ヒマラヤ学誌　*No.13, 23-37, 2012*

ヒマラヤ地域住民に観察される化学受容器反射感受性の亢進

中岡隆志[1)]、大塚由美恵[1)]、川崎孝広[1)]、西村芳子[1)]、石川元直[1)]、
大塚邦明[1)]、松林公蔵[2)]、Tsering Norboo[3)]、奥宮清人[4)]

1）東京女子医科大学東医療センター内科

2）京都大学東南アジア研究所

3）Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh

4）総合地球環境学研究所

キーワード：ヒマラヤ地域、高所低酸素、化学受容器反射、高所への適応

はじめに

ラダック（Ladakh）地域はヒマラヤ・チベット高原に隣接し、標高 3300 m から 4600 m の高地に位置している。低酸素の他に、温度、風、日照、紫外線の影響、昼夜の温度差、あるいは独自の生活様式など、数多くの不明の要因が複雑に交錯して、住民の健康に影響している。

高所では空気圧が低くなるために、空気中の酸素分圧が低下し、“hypobaric hypoxia”というきわめて特徴のある生活環境が発生する。そこに棲む住民は、常にこの独特な低酸素環境の下で、毎日を送っている。

例えば標高 4000 m では、空気圧が平地での 760 mmHg に比し 475 mmHg と低く、呼吸する空気中の酸素分圧は、平地での 150 mmHg に比し、90 mmHg と低い。そのため、人が標高 4000 m に登ったとき、動脈血中の酸素分圧は、平地での 95 mmHg から、35 mmHg に著しく低下し、その結果、動脈血酸素飽和度（SpO_2）も低くなる。平地での 95％に比し、標高 4000 m の高所に到着すると SpO_2 は一気に 70％前後までに低下するといわれている[1,2)]。そこに生まれそこで暮らす住民の SpO_2 も 90％前後と低く、慢性の低酸素血症を呈している。

そこでこの研究では、生体がどのように低酸素環境を享受し、低気圧低酸素という苛酷な生命環境に順応しているか、環境と生命とのクロストークとでもいうべき現象の評価を試みた。著者らはすでに SpO_2 と、脈拍の連続記録装置を考案し、その精度につき報告している。そこで本研究では、この測定機器を用いて、血中酸素飽和度（SpO_2）と心拍の変動との関連を評価し、高所における低酸素環境への順応と、適応の状況を調査した。

この評価に当たっては、まず、(1) 普段、平地に住んでいる人が、平地から高所に上ったときの急性期応答（すなわち、順応）を調査し、次いで (2) 幼少時から高所に在住の地域住民を対象として、SpO_2 変動に呼応する心拍 RR 間隔の動態（高所低酸素環境への慢性的応答）、すなわち、適応の状況を、平地住民と比較することにより調査した。

対象と方法

hypobaric hypoxia という高所に特有の低酸素環境への、急性期応答の観察は、2006 年 8 月、平地（インドのデリー空港）から高所（ラダックのレー）に飛行機で、約 1 時間の時間経過で到着した後、約 72 時間までの順応の様子を観察した。対象は、普段、東京に住む健康人 3 名（ラダック調査医療班の 29 歳女性、56 歳女性と 59 歳男性）で、各々、約 25 分間の連続モニタリング記録を行い、SpO_2 －心拍の変動性の相関関係を解析した。

高所低酸素環境への慢性的応答の評価は、ラダックに生まれそこで育った男性男 44 名、（Rizong、Hemis、Spituk、Likir、Thiksay、Soituk、Leh の 7 つの地域の寺院で修行する僧侶、17 ～ 90 歳、平均 49.1 歳）を対象に、2006 年 8 月、同様に約 25 分間の連続モニタリングを実施した。

SpO_2 と、心拍の連続記録装置を図 1 に示す。腕時計のように装着することができるため、24 時間連続記録も可能である。すでに著者らは、この装置で計測した脈波（すなわち脈拍）と次の脈派との間隔の測定値と、心電図の RR 間隔の値との近似性について解析し、ほとんど同じ測定値が得られることを報告している[3)]。この装置を用いれば、SpO_2 は 1 秒毎に計測され、そのときの瞬時脈拍数からその逆数を計算し、RR 間隔（正しくは Pulse-Pulse 間隔）として出力される。本研究では、この記録計を用いて、SpO_2 と脈拍の約 25 分間連続モニタリングを行い、SpO_2 変動に応答する心拍 RR 間隔の動態を解析した。測定は座位にて、2 分間以上の安静をとった後、通常の呼吸状態にて 25 分間の連続記録を行った。

結果

(1) 低酸素環境への心拍応答からみる化学受容器反射感受性の測定

頚動脈と大動脈弓に存在する末梢化学受容器は、動脈血中の二酸化炭素（CO_2）、酸素濃度あるいは pH の変化を感受して、生体内外における環境の変化（あるいは異常）を察知して、作動する生体防御としての生命反応である。二酸化炭素（CO_2）への反応が最も大きく、心臓血管系や呼吸運動を反射的に調整する。例えば、低酸素環境に呼応する生体防御としての生命反応は、二酸化炭素（CO_2）に反応する心拍数の反応、あるいは、低酸素に順応する血圧の反応にみられる化学受容器反射（chemoreceptor reflex）が主体である。そのため、高所における低酸素環境への順応も、CO_2 の連続モニタリングが望ましい。また、1 拍毎の血圧脈波の連続記録が必要である。しかし、その各々、いずれにおいても、瞬時モニタリングの方法論がいまだ十分には確立されていない。現状では、それらの手法を用いて、化学受容器反射感受性（chemoreceptor reflex sensitivity、以下 CRS）を、経時的変化を追跡することは現時点では不可能である。

図 1　指先へ装着した光電脈波計
血中酸素飽和度（SpO_2）と瞬時心拍数、そして心電図 RR 間隔を同時に記録することができる。測定値は 1 秒毎に出力され、24 時間以上の連続記録を保存することができる。その詳細は本文を参照。

そこで、本研究においては、酸素飽和度（SpO_2）に応答する RR 間隔（あるいは瞬時心拍数）を代役として連続モニタリングし、そのデータをもとにそれを化学受容器反射として、推定する方法論を用いた。SpO_2 の変化に応答する瞬時血圧記録ではなく心拍 RR 間隔を評価しているために、血圧の変化を介した心拍応答、あるいは副交感神経の抑制状況としての RR 間隔をみていることになる。

CRS は以下のように評価した。血圧動揺を感受する圧受容器反射感受性（baroreceptor reflex sensitivity）の計測方法と同様の方法を用いた。CRS 測定の手順としては、まず、25 分間の連続記録のうち、記録にノイズの混入がみられなかった約 15 分間（すなわち、900 秒）以上の記録を抽出し、SpO_2 と RR 間隔（Pulse-Pulse 間隔から計測した測定値）の 900 秒時系列を作図した（図 2）。その記録の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分（図 2 の①）と SpO_2 の上昇が最も著明であった部分（図 2 の②）を選出。横軸に SpO_2、縦軸に RR 間隔（図中 RR interval）としてプロットし、その回帰直線の勾配から、各々の化学受容器反射の感受性を計測した。すなわち、SpO_2 の低下にともなう頻脈（RR 間隔短縮）反射を化学受容器反射の感受性 1（CRS1）、SpO_2 の増加にともなう徐脈（RR 間隔延長）反射を感受性 2（CRS2）として解析した。

その解析図を図 3 に示す。SpO_2 の増加にともなう徐脈反射（図 3 右）よりも、SpO_2 の低下にともなう頻脈反射（図 3 左）の方が相関性が大きく、反射感受性を表す回帰直線の勾配も大きい。そこで本研究では、CRS1 をもって化学受容器反射感受性の指標とした。

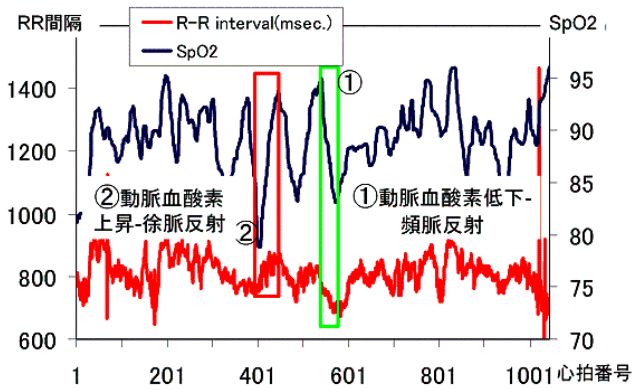

図２　血中酸素濃度（SpO_2）の変化に伴う RR 間隔の応答

56 歳健康女性。血中酸素濃度（SpO_2）と RR 間隔の同時連続記録の１例。①は、SpO_2 の低下に伴う RR 間隔の短縮（＝心拍数増大）反応を、②は、SpO_2 の上昇に伴う、RR 間隔の延長（＝心拍数減少）反応を示している。いずれも、SpO_2）の変化に伴う心拍数応答であり、各々、化学受容器反射の感受性１（CRS1）、感受性２（CRS2）と定義した。

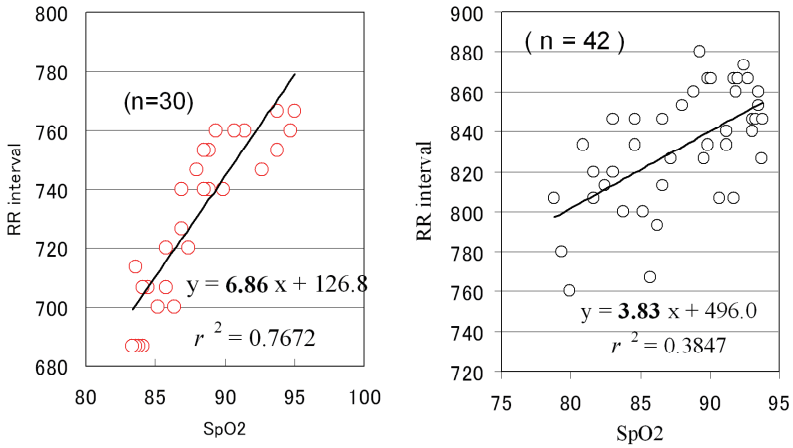

図３　化学受容器反射感受性の求め方

56 歳健康女性。図２の①と②に対応した、化学受容器反射感受性。図左は、血中酸素低下ー頻脈反射（図２の①）、図右は、血中酸素上昇ー徐脈反射（図２の②）を示す。血中酸素上昇ー徐脈反射（CRS2）よりも、血中酸素低下ー頻脈反射（CRS1）の相関が強い。それゆえこの論文では、化学受容器反射感受性の指標として、CRS1 を採用した。

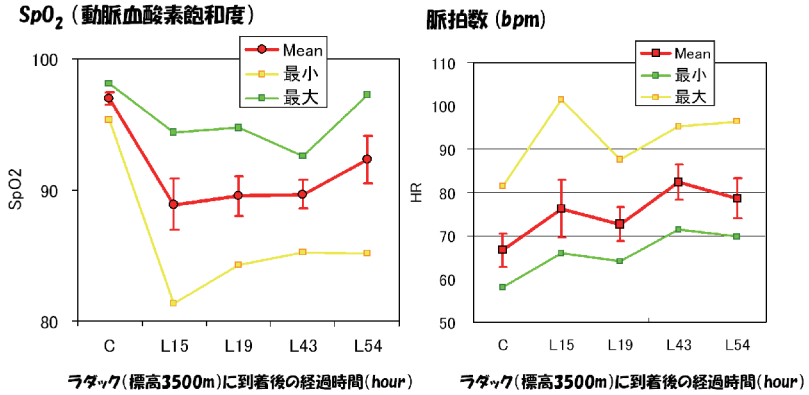

図４　高所（ラダックのレー）訪問にともなう動脈血酸素飽和度（SpO_2）と脈拍数の変化の経過図

(2) 平地から高所（3523 m）に上ったときの心拍急性期応答の調査

まず、平地から高所に上ったときの医療班３名の SpO_2 と脈拍数の記録を紹介する。３名の各々 SpO_2 と脈拍数（毎分）測定値の変化の経過を、折れ線グラフとして示す（図４）。ラダック出発前に東京で測定した３人の平均値は、SpO_2 97.0％、脈拍数 66.6 拍（毎分）であったが、ラダックに到着直後にまず脈拍数が 76.2 拍に増加、SpO_2 は 89.2％にまで低下。到着２時間後の SpO_2 はさらに 83.7％にまで低下した。低酸素状態が最悪になる前に、まず脈拍数が上昇するという応答が興味深い。到着後 54 時間に、SpO_2 は 92.3％にまで回復。脈拍数は 78.7 拍とまだ速いが、急性の順応がまずは完了したことを示唆している。図には示していないが、その後、SpO_2 も脈拍数も、ほぼ同じ値で経過していくことが観察された。

医療班の１人、56 歳女性の７回の 900 秒間（すなわち、900 回）の SpO_2 連続モニタリングの時系列データを、図５に示す。ラダック出発前の東京での記録、ラダック到着直後、ラダック到着 12 時間後、19 時間後、28 時間後、43 時間後、54 時間後、78 時間後の記録を描いている。時間経過とともに出国前の東京での計測値に近づいてゆくものの、高所では SpO_2 の動揺性（SpO_2 変動）があい変わらず大きい。化学受容器反射（chemoreceptor reflex）、あるいは圧受容器反射等の自律神経反射の感受性が大きくなり、低酸素環境に適応すべく数多くの調節系をすべて動員し、順応すべく応答している様子がうかがわれる。

同じ 56 歳健康女性を対象として、１秒毎に連続測定した瞬時心拍数の約 15 分間の時系列データを図６に示す。図５と同様に、ラダック出発前の東京での記録、ラダック到着直後、ラダック到着 12 時間後、19 時間後、28 時間後、43 時間後、54 時間後、78 時間後の７回の記録を描いている。この記録を経時的にみてみると、ラダックのレーに到着後、心拍数は著しく増加。心拍数の動揺性も増大している。到着後３日を経過しても、心拍数は増加したままであり、その動揺性も変わることなく著しく大きい。この記録においても、ラダック到着後の 72 時間目の心拍数がもっとも速くなっており、その動揺性が最も大きくなっている。低酸素環境に適応すべく、自律神経系の交感神経活動がたかまり、あるいは圧受容器反射の感受性が、日差変動はあるものの時間経過とともに大きくなっていることが推察される。人がもっている生命のしくみをフル稼働し、低酸素環境に順応すべく懸命に作動しているという、生体の反応様式の一面がうかがわれる。

この 56 歳健康女性を対象として、平地から高所（3523 m）に上ったときの心拍の急性期応答と、その順応の過程を、CRS1 の変化を中心に解析した。その結果を、順次、以下に示していく。

心拍の急性期応答の解析手順として、上述の通り、まず 25 分間の連続記録のうち、記録にノイズの混入がみられなかった約 15 分間（すなわち、900 秒）の記録を抽出した。まず、その 15 分間の

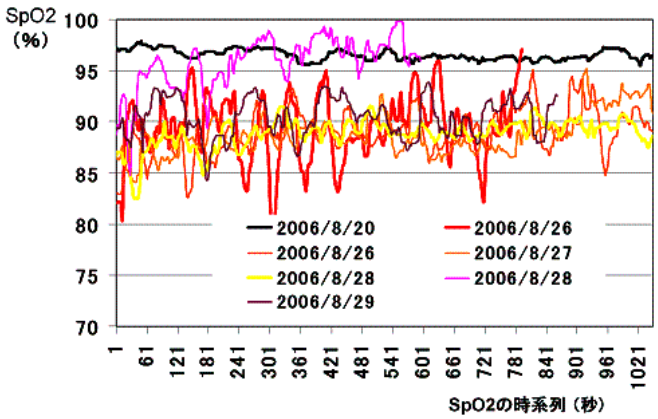

図５　Ladakh 到着後の著しい SpO_2 の低下と、著しく大きい SpO_2 の動揺
56 歳健康女性。SpO_2 を 1 秒毎連続測定した約 15 分間の時系列データ。標高 3524m の高所、Ladakh のレーに到着後、出国前（東京）に比し SpO_2 は著しく低下し、SpO_2 の動揺性も増大。時間経過とともに東京での計測値に近づいてゆくものの、9 日を経過しても SpO_2 はあい変わらず低く、その動揺性は変わることなく著しく大きい。

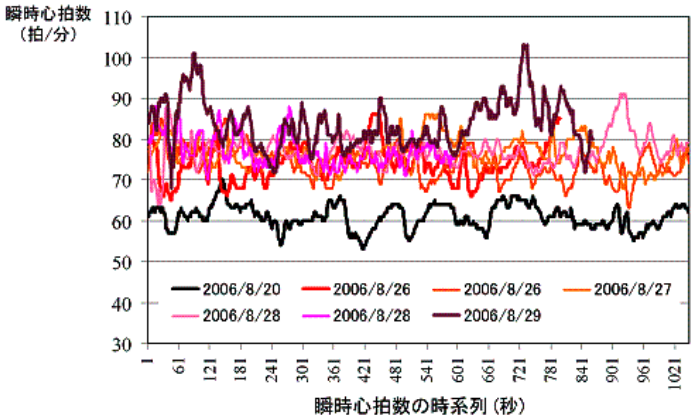

図６　Ladakh 到着後の著しい心拍数の増加と、心拍数動揺性の増大
56歳健康女性。瞬時心拍数を１秒毎連続測定した約15分間の時系列データ。標高3524 mの高所、Ladakhのレーに到着後、出国前（2006 年 8 月 20 日）に比し心拍数は著しく増加し、心拍数の動揺性も増大。時間経過とともに出国前の東京での計測値に近づいてゆくものの、9 日を経過しても心拍数とその動揺性は、変わることなく著しく大きく、むしろ増大しているように見受けられる。

記録の全てを、横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数としてプロットした（図７～12､各々図左）。次いで、同時間帯の SpO_2 と RR 間隔の 900 秒時系列を作図し、その記録の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分を選出。その時間帯の対象データをもとに、横軸に SpO_2、縦軸に RR 間隔（図中 RR interval）としてプロットし、その回帰直線の勾配から化学受容器反射感受性 CRS1 を計測した（図７～12､各々図右）。

図７～12 に､56 歳健康女性の解析結果を､順次、図示している。図７は、出発前の東京での記録、図８は､ラダック到着後 19 時間目の記録､図９は、到着後 28 時間目の記録、図 10 は、到着後 43 時間目の記録、図 11 は、到着後 54 時間目の記録、図 12 は、到着後 78 時間目の記録とその解析結果である。

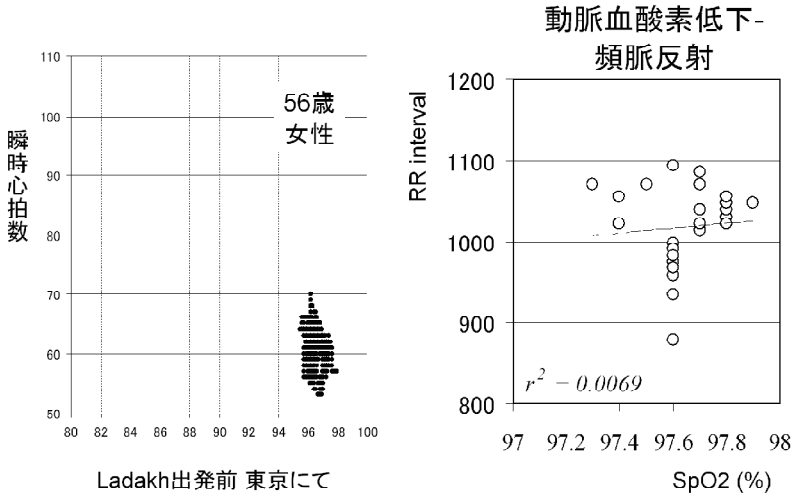

図７　ラダックへの出発前、東京での記録で測定した化学受容器反射感受性
56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。SpO_2 の変動幅は 95%～ 98%に分布。瞬時心拍数は 53 ～ 70 拍に分布。図右：900 秒時系列を作図し、その記録の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分を選出。横軸に SpO_2、縦軸に RR 間隔（図中 RR interval）としてプロットし、その回帰直線の勾配から化学受容器反射感受性 CRS1 を計測。平地（東京）では、化学受容器反射は作動していないことを示している。

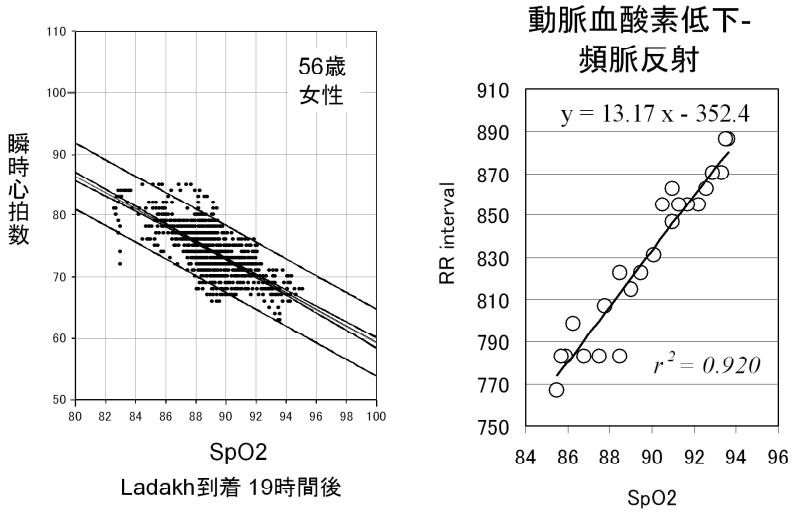

図８　ラダックに到着後 19 時間の記録から測定した化学受容器反射感受性
56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。低酸素であるほど頻脈であることが明瞭に図示されている。図右：900 秒時系列を作図し、その記録の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分を選出。横軸に SpO_2、縦軸に RR 間隔（図中 RR interval）としてプロットし、その回帰直線の勾配から化学受容器反射感受性 CRS1 は、13.17（単位 ; msec/%）と計測される。平地（東京）では作動していなかった化学受容器反射感受性が、十分作動していることが示されている。

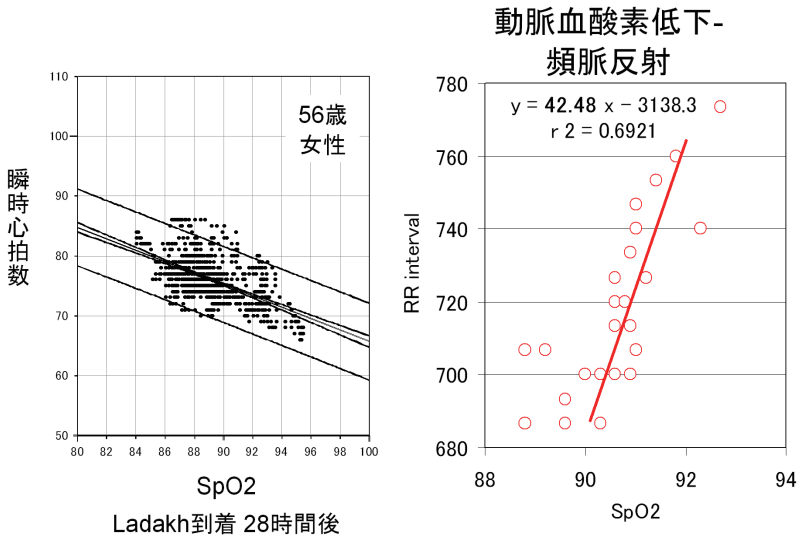

図 9　ラダックに到着後 28 時間の記録から測定した化学受容器反射感受性
56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。低酸素であるほど頻脈を呈している。図右：900 秒時系列の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分から計測。横軸に SpO_2、縦軸に RR 間隔（図中 RR interval）としてプロットし、その回帰直線を解析。その勾配から化学受容器反射感受性 CRS1 は、42.48（単位 ; msec/%）と計測される。高所ラダック（レー、標高 3524 m）に到着後、平地（東京）では作動していなかった化学受容器反射感受性が、最大限に作動しているようすがうかがわれる。

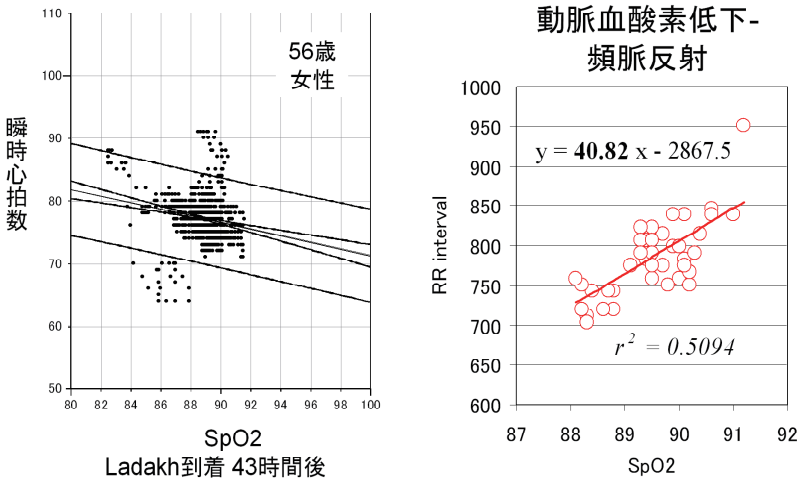

図 10　ラダックに到着 43 時間後の化学受容器反射感受性
56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。低酸素であるほど頻脈を呈する傾向に変わりはないが、その分布にばらつきが見られはじめている。図右：900 秒時系列の中で SpO_2 の低下が最も著明であった部分から計測。SpO_2 と RR 間隔（図中 RR interval）のプロット。回帰直線の勾配から化学受容器反射感受性 CRS1 は、40.82（単位 ; msec/%）。ラダック（レー、標高 3524 m）に到着後 43 時間となり、生体活動にすこし順応が始まり、フル活動していた化学受容器反射感受性の亢進も峠を越えてきたかのように見受けられる。

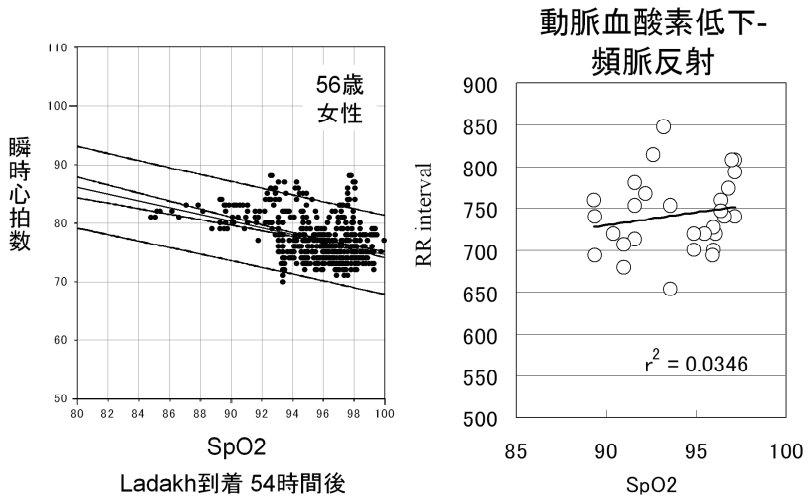

図 11　ラダックに到着 54 時間後の化学受容器反射感受性

56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。この時間帯のみ、SpO_2 測定値は、その多くが 93 ～ 98%と高い値に分布している。急性期の順応が過剰に応答している可能性を示唆しているのかもしれない。しかし、低酸素であるほど頻脈を呈する傾向に変わりはない。図右：化学受容器反射感受性は、SpO_2 の低下と RR 間隔（図中は、RR interval）の短縮の程度から評価する。図右のプロットに示すとおり、統計上有意な回帰直線は得られていない。このことから、十分に高い SpO_2 値を反映しているためか、この時点では化学受容器はほとんど作動していないと判定される。

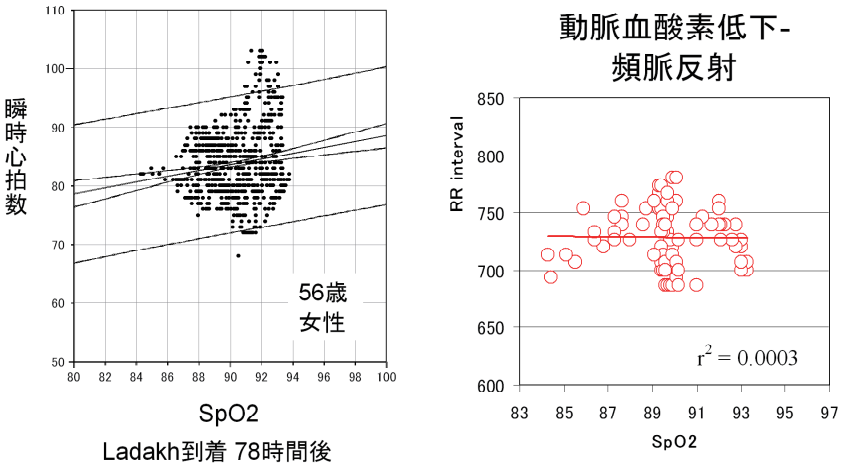

図 12　ラダックに到着 78 時間後の化学受容器反射感受性

ラダックに到着後 78 時間経過したときの、56 歳健康女性の記録。図左：900 秒間の記録。横軸に SpO_2、縦軸に瞬時心拍数をプロット。高所への出発前、東京で記録したときの SpO_2 の分散（95%～ 98%）に比べれば、その変動幅はずいぶんと大きく、また 85 ～ 93%と低酸素領域に分布している。心拍数の分散も、東京では 53 ～ 70 拍に分布していたものが、72 ～ 103 拍と頻脈になっている。しかし、ラダックに到着後 54 時間までの間に観察されていた、低酸素と瞬時心拍数との間に観察されていた直線関係は消失している。図右：SpO_2 と RR 間隔の 900 秒間の記録のうち、SpO_2 の低下が最も明瞭であった部分の RR 間隔（図中 RR interval）の変化と SpO_2 との連関。図 11 と同様に、統計上有意な回帰直線は得られていない。このことから、この時点でも化学受容器反射はほとんど作動していないと判定される。

この 56 歳健康女性における、平地（東京）滞在中から、ラダックに到着後 78 時間までの、化学受容器反射感受性の経過は、各々、0、13.17、42.48、40.82、(3.06)、0（msec/%）という経過をとった（図 13）。この計測法からは、低酸素環境への暴露が始まって（すなわち、高所に到着して）約 50 時間を過ぎると、生命の仕組みは低酸素環境に慣れてきて、一過性の酸素濃度の低下による生命活動の反応（この場合は、心拍数応答）も、ほぼ安定化した（すなわち、急性の順応がまずは完了する）と評価することができる。

そこで、56 歳女性と同様の調査を行い得た、健康な 29 歳女性と 59 歳男性についても、上述の方法で同様の解析を行い、その結果を観察した。その結果をに示す。高所への急性期応答としての CRS1 の変化は、3 人ともほぼ同様であった。この 3 名の CRS1 の平均値と標準偏差を、図 14 に図示する。化学受容器反射感受性 CRS1 は、56 歳女性と同様に経時的に変化し、50 ～ 80 時間経つとほぼ順応して、出発前の東京での計測値に回復していた。

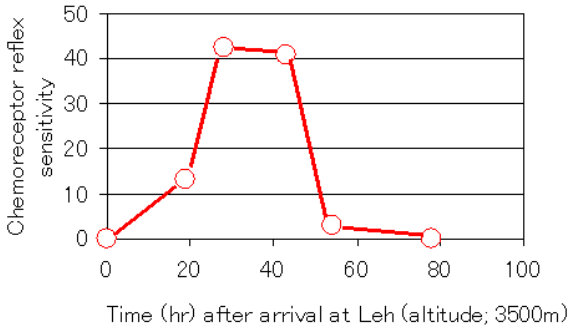

図 13　Leh 到着後の化学受容器反射感受性（chemo-reflex sensitivity）の経時的変化
56 歳健康女性の記録。平地（東京）滞在中から、ラダックに到着後 78 時間までの、化学受容器反射感受性 CRS1 の経過図。出発前の東京では作動していなかった化学受容器（0 msec/%）が、高所の地に到着後は、各々、13.17、42.48、40.82、(3.06)、0 msec/%という経過を呈した。この 56 歳女性では、高所に到着して約 50 時間を過ぎると、生命の仕組みは低酸素環境に順応したことを示している。

表 1　健康人 3 名を対象に解析した、高所低酸素環境への CRS の急性期応答の経過。

化学受容器反射感受性（CRS）	平地（東京）	Ladakh 19-hr	Ladakh 28-hr	Ladakh 43-hr	Ladakh 54-hr	Ladakh 78-hr
29歳女性	0	24.65	63.41	14.19	5.77	0
56歳女性	0	13.17	42.48	40.82	3.06	0
59歳男性	0	15.27	60.75	21.83	11.39	0
平均	0	17.70	55.55	25.61	6.74	0
標準偏差	0	6.1	11.4	13.7	4.2	0

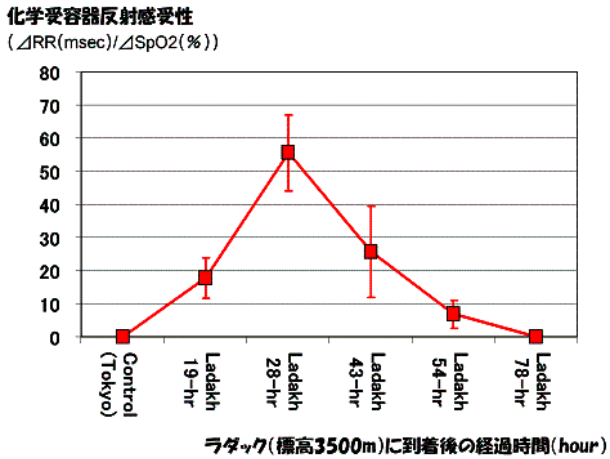

図 14　健康人 3 名を対象に解析した、高所低酸素環境への急性期応答の経過。
化学受容器反射感受性は、東京からラダックに到着後、経時的に変化し、50 ～ 80 時間の時間経過でほぼ完全に順応している。各々、平均値と標準偏差を示している。

(3) 地域高所住民における SpO_2 変動に応答する心拍変動性の調査

それでは、ラダックに生まれ、そこで育った住民の高所低酸素環境（hypobaric hypoxia）に応答する心拍数の動態はどのようになっているのであろう。7 つの地域（Rizong、Hemis、Spituk、Likir、Thiksay、Soituk、Leh）の寺院を訪れ、そこで修行する僧侶（男 44 名、17-90 歳、平均 49.1 歳）の 25 分間連続モニタリングを実施し、1 秒毎に計測した SpO_2 と心電図 RR 間隔が、ノイズの混入なく良好に記録できた約 15 分間分を抽出した（図 15）。上述と同様の手法で、その各々の動揺性と化学受容器反射感受性 CRS1 の作動状況を解析した。900 秒、すなわち 900 回の SpO_2 の連続記録から、平均値、標準偏差、最大値、最小値を求め、SpO_2 の動揺性を評価した。

平均 49.1 歳（17 歳～ 90 歳）の僧侶の SpO_2 は 90.4％と著しく低く、その変動の幅も 900 回測定の測定で、86.9％～ 93.6％の間を変動し、標準偏差で 1.05％と大きく変動していた。心拍数は毎分 77.1 拍で、その変動も 900 回測定の最低値と最高値は、67.8 ～ 87.9 拍、標準偏差で 3.2 拍と大きく変動しているようすが観察された。

同様の手法で計測した化学受容器反射感受性は、平均値が 46.1 msec/% であった（表 2）。高所に生まれ育った住民の化学受容器感受性 CRS1 は、表 1 に示す如く 3.3 ～ 148.5 msec/% と、個人間のばらつきはあるものの日常生活時においても常に亢進していることが推察される。慢性の高所低酸素環境においても、化学受容器は常に作動し、低酸素環境とその動揺性に瞬時に応答し対応すべく、それを調節していることが推察される。

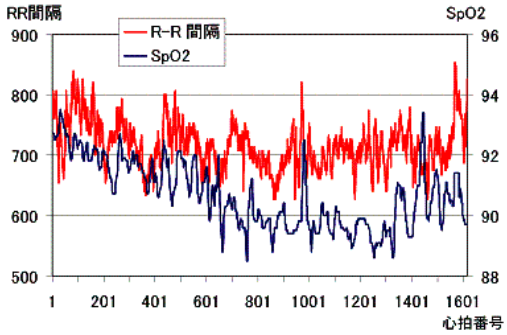

図 15　血中酸素濃度（SpO_2）の変化に伴う RR 間隔の応答
25 歳健康男性。ラダックの僧侶。血中酸素濃度（SpO_2）と RR 間隔の同時連続記録の 1 例。SpO_2 の動揺は大きく、SpO_2 の低下に伴う RR 間隔の短縮（= 心拍数増大）反応から計算した化学受容器反射感受性も 39.5（msec/%）と大であった。高所に生まれ、そこで生活する住民においても、常時、化学受容器が作動し、その感受性は大きいことが読みとれる。

表２　高所に住む僧侶の酸素飽和度（SpO_2）、心拍数、化学受容器反射感受性と自律神経活動（LF 成分、HF 成分、LF/HF 比）

変数名	対象例数	平均値	標準偏差	最小	最大
年齢（歳）	44	49.1	23.9	17	90
測定回数	44	855.8	108.5	651	1067
SpO2 平均値	44	90.4	2.4	85.6	96.8
SpO2 標準偏差	44	1.05	0.40	0.46	2.18
SpO2 最低値	44	86.9	3.2	80	94
SpO2 最大値	44	93.6	2.6	87	100
心拍数	44	77.1	9.7	58	112
心拍数 標準偏差	43	3.2	1.2	1.0	5.8
心拍数 最低値	44	67.8	8.7	41.0	85.0
心拍数 最大値	44	87.9	11.9	64.0	138.0
化学受容器反射感受性	44	46.1	39.3	3.3	148.5
心拍変動 LF成分（$msec^2$）	44	495.9	478.0	6.1	2056.4
心拍変動 HF成分（$msec^2$）	44	166.3	182.6	8.0	920.2
心拍変動 LF/HF比（$msec^2$）	44	4.2	2.8	0.5	11.5

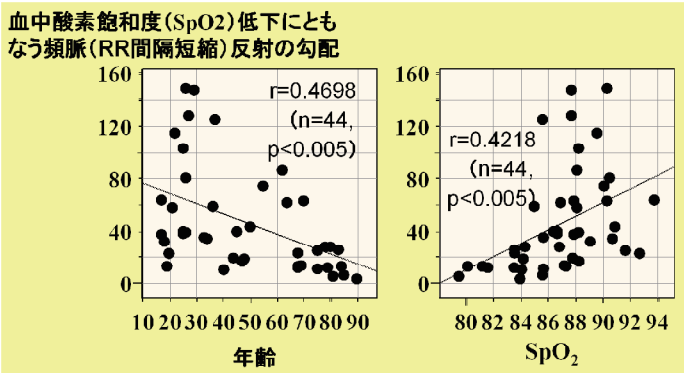

図 16　化学受容器感受性に影響する年齢と SpO_2
図左：化学受容器感受性 CRS1 は加齢とともに低下。図右：SpO_2 値が高い人ほど CRS1 は亢進。

CRS1 に影響する要因には、年齢と SpO_2 がある。CRS1 は加齢とともに低下し（図 16 左）、SpO_2 値が高い人ほど化学受容器感受性の亢進が大きい（図 16 右）。SpO_2 は加齢とともに低下してゆくことから、化学受容器感受性に個人間のばらつきがあったことの一因は、加齢であると推察される。

考察

化学受容器反射を測定する方法論はほとんど確立されていない。本研究では、圧受容器感受性の測定法と同様に、SpO_2 低下にともなう心拍数上昇を化学受容器反射感受性と定義して計測した。

末梢化学受容器は、頸動脈と大動脈弓にあり、それぞれ頸動脈体、大動脈体と呼ばれている。これらの動脈化学受容器が、動脈血中の酸素濃度、二酸化炭素濃度、pH などの変化を感受し、中枢神経に伝えられる。末梢化学受容器からの一次感覚性線維は延髄の孤束核に投射し、呼吸および循環調節中枢に伝えられる。すなわち、化学受容器反射とは、心臓・血管・呼吸運動反応を調節し、

動脈血中の酸素濃度を一定に保つように働き、脳への血液供給を維持するための反射である。酸素不足には4つの形がある。低酸素（SpO_2の低下）、貧血（酸素化ヘモグロビン（HbO_2）量の低下）、停滞性（酸素の流れの低下）、そして組織中毒性（細胞酵素の麻痺）の4つである。このうち貧血性以外の因子は、化学受容器を強力に刺激する。二酸化炭素濃度の上昇が低酸素と重畳して現れると、相乗的に強力に化学受容器を刺激する[4]。それゆえ、高所における低酸素環境への順応も、SpO_2とともにCO_2の連続モニタリングが望ましい。また、1拍毎の血圧脈波の連続記録も必要である。しかし、その各々、いずれにおいても、瞬時モニタリングの方法論がいまだ十分には確立されていない。そのため本研究では、1分毎のSpO_2と1拍毎の脈拍モニタリングから、CRSを測定した。動脈血酸素濃度の変わりにSpO_2を用い、RR間隔の変わりに脈拍間隔を用いている点は、本法の限界といえるかもしれない。

主要な化学受容器に、頚動脈小体がある。きわめて血管に富み、2 mgと軽量で小さいが、血流は毎分40μlもあり、代謝が極めて盛んであることを表している。求心性神経を頚動脈洞神経から受けており、その神経終末は動脈血の化学成分を検出し、化学受容器として働くよう驚くべく巧妙に配置されている[4]。この化学受容器は低酸素に感受性がある。酸素不足にさいして神経発射活動が増大し、動脈血中の酸素濃度の低下に強く反応し、循環と呼吸に俊敏に反射効果を及ぼす[4]。頚動脈小体のこの反応特性は、今回、著者らが提唱したCRSが、SpO_2の増加にともなう徐脈反射（CRS2）よりも、動脈血中の酸素濃度の低下を反映する、SpO_2の低下にともなう頻脈反射（CRS1）の方が相関性が大きく、反射感受性を表す回帰直線の勾配も大きかったことと一致している。

ラダック地域に住む住民は、厳しい環境の下で生活するための術を獲得すべく、風土順化（acclimatization）し、習熟（habituation）し、それを幾世代をも経て伝え（すなわち、適応 adaptation）てきた。その結果、日常生活の中で、呼吸と心拍を速くし、血液循環を改善することで、血中の酸素分圧を保つ術を獲得してきたと推察される。

しかし、適応にも限界がある。馴化し習熟し適応を重ねてきても、それでもなお平地に住む住民のそれに比べればSpO_2は低い。慢性の低酸素血症を十分に代償するまでには至っていない。それゆえ、化学受容器は、日常生活の中でその反射感受性を常に亢進し、強力にそして繊細に血液呼吸循環を維持すべく作動していると推察される。

高所に住む人々は、高所低酸素環境に適応すべく、神経－液性調節反応の効率を高めてきた。そして機能的に順応するべく、体内に器質的な変化を創出した。ラダック住民は、低酸素分圧と低二酸化炭素分圧からくる、酸－塩基バランスを改善するために、化学受容器反射を調整するために、たとえば頚動脈小体の機能を効率化し、その形態を大きくする等の、様々な順応様式を呈してきた[5]。動脈圧受容器反射の感受性を高所環境に適応してきた[6]。

東京都在住の3名の、今回の調査では、低酸素環境に暴露後、一時的にCRS1が亢進したが、ほぼ50時間を過ぎると、あたかも順応したかのように、CRS1の低下を認めた。一方、高地住民では、慢性的な低酸素環境下での生活のなかで、常に化学受容器を作動させ、化学受容器反射感受性CRS1が亢進した状況を維持していた。両者のCRS1のありように、このような違いが認められた理由として、高所に住む人々が、上述のとおり、頚動脈小体の形態を大きくし、その機能効率を高めることにより、高所低酸素環境に適応しているのであろうと推察される。

低酸素環境への馴化と適応の完了には、数世代もの長い年月を必要とする。遺伝的に適応し、遺伝子変異を重ね、高所環境に生活するための遺伝子を獲得した[7,8]。高所低酸素（hypobaric hypoxia）環境では、交感神経活動が亢進し、末梢血管や肺動脈が収縮し、高血圧や肺高血圧がもたらされる。この交感神経亢進－血管収縮－高血圧・肺高血圧連鎖反応に順応し、適応するために、血管拡張作用を有するNO産生を亢進する術として、血管内皮でのNO生成に関与するいくつかの特有な遺伝子を獲得した。Endothelial oxide nitric synthase gene（*eNOS*）の遺伝子変異[9]や*NOS3*遺伝子多型[10,11]がそれである。あるいは、血管収縮作用を有する酵素の産生を抑止する術として、アンジオテンシン変換酵素[12,13]や、アルドステロン合成に関与するaldosterone synthase gene（*CYP11B2*）の遺伝子変異[14,15]を獲得し、高血圧や肺高血圧を軽減する手段として適応を図ってきた。環境遺伝子にとど

まらず、環境タンパクも高所環境に順応すべく適応しているに違いない。

図2、あるいは図15に提示したSpO_2とRR間隔の時系列を眺めてみると、SpO_2が大きく変動するたびにCRS1は動的（dynamic）に変動している。たぶん、低酸素環境の変化に応答し血圧変動を調節する圧受容器感受性の変動も同様であろう。あるいは、図11に提示されるような、過剰な調節性応答もあるに違いない。図7～図12の左の図（SpO_2と心拍数のローレンツプロット）は、その変動が複雑（complexity）であることを表現している。低酸素環境で生活していくためには、今回検討した「低酸素－心拍数反応」という化学受容器反射とCRS1の動態だけではなく、さまざまな低酸素に対応する応答系の介在を必要とする。呼吸調節、血圧の調節、体温調節、あるいは腸管－肝臓代謝調節などの生命活動が、反射的に、あるいは内分泌系、免疫系を介して、調節されている。その相互連関作用（coordination）が、複雑に絡み合ったシステムを構築することにより、高所に住む人々は高所低酸素環境を、安住の地として幸福に暮らしているにちがいない。高所環境における習熟と適応のありようを、今後、正しく評価していくには、非線形性数理学からのアプローチが必須である。

近年、生体リズムの適切な維持が、疾病の発症を予防し、生命の質を高めることが報告されている[16~18]。生体リズムは、コアの時計遺伝子が中心となってコアループを形成し、約24時間という時間のリズムを創出している。時計遺伝子*B-mal1*が中心となり、時計遺伝子*Clock*と2量体となってコアループを操作している。高所環境のように、低酸素環境となり、低酸素のレベルが変動するような場合には、この時計機構が多少、変更されてくる。時計遺伝子*B- mal1*は時計遺伝子*Clock*とではなく、HIF1αと連動しコアループを操作するようになる。*B- mal1*がHIF1αに会合した場合は、低酸素応答配列への結合を介して、低酸素誘導遺伝子、例えば、VEGFやエイスロポイエンチンの発現を誘導する。高所低酸素環境では、平地での時計機構とは異なる仕組みが主体となって、サーカデイアンリズムなどの生体リズムを創出し、健康を維持していることが推測される。

さて、環境因子は、常に多因子的に作用する。それゆえ、同じ環境因子が常に同一の順応と適応をもたらすとは限らない。Xingら[19]は、同じ高所在住の住民でも、高所への適応障害の頻度が、アンデス地域住民で多く、ヒマラヤ地域住民では比較的少なく、エチオピア地域住民ではほとんど認められないことに注目し、低酸素に関連する遺伝子を解析してきた。その結果、アンデス地域住民では低酸素環境への適応が十分でないことを見いだしている。低酸素への適応が、地域によって、また個々に異なることが、十分にあり得ることを示している。

それゆえ、高所地域住民の生命予後・疾病予後を改善するためには、医学的検査とともに、生活習慣や環境要因、ADL機能や認知機能などを、総合的に評価し、地域に即した診断と治療を求めるという医療のとり組み（Glocal Comprehensive Assessment, GCA）[20,21]が必要である。

（本稿は、平成20年度総合地球環境学研究所 プロジェクト3-4PR 人の生老病死と高所環境―3大「高地文明」における医学生理・生態・文化的適応（プロジェクトリーダー：奥宮清人）として実施された研究成果の一部である。）

参考文献

1） Stenberg J, Ekblom B, Messin R: Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4,000 m. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1589-1594.

2） West JB: The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals Internal Med* 2004; 141: 789-800.

3） 川崎　孝広．ヒマラヤ地域における，高所高齢住民の自律神経機能と高血圧．自律神経 2009; 46(2): 98-106.

4） 循環　Folkow B, Neil E 著，入内島十郎訳，真興交易医書出版部，東京，1973年，pp 517.

5） Khan Q, Heath D, Smith P et al.: The histology of the carotid bodies in highlanders from Ladakh. *International J Biometeorology* 1988; 32: 254-259.

6） Bernardi L, Passino C, Spadacini G et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clincal Science* 1998; 95: 565-573.

7） Rajput C, Najib S, Norboo T et al.: Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2006; 341: 1218-1224.

8） Charu R, Stobdan T, Ram RB et al.: Susceptibility to high altitude pulmonary oedema: role of ACE and ET-1 polymorphisms. *Thorax* 2006; 61: 1011-1013.

9） Ahsan A, Charu R, Pash MAQ et al.: eNOS allelic variants at the same locus associate with HAPE and adaptation. *Thorax* 2004; 59: 1000-1002.

10） Ahsan A, Norboo T, Baig MA et al.: Simultaneous selection of the wild-type genotypes of the G894T and 4B/4A polymorphisms of NOS3 associate with high-altitude adaptation. *Annals of Human Genetics* 2005; 69: 260-267.

11） Ahsan A, Mohd G, Norboo T et al.: Heterozygotes of NOS3 polymorphisms contribute to reduced nitrogen oxides in high-altitude pulmonary edema. *Chest 2006*; 130: 1511-1519.

12） Qadar Pasha MA, Khan AP, Kumar R et al.: Angiotensin converting enzyme insertion allele in relation to high altitude adaptation. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 531-536.

13） Kumar R, Pasha MAQ, Khan AP et al.: Association of high-altitude systemic hypertension with the deletion allele-of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene. *International Journal Biometeorology* 2003; 48: 10-14.

14） Rajput C, Makhijani K, Norboo T et al.: CYP11B2 gene polymorphisms and hypertension in highlanders accustomed to high salt intake. *J Hypertens* 2005; 23: 79-86.

15） Rajput C, Arif E, Vibhuti A et al.: Predominance of interaction among wild-type alleles of CYP11B2 in Himalayan natives with high-altitude adaptation. *Biochemical Biophysical Research Communications* 2006; 348: 735-740.

16） 大塚邦明　生体リズム心拍・血圧変動の時間構造とその時計機構　心電図 2010; 30 (Suppl.3): 53s-76s

17） 田澤仁　マメから生まれた生物時計；エルヴィン・ビュニングの物語］学会出版センター，2009 年，東京，pp355

18） Ramsey KM, Marcheva B, Kohsaka A, Bass J: The clockwork of metabolism. *Annu Rev Nutr* 2007; 27: 219-240.

19） Xing G, Qualls C, Huicho L et al.: Adaptation and mal-adaptation to ambient hypoxia; Andean, Ethiopian and Himalayan patterns. *PLoS ONE* 2008; 3: e2342.

20） Otsuka K, Cornelissen G, Norboo T, Takasugi E, Halberg F: Chronomics and “glocal” (combined global and local) assessment of human life. *Progress Theoretical Physics* 2008; Suppl 173: 134-152.

21） Otsuka K, Izumi R, Ishioka N, Ohshima H, Mukai C. Chronomics of heart rate variability on earth and in space. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 1695: 69s-72s.

Summary

Adaptation of Chemoreceptor Reflex to Hypobaric Hypoxia in Residents at Himalayan Valley

Takashi Nakaoka[1)], Yumie Otsuka[1)], Takahiro Kawasaki[1)], Yoshiko Nishimura[1)], Motonao Ishikawa[1)], Kuniaki Otsuka[1)], Kozo Matsubayashi[2)], Tsering Norboo[3)], Kiyohito Okumiya[4)]

1) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo
2) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto
3) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh
4) Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto

Aim: Humans adjusted to ambient hypoxia via the alteration of chemoreceptor reflex sensitivity. However, it has not yet been established how we can measure it. Thus, the aim of this investigation is to propose a method how to measure it using a newly developed pulse oximetry monitor. **Methods:** We assessed it as a relation between a phasic change of hypoxemic condition and an alteration of heart rate. We planned two types of investigations. Effects of high altitude on pulse oximetry (SpO_2) and heart rate (HR) were observed by 25-minute continuous monitoring of SpO_2 and HR. The first study was done in 3 healthy subjects (29-year and 56-year women and a 59-year man) along with a trip for about 10 days from Japan to Himalayan valley. More than 6 times of measurement of SpO_2 and HR were done before and during the trip. Another observation of the 25-minute continuous monitoring was done in 44 Ladakhi priests (17-90 years men, average 49.1 years of age) living at an altitude of 2,500 to 3,720 meters. **Results:** SpO_2 and HR were simultaneously monitored each cardiac beat in each subject. As an index of chemoreceptor reflex sensitivity (CRS), we measured a slope of the fitting line, showing a correlation between a prominent decrease of SpO_2 and a phasic increase in HR. First investigation showed CRS changed from 0 msec/% at Japan before a trip to 42.5 msec/% during a trip at Himalayan valley. The second investigation showed higher measures of CRS of the 44 priests, average 46.1 msec/%, ranged from 3.3 to 148.5 msec/%. People living at high altitude have a higher sensitivity of chemoreceptor reflex compared to the low-latitude peers, although it has been fully habituated and fully adapted. **Conclusions:** We need a glocal, i.e., global and local, comprehensive assessment (GCA), including a measurement of CRS, for a more fruitful treatment. Longitudinal observations of GCA should help us to prevent strokes and other cardiovascular events, especially at high-altitude.

Key Words: Himalayan valley, hypobaric hypoxia, chemoreceptor reflex, adaptation to high altitude