

●総 説

低圧、低酸素環境に対する人体の反応と適応 —特に代謝、内分泌系の反応を中心として—

永坂鉄夫*

低圧、低酸素^{#1)}に対する人体の反応とそれによって起こる障害克服の方法について、古くからおびただしい数の研究がある。特に最近数十年のこの分野での発展は著しい。それにもかかわらず、研究の大部分は呼吸機能、酸塩基平衡、循環機能、血液、心理等に関するもので、エネルギー代謝、体温調節、内分泌機能などに関する研究の数は比較的乏しい。前者についてはすでに内外に多数の解説書^{1)~6)}があるのでそれを参考にさせていただき、ここでは後者に目的をしぼり、動物実験で得られた結果とも併せて解説する。

内分泌系の反応と低酸素適応

a. 副腎皮質ホルモン—特にグルココルチコイド—

ヒトや動物を低酸素環境に置くと、副腎皮質機能の亢進が起き、血中並びに尿中のグルココルチコイドの量が増加する。ヒトでは17-OHCSの増加が主体であるが、これは高所到着後数日から2週間程度で元に戻る⁷⁾。17-OHCSの増量と共に白血球好酸球は著しく減少し、副腎皮質全般にわたる機能亢進が示唆される。動物では、副腎の肥大と皮質のアスコルビン酸、コレステロール、脂質の減少が起きる。低酸素による17-OHCSの分泌亢進は、頸動脈体・大動脈体から来る求心神経を切断すると起こらない⁸⁾。したがって、低酸素による副腎グルココルチコイドの分泌増加には末梢化学受容器からの情報が必要である。

LauとTimiras⁹⁾は、視床下部に入る求心路を

すべて遮断した後では低酸素による初期の急激な17-OHCS増加は起きないが、暴露1週間目の17-OHCS濃度が対照値より有意に高いことから、低酸素は一部は視床下部に直接働いて下垂体からのACTH分泌を亢進させ、17-OHCSの分泌亢進をもたらす可能性を示唆している。イヌの第3脳室をアルカリ性人工脳脊髄液で灌流すると17-OHCSの分泌抑制が、酸性液の灌流ではその促進が起きる¹⁰⁾。この変化は、脳幹の切断後も視床下部への求心路の遮断後でも同様に起きるため、視床下部—下垂体系へのpHの直接作用であると考えられる。低酸素暴露後しばらくして呼吸量の増加が起きる^{#2)}。そのため、CO₂の洗い出し、結果として血液・脳脊髄液のpHが増加する。低酸素下で持続して17-OHCSの分泌量を高く保つため、脳脊髄液のpHを低く保つ何らかの補償機構が働いていると思われる。動物が生存できる程度の低酸素刺激によって引き起こされる副腎皮質の機能亢進は最大ではない。分泌に関して副腎は常にある程度の余力を持つ。たとえば、低酸素暴露によって放出される内因性のACTH分泌をdexamethasoneで抑制した後、外因性に大量のACTHを投与すると、ACTH量に見合った十分な副腎皮質分泌機能の亢進が見られる。したがって、低酸素暴露後しばらくして起こる副腎皮質ホルモンの分泌量漸減は、下垂体から分泌されるACTH量の不足による可能性がある。

平地で成長したラットを高所に移すと、副腎の重量は著しく増加する。逆に、副腎皮質ホルモンの標的器官である胸腺、脾臓、リンパ節などの重量は著しく減少する。しかし、低酸素暴露の期間が長びくと、副腎重量、標的器官の重量共に次第

*金沢大学医学部第1生理

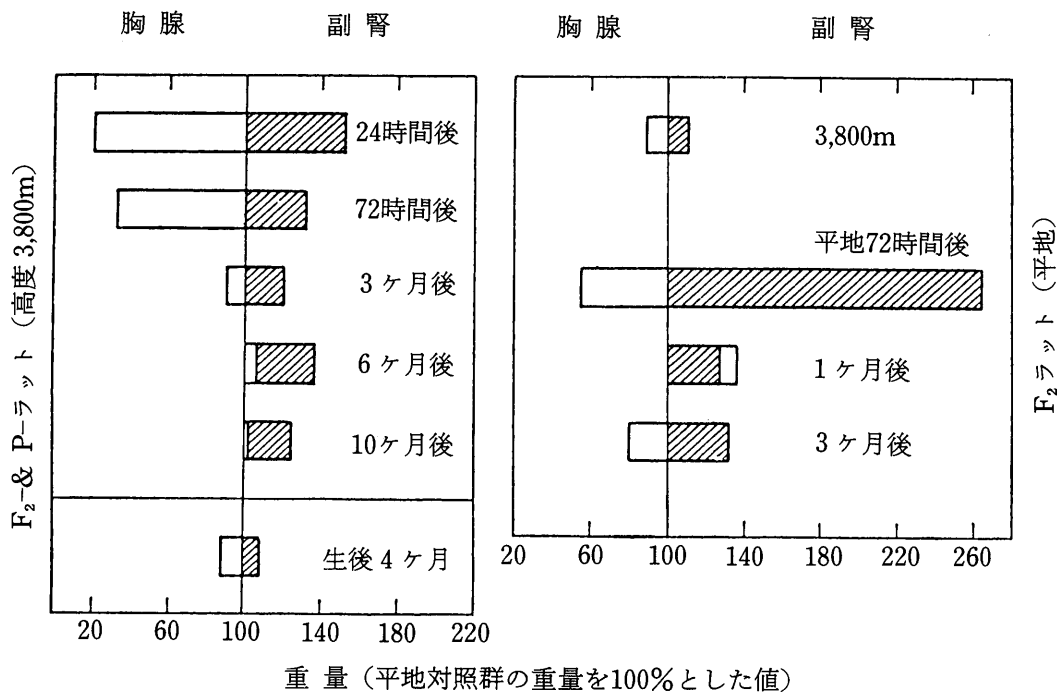


図1 ラットの副腎と胸腺の重量変化¹²⁾。平地対照群の値を100%とし、それよりの増減を%で示す。P-ラット：平地で生まれ育ち、高所(3,800m)にあげられたもの、F₂-ラット：その高度で3代目のラット。

に元に戻る(図1)¹²⁾。累代にわたって高地で飼育したラットでは、副腎、標的器官の重量は平地の対照ラットのものと同様になるが、このラットを逆に平地に移すと直後に副腎重量の著増、胸腺等の重量の著減が起こる。このような実験結果は、副腎の重量増加が低酸素刺激に特異的なものではなく、急激な環境変化で起こるいわゆる非特異的な適応機構の発動の結果であることを示す。

b. 交感神経活動と副腎髄質ホルモン

ヒトでも動物でも、低酸素暴露で血中カテコールアミン量が一過性に増加する。これは髄質のアドレナリンのturn overが一過性に増加することによるもので¹³⁾、低酸素環境に馴れればこのような血中アドレナリンの増加はない¹⁴⁾。低酸素による副腎髄質のカテコールアミン分泌亢進には、副腎を支配する交感神経の存在が重要である。一般に交感神経の切断によって低酸素の効果が消失する。しかし、胎仔では低酸素は直接髄質に働きカテコールアミンの分泌を促進させる。内臓神経の切除でも hexamethonium (交感神経遮断剤)の投与でも、あるいは脊髄破壊によっても影響を受けないが、出生後は速かに交感神経の支配が優位となり、生後2-3週間目には内臓神経の影響は最

大となる¹⁵⁾。

副腎髄質のカテコールアミン量は、その放出、副腎内での代謝、末梢血からの再摂取、合成の和として決まる。しかし、一度末梢血に放出されたカテコールアミンはそれぞれの標的器官で速やかに分解されるので再摂取は無視できる。副腎内で代謝されるカテコールアミンの量は不変とすれば、結局髄質内のカテコールアミン量は、その放出と合成の和を示すことになるので、カテコールアミン量の測定だけでは髄質の代謝活性を知り得ない。一般に動物では、低酸素暴露によって髄質中のカテコールアミン量が減る。その後12-30時間経て再びその含有量は増加するが、 α -methyl-tyrosine (tyrosine hydroxylase 抑制剤)でカテコールアミンの合成を抑えておいて低酸素に暴露した動物では、暴露12-30時間後でもカテコールアミン量は減少し続ける(図2)¹⁶⁾。低酸素暴露後の副腎のカテコールアミン量は、暴露直後はその放出量増加によって少なく、それ以降は合成の促進によって次第に元に戻る。急に動物を低酸素に暴露すると、内臓神経の放電頻度が増し、末梢血管での灌流圧と酸素の拡散が増加する。肝臓におけるグリコーゲンからのグルコースへの転化が促進

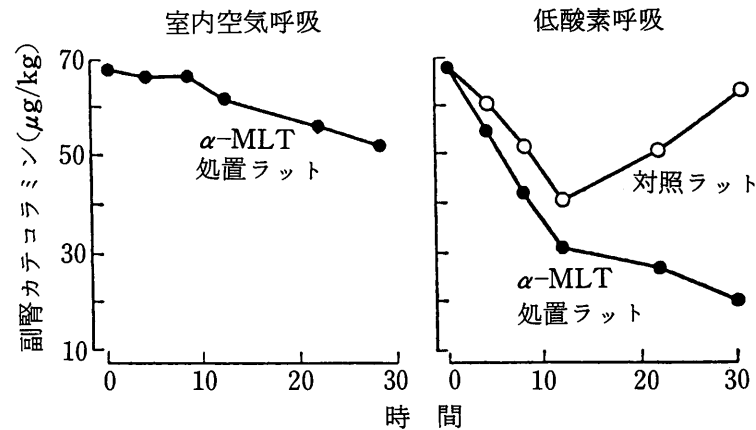


図2 ラット副腎カテコールアミン量への α -メチル-L-チロジン投与の効果¹⁶⁾。

し、末梢血糖値の増加、筋中での解糖とエネルギー産生の増加が起きる。低酸素による肝でのグリコーゲン分解の促進には、交感神経の α ・ β 両刺激による膵からのグルカゴンの分泌増加とインシュリンの分泌減少が関与する¹⁷⁾¹⁸⁾。外因的にノルアドレナリンを投与すると、正常空気中では血中グリセロール、遊離脂肪酸の増加を起すすが、低酸素下ではこの反応が抑制される。持続的な低酸素暴露によってある程度持続的な交感神経活動の亢進が起るが、これは逆に β 刺激効果の減弱(いわゆる脱感作)を起す可能性がある¹⁹⁾、外因性に投与したカテコールアミンの効果は、動物を低酸素に暴露してからいつの時点でそのホルモンを投与したかによって大きく相違する(後述)。

c. アルドステロン, ADH, レニンの分泌と体液量の変化

低酸素によってアルドステロンの分泌量と尿中排泄量、唾液中の Na^+/K^+ 比、全身 K^+ 量の増加が起きる²⁰⁾²¹⁾。高所馴化によって起る血液量の増加は、右房の伸展受容器を刺激し、最終的にはアルドステロンの分泌を抑制する²²⁾。Hartroft²³⁾によれば、長期間の低酸素暴露は動物の副腎皮質顆粒層を減少させる。長く高所に滞在することによって全身血圧の下降が見られるが、その原因の一部にこの血中アルドステロンの低下がある。低酸素暴露初期に血漿レニンの増加を報告したものもある²⁴⁾、レニンの動態については不明確な点が多い。低酸素は動物の摂水量を減らし、尿量を減少させる。Claybaughら²⁵⁾によれば、hypocapniaを伴う低酸素暴露では、そのごく初期に約90—180%の尿中ADHの増加があったが、このガス

に約3.8%の CO_2 を加えた後では全くADH分泌の増加がない。また麻酔犬で急激に PaO_2 を減少させると、血圧上昇と共にADH, ACTH, コルチコステロール等が上昇するが、nitroprussideで血圧上昇を抑制した動物ではその上昇の程度が更に大きくなるので、低酸素暴露後の血圧上昇がある程度ADHなどの増加を抑制している可能性がある²⁶⁾。

Jainら²⁷⁾によれば、利尿剤を前投与した動物を急激に低酸素暴露すると、血漿量、細胞外液量の減少と共に僅かながら細胞内液量の減少がある。ヒトでも高所滞在によって血漿量が減少するが、これは過呼吸による気道からの蒸散量の増加と口渇に対する中枢感受性の鈍化のために、自発的な摂水量の減少が起き水出納が負になったためと説明される。口渇に対する中枢感受性の鈍化については次のような動物実験の結果がある²⁸⁾。すなわち、ラットに種々の濃度の食塩水を負荷していくと体液中の Na 量に比例して水分摂取量が増加する。低酸素下ではそれぞれの濃度の Na 量に応じて摂取する水分量がいずれも少なく、中枢の浸透圧受容機構自体の変化(たとえばセットポイントの高 Na 濃度側への移行)を示唆する。その他、血管内から組織間隙への水分移動の促進、血漿量の減少とは逆に細胞内水分量の増加などの報告²⁹⁾もあり、まだ研究の余地の多い分野である。

高所で発生する急性高山病の発症には、ADHの分泌増加などによる乏尿が強く関係する(図3)³⁰⁾。前述のごとく、高所到着後にまず副腎皮質ホルモンとADHの分泌亢進が起き、そのため尿量の減少が起る。低酸素自体は末梢血管の収縮

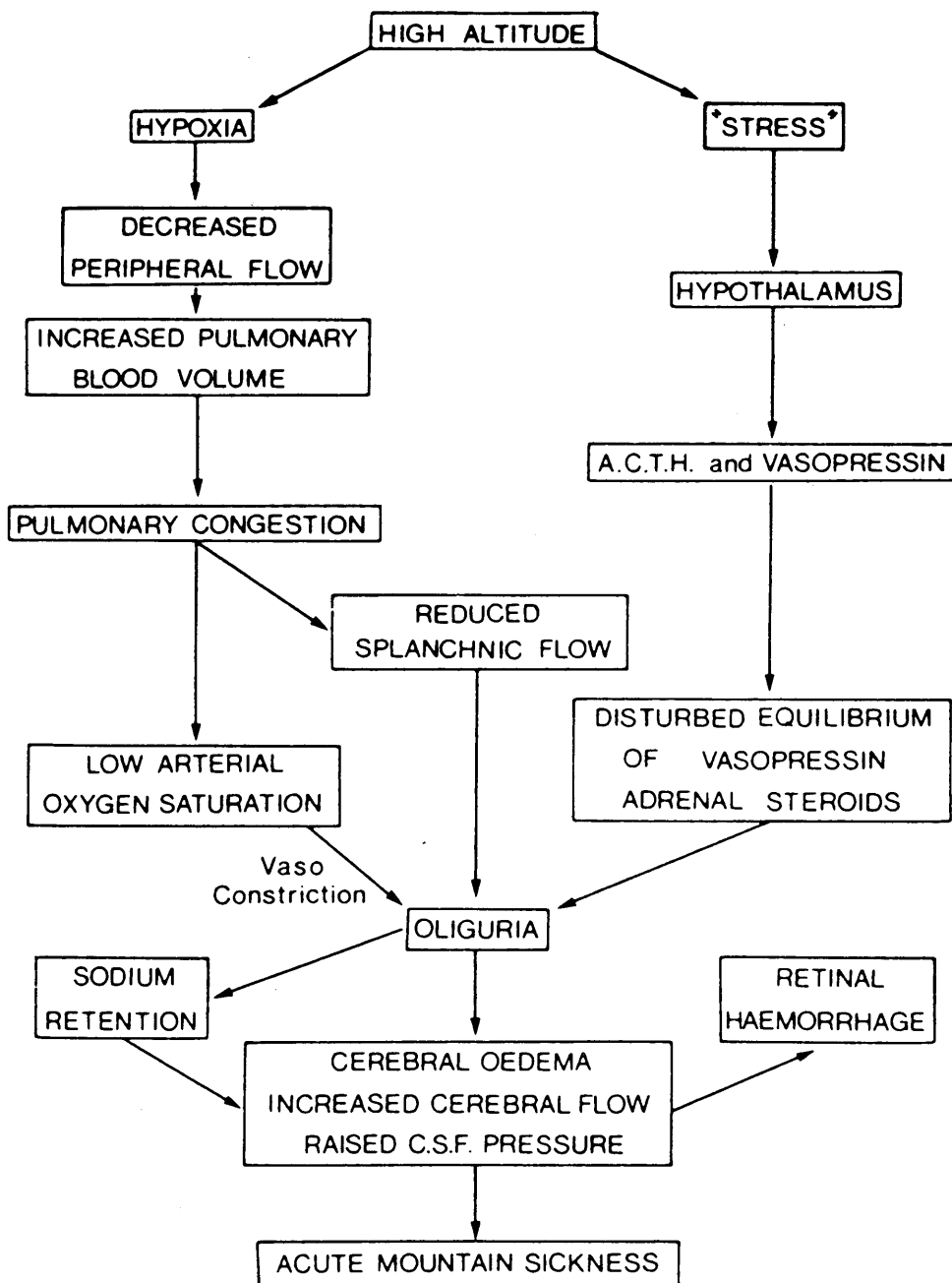


図3 高所あるいは低酸素暴露で起きる一連の変化³⁰⁾。

を起こさせ肺循環血液量を増す。これが肺うっ血の原因であり、極端な場合肺水腫を起こす。肺など身体中心部への血液の貯溜は更に乏尿の原因であり、肺症状に加え脳浮腫などが来ると頭痛にはじまり種々の神経症状が現れる。

d. 甲状腺ホルモンと成長など

低酸素による甲状腺ホルモン分泌の変化については十分明確な解答がない。Verzarら³¹⁾, Nelson & Anthony³²⁾によれば、低酸素暴露後一過性に甲状腺の¹³¹Iとり込み量が減る。低酸素下で TSH

を投与すれば甲状腺ホルモンの分泌量が正常に戻ることから、低酸素による下垂体からの TSH 分泌の減退がこの時の甲状腺機能低下の原因とも考えられる³³⁾。また低酸素は末梢組織でのサイロキシンの turn over を減退させるため、末梢利用率の減少によって起こる二次的な分泌減少を考えているグループもある³⁴⁾。サイロキシンは無氣的代謝過程で働く酵素を抑え、心筋などがより有氣的過程に依存するように働く。したがって、低酸素下での甲状腺機能の減弱は、心筋の有氣過程を抑

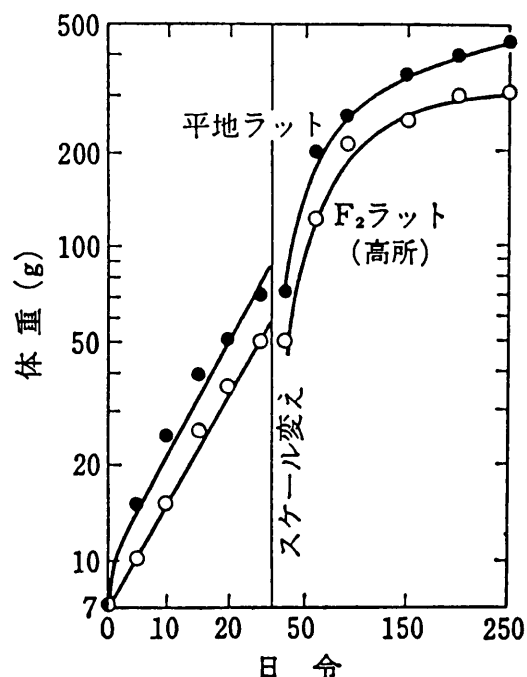


図4 ラットの体重量変化。平地のものと高所3,800mで3代目のラット(F₂)の比較¹²⁾。

え、glycogenの枯渇を防ぐ適応的变化であるともいえる。低酸素適応動物では、細胞レベルでのO₂利用とエネルギー産生が亢進する。たとえば、Emden-Meyerhofの解糖系を通らず、6単糖リン酸側路を通る無気的な解糖反応が起きる。そのためグリセロアルデヒド・3リン酸を作るための余分なATPが不必要になり、その分より多くのエネルギーをATPとして組織に貯え得る。この反応には甲状腺ホルモンが関係する。Martinら³⁵⁾は、無酸素のKrebs-Ringer液中にサイロキシン添加や阻害剤投与によって組織のサイロキシン量を上下させた心筋片を置き、電気刺激によって200回無気的な収縮を起こさせた後に残存する心筋収縮力を測定した。その結果、低酸素でも甲状腺機能の低下時でも心筋の残存収縮力は対照のものより増加した。いいかえれば、もし酸素摂取量が同じなら、低酸素下の心筋はより長く収縮できるといえる。

高所で累代にわたって飼育されたラットの体重は、平地で飼育されたものと比較して常に小さい(図4)¹²⁾。平地で生まれたラットを高地に移しても、その体重の増加は少ない。このラットを再び平地に戻せばすぐ元の体重に戻るが、累代にわたって高地で飼育したラットでは、何カ月も平地に

おかれても平地の動物の体重にならない¹²⁾。ヒトでも、栄養摂取量は同じでも、高地原住民は平地の人に比べて体格が貧弱である。急性の低酸素暴露でADHやTSHの分泌抑制が起きる。甲状腺ホルモンは成長とも関係を持ち、下等動物ではその変態にも関係するホルモンであることを考えれば、これらの分泌抑制と共に成長ホルモンの分泌抑制が起こってもよいと考えられるが、この点についてはいまだ確実な研究報告がない。

低酸素下で授乳するラットの母乳量は減少する。しかし、脂肪の含有量は増加するので、高所で幼若動物の成長が阻害されることの原因を母乳不足に求めることは出来ない。動物が長く低酸素にさらされると、解糖系の6単糖リン酸側路が抑制され、その合成に補酵素(NADPH)を必要とするステロイドホルモンの合成が阻害される。その結果、慢性的な内分泌機能の不全を起こし、成長抑制、つまり体重増加率の減少を起こすという説明もある。

エネルギー代謝と体温調節

低酸素は、多くの動物で熱産生量の減少と体温の下降をひき起こす。この変化は、動物があらかじめ寒冷などで高い代謝レベルを保つ時などに著明である。BlatteisとLutherer³⁶⁾³⁷⁾は、寒冷時に無麻酔犬に低酸素ガスを呼吸させると、ふるえやエネルギー基質の減少は起きないが全身の代謝量が減少し体温が下降することから、低酸素はいわゆる非ふるえ熱産性(NST)³⁸⁾を選択的に抑制すると報告した。低酸素暴露中にノルアドレナリンを投与しても代謝の亢進がない。このことも彼らの結論を支持する。

万木らのグループ³⁹⁾によれば、ラットを中性温度域下で低圧(5000m)にさらすと、暴露直後から体温が下降する。暴露中一定時間ごとにノルアドレナリンを投与していくと、暴露後最も体温下降の著しい時にこのホルモンによる体温上昇率が最大で、その後は次第に低下する。我われの実験でも12% O₂環境下で2ヶ月間飼育したラットをふつうの空気中に出してから直接熱量計⁴⁰⁾内に入れ、2—3時間後にノルアドレナリンを投与すると、対照ラットの反応とは逆に、代謝が抑制され体温も下降した。低酸素による代謝抑制のされ方は、動物の種類、馴化の程度、更には動物の状態

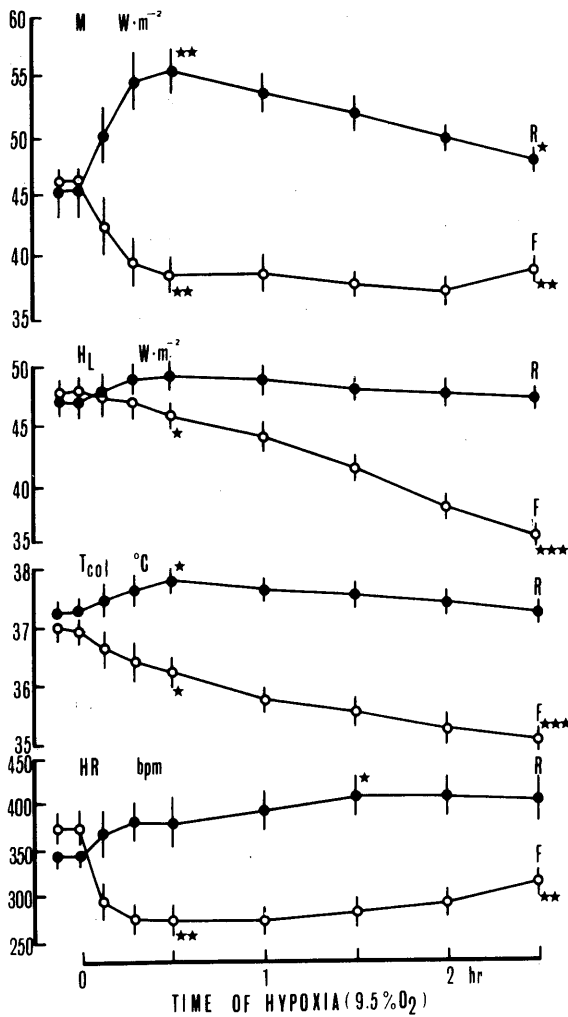


図5 低酸素暴露後の熱出納, 体温, 心拍数の変化⁴¹⁾。拘束によって代謝, 体温の下降程度が抑えられる。

によって変化する。

動物の状態によって低酸素暴露の影響が異なるのは次のような実験⁴¹⁾によっても確認できる。すなわち, 代謝計内に入れたラットを自由に動けるようにした場合には急激な低酸素暴露で直ちに熱産生量の低下と体温下降がおきるが, 小型の金網ケージに入れて動きを束縛したラットを低酸素暴露すると, 逆に熱産生量の増加と体温上昇が起きる(図5)。あらかじめ交感神経の遮断剤である6-OHDA ($100mg \cdot kg^{-1}$)を投与しておく, もはや低酸素直後の代謝の亢進は認められず対照ラットのごとく体温は著しく下降した。拘束刺激によって副腎髄質からのカテコールアミン, 交感神経末端からのノルアドレナリン分泌の増加が起こる⁴²⁾⁴³⁾。交感神経系の賦活を起こす他のストレスでも低酸素下で一過性の代謝亢進の起きる可能性

が示唆される。

低酸素ガスに5%程度のCO₂を加えると代謝抑制が少なく, 心拍数の増加などが認められる⁴⁴⁾。CO₂による呼吸中枢刺激効果が呼吸筋の収縮を増し, それに伴う熱産生増加が代謝の抑制を防いだとも考えられるが, またCO₂が動物の意識のレベルを上げ交感神経活動の亢進を引き起こしたためとも考えられる。

寒冷刺激により引き起こされるNSTと摂食による代謝亢進(DIT)とはその発生機構に共通の部分が多く, 低酸素暴露がNSTの抑制を起こすようにDITも抑制される⁴⁵⁾。小動物に限っていえば, 低酸素下では同じ摂食量で産生される体熱量が少ないこと, したがってその分だけ熱として外界に逃げるエネルギーの減少が起きて体重減少の割合が減る可能性があるが, 詳しくは今後の検討が必要である。高脂肪食は寒冷耐性を増すが, 低酸素耐性も高脂肪食動物で増加するという報告がある⁴⁶⁾。しかし, 一般には低酸素によって摂食量の減少(hypoxic hypophagia)が来るので, 高脂肪摂取動物でも低酸素暴露後に積極的に体重が増す可能性は少ない。

体温は熱産生と放散のバランスで決まる。熱放散はヒトでは主に皮膚表面から外界への熱の移動の良否で決まるので, 皮膚血流量の動態によって大きく影響される。しかし, 低酸素はヒトの運動時の皮膚血流量にはほとんど無影響である⁴⁷⁾。Cruzら⁴⁸⁾によれば, 4000mの高所ではヒトの前腕血流量と静脈コンプライアンスの低下が起きるが, 吸気に適量のCO₂を混合すると, 血流量は変わらず, 静脈コンプライアンスのみ減少する。高地現住民など生涯を通じて高地に滞在した人の体温調節機能, 耐寒性等は短期に滞在した人のものと種々の点で異なる可能性があるが, 今回は省略した。

注1: 生体に及ぼす低圧の影響は, 外気圧の低下に伴うO₂分圧の減少(hypoxia)によるものと, 圧力の低下(hypobarism)そのものによるものに分ける。高々度を飛ぶ航空機などに事故が起きて急激な減圧が起きればhypobarismの症状が出現するが, 人が耐えうる中程度の低圧環境では, もっぱら低酸素の影響が主体である。

注2: 低酸素暴露直後には呼吸促進は少ない。たとえば, 息こらえ時間を測定しても, 高地到着後は長く,

高地馴化の形成と共にその時間が短縮する。すなわち呼吸促進が起きる¹¹⁾。

【参 考 文 献】

- 1) Weihe, H.W. (ed): The Physiological Effect of High Altitude. Pergamon Press, Oxford, 1964
- 2) Porter, R., and Knight, J. (eds): High Altitude: Cardiac and Respiratory Aspects. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1971
- 3) Heath, D., and Williams, D.R. (eds): Man at High Altitude. The Pathophysiology of Acclimation and Adaptation. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1977
- 4) 万木良平: 臨床生理, 2, 422, 1972
- 5) 永坂鉄夫: 同上, 2, 422, 1972
- 6) 永坂鉄夫: In: 適応と脳ホルモン, 伊藤, 川上編, 理工学社, 東京, p. 373, 1979
- 7) Moncloa, F., Beteta, L., Velazco, I. and Gonez, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 122, 1029, 1966
- 8) Marotta, S.F.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 141, 915, 1972
- 9) Lau, C., and Timiras, P.S.: Am.J. Physiol., 222, 1040, 1972
- 10) Lau, C.: Am. J. Physiol., 221, 607, 1971
- 11) Nagasaka, T., Ando, S., and Takagi, K.: Nagoya J. med. Sci. 29, 85, 1966
- 12) Timiras, P.S.: In: The physiological Effects of High Altitude. Weihe, W.H. (ed). Pergamon Press, Oxford, p. 21, 1964
- 13) Klain, G.L.: Endocrinology, 91, 1447, 1972
- 14) Chatterjee, A.K., Rao, S.S., and Btahnachari, H.D.: Indian J. Exp. Biol., 15, 656, 1977
- 15) Comline, R.S., Silver, I.A., and Silver, M.J.: Physiol., 178, 211, 1965
- 16) Steinsland, O.S., Passo, S.S., and Nahas, G.G.: Am. J. Physiol., 218, 995, 1970
- 17) Baum, D., and Porte, D. Jr.: Metabolism, 27, 1176, 1980
- 18) Baum, D., and Oyer, P.: Am. J. Physiol., 241, E28, 1981
- 19) Maher, J.T., Manchanda, S.C., Cymerman, A., Wolfe, D.L., and Hartley, L.H.: Am J. Physiol., 228, 477, 1975
- 20) Ayres, P.J., Hunter, R.C., Williams, E.S. and Rundo, J.: Nature, 191, 78, 1961
- 21) Williams, E.S.: Proc. Roy. Soc. (B) 165, 266, 1966
- 22) Anderson, C.H., Mclally, M., and Farrell, G. L.: Endocrinology, 64, 202, 1959
- 23) Hartroft, P.M., Bischoff, M.B., and Bucci, T. J.: Federation Proc., 28, 1234, 1969
- 24) Gould, A.B., and Goodman, S.K.: Lab. Invest., 22, 443, 1970
- 25) Claybaugh, J.R., Wade, C.E., Sato, A.K., Cucinell, S.A., Lane, J.C., and Maher, J.T.: J. Appl. Physiol., 53, 815, 1982
- 26) Raff, H., Shinsako, J., Keil, L.C., and Dalman, M.F.: Am. J. Physiol., 245, E489, 1983
- 27) Jain, S.C., Grover, A., Bardham, J., Krishna, B., and Malhotra, M.S.: Aviat. Space Environ. Med., 49, 895, 1978
- 28) Jones, R.M., Terhaard, C., Zullo, J., and Tenney, S.M.: Am.J. Physiol., 240, R187, 1981
- 29) Hansen, J.P., Chinn, K.S., and Shields, J.L.: Federation Proc., 28, 1178, 1969
- 30) Singh, I., Khanna, P.K., Srivastava, M.C., Lal, M., Roy, S.B.: England J. Med., 280, 175, 1969
- 31) Varzar, F., Sailer, E., and Cunningham, H.M., Vidovic, V.J.: Endocrinol., 8, 308, 1952
- 32) Nelson, B.D., and Anthony, A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 121, 1256, 1966
- 33) Surks, M.I.: Am. J. Physiol., 216, 436, 1969
- 34) Galton, V.A.: Endocrinology, 91, 1393, 1972
- 35) Martin, L.G., Westenberger, G.E., Hippenstele, J.E., and Bullard, R.W.: Am. J. Physiol., 222, 1599, 1972
- 36) Blatteis, C.M., and Lutherer, L.O.: J. Appl. Physiol., 35, 608, 1973
- 37) Blatteis, C.M., and Lutherer, L.O.: J. Appl. Physiol., 36, 337, 1974
- 38) Carlson, L.D.: Federation Proc., 19, 25, 1960
- 39) 榊原千恵子, 樋口秀敏, 万木良平: 第28回日本体力医学会報告, 1973
- 40) Nagasaka, T., Hirata, K., Sugano, Y., and Shibata, H.: Jpn. J. Physiol., 29, 383, 1979
- 41) Hayashi, M., and Nagasaka, T.: J. Appl. Physiol., 51, 1601, 1981
- 42) Bühler, H.U., Da Prada, M., Haefely, W., and Picotti, G.B.: J. Physiol. (London), 276, 311, 1978
- 43) Kvetnansky, R., Sun, C.L., Lake, C.R., Thoa, N., Torda, T., and Kopin, I.J.: Endocrinology, 103, 1868, 1978
- 44) Horstman, D., and Bankeret, L.W. J.: Appl. Physiol., 42, 273, 1977
- 45) Hayashi, M., Nagasaka, T., and Shibata, H. J.: Appl. Physiol., 53, 117, 1982
- 46) Purshottam, T., Kaveeshwar, U., and Brahmachari, H.D.: Aviat. Space Environ. Med., 49, 1062, 1978
- 47) Milledge, J.S., Ward, M.P., Williams, E.S., and Clarke, C.R.A.: J. Appl. Physiol., 55, 1379, 1983
- 48) Cruz, J.C., Grover, R.F., Maher, J.T., Cymerman, A., and Denniston, J.C.: J. Appl. Physiol., 40, 96, 1976