

## ● 総 説

## 飽和潜水時の利尿現象

松井信夫\* 宮本法博\*

ヒトにおいて、高圧環境が利尿を起し、この利尿が夜間に最も著しいことが知られているが、その調節機序はまだ明らかでない。我々は、21気圧の飽和潜水に際し、水・電解質代謝調節ホルモンの変化を検討した。5名の男子を対象とし、1日3分割尿(第I尿:6:00~14:00, 第II尿:14:00~22:00, 第III尿:22:00~8:00)を採取した。高圧期には、尿量が増加し、その増加は特に第III尿において顕著であった。尿浸透圧は低下したが、これは第I尿で顕著であった。尿水Na排泄量は主として第III尿で増加した。尿中ADHは第I, II尿で減少した。尿中ANPは第III尿でのみ増加し、この増加は尿量及び尿中Na排泄量と正の相関を示した。以上、高圧利尿がADH分泌の低下とANP分泌の増加に、高圧夜尿がANP分泌の増加に起因することが示唆された。

キーワード: 高圧利尿, 高圧夜尿, 尿中Na排泄量, ADH, ANP

## Diuresis of saturation dive

Nobuo Matsui\*, and Norihiro Miyamoto

\*The Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Hyperbaria is known to cause diuresis in man, and the diuresis is most prominent at night. Despite extensive studies, its regulatory mechanism has not been known. We studied changes in water- and electrolyte-regulating hormones including ANP in saturation dive to 21 ATA. Five male adults were the subjects. Three 8-hr urine (I: 6.00-14.00, II: 14.00-20.00, III: 20.00-6.00) were collected. At high pressure, urine volume increased, especially in III. Urine osmolality decreased particularly in I. Urinary Na excretion increased mainly in III. Urinary ADH decreased in I and II. Urinary ANP increased only in III. The increase positively correlated with increases in both urine volume and Na excretion. The results suggest that hyperbaric diuresis may be induced by both decreased ADH and increased ANP, nocturnal diuresis by increased ANP.

## はじめに

ヒトを高気圧環境に暴露すると、利尿の起る

ことが観察されてきた<sup>1)</sup>。高圧環境の最も重要な医学的問題は減圧症の予防・治療で、利尿による体液の減少が血液濃縮を通じて減圧症の発症に関与する可能性があるため、利尿の成因に大きな関心が持たれてきた。この利尿は、ガス密度が高いことによる不感蒸泄の減少<sup>2)</sup>や、ヘリウムの熱伝導性の高いことによる寒冷刺激<sup>3)</sup>が引き起こす末梢血管の収縮等の結果、中心部への静脈還流が増加し、抗利尿ホルモン(ADH)分泌が抑制されることがその有力な原因の一つと示唆されて来た<sup>4)</sup>。しかし、NakayamaらはSea Dragon IVの31気圧暴露の実験で、分割尿での高圧利尿の精細な検討から、高圧利尿の主体が夜間尿量の増加即ち、高圧夜尿であること、昼間尿の増加は水利尿が主であるのに反し、夜間尿量の増加には水利尿と共に浸透圧利尿の要素が加味されていること<sup>5)</sup>を明らかにした。それ故、高圧利尿の背景には、ADHの抑制以外にも浸透圧利尿を促進する因子の関与が推定されたが、これまでそれを裏付ける報告はみられない。1981年de Boldらは、ラットの心房から強力なナトリウム利尿促進因子を抽出し<sup>6)</sup>、これは心房性ナトリウム利尿ポリペプチド(ANP)と名付けられた。我々は、高圧下の夜間利尿にナトリウム利尿の関与があることと本ホルモンの作用の関連から、このホルモンが高圧利尿に係わる可能性を考慮して高圧利尿の因子の解析

\*名古屋大学環境医学研究所

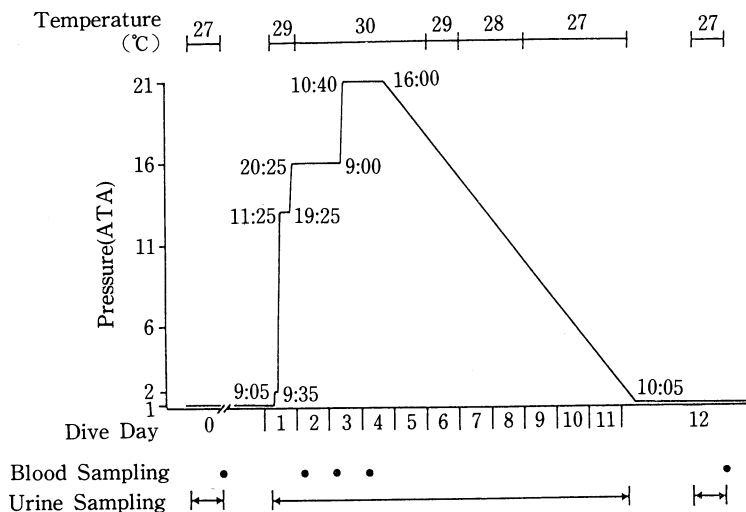


Fig. 1 加圧減圧のプロトコール

を行い、高圧利尿に ADH の分泌抑制と ANP の分泌増加が関与する可能性が高いことを示唆する成績を得たので紹介する。

## 方 法

22~37歳の健常男子5名を被検者として、実験タンク内で高圧曝露を行った。加圧、減圧のプロトコールを Fig.1 に示す。第1日の9時5分に加圧を開始したが、2気圧までは、空気加圧とし、以後はヘリウム混合ガスを用いた。同日20時25分16気圧に到達後保圧、更に第3日9時から10時40分間に21気圧まで加圧後、第4日16時まで保圧した。減圧は第4日から第12日までかけて行った。コントロール日は、加圧前後に各1日設けた。水分摂取の制限は行わなかった。実験タンク内の温度は27~30℃に、湿度は60~70%に保った。ヘリウム混合ガスの組成は、 $pO_2$ :0.42~0.43ATA (Atmospheric absolute),  $pN_2$  0.40~1.60 ATA で、残りがヘリウムであった。採血は前後の両コントロール日と、加圧第2, 3, 4日の午前6時覚醒時に臥位で行った。尿は両コントロール日と、加圧開始から減圧終了まで連日3分割採取し、6時~14時を第I尿、14時~22時を第II尿、22時~翌朝6時を第III尿とし、この第III尿を夜間尿とした。

統計処理には、Paired t-test を用いた。尚、尿

については1名の被験者でサンプル採取に不備があったため、残りの4名について検討した。

## 結 果

### 1. 尿量

高圧負荷により、一日の尿量は著しく増加し、最高前値の約2倍に達したが、減圧後は加圧前の量に戻った。これを3分割尿でみると、高圧期にはいずれの分割尿でも増加したが、昼間尿である第I及び第II尿ではその傾向は弱かった。しかし、夜間尿である第III尿では増加は顕著で、圧の高い時期には前値の3倍から4倍にも達したばかりでなく、コントロール期とは逆に昼間の各尿量をも上回った(Fig.2)。即ち、今回の実験でも、夜間尿の増加を主体とする典型的な高圧利尿が観察された。

### 2. 血清総蛋白濃度、ヘマトクリット

血清総蛋白濃度及びヘマトクリットは高圧期に上昇し、頂値はいずれも21気圧の時であった。このことと上述の夜間尿の増加とを併せて考えると、高圧負荷により早期覚醒時に循環血漿量が減少していたものと考えられる。

### 3. 尿浸透圧、尿中ナトリウム排泄量

尿浸透圧は高圧期に有意に低下した。この傾向は第I尿で最も顕著で、第III尿がそれに次いだ。

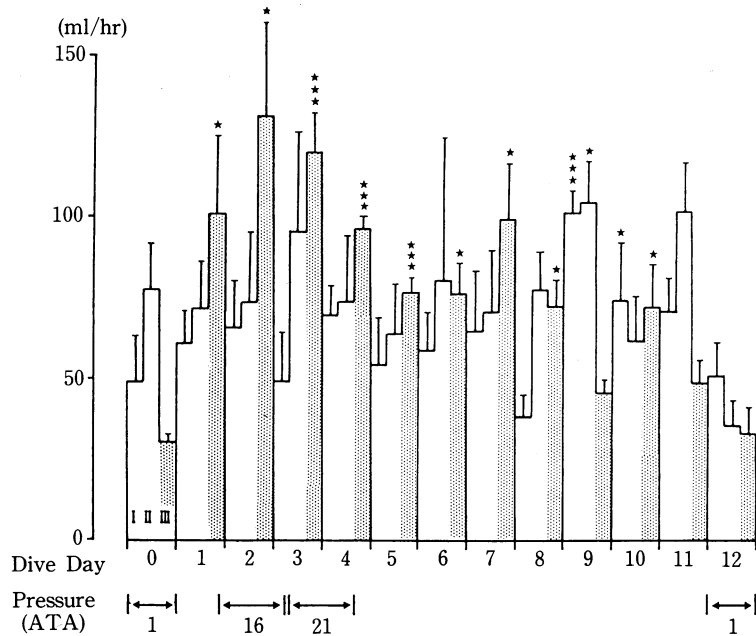


Fig. 2 3分割尿量の加圧による変化

尿中 Na 排泄量は、一日量では高圧負荷の初期に有意に増加した。3分割尿での Na 排泄量は、第III尿でのみ著しく増加しており、最高前値の2倍以上に達した。また、夜間尿ではナトリウム以外に、クロール、無機磷、尿素窒素、尿酸などの排泄も増加していた。

以上の結果より高圧利尿の性質を見ると、尿浸透圧の変動に示されるように、全体としては水利尿を主体とするものであり、その傾向は昼間尿でより強かった。一方、夜間尿では、ナトリウムをはじめ、種々の浸透圧物質の排泄が増加していることから、浸透圧利尿の要素も加わっていると考えられた。

#### 4. 血中ホルモン濃度

水利尿に重要な役割を担う ADH は、高圧期に一貫して抑制された。一方、利尿及びナトリウム利尿作用を有する ANP は、高圧負荷によって有意に上昇した (Fig.3)。血漿レニン活性及びアルドステロン濃度は、高圧期に有意に低下したが、血清コルチゾール濃度には経過中有意な変化がなかった。

#### 5. 尿中ホルモン排泄量

尿中 ADH は、一日量では高圧期に減少傾向が見られた。3分割尿では、第I尿及び第II尿で減少傾向が見られたが、その傾向は第I尿でより強かった。この ADH の変動は尿量及び尿浸透圧の変動とよく対応し、ADH の減少の大きい第I尿で最も浸透圧の低下が著しかった。一方尿中 ANP は、一日量では有意の変動が見られなかった。3分割尿では、昼間尿で寧ろ減少傾向さえ見られたのに対し、第III尿では増加が見られた。この事は夜間尿の尿量増加、ナトリウム排泄量の増加に符合するものと考えられた。尿中アルドステロン排泄量は、一日尿では高圧期に減少する傾向が見られたが、分割尿では昼間尿での減少が強く、夜間尿では変化がなかった。尿中 17-Hydroxycorticosteroids (17-OHCS) 排泄量は、一日尿では高圧期には変化がなく、実験の最後に有意な増加を示した。分割尿で見ると、高圧期に第I尿で減少、第III尿で増加が見られ、実験終了時には第I尿で有意な増加が認められた。

#### 考 察

今回の実験の特徴は、8時間毎の一日3分割尿

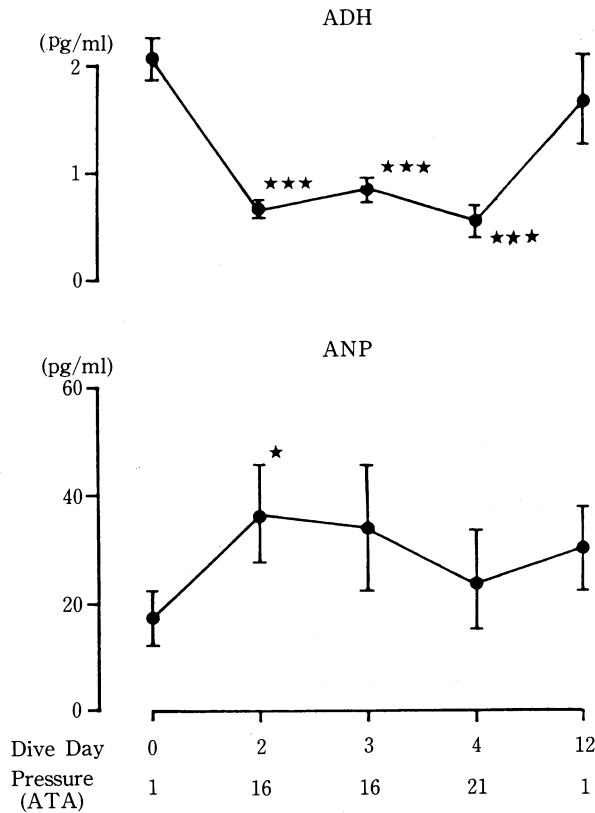


Fig. 3 血漿 ADH, ANP 濃度の加圧による変化

を実験の全期間採取し、その全ての試料で尿量、ホルモン、電解質等について、詳細な検討を行ったことと、その検討に ANP を加えたことである。

ADH は脳下垂体後葉から分泌されるホルモンで、循環血漿量の減少や血漿浸透圧の上昇に際してその分泌が亢進し、腎での水の再吸収を促進して尿量を減少させる。逆の条件下では分泌が低下し、尿量が増加する。即ち、水利尿を調整する主なホルモンである。従来の報告<sup>4)</sup>と同様今回の実験でも ADH の分泌は高圧期に抑制されており、3 分割で見た尿中排泄の変動からその抑制が昼間に強く起こっていることが明らかであった。一方、尿浸透圧も第 I 尿で著しく低下しており、第 I 尿を中心とした昼間尿量の増加に、ADH の分泌低下が関与していることが推察された。

ANP は心房から分泌されるホルモンで、循環血漿量が増加して心房筋に張力が加わるような条

件下で分泌が亢進する。その作用は、腎に働いて水利尿およびナトリウム利尿を引き起こすことにある。本実験では、尿中 ANP 排泄は高圧下で夜間のみ増加しており、これと並行して夜間の尿量および尿中ナトリウム排泄の増加も認められた。

Fig.4 に第 III 尿の尿量、尿中 Na 排泄量、尿中 ANP 排泄量の変動を示す。3 者の変動パターンが極めて類似していることが明らかである。この夜間尿における ANP 排泄量と尿量またはナトリウム排泄量との相関を検討すると、ANP 排泄量と尿量との間には、 $r = 0.62$ ,  $p < 0.025$  の、ANP 排泄量とナトリウム排泄量の間には、 $r = 0.76$ ,  $p < 0.005$  の、いずれも有意な正の相関が認められ、高圧下の ANP 分泌亢進が夜間利尿の成立に関与していることが、強く示唆された。

副腎皮質から分泌され、ナトリウムの再吸収、カリウムと水素イオンの排泄を促進するアルドス

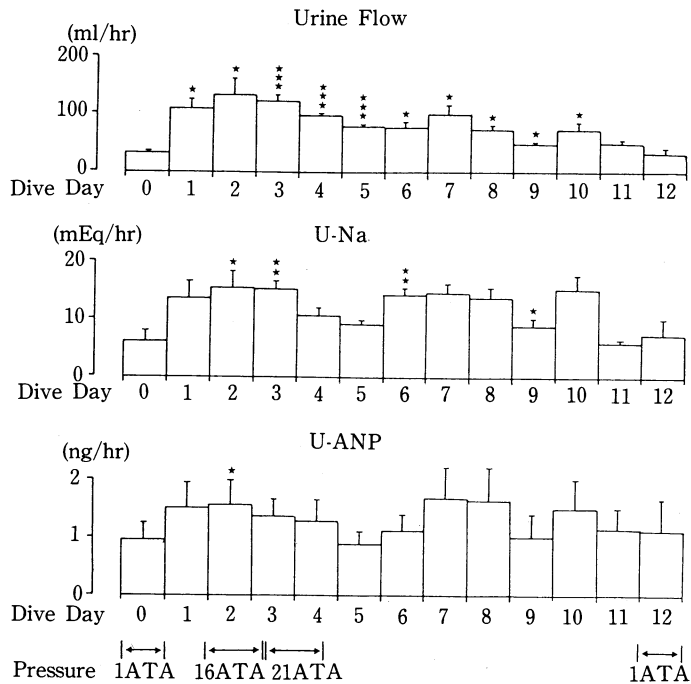


Fig. 4 第三尿(夜間尿)の尿量, Na 排泄量, ANP 排泄量の経日的変化

テロンの分泌は、主としてレニン・アンジオテンシン系の調節を受けるが、副腎皮質刺激ホルモンや血清カリウム濃度の上昇もその分泌を促進する。レニンの分泌は腎血流の減少により促進されるし、交感神経系の賦活によっても促進される。本実験では高圧期に血漿レニン活性の低下、アルドステロン濃度の低下、尿中アルドステロン排泄量の低下が見られ、高圧期にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制が起こっていたことが推定された。アルドステロン分泌の低下は、尿中ナトリウム排泄量の増加をもたらすので、夜間の浸透圧利尿に寄与し得る。しかし尿中アルドステロン排泄量は昼間尿のみで減少し、夜間尿は不変であった。それ故本実験で見られた第三尿のナトリウム利尿にアルドステロンの関与は少なかったものと思われる。

以上、3種類の主要な水・電解質代謝の調節ホルモンの変動、即ちADHの抑制、ANPの分泌増加及びレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系ホルモンの抑制は、模擬無重力実験に用いられるHead-out water immersionや6°Head-

down tiltの場合にも認められる<sup>7)8)</sup>。その機序は下肢から頭方向及び血管外から血管内への体液の移動により静脈還流が増し、胸腔内血液量が増大するためと考えられ、結果として著しい利尿が起こる。同様なホルモンの変動と利尿が高圧ヘリウム環境下で認められることは、高圧ヘリウム環境下でも類似の機序により、利尿が引き起こされる可能性を示唆する。高圧利尿の環境要因としてこれまで種々の因子が挙げられて来た。その因子としてHong等<sup>2)</sup>は、高いガス密度を挙げ、それが不感蒸泄を減少させることにより尿量を増加させると報告している。不感蒸泄の減少量と尿の増加量が大体一致することはこの考えを支持する有力な根拠を提供する。しかし、早朝の採血で、ヘマトクリットや血清総蛋白濃度が上昇しており、少なくとも早朝には血漿量の減少下に上述の様なホルモン変動があることは不感蒸泄の減少のみでは利尿の説明が出来ないことを示す。その理由は、不感蒸泄の減少で体液量が増加することが利尿の原因であるならば、ヘマトクリットや血清蛋白濃度はむしろ低下する筈だからである。即ち、不感蒸

## Possible Mechanism of Hyperbaric Diuresis

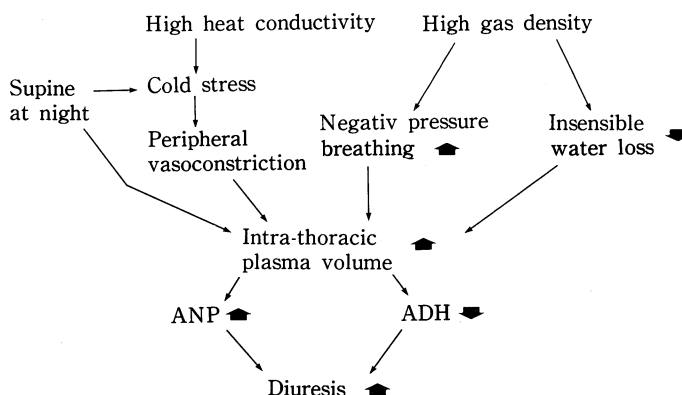


Fig. 5 高圧利尿（特に高圧夜尿）の機序

泄の減少の他にも、体液量の減少と同時に胸腔内血液量の増大を起こす機序が考えられねばならない。ヘリウムの高い熱伝導性のため、高圧ヘリウム環境下では僅かな温度の低下が寒冷刺激を誘発するし、また夜間の身体活動低下は熱産生を低下させて寒冷への感受性を増し、その結果末梢血管が収縮して静脈還流を増大させる。また高いガス密度は呼吸抵抗を高め、陰圧呼吸を増大させて静脈環流を増す<sup>9)</sup>。更に、夜間の体位即ち臥位も静脈還流増大の重要な因子になる<sup>7)</sup>。これらの要因はいずれも静脈還流を増大し、ADHの分泌抑制、ANPの分泌促進、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制を介して利尿を促進し、全体の体液量を減少させる。

高圧環境下ではこれらの条件が複雑に絡み合っ、昼間のADH分泌抑制と夜間のANP分泌亢進が引き起こされていると思われるが、ADH分泌が昼間のみ抑制され、ANP分泌が夜間のみ亢進する機序の解明は、今後の検討を待たねばならない。いずれにしても今回の実験で初めて、今まで不明であった高圧下の夜間利尿の成立機序に、ANPの関与していることを示唆する成績を得た。

本実験において、高圧期に血清アルドステロンが低下し、尿中アルドステロン排泄量も減少し、胸腔内血液量の増大に伴うレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制が示唆されたが、

我々の関与した従来の多くの高圧実験ではアルドステロン分泌は亢進する成績が得られて来た<sup>4)5)10)</sup>。その理由は明確でないが、今回の実験での $pO_2: 0.42$ と従来の実験での $pO_2: 0.3-0.35$ の差が影響しているかもしれない。一方、アルドステロンの分泌には、レニン・アンジオテンシン系と共に副腎皮質刺激ホルモンや $K^+$ の濃度も促進的に作用するため、静脈還流の増大によるレニンの分泌抑制の効果が他の因子により覆い隠される可能性がある。我々は低圧・低酸素暴露時のアルドステロン分泌亢進にレニンが関与せず、副腎皮質刺激ホルモンが調節因子として関与することを報告した<sup>11)</sup>。従来の実験で認められた如く、高圧環境下では副腎皮質ホルモンの増加傾向や血清 $K^+$ 濃度の上昇が見られることがあるので、アルドステロン分泌にはそれら種々の因子の関与により、実験間の差が起こるかもしれない。

現在我々の考えている高圧利尿特に高圧夜尿の機序をFig.5に示す。

## 【参 考 文 献】

- 1) Hong SK. Body fluid balance during saturation diving. In: Hong SK, ed. International symposium on Man in the sea. Bethesda: Undersea Medical Society, 1975; 127-43
- 2) Hong SK, Claybaugh JR, Frattari V, Johnson R, Kurata F, Matsuda M, McDonaugh AA, Paganelli CV, Smith RM, Webb P. Hana

- Kai II : a 17-day dry saturation dive at 18.6 ATA. III. Body fluid balance. *Undersea Biomed Res* 1977; 4: 247-65
- 3) Bennett PB, Gray SP. Changes in human urine and blood chemistry during a simulated oxygen-helium dive to 1,500 feet. *Aerospace Med* 1971; 44: 850-4
  - 4) Claybaugh JR, Matsui N, Hong SK, Park YS, Nakayama H, Matsuda M. Seadragon VI: a 7-day dry saturation dive at 31 ATA. III. Alterations in basal and circadian endocrinology. *Undersea Biomed Res* 1987; 14: 401-11
  - 5) Nakayama H, Hong SK, Claybaugh JR, Matsui N, Park YS, Ohta Y, Shiraki K, Matsuda M. Energy and body fluid balance during a 14-day dry saturation dive at 31 ATA (SEADRAGON IV). In: Bachrach AJ, Matzen M, eds. *Underwater physiology VII*. Bethesda: Undersea Medical Society, 1981; 541-54
  - 6) De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94
  - 7) Murata Y, Miyamoto N, Inoue I, Tamura Y, Seo H, Matsui N. Changes of water-and electrolyte-regulating hormones in blood and urine by the postural change (standing—6 degree head-down tilt—standing). *Environ Med* 1988; 32: 21-9
  - 8) Inoue I, Murata Y, Miyamoto N, Kambe F, Niwa Y, Ohmori S, Tamura Y, Seo H, Matsui N. Water and electrolyte metabolism under head-out water immersion in man. *Environ Med* 1989; 33: 19-26.
  - 9) Wright WB, Fisher AB, Hendricks PL, Brody JS, Lambertsen CJ. Pulmonary function studies during a 14-day continuous exposure to 5.2% O<sub>2</sub> in N<sub>2</sub> at pressure equivalent to 100 FSU (4 ata). *Aerospace Med* 1973; 44: 837-43 837-43
  - 10) Hatano T, Tamura Y, Okazaki S, Seo H, Ogawa K, Kanda K, Sueda K, Yamamoto M, Suganuma N, Matsui N, Takeuchi H, Seki K. Fluid-electrolyte metabolism and associated hormone responses to a saturation dive at 4 ATA in man (SM-II). *Environ Med* 1984; 28: 1-12
  - 11) Okazaki S, Tamura Y, Hatano T, Matsui N. Hormonal disturbances of fluid-electrolyte metabolism under altitude exposure in man. *Aviat Space Environ Med* 1984; 55: 200-5