

## 高圧酸素のラット内分泌機能（下垂体・副腎） に与える影響

中田 英浩\* 齊藤 春雄\*\* 太田 幸吉\*\*  
千見寺 勝\*\* 松下 徳良\*\* 樋口 道雄\*\*\*

### 緒 言

高圧酸素療法 (OHP) が副腎重量を増加させることは報告されているが<sup>1)</sup>, そのメカニズムは不明である。本実験は臨的に用いられるのと同程度の加圧が, ラットの内分泌系, とくに副腎にいかなる影響を与えるかを検索せんとするものである。

### 実験対象および方法

**実験 I :** 10週齢のウイスター雄性ラット55匹を5日間実験室の環境に順応させた後, 4群に分け, 以下のごとき操作を行った。第 I 群は無処置群, 第 II 群は30~35%の酸素濃度下における 2ATA 加圧群, 第 III 群は大気下における 2ATA 加圧群。第 IV 群は ACTH0.25mg/kg を 3 日目毎に皮下注射した。OHP は 1 日 90 分間施行した。上記の処置を生後 75 日目より 15 週齢まで施行した。収縮期血圧は tail-pulse pickup method にて測定した。実験最終日にすべてのラットを可及的に無刺激に保ち, 断頭屠殺した。駆幹血の一部は EDTA Na を含有する冷却試験管内に採取し血漿レニン活性 (PRA) を測定した<sup>2)</sup>。血液の 1 部はヘパリンを含有する試験管内に取り血漿コルチコステロン濃度を測定した。なお採血は午後 3 時~5 時の間に行った。両側副腎を切除し, 重量を測定した後 0.4N HClO<sub>4</sub>, 5ml 中にて prechilled 状態でホモジェネートし, アルミナ処置を行ってから組織中のエピ

ネフリン(E), ノルエピネフリン(NE)を HPLC 法にて測定した<sup>4)</sup>。

**実験 II :** 8 週齢のウイスター系雄性ラット 43 匹を実験 I と同様の実験環境に 3 日間置いた後, 以下のごとき実験操作を行った。第 I 群は無処置群, 第 II 群は 30~35% 酸素下, 2 ATA 加圧群。第 III 群は大気下にて 2ATA 加圧を行った。OHP は 1 日 90 分, 生後 58 日目より 15 週齢まで連日行った。実験最終日に <sup>3</sup>H-thymidine 10 $\mu$ Ci を尾静脈より注射し, 2 時間後に断頭屠殺した。トルコ鞍より下垂体を切除し, 重量を測定後, 組織融解液にとかし, counting solution を加えて下垂体に取り込まれた <sup>3</sup>H-thymidine の radioactivity をシンチレーションカウンターにて測定した。

### 成 績

**実験 I :** 収縮期血圧は 4 群ともほとんど同レベルであり, 15 週齢におけるその値は第 I 群で 127 $\pm$ 2mmHg, 第 II 群で 122 $\pm$ 3mmHg, 第 III 群で 131 $\pm$ 3mmHg, 第 IV 群で 130 $\pm$ 2mmHg (各, 平均 $\pm$ 標準誤差) であった。実験 I の操作がラットの体重に与える影響は軽微で 4 群間に有意差はなかった。副腎重量は対照群 (I) では 31 $\pm$ 3mg (平均 $\pm$ 標準誤差) であったが, 高圧酸素群 (II) では対照群より 32.3% 高値 (P<0.05) であり, ACTH 投与群 (IV) では対照群より 87.1% 高値 (P<0.001) であった。Pressure-control 群 (III) は対照群より高値傾向を示したが, 両者間に統計学的有意差はなかった。血漿コルチコステロン濃度は対照群 (I) では 8.0 $\pm$ 1.8 $\mu$ g/dl (平均 $\pm$ 標準誤差) であったが, 高圧酸素群 (II) では I 群より 90% 高く (P<0.05), Pressure-control 群 (III) では I 群より 78.8%

\*富山医科薬科大学医学部泌尿器科

\*\*齊藤労災病院

\*\*\*千葉大学医学部中央手術部

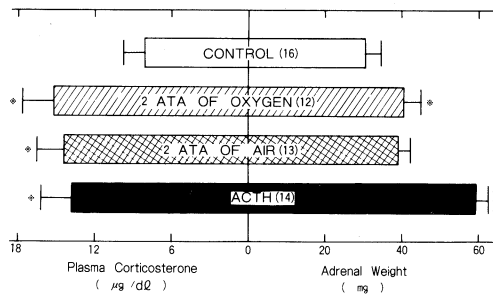


図1 Plasma concentration and adrenal weight of 15-week-old rats treated from 75 days to 15 week of age with OHP or ACTH as described in detail in the text

Vertical bars:  $\pm$ S.E.M.

( ): number of rats.

Significance of differences from control rats(I): \* $p < 0.05$ , \*\*\* $p < 0.001$

001

( $P < 0.05$ )高値であった。ACTH投与群(IV)ではI群に比し72.5%高値( $P < 0.05$ )であった(図1)。

副腎抽出液中のカテコラミンの recovery, 1検体の測定所要時間はすでに報告したごとくである。副腎中のE含有量を $\mu\text{g}$ /両側副腎で示すと第I群は $22 \pm 2$ , 第II群は $38 \pm 3$ , 第III群は $34 \pm 3$ , 第IV群は $26 \pm 4$ (各, 平均 $\pm$ 標準誤差)であり,  $\text{mg/g}$ で示すと第I群は $0.70 \pm 0.08$ , 第II群は $1.26 \pm 0.10$ , 第III群は $1.18 \pm 0.12$ , 第IV群は $0.91 \pm 0.10$ (各, 平均 $\pm$ 標準誤差)であった。すなわちいずれの単位で表示してもII群, III群ともI群に比し有意に(各 $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )高値であった。副腎中のNE含量は $\mu\text{g}$ /両側副腎で示すと第I群は $7 \pm 2$ , 第II群は $14 \pm 2$ , 第III群は $12 \pm 1$ , 第IV群は $7 \pm 1$ (各, 平均 $\pm$ 標準誤差)で, 第II, III群は第I群に比し有意に( $P < 0.05$ )高値であった。 $\text{mg/g}$ で示すと第I群は $0.31 \pm 0.04$ , 第II群は $0.60 \pm 0.04$ , 第III群は $0.90 \pm 0.10$ , 第IV群は $0.32 \pm 0.03$ (各, 平均 $\pm$ 標準誤差)であり, 第II, III群とも第I群より有意に高値を示した(各,  $P < 0.001$ )。

PRAは各群間に有意差はなかった(表1)。

実験II: 15週齢における体重は第I~IV群間に有意差はない, 下垂体重量および下垂体への $^3\text{H}$ -thymidineの取り込みは各群間に有意差はなかった(表2)。

表1 PRA in rats treated with OHP or ACTH

Treatment	PRA( $\text{ng/ml/hr}$ )
I. Control (16)	$1.8 \pm 0.4$
II. 2 ATA of $\text{O}_2$ (12)	$1.6 \pm 0.4$
III. 2 ATA of AIR (13)	$2.0 \pm 0.2$
IV. ACTH (14)	$2.4 \pm 0.4$

( ): Number of rats.  
Mean  $\pm$  S.E.

表2 Rat pituitary glands treated with OHP

Weight & Incorporation of $^3\text{H}$ -thymidine into pituitary gland	Control (16)	2 ATA OF $\text{O}_2$ (15)	2 ATA of air (14)
Pituitary Weight (mg)	$9.6 \pm 0.7$	$9.7 \pm 0.5$	$10.1 \pm 0.3$
Total dpm in pituitary gland	$146 \pm 20$	$148 \pm 50$	$160 \pm 42$

Each value represents mean  $\pm$  S.E.

( ): Number of rats.

## 考 察

この実験から, OHP療法が副腎重量を増加させることが再確認された<sup>1)5)</sup>。その主たる理由は副腎皮質機能の亢進と考えられていたが<sup>1)5)</sup>, 髄質機能も著しく亢進するので, 髄質の関与も考えられる。本実験で見ると, EでもNEでも総含有量よりも $\text{mg/g}$ で示した方が差が大きい。小動物を用いたため皮質と髄質を分けて測定していないので, 皮下肥大の影響がこのような discrepancyを生じた可能性がある。血漿コルチコステロン濃度がOHP処置により著しく高値になったことは, 当ステロイドがラットの生命維持に関与していることから興味深い。ヒトにおいても副腎皮質不全の改善にOHP療法が行われているが<sup>9)</sup>, 本実験はその基礎的根拠の1つとなり得よう。しかしながらPRAはいずれの処置群でも大きな変動はないことから(表1), また血清K値の変化も軽微であることから<sup>9)</sup>, アルドステロン分泌にはOHPはほとんど関与していないことが推測される。OHPはラットの副腎皮質機能を亢進させるが, 重量で見るとACTHには及ばない。またOHP療法は下垂体重量や下垂体への $^3\text{H}$ -thymidineの取り込みに大きな影響を与えないことからACTHを介さぬ副腎皮質への直接刺激作用が

あるかもしれず興味深い。因みに著者らは副腎皮質腺腫によるクッシング症候群患者が、下垂体性クッシングと誤診され、下垂体への放射線治療を受けてしまったため副腎皮質腺腫除去後に副腎皮質不全に陥った症例を経験している。この患者は術後ไฮドロコチゾン療法が必要で ACTH でも無効であったが OHP 療法によりステロイドの離脱が可能となっている<sup>5)</sup>。副腎髓質の OHP による刺激作用の作用機序は全く不明である。副腎カテコラミン含量が上昇するにもかかわらず、血圧に大きな変動をきたさない理由も不明であるが、降圧系、昇圧系にも複雑な影響を与えているにちがいない。

### 結 語

1) 本実験の条件下で 1 日 90 分、2ATA の OHP 処置を 30 日間行くと、副腎重量が増加し、血漿コルチコステロン濃度、副腎 E、NE 含量が増加した。PRA は変化しなかった。

2) 1) と同様の条件下で OHP 療法を 30 日間施行するも、下垂体への影響は少なかった。

3) 以上の成績より 2ATA の OHP 処置がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系には影響を与えず、他の副腎皮質機能および髓質機能を亢進させることがラットにおいて推測された。

### 【参 考 文 献】

- 1) Saito, H., Ota, K., Saegusa, T., Chikenji, M., Nakada, T., Hattori, Y., and Tateno, Y.: Increased adrenocortical function in man and rat following hyperbaric oxygen treatment. Proc. 6th Int. Cong. Hyperbaric Med, Aberdeen Univ. Press (ed. G. Smith), pp.159-163, 1979
- 2) Katz, F.H. and Smith, J. A.: Radioimmunoassay of angiotensin I: Comparison of two renin activity methods and use for other measurements of the renin system. Clin. Chem., 18: 528-533, 1972
- 3) Takahashi, K., Hanada, K., Kobayashi, K., Hayafuji, C., Otani, S. and Takahashi, Y.: Development of the circadian adrenocortical rhythm in rats: studies by determination of 24- or 48- hour patterns of blood corticosterone levels in individual pups. Endoct. 104: 954-961, 1979
- 4) Maruyama, Y., Oshima, T. and Nakajima, E.: Simultaneous determination of catechol amines in rat brain by reversed-phase liquid chromatography with electrochemical detection. Life Sci., 26: 1115-1120, 1980
- 5) Nakada, T., Tateno, Y., Hattori, Y., Momose, G., Saito, H., Ota, K. and Saegusa, T.: On release from steroid-dependency by hyperbaric oxygenation. Chiba Med. J., 50: 363-371, 1974