

●原 著

高分圧酸素が赤血球産生能に及ぼす影響について

中林和彦* 橋本昭夫* 水上浩明**
大岩弘典*

300mを越える2回の飽和潜水に於いて、高分圧酸素がダイバーの赤血球産生能に及ぼす影響について検討した。

暴露酸素分圧は、加圧、滞底時ともに0.42ATAであり、減圧中は、0.5ATAとした。RBC, Ht, Hbは、加圧と同時に増加し、減圧終了直前に事前コントロールより低下した。飽和潜水中継続して、MCV, MCHが低下した。網赤血球は、飽和潜水開始から低下を続けた。エリスロポエチン(EPO)は暴露開始から低下し、約1週間後に増加傾向を示した。減圧終了後に網赤血球、EPO共に約1.6倍に増加した。フェリチンは、暴露約1週間後に、事前コントロール値の2.6倍に増加した。

飽和潜水における酸素分圧0.42~0.5ATAでは、EPOの分泌量が減少し、赤血球産生能は抑制されていると考えられた。

キーワード：飽和潜水，高分圧酸素，赤血球産生能，エリスロポエチン，網赤血球

The effect of high oxygen partial pressure on red blood cell production

Kazuhiko Nakabayashi*, Hiroaki Mizukami**, Akio Hashimoto*, Hiromiti Ohiwa*

* JMSDF Undersea Medical Center

** Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

The effect of high oxygen partial pressure on red blood cell production rate in divers was evaluated in two saturation diving simulations which were deeper than 300m. Oxygen partial pressure was 0.42 ATA during compression period and at the bottom, and 0.5 ATA during decompression period. RBC, Ht, and Hb increased at the onset of compression, and decreased to less than pre-dive control levels just before termination of decompression phase. Throughout the dives, MCV and MCH decreased. Reticulocyte and Erythropoietin(EPO) began to decrease at the onset of compression, then EPO tended to

increase 7 days after the beginning of the dives. After the dives, both reticulocyte and EPO increased about 1.6 times of pre-dive control values.

Ferritin increased up to 2.6 times of pre-dive control. During the exposure of $PO_2=0.42$ to 0.5 ATA in saturation dives, RBC production rate is thought to be inhibited by decreased EPO excretion.

Keywords : _____
saturation diving
hyperbaric oxygen
red blood production
erythropoietin
reticulocyte

目 的

近年、各国で様々な深度及び減圧スピードの飽和潜水が行われてきた。海底資源開発の手段として発達してきた飽和潜水は、長時間の海底作業を可能とし、作業潜水が何回あろうとも、長時間の

*海上自衛隊潜水医学実験隊

**防衛医科大学校

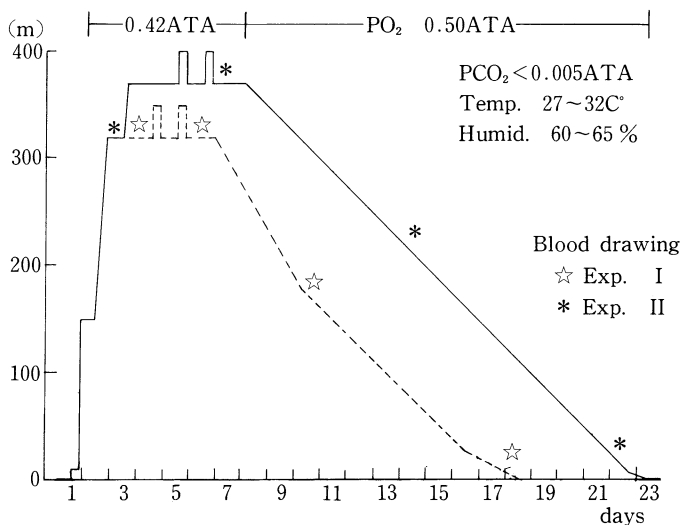


図1 飽和潜水スケジュールと環境条件

減圧過程を一回にできる、潜水効率の高い潜水方法である。飽和潜水は、高圧ヘリウム酸素環境であり、ダイバーに様々な影響を及ぼすことが知られている。加圧あるいは滞底中におけるダイバーの赤血球数については、ほとんどの研究で増加していると報告されており、体液バランスの影響が考えられている¹⁾²⁾。しかし、飽和潜水後には多くの文献^{3)~6)}で減少となり、滞底時の血液濃縮だけでは、事後の減少の説明がつかず、赤血球動態、特に赤血球産生能を考慮しなければならない。

赤血球産生能に関与する因子の一つであるエリスロポエチンと、酸素分圧との関係は広く知られている⁷⁾。飽和潜水では、ガス密度が高くなることから、Chouteau hypoxia⁸⁾が懸念され、酸素分圧を高くする傾向がある。また減圧時のヘリウムガスの洗いだし効果を高めるために、より高い酸素分圧を設定することが多く、現在は0.42~0.5 ATAにもなっている。よって飽和潜水では、比較的高分圧酸素に長期間(20~30日間)にわたり暴露されることから、エリスロポエチンの分泌、赤血球産生能の変動が予想される。そこで、潜水医学実験隊で行われた2回の(320mおよび370m)飽和潜水において、酸素分圧とエリスロポエチン分泌に関して検討を行った。

方 法

320mと370m飽和潜水のスケジュールを図1に示す。加圧は、深度10mまで空気で行い酸素分圧を0.42ATAとし、その後純ヘリウムにより加圧した。加圧速度は、150mまで1 m/分、320mまで0.5m/分、370mまで0.25m/分で加圧した。滞底中は、それぞれ2回のエクスカージョン潜水(作業潜水)を行った。酸素分圧は、エクスカージョン潜水時を除き、0.42~0.43ATAに制御した。

320mにおける減圧は、英国海軍減圧表を用い階段式減圧法を11.5日間かけて行った。370mでは、Duke-GKSSの減圧法(Vann⁹⁾)を用いて15.4日を費やした。2回の飽和潜水共に減圧時の酸素分圧を、0.495~0.5ATAとした。その他の環境条件は、図1に示したとおりである。

被験者は各潜水員5名で、合計10名であった。採血日は、以下のとおり。大気圧での事前コントロール(Pre)として320m潜水は加圧4日前、370m潜水では加圧日の朝に行った。その他、320m潜水では、飽和深度である実験4日目(滞底1)、6日目(滞底2)、減圧中に180mの10日目(減圧1)、6mの18日目(減圧2)に行った。370m潜水では、加圧途中(320m)の3日目(滞底1)、飽和深

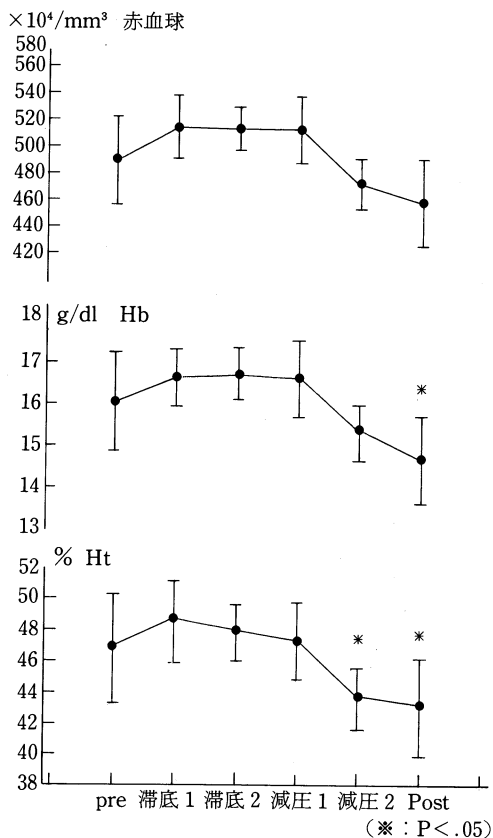


図2 赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの変動

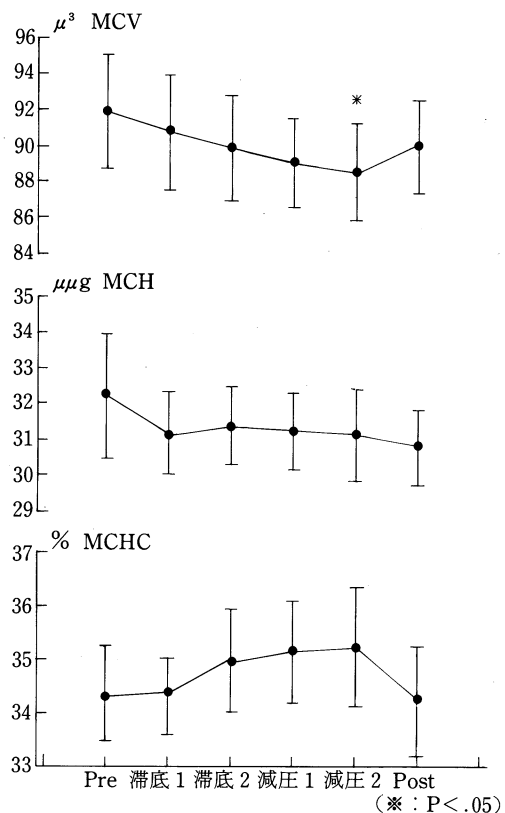


図3 MCV、MCH、MCHCの変動

度である実験7日目(滞底2), 減圧中に220mの14日目(減圧1), 20mの22日目(減圧2)に行った。さらに事後コントロール測定として, 2回の潜水ともに減圧終了後5日後に(Post)に行った。

測定項目のうち赤血球数(RBC), 血小板数(PLT), ヘモグロビン(Hb), ヘマトクリット(Ht), は, 全自動血球計算機(東亜医用電子:E-4000)により測定した。網赤血球数(RC)は, 赤血球2000個をカウントし, 1000個あたりの比を求めた。血清鉄は, Bathophenanthroline法により測定した。血漿中のerythropoietin(EPO)およびフェリチンは, (株)シオノギバイオメディカルラボラトリーズにて, radioimmunoassayにより測定した。

血清鉄及びフェリチンは, 370m潜水でのみ測定を行い, 被験者は5名であった。

検定には, student t-testを用いた。

結 果

RBC, Hb, Htの平均と標準偏差を図2に示す。加圧と同時にRBCは, 事前コントロール値と比較して上昇傾向(105%)を示し, 減圧直前まで変化がなかった。減圧終了直前の減圧2において低下した。Hbは, 同様に変化(104%)を示し, Postにおいて有意な低下(P<0.05)となった。Htは, 滞底1, 2および減圧1において上昇傾向が認められたが, その後, 減圧2およびPostでは, Preより低下(P<0.05)した。

平均赤血球指数であるMCV, MCH, MCHCの変動を図3に示す。MCVは, 滞底1から減少を始め, 減圧終了までこの傾向は続いていた。減圧2は有意な減少(P<0.05)であった。減圧終了後5日目であるPostでは, 回復傾向を示した。MCHは, 有意差はないもののMCVと同様の減少傾向

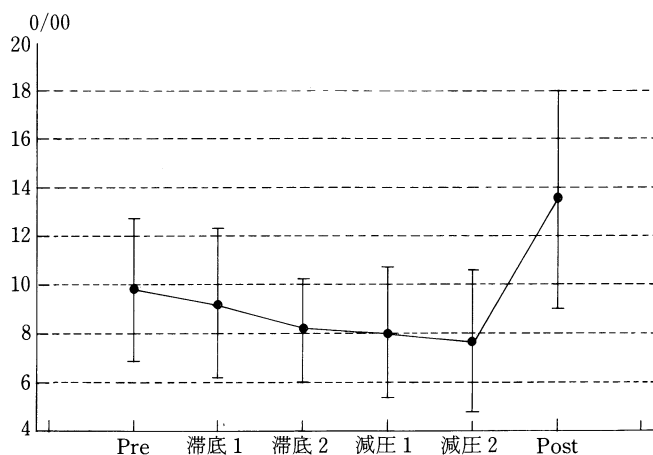


図4 網赤血球の変動

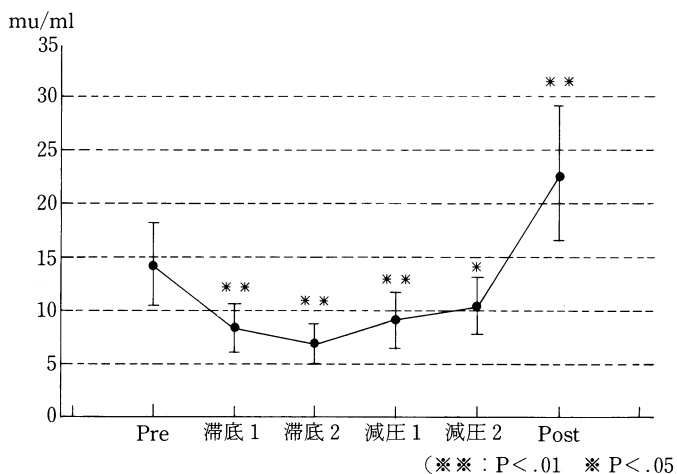


図5 エリスロポエチンの変動

を示した。しかし減圧終了後も回復していなかった。MCHCは、有意差はないが滞底1から増加傾向を示し、Postで低下したMCVとは逆の結果となった。

網赤血球数は滞底1から減少が認められ、この減少傾向は統計的有意差はないものの、全被験者に認められ、減圧終了まで続いた。しかし、Postでは、Preの約1.4倍に増加していた(図4)。

EPOの変動を図5に示した。加圧から約60時間(滞底1)で、すでにPreの58%に、さらに滞底

2で、最低の47%に減少($P < 0.01$)した。その後上昇傾向を示すものの、Preの数値まで回復しなかった。Post(減圧終了後5日目)には、Preの約1.6倍に増加($P < 0.01$)した。

血清鉄とフェリチンの変動を、図6に示した。血清鉄は、滞底1でいったん減少($P < 0.05$)の後、減圧1で増加した。しかし、減圧2から再び減少し、Postで大幅な低下($P < .05$)を認めた。フェリチンは、滞底1から増加し続け、減圧1には正常値をはるかに越え、Preの約2.6倍($P < 0.01$)

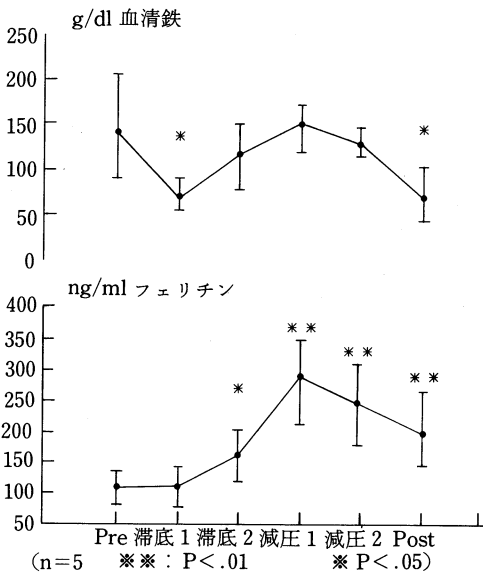


図6 血清鉄とフェリチンの変動

にもなった。減圧2にわずかに低下したものの、PostにおいてもPreの約2倍 (P<0.01) となった。

考 察

飽和潜水においては、赤血球増減を判定する上で重要な全身の赤血球量や血漿量を測定することが困難である。そのため赤血球産生能の変化から、赤血球増減を考察することにした。

滞底中に見られた赤血球数, Hb, そしてHtの上昇は、多くの飽和潜水で報告されており、Hong¹⁰⁾らは、体液バランスの変動から利尿が高まり、血液濃縮が起きたためとしている。我々の飽和潜水開始から1週間は、一日尿量が気圧コントロールの約2倍にもなり、総蛋白の上昇も認められることから、飽和潜水初期に血液濃縮が考えられた。そのため赤血球数やHbなど濃度指標は、血液濃縮の問題により、全身の状態を考察するのは難しい。しかし、平均赤血球指数(MCV, MCH, MCHC)は濃度に関係なく、赤血球産生能を考慮する上で重要な指数となる。滞底1から始まるMCV, MCHの低下は赤血球の小球化を示している。MCHCは滞底、減圧を通して上昇傾向であったが、高色素性血球の産生があったのではなく、

単にHtが低下し、小球性の赤血球が相対的に増加したためと考えるべきである。

Thompson¹¹⁾らは、赤血球の老齢化に関する酵素である赤血球中のGOTから、赤血球の老齢化が進むにつれて、容積が減少すると報告している。同様の結果を今西¹²⁾らも示している。このことからMCVの低下は、老齢化した赤血球の相対的な増加と若い細胞の減少を示していると思われる。

高分圧酸素とEPO分泌の関係については、多くの研究がある。Jacey¹³⁾らは、ラットを空気2.5ATA(大気圧換算でO₂51%, Co₂0.42%)に慢性暴露した際、赤血球容積(red cell mass)の減少が認められ、これはhyperoxiaの慢性暴露の結果と一致するとし、その他の文献も、O₂分圧により調整されている結果を得ている(Richardson¹⁴⁾, Nekas¹⁵⁾, Linman¹⁶⁾)。またJaskunas¹⁷⁾らは、O₂100%, 380mmHgにおいて、bioassayにより、EPOの活性抑制でなく産生抑制であることを示した。これらのことから、EPO産生は主として、酸素分圧によって制御されることは明らかであり、滞底1からEPOが減少しているのは、0.42ATA酸素分圧により分泌抑制され、これによる赤血球産生能抑制が、網赤血球減少、MCV低下として表われていると考えられる。

赤血球産生能の変化について、網赤血球とEPO

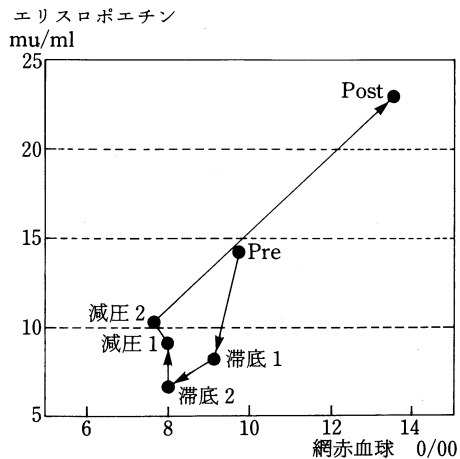


図7 エリスロポエチンと網赤血球の関係

の関係として図7に示した。高分圧酸素によるEPOの調整は数時間で表われ、また網赤血球の成熟期間は3日と言われている。ところが、滞底1ではEPOの低下にともなう網赤血球の低下が認められず、最低値は滞底2と遅れ、EPOの分泌抑制は徐々に起きたと考えられた。減圧時に酸素分圧を0.5ATAに上げたが、EPO分泌抑制は表われず、むしろ増加する傾向が続いた。0.4~0.5ATA程度の酸素分圧では、EPO分泌抑制効果は一過性に働き、長期間の飽和潜水では、EPO分泌はしだいに回復して行く可能性がある。減圧1から減圧2までEPO上昇に連動した網赤血球数の増加が認められなかった。上記のゆっくりしたEPO分泌抑制や、網赤血球数の変動は、飽和潜水における赤血球産生能の適応を表わすと考えられ、EPOの変化だけでなく、その他の影響を考慮する必要があるかもしれない。

今回の実験では、赤血球の破壊について測定していない。Larkin¹⁸⁾らは、被験者を純O₂、0.34ATAに30日間暴露し、赤血球容積の減少と、溶血の可能性を示唆している。また、Bradley¹⁹⁾らは、O₂2.9ATA90分で同じく溶血を認めている。Carolla²⁰⁾は、in vivoにおいて、赤血球膜の脂質の酸化により、赤血球は破壊されやすくなると報告していることから、赤血球の破壊についても考慮しなくてはならない。しかし、MCVから推測される、老齢化した赤血球の増加の可能性、並びに血清鉄の増加が認められないことから、0.5ATA酸素分圧による溶血の可能性は少ないものと考えられる。

【参 考 文 献】

- 1) Sagawa, S., N. Konda, K. Shiraki, S. K. Hong, N. Nakayama, M. Matsuda, Hematological Changes during a 14-day dry saturation dive at 31 ATA, J. Physiol. Soc. Jpn., 42(8/9):346, 1980
- 2) Rostain, J. C., C. Lemaire and C. Agarate, : Physiological results of experimental dives down to 610 meters with human subjects, Paper presented at the scientific meeting of the World Confederation of Underwater Activity, London, Oct. 1973
- 3) Alexander, W. C., C. S. Leach, C. L. Fischer, C. J. Lambertsen and P. C. Johnson, : Hematological, Biochemical, and Immunological Studies During a 14-day Continuous Exposure to 5.2% O₂ in N₂ at Pressure Equivalent to 100 fsw(4ATA), *Aerosp. Med.* 44(7):850-854, July 1973
- 4) Tappan, D. V., M. J. Jacey and E. Heyder: Biochemical responses to shallow nitrogen-oxygen diving, Program and abstracts. Undersea Medical Society annual Scientific meeting, May 13-16, 1977, Toront Canada, Undersea Biomed. Res., 1977, A16-A17
- 5) Murray, R. D. and M. J. Jacey, Shallow Habitat Air Dives I and II, Human hematologic responses to compressed air saturation diving, *Aviat. Space Environ. Med.* 48(11):1012-1017, Nov., 1977
- 6) Diercks, K. J. and P. T. Eisman, Hematologic changes after daily asymptomatic dives, *Undersea Biomed. Res.* 4(4):325-331, Dec., 1977
- 7) 高橋正知, 溝口秀昭, 純化エリスロポエチンの血液幹細胞に与える影響, *臨床血液*, 26(5):651-660, 1985.
- 8) Bennett, P. B., and David H. Elliott: *The Physiology and Medicine of Diving*, Third Edition, San Pedro, California, Best Publishing Co., 1982, 148-149
- 9) Vann, R. D.: Decompression from Saturation Dives, Fred E. Cox, Proceedings of the 3rd Annual Canadian Ocean Technology Congress, Toront Canada, Underwater Canada, 1984, 175-186
- 10) Hong, S. K.,: Body fluid balance during saturation diving, International Symposium on man in the sea, Underwater Medical society, 127-140, 1975
- 11) Thompson, C. B., R. L. Galli and A. J. Melaragno: Relationship between erythrocyte volume and cell age in humans and baboons, Naval Medical Research and Development Command, Bethesda, Technical rept., NBRL, BUSM 83-11:15p, 1983
- 12) 今西 仁, 中井哲郎, 阿部達生, 瀧野辰郎, 赤血球の加齢とグルタチオン, *医学のあゆみ*, 131巻, 3号, 1984.
- 13) Jacey, M. J. and D. V. Tappan: Metabolic and hematologic factors in chronic air saturation at 2.5ATA U. S. Nav. Submar. Med. Res. Lab., Rep. NSMRL 781, 8p, Mar. 20. 1974
- 14) Richardson, B., S. R. Jaskunas and E. J. Stork.: Effects of hyperoxic breathing gases on blood cell formation, Aerospace Medical Association. 1972 Annual Scientific meeting, Ball Harbour, Florida, May 1972. Preprints, 122-123

- 15) Nekas, E. and J. Neuwirt, Reponse of erythropoiesis to blood loss in hyperbaric air, *Amer. J. Physiol.*, 216(4): 800-803, Apr. 1969
- 16) Linman, J. W., R. V. Pierre: Studies on the erythropoietic effects of hyperbaric hyperoxia, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 149(Art. 1): 25-33, Mar. 29, 1968
- 17) Jaskunas, S. R., E. J. Stork and B. Richardson, Effects of a Hyperoxic Environment on Erythropoietin Production. *Aerospace Med.*, 44(10): 1112-1116, 1973
- 18) Larkin, E. C., J. D. Adams, W. T. Williams and D. M. Duncan, Hematologic responses to hypobaric hyperoxia, *Am. J. Physiol.*, 223(2): 431-437, 1972
- 19) Bradley, M. E. and James Vorosmarti, Hematological Changes Resulting from Hyperbaric Oxygenation in Divers and Non-Divers, *Aerospace Medicine*, 39(5): 493-497, 1968
- 20) Carolla, R. L., H. Brubaker and C. L. Mengel, Age of red blood cells destroyed by in vivo hyperoxia, *Aerosp. Med.*, 45(11): 1273-1275, 1974