装置（Finometer，Finapres Medical Systems BV 社製）を用い，左手中指から動脈血圧を測定した．血圧波形から収縮期および拡張期血圧を決定し，平均血圧は以下の式を用いて算出した．

平均血圧 = (収縮期血圧 - 拡張期血圧) / 3 + 拡張期血圧．

動脈血酸素飽和度をパルスオキシメータ（Radical-7，マシモ社製）を用いて測定し，プローブは左手人差し指に装着した．呼吸流速，二酸化炭素濃度，心電図，血圧波形，動脈血酸素飽和度の信号は，A/D 変換器（CSI-3204，インタフェース社製）を用いて，サンプリング周波数 200 Hz にてコンピュータ（CF-F8，パナソニック社製）に記録した．呼吸筋持久力テスト時の呼吸困難感は 10 段階のボルグスケールを用い，1 分毎に記録した．

E. 統計処理

数値は全て平均値と標準誤差で示した．統計には IBM SPSS Statistics 22 を用い，有意性の水準はすべて 5%未満とした．すべての測定データは，Kolmogorov-Smirnov 検定法により正規性を検定した．両群間の差の検定は，正規分布しているものは対応のな

い t 検定を用い、正規分布していない場合は Mann-Whitney の U 検定を用いた。呼吸筋持久力テスト時の呼吸および循環応答の変化は、全員のデータが取得できたテスト開始から 8 分までと、測定終了時点のデータに分けて統計解析を行った。呼吸筋持久力テスト中の男性および女性の各測定項目の経時的変化については、反復測定による一元配置分散分析 (one-way ANOVA with repeated measurements) を用いて検証し、その後の多重比較については Bonferroni を用いた。安静時に男女間で差が認められた心拍数と平均血圧については、ベースラインからの変化量 (Δ) を算出し、2 要因の時間経過に伴う変化およびその交互作用については反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA with repeated measurements) を用いた。

3. 結果

A. 身体特性

女性は男性よりも身長、体重で有意に低い値を示した（表 1）。

B. 肺機能・呼吸筋力

肺活量、努力性肺活量、最大随意換気量は男性と比較して女性で有意な低値が認められた（表 2）。

表1. 身体特性

	男性	女性
年齢 (歳)	19.7 ± 0.6	19.0 ± 0.3
身長 (cm)	168.7 ± 2.0	157.1 ± 1.6 *
体重 (kg)	59.3 ± 2.6	49.3 ± 1.4 *

平均值 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 男性.

表2. 肺機能および呼吸筋力の結果

	男性	女性
肺活量 (L)	4.4 ± 0.2	3.2 ± 0.1 *
努力性肺活量 (L)	4.1 ± 0.2	3.0 ± 0.1 *
1秒率 (%)	88.2 ± 2.4	91.2 ± 1.5
最大随意換気量 (L/分)	158.5 ± 6.8	121.6 ± 4.1 *
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	103.8 ± 9.5	102.9 ± 2.9

平均値 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 男性.

C. 呼吸筋持久力テスト

a. 安静時

安静時の呼吸パラメータを表 3 に示す。ベースラインの毎分換気量は男性より女性で有意に低値が認められた。その他の呼吸パラメータに男女間で有意な差は認められなかった。

循環パラメータを表 4 に示す。ベースラインの拡張期血圧は男性と比較して女性で有意な高値が認められたが、平均血圧は女性で有意に低値が見られた。

b. 持続時間

呼吸筋持久力テストの持続時間には男女間で統計的に有意な差は認められなかった (男性 : 12.1 ± 0.5 分 vs. 女性 : 11.6 ± 0.7 分)。

c. 呼吸パラメータ

呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを表 3 に示す。毎分換気量と呼吸数は、設定通り徐々に増加した。一回換気量と呼気終末炭酸ガス分圧は測定を通して有意な変化は認められなかった。

d. 循環パラメータ

呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを表 4 に示す。テスト中の収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧は、男女ともに時間経過とともに有意に増加した。

図 7 に呼吸筋持久力テスト時の Δ 心拍数と Δ 平均血圧を示す。心拍数は時間経過とともに男女ともに有意に増加した。 Δ 心拍数は男女間で有意な差は認められなかった (図 8A)。平均血圧も時間経過とともに有意に増加した。 Δ 平均血圧は、男性と比較して女性が有意に低値を示した (図 8B)。

e. 呼吸困難感

呼吸筋持久力テスト時の呼吸困難感は換気量の増加とともに男女とも増加し、両群間で有意な差は認められなかった (表 3)。

表 3. 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト									One-way ANOVA RM
			1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	7 分	8 分	終了時	
毎分換気量 (L/分)	男性	7.2 ±0.4	51.8 ±3.8	52.7 ±3.6	51.5 ±3.7	70.2 ±4.8	69.2 ±3.7	69.9 ±4.6	87.3 ±5.9	84.3 ±4.6	113.0 ±5.7	F=190.6 P<0.05
	女性	5.9 ±0.4*	41.6 ±1.7*	41.5 ±1.9*	42.1 ±1.7*	55.7 ±2.6*	56.2 ±2.4*	56.5 ±2.4*	70.5 ±2.6*	69.8 ±2.9*	84.7 ±3.2*	F=157.3 P<0.05
一回換気量 (L)	男性	0.5 ±0.0	2.8 ±0.2	2.9 ±0.2	2.8 ±0.2	2.9 ±0.2	2.8 ±0.2	2.9 ±0.2	2.9 ±0.2	2.8 ±0.2	2.9 ±0.2	F=1.7 NS
	女性	0.4 ±0.0	2.0 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.0 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.1 ±0.1*	2.1 ±0.1*	F=1.6 NS
呼吸数 (回/分)	男性	14.4 ±0.9	18.7 ±0.9	18.6 ±0.8	18.4 ±0.7	24.7 ±0.9	24.7 ±1.0	24.5 ±0.9	30.6 ±1.1	29.9 ±0.9	39.9 ±1.2	F=261.8 P<0.05
	女性	13.3 ±0.6	20.5 ±0.9	20.3 ±0.9	20.8 ±1.0	27.1 ±1.1	27.0 ±1.1	27.4 ±1.2	34.0 ±1.5	33.7 ±1.4*	41.4 ±1.6*	F=177.1 P<0.05
呼吸終末炭 酸ガス分圧 (mmHg)	男性	42.5 ±0.6	42.2 ±0.7	41.9 ±1.0	43.2 ±0.7	42.4 ±0.7	42.5 ±0.8	42.0 ±0.7	42.4 ±0.9	42.5 ±0.7	42.6 ±0.9	F=0.9 NS
	女性	41.5 ±0.6	42.2 ±0.5	42.1 ±0.7	42.9 ±0.8	42.3 ±0.6	41.8 ±0.6	41.8 ±0.6	41.6 ±0.7	42.1 ±0.7	41.6 ±0.6	F=0.8 NS
呼吸困難感	男性	-	2.1 ±0.3	2.3 ±0.3	2.6 ±0.3	3.3 ±0.2	3.9 ±0.3	4.0 ±0.3	4.8 ±0.4	5.2 ±0.5	7.0 ±1.0	F=51.1 P<0.05
	女性	-	2.7 ±0.2	3.0 ±0.0	3.0 ±0.2	3.8 ±0.3	4.0 ±0.3	4.3 ±0.5	5.0 ±0.7	5.8 ±0.6	7.9 ±0.4	F=35.2 P<0.05

平均値 ± 標準誤差. *P<0.05 vs. 男性.

表 4. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト									One-way ANOVA RM
			1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	7 分	8 分	終了時	
心拍数 (拍/分)	男性	64.4 ± 3.4	81.7 ± 3.7	79.1 ± 3.8	80.4 ± 3.6	86.2 ± 3.6	85.5 ± 3.1	88.1 ± 3.8	98.6 ± 3.2	98.0 ± 3.9	111.6 ± 4.7	F=26.8 P<0.05
	女性	66.9 ± 2.1	84.5 ± 3.8	85.0 ± 4.2	84.6 ± 3.5	89.3 ± 3.3	88.3 ± 3.4	90.8 ± 3.6	99.4 ± 4.7	101.2 ± 5.3	117.4 ± 5.4	F=32.0 P<0.05
収縮期血圧 (mmHg)	男性	120.9 ± 2.7	143.7 ± 3.9	150.4 ± 4.0	152.1 ± 3.9	156.0 ± 1.3	156.2 ± 4.4	156.0 ± 5.0	160.2 ± 5.4	167.7 ± 8.4	183.8 ± 7.3	F=21.0 P<0.05
	女性	117.4 ± 2.6	124.2 ± 3.8*	124.3 ± 5.2*	127.6 ± 5.1*	132.8 ± 4.6*	132.5 ± 4.5*	133.7 ± 4.9*	139.6 ± 5.7*	140.6 ± 7.6*	155.5 ± 4.7*	F=13.2 P<0.05
拡張期血圧 (mmHg)	男性	71.9 ± 1.9	86.9 ± 2.3	94.4 ± 2.1	95.0 ± 2.3	97.4 ± 1.9	98.0 ± 2.1	98.9 ± 2.3	98.7 ± 2.3	103.8 ± 2.9	112.5 ± 3.9	F=18.9 P<0.05
	女性	73.0 ± 1.1*	73.5 ± 1.4*	76.8 ± 1.5*	77.0 ± 1.8*	79.6 ± 2.1*	80.0 ± 1.8*	79.7 ± 2.1*	82.1 ± 2.2*	83.8 ± 2.1*	88.5 ± 3.4*	F=10.2 P<0.05
平均血圧 (mmHg)	男性	93.0 ± 1.8	105.8 ± 2.3	113.0 ± 2.2	114.0 ± 2.2	116.9 ± 2.1	117.4 ± 2.3	117.9 ± 2.7	119.2 ± 2.4	125.1 ± 4.4	136.3 ± 4.6	F=22.2 P<0.05
	女性	87.8 ± 1.2*	90.4 ± 1.9*	92.6 ± 2.5*	93.9 ± 2.7*	97.3 ± 2.7*	97.5 ± 2.3*	97.7 ± 2.6*	101.3 ± 3.0*	102.7 ± 3.6*	110.8 ± 3.6*	F=12.9 P<0.05

平均値 ± 標準誤差. *P<0.05 vs. 男性.

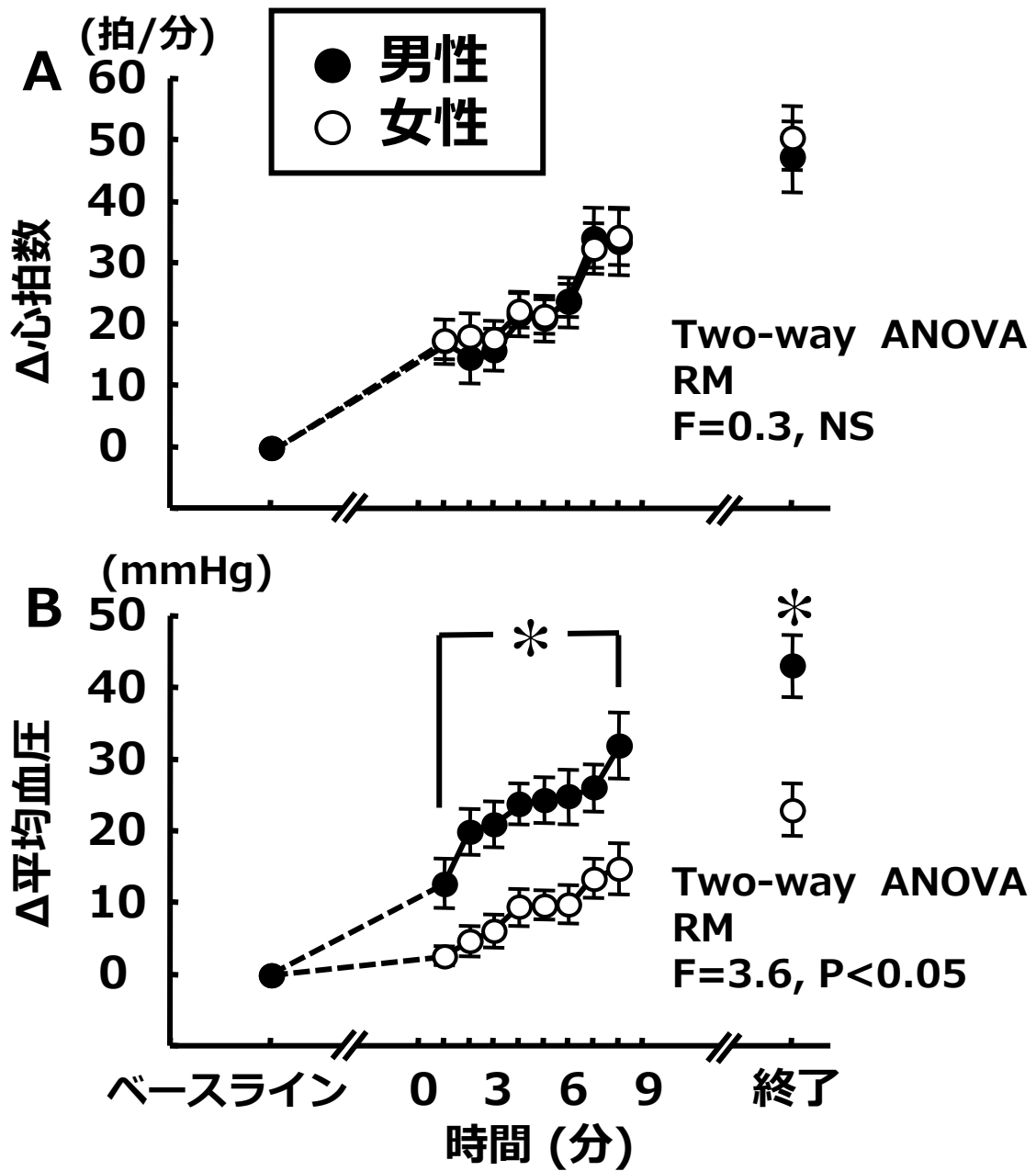


図8. 呼吸筋持久力テスト時の心拍数と平均血圧：
ベースラインからの心拍数 (A) と平均血圧 (B) の変化。
* P<0.05 vs. 女性.

4. 考察

本研究の目的は、自発的な換気漸増によって呼吸筋活動を増加させた際の血圧応答の性差を明らかにすることであった。その結果、換気量増加による昇圧応答が、若年男性と比較して若年女性で小さいことが明らかになった。この結果から、若年女性では呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いことが示唆される。

一定量の換気を行う際の呼吸の仕事量は、男性と比較して女性において高いことが報告されている (Guenette *et al.*, 2007)。したがって、女性では運動時による呼吸筋の疲労が男性と比較して大きく、また呼吸筋活動も大きくなるため、代謝産物が早期に発現し、呼吸筋由来の代謝受容器反射が増大することが推測されてきた (Guenette *et al.*, 2010)。しかしながら、この推測とは逆に、運動後の横隔膜の疲労は男性より女性で小さいことが明らかにされている (Guenette *et al.*, 2010)。さらに、吸息側に抵抗を負荷し、吸息筋の活動を増加させた際の昇圧応答を若年男女で比較した研究では、血圧の上昇が男性より女性で低いという報告がある (Smith *et al.*, 2016b)。本研究で用いた呼吸筋持久力テストは、吸息側のみに抵抗を負荷した方法と比較して、吸息・呼息の抵抗が少なく呼吸速度が速いという点において運動時に見られる呼吸動態により近く、また吸息筋と呼息筋の両者の活動増加が認められるのが特徴である。呼吸筋持久力テストにより、男女ともに血圧の上昇が認められたが、血圧上昇の程度は、男性と比較して女性で有意に低値が認められた (図 8B)。これらの結果から、吸息・呼息抵抗が少なく、速い

呼吸による呼吸筋活動の増加によっても、昇圧応答は若年男性と比較して若年女性において低いことが明らかとなった。

呼吸筋活動が増加した際の昇圧応答が若年女性において低い要因について考える必要がある。一つ目は代謝産物の影響である。静的ハンドグリップ運動を用いて性差を比較した研究では、女性は男性と比較して運動による代謝産物の蓄積が少なく、血管運動神経活動の増加が小さいことが報告されている (Ettinger *et al.*, 1996)。この結果から、若年女性では、四肢の骨格筋同様に呼吸筋においても活動増加に対する代謝産物の蓄積が少ないことが推測される。二つ目は、血管運動神経活動の増加に対する血管収縮応答の影響である。これは、Hogarth ら (2007) が、静的ハンドグリップ運動中の血管運動神経活動に対する血管収縮応答が、男性より女性で低いことを明らかにしていることから推測できる。女性の低い血管収縮応答は、 α アドレナリン受容体を介した血管収縮が、 β アドレナリン性血管拡張の亢進により相殺されることによると考えられている (Joyner *et al.*, 2016)。これらの違いが、呼吸筋活動の増加に対する昇圧応答が若年女性において低い要因として考えられる。

血圧の結果とは異なり、呼吸筋持久力テスト時の心拍応答は男性と女性で差は認められなかった (表 4, 図 8A)。その理由として、呼吸筋持久力テスト中の大脳や視床下部などの上位中枢からの指令であるセントラルコマンドの影響が関係しているかもしれない。心拍数の変化はセントラルコマンドに大きく影響されると考えられている

(Victor *et al.*, 1989). 表 3 に示したように、本研究における呼吸筋持久力テスト中の呼吸困難感には差が認められていない。したがって、呼吸筋活動の増加を促すセントラルコマンドの増加は男女で差がなく、これが心拍応答に差が認められなかった原因なのかもしれない。

5. 要約

本研究の目的は、抵抗が少なく自発的な換気漸増によって呼吸筋活動を増加させた際の血圧応答の性差を明らかにすることであった。結果の要約を以下に示す。

- 1) 肺活量、努力性肺活量、最大随意換気量は女性と比較して男性で有意な高値が認められた。
- 2) 呼吸筋持久力テストの持続時間には男女間で差が認められなかった。
- 3) 呼吸筋活動を増加させた場合の昇圧応答は、若年女性で若年男性と比較して小さかった。

以上の結果から、若年男性と比較して若年女性では呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いことが示唆される。

第5章 月経周期が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響

1. 目的

呼吸筋活動の増加に対する循環応答の若年男性と若年女性を比較した研究では、女性の月経周期のフェーズが考慮されていない (Katayama *et al.*, 2018; Shimizu *et al.*, 2018). それらの研究の多くは、卵胞期初期のみで測定を実施していることから (Smith *et al.*, 2016b; Smith *et al.*, 2017), 呼吸筋活動増加時の循環応答に対する月経周期のフェーズの影響の詳細については明らかにされていない。

先行研究において、起立性刺激（下半身陰圧負荷）に対する血管運動神経活動と心拍数の応答が月経周期のフェーズで変化することから、若年女性を対象とした研究では、循環調節を検討する場合には、月経周期のフェーズを考慮する必要があると言われている (Hart *et al.*, 2009; Yang *et al.*, 2012). さらに、性ホルモンであるエストロゲンには血管拡張作用があり、運動時の自律神経調節および循環調節に影響を及ぼすことが明らかにされている (Minson *et al.*, 2000; Usselman *et al.*, 2015). Ettingerら (Ettinger *et al.*, 1998) は、静的ハンドグリップ運動に対する血管運動神経活動は、卵胞期後期より卵胞期初期にも亢進することを報告した。一方で、Jarvisら (Jarvis *et al.*, 2011) は、ハンドグリップ運動中の血管運動神経活動や昇圧応答は、月経周期のフェーズに影響されないことを明らかにしており、一致した研究結果が得られていない。

その理由は明らかにされていないが、原因の1つとして、2つの先行研究で、測定時の月経周期のフェーズが異なることが挙げられる。つまり、測定を実施した際のエストロゲン濃度に有意な差があり、これが結果に影響していた可能性がある。さらに、筆者らの知る限りでは、月経周期の各フェーズが呼吸筋由来の代謝受容器反射に与える影響については、これまで明らかにされていない。

本研究では、月経周期におけるフェーズの違いが、呼吸筋活動増加時の循環応答へ及ぼす影響について明らかにすることを目的とした。本研究では、月経周期の違いは呼吸筋活動増加にともなう循環応答に影響しないと仮説を立てた。

2. 方法

A. 対象者

対象者は、喫煙歴および呼吸循環器疾患の既往歴がなく、正常月経（～28日）を有する健常な若年女性15名とした。対象者の中に、ホルモン濃度に影響を与える可能性のある薬や、低用量経口避妊薬を使用している者はいなかった。対象者の身体特性は、年齢 20.7 ± 1.7 歳、身長 157.9 ± 6.3 cm；体重 53.7 ± 5.9 kg（平均±標準偏差）であった。対象者の中に定期的な運動を実施している者はいなかった。月経周期を把握するため、対象者は本実験開始の3ヶ月前から実験終了までの約6ヶ月にわたり婦人体温計（MC-172L, オムロンヘルスケア社製）を用いて毎朝起床後に基礎体温を測定した。さらに、

予測される排卵日の3～5日日前から、尿中の黄体形成ホルモンの上昇が確認できるまで、排卵日予測検査薬（ドゥーテスト LH、日本ロート製薬社製）を毎朝使用し、尿中の黄体形成ホルモンの濃度変化を確認した（Varma *et al.*, 1983; Matsuo *et al.*, 2003）。これらの結果を元に対象者の月経周期を把握し、先行研究に従い卵胞期（月経開始1～4日目）および黄体期（月経開始19～22日目）に測定を実施した。

本研究は名古屋大学医学部・生命倫理審査委員会の承認（2016-0030）を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って行われた。対象者全員に研究目的と手順、危険性および有用性について書面と口頭で説明し、書面にて研究参加の同意を得た。

B. 実験手順

1人の対象者に対して3日間にわたり測定を実施した。1日目は月経周期に関係なく、肺機能・呼吸筋力および呼吸筋持久力テストの練習を行った。2日目と3日目に肺機能検査・呼吸筋力測定および呼吸筋持久力テストを実施した。なお、卵胞期と黄体期の測定順はランダムにした。測定は室温が22～24°Cの条件下で実施した。

C. 肺機能検査・呼吸筋力測定

肺機能および呼吸筋力の測定は、実験1と同様であった。

D. 呼吸筋持久力テスト

まず、ベースラインの測定の前に左上腕に自動圧力カフ (STBP-780; コーリン社製) を用いて血圧を測定した。その後、ベースラインの呼吸循環パラメータの測定を 5 分間行い、呼吸筋持久力テストを開始した。呼吸筋持久力テストのプロトコルは、実験 1 と同様であった。また、本測定では、実験 1 の測定項目に、非活動肢である上腕動脈血流量の測定を追加した。上腕動脈血流量の測定には、超音波検査 (Vivid i, GE ヘルスケア社製) を用いて、B モード法により血管径を、パルスドプラ法により血流速度を測定した (Katayama *et al.*, 2019b)。測定部位は、右腕の肘窩上方 2-5 cm の上腕動脈とした (Padilla *et al.*, 2010)。血管径に対するドプラ入射角度は 60 度を保ち、サンプルボリュームは血管内腔の幅に設定した。血管径および血流速度波形の動画は、キャプチャーユニット (DVI2USB3.0, Epiphan Video 社製) を用いて、30Hz でコンピュータ (All Series, ASUS) に取り込んだ。血管系および血流速度の算出には、カスタム設計のエッジ自動検出・トラッキングソフトウェア (バージョン 2.0.1, No. S-13037, 竹井機器社製) を用いた (Katayama *et al.*, 2019b)。血流速度は中枢から末梢に向かう順行性血流速度と、末梢から中枢に向かう逆行性血流速度を同ソフトウェアにより検出した。血流量は、血管径および血流速度から算出した $[\pi \times (\text{直径}/2)^2 \times \text{血流速度} \times 60]$ 。平均・順行性・逆行性血流量の計算には、平均血流速度・順行性血流速度・逆行性血流速度をそれぞれ用いた (Sheel *et al.*, 2001; Padilla *et al.*, 2010; Iwamoto *et al.*, 2012)。

E. 統計処理

数値は全て平均値と標準偏差で示した。統計処理にはIBM SPSS Statistics 22を用い、有意性の水準はすべて5%未満とした。すべての測定データはShapiro-Wilk検定法により正規性を検定した。卵胞期と黄体期の両群間の差の検定は、正規分布しているものについては対応のあるt検定を用い、正規分布していない場合はWilcoxonの符号順位検定を用いた。呼吸筋持久力テスト時の呼吸および循環応答の検定については、全対象者のデータが取得できた8分までと、測定終了時点のデータに分けて統計解析を行った。呼吸筋持久力テスト中の卵胞期および黄体期のそれぞれの各測定項目の時間変化は、反復測定による一元配置分散分析を行い、その後の多重比較はDunnnett検定によりベースラインを基準に比較した。テスト中の心拍数、平均血圧、上腕動脈血流量、血管抵抗については、ベースラインからの変化量(Δ)を算出し、時間経過に伴う各パラメータの変化の比較には、反復測定による二元配置分散分析(two-way ANOVA with repeated measurements)を用いた。

3. 結果

A. 基礎体温

卵胞期(36.1 ± 0.3 °C)と比較して黄体期(36.4 ± 0.2 °C)は高値が認められた($P < 0.01$).

B. 肺機能・呼吸筋力

卵胞期と黄体期で肺活量，努力性肺活量，最大随意換気量，最大呼気口腔内圧に有意な差は認められなかった（表 5）。

表5. 肺機能および呼吸筋力の結果

	卵胞期	黄体期
肺活量 (L)	3.3 ± 0.5	3.2 ± 0.5
努力性肺活量 (L)	3.2 ± 0.4	3.1 ± 0.5
1秒量 (L)	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.3
1秒率 (%)	88.3 ± 5.0	89.3 ± 6.0
最大随意換気量 (L/分)	112.1 ± 14.6	112.1 ± 14.1
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	91.9 ± 25.5	95.8 ± 25.3

平均値 ± 標準偏差.

C. 呼吸筋持久力テスト

a. 安静時

安静時の呼吸パラメータを表 6 に、循環パラメータおよび上腕動脈の血流変化を表 7-8、図 10-12 に示す。ベースラインの心拍数は卵胞期と比較して黄体期で有意に高値を示した (表 7)。

b. 持続時間

呼吸筋持久力テストの持続時間には卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった (卵胞期 : 12.0 ± 1.8 分 vs. 黄体期 : 11.9 ± 1.7 分)。

c. 呼吸パラメータ

表 6 に呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを示す。テスト中には毎分換気量および呼吸数が徐々に増加したが、一回換気量はテスト中に変化はなかった。また、卵胞期と黄体期のどちらの周期でもテスト中に呼気終末炭酸ガスに有意な変化はなかった。

d. 循環パラメータ

表 7 に呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを示す。心拍数はどちらの期においてもテスト中に有意に増加した。心拍数は、テスト開始から終了まで卵胞期と比較して黄

体期で高いが、両周期間の変化(フェーズ×時間)に有意な差は見られなかった。また、テスト中のΔ心拍数も卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧は、テスト中徐々に増加した(表7, 図9A)。テスト中の収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧は、卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった。また、テスト中のΔ収縮期血圧、Δ拡張期血圧およびΔ平均血圧にフェーズ間で有意な差はなかった(表7, 図9B)。

e. 血流変化・血管抵抗

上腕動脈血流量と血管抵抗の変化を図10, 図11と表8に示す。平均血流量はテスト開始直後に卵胞期と黄体期の両期で有意に減少し、その後は変化がなかった(図10A)。順行性血流量および逆行性血流量はテスト開始時に有意に減少し、その後変化は見られなかった(表8)。血管抵抗はテスト開始直後に有意に増加し、テスト中は変化がなかった(図11A)。卵胞期と黄体期でテスト中の平均血流量、順行性血流量、逆行性血流量および血管抵抗に有意な差は認められなかった(表8, 図10B, 11B)。

f. 呼吸困難感

呼吸筋持久力テスト終了直後の呼吸困難感はフェーズ間で有意な差は認められなかった(卵胞期: 6.7+1.2 vs. 黄体期: 7.1+1.1)。

表 6. 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	フェーズ	呼吸筋持久力テスト									Two-way ANOVA RM	終了時
		ベースライン	1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分	8分		
毎分換気量 (L/分)	卵胞期	7.7 ± 1.6	39.9 ± 5.3 ‡	40.1 ± 5.3 ‡	53.1 ± 7.7 ‡	52.6 ± 7.3 ‡	53.0 ± 7.5 ‡	66.6 ± 9.9 ‡	67.3 ± 9.9 ‡	66.7 ± 9.6 ‡	F = 0.50 P = 0.86	86.4 ± 17.6 ‡
	黄体期	8.0 ± 1.7	40.3 ± 6.2 †	40.4 ± 5.6 †	54.1 ± 7.7 †	53.2 ± 8.2 †	53.9 ± 8.2 †	68.1 ± 10.2 †	67.9 ± 9.8 †	68.0 ± 9.6 †		89.8 ± 16.7 †
一回換気量 (L)	卵胞期	0.6 ± 0.2	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	F = 0.62 P = 0.76	2.3 ± 0.4 †
	黄体期	0.7 ± 0.2	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †	2.3 ± 0.4 †		2.3 ± 0.4 †
呼吸数 (回/分)	卵胞期	13.1 ± 3.1	17.8 ± 2.6 ‡	17.9 ± 2.4 ‡	23.5 ± 3.4 ‡	23.5 ± 3.4 ‡	23.6 ± 3.4 ‡	29.4 ± 4.2 ‡	29.6 ± 4.2 ‡	29.3 ± 4.1 ‡	F = 0.67 P = 0.72	37.7 ± 4.7 ‡
	黄体期	12.4 ± 2.9	18.1 ± 2.7 †	18.1 ± 2.8 †	23.9 ± 3.5 †	23.9 ± 3.5 †	24.0 ± 3.5 †	30.0 ± 4.3 †	30.1 ± 4.2 †	30.0 ± 4.2 †		40.1 ± 6.8 †
呼気終末炭酸ガス分圧 (torr)	卵胞期	40.0 ± 1.0	39.7 ± 0.7	40.2 ± 1.4	39.6 ± 1.2	40.2 ± 1.2	39.9 ± 1.1	39.6 ± 1.6	40.4 ± 0.9	39.7 ± 1.1	F = 0.65 P = 0.66	40.1 ± 0.8
	黄体期	39.9 ± 1.0	39.3 ± 0.8	39.5 ± 1.4	40.0 ± 0.8	39.8 ± 1.2	39.7 ± 0.8	40.0 ± 1.0	40.7 ± 1.0	40.5 ± 1.0		40.3 ± 1.6

平均値 ± 標準偏差. ‡ P < 0.05 vs. ベースライン (卵胞期). † P < 0.05 vs. ベースライン (黄体期).

表 7. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	フェーズ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト								Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分	8分		
心拍数 (拍/分)	卵胞期	67.3 ± 8.8	76.1 ± 9.2 †	76.2 ± 9.5 †	80.6 ± 9.7 †	81.0 ± 9.8 †	81.2 ± 10.3 †	85.0 ± 10.1 †	85.6 ± 9.7 †	86.5 ± 10.3 †	F = 1.03 P = 0.42	95.5 ± 12.8 †
	黄体期	73.3 ± 10.3	80.7 ± 11.9 †	81.5 ± 12.0 †	84.8 ± 11.2 †	85.8 ± 11.4 †	86.6 ± 11.5 †	90.3 ± 11.4 †	91.0 ± 11.0 †	93.6 ± 11.9 †		101.0 ± 12.8 †
Δ心拍数 (拍/分)	卵胞期		+ 8.8 ± 3.4 †	+ 8.9 ± 3.7 †	+ 13.3 ± 4.6 †	+ 13.7 ± 4.1 †	+ 13.9 ± 5.0 †	+ 17.7 ± 4.8 †	+ 18.2 ± 4.1 †	+ 19.2 ± 4.7 †	F = 1.03 P = 0.42	+ 28.2 ± 9.5 †
	黄体期		+ 7.3 ± 4.3 †	+ 8.2 ± 3.6 †	+ 11.4 ± 4.3 †	+ 12.5 ± 4.5 †	+ 13.3 ± 4.8 †	+ 17.0 ± 7.1 †	+ 17.7 ± 6.2 †	+ 20.3 ± 7.4 †		+ 27.6 ± 13.0 †
収縮期血圧 (mmHg)	卵胞期	113.4 ± 7.8	120.4 ± 9.5 †	119.1 ± 9.9	124.7 ± 10.4 †	123.2 ± 9.7 †	123.9 ± 9.2 †	127.4 ± 11.7 †	128.4 ± 12.9 †	131.3 ± 13.8 †	F = 1.32 P = 0.27	141.6 ± 14.8 †
	黄体期	111.0 ± 5.5	120.5 ± 8.3 †	120.1 ± 7.1 †	124.4 ± 8.5 †	125.4 ± 10.5 †	125.7 ± 11.8 †	129.8 ± 11.5 †	133.1 ± 13.3 †	134.0 ± 12.1 †		139.3 ± 11.6 †
Δ収縮期血圧 (mmHg)	卵胞期		+ 6.5 ± 7.0 †	+ 5.9 ± 7.8	+ 11.1 ± 8.3 †	+ 10.1 ± 8.2 †	+ 10.3 ± 8.2 †	+ 13.4 ± 9.0 †	+ 16.1 ± 11.5 †	+ 18.1 ± 12.6 †	F = 1.32 P = 0.27	+ 28.1 ± 12.9 †
	黄体期		+ 9.9 ± 5.8 †	+ 8.9 ± 6.5 †	+ 13.5 ± 8.3 †	+ 14.1 ± 10.5 †	+ 14.2 ± 11.3 †	+ 18.7 ± 12.0 †	+ 22.7 ± 12.8 †	+ 23.5 ± 12.4 †		+ 28.1 ± 11.8 †
拡張期血圧 (mmHg)	卵胞期	60.4 ± 6.5	64.9 ± 7.1 †	66.0 ± 6.7 †	69.4 ± 6.8 †	69.2 ± 7.2 †	69.0 ± 7.4 †	70.8 ± 6.8 †	70.8 ± 7.7 †	72.6 ± 7.7 †	F = 0.43 P = 0.90	77.8 ± 10.6 †
	黄体期	60.5 ± 6.5	65.6 ± 6.2 †	65.6 ± 6.9 †	68.0 ± 6.9 †	69.0 ± 7.3 †	68.5 ± 7.9 †	69.9 ± 8.0 †	71.6 ± 8.9 †	72.9 ± 8.4 †		77.4 ± 9.4 †
Δ拡張期血圧 (mmHg)	卵胞期		+ 4.5 ± 4.9 †	+ 6.2 ± 5.6 †	+ 9.3 ± 5.5 †	+ 9.3 ± 5.9 †	+ 8.8 ± 6.0 †	+ 10.5 ± 6.0 †	+ 11.4 ± 6.3 †	+ 12.8 ± 6.9 †	F = 0.43 P = 0.90	+ 17.8 ± 9.6 †
	黄体期		+ 4.5 ± 7.2 †	+ 3.9 ± 8.2 †	+ 6.5 ± 8.2 †	+ 7.7 ± 8.6 †	+ 7.0 ± 10.0 †	+ 8.4 ± 10.1 †	+ 10.4 ± 11.0 †	+ 11.8 ± 11.2 †		+ 16.4 ± 12.3 †

平均値 ± 標準偏差. † P < 0.05 vs. ベースライン (卵胞期). ‡ P < 0.05 vs. ベースライン (黄体期).

表 8. 呼吸筋持久力テスト中の血流パラメータ

	フェーズ	呼吸筋持久力テスト									Two-way ANOVA RM	終了時
		ベースライン	1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分	8分		
順行性血流量 (ml/分)	卵胞期	45.3 ±20.1	31.3 ±11.5 ‡	33.7 ±12.7 ‡	33.2 ±13.7 ‡	36.3 ±13.8 ‡	35.3 ±14.6 ‡	35.0 ±11.7 ‡	38.2 ±15.2	34.7 ±11.5 ‡	F = 1.48 P = 0.18	37.7 ±15.8
	黄体期	54.8 ±25.5	33.4 ±12.5 †	31.7 ±11.4 †	33.4 ±12.2 †	35.8 ±12.9 †	38.9 ±14.6 †	40.1 ±11.8 †	40.8 ±17.4 †	38.1 ±16.2 †		39.6 ±21.7 †
Δ順行性血流量 (ml/分)	卵胞期		-14.0 ±17.3 ‡	-11.6 ±12.3 ‡	-12.1 ±14.2 ‡	-9.0 ±17.0 ‡	-10.0 ±12.3 ‡	-10.3 ±14.8 ‡	-7.1 ±15.8	-10.6 ±16.9 ‡	F = 1.48 P = 0.18	-7.6 ±21.8
	黄体期		-21.4 ±20.1 †	-23.1 ±21.3 †	-21.4 ±18.5 †	-19.0 ±17.5 †	-15.9 ±18.8 †	-14.7 ±20.0 †	-14.0 ±19.5 †	-16.7 ±20.5 †		-15.2 ±18.3 †
逆行性血流量 (ml/分)	卵胞期	-4.7 ±4.5	-10.9 ±4.9 ‡	-8.3 ±5.8 ‡	-8.2 ±5.9 ‡	-8.5 ±6.0 ‡	-8.9 ±7.1 ‡	-10.5 ±7.5 ‡	-9.9 ±7.1 ‡	-10.8 ±7.0 ‡	F = 0.28 P = 0.89	-11.4 ±6.9 ‡
	黄体期	-5.5 ±7.6	-12.2 ±8.4 †	-10.2 ±7.4 †	-10.3 ±7.3 †	-10.7 ±8.6 †	-10.4 ±9.0 †	-11.7 ±9.0 †	-11.8 ±8.1 †	-11.1 ±8.3 †		-12.0 ±7.4 †
Δ逆行性血流量 (ml/分)	卵胞期		-6.2 ±4.5 ‡	-3.7 ±4.2 ‡	-3.6 ±4.1 ‡	-3.8 ±4.9 ‡	-4.2 ±5.9 ‡	-5.8 ±5.7 ‡	-5.2 ±5.4 ‡	-6.1 ±4.8 ‡	F = 0.28 P = 0.89	-6.7 ±6.6 ‡
	黄体期		-6.7 ±7.2 †	-4.7 ±4.5 †	-4.8 ±4.6 †	-5.3 ±4.6 †	-5.0 ±3.3 †	-6.2 ±5.3 †	-6.3 ±6.4 †	-5.7 ±7.7 †		-6.6 ±5.6 †
血管径 (mm)	卵胞期	2.9 ±0.2	2.8 ±0.3	2.8 ±0.3	2.7 ±0.3 ‡	2.7 ±0.3 ‡	2.7 ±0.3 ‡	2.8 ±0.3	2.8 ±0.3	2.7 ±0.3 ‡	F = 0.47 P = 0.88	2.8 ±0.4
	黄体期	2.8 ±0.3	2.7 ±0.3	2.7 ±0.3	2.7 ±0.3	2.7 ±0.3	2.7 ±0.3	2.8 ±0.3	2.8 ±0.3	2.7 ±0.4		2.6 ±0.5
Δ血管径 (mm)	卵胞期		-0.1 ±0.2	-0.2 ±0.2	-0.2 ±0.2 ‡	-0.2 ±0.2 ‡	-0.2 ±0.2 ‡	-0.1 ±0.2	-0.1 ±0.3	-0.2 ±0.2 ‡	F = 0.47 P = 0.88	-0.2 ±0.3
	黄体期		-0.1 ±0.3	-0.2 ±0.3	-0.1 ±0.2	-0.1 ±0.2	-0.1 ±0.3	0.0 ±0.3	-0.1 ±0.3	-0.2 ±0.4		-0.2 ±0.3

平均値 ± 標準偏差. ‡ P < 0.05 vs. ベースライン (卵胞期). † P < 0.05 vs. ベースライン (黄体期).

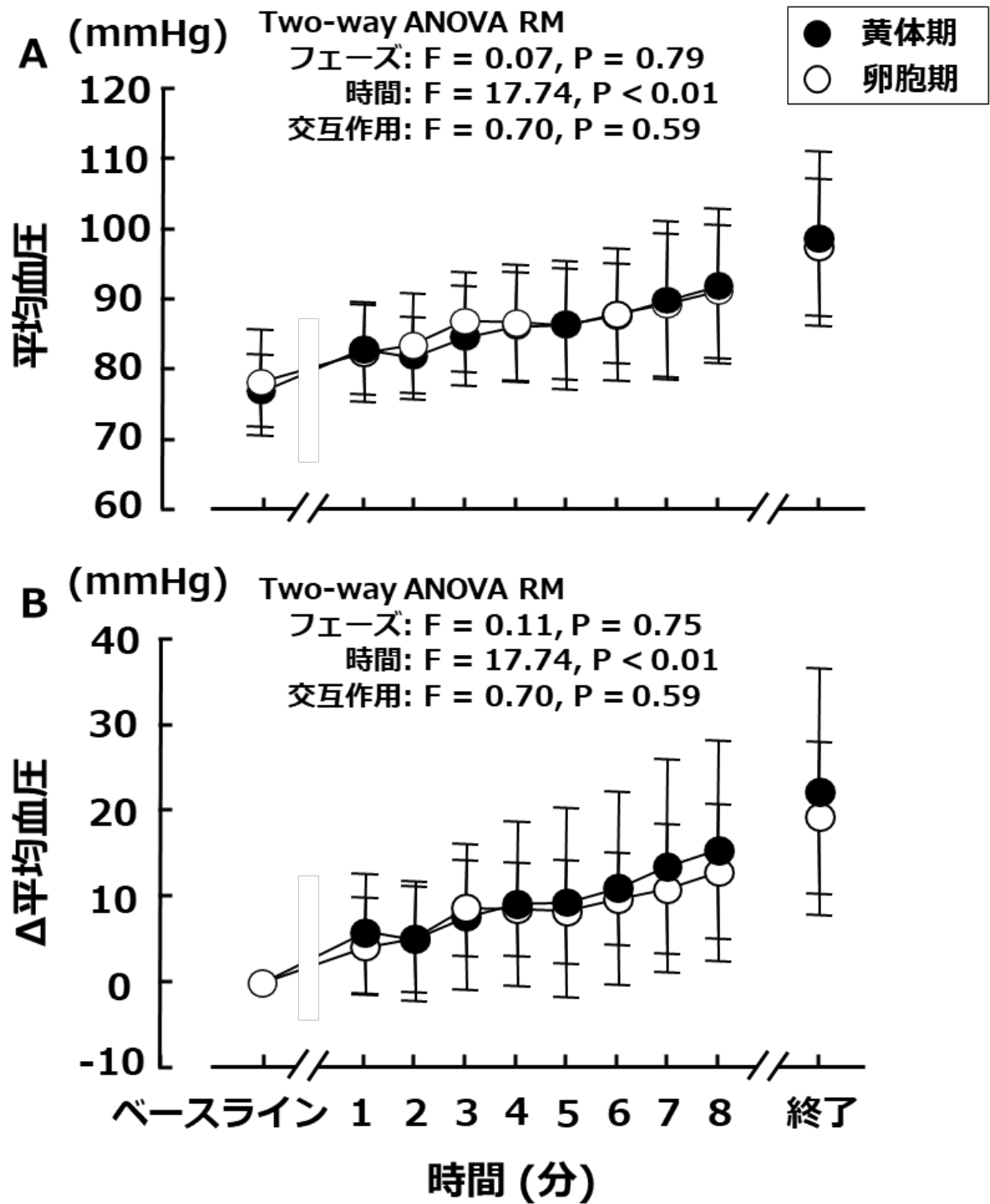


図9. 呼吸筋持久力テスト時の平均血圧 (A) とベースラインからの平均血圧 (B) の変化.

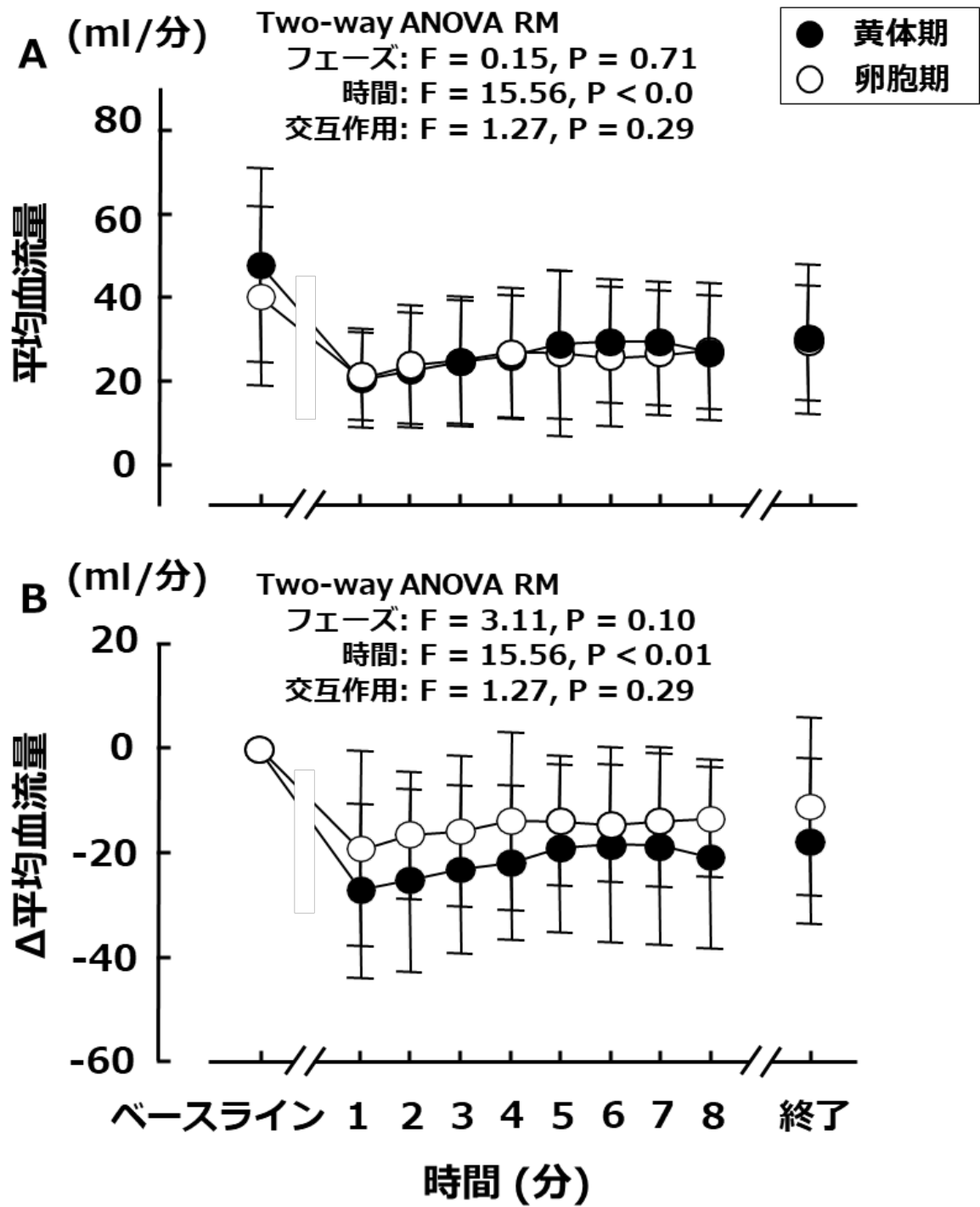


図 10. 呼吸筋持久力テスト時の平均血流量 (A) とベースラインからの平均血流量 (B) の変化.

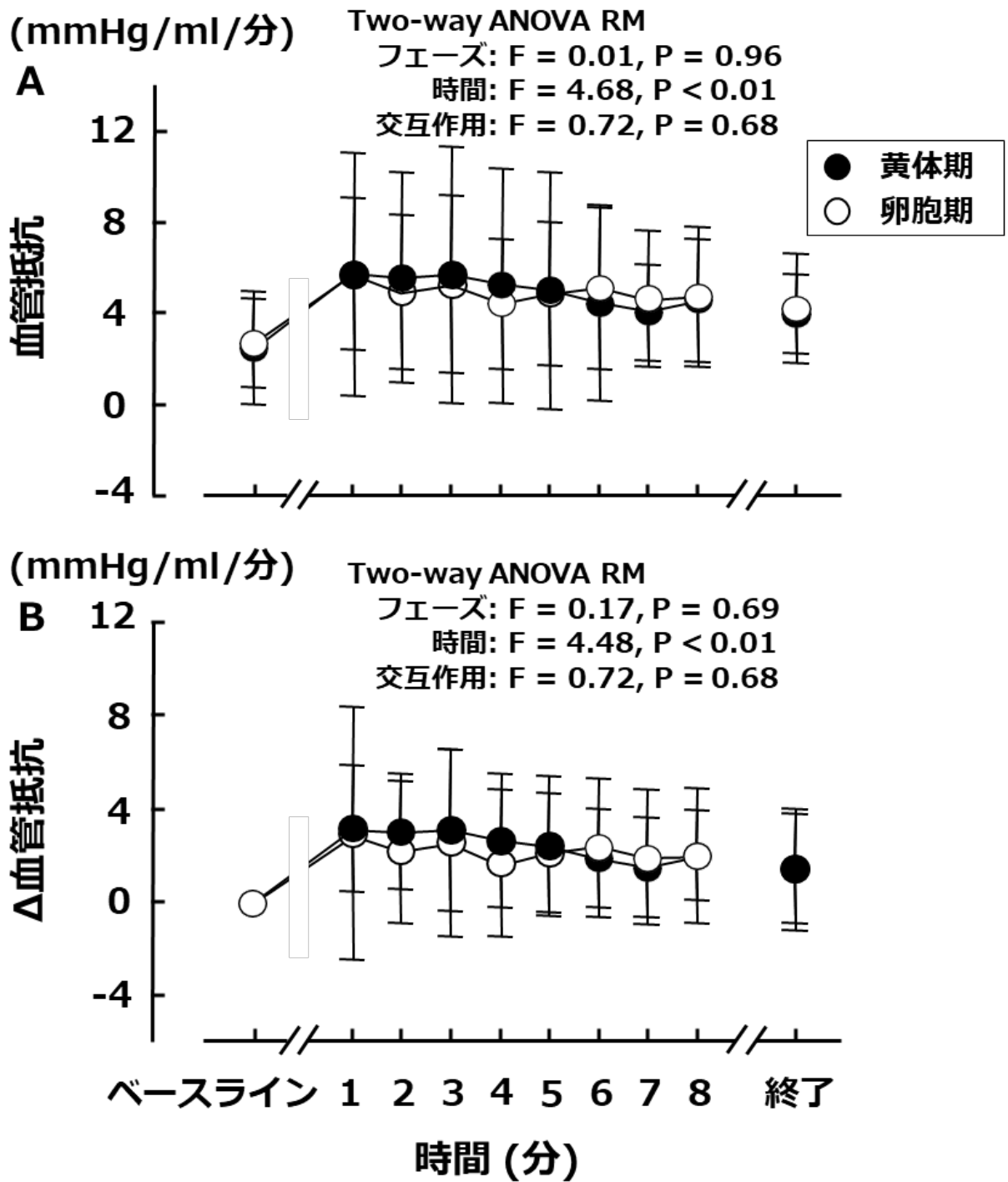


図 11. 呼吸筋持久力テスト時の血管抵抗 (A) とベースラインからの血管抵抗 (B) の変化.

4. 考察

本研究の目的は、月経周期におけるフェーズの違いが、呼吸筋活動増加時の循環応答へ及ぼす影響について明らかにすることであった。その結果、呼吸筋持久力テスト時の昇圧応答および非活動肢の血流動態に卵胞期と黄体期で差はなかった。このことから月経周期の異なるフェーズは、呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に影響しないことが示唆される。

筆者らの知る限り、月経周期における血中エストロゲン濃度の変化が、呼吸筋活動の増加に対する循環応答に及ぼす影響に関する研究は見当たらないため、四肢の骨格筋における運動時のデータと比較する。エストロゲン濃度の違いは、四肢の血管の収縮の抑制 (Fadel *et al.*, 2004) および $\beta 1$ アドレナリン性血管拡張の抑制に関連していることが明らかにされている (Zhang & Davidge, 1999)。これらのことから、エストロゲンは運動誘発性の筋代謝受容器反射による末梢循環調節に影響を及ぼすと推測されていた。しかし、Jarvis ら (2011) は、静的ハンドグリップ運動中の血管運動神経活動や昇圧応答は月経周期のフェーズの違いに影響を受けないことを明らかにしている。さらに、Hartwich ら (2013) は、運動中および運動後の局所的血流制限により引き起こされた筋代謝受容器反射を介した心拍と血圧反応は、月経のフェーズに影響されないと報告している。これは卵胞期と黄体期で、呼吸筋活動の増加による心拍数と血圧応答の増加に

差はないという本研究でのデータと一致している。

呼吸筋持久力テスト開始時には、交感神経性血管収縮の指標である上腕動脈の血流量の減少と血管抵抗の増加が引き起こされたが、その後に変化は見られなかった（図10, 図11）。これらの結果は、吸気抵抗を負荷して呼吸筋活動を増加させた際の非活動肢の血流変化を評価した研究結果と一致している（Smith *et al.*, 2016b; Smith *et al.*, 2017; Katayama *et al.*, 2019b）。テスト開始直後に血流および血管抵抗が低下した理由は不明であるが、血管運動神経活動の亢進に影響を与える機械受容器反射（Cui *et al.*, 2006）や、セントラルコマンド（Victor *et al.*, 1995; Doherty *et al.*, 2018）が関係している可能性がある。呼吸筋活動が徐々に増加し、呼吸筋由来の代謝受容器反射により末梢血管収縮があるとするれば、上腕動脈血流はさらに低下が見られると予想されるが、テスト開始直後に低下した血流は、その後ほぼ変化が認められていない（図10）。この原因として、代謝受容器反射による前腕筋内の血管収縮と、呼吸筋活動の増加により引き起こされる体温上昇に対する皮膚血管の拡張が相殺されたためだと推測される。また、血流変化は個人差が大きいことも変化が認められなかった要因であるかもしれない。

先行研究においてエストロゲン濃度の上昇に伴い血流量が増加すること（Moreau *et al.*, 2003）や、血管内皮機能に変化することが報告されている（Hashimoto *et al.*, 1995; Williams *et al.*, 2001）。一方で、エストロゲン濃度は血管内皮機能に影響しないという結果もあり（Shenouda *et al.*, 2018）、一致した見解が得られていない。さらに、自転車

運動中の非活動肢である上腕動脈血流量が卵胞期と黄体期で差はないということも報告されている (Hirata *et al.*, 1986). 彼らの結果同様に, 呼吸筋持久力テスト時の上腕動脈血流量と血管抵抗の変化に卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった (図 10, 図 11). これらの結果から, 若年女性の月経周期における卵巢ホルモン濃度の変動が, 呼吸筋活動の増加に対する循環応答と四肢の血流応答に影響を及ぼさないことが推測される.

5. 要約

本研究の目的は, 月経周期の各フェーズが, 呼吸筋活動増加時の循環応答へ及ぼす影響について明らかにすることであった. 結果の要約を以下に示す.

- 1) 基礎体温は, 卵胞期と比較して黄体期で有意に高値を示した.
- 2) 肺機能および呼吸筋力に卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった.
- 3) 呼吸筋持久力テストの持続時間には卵胞期と黄体期で有意な差は認められなかった.
- 4) 安静時および呼吸筋持久力テスト時の心拍数は, 卵胞期と比較して黄体期で高値を示したが, 両周期の交互作用 (フェーズ×時間) に有意な差はなかった.
- 5) 呼吸筋活動を増加させた場合の昇圧応答および血流量の変化は, 卵胞期と黄体期で有意な差はなかった.

以上の結果から, 月経周期の異なるフェーズは, 呼吸筋由来の代謝受容器反射を介し

た末梢循環調節に影響しないことが示唆される。

第6章 性差が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響 —高齢者での比較—

1. 目的

若年者を対象とした研究において、呼吸筋活動の増加に対する循環応答には、性差があることが報告されている (Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2018). Smith ら (2016) は、安静状態で吸気抵抗を用いて呼吸筋の活動のみを増加させた際、若年男性と比較して若年女性で昇圧応答が小さく、非活動肢の血流量の低下が少ないことを報告している。Katayama ら (2018) は、運動時の呼吸筋活動の増加に伴う昇圧応答および血管運動神経活動の増加は、若年男性と比較して若年女性で小さいことを明らかにしている。これらの結果から、若年女性は若年男性と比較して、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いと予想できる。

筆者らの知る限り、性差を対象とした研究で、年齢を考慮した研究は Smith ら (2017) の研究以外には見当たらない。高齢者では、吸気抵抗負荷による吸気筋活動増加時の昇圧応答および非活動肢での血流変化に男女で差がなく、高齢者における呼吸筋由来の代謝受容器反射は、若年者とは異なる反応を示すことが示唆されている。Smith ら (2017) の研究では、吸気抵抗負荷により呼吸筋の活動を増加させているため、実際の運動時の呼吸動態とは異なる。そのため、運動時の呼吸に近い状況で、呼吸筋の活動を増加させた際の血圧応答および血流動態への影響の性差を年齢別に明らかにする必要がある。

したがって、本研究の目的は、呼吸筋の活動増加に対する循環応答の性差を、若年者と高齢者で明らかにすることとした。本研究では仮説として以下の2つを設定した。

(1) 若年者においては、女性は昇圧応答が小さく、非活動肢の血流量の低下が少ない。

(2) 高齢者においては、女性と男性で昇圧応答および非活動肢の血流量の変化に差はない。

2. 方法

A. 対象者

対象者は、喫煙歴および呼吸循環器疾患の既往歴のない健常な若年者 27 名（男性 14 名、女性 13 名）と高齢者 27 名（男性 13 名、女性 14 名）とした（表 9）。対象者の中に、高血圧や心血管系の疾患および治療薬の内服を受けている者はいなかった。また、心血管機能に影響を与える可能性のある薬を服用している者はいなかった。本研究は名古屋大学医学部・生命倫理審査委員会の承認（2016-0030）を得て行った。対象者全員に研究目的と手順および危険性について書面と口頭で説明し、書面にて研究参加の同意を得た上で、ヘルシンキ宣言に則って行われた。対象者全員に研究目的と手順、危険性および有用性について書面と口頭で説明し、書面にて研究参加の同意を得た。若年女性は、正常月経を有し、ホルモン濃度に影響を与える可能性のある薬や、低用量経口避妊薬を使用している者はいなかった。若年女性の測定は、卵胞期（月経開始 1～4 日目）に

実施した。

B. 実験手順

1人の対象者に対して4日間にわたり実施した。1日目は肺機能検査・呼吸筋力測定および呼吸筋持久力テストの練習を行い、2～4日目には呼吸筋持久力テストを実施した。2～4日目は、呼吸筋持久力テストの呼吸様式に慣れるため、同様のテストを行った。2～4日目の測定日間には2日以上の間隔を設けた。若年女性は、卵胞期（月経開始1～4日目）に測定を実施した。なお、測定は室温が22～24℃の条件下で実施した。

C. 肺機能検査・呼吸筋力測定

肺機能および呼吸筋力の測定は、実験1および実験2と同様であった。

D. 呼吸筋持久力テスト

呼吸筋持久力テストは、実験2と同様であった。

E. 統計処理

数値は全て平均値と標準誤差で示した。統計にはIBM SPSS Statistics 22を用い、有意性の水準はすべて5%未満とした。すべての測定データは、Shapiro-Wilk検定により

正規性を検定した。両群間の差の検定は、正規分布しているものは対応のない t 検定を用い、正規分布していない場合は Mann-Whitney の U 検定を用いた。呼吸筋持久力テスト時の呼吸および循環応答の変化は、全員のデータが取得できた測定開始から 7 分までと、測定終了時点のデータに分けて統計解析を行った。呼吸筋持久力テスト中の男性および女性の各測定項目の時間変化は、反復測定による一元配置分散分析を用いた、心拍数、血圧および血流のパラメータについては、ベースラインからの変化量 (Δ) を算出し、時間経過に伴う各パラメータの変化の比較については反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA with repeated measurements) を用いて検討した。

3. 結果

A. 身体特性

若年女性は若年男性と比較して身長および体重で有意に低値を示し (表 9)、高齢者でも同様の結果を示した (表 10)。

B. 肺機能・呼吸筋力

若年女性は若年男性と比較して、肺活量、努力性肺活量、1 秒量、最大随意換気量、最大吸気口腔内圧で有意に低値が認められた (表 11)。

高齢女性は高齢男性と比較して、肺活量、努力性肺活量、1 秒量、最大随意換気量、最大吸気口腔内圧で有意に低値を示した (表 12)。

表9. 身体特性

	若年男性 (n=14)	若年女性 (n=13)
年齢 (歳)	20.6 ± 0.6	20.4 ± 0.5
身長 (cm)	171.2 ± 1.4	157.2 ± 1.6 *
体重 (kg)	62.1 ± 1.9	53.1 ± 1.7 *

平均值 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 若年男性.

表10. 身体特性

	高齡男性 (n=13)	高齡女性 (n=14)
年齢 (歳)	70.6 ± 0.7	69.9 ± 0.6
身長 (cm)	168.8 ± 1.8	153.8 ± 1.3 †
体重 (kg)	67.8 ± 2.8	49.3 ± 2.0 †

平均值 ± 標準誤差. † P < 0.05 vs. 高齡男性.

表11. 肺機能および呼吸筋力の結果

	若年男性 (n=14)	若年女性 (n=13)
肺活量 (L)	4.6 ± 0.2	3.1 ± 0.1 *
努力性肺活量 (L)	4.5 ± 0.2	3.1 ± 0.1 *
1秒量 (L)	4.1 ± 0.2	2.8 ± 0.1 *
1秒率 (%)	90.7 ± 1.5	89.2 ± 1.2
最大随意換気量 (L/分)	187.0 ± 7.7	109.7 ± 3.8 *
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	138.0 ± 8.6	87.5 ± 6.0 *

平均値 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 若年男性.

表12. 肺機能および呼吸筋力の結果

	高齢男性 (n=13)	高齢女性 (n=14)
肺活量 (L)	3.7 ± 0.2	2.6 ± 0.1 †
努力性肺活量 (L)	3.3 ± 0.2	2.4 ± 0.1 †
1秒量 (L)	2.7 ± 0.1	2.0 ± 0.1 †
1秒率 (%)	81.8 ± 1.5	82.8 ± 1.3
最大随意換気量 (L/分)	111.7 ± 4.0	82.8 ± 4.2 †
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	87.0 ± 6.6	70.9 ± 4.0 †

平均値 ± 標準誤差. † P < 0.05 vs. 高齢男性.

C. 呼吸筋持久力テスト

a. 安静時

若年者のベースラインの呼吸パラメータを表 13 に, 循環パラメータを表 15 と図 12, 上腕動脈血流パラメータを表 17 および図 14 と, 図 16 に示す. 呼吸パラメータには, 若年女性と若年男性で有意な差は認められなかった (表 13). 拡張期血圧および平均血圧は若年男性と比較して若年女性で有意に低値を示した (表 15, 図 12). 上腕動脈の順行性血流量, 平均血流量および血管コンダクタンスは若年男性より若年女性で有意に低値が認められた (表 17, 図 14A, 図 16A).

高齢者のベースラインの呼吸パラメータを表 14, 循環パラメータを表 16 と図 13, 上腕動脈血流パラメータを表 18 および図 15 と, 図 17 に示す. 高齢者におけるベースラインの呼吸循環パラメータに男女間で有意な差は認められなかった.

b. 持続時間

呼吸筋持久力テストの持続時間は若年男性と若年女性で有意な差はなく (若年男性: 11.8 ± 0.6 分; 若年女性: 11.7 ± 0.5 分), 高齢男性と高齢女性でも有意な差は認められなかった (高齢男性: 10.6 ± 0.7 分; 高齢女性: 10.0 ± 0.4 分).

c. 呼吸パラメータ

若年者における呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを表 13 に示す。呼吸筋持久力テスト開始から終了まで、一回換気量、呼吸数および毎分換気量は、男性と比較して女性で有意に低値が認められた。

高齢者における呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを表 14 に示す。呼吸筋持久力テスト開始から終了まで、一回換気量および毎分換気量は、高齢男性と比較して女高齢性で有意に低値が認められた。

d. 循環パラメータ

若年者における呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを表 15 に示す。テスト中の収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧は、若年男性と比較して若年女性で有意に低い値が認められた(表 15, 図 12A)。また、呼吸筋持久力テスト中の Δ 収縮期血圧、 Δ 拡張期血圧および Δ 平均血圧は、若年男性と比較して若年女性で有意に低値を示した(表 15, 図 12B)。

高齢者における呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを表 16 に示す。呼吸筋持久力テスト中の心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、および平均血圧は高齢男性と高齢女性で有意な差はなかった(表 16, 図 13A)。また、 Δ 心拍数、 Δ 収縮期血圧、 Δ 拡張期血圧および Δ 平均血圧は、高齢男性と高齢女性で有意な差は認められなかった(表 16,

図 13B).

e. 血流変化・血管コンダクタンス

若年者における上腕動脈の血流パラメータと血管コンダクタンスの変化を図 14, 図 16 および表 17 に示す. 呼吸筋持久力テスト開始からテスト終了まで, 順行性血流量および逆行性血流量は, 若年男性と比較して若年女性で, 有意に低い値を示した (表 13). 平均血流量は, 若年男性と比較して若年女性で, 呼吸筋持久力テスト中の低下が少なかった (図 14A, B). 血管コンダクタンスは, 若年男性と比較して若年女性で, 呼吸筋持久力テスト開始から終了まで有意に高い値を示した (図 16A, B).

高齢者における上腕動脈の血流パラメータと血管コンダクタンスの変化を表 18, 図 15 および図 16 に示す. 順行性血流量と逆行性血流量は, 呼吸筋持久力テスト開始からテスト終了まで, 高齢男性と高齢女性で, 有意な差は認められなかった (表 18). 平均血流量は呼吸筋持久力テスト開始から終了まで高齢男性と高齢女性で有意な差はなかった (図 15A, B). 血管コンダクタンスは, 呼吸筋持久力テスト開始から終了まで高齢男性と高齢女性で有意な差はなかった (図 17A, B).

f. 呼吸困難感

呼吸筋持久力テスト終了直後の呼吸困難感は, 若年男性と若年女性で有意な差はみら

れず（若年男性：6.6 ± 0.6；若年女性：6.6 ± 0.4），高齢男性と高齢女性にも有意な差は認められなかった（高齢男性：6.7 ± 0.5；高齢女性：6.3 ± 0.3）。

表 13 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	7 分		
毎分換気量 (L/分)	若年男性	8.7 ±0.4	63.7 ±2.7	63.8 ±2.8	63.8 ±2.8	84.1 ±3.9	85.0 ±4.1	84.7 ±4.0	105.5 ±4.7	F = 44.45 P < 0.001	136.0 ±6.1
	若年女性	8.3 ±0.4	39.1 ±1.4 *	39.2 ±1.4 *	39.3 ±1.4 *	51.6 ±1.9 *	51.6 ±1.9 *	51.9 ±1.9 *	64.7 ±2.3 *		81.6 ±3.5 *
一回換気量 (L)	若年男性	0.7 ±0.0	3.1 ±0.1	3.1 ±0.1	3.1 ±0.1	3.2 ±0.1	3.2 ±0.2	3.2 ±0.1	3.2 ±0.1	F = 4.38 P < 0.001	3.1 ±0.1
	若年女性	0.6 ±0.0	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *	2.2 ±0.1 *		2.2 ±0.1 *
呼吸数 (回/分)	若年男性	13.1 ±1.0	20.5 ±0.7	20.5 ±0.7	20.5 ±0.7	26.9 ±0.8	27.1 ±0.9	27.1 ±0.9	33.8 ±1.1	F = 4.69 P = 0.04	44.1 ±2.1
	若年女性	13.8 ±0.6	18.1 ±0.7 *	18.1 ±0.7 *	18.1 ±0.7 *	23.9 ±0.9 *	23.8 ±0.9 *	23.9 ±0.9 *	29.8 ±1.1 *		37.4 ±1.4 *
呼気終末 炭酸ガス分圧 (torr)	若年男性	40.2 ±0.2	40.3 ±0.4	40.1 ±0.4	39.9 ±0.3	39.8 ±0.3	40.4 ±0.3	40.4 ±0.2	39.9 ±0.2	F = 0.29 P = 0.96	40.3 ±0.4
	若年女性	39.9 ±0.3	40.0 ±0.3	39.7 ±0.2	40.0 ±0.3	39.8 ±0.3	40.2 ±0.3	39.8 ±0.3	39.7 ±0.5		39.7 ±0.3

平均値 ± 標準誤差. * P<0.05 vs. 若年男性.

表 14 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
毎分換気量 (L/分)	高齢男性	9.6 ±0.4	43.6 ±3.2	43.7 ±3.2	43.7 ±3.2	56.2 ±3.6	56.1 ±3.7	56.1 ±3.6	70.1 ±4.4	F = 16.34 P < 0.001	84.7 ±4.4
	高齢女性	7.3 ±0.4	27.6 ±1.7 †	27.7 ±1.7 †	27.6 ±1.7 †	36.5 ±2.3 †	36.6 ±2.2 †	36.6 ±2.3 †	45.4 ±2.9 †		54.0 ±3.7 †
一回換気量 (L)	高齢男性	0.8 ±0.0	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	2.5 ±0.1	F = 22.32 P < 0.001	2.5 ±0.1
	高齢女性	0.6 ±0.0	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †	1.6 ±0.1 †		1.6 ±0.1 †
呼吸数 (回/分)	高齢男性	12.8 ±0.8	17.3 ±0.9	17.3 ±0.9	17.3 ±0.9	22.3 ±1.1	22.3 ±1.1	22.3 ±1.1	27.8 ±1.4	F = 0.24 P = 0.67	34.0 ±1.8
	高齢女性	12.2 ±0.7	17.1 ±0.5	17.1 ±0.5	17.1 ±0.5	22.5 ±0.8	22.6 ±0.8	22.6 ±0.7	28.0 ±1.0		33.4 ±1.7
呼気終末 炭酸ガス分圧 (torr)	高齢男性	40.1 ±0.1	40.0 ±0.2	40.3 ±0.1	40.1 ±0.2	39.9 ±0.1	40.3 ±0.2	40.3 ±0.3	39.9 ±0.2	F = 0.45 P = 0.81	40.2 ±0.1
	高齢女性	40.1 ±0.4	40.0 ±0.4	40.2 ±0.3	40.2 ±0.4	40.2 ±0.3	40.3 ±0.3	40.2 ±0.2	40.1 ±0.3		40.1 ±0.3

平均値 ± 標準誤差. † P < 0.05 vs. 高齢男性.

表 15. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
心拍数 (拍/分)	若年男性	73.8 ± 2.4	86.7 ± 3.1	84.3 ± 3.0	84.4 ± 3.1	89.1 ± 3.1	88.8 ± 3.0	89.2 ± 3.0	96.8 ± 3.1	F = 2.12 P = 0.10	110.3 ± 3.7
	若年女性	67.6 ± 2.6	77.9 ± 2.6 *	76.8 ± 2.6	76.8 ± 2.7	81.0 ± 2.8	81.6 ± 2.8	81.6 ± 2.9	85.0 ± 3.0 *		93.5 ± 3.3 *
Δ心拍数 (拍/分)	若年男性		+12.9 ± 2.0	+10.5 ± 1.8	+10.5 ± 1.7	+15.3 ± 2.0	+15.0 ± 1.9	+15.4 ± 1.8	+23.0 ± 2.3	F = 2.12 P = 0.10	+36.5 ± 4.0
	若年女性		+9.7 ± 1.3	+8.6 ± 0.9	+8.6 ± 0.9	+12.8 ± 1.4	+13.4 ± 1.0	+13.4 ± 1.3	+16.8 ± 1.4 *		+25.6 ± 1.7 *
収縮期血圧 (mmHg)	若年男性	118.3 ± 2.6	131.7 ± 4.9	135.2 ± 4.2	138.6 ± 5.0	143.3 ± 5.2	144.5 ± 5.6	148.9 ± 5.2	154.8 ± 5.6	F = 7.85 P < 0.001	184.9 ± 6.7
	若年女性	113.8 ± 2.0	115.2 ± 3.5 *	117.0 ± 2.6 *	118.5 ± 2.4 *	121.7 ± 3.0 *	123.1 ± 3.2 *	124.4 ± 3.2 *	126.3 ± 3.6 *		139.6 ± 4.7 *
Δ収縮期血圧 (mmHg)	若年男性		+13.4 ± 4.0	+16.9 ± 3.4	+20.3 ± 4.1	+25.0 ± 4.2	+26.3 ± 4.7	+30.6 ± 4.2	+36.5 ± 5.0	F = 7.85 P < 0.001	+66.6 ± 6.3
	若年女性		+1.3 ± 2.7 *	+3.2 ± 2.1 *	+4.7 ± 1.9 *	+7.9 ± 2.1 *	+9.3 ± 2.2 *	+10.6 ± 2.1 *	+12.4 ± 2.3 *		+25.7 ± 3.3 *
拡張期血圧 (mmHg)	若年男性	75.7 ± 1.7	82.4 ± 2.8	86.5 ± 2.7	88.1 ± 3.0	90.4 ± 3.0	93.0 ± 3.6	93.2 ± 3.8	93.9 ± 3.9	F = 3.71 P = 0.01	110.4 ± 4.2
	若年女性	66.2 ± 2.1 *	67.4 ± 2.4 *	69.8 ± 2.4 *	71.2 ± 2.2 *	74.3 ± 2.4 *	74.6 ± 2.5 *	73.6 ± 2.4 *	75.4 ± 2.5 *		81.8 ± 3.0 *
Δ拡張期血圧 (mmHg)	若年男性		+6.6 ± 2.1	+10.8 ± 2.2	+12.4 ± 1.9	+14.7 ± 1.8	+17.3 ± 2.5	+17.4 ± 2.9	+18.1 ± 3.1	F = 3.71 P = 0.01	+34.7 ± 3.6
	若年女性		+1.1 ± 1.3 *	+3.6 ± 1.2 *	+5.0 ± 1.4 *	+8.1 ± 1.3 *	+8.4 ± 1.4 *	+7.4 ± 1.4 *	+9.2 ± 1.5 *		+15.6 ± 2.1 *

表 16. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	性別	ベースライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
心拍数 (拍/分)	高齢男性	70.7 ± 3.2	76.4 ± 3.5	76.2 ± 3.4	76.0 ± 3.1	80.2 ± 3.4	81.0 ± 3.5	81.7 ± 3.4	85.1 ± 3.7	F = 0.49 P = 0.65	94.3 ± 4.1
	高齢女性	71.8 ± 2.6	76.5 ± 3.3	77.1 ± 3.2	76.6 ± 3.1	79.7 ± 3.4	80.0 ± 3.3	80.4 ± 3.4	83.7 ± 3.7		89.6 ± 4.3
Δ心拍数 (拍/分)	高齢男性		+5.7 ± 1.7	+5.5 ± 1.4	+5.3 ± 1.4	+9.6 ± 1.4	+10.3 ± 1.8	+11.0 ± 2.0	+14.4 ± 2.4	F = 0.49 P = 0.65	+23.2 ± 3.7
	高齢女性		+4.7 ± 1.6	+5.3 ± 1.5	+4.8 ± 1.4	+7.9 ± 1.8	+8.2 ± 1.6	+8.6 ± 1.7	+11.9 ± 2.4		+17.7 ± 3.1
収縮期血圧 (mmHg)	高齢男性	130.2 ± 1.8	148.3 ± 6.2	151.0 ± 6.3	154.7 ± 6.0	161.4 ± 7.2	163.9 ± 7.0	167.3 ± 7.4	173.1 ± 8.3	F = 0.21 P = 0.85	184.9 ± 6.7
	高齢女性	122.2 ± 2.4 †	139.3 ± 5.4	146.5 ± 5.2	154.1 ± 5.3	154.1 ± 4.7	157.1 ± 4.6	159.1 ± 4.8	165.5 ± 4.2		139.6 ± 4.7
Δ収縮期血圧 (mmHg)	高齢男性		+18.2 ± 5.6	+20.8 ± 5.5	+24.5 ± 5.1	+31.2 ± 6.5	+33.8 ± 6.2	+37.2 ± 6.5	+43.0 ± 7.5	F = 0.21 P = 0.85	+59.5 ± 9.7
	高齢女性		+16.0 ± 5.2	+17.1 ± 5.2	+24.3 ± 5.1	+31.9 ± 4.1	+34.9 ± 4.0	+36.9 ± 4.2	+43.3 ± 4.1		+61.3 ± 6.3
拡張期血圧 (mmHg)	高齢男性	79.3 ± 1.8	84.9 ± 2.7	87.7 ± 3.0	88.6 ± 2.7	91.9 ± 3.0	91.0 ± 3.1	91.6 ± 3.5	93.8 ± 3.5	F = 2.30 P = 0.09	103.3 ± 4.3
	高齢女性	76.6 ± 2.0	88.4 ± 3.3	92.1 ± 3.8	93.4 ± 3.2	97.8 ± 3.5	97.6 ± 4.3	98.4 ± 4.3	101.2 ± 4.0		106.5 ± 3.9
Δ拡張期血圧 (mmHg)	高齢男性		+5.6 ± 1.9	+8.3 ± 2.0	+9.3 ± 1.7	+12.6 ± 2.2	+11.7 ± 2.2	+12.3 ± 2.6	+14.5 ± 2.7	F = 2.30 P = 0.09	+24.0 ± 4.9
	高齢女性		+11.7 ± 2.4 †	+15.4 ± 2.9 †	+16.8 ± 2.5 †	+21.1 ± 2.3 †	+21.0 ± 3.2 †	+21.7 ± 3.2 †	+24.6 ± 2.9 †		+29.8 ± 3.5

平均値 ± 標準誤差. † P<0.05 vs. 高齢男性.

表 17. 呼吸筋持久力テスト中の血流パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
順行性血流量 (ml/分)	若年男性	109.8 ± 10.2	60.3 ± 6.9	67.6 ± 7.9	64.3 ± 7.7	62.6 ± 7.7	63.4 ± 8.2	59.8 ± 6.9	62.6 ± 5.2	F = 7.30 P = 0.01	54.2 ± 5.2
	若年女性	46.6 ± 5.9 *	28.7 ± 2.6 *	33.5 ± 2.9 *	36.0 ± 3.3 *	35.8 ± 3.5 *	39.2 ± 3.4 *	38.7 ± 4.0 *	37.8 ± 2.8 *		40.4 ± 3.9 *
Δ 順行性血流量 (ml/分)	若年男性		-49.5 ± 9.2	-42.2 ± 9.5	-45.5 ± 8.0	-47.2 ± 9.1	-46.4 ± 10.0	-50.0 ± 10.0	-47.2 ± 10.2	F = 7.30 P = 0.01	-55.6 ± 9.3
	若年女性		-17.9 ± 4.8 *	-13.1 ± 5.1 *	-10.6 ± 3.5 *	-10.8 ± 4.1 *	-7.4 ± 4.9 *	-7.9 ± 3.7 *	-8.8 ± 4.3 *		-6.2 ± 6.2 *
逆行性血流量 (ml/分)	若年男性	-7.7 ± 2.3	-20.2 ± 3.0	-18.1 ± 2.9	-15.4 ± 2.7	-16.3 ± 2.0	-17.5 ± 2.2	-16.8 ± 1.9	-19.4 ± 2.1	F = 0.91 P = 0.46	-15.2 ± 2.1
	若年女性	-4.1 ± 1.1	-12.4 ± 1.5 *	-10.8 ± 1.4 *	-8.0 ± 1.6 *	-8.2 ± 1.7 *	-8.4 ± 1.7 *	-8.9 ± 2.0 *	-10.5 ± 2.1 *		-12.0 ± 1.9
Δ 逆行性血流量 (ml/分)	若年男性		-12.0 ± 2.6	-9.9 ± 2.8	-7.1 ± 2.6	-8.1 ± 2.0	-9.3 ± 2.1	-8.5 ± 1.9	-11.1 ± 1.5	F = 0.91 P = 0.46	-6.9 ± 2.1
	若年女性		-8.0 ± 2.0	-6.4 ± 1.3	-3.6 ± 1.2	-3.9 ± 1.2 *	-4.0 ± 1.4	-4.5 ± 1.8	-6.2 ± 1.7 *		-7.7 ± 1.8
血管径 (mm)	若年男性	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	F = 0.17 P = 0.93	3.4 ± 0.1
	若年女性	2.9 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1 *	2.7 ± 0.1 *	2.7 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1 *	2.8 ± 0.1 *		2.8 ± 0.1 *
Δ 血管径 (mm)	若年男性		-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	F = 0.17 P = 0.93	-0.3 ± 0.1
	若年女性		-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.0	-0.2 ± 0.1	-0.1 ± 0.1		-0.1 ± 0.1

平均値 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 若年男性.

表 18. 呼吸筋持久力テスト中の血流パラメータ

	性別	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
順行性血流量 (ml/分)	高齢男性	95.8 ± 7.8	71.1 ± 7.7	74.3 ± 7.9	69.9 ± 7.1	70.3 ± 8.5	75.9 ± 8.2	76.8 ± 9.5	78.5 ± 9.4	F = 0.30 P = 0.84	81.0 ± 8.1
	高齢女性	72.6 ± 6.9 †	47.2 ± 4.8 †	52.3 ± 7.2	54.3 ± 6.2	52.9 ± 4.5	58.5 ± 6.2	58.5 ± 6.4	60.9 ± 5.9		60.4 ± 6.3
Δ順行性血流量 (ml/分)	高齢男性		-24.7 ± 5.4	-21.5 ± 7.1	-25.9 ± 7.3	-25.5 ± 6.2	-19.9 ± 5.8	-19.0 ± 6.9	-17.3 ± 7.9	F = 0.30 P = 0.84	-14.8 ± 8.9
	高齢女性		-25.4 ± 7.8	-20.3 ± 9.2	-18.3 ± 9.2	-19.8 ± 7.5	-14.1 ± 8.8	-14.1 ± 8.8	-11.8 ± 8.5		-12.3 ± 5.1
逆行性血流量 (ml/分)	高齢男性	-11.5 ± 1.9	-23.7 ± 3.8	-20.4 ± 3.3	-19.9 ± 3.0	-18.4 ± 2.3	-20.5 ± 2.6	-22.4 ± 2.2	-23.3 ± 2.8	F = 1.61 P = 0.18	-25.1 ± 2.3
	高齢女性	-6.4 ± 1.8 †	-15.6 ± 1.9	-10.8 ± 1.9 †	-11.8 ± 1.8 †	-11.2 ± 1.9 †	-11.5 ± 1.6 †	-10.9 ± 1.7 †	-10.6 ± 1.6 †		-13.0 ± 2.0 †
Δ逆行性血流量 (ml/分)	高齢男性		-12.3 ± 2.7	-8.9 ± 2.4	-8.5 ± 2.2	-6.9 ± 2.4	-9.0 ± 2.4	-10.9 ± 2.0	-11.8 ± 2.5	F = 1.61 P = 0.18	-13.6 ± 1.8
	高齢女性		-9.2 ± 1.7	-4.4 ± 1.5	-5.4 ± 1.5	-4.8 ± 1.1	-5.1 ± 1.5	-4.5 ± 1.6 †	-4.2 ± 1.2 †		-6.6 ± 1.7 †
血管径 (mm)	高齢男性	4.5 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	F = 0.58 P = 0.70	4.1 ± 0.2
	高齢女性	3.3 ± 0.1 †	3.4 ± 0.1 †	3.2 ± 0.1 †	3.3 ± 0.1 †	3.3 ± 0.1 †	3.3 ± 0.1 †	3.2 ± 0.1 †	3.2 ± 0.1 †		3.0 ± 0.1 †
Δ血管径 (mm)	高齢男性		-0.1 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.3 ± 0.1	-0.3 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.2	F = 0.58 P = 0.70	-0.4 ± 0.1
	高齢女性		+0.1 ± 0.1	+0.0 ± 0.1	+0.0 ± 0.1	+0.0 ± 0.1	+0.0 ± 0.1	+0.0 ± 0.1	+0.0 ± 0.1		-0.3 ± 0.1

平均値 ± 標準誤差. † P < 0.05 vs. 高齢男性.

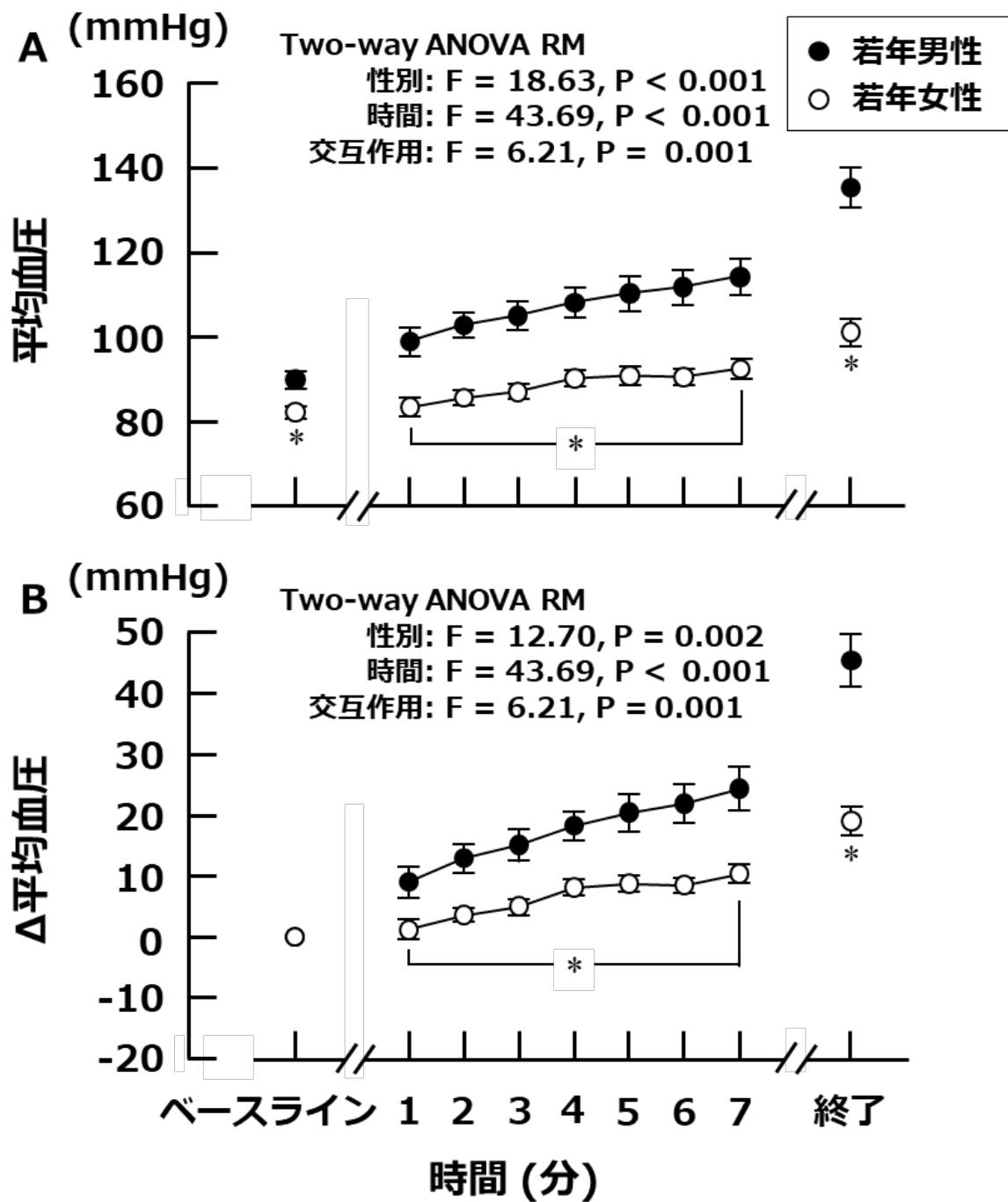


図 12. 若年者における呼吸筋持久力テスト時の平均血圧 (A) とベースラインからの平均血圧 (B) の変化.

* $P < 0.05$ vs. 若年男性.

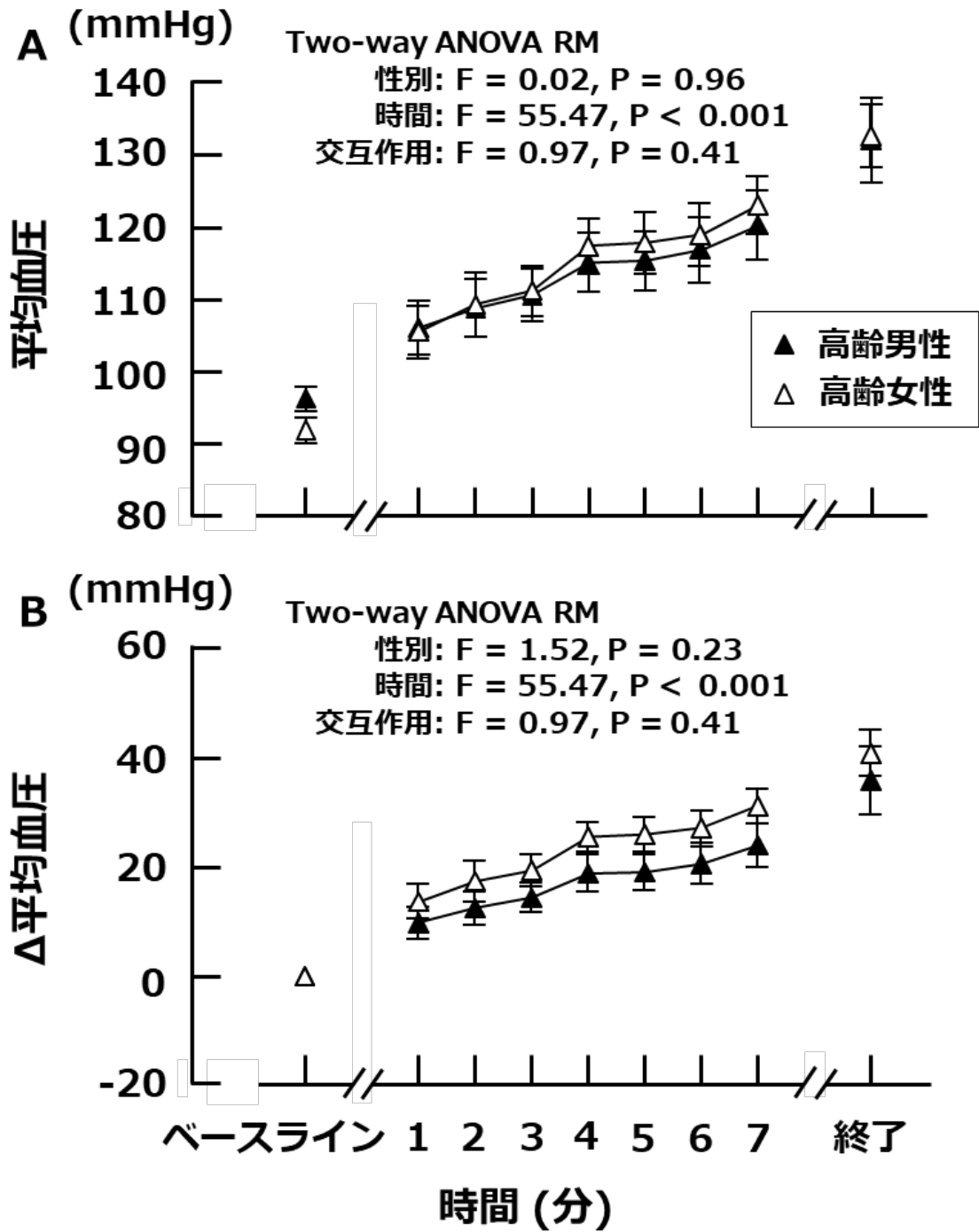


図 13. 高齢者における呼吸筋持久力テスト時の平均血圧 (A) とベースラインからの平均血圧 (B) の変化.

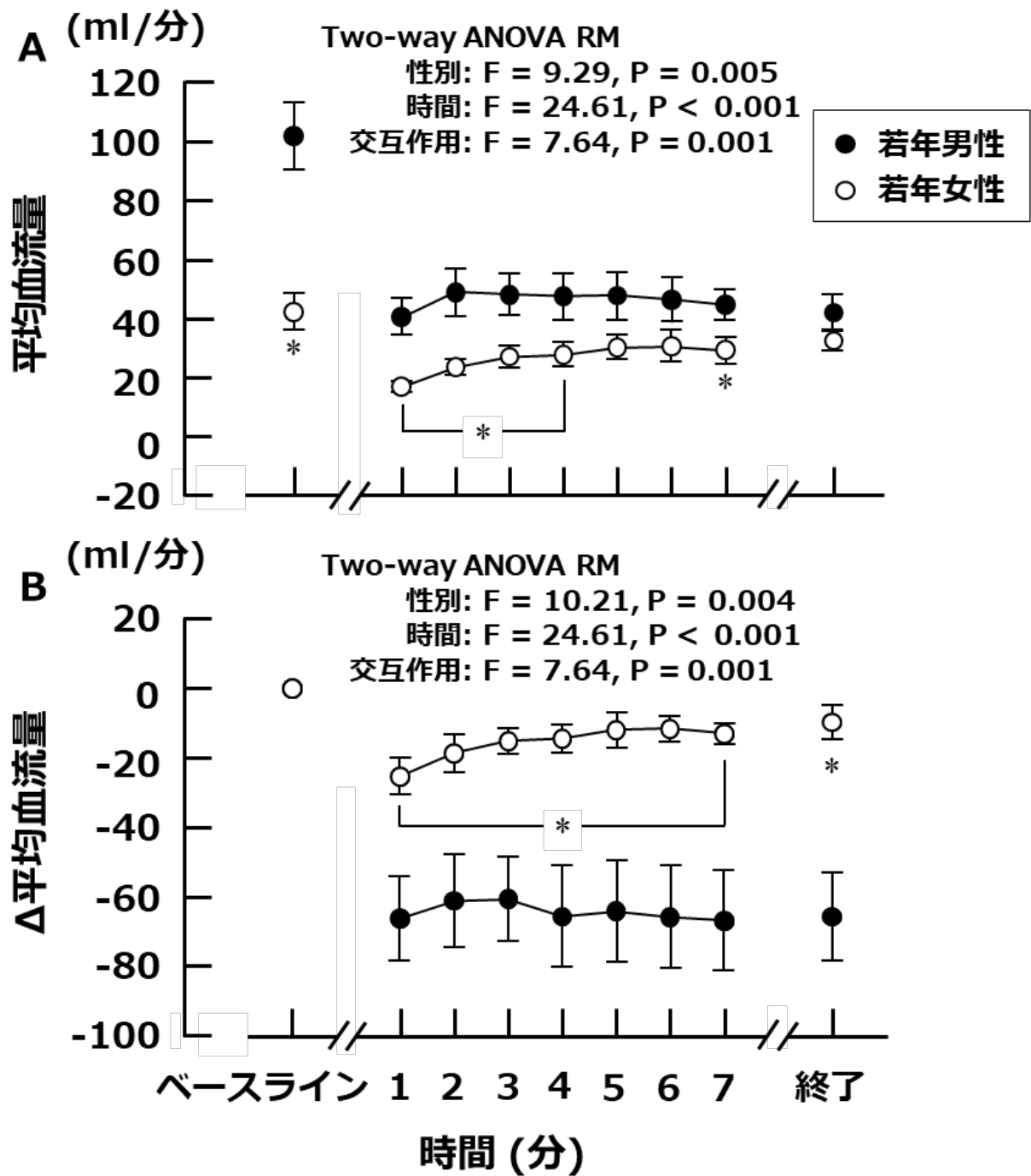


図 14. 若年者における呼吸筋持久力テスト時の平均血流量 (A) とベースラインからの平均血流量 (B) の変化.

* $P < 0.05$ vs. 若年男性.

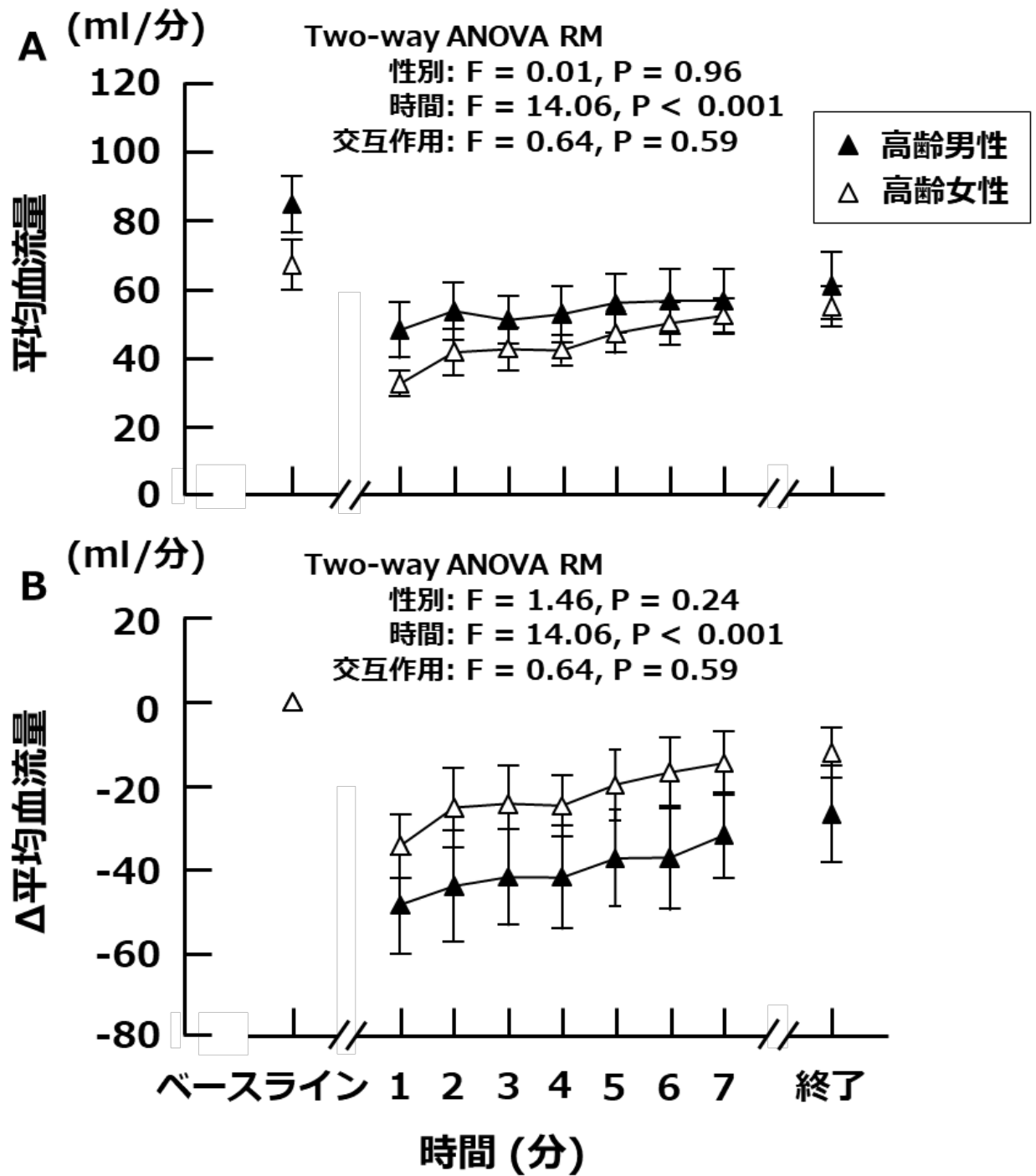


図 15. 高齢者における呼吸筋持久力テスト時の平均血流量 (A) とベースラインからの平均血流量 (B) の変化.

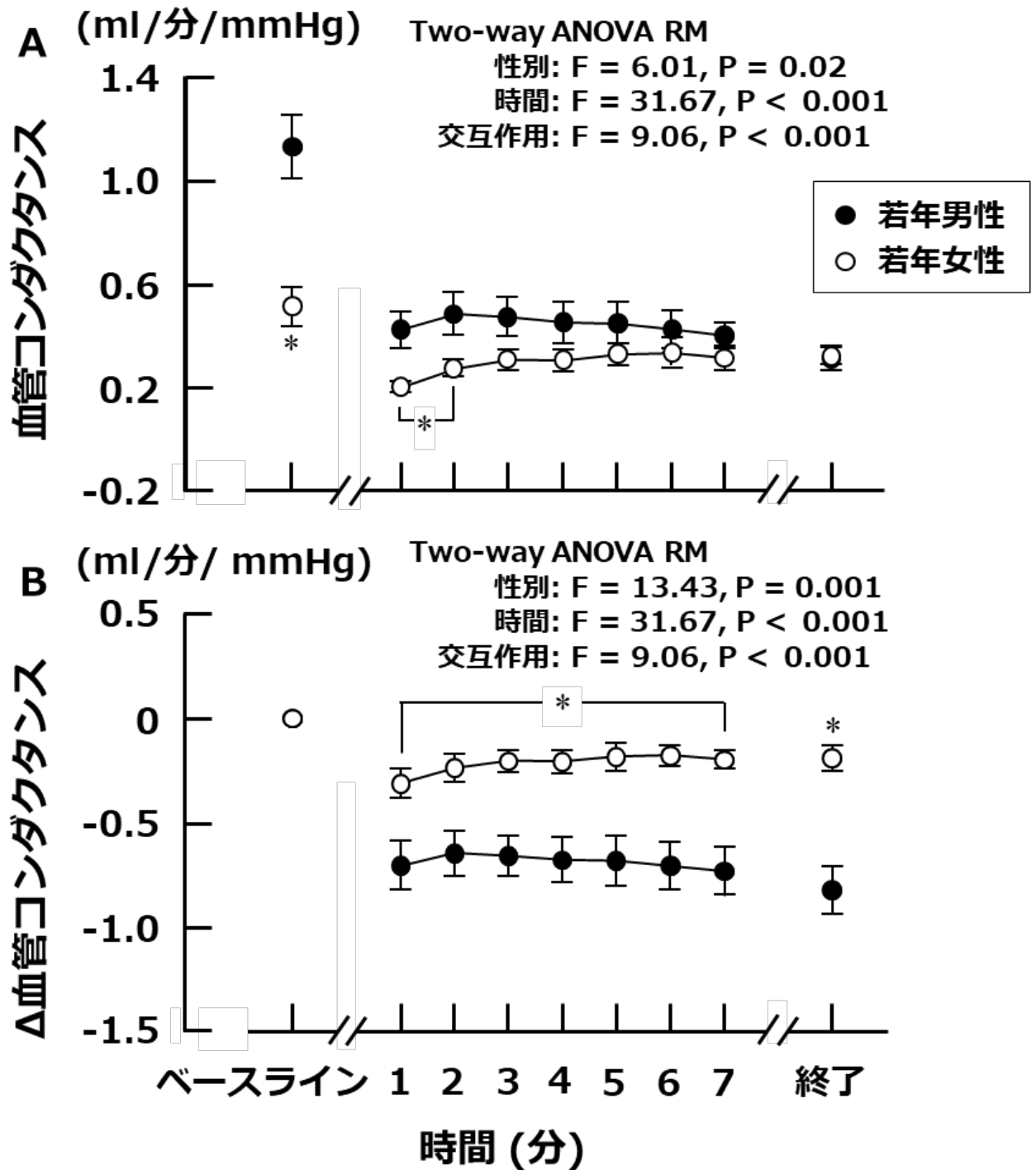


図 16. 若年者における呼吸筋持久力テスト時の血管コンダクタンス (A) とベースラインからの血管コンダクタンス (B) の変化.

* $P < 0.05$ vs. 若年男性.

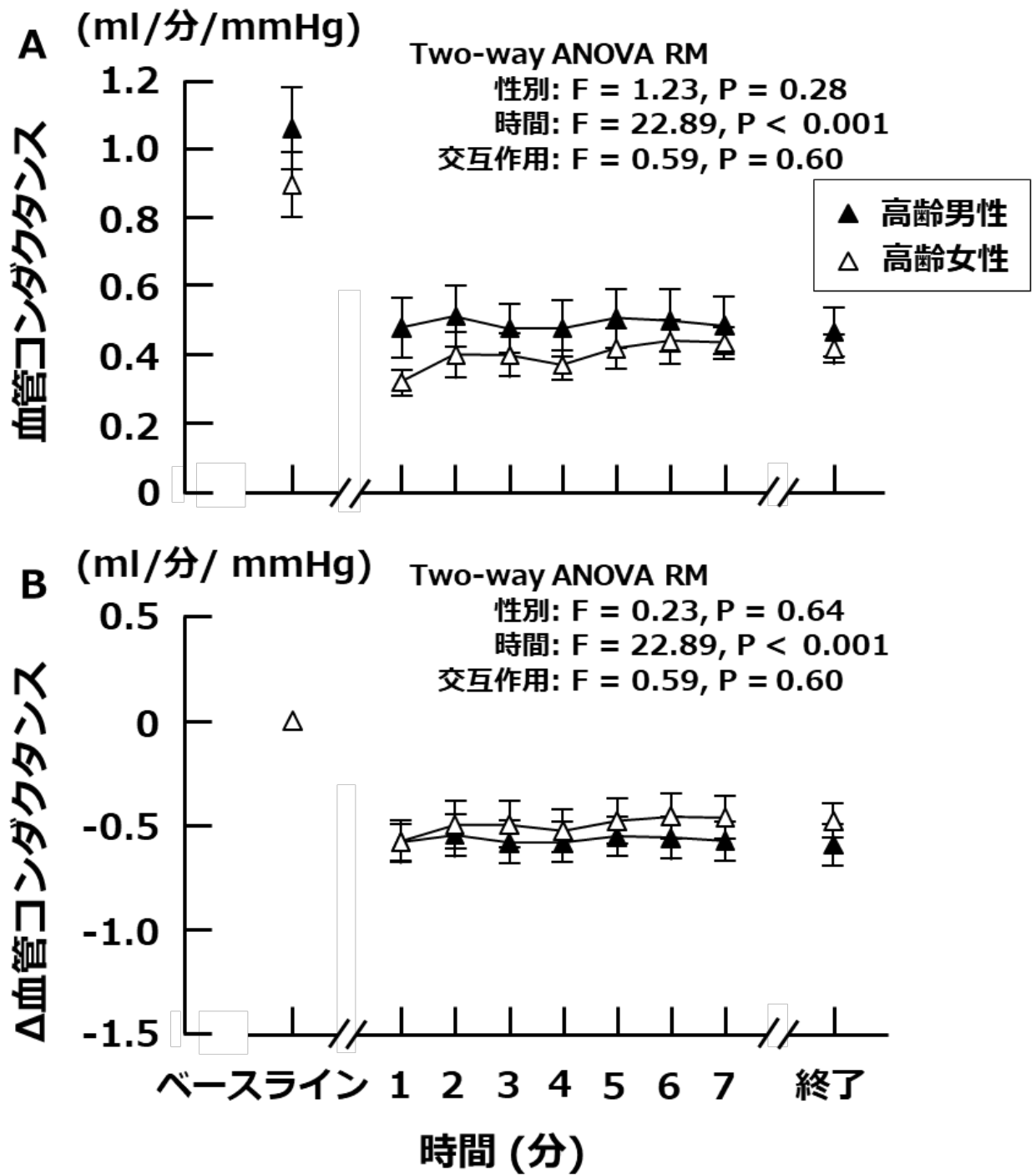


図 17. 高齢者における呼吸筋持久力テスト時の血管コンダクタンス (A) とベースラインからの血管コンダクタンス (B) の変化.

4. 考察

本研究の目的は、呼吸筋の活動増加に対する循環応答の性差を、若年者と高齢者で明らかにすることであった。その結果、若年者において、呼吸筋活動増加時の昇圧応答は男性と比較して女性で低く、非活動肢の血流量は女性で低下が少なかった。高齢者においては、昇圧応答および非活動肢の血流動態に男性と女性で差は認められなかった。このことから、若年者では、男性と比較して女性で、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱く、高齢者では呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に性差はないことが示唆される。

(1) 若年者における呼吸筋活動増加時の循環応答の性差

若年者における昇圧応答は、男性と比較して女性で低いことが明らかとなり、本研究結果は第4章の研究と同様の結果となった。また、若年女性は若年男性と比較して上腕動脈血流量の低下が少なく、血管コンダクタンスが高いことが明らかになった。

呼吸筋活動が増加した際の若年男性と比較して若年女性で昇圧応答が低く非活動肢の血流量の低下が少ない要因について考える必要がある。静的ハンドグリップ運動を用いて性差を比較した研究では、女性は男性と比較して運動による代謝産物の蓄積が少なく、血管運動神経活動の増加が小さいことが報告されている (Ettinger *et al.*, 1996)。この結果から、若年女性では、四肢の骨格筋同様に呼吸筋においても活動増加に対する代

謝産物の蓄積が少ないことが推測される。また、血管運動神経活動の増加に対する血管収縮応答の性差も、若年女性で昇圧応答が低く、非活動肢の血流量の低下が少ない要因の一つであると考えられる。これは、Hogarthら（2007）が、静的ハンドグリップ運動中の血管運動神経活動に対する血管収縮応答が、男性より女性で低いことを明らかにしていることから推測できる。女性の低い血管収縮応答は、 α アドレナリン受容体を介した血管収縮が、 β アドレナリン性血管拡張の亢進により相殺されることによると考えられている（Joyner *et al.*, 2016）。これらの違いが、呼吸筋活動の増加に対する昇圧応答が若年女性で低く、非活動肢の血流量の低下が少ない要因として考えられる。

血圧の結果とは異なり、呼吸筋持久力テスト時の心拍応答は男性と女性で差は認められなかった（表 15）。その理由として、呼吸筋持久力テスト中の上位中枢（大脳や視床下部）からの影響（セントラルコマンド）が関係しているかもしれない。心拍数の変化はセントラルコマンドに大きく影響されると考えられている（Victor *et al.*, 1989）。本研究における呼吸筋持久力テスト中の呼吸困難感には差が認められていない。したがって、呼吸筋の活動を増加させようとするセントラルコマンドの増加は男女で差がなく、これが心拍応答に差が認められなかった原因かもしれない。

(2) 高齢者における呼吸筋活動増加時の循環応答の性差

高齢者における昇圧応答と非活動肢の血流変化に性差はなかった。先行研究において、

吸気抵抗を負荷して呼吸筋の活動を増加させた際の昇圧応答と非活動肢の血流量の減少に性差がないことが明らかにされており (Smith *et al.*, 2017), 本研究と同様の結果となった。高齢者で性差が見られなかった理由として, 安静時の血管運動神経活動に, 高齢男性と高齢女性で差がないことや (Ng *et al.*, 1993; Best *et al.*, 2014), 血管運動神経活動を増加させる血中ノルエピネフリン濃度に高齢の男女で差がないこと (Ng *et al.*, 1993; Best *et al.*, 2014) から考えられる。また, 高血圧の原因である動脈硬化は, 男女ともに加齢によって促進するが (Mitchell *et al.*, 2004), それには性差があると考えられる。臨床現場において, 男性は年齢を重ねるごとに血圧が上昇し, 女性は閉経後の血圧の上昇が著しいことが報告されている (Staessen *et al.*, 1996)。その理由として, 女性は閉経に伴い, 血管拡張作用のあるエストロゲンの分泌量が減少することが挙げられる (Kannel *et al.*, 1976)。このことから, 高齢男性と比較して高齢女性では, 閉経に伴い動脈硬化がより促進され, 血圧は高齢男性と高齢女性で差がなくなると推測できる。これらの要因から, 呼吸筋活動の増加に対する循環応答に, 高齢男性と高齢女性で差が認められなかったと考えられる。

5. 要約

本研究の目的は, 呼吸筋活動増加時の若年者と高齢者での昇圧応答および非活動肢の血流動態の性差を明らかにすることであった。結果の要約を以下に示す。

1) 若年者において、肺活量、努力性肺活量、1秒量、最大随意換気量、最大吸気・呼気口腔内圧は若年男性と比較して若年女性で有意に低値が認められた。高齢者においても、肺活量、努力性肺活量、1秒量、最大随意換気量、最大吸気口腔内圧は高齢男性と比較して高齢女性で有意に低値が認められた。

2) 呼吸筋持久力テストの持続時間には若年の男女および高齢の男女間で有意な差は認められなかった。

3) 呼吸筋活動を増加させた場合の昇圧応答は、若年男性と比較して若年女性で有意に小さかった。一方、高齢の男女では、昇圧応答に有意な差はなかった。

4) 呼吸筋活動を増加させた場合の非活動肢である上腕動脈の血流動態は、若年女性で血流量の低下が有意に少なく、血管コンダクタンスは若年女性で有意に高いことが明らかとなった。高齢者では、血流動態および血管コンダクタンスに男女で有意な差はみられなかった。

以上の結果から、若年者では、男性と比較して女性で、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱く、高齢者では呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に性差はないことが示唆される。

第7章 呼吸筋活動の増加が循環応答に与える影響：年齢の影響

1. 目的

加齢によって、血管内皮機能の低下 (Timmerman & Volpi, 2013)、胸郭可動域の減少 (Johnson *et al.*, 1993)、動脈硬化 (Mitchell *et al.*, 2004) が生じる。これらの要因が影響して、若年者と比較して高齢者では血管運動神経活動の増加により、安静時の血圧が上昇する (Ng *et al.*, 1993; Lalande *et al.*, 2014)。高齢者では、血管運動神経活動と血圧の上昇が、安静時の血流動態に影響を及ぼすことが明らかにされている (Padilla *et al.*, 2010; Casey *et al.*, 2012)。しかしながら、高齢者における運動時の血管運動神経活動に関する研究は、筆者の知る限りでは皆無である。

Smith ら (2017) は、吸気抵抗負荷による呼吸筋活動増加時の昇圧応答は、男性では若年者と高齢者で差はないが、女性では若年者と比較して高齢者で上昇の程度が大きいと報告している。また、Smith ら (2017) は呼吸筋活動の増加による非活動肢の平均血流量は、男性ではその減少の程度に差はないが、女性では若年者と比較して高齢者において減少が大きいことが明らかにされている (Smith *et al.*, 2017)。このことから、吸気筋由来の代謝受容器反射による昇圧応答および血流変化は、女性で加齢により強まることが推測される。本研究の目的は、呼吸筋活動増加時の高齢者と若年者の昇圧応答および非活動肢の血流動態を明らかにすることとした。本研究では仮説として以下の2つを

設定した。

(1) 男性においては、高齢者と若年者で昇圧応答および非活動肢の血流量に差はない。

(2) 女性においては、若年者と比較して高齢者で昇圧応答が高く、非活動肢の血流量は若年者より高齢者でより減少する。

2. 方法

A. 対象者

対象者は実験 3 と同様であった。

B. 実験手順

実験手順は実験 3 と同様であった。

C. 肺機能検査・呼吸筋力測定

肺機能および呼吸筋力の測定は、実験 1、実験 2 および実験 3 と同様であった。

D. 呼吸筋持久力テスト

呼吸筋持久力テストは、実験 3 と同様であった。

E. 統計処理

数値は全て平均値と標準誤差で示した。統計には IBM SPSS Statistics 22 を用い、有意性の水準はすべて 5%未満とした。すべての測定データは、Shapiro-Wilk 検定法により正規性を検定した。両群間の差の検定は、正規分布しているものは対応のない t 検定を用い、正規分布していない場合は Mann-Whitney の U 検定を用いた。呼吸筋持久力テスト時の呼吸および循環応答の変化は、全員のデータが取得できた測定開始から 7 分までと、測定終了時点のデータに分けて統計解析を行った。呼吸筋持久力テスト中の男性および女性の各測定項目の時間変化は、反復測定による一元配置分散分析を用いて検証し、その後の多重比較は Tukey を用いた。心拍数、血圧および血流のパラメータについては、ベースラインからの変化量 (Δ) を算出し、テスト中の変化 (年齢 \times 時間) の差については反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA with repeated measurements) を用いて検討した。

3. 結果

A. 身体特性

男女ともに高齢者と若年者で身長および体重に有意な差はなかった (表 14)。

B. 肺機能・呼吸筋力

男性および女性で、若年者と比較して高齢者で肺活量、努力性肺活量、1 秒量、1 秒

率，最大随意換気量および最大吸気口腔内圧で有意に低値が認められた（表 15）.

表19. 身体特性

	若年男性 (n=14)	高齢男性 (n=13)
年齢 (歳)	20.6 ± 0.6	70.6 ± 0.7 *
身長 (cm)	171.2 ± 1.4	168.8 ± 1.8
体重 (kg)	62.1 ± 1.9	67.8 ± 2.8

平均值 ± 標準誤差. * P < 0.05 vs. 若年男性.

表20. 身体特性

	若年女性 (n=13)	高齢女性 (n=14)
年齢 (歳)	20.4 ± 0.5	69.9 ± 0.6 ‡
身長 (cm)	157.2 ± 1.6	153.8 ± 1.3
体重 (kg)	53.1 ± 1.7	49.3 ± 2.0

平均值 ± 標準誤差. ‡ P < 0.05 vs. 若年女性.

表21. 肺機能および呼吸筋力の結果

	若年男性 (n=14)	高齢男性 (n=13)
肺活量 (L)	4.6 ± 0.2	3.7 ± 0.2 #
努力性肺活量 (L)	4.5 ± 0.2	3.3 ± 0.2 #
1秒量 (L)	4.1 ± 0.2	2.7 ± 0.1 #
1秒率 (%)	90.7 ± 1.5	81.8 ± 1.5 #
最大随意換気量 (L/分)	187.0 ± 7.7	111.7 ± 4.0 #
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	138.0 ± 8.6	87.0 ± 6.6 #

平均値 ± 標準誤差. # P < 0.05 vs. 若年男性.

表22. 肺機能および呼吸筋力の結果

	若年女性 (n=13)	高齢女性 (n=14)
肺活量 (L)	3.1 ± 0.1	2.6 ± 0.1 ‡
努力性肺活量 (L)	3.1 ± 0.1	2.4 ± 0.1 ‡
1秒量 (L)	2.8 ± 0.1	2.0 ± 0.1 ‡
1秒率 (%)	89.2 ± 1.2	82.8 ± 1.3 ‡
最大随意換気量 (L/分)	109.7 ± 3.8	82.8 ± 4.2 ‡
最大吸気口腔内圧 (cmH ₂ O)	87.5 ± 6.0	70.9 ± 4.0 ‡

平均値 ± 標準誤差. ‡ P < 0.05 vs. 若年女性.

C. 呼吸筋持久力テスト

a. 安静時

男性におけるベースラインの呼吸パラメータを表 23 に，循環パラメータを表 25 と図 18，上腕動脈血流パラメータを表 27 および図 20 と図 23 に示す．高齢男性と若年男性で，ベースラインの呼吸パラメータに有意な差は認められなかった（表 23）．収縮期血圧および平均血圧は若年男性と比較して高齢男性で有意に高値を示した（表 25，図 18A）．上腕動脈の順行性血流量，逆行性血流量，平均血流量および血管コンダクタンスは若年男性と高齢男性で有意な差はなかった（表 27，図 21A，図 23A）．

女性におけるベースラインの呼吸パラメータを表 24 に，循環パラメータを表 26 と図 19，上腕動脈血流パラメータを表 28 および図 21 と図 23 に示す．高齢女性と若年女性でベースラインの呼吸パラメータに有意な差は認められなかった（表 24）．収縮期血圧，拡張期血圧および平均血圧は若年女性と比較して高齢女性で有意に高値を示した（表 26，図 19A）．上腕動脈の順行性血流量，逆行性血流量，平均血流量および血管コンダクタンスは若年女性と高齢女性で有意な差はなかった（表 28，図 21A，図 23A）．

b. 持続時間

呼吸筋持久力テストの持続時間は高齢男性と若年男性で有意な差はなく（高齢男性： 10.6 ± 0.7 分；若年男性： 11.8 ± 0.6 分），高齢女性と若年女性でも有意差は認められ

なかった（高齢女性：10.0 ± 0.4 分；若年女性：11.7 ± 0.5 分）。

c. 呼吸パラメータ

男性における呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを表 23 に示す。呼吸筋持久力テスト開始から終了まで、一回換気量、呼吸数および毎分換気量は、若年男性と比較して高齢男性で有意に低値が認められた。

女性における呼吸筋持久力テスト時の呼吸パラメータを表 24 に示す。呼吸筋持久力テスト開始から終了まで、一回換気量および毎分換気量は、若年女性と比較して高齢女性で有意に低値を示した（表 24）。

d. 循環パラメータ

男性における呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを表 25 と図 18 に示す。心拍数および Δ 心拍数は、若年男性と比較して高齢男性で有意に低値が認められた（表 25）。収縮期血圧、拡張期血圧および平均血圧は、高齢男性と若年男性で有意な差は認められず、 Δ 収縮期血圧、 Δ 拡張期血圧、 Δ 平均血圧は、高齢男性と若年男性で差は認められなかった（表 25, 図 18B）。

女性における呼吸筋持久力テスト時の循環パラメータを表 26 と図 19 に示す。心拍数および Δ 心拍数は、若年女性と高齢女性で有意な差は認められなかった（表 26）。収

縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧は, 若年女性と比較して高齢女性で有意に高値を示し, Δ 収縮期血圧, Δ 拡張期血圧, Δ 平均血圧は, 若年女性より高齢女性で有意に高い値がみられた (表 26, 図 19A, B).

e. 血流変化・血管コンダクタンス

男性における呼吸筋持久力テスト時の上腕動脈血流パラメータと血管コンダクタンスの変化を表 27, 図 20, 図 22 に示す. 順行性血流量および逆行性血流量はテスト開始から終了まで, 高齢男性と若年男性で有意な差はみられなかった (表 27). 平均血流量および血管コンダクタンスの値は, 高齢男性と若年男性で有意な差はなく (図 20A, 図 22A), Δ 平均血流量と Δ 血管コンダクタンスにも有意な差は認められなかった (図 20B, 図 22B).

女性における呼吸筋持久力テスト時の上腕動脈血流パラメータと血管コンダクタンスの変化を表 28, 図 21, 図 23 に示す. 順行性血流量および逆行性血流量はテスト開始から終了まで, 高齢女性と若年女性で有意な差はみられなかった (表 28). 平均血流量および Δ 平均血流量は, 高齢女性と若年女性で有意な差は認められなかった (図 22A, 図 22B). 血管コンダクタンスはおよび Δ 血管コンダクタンスは若年女性と比較して高齢女性で有意に低値がみられた (図 23A, 図 23B).

f. 呼吸困難感

呼吸筋持久力テスト終了直後の呼吸困難感は、高齢男性と若年男性に有意な差はみられず（高齢男性： 6.7 ± 0.5 ；若年男性： 6.6 ± 0.6 ），高齢女性と若年女性においても有意な差は認められなかった（高齢女性： 6.3 ± 0.3 ；若年女性： 6.6 ± 0.4 ）。

表 23 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
毎分換気量 (L/分)	若年男性	8.7 ±0.4	63.7 ±2.7	63.8 ±2.8	63.8 ±2.8	84.1 ±3.9	85.0 ±4.1	84.7 ±4.0	105.5 ±4.7	F = 26.10 P < 0.001	136.0 ±6.1
	高齢男性	9.6 ±0.4	43.6 ±3.2 #	43.7 ±3.2 #	43.7 ±3.2 #	56.2 ±3.6 #	56.1 ±3.7 #	56.1 ±3.6 #	70.1 ±4.4 #		84.7 ±4.4 #
一回換気量 (L)	若年男性	0.7 ±0.0	3.1 ±0.1	3.1 ±0.1	3.1 ±0.1	3.2 ±0.1	3.2 ±0.2	3.2 ±0.1	3.2 ±0.1	F = 12.04 P < 0.001	3.1 ±0.1
	高齢男性	0.8 ±0.0	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #	2.5 ±0.1 #		2.5 ±0.1 #
呼吸数 (回/分)	若年男性	13.1 ±1.0	20.5 ±0.7	20.5 ±0.7	20.5 ±0.7	26.9 ±0.8	27.1 ±0.9	27.1 ±0.9	33.8 ±1.1	F = 5.63 P = 0.02	44.1 ±2.1
	高齢男性	12.8 ±0.8	17.3 ±0.9 #	17.3 ±0.9 #	17.3 ±0.9 #	22.3 ±1.1 #	22.3 ±1.1 #	22.3 ±1.1 #	27.8 ±1.4 #		34.0 ±1.8 #
呼気終末 炭酸ガス分圧 (torr)	若年男性	40.2 ±0.2	40.3 ±0.4	40.1 ±0.4	39.9 ±0.3	39.8 ±0.3	40.4 ±0.3	40.4 ±0.2	39.9 ±0.2	F = 0.37 P = 0.85	40.3 ±0.4
	高齢男性	40.1 ±0.1	40.0 ±0.2	40.3 ±0.1	40.1 ±0.2	39.9 ±0.1	40.3 ±0.2	40.3 ±0.3	39.9 ±0.2		40.2 ±0.1

平均値 ± 標準誤差. # P < 0.05 vs. 若年男性.

表 24 呼吸筋持久力テスト中の呼吸パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
毎分換気量 (L/分)	若年女性	8.3 ±0.4	39.1 ±1.4	39.2 ±1.4	39.3 ±1.4	51.6 ±1.9	51.6 ±1.9	51.9 ±1.9	64.7 ±2.3	F = 22.67 P < 0.001	81.6 ±3.5
	高齢女性	7.3 ±0.4	27.6 ±1.7 ‡	27.7 ±1.7 ‡	27.6 ±1.7 ‡	36.5 ±2.3 ‡	36.6 ±2.2 ‡	36.6 ±2.3 ‡	45.4 ±2.9 ‡		54.0 ±3.7 ‡
一回換気量 (L)	若年女性	0.6 ±0.0	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	2.2 ±0.1	F = 25.00 P < 0.001	2.2 ±0.1
	高齢女性	0.6 ±0.0	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡	1.6 ±0.1 ‡		1.6 ±0.1 ‡
呼吸数 (回/分)	若年女性	13.8 ±0.6	18.1 ±0.7	18.1 ±0.7	18.1 ±0.7	23.9 ±0.9	23.8 ±0.9	23.9 ±0.9	29.8 ±1.1	F = 0.28 P = 0.63	37.4 ±1.4
	高齢女性	12.2 ±0.7	17.1 ±0.5	17.1 ±0.5	17.1 ±0.5	22.5 ±0.8	22.6 ±0.8	22.6 ±0.7	28.0 ±1.0		33.4 ±1.7
呼気終末 炭酸ガス分圧 (torr)	若年女性	39.9 ±0.3	40.0 ±0.3	39.7 ±0.2	40.0 ±0.3	39.8 ±0.3	40.2 ±0.3	39.8 ±0.3	39.7 ±0.5	F = 0.74 P = 0.64	39.7 ±0.3
	高齢女性	40.1 ±0.4	40.0 ±0.4	40.2 ±0.3	40.2 ±0.4	40.2 ±0.3	40.3 ±0.3	40.2 ±0.2	40.1 ±0.3		40.1 ±0.3

平均値 ± 標準誤差. ‡ P < 0.05 vs. 若年女性.

表 25. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
心拍数 (拍/分)	若年男性	73.8 ± 2.4	86.7 ± 3.1	84.3 ± 3.0	84.4 ± 3.1	89.1 ± 3.1	88.8 ± 3.0	89.2 ± 3.0	96.8 ± 3.1	F = 3.00 P = 0.04	110.3 ± 3.7
	高齢男性	70.7 ± 3.2	76.4 ± 3.5 #	76.2 ± 3.4	76.0 ± 3.1	80.2 ± 3.4	81.0 ± 3.5	81.7 ± 3.4	85.1 ± 3.7 #		94.3 ± 4.1 #
Δ心拍数 (拍/分)	若年男性		+12.9 ± 2.0	+10.5 ± 1.8	+10.5 ± 1.7	+15.3 ± 2.0	+15.0 ± 1.9	+15.4 ± 1.8	+23.0 ± 2.3	F = 3.00 P = 0.04	+36.5 ± 4.0
	高齢男性		+5.7 ± 1.7 #	+5.5 ± 1.4 #	+5.3 ± 1.4 #	+9.6 ± 1.4 #	+10.3 ± 1.8	+11.0 ± 2.0 #	+14.4 ± 2.4 #		+23.2 ± 3.7 #
収縮期血圧 (mmHg)	若年男性	118.3 ± 2.6	131.7 ± 4.9	135.2 ± 4.2	138.6 ± 5.0	143.3 ± 5.2	144.5 ± 5.6	148.9 ± 5.2	154.8 ± 5.6	F = 0.44 P = 0.68	184.9 ± 6.7
	高齢男性	130.2 ± 1.8 #	148.3 ± 6.2	151.0 ± 6.3	154.7 ± 6.0	161.4 ± 7.2	163.9 ± 7.0 #	167.3 ± 7.4	173.1 ± 8.3		184.9 ± 6.7
Δ収縮期血圧 (mmHg)	若年男性		+13.4 ± 4.0	+16.9 ± 3.4	+20.3 ± 4.1	+25.0 ± 4.2	+26.3 ± 4.7	+30.6 ± 4.2	+36.5 ± 5.0	F = 0.44 P = 0.68	+66.6 ± 6.3
	高齢男性		+18.2 ± 5.6	+20.8 ± 5.5	+24.5 ± 5.1	+31.2 ± 6.5	+33.8 ± 6.2	+37.2 ± 6.5	+43.0 ± 7.5		+59.5 ± 9.7
拡張期血圧 (mmHg)	若年男性	75.7 ± 1.7	82.4 ± 2.8	86.5 ± 2.7	88.1 ± 3.0	90.4 ± 3.0	93.0 ± 3.6	93.2 ± 3.8	93.9 ± 3.9	F = 1.04 P = 0.38	110.4 ± 4.2
	高齢男性	79.3 ± 1.8	84.9 ± 2.7	87.7 ± 3.0	88.6 ± 2.7	91.9 ± 3.0	91.0 ± 3.1	91.6 ± 3.5	93.8 ± 3.5		103.3 ± 4.3
Δ拡張期血圧 (mmHg)	若年男性		+6.6 ± 2.1	+10.8 ± 2.2	+12.4 ± 1.9	+14.7 ± 1.8	+17.3 ± 2.5	+17.4 ± 2.9	+18.1 ± 3.1	F = 1.04 P = 0.38	+34.7 ± 3.6
	高齢男性		+5.6 ± 1.9	+8.3 ± 2.0	+9.3 ± 1.7	+12.6 ± 2.2	+11.7 ± 2.2	+12.3 ± 2.6	+14.5 ± 2.7		+24.0 ± 4.9

表 26. 呼吸筋持久力テスト中の循環パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
心拍数 (拍/分)	若年女性	67.6 ±2.6	77.9 ±2.6	76.8 ±2.6	76.8 ±2.7	81.0 ±2.8	81.6 ±2.8	81.6 ±2.9	85.0 ±3.0	F = 2.54 P = 0.07	93.5 ±3.3
	高齢女性	71.8 ±2.6	76.5 ±3.3	77.1 ±3.2	76.6 ±3.1	79.7 ±3.4	80.0 ±3.3	80.4 ±3.4	83.7 ±3.7		89.6 ±4.3
Δ心拍数 (拍/分)	若年女性		+9.7 ±1.3	+8.6 ±0.9	+8.6 ±0.9	+12.8 ±1.4	+13.4 ±1.0	+13.4 ±1.3	+16.8 ±1.4 #	F = 2.54 P = 0.07	+25.6 ±1.7
	高齢女性		+4.7 ±1.6 †	+5.3 ±1.5	+4.8 ±1.4 †	+7.9 ±1.8	+8.2 ±1.6 †	+8.6 ±1.7 †	+11.9 ±2.4		+17.7 ±3.1 †
収縮期血圧 (mmHg)	若年女性	113.8 ±2.0	115.2 ±3.5	117.0 ±2.6	118.5 ±2.4	121.7 ±3.0	123.1 ±3.2	124.4 ±3.2	126.3 ±3.6	F = 15.54 P < 0.001	139.6 ±4.7
	高齢女性	122.2 ±2.4 †	139.3 ±5.4 †	146.5 ±5.2 †	154.1 ±5.3 †	154.1 ±4.7 †	157.1 ±4.6 †	159.1 ±4.8 †	165.5 ±4.2 †		183.5 ±6.3 †
Δ収縮期血圧 (mmHg)	若年女性		+1.3 ±2.7	+3.2 ±2.1	+4.7 ±1.9	+7.9 ±2.1	+9.3 ±2.2	+10.6 ±2.1	+12.4 ±2.3	F = 15.54 P < 0.001	+25.7 ±3.3
	高齢女性		+16.0 ±5.2 †	+17.1 ±5.2 †	+24.3 ±5.1 †	+31.9 ±4.1 †	+34.9 ±4.0 †	+36.9 ±4.2 †	+43.3 ±4.1 †		+61.3 ±6.3 †
拡張期血圧 (mmHg)	若年女性	66.2 ±2.1	67.4 ±2.4	69.8 ±2.4	71.2 ±2.2	74.3 ±2.4	74.6 ±2.5	73.6 ±2.4	75.4 ±2.5	F = 6.34 P = 0.001	81.8 ±3.0
	高齢女性	76.6 ±2.0 †	88.4 ±3.3 †	92.1 ±3.8 †	93.4 ±3.2 †	97.8 ±3.5 †	97.6 ±4.3 †	98.4 ±4.3 †	101.2 ±4.0 †		106.5 ±3.9 †
Δ拡張期血圧 (mmHg)	若年女性		+1.1 ±1.3	+3.6 ±1.2	+5.0 ±1.4	+8.1 ±1.3	+8.4 ±1.4	+7.4 ±1.4	+9.2 ±1.5	F = 6.34 P = 0.001	+15.6 ±2.1
	高齢女性		+11.7 ±2.4 †	+15.4 ±2.9 †	+16.8 ±2.5 †	+21.1 ±2.3 †	+21.0 ±3.2 †	+21.7 ±3.2 †	+24.6 ±2.9 †		+29.8 ±3.5 †

平均値 ± 標準誤差. †P<0.05 vs. 若年女性.

表 27. 呼吸筋持久力テスト中の血流パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
順行性血流量 (ml/分)	若年男性	109.8 ± 10.2	60.3 ± 6.9	67.6 ± 7.9	64.3 ± 7.7	62.6 ± 7.7	63.4 ± 8.2	59.8 ± 6.9	62.6 ± 5.2	F = 2.78 P = 0.05	54.2 ± 5.2
	高齢男性	95.8 ± 7.8	71.1 ± 7.7	74.3 ± 7.9	69.9 ± 7.1	70.3 ± 8.5	75.9 ± 8.2	76.8 ± 9.5	78.5 ± 9.4		81.0 ± 8.1 #
Δ順行性血流量 (ml/分)	若年男性		-49.5 ± 9.2	-42.2 ± 9.5	-45.5 ± 8.0	-47.2 ± 9.1	-46.4 ± 10.0	-50.0 ± 10.0	-47.2 ± 10.2	F = 2.78 P = 0.05	-55.6 ± 9.3
	高齢男性		-24.7 ± 5.4 #	-21.5 ± 7.1	-25.9 ± 7.3	-25.5 ± 6.2	-19.9 ± 5.8 #	-19.0 ± 6.9 #	-17.3 ± 7.9 #		-14.8 ± 8.9 #
逆行性血流量 (ml/分)	若年男性	-7.7 ± 2.3	-20.2 ± 3.0	-18.1 ± 2.9	-15.4 ± 2.7	-16.3 ± 2.0	-17.5 ± 2.2	-16.8 ± 1.9	-19.4 ± 2.1	F = 0.32 P = 0.88	-15.2 ± 2.1
	高齢男性	-11.5 ± 1.9	-23.7 ± 3.8	-20.4 ± 3.3	-19.9 ± 3.0	-18.4 ± 2.3	-20.5 ± 2.6	-22.4 ± 2.2	-23.3 ± 2.8		-25.1 ± 2.3 #
Δ逆行性血流量 (ml/分)	若年男性		-12.0 ± 2.6	-9.9 ± 2.8	-7.1 ± 2.6	-8.1 ± 2.0	-9.3 ± 2.1	-8.5 ± 1.9	-11.1 ± 1.5	F = 0.32 P = 0.88	-6.9 ± 2.1
	高齢男性		-12.3 ± 2.7	-8.9 ± 2.4	-8.5 ± 2.2	-6.9 ± 2.4	-9.0 ± 2.4	-10.9 ± 2.0	-11.8 ± 2.5		-13.6 ± 1.8 #
血管径 (mm)	若年男性	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.5 ± 0.1	F = 0.60 P = 0.67	3.4 ± 0.1
	高齢男性	4.5 ± 0.2 #	4.4 ± 0.2 #	4.3 ± 0.2 #	4.2 ± 0.2 #	4.2 ± 0.2 #	4.3 ± 0.2 #	4.2 ± 0.2 #	4.2 ± 0.2 #		4.1 ± 0.2 #
Δ血管径 (mm)	若年男性		-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.0	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	F = 0.60 P = 0.67	-0.3 ± 0.1
	高齢男性		-0.1 ± 0.1 †	-0.2 ± 0.1 †	-0.3 ± 0.1 †	-0.3 ± 0.1 †	-0.2 ± 0.1 †	-0.2 ± 0.1 †	-0.2 ± 0.2 †		-0.4 ± 0.1 †

平均値 ± 標準誤差. # P < 0.05 vs. 若年男性.

表 28. 呼吸筋持久力テスト中の血流パラメータ

	グループ	ベース ライン	呼吸筋持久力テスト							Two-way ANOVA RM	終了時
			1分	2分	3分	4分	5分	6分	7分		
順行性血流量 (ml/分)	若年女性	46.6 ± 5.9	28.7 ± 2.6	33.5 ± 2.9	36.0 ± 3.3	35.8 ± 3.5	39.2 ± 3.4	38.7 ± 4.0	37.8 ± 2.8	F = 0.38 P = 0.76	40.4 ± 3.9
	高齢女性	72.6 ± 6.9 ‡	47.2 ± 4.8 ‡	52.3 ± 7.2 ‡	54.3 ± 6.2 ‡	52.9 ± 4.5 ‡	58.5 ± 6.2 ‡	58.5 ± 6.4 ‡	60.9 ± 5.9 ‡		60.4 ± 6.3 ‡
Δ順行性血流量 (ml/分)	若年女性		-17.9 ± 4.8	-13.1 ± 5.1	-10.6 ± 3.5	-10.8 ± 4.1	-7.4 ± 4.9	-7.9 ± 3.7	-8.8 ± 4.3	F = 0.38 P = 0.76	-6.2 ± 6.2
	高齢女性		-25.4 ± 7.8	-20.3 ± 9.2	-18.3 ± 9.2	-19.8 ± 7.5	-14.1 ± 8.8	-14.1 ± 8.8	-11.8 ± 8.5		-12.3 ± 5.1
逆行性血流量 (ml/分)	若年女性	-4.1 ± 1.1	-12.4 ± 1.5	-10.8 ± 1.4	-8.0 ± 1.6	-8.2 ± 1.7	-8.4 ± 1.7	-8.9 ± 2.0	-10.5 ± 2.1	F = 1.05 P = 0.39	-12.0 ± 1.9
	高齢女性	-6.4 ± 1.8	-15.6 ± 1.9	-10.8 ± 1.9	-11.8 ± 1.8	-11.2 ± 1.9	-11.5 ± 1.6	-10.9 ± 1.7	-10.6 ± 1.6		-13.0 ± 2.0
Δ逆行性血流量 (ml/分)	若年女性		-8.0 ± 2.0	-6.4 ± 1.3	-3.6 ± 1.2	-3.9 ± 1.2	-4.0 ± 1.4	-4.5 ± 1.8	-6.2 ± 1.7	F = 1.05 P = 0.39	-7.7 ± 1.8
	高齢女性		-9.2 ± 1.7	-4.4 ± 1.5	-5.4 ± 1.5	-4.8 ± 1.1	-5.1 ± 1.5	-4.5 ± 1.6	-4.2 ± 1.2		-6.6 ± 1.7
血管径 (mm)	若年女性	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	F = 0.73 P = 0.56	2.8 ± 0.1
	高齢女性	3.3 ± 0.1 ‡	3.4 ± 0.1 ‡	3.2 ± 0.1 ‡	3.3 ± 0.1 ‡	3.3 ± 0.1 ‡	3.3 ± 0.1 ‡	3.2 ± 0.1 ‡	3.2 ± 0.1 ‡		3.0 ± 0.1
Δ血管径 (mm)	若年女性		-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.1	-0.2 ± 0.0	-0.2 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	F = 0.73 P = 0.56	-0.1 ± 0.1
	高齢女性		+0.1 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡	+0.0 ± 0.1 ‡		-0.3 ± 0.1

平均値 ± 標準誤差. ‡ P < 0.05 vs. 若年女性.

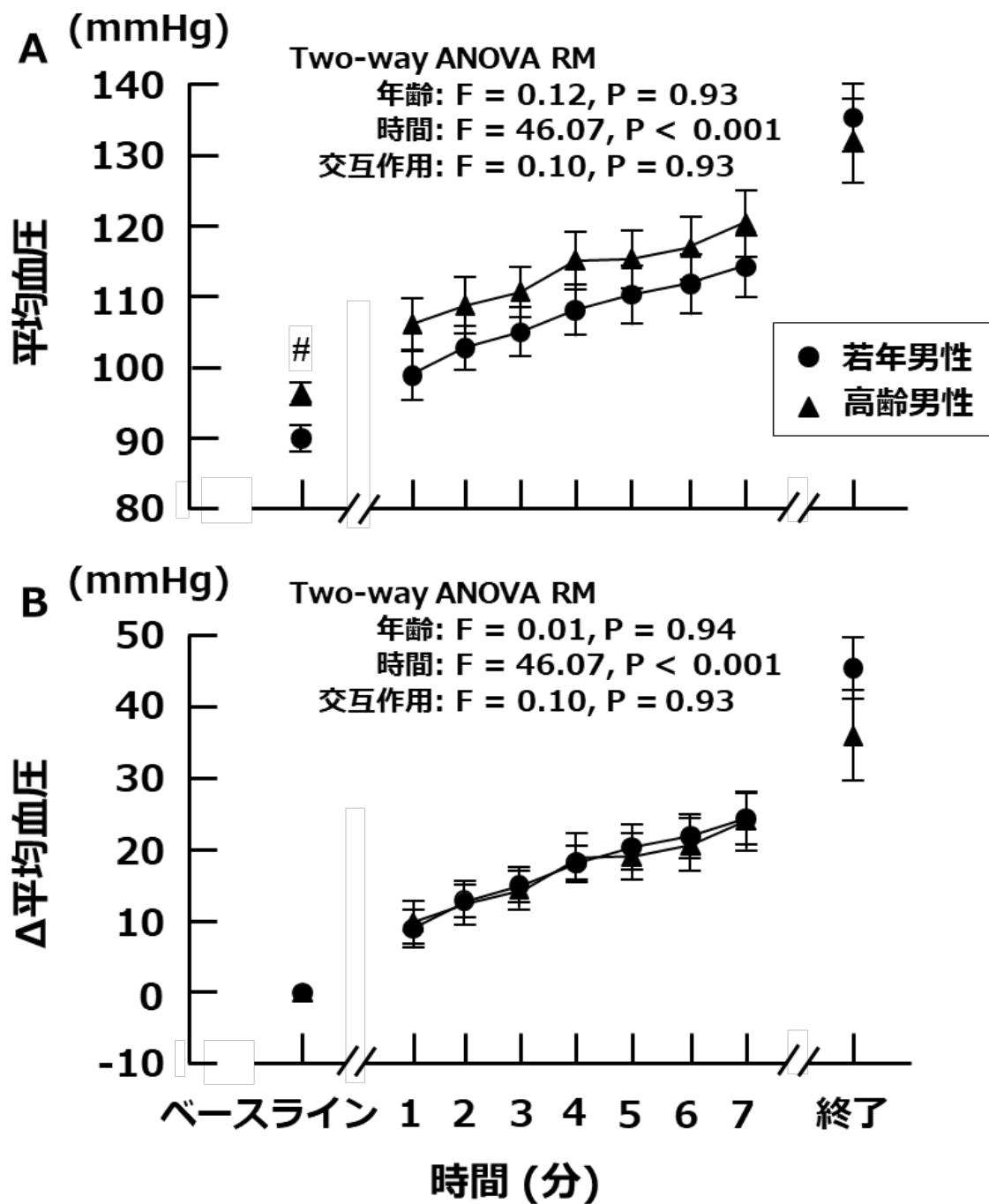


図 18. 男性における呼吸筋持久力テスト時の平均血圧 (A) とベースラインからの平均血圧 (B) の変化.

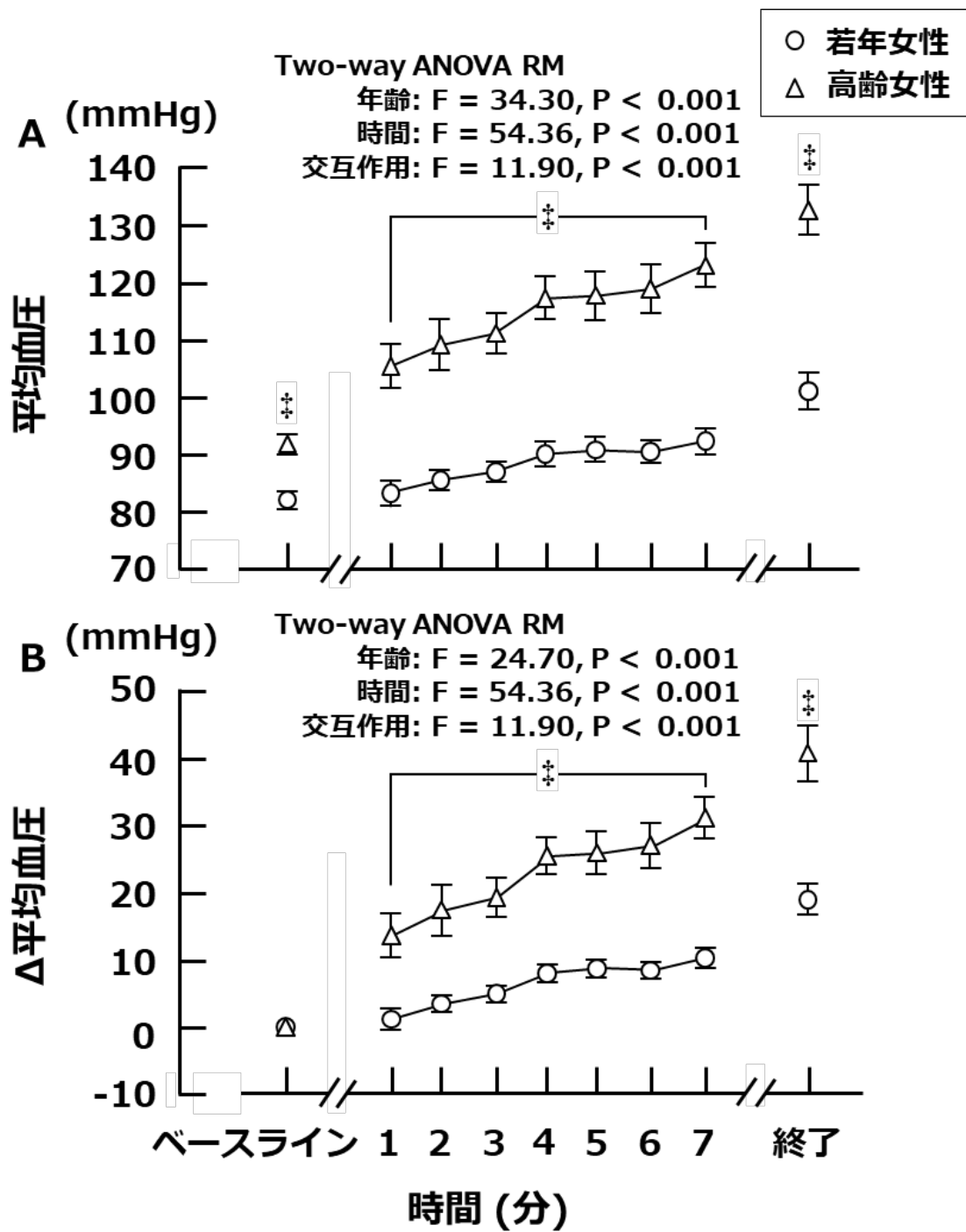


図 19. 女性における呼吸筋持久力テスト時の平均血圧 (A) とベースラインからの平均血圧 (B) の変化.

‡ $P < 0.05$ vs. 若年女性.

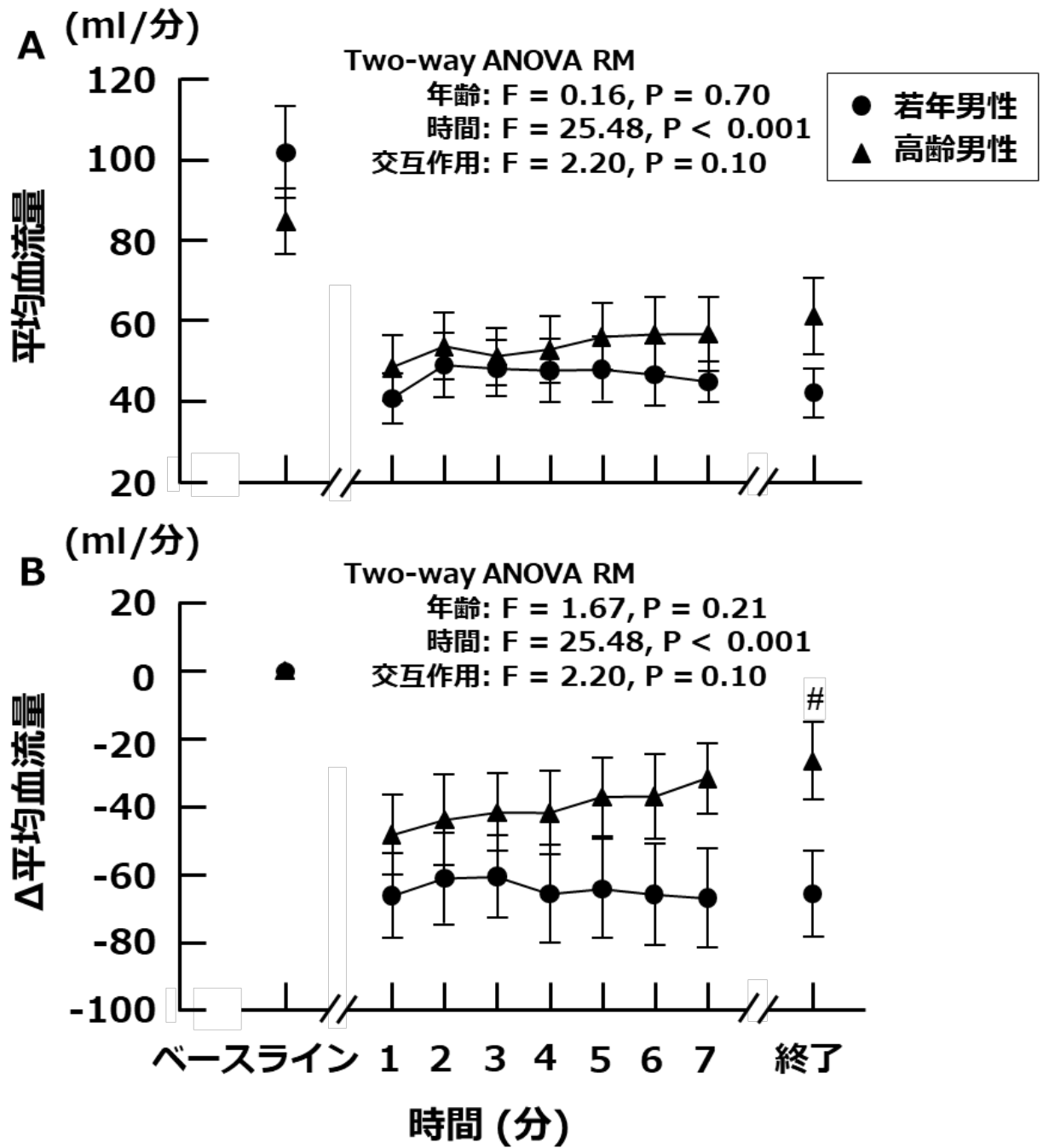


図 20. 男性における呼吸筋持久力テスト時の平均血流量 (A) とベースラインからの平均血流量 (B) の変化.
 # $P < 0.05$ vs. 若年男性.

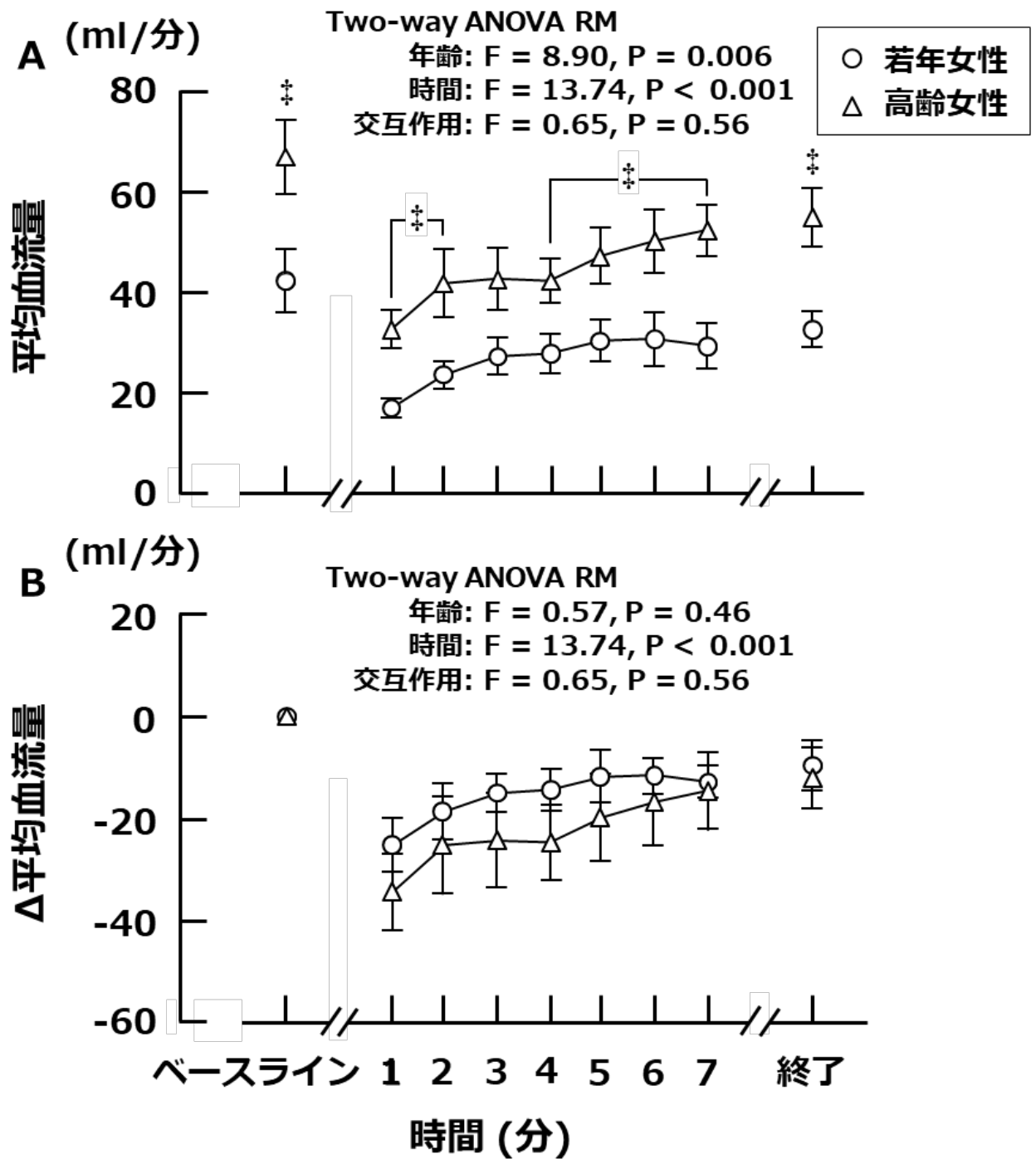


図 21. 女性における呼吸筋持久力テスト時の平均血流量 (A) とベースラインからの平均血流量 (B) の変化.

‡ $P < 0.05$ vs. 若年女性.

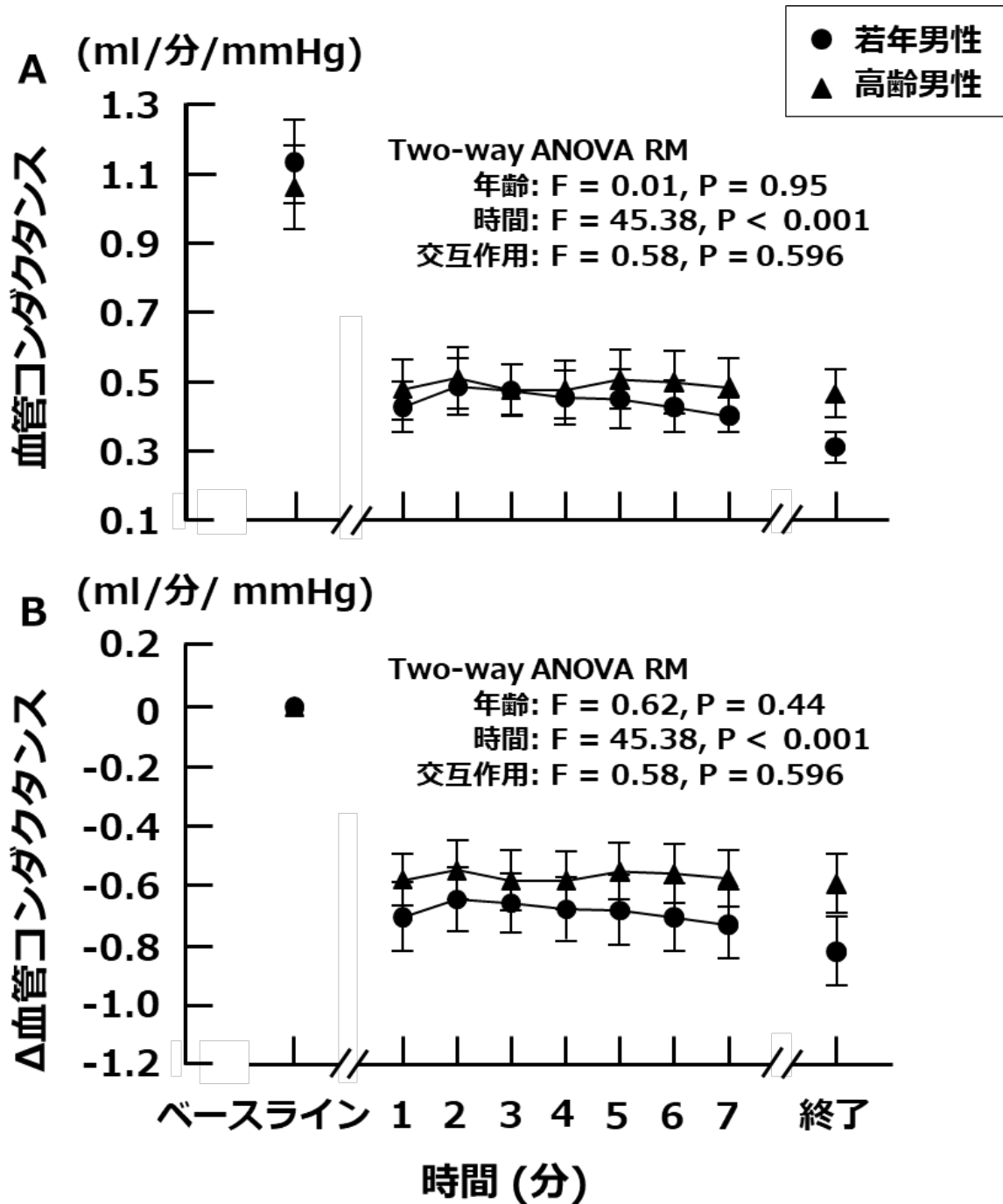


図 22. 男性における呼吸筋持久力テスト時の血管コンダクタンス (A) とベースラインからの血管コンダクタンス (B) の変化.

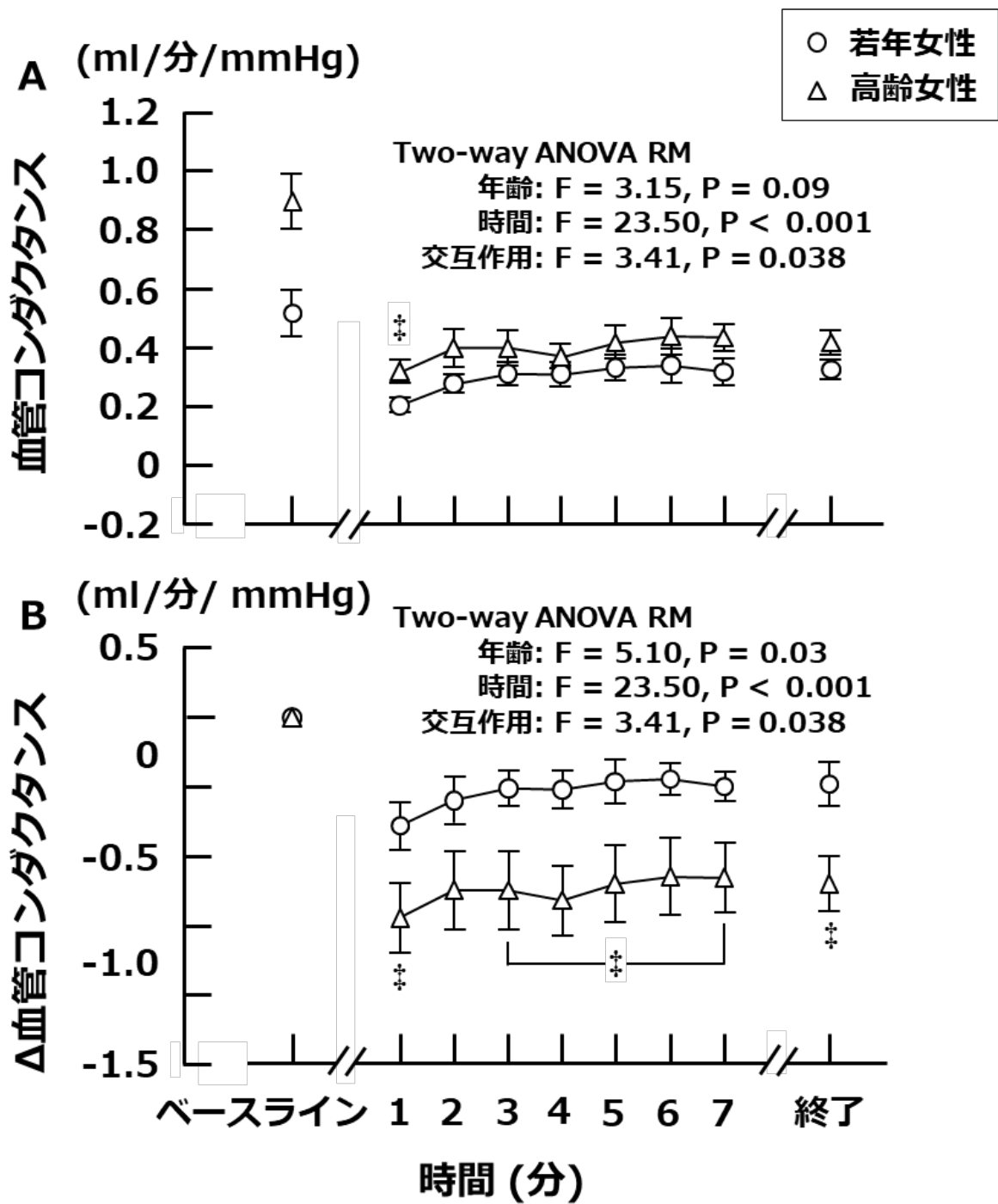


図 23. 女性における呼吸筋持久力テスト時の血管コンダクタンス (A) とベースラインからの血管コンダクタンス (B) の変化.
 ‡ $P < 0.05$ vs. 若年女性.

4. 考察

本研究の目的は、呼吸筋活動増加時の高齢者と若年者の昇圧応答および非活動肢の血流動態を明らかにすることであった。

その結果、男性において、呼吸筋活動増加時の昇圧応答および非活動肢の血流量は、高齢者と若年者で差はなく、女性においては、若年者と比較して高齢者で昇圧応答が高く、非活動肢の血流量に差はなかった。このことから、男性における呼吸筋由来の代謝受容器反射に加齢の影響はないが、女性は、呼吸筋由来の代謝受容器反射が加齢により強まることが示唆される。

(1) 男性における呼吸筋活動増加時の循環応答の年齢差

男性における昇圧応答と非活動肢の血流変化に年齢差はなかった。先行研究において、吸気抵抗を負荷して呼吸筋の活動を増加させた際の昇圧応答と非活動肢の血流量の減少に年齢差がないことが明らかにされており (Smith *et al.*, 2017)、本研究と同様の結果となった。男性の循環応答に年齢差が見られなかった理由がいくつか考えられる。先行研究において、血管運動神経活動を増加させる作用を持つ血中ノルエピネフリン値を運動時に測定したところ、高齢者と若年者で差がないという報告がある (Seals *et al.*, 1994)。したがって、血管の収縮の程度は、高齢男性と若年男性に差はないことが推測される。また、高齢男性と若年男性を対象に、15 秒間の静的ハンドグリップ運動をさ

せた際の昇圧応答に年齢差はないという報告から (Momen *et al.*, 2004), 静的な運動における循環応答は, 男性において年齢の影響を受けないことが推測される. この結果は, 安静状態で呼吸筋の活動だけを増加させる本研究の結果と一致しており, 男性で昇圧応答および血流変化に年齢差が認められなかった要因として考えられる.

(2) 女性における呼吸筋活動増加時の循環応答の年齢差

女性における昇圧応答の年齢差は, 加齢に伴う血管運動神経活動の増加と, エストロゲンの分泌量の減少が関係すると推測される. 高齢者は, 血管運動神経活動が増加し, その増加は男性より女性で顕著であることが報告されている (Narkiewicz *et al.*, 2005). また, 女性は閉経を迎えるとエストロゲンの分泌量が減少するが, ホルモン補充療法を受けると, 補充療法を受ける前と比較して, 安静時および運動時の血圧応答が低くなることが明らかにされている (Vongpatanasin *et al.*, 2001; Fadel *et al.*, 2004). これらの加齢による変化が, 呼吸筋活動増加時の昇圧応答に若年女性と高齢女性で差が生じた要因であると考えられる. 非活動肢の血流変化は男性と同様, 女性でも年齢で差は認められなかった. 血流量は心拍出量と心拍数によって決定するが, 本研究では心拍数は高齢者で低値が認められた. しかし, 一回拍出量を測定していないため, 心拍出量を算出することができない. 先行研究では, トレッドミル歩行中の循環応答を若年者と高齢者で比較したところ, 心拍出量および一回拍出量が高齢者で低下することが明らかにされている

る (Ogawa *et al.*, 1992). しかしながら, 5 分間のハンドグリップ運動中の心拍出量や, 運動によって生じる血漿ノルエピネフリンの濃度および非活動肢の血管抵抗は若年者と高齢者で差はないことが報告されている (Taylor *et al.*, 1991). このことから, 静的な運動は, トレッドミルのような動的運動と比較して心拍出量を増加させる必要がないことから, 本研究においても心拍出量に年齢差が生じることがなく, 血流変化に年齢差がなかったと推測される.

5. 要約

本研究の目的は, 呼吸筋活動増加時の高齢者と若年者の昇圧応答および非活動肢の血流動態を明らかにすることであった. 結果の要約を以下に示す.

- 1) 呼吸筋持久力テストの持続時間には男性および女性で年齢差は認められなかった.
- 2) 呼吸筋持久力テスト時の昇圧応答は, 若年男性と高齢男性で差はなく, 女性では若年者と比較して高齢女性で高い.
- 3) 非活動肢の血流量および血管コンダクタンスは, テスト開始直後に低下し, その減少は, 高齢者と若年者で男女ともに年齢差はなかった.

以上の結果から, 男性における呼吸筋由来の代謝受容器反射に年齢の影響はないが, 女性は, 呼吸筋由来の代謝受容器反射が年齢により強まることが示唆される.

第 8 章 総合討論

呼吸筋活動の増加が酸素運搬を担う循環調節に影響を及ぼしていることが明らかにされている。これまでの研究では、呼吸筋の活動を増加させる際、比較的少ない呼吸数の条件において、吸気側に抵抗を加えることで吸息筋の活動を増加させる方法が主流であった (St Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001; Smith *et al.*, 2016b; Smith *et al.*, 2017; Katayama *et al.*, 2018)。しかしながら、実際の運動時の循環応答への影響を検討するためには、運動時の呼吸により近い状態で呼吸筋の活動を増加させる必要がある。筆者の知る限り、そのような方法を用いて循環応答の性差を比較したものは報告されていない。そこで本博士論文では、実際の運動時の呼吸動態を模擬した方法（抵抗が少なく、速い呼吸）を用いて実験を行った。また、これまでの研究では、若年者男性を対象としたものが多く、性差や加齢の影響については十分に明らかにされてこなかった (St Croix *et al.*, 2000; Sheel *et al.*, 2001)。そこで、年齢と性差が呼吸筋活動の増加に伴う末梢循環調節に与える影響について本研究で得られた知見を基にして考察する。

第 4 章および第 6 章では、若年者における昇圧応答の性差について検討し、その結果、呼吸筋活動増加時の血圧応答は、若年男性と比較して、若年女性で低いことが明らかになった。この結果は、多くの先行研究の結果と類似している (St Croix *et al.*, 2000; Smith *et al.*, 2016b; Katayama *et al.*, 2018)。また、第 7 章では同様の方法にて、呼吸筋

活動を増加させた際の昇圧応答および非活動肢の血流動態を若年者と高齢者と比較した。その結果、男性では、若年者と高齢者と昇圧応答に差はなく、女性では、若年者より高齢者と昇圧応答が大きいことが明らかとなり、Smith ら (2017) と同様の結果となった。しかしながら、本研究で得られた血圧応答の結果は、若年の男女および高齢の男女ともに Smith ら (2017) の先行研究と比較して、その増加の程度が大きい。この原因として、先行研究では、吸気側に抵抗を加える、すなわち吸息筋の活動のみを増加させた際の循環応答を測定している。一方、本研究においては、換気量を段階的に増加させた (呼吸数を増加)、吸息筋と呼息筋の両方の活動を増加させた際の循環応答を測定していることが挙げられる。また、本研究では、呼吸数を徐々に増加させて運動時の呼吸を模擬しているが、先行研究では、最大吸気口腔内圧の 65% の負荷を一定に保っているため、呼吸筋の運動強度が一定であると言える。この段階的に呼吸筋の運動強度を増加させることも本研究の大きい血圧応答に関係しているかもしれない。したがって、吸気抵抗を負荷する方法と比較して、抵抗が少なく速い呼吸をさせる方法で、呼吸筋由来の代謝受容器反射がより強まると推測できる。この知見から、運動による循環応答への影響ではなく、呼吸筋活動の増加による循環応答への影響を解明することで、運動時の呼吸が循環応答に大きく影響を与えていることが考えられる。

第 6 章では、若年者に加え、高齢者を対象に、呼吸筋活動増加時の昇圧応答および非活動肢の血流動態の性差について検討した。その結果、若年者においては男性と比較し

て女性で昇圧応答が低く、血管内を流れる血液の流れやすさの指標である血管コンダクタンスは女性で高い値を示した。若年者における性差が生じた要因として、若年女性は若年男性と比較して、呼吸筋活動の増加に対する筋内の代謝産物が少ないことや、血管運動神経活動が低いことが挙げられる (Ettinger *et al.*, 1996)。高齢者においては、昇圧応答および血管コンダクタンスに有意な差はなかった。つまり、若年者でみられた呼吸筋活動の増加に対する循環応答の性差が、高齢者では認められなかった。このことから、加齢によって循環調節に関わる何らかの変化が生じたと考えられる。第7章では、呼吸筋活動増加時の昇圧応答および非活動肢の血流動態の年齢差について検討した。その結果、男性においては、昇圧応答および非活動肢の血流動態に差はなく、女性においては、若年者と比較して高齢者で昇圧応答が大きく、非活動肢の血流動態に差はなかった。このことから、女性は加齢に伴い呼吸筋活動増加時の循環応答に変化があることが明らかとなった。加齢に伴い心拍出量の低下 (Ogawa *et al.*, 1992)、大動脈の硬化 (Vaitkevicius *et al.*, 1993; Belz, 1995; Mitchell *et al.*, 2004)、血管運動神経活動の増加 (Ng *et al.*, 1993) が生じる。しかしながら、呼吸筋活動増加時の非活動肢の血管径の変動に高齢の男女と若年の男女で有意な差が認められないことから、末梢血管収縮に関与する血管運動神経活動には年齢差がなかったと推測される。このことから、男性では呼吸筋活動の増加に対する循環応答に年齢差はなかったかもしれないが、実際に血管運動神経活動を測定していないため詳細は不明である。一方、女性における循環応答に年齢差が生じた原因と

して、エストロゲン分泌の低下 (Fadel *et al.*, 2004) が推測される。エストロゲンは末梢循環調節に大きな影響を及ぼしている。エストロゲンは、エストロゲンレセプターを介して血管壁に直接作用する (Meyer & Barton, 2009)。先行研究において、エストロゲンは、強力な血管収縮作用を持つエンドセリン-1 の産生を抑制することや、血管内皮細胞の内皮型一酸化窒素合成酵素を活性化させ、血管拡張作用のある一酸化窒素の産生を増加させることが明らかにされている (Hamada *et al.*, 2006)。また、血管収縮や動脈硬化作用があるアンジオテンシン II の AT1 受容体は血管平滑筋に分布しており、エストロゲンがこれらの作用を抑制することが報告されている (Nickenig *et al.*, 1998; Liu *et al.*, 2002)。このことから、エストロゲンは、若年女性において過度な末梢血管収縮を抑制していると推測される。しかしながら、閉経によりエストロゲンが低下すると、これらの作用は消失する。このように、女性は閉経を迎えると性ホルモンが大幅に減少し、安静時および呼吸筋活動増加時の末梢循環調節に大きく影響を与えられと考えられる。つまり、本研究で得られた結果から、若年女性と比較して高齢女性は、閉経に伴うエストロゲン分泌の低下によって、血圧がより増加したと推測される。したがって、加齢に伴う呼吸筋由来の代謝受容器反射は、男性と比較して女性で強まることが示唆される。

若年女性においては、月経周期により性ホルモンの分泌が変動する。第5章では、若年女性の月経周期の各フェーズが、呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響について検討した。その結果、卵胞期と黄体期で循環応答に差はないことが明らかとなった。こ

のことから、月経周期の各フェーズは、呼吸筋活動増加時の循環調節に影響を及ぼさないことを示した。本研究で得られた結果から、若年女性における呼吸筋活動増加時の循環応答は月経周期を考慮せずに実施することが可能となった。また、若年女性において月経周期で性ホルモンの分泌は変動するものの、エストロゲンの血管拡張作用は大きく変動しないと推測される。この推測は、第4章の若年者における呼吸筋活動増加時の循環応答の性差において、女性の月経周期を考慮せず、ランダムに実施した結果からも支持される。

以上に述べたように、本研究では2つの目的を達成するために4つの実験を行った。本研究は、これまでの研究と比較して、より運動時の呼吸動態に近い状態で呼吸を行わせる方法を用いた。しかし、呼吸の深さである一回換気量は肺活量の60%に固定している。また、吸息と呼息比を1対1にしており、さらに漸増運動時の肺気量に対する流速を設定していない。したがって、吸息筋および呼息筋いずれも活動しているものの、運動時の呼吸動態を完全に模擬しているとはいえないため、今後は実際の運動時の呼吸動態を測定し、それを模擬して呼吸筋の活動を増加させる方法を用いた検討が必要であろう。また、本研究では、採血によるホルモン分析を実施せず、基礎体温の測定と、排卵予測キットを用いて測定日を決定した。エストロゲンおよびプロゲステロンの濃度については不明であるため、採血によって測定日を決定することで、性ホルモンが循環調節に及ぼす影響をより詳しく明らかにすることができるかもしれない。

本博士論文では、実際の運動時の呼吸動態により近い状況における呼吸筋活動の増加に対する循環応答の性差および年齢差の影響について考察した。特に若年者では昇圧応答が男性と比較して女性において低い、加齢に伴い呼吸筋活動の増加に対する昇圧応答が大きく変化する。すなわち、女性は加齢の影響を大きく受けることから、呼吸筋由来の代謝受容器反射が、男性と比較して女性で強まることが示唆される。

高いガス交換能力が必要となる持続的アスリートや、運動時の呼吸運動が健常者と比較して亢進している高齢者や呼吸器疾患患者では、運動時に相対的な換気不足やガス交換能力の不全が起こるため、呼吸系が運動の制限要因となって、運動パフォーマンスを低下させている (Dempsey & Wagner, 1999; Johnson *et al.*, 2000; Dempsey, 2006; Amann *et al.*, 2010)。さらに、高齢者は加齢に伴い血圧が増加することで、循環器疾患のリスクが高まる。したがって、運動時の過剰な昇圧応答を抑制することで、運動能力の向上や、循環器疾患のリスクを軽減することができると考えられる。先行研究において、若年の陸上長距離ランナーに呼吸筋持久力のトレーニングを実施することで、トレーニング前より昇圧応答が小さくなることが明らかにされている (Katayama *et al.*, 2019a)。このことから、若年者だけでなく高齢者でも呼吸筋のトレーニングを行うことで、運動時の過度な昇圧応答が抑制される可能性もあり、さらに呼吸器疾患患者におけるリハビリテーション分野にも応用できるかもしれない。したがって、本博士論文で得られた研究成果は、上記に述べたような運動パフォーマンスの向上や、運動時の過度な

昇圧応答の抑制を目的とした呼吸筋トレーニングの内容を検討するうえでも重要であると考えられる。

第9章 総括

本博士論文の目的は、1) 実際の運動時の呼吸動態により近い状況における循環応答を明らかにすることと、2) 性別と年齢が呼吸筋活動の増加に対する循環応答に与える影響について考察することであった。得られた知見は以下の通りだった。

1. 呼吸筋活動の増加に対する血圧応答の性差 —若年者での比較—

実際の運動時の呼吸動態により近い状態における循環応答の性差を明らかにするため、呼吸筋活動の増加に対する循環応答を若年の男女で比較した。その結果、心拍数に有意な差は認められなかったものの、昇圧応答は男性と比較して女性で小さいことが明らかとなった。このことから、若年女性は若年男性と比較して、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱いことが示唆される。

2. 月経周期が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響

月経周期の各フェーズが呼吸筋活動の増加に対する循環応答に及ぼす影響を明らかにするため、若年女性の卵胞期と黄体期に呼吸筋持久力テストを実施し、比較を行った。その結果、心拍数、血圧および非活動肢である上腕動脈血流量の変化は卵胞期と黄体期で差は認められなかった。これらのことから、月経周期は呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に影響しないことが示唆される。

3. 性差が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響 —高齢者での比較—

自発的な換気の漸増に伴う呼吸筋活動増加時の循環応答の性差を明らかにするため、若年の男女および高齢の男女の循環応答の性差について検討した。その結果、若年者では、男性と比較して女性で昇圧応答が低値を示し、非活動肢の血流量の低下が少なく、血管コンダクタンスで高値を示した。一方、高齢者では、男性と女性で昇圧応答および非活動肢の血流動態に差は認められなかった。このことから、若年者では、男性と比較して女性で、呼吸筋由来の代謝受容器反射が弱く、高齢者では呼吸筋由来の代謝受容器反射を介した末梢循環調節に性差はないことが示唆される。

4. 加齢が呼吸筋活動増加時の循環応答に与える影響

呼吸筋活動の増加に対する循環応答の加齢の影響を明らかにするため、高齢男性と若年男性および高齢女性と若年女性の循環応答を比較した。その結果、男性では、高齢者と若年者で昇圧応答に有意な差は認められず、女性では、若年者と比較して高齢者は昇圧応答で高値を示した。このことから、男性における呼吸筋由来の代謝受容器反射に加齢の影響はないが、女性は、呼吸筋由来の代謝受容器反射が加齢により強まることが示唆される。

これら4つの課題から、性別と年齢が呼吸筋活動の増加に対する循環応答に影響を与えることが明らかとなった。特に女性においては、加齢による循環応答の変化が大きいことから、性ホルモンであるエストロゲンが末梢循環調節に大きく関与している可能性が示された。

以上のことから、呼吸筋由来の代謝受容器反射は、男女で加齢の影響が異なる結論した。

呼吸機能や呼吸筋活動の増加に対する循環応答には性差があり、加齢に伴い低下することが本研究から明らかになった。呼吸とは、ヒトが生きる上で必要不可欠な行為である。したがって本研究で明らかにされた呼吸筋活動の増加に対する循環応答の性差や加齢の影響、また、そのメカニズムについて解明することは、一般健常者だけでなく、スポーツ科学分野やスポーツ医学分野においても重要な役割を担っており、今後もさらなる研究が必要である。

謝辞

本博士論文の執筆にあたり、博士課程前期・後期課程の5年間にわたり懇切丁寧な研究指導、親身な御助言や励ましを賜った秋間広教授に心から感謝の意を表します。また、名古屋大学総合保健体育科学センター・片山敬章教授、石田浩司教授、豊田工業大学・齊藤満名誉教授をはじめ諸先生から多くの御指導を賜りました。また、実験に協力いただいた大学院生の塩澤華奈さんには大変お世話になりました。本博士論文の実験の対象者として御協力をいただいた名古屋大学の学生をはじめとする多くの方々に改めて御礼申し上げます。

本博士論文における実験の一部は、文部科学省・科学研究費補助金基盤研究（B）（19H03998）による助成を受けて行われた。

参考文献

- Amann M, Regan MS, Kobitany M, Eldridge MW, Boutellier U, Pegelow DF & Dempsey JA. (2010). Impact of pulmonary system limitations on locomotor muscle fatigue in patients with COPD. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* **299**, 314-324.
- ATS/ERS. (2002). ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine* **166**, 518-624.
- Babcock MA, Pegelow DF, Taha BH & Dempsey JA. (1998). High frequency diaphragmatic fatigue detected with paired stimuli in humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **30**, 506-511.
- Belz GG. (1995). Elastic properties and windkessel function of the human aorta. *Cardiovascular Drugs and Therapy* **9**, 73-83.
- Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R & Safar M. (2002). Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *American Journal of Hypertension* **15**, 1101-1108.
- Bertel O, Bühler FR, Kiowski W & Lütold BE. (1980). Decreased beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure, and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. *Hypertension* **2**, 130-138.
- Best SA, Okada Y, Galbreath MM, Jarvis SS, Bivens TB, Adams-Huet B & Fu Q. (2014). Age and sex differences in muscle sympathetic nerve activity in relation to haemodynamics, blood volume and left ventricular size. *Experimental Physiology* **99**, 839-848.
- Black LF & Hyatt RE. (1969). Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *The American Review of Respiratory Disease* **99**, 696-702.
- Carter JR, Lawrence JE & Klein JC. (2009). Menstrual cycle alters sympathetic neural responses to orthostatic stress in young, eumenorrheic women. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism* **297**, 85-91.

- Casey DP, Padilla J & Joyner MJ. (2012). α -adrenergic vasoconstriction contributes to the age-related increase in conduit artery retrograde and oscillatory shear. *Hypertension* **60**, 1016-1022.
- Cornelissen VA & Smart NA. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of American Heart Association* **2**, 004473.
- Cui J, Blaha C, Moradkhan R, Gray KS & Sinoway LI. (2006). Muscle sympathetic nerve activity responses to dynamic passive muscle stretch in humans. *Journal of Physiology* (London) **576**, 625-634.
- Dempsey JA. (2006). Is the healthy respiratory system (always) built for exercise? *Journal of Physiology* (London) **576**, 339-340.
- Dempsey JA, Amann M, Romer LM & Miller JD. (2008). Respiratory system determinants of peripheral fatigue and endurance performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **40**, 457-461.
- Dempsey JA & Wagner PD. (1999). Exercise-induced arterial hypoxemia. *Journal of Applied Physiology* **87**, 1997-2006.
- Derchak PA, Sheel AW, Morgan BJ & Dempsey JA. (2002). Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *Journal of Applied Physiology* **92**, 1539-1552.
- Doherty CJ, Incognito AV, Notay K, Burns MJ, Slysz JT, Seed JD, Nardone M, Burr JF & Millar PJ. (2018). Muscle sympathetic nerve responses to passive and active one-legged cycling: insights into the contributions of central command. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **314**, 3-10.
- Dominelli PB, Molgat-Seon Y, Bingham D, Swartz PM, Road JD, Foster GE & Sheel AW. (2015a). Dysanapsis and the resistive work of breathing during exercise in healthy men and women. *Journal of Applied Physiology* **119**, 1105-1113.
- Dominelli PB, Render JN, Molgat-Seon Y, Foster GE, Romer LM & Sheel AW. (2015b). Oxygen cost of exercise hyperpnoea is greater in women compared with men. *Journal of Physiology*

- (London) **593**, 1965-1979.
- Ettinger SM, Silber DH, Collins BG, Gray KS, Sutliff G, Whisler SK, McClain JM, Smith MB, Yang QX & Sinoway LI. (1996). Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. *Journal of Applied Physiology* **80**, 245-251.
- Ettinger SM, Silber DH, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Kunselman AR & Sinoway LI. (1998). Effects of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. *Journal of Applied Physiology* **85**, 2075-2081.
- Fadel PJ, Wang Z, Watanabe H, Arbique D, Vongpatanasin W & Thomas GD. (2004). Augmented sympathetic vasoconstriction in exercising forearms of postmenopausal women is reversed by oestrogen therapy. *Journal of physiology (London)* **561**, 893-901.
- Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP & Erzurum SC. (2009). Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **180**, 304-310.
- Fischer G, Tarperi C, George K & Ardigò LP. (2014). An exploratory study of respiratory muscle endurance training in high lesion level paraplegic handbike athletes. *Clinical journal of sport medicine : Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* **24**, 69-75.
- Goldstein DS, Lake CR, Chernow B, Ziegler MG, Coleman MD, Taylor AA, Mitchell JR, Kopin IJ & Keiser HR. (1983). Age-dependence of hypertensive-normotensive differences in plasma norepinephrine. *Hypertension* **5**, 100-104.
- Greaney JL, Schwartz CE, Edwards DG, Fadel PJ & Farquhar WB. (2013). The neural interaction between the arterial baroreflex and muscle metaboreflex is preserved in older men. *Experimental Physiology* **98**, 1422-1431.
- Green DJ. (2009). Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans. *Exercise and Sport Sciences Reviews* **37**, 196-202.
- Green DJ, Spence A, Halliwill JR, Cable NT & Thijssen DH. (2011). Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Experimental Physiology* **96**, 57-70.

- Guenette JA, Romer LM, Querido JS, Chua R, Eves ND, Road JD, McKenzie DC & Sheel AW. (2010). Sex differences in exercise-induced diaphragmatic fatigue in endurance-trained athletes. *Journal of Applied Physiology* **109**, 35-46.
- Guenette JA, Witt JD, McKenzie DC, Road JD & Sheel AW. (2007). Respiratory mechanics during exercise in endurance-trained men and women. *Journal of Physiology (London)* **581**, 1309-1322.
- Hamada H, Kim MK, Iwakura A, Ii M, Thorne T, Qin G, Asai J, Tsutsumi Y, Sekiguchi H, Silver M, Wecker A, Bord E, Zhu Y, Kishore R & Losordo DW. (2006). Estrogen receptors alpha and beta mediate contribution of bone marrow-derived endothelial progenitor cells to functional recovery after myocardial infarction. *Circulation* **114**, 2261-2270.
- Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele GA, Nelson WB & Dempsey JA. (1997). Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology* **82**, 1573-1583.
- Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, Curry TB, Eisenach JH & Joyner MJ. (2009). Sex differences in sympathetic neural-hemodynamic balance: implications for human blood pressure regulation. *Hypertension* **53**, 571-576.
- Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H & Ouchi Y. (1995). Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* **92**, 3431-3435.
- Hirata K, Nagasaka T, Hirai A, Hirashita M, Takahata T & Nunomura T. (1986). Effects of human menstrual cycle on thermoregulatory vasodilation during exercise. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* **54**, 559-565.
- Itoh Y, Katayama K, Iwamoto E, Goto K, Suzuki Y, Ohya T, Takao K & Ishida K. (2016). Blunted blood pressure response during hyperpnoea in endurance runners. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **230**, 22-28.
- Iwamoto E, Katayama K, Oshida Y & Ishida K. (2012). Hypoxia augments oscillatory blood flow in brachial artery during leg cycling. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **44**, 1035-1042.

- Jarvis SS, VanGundy TB, Galbreath MM, Shibata S, Okazaki K, Reelick MF, Levine BD & Fu Q. (2011). Sex differences in the modulation of vasomotor sympathetic outflow during static handgrip exercise in healthy young humans. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **301**, 193-200.
- Johnson BD, Babcock MA, Suman OE & Dempsey JA. (1993). Exercise-induced diaphragmatic fatigue in healthy humans. *Journal of Physiology (London)* **460**, 385-405.
- Johnson BD, Beck KC, Olson LJ, O'Malley KA, Allison TG, Squires RW & Gau GT. (2000). Ventilatory constraints during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* **117**, 321-332.
- Joyner MJ, Wallin BG & Charkoudian N. (2016). Sex differences and blood pressure regulation in humans. *Experimental Physiology* **101**, 349-355.
- Julius S, Amery A, Whitlock LS & Conway J. (1967). Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation* **36**, 222-230.
- Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM & Gordon T. (1976). Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Annals of Internal Medicine* **85**, 447-452.
- Katayama K, Goto K, Ohya T, Iwamoto E, Takao K, Kasai N, Sumi D, Mori H, Ishida K, Shimizu K, Shiozawa K & Suzuki Y. (2019a). Effects of respiratory muscle endurance training in hypoxia on running performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **51**, 1477-1486.
- Katayama K, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Zhang L, Shiozawa K & Sheel AW. (2019b). Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise. *Experimental Physiology* **104**, 180-188.
- Katayama K, Itoh Y, Saito M, Koike T & Ishida K. (2015). Sympathetic vasomotor outflow and blood pressure increase during exercise with expiratory resistance. *Physiological Reports* **3**.
- Katayama K, Iwamoto E, Ishida K, Koike T & Saito M. (2012). Inspiratory muscle fatigue increases sympathetic vasomotor outflow and blood pressure during submaximal exercise. *American*

Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology **302**, 1167-1175.

Katayama K, Smith JR, Goto K, Shimizu K, Saito M, Ishida K, Koike T, Iwase S & Harms CA. (2018). Elevated sympathetic vasomotor outflow in response to increased inspiratory muscle activity during exercise is less in young women compared with men. *Experimental Physiology* **103**, 570-580.

Katayama K, Yamashita S, Ishida K, Iwamoto E, Koike T & Saito M. (2013). Hypoxic effects on sympathetic vasomotor outflow and blood pressure during exercise with inspiratory resistance. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **304**, 374-382.

Lalande S, Sawicki CP, Baker JR & Shoemaker JK. (2014). Effect of age on the hemodynamic and sympathetic responses at the onset of isometric handgrip exercise. *Journal of Applied Physiology* **116**, 222-227.

Lebrun CM, McKenzie DC, Prior JC & Taunton JE. (1995). Effects of menstrual cycle phase on athletic performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **27**, 437-444.

Liu HW, Iwai M, Takeda-Matsubara Y, Wu L, Li JM, Okumura M, Cui TX & Horiuchi M. (2002). Effect of estrogen and AT1 receptor blocker on neointima formation. *Hypertension* **40**, 451-457; discussion 448-450.

Matsuo H, Katayama K, Ishida K, Muramatsu T & Miyamura M. (2003). Effect of menstrual cycle and gender on ventilatory and heart rate responses at the onset of exercise. *European Journal of Applied Physiology* **90**, 100-108.

McCool FD, Benditt JO, Conomos P, Anderson L, Sherman CB & Hoppin FG, Jr. (1997). Variability of diaphragm structure among healthy individuals. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **155**, 1323-1328.

Meyer MR & Barton M. (2009). ERalpha, ERbeta, and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis. *Cardiovascular research* **83**, 605-610.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der

- Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G & Wanger J. (2005). Standardisation of spirometry. *The European Respiratory Journal* **26**, 319-338.
- Minson CT, Halliwill JR, Young TM & Joyner MJ. (2000). Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation* **101**, 862-868.
- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasani RS & Levy D. (2004). Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* **43**, 1239-1245.
- Momen A, Leuenberger UA, Handly B & Sinoway LI. (2004). Effect of aging on renal blood flow velocity during static exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **287**, H735-740.
- Moreau KL, Donato AJ, Tanaka H, Jones PP, Gates PE & Seals DR. (2003). Basal leg blood flow in healthy women is related to age and hormone replacement therapy status. *Journal of Physiology (London)* **547**, 309-316.
- Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L & Somers VK. (2005). Gender-selective interaction between aging, blood pressure, and sympathetic nerve activity. *Hypertension* **45**, 522-525.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (1990). NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the respiratory muscle fatigue workshop group. *The American Review of Respiratory Disease* **142**, 474-480.
- Ng AV, Callister R, Johnson DG & Seals DR. (1993). Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans. *Hypertension* **21**, 498-503.
- Nickenig G, Bäumer AT, Grohè C, Kahlert S, Strehlow K, Rosenkranz S, Stäblein A, Beckers F, Smits JF, Daemen MJ, Vetter H & Böhm M. (1998). Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* **97**, 2197-2201.
- Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO & Ehsani AA.

- (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* **86**, 494-503.
- Padilla J, Young CN, Simmons GH, Deo SH, Newcomer SC, Sullivan JP, Laughlin MH & Fadel PJ. (2010). Increased muscle sympathetic nerve activity acutely alters conduit artery shear rate patterns. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **298**, 1128-1135.
- Rodman JR, Henderson KS, Smith CA & Dempsey JA. (2003). Cardiovascular effects of the respiratory muscle metaboreflexes in dogs: rest and exercise. *Journal of Applied Physiology* **95**, 1159-1169.
- Rubin PC, Scott PJ, McLean K & Reid JL. (1982). Noradrenaline release and clearance in relation to age and blood pressure in man. *European Journal of Clinical Investigation* **12**, 121-125.
- Saito M, Sone R, Ikeda M & Mano T. (1997). Sympathetic outflow to the skeletal muscle in humans increases during prolonged light exercise. *Journal of Applied Physiology* **82**, 1237-1243.
- Seals DR, Taylor JA, Ng AV & Esler MD. (1994). Exercise and aging: autonomic control of the circulation. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **26**, 568-576.
- Shechter A & Boivin DB. (2010). Sleep, hormones, and circadian rhythms throughout the menstrual cycle in healthy women and women with premenstrual dysphoric disorder. *International Journal of Endocrinology* **2010**, 259345.
- Sheel AW, Derchak PA, Morgan BJ, Pegelow DF, Jacques AJ & Dempsey JA. (2001). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. *Journal of Physiology (London)* **537**, 277-289.
- Sheel AW, Derchak PA, Pegelow DF & Dempsey JA. (2002). Threshold effects of respiratory muscle work on limb vascular resistance. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **282**, 1732-1738.
- Sheel AW, Guenette JA, Yuan R, Holy L, Mayo JR, McWilliams AM, Lam S & Coxson HO. (2009). Evidence for dysanapsis using computed tomographic imaging of the airways in older ex-smokers. *Journal of Applied Physiology* **107**, 1622-1628.

- Shenouda N, Priest SE, Rizzuto VI & MacDonald MJ. (2018). Brachial artery endothelial function is stable across a menstrual and oral contraceptive pill cycle but lower in premenopausal women than in age-matched men. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **315**, 366-374.
- Shimizu K, Goto K, Ishida K, Saito M, Akima H & Katayama K. (2018). Blood pressure response during normocapnic hyperpnoea is blunted in young women compared to men. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **247**, 52-56.
- Smith JR, Ade CJ, Broxterman RM, Skutnik BC, Barstow TJ, Wong BJ & Harms CA. (2014a). Influence of exercise intensity on respiratory muscle fatigue and brachial artery blood flow during cycling exercise. *European Journal of Applied Physiology* **114**, 1767-1777.
- Smith JR, Alexander AM, Hammer SM, Didier KD, Kurti SP, Broxterman RM, Barstow TJ & Harms CA. (2017). Cardiovascular consequences of the inspiratory muscle metaboreflex: effects of age and sex. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **312**, 1013-1020.
- Smith JR, Broxterman RM, Hammer SM, Alexander AM, Didier KD, Kurti SP, Barstow TJ & Harms CA. (2016a). Sex differences in the cardiovascular consequences of the inspiratory muscle metaboreflex. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **311**, 574-581.
- Smith JR, Broxterman RM, Hammer SM, Alexander AM, Didier KD, Kurti SP, Barstow TJ & Harms CA. (2016b). Sex differences in the cardiovascular consequences of the inspiratory muscle metaboreflex. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **311**, 574-581.
- Smith JR, Rosenkranz SK & Harms CA. (2014b). Dysanapsis ratio as a predictor for expiratory flow limitation. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **198**, 25-31.
- St Croix CM, Morgan BJ, Wetter TJ & Dempsey JA. (2000). Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex sympathetic activation in humans. *Journal of Physiology (London)* **529**, 493-504.

- Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien ET, Imai Y & Fagard R. (1996). An epidemiological approach to ambulatory blood pressure monitoring: the Belgian Population Study. *Blood Pressure Monitoring* **1**, 13-26.
- Su HW, Yi YC, Wei TY, Chang TC & Cheng CM. (2017). Detection of ovulation, a review of currently available methods. *Bioengineering & Translational Medicine* **2**, 238-246.
- Taylor JA, Hand GA, Johnson DG & Seals DR. (1991). Sympathoadrenal-circulatory regulation during sustained isometric exercise in young and older men. *American Journal of Physiology* **261**, 1061-1069.
- Timmerman KL & Volpi E. (2013). Endothelial function and the regulation of muscle protein anabolism in older adults. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **23**, S44-50.
- Usselman CW, Gimon TI, Nielson CA, Luchyshyn TA, Coverdale NS, Van Uum SH & Shoemaker JK. (2015). Menstrual cycle and sex effects on sympathetic responses to acute chemoreflex stress. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology* **308**, 664-671.
- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC & Lakatta EG. (1993). Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* **88**, 1456-1462.
- Varma TR, Patel RH & Everard DM. (1983). The correlation between LH determination in the urine (Hi-Gonavis) and serum LH, FSH, oestradiol, progesterone, prolactin levels, and vaginal cytology at midcycle. *International Journal of Fertility* **28**, 243-246.
- Verges S, Boutellier U & Spengler CM. (2008). Effect of respiratory muscle endurance training on respiratory sensations, respiratory control and exercise performance: a 15-year experience. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **161**, 16-22.
- Verges S, Lenherr O, Haner AC, Schulz C & Spengler CM. (2007). Increased fatigue resistance of respiratory muscles during exercise after respiratory muscle endurance training. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **292**, 1246-1253.
- Victor RG, Pryor SL, Secher NH & Mitchell JH. (1989). Effects of partial neuromuscular blockade

- on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circulation Research* **65**, 468-476.
- Victor RG, Secher NH, Lyson T & Mitchell JH. (1995). Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circulation Research* **76**, 127-131.
- Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, Arbique D & Victor RG. (2001). Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* **103**, 2903-2908.
- Welch JF, Archiza B, Guenette JA, West CR & Sheel AW. (2018). Sex differences in diaphragmatic fatigue: the cardiovascular response to inspiratory resistance. *Journal of Physiology (London)* **596**, 4017-4032.
- Williams MR, Westerman RA, Kingwell BA, Paige J, Blombery PA, Sudhir K & Komesaroff PA. (2001). Variations in endothelial function and arterial compliance during the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **86**, 5389-5395.
- Yang H, Cooke WH, Reed KS & Carter JR. (2012). Sex differences in hemodynamic and sympathetic neural firing patterns during orthostatic challenge in humans. *Journal of Applied Physiology* **112**, 1744-1751.
- Young JB, Rowe JW, Pallotta JA, Sparrow D & Landsberg L. (1980). Enhanced plasma norepinephrine response to upright posture and oral glucose administration in elderly human subjects. *Metabolism: Clinical and Experimental* **29**, 532-539.
- Zhang Y & Davidge ST. (1999). Effect of estrogen replacement on vasoconstrictor responses in rat mesenteric arteries. *Hypertension* **34**, 1117-1122.