

ラットの低圧耐性獲得に対する間欠的低圧暴露の効果

酒井秋男*・上田五雨*・小林俊夫**

Effects of Intermittent Low-pressure Exposures on the Tolerance in Rats

Akio SAKAI,* Gou UEDA,* Toshio KOBAYASHI**

ABSTRACT: Groups of rats ($n=70$, divided equally to experimental groups) were exposed to various low pressures for 2 hr every day during a period of 33 days in an artificial climatic chamber (Room temperature 23 °C). "C" was a control group, "G1" was exposed to a pressure corresponding to 3,000 m above sea level. Groups "G2, G3, G4, G5" and "G6" were exposed respectively to pressures equivalent to 4,500, 6,000, 7,000, 8,000 and 9,000 m.

Results: (1) The initial body weight ranged from 127 to 137 g. The increase of the weight (g/day) due to the growth was generally inhibited. The increased values were 3.7 ± 0.8 (mean \pm SD) in C, and 3.9 ± 0.7 , 3.7 ± 0.8 , 3.2 ± 0.6 , 2.4 ± 0.6 , 2.4 ± 0.3 , 2.0 ± 0.4 in G1 to G6. The "*" means the statistical significance in 0.05 level. (2) The hematocrit (%) values were in the order of C, G1 to G6 as follows: 48.9 ± 1.0 , 49.2 ± 1.2 , 51.7 ± 1.9 , 57.3 ± 2.7 , 60.2 ± 2.1 , 62.2 ± 3.2 , 65.8 ± 1.8 . The significant increase was noticed. (3) As for the low-pressure tolerance estimated by the time (min) of the respiratory arrest under the 1,000 m/5 m depression until 12,000 m, the survival-time values were in C to G5: 74.7 ± 9.2 , 80.6 ± 14.0 , 78.6 ± 11.7 , 87.4 ± 19.4 , 74.3 ± 12.0 and 71.1 ± 8.5 .

Conclusion: From these findings, it was concluded that in rats' experiment the upper limit of low-pressure adaptation was 6,000 m and the maladaptation became apparent for lower-pressure or higher simulated-altitude exposures than the former level.

緒 言

生物の種の存続と繁殖は個体維持と種族維持の両面によって営まれている。個体維持は個々の生物の成長の過程であり、種族維持は生殖によって次の世代へと引続がれていく過程である。この両面の維持作用によって、生物は外界の環境に積極的に適応し、その存続を可能なものとしている。言うまでもなく大部分の生物は外界から酸素を摂取し、その酸化反応のエネルギーを利用して生命維持を行っている。特に、陸地の動物は空気中の酸素を摂取することによって生活しており、生活場所の海拔高度が問題となる。大気の組成は酸素20.95%、二酸化炭素0.03%、窒素79.02%とほぼ一定であるが、海拔高度が増すとともに空気は希薄となる。例えば、地球上の最高地点であるEverest頂上(海拔8848m)の大気圧は253mmHg (West et al, 1983)で、海面における大気圧760mmHgの約 $\frac{1}{3}$ である。従って酸素分圧は海面の159mmHgに対してEverest頂上では僅か53mmHgである。生物の酸素摂取が拡散によって行われるために、酸素分圧の低い環境下では生体にとって極めて不利な要素として作用する。このような低酸素環境(Hypoxia)に対して生体には、換気

量の増大、心拍出量の増加、赤血球数の増加などの呼吸・循環器系を中心に、その適応現象がみられる。しかし、この適応現象にも限界があり、極度の高高度に対しては適応現象とは反対に高所衰退(deterioration)の現象が現われるのが一般である。実際、登山の面から一定程度以上の高度に登るには酸素補給なしで登れる限界高度(約8000m)が存在し、それ以上は酸素吸入が不可欠とされている(北, 1981)。1987年MessnerとHabelerが酸素吸入なしでEverest登頂に成功して以来、現在までに数人がこの無酸素登頂に成功しているが、これらの人々は過去に数多くの登山隊員によって試みられた中のごく少数の成功者である。8000m以上の高度への無酸素登山については、高所順応に対する個人差の問題、低圧トレーニングの問題など、高所耐性獲得のために多くの未解決な問題を含んでいる。ここではこれらの問題解決の一環として、低圧耐性獲得に対する低圧暴露の効果について検討した。

一般にHypoxia領域では生体が影響を受ける度合によって、代償領域、障害領域、危険領域および致死領域とに区分されている。代償領域とは海拔3000~4500mの範囲で、この領域では呼吸・循環機能の亢進によってそれ程障害を受けない高度領域である。障害領域とは4500~

* 信州大・医・順応生理 Adapt. Physiol., Shinshu Univ.
** 同上・第一内科 Inter. Med., Shinshu Univ.

6000mの領域で、種々の障害が現われてくる。また危険領域とは海拔6000~7000mの範囲で、生体の状態は意識喪失に近づき危険状態となる。さらに致死領域とは、海拔7000m以上の高度領域で、生体は意識喪失から死に至るとされている。Hypoxiaが生体に与える影響の度合によって上述のように一応は区分されているが、実際の低酸素環境に対する強さ(低圧耐性能)は、動物の種の違いによっても、各個体によっても異なり、また低圧トレーニングによっても変化する。実際ラットを用いて、海拔5000m相当の低圧に1日5時間、合計60日間の暴露を行った結果では、暴露群で有意な低圧耐性の高進がみられた(上田ほか, 1969)。しかし、海拔7000m相当の低圧に1日6時間、40日間の暴露では低圧耐性の高進がみられなかった(酒井, 1977)。このことは、生体にとって、低圧耐性能の獲得のためには適当な強さの暴露条件が必要であることを示唆している。

今回は低圧耐性能獲得のための最適暴露条件を見出す目的で、ラットを用いて、低圧の強さを海拔640m~9000mまでを7段階に分け、各低圧環境に一定期間暴露した際の成長曲線の違い、および低圧耐性能の違いなどにつ

いて比較検討した。

材料・方法

4週令雄ラット、合計74匹(体重127~137g)を、室温23°Cの動物舎で10日間飼育した後、次の7群、すなわちC, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆にアランダムに群別し、各群に以下の低圧暴露を33日間継続した。C: 対照として無処置の群(10匹), G₁: 海拔3000m(10匹), G₂: 海拔4500m(11匹), G₃: 海拔6000m(11匹), G₄: 海拔7000m(11匹), G₅: 海拔8000m(11匹), G₆: 海拔9000m(10匹)の低圧である。減圧および復圧の速度は500m/分の割合で行い、各群の低圧条件下での暴露時間は1日2時間とした。低圧暴露には信州大学医学部・人工気象タンク装置を用いた。暴露期間中は1週間に1回、体重およびヘマトクリット(Ht)の測定を行い、暴露期間終了時には全個体について低圧耐性試験を行った。低圧耐性試験は動物を人工気象タンク内(20°C)に入れ、1000m/5分の割合で海拔12000m相当まで連続的に減圧し、死に至るまでの(呼吸停止)時間を測定した。

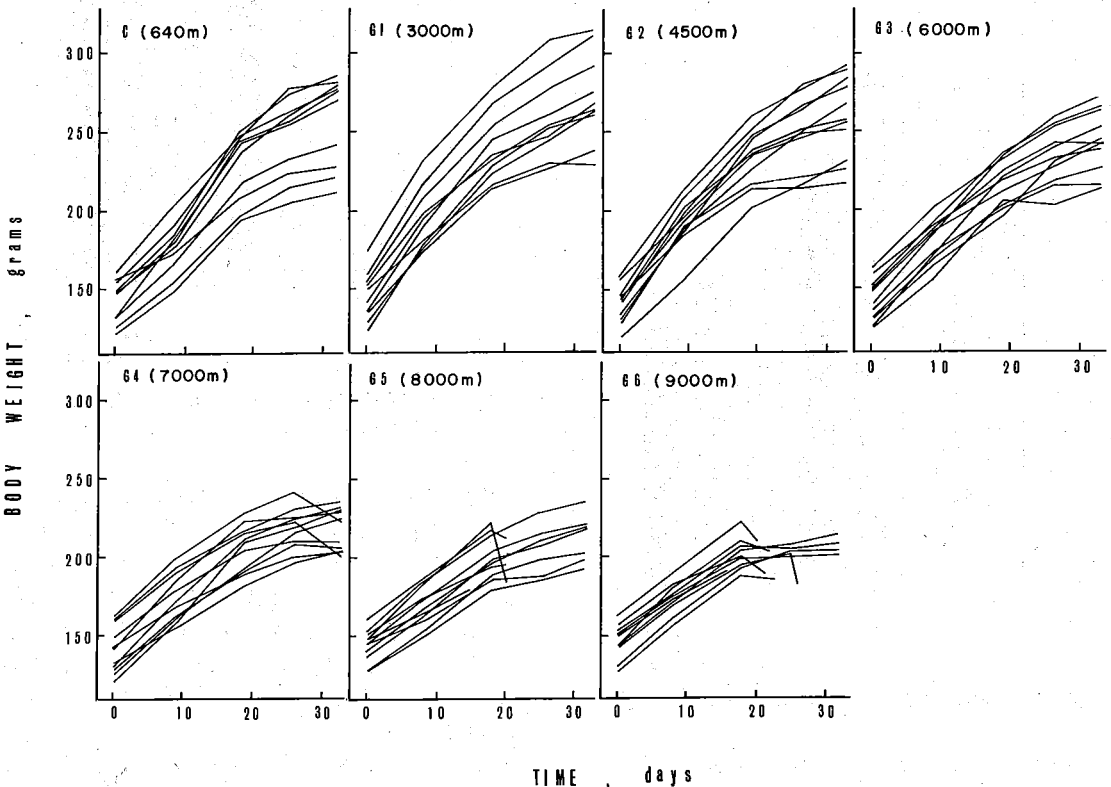


図1. 各種低圧暴露が体重の成長におよぼす影響

結 果

体重の成長：実験期間中の各群の個成長曲線を示すと図1の如くなる。実験開始時の平均体重は、C, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆ の7群でそれぞれ142.9, 145.3, 140.6, 141.5, 140.6, 144.8, 145.7gで各群の間に有意差はない。ところが図1からも明らかな様に間欠的低圧暴露が成長曲線に与える影響は強く、対照群(C)の成長曲線と比較して、G₁~G₃の比較的弱い低圧暴露群との間では顕著な差がみられないが、7000m以上の強い低圧暴露群(G₄~G₆)との間ではいずれも成長が抑制されている。またこの抑制はG₄ < G₅ < G₆ となっており、暴露条件の厳しさに比例して抑制の度合も大きくなっている。なかでも8000m以上の厳しい暴露群では成長の抑制のみならず、暴露期間中に死亡個体がみられ、G₅(8000m)では11例中4例(36%)、G₆(9000m)では10例中6例(60%)が死亡している。上述の成長の相異は各群の平均体重増加率(g/day)でみると一層明らかである(図2)。

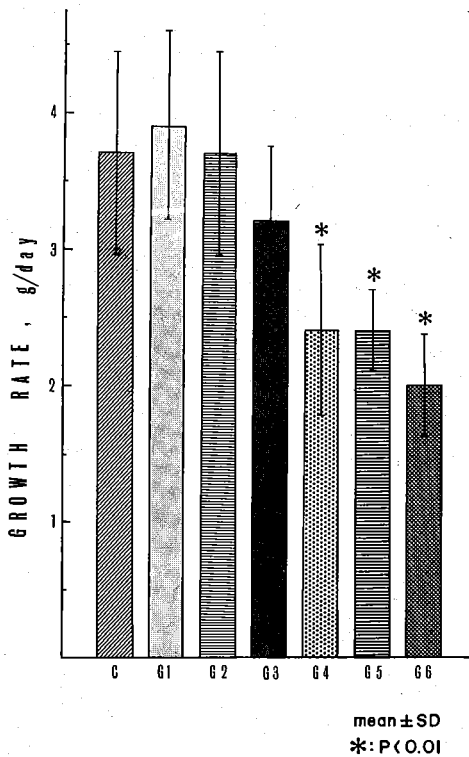


図2. 各種低圧暴露が体重の成長率におよぼす影響

図2からも明らかな様に、平均体重増加率はC, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆ でそれぞれ3.70, 3.37, 3.18, 3.18, 2.39, 2.35, 2.04g/dayとなっており、暴露条件の厳しい

G₄, G₅, G₆ ではいずれも対照群と比較して有意に ($P < 0.01$) に小さい。また、その序列も $G_4 > G_5 > G_6$ と暴露条件の厳しさに伴って体重増加率も減少している。

ヘマトクリット(Ht): 実験開始前のHtは 44.3 ± 2.49 (S.D.)%であったが、間欠的低圧暴露の開始とともに、G₁~G₆の各暴露群は経時的に増加を示した。この増加傾向は $G_1 < G_2 < G_3 < G_4 < G_5 < G_6$ と暴露条件の厳しさに伴ってHtの上昇も顕著になっている。暴露期間終了時のHtの平均値および標準偏差値を図3に示した。

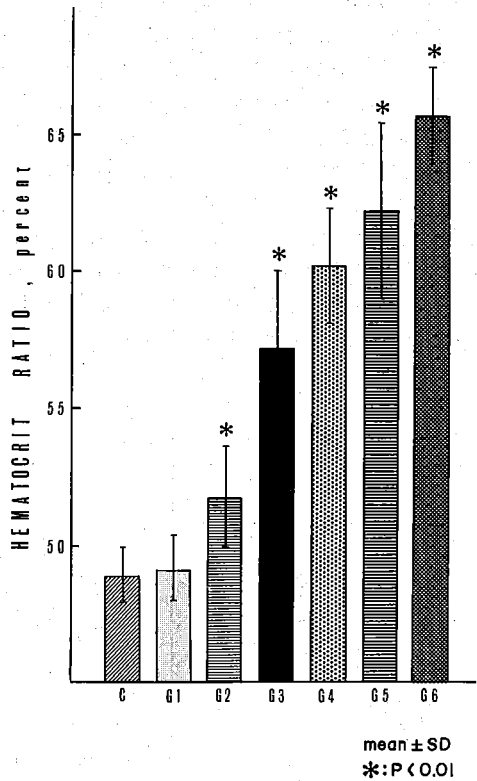


図3. 各種低圧暴露がヘマトクリット(Ht)におよぼす影響

図3からも明らかなように、33日間の間欠的低圧暴露によってG₁, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆のHt値はそれぞれ 49.2 ± 1.2 , 51.7 ± 1.9 , 57.3 ± 2.7 , 60.2 ± 2.1 , 62.2 ± 3.2 , 65.8 ± 1.8 %となり、対照値の 48.9 ± 1.0 と比較していずれの群も高く、しかも海拔高度の高い暴露群Htも高値を示している。特に4500m以上の高海拔暴露群(G₂~G₆)では対照値と比較して、その差はいずれも有意 ($P < 0.01$) である。

低圧耐性：33日間の低圧暴露終了後、全個体について低圧耐性試験を行った。動物を低圧タンクに入れて、1000m/5分の割合で海拔12000m相当まで連続的に減圧

し、死に至るまでの時間を低圧耐性能の指標とした。各群の結果を集計し、その平均値と標準偏差値を図4に示した。なおG₆については生存個体が4例のみであったために集計からは除外した。

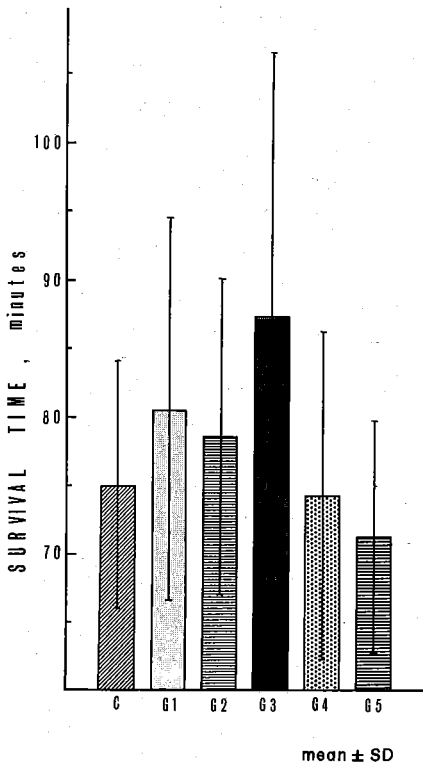


図4. 各種低圧暴露と耐性との関係

図4からも明らかなように、低圧耐性時間には個体差が著しく、標準偏差値は各群とも大きな値を示している。従って各群間の比較で推計学的な有意差を見出すことはできなかった。しかし、平均的傾向でみる限り、海拔6000m(G₃)までの暴露条件では海拔高度に比例して低圧耐性時間も延長しており、それ以上の7000m(G₄)、8000m(G₅)の群においては逆に、海拔高度の上昇に伴って減少し、しかも対照値より低い値を示している。耐性時間が最大であったG₃(6000m)と対照群の平均耐性時間はそれぞれ87.4、74.7分となりその差は12.7分である。この耐性時間の差は海拔12000m相当の低圧条件下での生存時間の違いを意味しており、生理学的には非常に大きな差と言える。しかし、この様な低圧耐性時間には個体差が著しく、平均値の差においては推計学的に有意でない。

考 察

ラットを用いて、低圧耐性能獲得のための最適暴露条

件を見出す目的で、海拔6400m~9000mまでを7段階に分け、各低圧に1日2時間、33日間暴露を繰返す方法によって低圧耐性獲得の状態を検討した。

低圧耐性(tolerance to low-atmospheric pressure)とは急激に低圧環境に暴露されたときに、それに耐える性質を言い、高所耐性(altitude tolerance)と同様な意味をもつ。この耐性の強さは、生体を人工低圧室に入れ、一定速度で減圧し、死亡またはそれに近い症状が出現した時の高度(気圧)で表現するか、又は生存不可能附近の高度に固定し、死亡またはそれに近い症状が出現するまでの時間で表現するのが普通である。しかしこの耐性の評価に関しては統一された方法が確立されていないので、耐性の強弱を定量的に比較することは困難である。ここでは1000m/5分の速度で海拔12000m相当の低圧環境まで減圧し、死に至る(呼吸停止)までの時間を測定し、各個体の低圧耐性の指標とした。従って、種々の低圧の繰返し暴露によって、この低圧耐性時間が延長されれば低圧耐性能は獲得されたと評価した。

低圧暴露によって低圧耐性が增強されると云う報告はいくつかある。Van Middlesworth(1949)はラットを3分で11315m相当の低圧に暴露すると僅か6~15分で死亡するが、途中で7970mに2~4時間停滞してから11315mに暴露すると1.5~2時間生存しうると報告している。僅か数時間7970mに停滞することによって、耐性能は著しく強まったと言える。またFregly(1954)はラットを12000mに暴露し、直立不能になったら復圧する操作を毎日繰返すと、14日目には直立時間が4倍に増加したと述べている。マウスを8000mに30分間暴露する操作を毎日繰返すと、耐性は経日的に強化され、7日目で最大値に達し、以後そのレベルが維持されたと云う(名取, 1944)。また高地に定住している動物の急性低圧耐性は低地動物のそれより大きく(Burton et al, 1969)、また同様なことは高地人と低地人の間にも認められる(Velasquez, 1959)。この様に事前の低圧暴露によって低圧耐性が強化されたとする報告が多いが、中には低圧暴露を繰返しても耐性の強化が認められなかったとする報告(中村ほか, 1944)もある。さらにAltland & Highman(1971)はラットに7600mの低圧暴露を1日5時間、42日間行った結果、耐性は経日的に減少し、28日間以上の暴露では推計学的にも有意差となることを報告している。著者らのラットを用いた結果でも、5000m、1日5時間、60日間の暴露で、明らかに耐性は強化された(上田ほか, 1969)が、7000m、1日6時間、40日間の暴露では耐性に変化がみられなかった(酒井, 1977)。以上の如く、低圧暴露が低圧耐性能に及ぼす影響についてはいくつかの報告があるが、低圧暴露条件の違いにより、結果は耐性増強の方向にも、逆に減弱の方向にも影響することは確かで、耐性能獲得の

ためには最適の暴露条件があることを示唆している。今回はこの最適暴露条件を探す目的で行ったものであるが、結果は図4に示す様に、個体差が著しいために推計学的には有意差でないが、海拔高度6000mまでは耐性能獲得の方向に、それ以上の高海拔暴露では逆に衰退の方向に影響することは確かである。この結果は体重の成長曲線(図1・2)からも裏付けられる。低圧暴露が体重の成長に及ぼす影響をみた報告はいくつかあるが、いずれもその成長は抑制されることで一致している。生体が酸素分圧の低い環境に暴露されるために、全身反応としての成長が抑制されることは当然であるが、その影響が海拔7000m以上の高度で顕著になっていることが注目される。しかも実験期間の途中で死亡個体が8000m(G₅)で11例中4例、9000m(G₆)では10例中6例にみられたことは上述の現象をさらに裏付けている。次に、ヘマトクリットの変化であるが、図3からも明らかな様に、暴露条件が3000mから9000mへと高海拔になるに伴ってHtの値も比例的に上昇している。この結果は一見、各段階の低酸素環境に対して適応的の様に考えられるが、耐性試験の結果とは一致しない。赤血球数の増加が低酸素環境に対して必ずしも適応的でないことを意味している。この問題に関してCrowll et al (1959)およびSmith & Crowell(1963)は興味ある結果を報告している。すなわち、Crowellらの報告はイヌを用いて実験的に各段階のHt値をもつ動物を作成し、酸素摂取量とHt値との関係を検討した。それによると酸素摂取量の面からHt値には最適値が存在し、これは血液の酸素含有量と粘度との相互関係によって決定されると言う。またSmith & Crowellも同様にイヌを用いて、低圧耐性能とHt値の関係を検討し、低圧耐性の面からもHt値に最適値が存在することを明らかにした。また、綿羊を用いて人為的にHtを上昇させた時の循環動態を調べた結果、Htの上昇によって酸素結合容量を増加させることは生体の酸素運搬能に有利であるように見えるが、一方では血液の粘度を著しく上昇させ、心臓への負担、特に右心室への負担を著しいものになっている。結果的には、心拍出量の低下、動脈血O₂分圧の低下をもたらす、酸素運搬能を減少させる結果となる(酒井ほか,1982)。以上の様に、酸素摂取量の面からも、また低圧耐性の面からもHt値には最適値が存在し、その値より高すぎても、逆に低すぎても生体にとっては不利となる。今回の7000m(G₄)、8000m(G₅)および9000m(G₆)のHtはそれぞれ60.2%、62.2%、65.8%となっており、対照値の48.9%と比較して著しい多血である。この様な状態では血液粘度の上昇に伴う循環不全の結果、逆に耐性を減弱させているものと考えられる。低圧暴露によって例外なくHtは上昇を示すが、極端なHtの上昇は必ずしも生体にとって有利な現象ではないということを銘

記する必要がある。

次に興味ある結果は、全個体とも同じ条件の耐性試験を行ったにもかかわらず、この耐性には各群とも著しい個体差があることである。試みに各群の耐性時間の最低値と最大値を示すと、C:37-88分、G₁:66-150分、G₂:59-100分、G₃:58-122分、G₄:59-240分、G₅:61-85分となっている。この様に繰返しの低圧暴露とは無関係に、極端に耐性の強い個体が少数含まれていることが注目される。登山の面から一定度以上の高度に登るには酸素補給なしで登れる限界高度が存在することはすでに述べた。そして、その限界高度は一般には約8000mとされている。しかし、現実には無酸素でEverest(8848m)登頂に成功した者が数名居る。これらの人々は、8000m級の無酸素登頂を試みた多くの登山隊員の中の極く一部であるが、現実の問題として解明されなければいけない問題であるが、上述の低圧耐性の個体差の問題と関連して興味深い。

要 約

ラットを用いて、低圧暴露とその低圧耐性との関係について検討した。低圧暴露は1日2時間、33日間とし、低圧の強さは、無刺激(C)、海拔3000m(G₁)、海拔4500m(G₂)、海拔6000m(G₃)、海拔7000m(G₄)、海拔8000m(G₅)および海拔9000m(G₆)の7段階として、各群にはそれぞれ10~11匹を当てた。低圧暴露には信州大学医学部・人工気象タンク装置を用いた。測定項目は、低圧暴露期間中には原則として1週間に1回、体重およびHt値の測定を行い、暴露期間終了後には全個体について低圧耐性試験を行った。低圧耐性試験は、動物を人工気象タンク内に入れ、1000m/5分の割合で海拔12000m相当まで連続的に減圧し、死に至るまで(呼吸停止)の時間を測定した。主な結果は以下の如くであった。1) 体重の成長は低圧暴露によって抑制されるが、その程度はG₁, G₂, G₃では対照値との間に余り差はみられない。しかしG₄, G₅, G₆の群ではその影響が著しく、その度合はG₄ < G₅ < G₆の関係となり、しかも8000mのG₅では実験期間中に死亡した個体が4個体(36%)、9000mのG₆では6個体(60%)が確認された。2) Ht値は低圧暴露によって増加を示すが、その程度は海拔高度の高い群程Ht値も高い。暴露期間終了後のHt値はC, G₁, G₂, G₃, G₄, G₅, G₆でそれぞれ48.9%, 49.2%, 51.7%, 57.3%, 60.2%, 62.2%, 65.8%であった。3) 低圧耐性試験においては、個体差が著しく、各群間に推計学的有意差を見出すことができなかった。しかし、平均的傾向でみれば、耐性は海拔6000m(G₃)までは海拔高度に比例して耐性時間は延長し、それ以上の7000m(G₄)、8000m(G₅)においては逆に耐性時間は短縮し、対照値以下となった。

以上の結果から、1日2時間、33日間の低圧暴露では体重の成長曲線からも、また低圧耐性試験の結果からも、海拔6000m相当の低圧までは耐性増強の方向に、それ以上の高海拔暴露では逆に衰退の一途をたどるものと思われる。

なお要旨は第16回日本生気象学会大会(1977.11.草津)にて報告した。

参 考 文 献

- 北博正(1981)登山医学の史的展望—高山病を中心に—登山医学, 1: 5-16.
- 中村弘, 九里正一(1944)上空耐性に関する研究(第3報) 航空医学, 2: 57-59.
- 名取礼二(1944)上空耐性の練成に関する研究 航空医学, 2: 51.
- 酒井秋男(1977)高所環境下にみられる右心室肥大の解明—ヘマトクリットと右心室肥大の関係(そのII)—日本生理誌, 39: 479-489.
- 酒井秋男, 上田五雨, 矢崎久美, 芝本利重, 吉村一彦, 福島雅夫, 久保恵嗣, 小林俊夫(1982)実験的ヘマトクリットの上昇が肺循環におよぼす影響 登山医学, 2: 97-106.
- 上田五雨, 本山十三生, 酒井秋男, 柳平坦徳, 水上哲太郎(1969)間歇的低圧刺激による血液—循環器系の順応について 日本生理誌, 31: 553-564.
- 上田五雨, 酒井秋男(1977)ラットの低圧暴露と耐性について 日本生気象誌, 14: 48.
- Altland, P. D. and Highman, B. (1971) Effects of polycythemia and altitude hypoxia on rat heart and exercise tolerance. *Am. J. Physiol.*, 221: 388-393.
- Burton, R. R., Smith, A. H., Carlisle, J. C. and Suluka, S. J. (1969) Role of hematocrit, heart mass, and high-altitude exposure in acute hypoxia tolerance. *J. Appl. Physiol.*, 27: 49-52.
- Crowell, J. W., Ford, R. G. and Lewis, V. M. (1959) Oxygen transport in hemorrhagic shock as a function of the hematocrit ratio. *Am. J. Physiol.*, 196: 1033-1038.
- Fregly, M. J. (1954) Cross-acclimatization between cold and altitude in rats. *Am. J. Physiol.*, 176: 267-274.
- Smith, E. E. and Crowell, J. W. (1963) Influence of hematocrit ratio on survival of unacclimatized dogs at simulated high altitude. *Am. J. Physiol.*, 205: 1172-1174.
- Ueda, G. and Sakai, A. (1979) Low-pressure exposure in rats and tolerance. *Int. J. Biometeor.*, 23: 170.
- Van Middlesworth, L. (1949) Acute adaptation of rats to very low oxygen pressure. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 72: 476-479.
- Velasquez, T. (1959) Tolerance to acute anoxia in high altitude natives. *J. Appl. Physiol.*, 14: 357-362.