

3 ATA窒素-酸素飽和潜水時における、 赤血球産生に及ぼす高分圧酸素の影響

川西奈緒美*¹ 毛利 元彦*¹

高分圧酸素が赤血球産生に及ぼす影響について、様々な環境圧下で実験がなされているが、ヒトの赤血球産生に及ぼす窒素-酸素の高圧高分圧酸素曝露での有意な変化についての報告は少ない。そこで、1995年と1996年に実施した酸素分圧0.40ATAの3 ATA窒素-酸素飽和潜水実験で、共通な20~34歳の健康成人男子3名を被験者として赤血球産生能及び鉄動態について検討を行った。採血は1995年の実験期間中合計8回、1996年の実験では6回、朝7時に実施し、各項目について測定した。EPOと網赤血球比率は、保圧中有意に減少し、事後観察期には上昇傾向が認められた。血清鉄とFERは、保圧中徐々に増加したが事後観察期には元の値に戻った。これらの事実により、他の環境下と同様に保圧中赤血球産生は抑制され、さらに造血に再利用される鉄が減少したため、余剰の鉄が貯蔵鉄として貯えられて血清鉄も増加したものと推察された。

キーワード：飽和潜水，高分圧酸素，赤血球造血，エリスロポエチン，網赤血球

Effect of hyperoxia on erythropoiesis under N₂-O₂ saturation dive at 3 ATA

Naomi KAWANISHI*² Motohiko MOHRI*²

The effects of hyperoxia on erythropoiesis were reported under various environments, however there have been few reports under hyperbaric hyperoxic conditions in humans. Erythropoiesis and iron metabolism were evaluated in N₂-O₂ saturation dive at 3 ATA (PO₂ = 0.40) in both 1995 and 1996 which were performed in three healthy adult male divers (20-34 ys). Blood samples were collected each 8 and 6 times during the experiment at 7 o'clock in the morning. We measured hematological (red cell count, reticulocyte, hemoglobin and hematocrit) and biochemical (erythropoietin, serum iron and ferritin) factors. Erythropoietin and reticulocyte were significantly decreased during the saturation dive, then tended to increase in early post-dive. Serum iron and ferritin were gradually elevated during the saturation dive and in the post-dive, returned to control level.

In these results, we suggested that the suppression of erythropoiesis occurred under hyperbaric hyperoxic N₂-O₂ conditions. Serum iron and ferritin increased because it could not reutilized in erythropoiesis.

Key Words : N₂-O₂ saturation diving, hyperbaric oxygen, erythropoiesis, erythropoietin, reticulocyte

*1 海域開発・利用研究部

*2 Coastal Research Department

1 はじめに

ヒト並びに動物では、高濃度酸素¹⁾、低圧高分圧酸素²⁾⁻³⁾、ヘリウム-酸素の高圧高分圧酸素⁴⁾下で赤血球産生が抑制されることはよく知られた事実として報告されている。窒素-酸素の高圧高分圧酸素下での報告は少ないが、例えば、Murray *et al.* (1977)⁵⁾ はこの条件下でヒトでは赤血球産生能には有意な変動を示さなかったと報告しており、他の環境条件とは異なっていた。一方、Linman *et al.* (1968)⁶⁾ はマウスを使った動物実験で他の環境条件と同様に赤血球産生能が抑制されたと報告しており、ヒトと動物では異なった報告がなされている。そこで本実験では、ヒトによる窒素-酸素の飽和潜水実験（窒素-酸素の高圧高分圧酸素曝露）で赤血球産生能及び鉄の動態について検討したので報告する。

2 方法

1995年7月と1996年11月に、図1に示すダイブプロファイルに従って9 mまで空気加圧を行い酸素分圧を0.40 ATAに保持し、その後窒素ガスによる再加圧を行った。7日間の保圧期、酸素分圧は0.40 ATAに保持し、減圧時にはHamilton *et al.* (1988) の飽和潜水減圧表⁷⁾に基づいて海洋科学技術センターで開発した減圧表を用いて、減圧開始約30分前に0.50 ATAまで上昇させた後減圧表に従って減圧した。

被験者は、両実験ともに参加した20~34歳の健康成人男子3名（延べ6名）である。採血は図1に示した日の朝7時、食事前空腹時に実施した。

測定項目は、赤血球数、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、網赤血球比率などの血液成分のほか、血清鉄、フェリチン (FER)、エリスロポエチン (EPO)、などの生化学項目である。血液成分については、自動血球計数装置（東亜医用電子、Sysmex K-1,000）で計

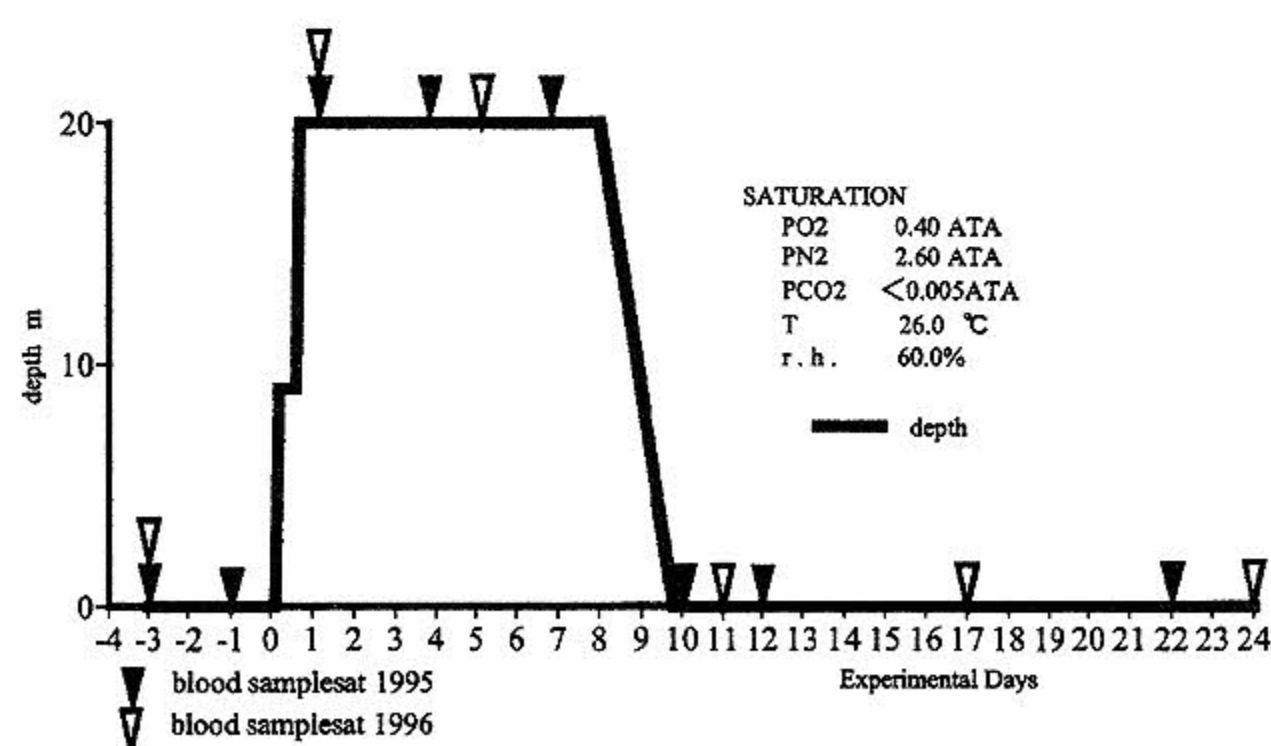


図1 3ATA窒素-酸素飽和潜水のダイブプロファイル

Fig. 1 Dive profile for the 3ATA nitrogen-oxygen saturation dives.

測したが、網赤血球についてはBrechr法による超生体染色を行い、Millerの接眼板を使用して赤血球に含まれる比率を計測した⁸⁾。生化学項目については、自動分析装置（東芝、TBA-20FR）で測定した。血清中EPOは、大塚アッセイ研究所でradioimmuno-assay法にて測定した。

測定結果については平均値の差の検定を行った。

3 結果

各実験における、3名の被験者の赤血球数、Hb、Htの変化を表1に示した。1995年の赤血球数、Hb、Htでは3項目で保圧7日目にやや上昇して事後観察期には徐々に減少した。特にHb、Htについては事後観察3日目、13日目に有意な変化を認めた。しかしながら1996年の実験結果ではいずれの項目でも1995年の実験結果と同様な傾向を示さず、実験期間中は有意な変化を示さなかった。

網赤血球比率の変化を図2に示す。事前観察期には1995年の実験では $1.52 \pm 0.42\%$ で、1996年の実験では $1.12 \pm 0.14\%$ であったが、保圧中から有意に減少して1995年事後観察3日目に $0.72 \pm 0.19\%$ ($P < 0.01$)、1996年事後観察2日目に $0.65 \pm 0.09\%$ ($P < 0.05$)となった。その後上昇を示し事後観察期8日目前後には事前コントロール値に戻り、1995年事後観察13日目には $1.76 \pm 0.24\%$ ($P < 0.01$)、1996年事後観察15日目には $1.56 \pm 0.46\%$ ($P < 0.01$)と、さらにコントロール値を上回る上昇を示した。

EPOの変化を図3に示した。事前観察期の値は、1995年の実験では $21.2 \pm 1.27 \text{ mU/ml}$ 、1996年の実験では $16.6 \pm 1.86 \text{ mU/ml}$ であったのが、1995年保圧7日目に $14.6 \pm 2.02 \text{ mU/ml}$ と有意に減少した ($P < 0.01$)。一方1996年の実験では若度の減少を示しただけで有意な変化を示さなかった。事後観察期には増加して、1995年事後観察1日目には $21.3 \pm 6.20 \text{ mU/ml}$ ($P < 0.01$)と事前コントロール値まで回復し、1996年事後観察2日目には $18.0 \pm 2.21 \text{ mU/ml}$ ($P < 0.05$)となり、ほぼ事前コントロール値に戻った。その後、再び減少して1995年実験事後観察13日目には $13.9 \pm 1.00 \text{ mU/ml}$ ($P < 0.01$)となり、保圧7日目とはほぼ同じレベルの低値となったが、1996年の実験では同様の変化は認められなかった。

図4は、血清鉄の変化を示したものである。1995年の実験では事前観察では $116.8 \pm 39.22 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であったのが、保圧期より徐々に上昇し始め事後観察1日目には $203.7 \pm 16.52 \mu\text{g}/100\text{ml}$ と有意な上昇を示した ($P < 0.01$)。その後減少して事後観察13日目には 116.0 ± 39.06

$\mu\text{g}/100\text{ml}$ と事前コントロール値に戻った。また、1996年の実験においては事前観察の値は $123.0 \pm 47.34 \mu\text{g}/100\text{ml}$ で、保圧期から1995年の実験と同様に徐々に上昇傾向を示して、事後観察2日目には $152.7 \pm 15.63 \mu\text{g}/100\text{ml}$ となったが有意な差は認められなかった。それ以降減少して15日目には $113.7 \pm 20.27 \mu\text{g}/100\text{ml}$ と事前コントロール値に回復した。

図5は、FERの変化を示す。事前観察期の値が、1995年の実験では $77.5 \pm 48.07 \text{ng}/\text{ml}$ 、1996年の実験では $67.3 \pm 26.04 \text{ng}/\text{ml}$ であった。保圧期から徐々に上昇して1995年事後観察3日目には $155.0 \pm 58.09 \text{ng}/\text{ml}$ と事前コントロール値の約2倍に上昇し、1996年事後観察2日目には事前コントロール値の約1.6倍の $123.3 \pm 21.17 \text{ng}/\text{ml}$ となり、これは事前コントロール値と比較して有意な上昇であった ($P < 0.05$)。1995年の実験では、バラツキが大きく有意な変化ではなかった。その後減少して、それぞれ事後観察13日目、15日目で $87.0 \pm 37.21 \text{ng}/\text{ml}$ 、 $61.3 \pm 27.40 \text{ng}/\text{ml}$ と事前コントロール値に回復する傾向を示した。

表1 3ATA飽和潜水実験におけるダイバー3人の血液成分の平均値

Table 1 Mean values of haematological parameters from 3 divers during 3ATA saturation dives

Parameter	Per-dive	Saturation dive	Post-dive
Experimental Day	-3 -1	1 4 5 7	10 11 12 17 22 24
Red blood cell ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	1995 521.3 518.3 $\pm 5.91 \pm 13.77$	525.0 521.0 530.3 $\pm 29.13 \pm 19.51 \pm 13.27$	513.7 507.0 503.7 $\pm 13.52 \pm 12.35 \pm 17.21$
	1996 512.0 ± 23.79	510.0 518.7 $\pm 19.25 \pm 19.74$	507.7 511.0 509.0 $\pm 24.57 \pm 20.40 \pm 29.44$
Hb (g/dl)	1995 15.8 15.9 $\pm 0.29 \pm 0.09$	16.0 16.0 16.2 $\pm 0.50 \pm 0.12 \pm 0.05$	15.7 15.5* 15.4* $\pm 0.17 \pm 0.21 \pm 0.57$
	1996 15.7 ± 0.22	15.9 15.9 $\pm 0 \pm 0.05$	15.5 15.9 15.8 $\pm 0.33 \pm 0.42 \pm 0.59$
Ht (%)	1995 48.1 47.7 $\pm 1.95 \pm 1.07$	48.2 47.9 48.5 $\pm 0.81 \pm 0.57 \pm 1.09$	46.9 46.2 45.5* $\pm 1.23 \pm 1.07 \pm 1.83$
	1996 47.4 ± 1.22	47.4 47.8 $\pm 0.41 \pm 0.66$	46.7 46.8 46.8 $\pm 0.24 \pm 0.60 \pm 1.64$

Values are mean $\pm$ SD.
No significant changes were observed between pre-dive and saturation-dive, post-dive.
* Significantly different from 7th day of saturation dive. ($P < 0.05$)

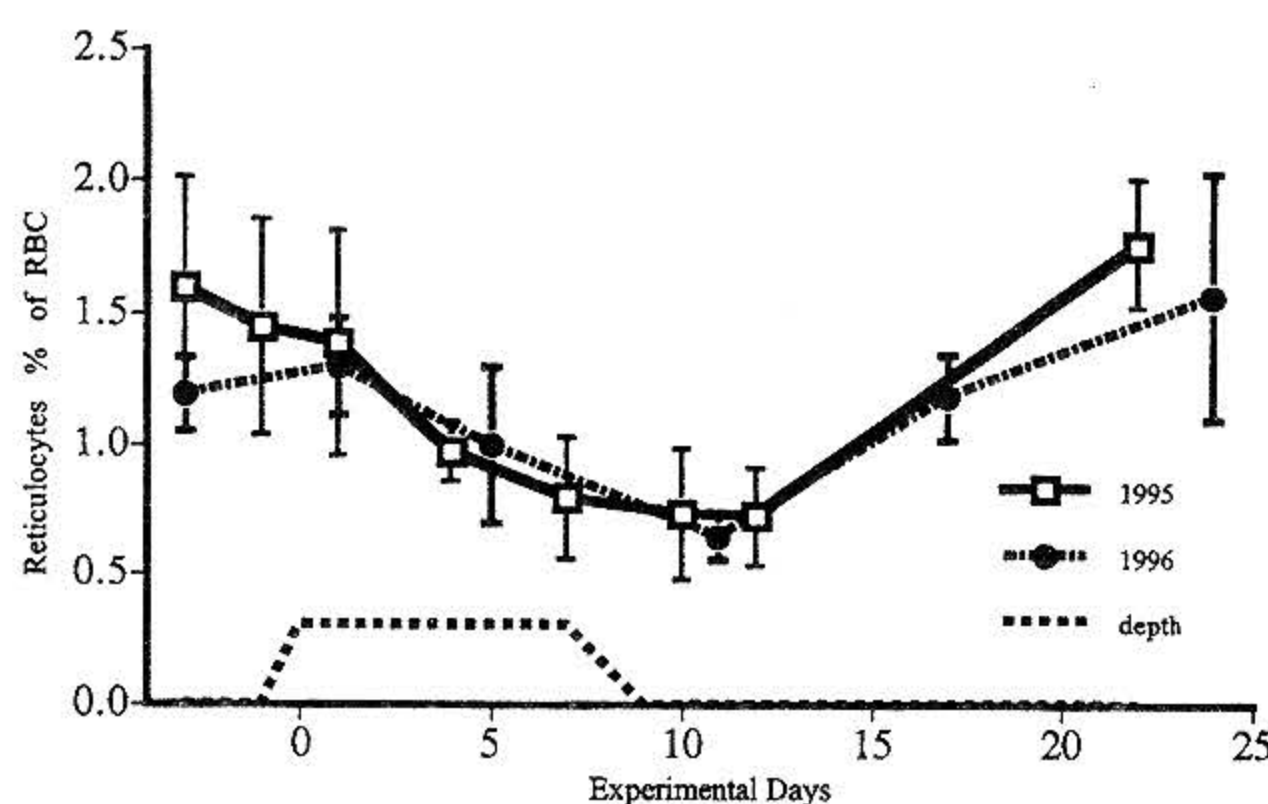


図2 網赤血球比率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の変化
Fig. 2 Changes of reticulocyte counts (mean $\pm$ SD).

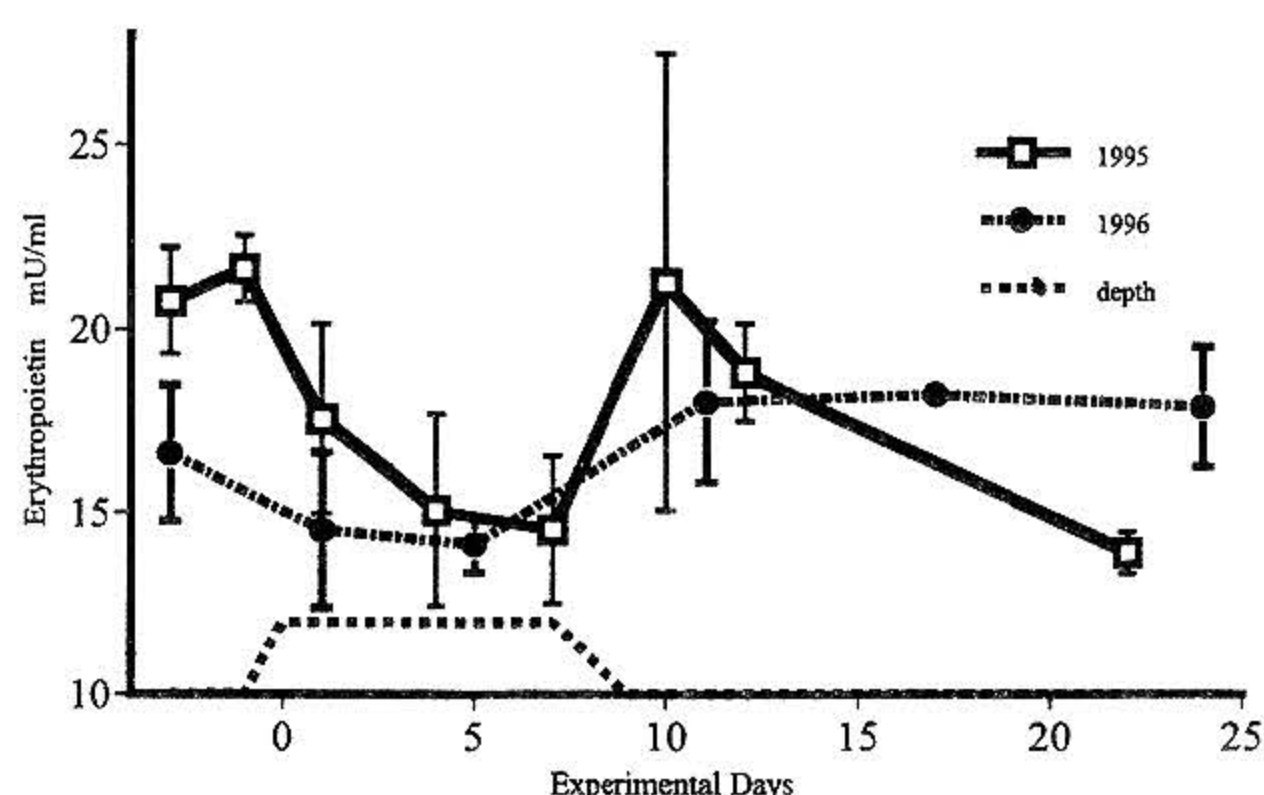


図3 血清エリスロポエチン値 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の変化
Fig. 3 Changes of erythropoietin concentration (mean $\pm$ SD) in serum.

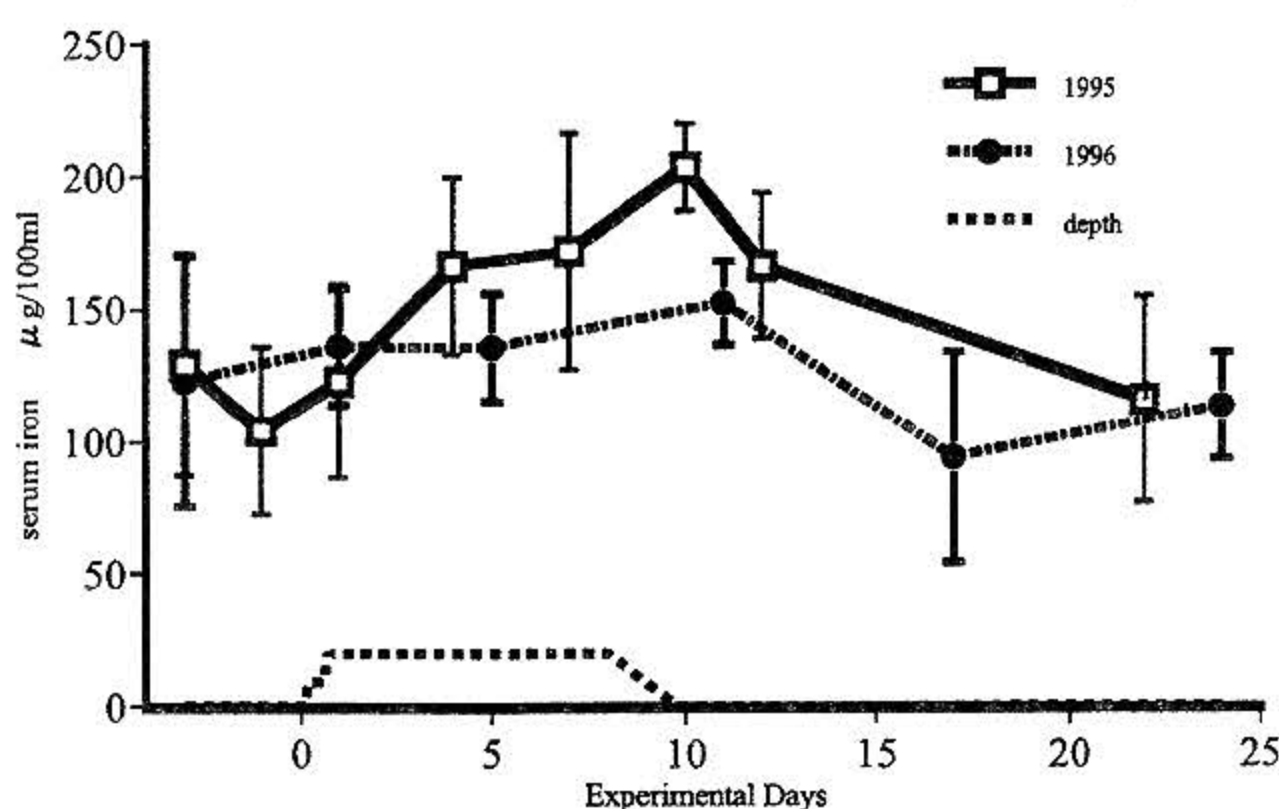


図4 血清鉄 (平均値 $\pm$ 標準偏差) の変化
Fig. 4 Changes of serum iron (mean $\pm$ SD).

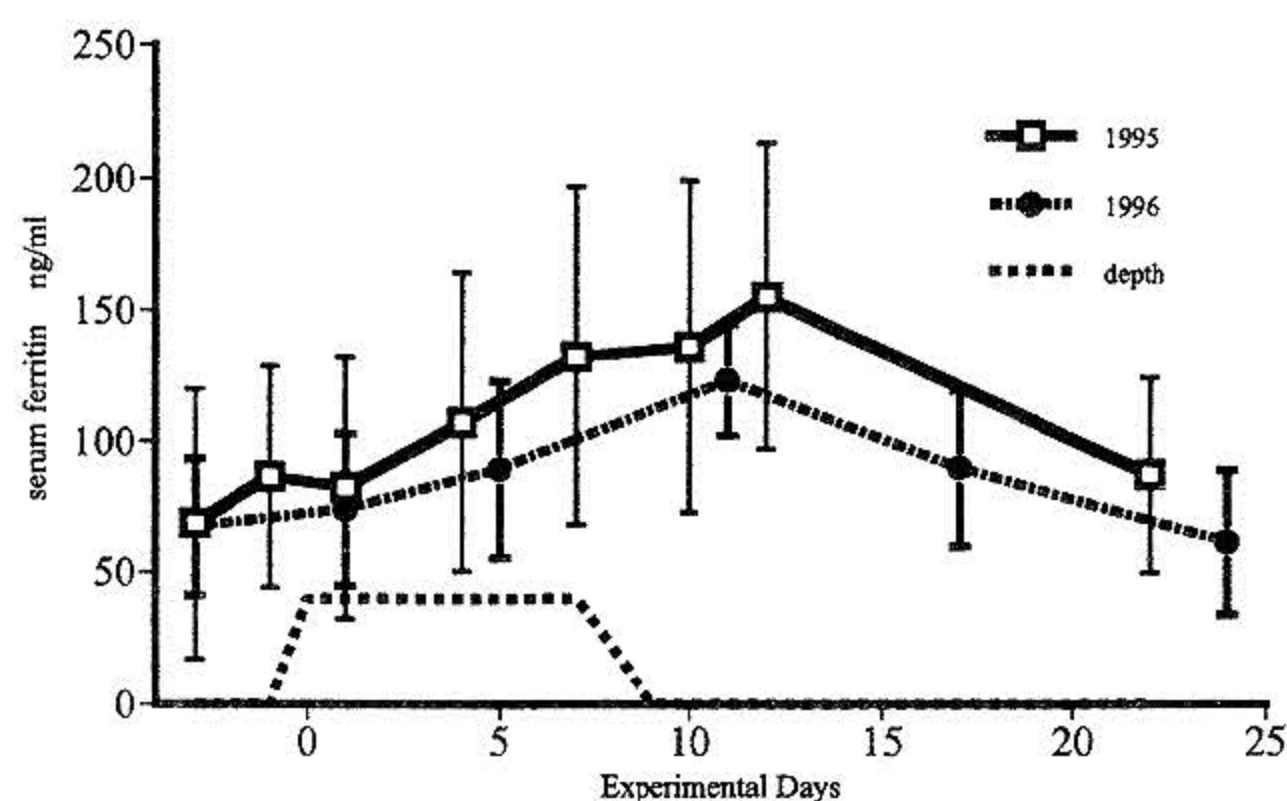


図5 血清フェリチン値の変化
Fig. 5 Changes of serum ferritin (mean $\pm$ SD).

4 考察

Murray *et al.* (1977)⁵⁾ らは、ヒトを用いた酸素分圧0.51ATAで2.5ATAの窒素-酸素エクスカージョン飽和潜水実験では、赤血球産生の抑制を示すデータが得られなかったと報告している。EPOは、主として赤血球系の造血幹細胞に働いて赤血球産生を促し、赤血球の前

駆細胞である赤芽球のHbの合成を促進する作用や⁹⁾、高濃度では網赤血球を骨髓から末梢血へ速やかに遊出させる作用を有する¹⁰⁾造血因子の一つであり、その分泌は酸素濃度にも影響されることが明らかになっている¹¹⁾。本実験では、このEPOは加圧と同時に著しい減少を示し、それに伴って網赤血球比率も減少したという事実は、0.40ATAの高分圧酸素曝露の影響によってEPOの分泌が速やかに抑制され、骨髓内での赤血球産生が抑制されたことを示唆し、ヒトでの低圧高分圧酸素下³⁾、ヘリウム-酸素の高分圧酸素下⁴⁾の報告と一致していた。一方、EPOは前赤芽球の造成は促すが、その成熟にはそれほど関与しないとされ、前赤芽球は成熟して末梢血中に放出されるまでに4～6日かかることとされている¹⁰⁾。また、Linman *et al.* (1968)⁶⁾ は、マウスを用いた実験で0.84ATAの酸素分圧環境に196時間曝露したところ、骨髓内の赤血球系の未熟な血球の減少を認めたと報告している。したがって、加圧後迅速に生じたEPO分泌抑制に伴って、骨髓内での赤血球産生は抑制された。しかし、それ以前に産生された未熟な赤血球の網赤血球への成熟と網赤血球の分泌が行われていたので、網赤血球比率の減少は保圧1日目以降とEPOの減少に遅れて徐々に生じたと推察される。その後、EPO分泌量は保圧4日目から7日目までに有意に低値のまま維持され、これに従って網赤血球比率も保圧7日目から事後観察3日目まで有意に低値を維持していた。また、EPOは、減圧終了後1日目には既に事前コントロール値レベルに戻るべき上昇をしていたが、網赤血球数は事後観察3日目以降、徐々に上昇して回復した。EPOの急速な分泌増加により赤血球産生は促進されたが、保圧中に骨髓内の幼若赤血球が欠乏していたために網赤血球の末梢血への放出が遅れたと考えられた。

また、一般に体内の総鉄量は常にはほぼ一定に保持され、その約2/3はHb中に存在すると報告されている⁸⁾。本実験では、保圧期から事後観察1～3日目に血清鉄と、貯蔵鉄量を反映するFERの増加が認められた。保圧中EPOの減少に伴って赤血球産生が抑制された結果鉄の再利用が減少して、余剰の鉄が貯蔵鉄として貯えられるとともに血清鉄も増加したものと推察された。このように、体内の鉄動態の結果からも保圧中に赤血球産生が抑制されたことが示唆された。

参考文献

- 1) Jepson, J. H., and L. Lowenstein : Erythropoiesis during pregnancy and lactation in the mouse. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **121**, 1077-1081. (1966)
- 2) S. R. Jaskunas, E. J. Stork, and B. Richardson : Effects of a hyperoxic environment on erythropoietin production. *Aerospace Med.*, **44** (10), 1112-1116. (1973)
- 3) E. C. Larkin, J. D. Adams, W. T. Williams, and D. M. Duncan : Hematologic response to hypobaric hyperoxia. *Am. J. Physiol.*, **223** (2), 431-437. (1972)
- 4) 中林和彦・橋本昭夫・水上浩明・大岩弘典 : 高分圧酸素が赤血球産生能に及ぼす影響について. *日高圧医誌*, **25** (4), 205-211. (1990)
- 5) R. D. Murray 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. (1977)
- 6) J. W. Linman and R. V. Pierre : Studies on the erythropoietic effects of hyperbaric hyperoxia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **149** (Art. 1), 25-33, Mar. 29. (1968)
- 7) Hamilton, R. W., D. J. Kenyon, and R. E. Peterson : REPEX Habitat Diving Procedures : Repetitive Vertical Excursions, Oxygen Limits, and Surfacing Techniques. National Undersea Research Program Technical Report, 88-1 B, Rockville. Md, (1988b)
- 8) 奥村伸生・中原和彦 : “血液検査”. P249-373. In : 臨床検査法提要. 金井正光編. 東京, 1847Pp. (1993)
- 9) 山内良澄 : “その他のホルモン.” P260-264. In : 入門分泌生理学. 川上正澄 編. 南江堂, 東京, 349Pp. (1986)
- 10) 日野志郎 : 臨床血液学. 医歯薬出版, 東京, 276Pp. (1990)
- 11) 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)

(原稿受理 : 1997年6月5日)