

## ヒマラヤ地域住民の生活習慣、心血管系機能、 認知障害と高所への適応

川崎孝広<sup>1)</sup>、奥宮清人<sup>2)</sup>、Tsering Norboo<sup>3)</sup>、山本直宗<sup>1)</sup>、  
石川元直<sup>1)</sup>、松林公蔵<sup>4)</sup>、大塚邦明<sup>1)</sup>

- 1) 東京女子医科大学東医療センター内科、  
2) 総合地球環境学研究所、3) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh、  
4) 京都大学東南アジア研究所

高所では、低圧と低酸素の他に、温度、風、日照、紫外線の影響、昼夜の温度差、生活様式、その他不明の要因が、複雑に交錯して、生命予後・疾病予後に影響を及ぼし、高所地域住民の寿命は60歳余りと短いとされている。そこで本研究では、平地に住む高知県T町ならびに北海道U町の地域住民の調査結果と比較することにより、ヒマラヤ地域に住む高所住民の健康のあり方を考察した。

2004年8月～2008年7月の間に、ラダック (Ladakh) 地域の41集落 (標高3300mから4590m) 地域住民946名 (13-92歳、平均51.4歳、男453名、女493名) を対象に、総合的機能評価を行ない、北海道U町住民183名と、高知県T町住民311名の、フィールド医学調査と比較した。

冠動脈疾患とメタボリック症候群の頻度は、各々、2%、3%と少なく、心房細動例は認められなかった。一方、頭痛の訴えは32%と多かった、ラダック地域住民の睡眠時間は、U町住民よりも長かったが ( $p < 0.01$ )、就眠までの時間は、短時間であった (25.6 vs. 15.5 分、 $p < 0.005$ )。ラダック住民は、歩く速さが遅く (Up & Go: 12.9 vs. 14.6 sec、 $p < 0.0005$ )、Functional Reach が短く (26.4 vs. 21.7 cm、 $p < 0.05$ )、ボタンつけは少しに長い時間を要した ( $p < 0.00001$ )。SpO<sub>2</sub> はT町に比し低く (96.6 vs. 85.2%、 $p < 0.00001$ )、呼吸数は頻数であった (18.3 vs. 22.1 回/分、 $p < 0.00005$ )。Kohs 立方体試験の得点が、T町住民より51.7%も低値であり (11.3 vs. 23.4 スコア、 $p < 0.00001$ )、10秒の時間予測が短く ( $p < 0.00001$ )、認知機能の低下が推察された。臥位の拡張期血圧が、ラダック住民で高く (79.0 vs. 71.0 mmHg、 $p < 0.000$ )、脈拍数は高値であった (74.0 vs. 65.8 bpm、 $p < 0.001$ ) が、血管の硬さには、差を認めなかった。

ラダック地域の高所住民は、苛酷な低酸素環境にもかかわらず、特有な生活習慣を身につけ、順応し、適応している。高所地域住民の生命予後・疾病予後を改善するには、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 (Global Comprehensive Assessment, GCA) が必要である。

キーワード：ヒマラヤ地域、高所低酸素、生活習慣、認知障害、高所への適応

ラダック (Ladakh) 地域はチベット高原に隣接する標高3300mから4600mの高地に位置し、高所であるため、環境としての低圧と低酸素 (hypobaric hypoxia) が特徴で、SpO<sub>2</sub> は90%前後と著しい慢性の低酸素血症と色素素量 (Hb) 16g/dl 前後の高Hb血症を呈している<sup>1)</sup>。高所では、低圧と低酸素の他に、温度、風、日照、紫外線の影響、昼夜の温度差、生活様式、その他不明の要因が、複雑に交錯して影響を及ぼす。人工的低圧室における

ものと、高所におけるものとの間に差があるといわれているのは、このことに由来する。また同じ高所地域であっても、その適応の程度や様式が、アンデス、エチオピア、ヒマラヤの高所民族間に違いがあることも、その複雑性に由来するものと推察される。

本研究では、平地に住む高知県T町ならびに北海道U町の地域住民の調査結果と比較することにより、ヒマラヤ地域に住む高所住民の健康のあ

り方を、なかでも高齢者住民に焦点を当てて考察する。

## 対象と方法

### 高所在住地域住民のフィールド医学調査

2004年8月～2008年7月の間に、ラダック（Ladakh）地域の中心都市レー（Leh）と辺境の41集落（標高3300mから4590m）の地域住民946名（13-92歳、平均51.4歳、男453名、女493名）を対象に、訪問検診を実施し、生活様式について調査するとともに、睡眠の質に関するアンケート調査、ならびに、ADL機能、認知機能、血管の硬さ（brachial-ankle pulse wave velocity（baPWV）、heart-ankle pulse wave velocity（haPWV）、ankle-brachial index（ABI））を調査計測し、平地に住む高知県T町あるいは北海道U町の成績と比較した。

すなわち、2004年8月に、334名（13-81歳、平均50.0歳、男137名、女197名）、2007年6月から10月の間に、448名（20-86歳、平均47.8歳、男198名、女250名）、2008年7月に、164名（18-92歳、平均55.7歳、男118名、女46名）、のフィールド医学調査を実施し、総合的機能評価を行った。

### 北海道U町と高知県T町地域住民のフィールド医学調査

対照としてわが国の、2000年～2006年に実施した北海道U町住民183名と、2008年8月に実施した高知県T町住民、311名（68-102歳、平均80.9歳、男110名、女201名）のフィールド医学調査結果を用いた。

認知機能・ADL機能に関する調査は、T町の311名のうち、Kohs立方体試験と時間予測の検査を行い得た住民51名（68～78歳、平均76.1歳、男40名、女11名）を抽出し、同じプロトコールで実施した、70歳以上のラダック地域住民39名（70～92歳、平均76.3歳、男35名、女4名）と比較した。

睡眠習慣に関するアンケート調査は、U町の183名（24-79歳；40歳未満14名、50歳未満29名、60歳未満55名、70歳未満60名、70歳以上25名）と、ラダック地域住民498名（13-92歳；40歳未満129名、50歳未満90名、60歳未満101名、70

歳未満85名、70歳以上93名）とを比較した。

### 総合的機能評価としての検診項目

生活習慣・睡眠習慣の調査とともに、以下の項目について調査した。(1) ADL機能とUp & Go試験、Functional Reach試験、ボタン試験（指先の器用さ）。(2) SpO<sub>2</sub>、呼吸数。(3) 認知機能の調査として、Kohs立方体試験と、T町・U町ではMMSE、HDS-R、時計描画機能等。(4) 10秒の時間予測（time estimation）。(5) 12誘導普通心電図。(6) 体位変換に伴う血圧値の測定とその動揺性。(7) 血管の硬さ（baPWV、haPWV、ABI）。

高所と平地の、2地域在住住民間の比較には、Student t-testを用いて検定したが、データの分散が2群間で異なる場合には、Mann-Whitney testを用いた。加齢に伴う測定値の変化は、一元配置分散分析で解析し、いずれも $p < 0.05$ をもって統計上有意とした。

## 結果

### ラダック地域住民の生活習慣

2007年6月から10月に調査したラダック地域住民、448名（20-86歳、平均47.8歳）の生活習慣と、採血を含む健康診断の結果は、以下の通りであった。男が198名（平均48.8歳）、女が250名（平均47.0歳）で、76%がラダック人、24%がインド人であった。肉食主義者は7%にとどまり、93%は非肉食主義者であった。住民は肥沃ではない土地を耕し、自給自足の生活を送っているが、年収は、無収入の13%を含む2000ルピー以下の住民が27%、5000ルピー以下の住民が60%と、その2/3の住民がごくわずかな収入で日々を送っており、年収15000ルピー以下の住民が、全体の93%を占める、ごく貧しい地域である。

貧困であるがゆえに教育が十分に施されていない。地域住民の40%は教育歴がなく、小中学校程度の教育を受けている住民も6%にとどまっていた。一方、近年、教育への関心が急速に高まっており、そのため最近の若者はそのほとんどが何らかの教育を受けることが義務付けられている。

生活習慣については、非喫煙者が74%、喫煙歴のある住民が1%、喫煙習慣のある住民が25%であった。いちども飲酒したことがない住民が61%、月1～3回の機会飲酒だけの住民を含めて、ほとんど飲酒をしない住民が88%であった（図

1-1)。身体活動量の多少についての質問では、生活の一部として、84%の住民が中等度以上の活動を常としていることが観察された（図 1-2）。

野菜の摂取量はさわめて少なく、84%の住民が、週に3～4回（冬：週2～4回、夏：週3～5回）程度しか、摂取しておらず（図 1-3）、果物の摂取も極めて少なく、ほとんど摂取しない住民が14%、月に1～3回（冬：週1～2回、夏：週3～4回）しか摂取する機会がない住民が13%で、週に3～4回（冬：週2～4回、夏：週3～5回）以上摂取できる住民は、47%に限られていた（図 1-4）。

食肉の摂取は比較的多く、週に1～2回が37%、週に3回以上摂食する機会を持つ住民が40%で、あわせて77%の住民が比較的高頻度で

食肉を摂取していた。その多くは鶏肉であり、バーベキューの習慣は10%と低頻度であった（図 1-5）。

食塩を含んだバター茶（local salt tea）をひっきりなしに飲む習慣があり、1日に5杯以上飲む住民が57%で、飲まない人はわずかに7%であった。近年、リプトン茶の飲用が普及しつつあり、1年前から飲むようになったと回答した住民が76%、2年前からと回答した住民の頻度が18%であった（図 1-6）。

#### ラダック地域住民の生活習慣病

ラダック地域は、上水・下水の設備が不十分で、衛生状態がよくない。そのため、いまだにリウマチ熱の発症があり、ピロリ菌の保菌者が多いと言

（20-86歳の448人）

#### Alcohol

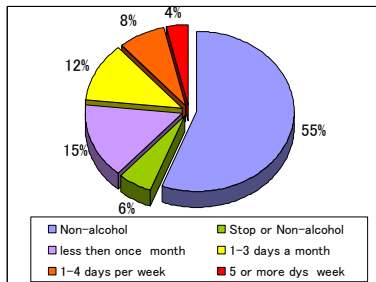


図 1-1 ラダック住民の飲酒習慣

（20-86歳の448人）

#### Physical Activity

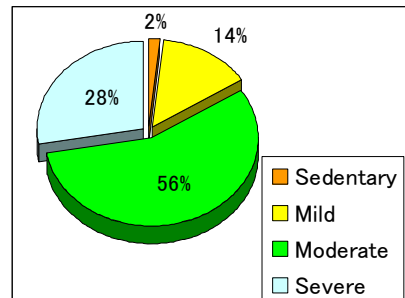


図 1-2 生活習慣としての身体活動量の頻度

（20-86歳の448人）

#### Fresh Vegetable

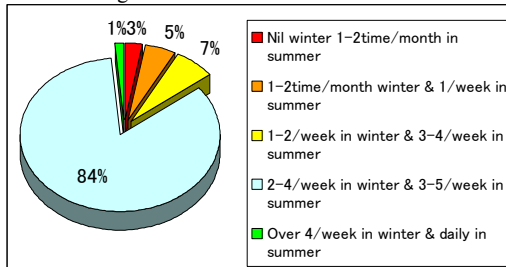


図 1-3 ラダック住民の食習慣。野菜摂取の頻度。

（20-86歳の448人）

#### Fresh Fruit

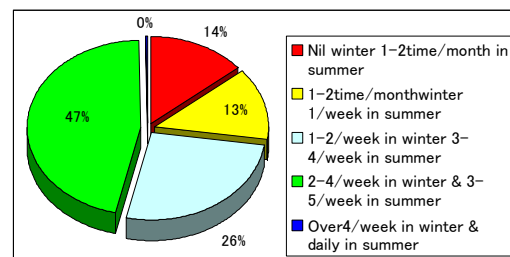


図 1-4 ラダック住民の食習慣。果物摂取の頻度。

（20-86歳の448人）

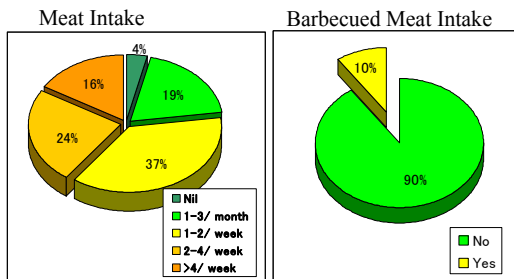


図 1-5 ラダック住民の食習慣。食肉摂取の頻度。

（20-86歳の448人）

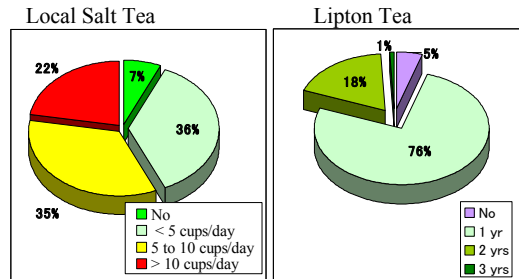


図 1-6 ラダック住民の食習慣。バター茶とリプトン茶を飲む頻度。

伝えられている。そこで、上記、448 名 (20-86 歳) の、採血結果を含む健康診断の成績から、生活習慣病の有無につき検証した。胸焼けの症状を訴える人が 40% を占め、医療機関で逆流性食道炎の診断を受けた住民の頻度は、43% に上った。一方、狭心症等の冠動脈疾患患者は少なく (2%)、心房細動症例は認められなかった。起立時の血圧低下が 20mmHg 以上を起立性低血圧と定義すると、その頻度は 3.8% と低く、起立時の血圧上昇が 20mmHg 以上の場合に、それを起立性高血圧と定義すると、その頻度も 2.2% とまれであった。

高所低酸素 (hypobaric hypoxia) の環境であるため、頭痛の訴えが 32% と多く、一方、脳梗塞・脳出血症例は、予期に反して、わずかに 3% であった。高所の岩山・砂漠地帯を行き来するためか、頸椎・胸腰椎の変形性脊椎症が多く、歩行時に何らかの症状を訴える住民の頻度は、各々 5%、18% であった。

BMI が 25.0 以上の肥満が 26.5% に、臍周囲ウエスト径が女性では 90cm 以上、男性では 85cm 以上の腹部肥満がそれぞれ、11.8% と 34.0% に観察された。収縮期血圧が 140mmHg 以上の地域住民の頻度は 28.1% に、拡張期血圧が 90mmHg 以上の頻度は 24.3% にみられ、高血圧と診断された住民の頻度は 37.3% であった。

空腹時血糖値が 110mg/dl 以上の住民の頻度は、わずかに 0.009% ときわめて少なく、空腹時の中性脂肪が 140mg/dl 以上の住民が 19.9% に、HDL コレステロールが 40mg/dl 未満の住民が 21.0% に

観察された。以上の調査結果から、2005 年 4 月日本内科学会から出されたメタボリック症候群に該当する住民の頻度は、わずかに 3.0% であった。

LDL コレステロールの平均値は、100.1mg/dl (31 ~ 255mg/dl) で、120mg/dl 未満の住民が 79% を占め、ラダック地域住民の LDL コレステロールは、低値であった。一方、140mg/dl 以上の高 LDL コレステロール血症の住民が 11% にも観察され、LDL/HDL 比が 2.0 以上を示す住民は、53.0% と高頻度であった。

#### ラダック地域住民の睡眠習慣と睡眠の質

ラダック地域住民 498 名 (13-92 歳) の睡眠習慣を、北海道 U 町 183 名 (24-79 歳) と比較することができた。両群とも、年齢を、40 歳未満、50 歳未満、60 歳未満、70 歳未満、70 歳以上の 5 群に分けて、断面調査ではあるが、加齢と睡眠習慣との関連を検討するとともに、睡眠習慣の違いを年代別に比較した。

U 町住民の起床時刻は、5 つの年代間に統計上有意の変化がみられなかったが、ラダック住民では、加齢とともに起床時刻が早くなった (40 歳未満、5:59; 50 歳未満、5:59; 60 歳未満、5:48; 70 歳未満、5:37; 70 歳以上、5:13、 $p<0.00001$ ) (図 2)。

一方、睡眠時間は、U 町住民で、加齢とともに睡眠時間が長くなった (40 歳未満、7.24 時間; 50 歳未満、7.09 時間; 60 歳未満、7.50 時間; 70 歳未満、8.22 時間; 70 歳以上、8.92 時間、 $p<0.00001$ ) が、

## Time of getting-up in the morning

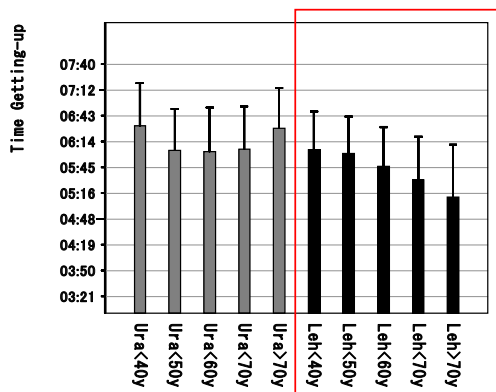


図2 加齢と起床時刻との関連

ラダック地域住民 498 名 (13-92 歳) の睡眠習慣を、北海道 U 町 183 名 (24-79 歳) と比較。両群とも、年齢を、40 歳未満、50 歳未満、60 歳未満、70 歳未満、70 歳以上の 5 群に分けて、断面調査ではあるが、加齢と睡眠習慣との関連を検討。U 町住民の起床時刻 (左 5 つの棒グラフ) は、5 つの年代間に統計上有意的な変化がみられなかったが、ラダック住民 (右 5 つの棒グラフ) では、加齢とともに起床時刻が早くなった (40 歳未満、5:59; 50 歳未満、5:59; 60 歳未満、5:48; 70 歳未満、5:37; 70 歳以上、5:13、 $p < 0.00001$ )。

ラダック地域住民では、5 つの年代間に統計上有意的な変化はみられなかった (図 3)。年代別の比較では、60 歳代と 70 歳以上の地域住民で、ラダック地域住民の睡眠時間が短い (8.22 vs. 7.31 時間、 $p < 0.00005$ ; 8.92 vs. 7.27 時間、 $p < 0.00001$ ) ことが抽出された。

ラダック地域住民の午睡時間は、年代に関係なく、北海道 U 町住民よりも長く (50 歳未満、32.0 vs. 66.4 分、 $p < 0.05$ ; 60 歳未満、47.7 vs. 58.4 分、N.S.; 70 歳未満、37.4 vs. 51.4 分、 $p < 0.005$ ; 70 歳以上、40.4 vs. 63.0 分、 $p < 0.01$ )、夜間の睡眠時間が短い分を、午睡で補っていることが推測される。

睡眠の質の評価に関しては、床についてから眠りに入る (就眠) までの時間、いびき病悩期間、中途覚醒の回数、朝起床時の疲労感の有無について比較検討した。就眠までの時間は、両群とも、5 つの年代間に差がなかったが、70 歳以上の年代においてのみ、ラダック地域住民の方が、就眠までの時間が短時間であった (25.6 vs. 15.5 分、 $p <$

## Alteration of sleep duration with age

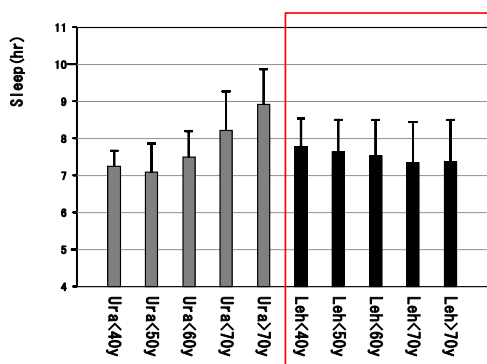


図3 加齢に伴う睡眠時間の変化

U 町住民では、加齢とともに睡眠時間が長くなった (40 歳未満、7.24 時間; 50 歳未満、7.09 時間; 60 歳未満、7.50 時間; 70 歳未満、8.22 時間; 70 歳以上、8.92 時間、 $p < 0.00001$ ) が、ラダック地域住民では、5 つの年代間に統計上有意的な変化はみられなかった。

0.005)。いびき期間は、両群とも、5 つの年代間に差がなかったが、いずれの年代においても、ラダック地域住民の方が、短期間であった (40 歳未満、2.93 vs. 1.23 年、 $p < 0.01$ ; 50 歳未満、2.56 vs. 1.28 年、 $p < 0.05$ ; 60 歳未満、3.20 vs. 1.12 年、 $p < 0.0005$ ; 70 歳未満、2.60 vs. 1.31 年、 $p < 0.05$ ; 70 歳以上、2.24 vs. 1.31 年、N.S.)。中途覚醒で起床する回数は、両群とも、加齢とともに頻回になるが ( $p < 0.00001$ )、中途覚醒の頻度は、70 歳未満の年代では、ラダック地域住民の方が、低頻度であった (1.10 vs. 0.43 回、 $p < 0.00001$ )。

睡眠中に胸焼けを感じる、あるいは背部痛があるとの回答は、ラダック住民に多かったものの (各々、1.6 vs. 32.3%; 6.1 vs. 39.0%、いずれも  $p < 0.00001$ )、朝起床時に疲労感が残っていると回答した住民の頻度には、両地域間に差はみられなかった。しかし、疲労感が残っていると感じている年月は、70 歳以上の年代ではラダック地域よりも、北海道 U 町の住民の方が、長期間であった (5.26 vs. 0.85 月、 $p < 0.001$ )。以上の成績は、おおむね U 町よりもラダック住民の方が、睡眠の質が良いことを表している。

次いで、上記に検討したラダック地域住民 498 名のうち、SpO<sub>2</sub> を記録し得た 463 名 (40 歳未満

111名、50歳未満81名、60歳未満95名、70歳未満85名、70歳以上91名）を対象に、年代別のSpO<sub>2</sub>の変化を比較した。断面調査ではあるが、加齢とともにSpO<sub>2</sub>が低下する傾向が観察される（ $p < 0.001$ 、図4）。

#### 高所在住高齢住民のADL機能、認知機能、血圧計測値の特徴

ADL機能、Kohs立方体試験、時間予測の3種類の検査を行い得た、70歳以上のラダック地域住民39名（70～92歳、平均76.3歳、男35名、女4名）を、高知県T町の高齢住民51名（68～78歳、平均76.1歳、男40名、女11名）と比較した（表1）。

T町とラダック地域の両群の平均年齢は、各々、76.1歳と76.3歳で、両群間に有意差はなかった。性別の分布にも差をみとめられなかった。BMI・腹囲・ヒップ径は、両群間に差をみなかったが、T町に比し、ラダック住民は身長が高い傾向を認め（155.1 vs. 158.2cm、N.S.）、体重が重く（56.5 vs. 60.8kg、 $p < 0.05$ ）、W/H比が小であった（0.91 vs. 0.87、 $p < 0.05$ ）。民族差としての体格の相違を反映している可能性が推察される。

加齢にともなうSpO<sub>2</sub>の低下

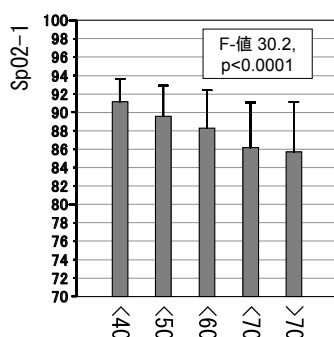


図4 加齢に伴うSpO<sub>2</sub>の低下

ラダック地域住民498名のうち、SpO<sub>2</sub>を記録し得た463名（40歳未満111名、50歳未満81名、60歳未満95名、70歳未満85名、70歳以上91名）を対象に、年代別のSpO<sub>2</sub>の変化を比較した。断面調査ではあるが、加齢とともにSpO<sub>2</sub>が低下する傾向が観察された（ $p < 0.001$ ）。

ラダック住民は、Up & Go試験で評価した、歩く速さが遅く（12.9 vs. 14.6sec、 $p < 0.0005$ ）、Functional Reachが短く（26.4 vs. 21.7cm、 $p < 0.05$ ）、ボタンつけはしに要する時間が長いことが抽出された（ $p < 0.00001$ ）。ラダック住民のSpO<sub>2</sub>は $85.2 \pm 6.1\%$ と、T町住民の $96.6 \pm 1.1\%$ に比し著しく低く（ $p < 0.00001$ ）、呼吸数は頻数であった（18.3 vs. 22.1回/分、 $p < 0.00005$ ）。環境が低酸素であるが故に、呼吸数を増やすことだけではなく、日常生活をゆっくりと過ごすことで、低酸素血症を代償していることが推察される。

認知機能に関しては、ラダック語しか通じない地域住民に、MMSEやHDS-Rを実施することができないため、Kohs立方体試験を実施した。その結果、その得点スコアは、高知県T町住民より51.7%も低値であり（11.3 vs. 23.4スコア、 $p < 0.00001$ ）、認知機能が低い可能性が示唆された。ボタンのつけはしに要した時間が、T町住民より9.8秒も長かった（23.3 vs. 13.5秒、 $p < 0.00001$ ）。この時間が72.6%も長いことは、ADL機能の低下だけではなく、認知機能の低いことが関与している可能性も推察される。

10秒の時間経過を予測させる時間認知の評価試験（time estimation）では、ラダック住民は4回とも、10秒よりも短い時間経過で回答した（4.63 vs. 11.24 sec、 $p < 0.00001$ ；4.65 vs. 11.19sec、 $p < 0.00001$ ；4.76 vs. 11.37sec、 $p < 0.00001$ ；4.47 vs. 12.24sec、 $p < 0.00001$ ）。日常行動から複雑な精神活動まで、ほとんどの高次脳機能の活動に、時間認知の関与が推察されており、ラダック住民に観察された時間予測の異常は、認知機能の低下を表していることが推察される。

仰臥位安静時の心電図記録では、心拍数が高知県T町住民より11.5%（67.7 vs. 60.7拍/分、 $p < 0.005$ ）速い以外は、心筋虚血や心電図R波の電位からみた心筋厚（肥大）の程度に有意差はみられなかった。

座位・臥位・立位、各々2回、計6回の血圧測定の結果は、以下の通りである。収縮期血圧は臥位での2回目の記録のみ、ラダック住民で高値であった（ $133.9 \pm 21.5$  vs.  $129.7 \pm 19.9$ mmHg、 $p < 0.05$ ）。一方、拡張期血圧は、座位の測定値に差が認められなかったものの、臥位の2回と立位の2回目の記録が、ラダック住民で高値であった（79.0 vs.

表1 ラダック地域高齢住民のADL 機能、認知機能、心血管機能

| 変数名                   | Tosa 2008 |        |       | Ladakh 2008 |        |       | Student t-test |          |
|-----------------------|-----------|--------|-------|-------------|--------|-------|----------------|----------|
|                       | n         | Mean   | SD    | n           | Mean   | SD    | t-value        | p-value  |
| 年齢                    | 51        | 76.10  | 1.99  | 39          | 76.31  | 5.42  | -0.25          | N.S.     |
| 身長                    | 49        | 155.14 | 7.51  | 39          | 158.18 | 7.44  | -1.89          | N.S.     |
| 体重                    | 49        | 56.45  | 7.60  | 39          | 60.79  | 10.58 | -2.24          | <0.05    |
| BMI                   | 49        | 23.53  | 2.69  | 39          | 24.19  | 3.10  | -1.06          | N.S.     |
| 腹囲                    | 51        | 83.60  | 8.46  | 39          | 80.69  | 11.54 | 1.38           | N.S.     |
| ヒップ径                  | 51        | 91.87  | 5.23  | 39          | 91.96  | 7.56  | -0.07          | N.S.     |
| W/H比                  | 51        | 0.91   | 0.06  | 39          | 0.87   | 0.08  | 2.26           | <0.05    |
| Up & Go test (sec)    | 51        | 12.87  | 6.16  | 36          | 14.64  | 3.08  | -1.58          | N.S.*    |
| Functional Reach (cm) | 51        | 26.37  | 8.11  | 30          | 21.67  | 8.69  | 2.46           | <0.05    |
| Button-S              | 51        | 13.51  | 3.02  | 36          | 23.25  | 13.81 | -4.88          | <0.00001 |
| SpO2                  | 51        | 96.57  | 1.08  | 39          | 85.15  | 6.10  | 13.11          | <0.00001 |
| 脈拍数                   | 51        | 64.90  | 11.45 | 39          | 72.21  | 10.13 | -3.15          | <0.005   |
| 呼吸数(毎分)               | 51        | 18.29  | 4.46  | 38          | 22.11  | 3.45  | -4.38          | <0.0005  |
| Kohs立方体               | 50        | 23.38  | 10.57 | 35          | 11.26  | 6.14  | 6.10           | <0.00001 |
| 体内時計1                 | 51        | 11.24  | 2.48  | 38          | 4.63   | 1.36  | 14.83          | <0.00001 |
| 体内時計2                 | 51        | 11.19  | 2.13  | 38          | 4.65   | 1.47  | 16.25          | <0.00001 |
| 体内時計3                 | 51        | 11.37  | 2.54  | 38          | 4.76   | 1.44  | 14.41          | <0.00001 |
| 体内時計4                 | 51        | 12.24  | 6.25  | 38          | 4.47   | 1.58  | 7.48           | <0.00001 |
| 心拍数                   | 51        | 60.69  | 9.79  | 38          | 67.68  | 9.87  | -3.32          | <0.005   |
| 左室肥大(SV1+RV5)         | 51        | 25.92  | 8.96  | 39          | 24.14  | 7.89  | 0.98           | N.S.     |
| 坐位1 収縮期血圧             | 51        | 139.59 | 24.00 | 39          | 142.18 | 21.85 | -0.53          | N.S.     |
| 坐位1 拡張期血圧             | 51        | 80.43  | 14.02 | 39          | 84.62  | 11.20 | -1.53          | N.S.     |
| 坐位1 脈拍                | 51        | 65.78  | 11.08 | 36          | 74.00  | 9.73  | -3.58          | <0.001   |
| 坐位2 収縮期血圧             | 51        | 138.75 | 24.72 | 39          | 140.46 | 21.35 | -0.35          | N.S.     |
| 坐位2 拡張期血圧             | 51        | 78.29  | 13.98 | 39          | 83.82  | 16.29 | -1.73          | N.S.     |
| 坐位2 脈拍                | 50        | 66.48  | 14.73 | 36          | 75.69  | 8.48  | -3.37          | <0.005   |
| 臥位1 収縮期血圧             | 51        | 129.73 | 19.86 | 39          | 138.87 | 21.52 | -2.09          | <0.05    |
| 臥位1 拡張期血圧             | 51        | 70.96  | 10.07 | 39          | 78.95  | 8.87  | -3.92          | <0.0005  |
| 臥位1 脈拍                | 51        | 61.65  | 10.55 | 36          | 75.14  | 10.94 | -5.78          | <0.00001 |
| 臥位2 収縮期血圧             | 51        | 129.90 | 19.56 | 39          | 137.59 | 21.22 | -1.78          | N.S.     |
| 臥位2 拡張期血圧             | 51        | 71.57  | 8.39  | 39          | 79.56  | 9.58  | -4.21          | 0.00006  |
| 臥位2 脈拍                | 51        | 60.88  | 10.34 | 36          | 72.61  | 9.81  | -5.32          | <0.00001 |
| 起立時血圧低下度(mmHg)        | 51        | 12.10  | 7.27  | 36          | 6.31   | 11.71 | 2.84           | <0.01    |
| 起立時脈拍増加度(bpm)         | 51        | 0.14   | 15.56 | 39          | -4.08  | 13.57 | 1.34           | N.S.     |
| 立位1 収縮期血圧             | 51        | 130.04 | 23.16 | 39          | 133.51 | 21.13 | -0.73          | N.S.     |
| 立位1 拡張期血圧             | 51        | 77.69  | 10.72 | 39          | 81.18  | 10.92 | -1.52          | N.S.     |
| 立位1 脈拍                | 51        | 72.98  | 11.95 | 36          | 78.92  | 10.80 | -2.37          | <0.05    |
| 立位2 収縮期血圧             | 51        | 136.26 | 20.57 | 39          | 141.87 | 24.52 | -1.18          | N.S.     |
| 立位2 拡張期血圧             | 51        | 79.12  | 9.13  | 39          | 85.18  | 15.48 | -2.32          | <0.05    |
| 立位2 脈拍                | 51        | 71.02  | 10.62 | 36          | 78.53  | 9.90  | -3.34          | <0.005   |
| R baPWV               | 50        | 16.21  | 2.99  | 38          | 15.94  | 1.85  | 0.49           | N.S.     |
| L baPWV               | 50        | 17.00  | 5.12  | 39          | 15.99  | 2.29  | 1.15           | N.S.     |
| R haPWV               | 51        | 11.92  | 1.80  | 39          | 12.46  | 2.49  | -1.21          | N.S.     |
| L haPWV               | 51        | 12.10  | 1.90  | 39          | 12.32  | 2.63  | -0.47          | N.S.     |
| ABI Rt                | 51        | 1.12   | 0.09  | 37          | 1.12   | 0.07  | -0.09          | N.S.     |
| ABI Lt                | 51        | 1.10   | 0.08  | 39          | 1.10   | 0.12  | -0.09          | N.S.     |

\* Mann-Whitney test, z-value 3.73.

71.0mmHg、 $p<0.0005$ ；79.6 vs. 71.6mmHg、 $p<0.0001$ ；85.2 vs. 79.1mmHg、 $p<0.05$ ）。脈拍数は6回の測定値のいずれも、各々7.7%、13.8%、21.7%、19.2%、8.1%、10.6%、ラダック住民で高値であった（74.0 vs. 65.8bpm、 $p<0.001$ ；75.7 vs. 66.5bpm、 $p<0.005$ ；75.1 vs. 61.7bpm、 $p<0.00001$ ；72.6 vs. 60.9bpm、 $p<0.00001$ ；78.9 vs. 73.0bpm、 $p<0.05$ ；78.5 vs. 71.0bpm、 $p<0.005$ ）。高所低酸素の影響が、主として、拡張期血圧と脈

拍数に反映されていることを表している。

一方、血管の硬さ（baPWV、haPWV、ABI）は、右左の計測値とも、いずれも北海道U町とラダック住民との間に統計上有意の差を認めなかった。

## 考察

### ラダック地域住民の生活習慣

ラダックはインド最北部（北緯33～35度、東経76～79度附近）に位置し、南のヒマラヤ山脈

と北のカラコルム山脈には含まれた山岳・高原地帯である。北へカラコルム山脈を越えると、中国新疆ウイグル自治区、チベット高原を東に進むと中国西藏自治区になる。ラダックはその大半が標高 3000m を越える山岳・高原地帯で、東部には 4000m を越えるチャンタン高原が広がっている。チベットのカイラス山を源とするインダス河と、その支流（ザンスカール川等）流域を中心に、町が集中し、住民はラダック地域に点在して生活している。人口 20 万の地域である。地表下に水は豊富であるが、降水量は少なく（年間降水量は約 80mm でデリーの約 1/8）、きわめて乾燥した気候で、砂塵が多い。冬は氷点下 20 度 C まで達する極寒の世界であるが、雪は少ない。一方、夏は日差しが強く 30 度 C にもなるが、昼夜の温度差が大きく、夜間は冷え込みが厳しい。1 日の中に夏から冬があると言われている。

このようにラダック地域では、自然環境はかなり大幅に変化している。夏季や昼間の暑熱と、冬季や夜間の寒冷、その他、湿度、風、気圧、大気組成、大気加速度、振動と騒音など複雑に交錯する。

中心都市レー（Leh）は標高 3524m の高地に位置し、飲水のための浄化設備が十分ではなく、下水設備もない。電気の普及が十分ではなく、夏場に太陽光を利用した発電を行っているだけで、夜間は消灯での生活を送っている。文明途上地域である。そのため、単純労働や塵埃にまみれた労働、汚染と汚濁、あるいは精神労働、不眠、飢餓や渇水、あるいは孤独と限られた空間等、自然と文化が複雑に交錯して、過酷な生活環境を形成している。

地域住民の大半はラダック仏教徒である。仏教はラダック住民の日常生活に深く浸透しており、いずれの民家にも仏壇がある。一家から少なくとも一人は僧・尼僧を出すことが義務づけられており、寺院・僧院は数多く存在する。ラダックに棲む人は、これらの自然と文化の過酷な環境に順化し、様々に複雑に対応し、適応してきたに違いないと推察される。すなわち、環境は常に多因子的に、種々の要因が絡み合いながら作用し、生体内部機構はその各々に繊細に対応しつつ、適応しているのであろう。それゆえ、内部環境はたえず変化しているとも言える。

## ラダック地域住民の生活習慣病

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、常にこの独特な環境の下で、毎日を送っている。ラダックは標高 3300m から 4600m に位置する。例えば標高 4000m では、空気圧が平地での 760mmHg に比し 475mmHg と低く、呼吸する空気中の酸素分圧は、平地での 150mmHg に比し、90mmHg と低い。そのため、人が標高 4000m に登ったときには、動脈血中の酸素分圧は、平地での 95mmHg から、35mmHg に著しく低下し、その結果、動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）も平地での 95% に比し、70% 前後にまで減少する。

著者らの調査研究では、ラダック地域に住む住民の SpO<sub>2</sub> は 85% 前後で、血色素量（Hb）は 16g/dl 前後であった<sup>1)</sup>。すなわち、そこに棲む住民は、厳しい環境に適応すべく、風土順化（acclimatization）し、習熟（habituation）し、それを幾世代をも経て伝え獲得（すなわち、適応 adaptation）した結果、日常生活の中で、呼吸数が速く、心拍数も多く、血色素量（Hb）が多い状態で生活することにより、動脈血中の酸素分圧を保つ術を獲得していると推察される。

しかし、それでもなお SpO<sub>2</sub> は低く、慢性の低酸素血症があり、適応にも限界がある。例えば、その 1 つとして、低酸素血症が十分には代償できていない。独特の呼吸循環生理学的特徴が、ラダック地域に特有の生活習慣病をもたらしていることが推察される。その他、文明途上地域であるため、上水・下水の設備が不十分で、衛生状態が良くないこと、十分な医療の恩恵を受けていないこと、伝統医学に基づいた独自の、生薬による治療が行われていること等のため、この地域には特有の生活習慣病が根付いていると推測される。

今回の調査研究では、ピロリ菌の保菌者が多く、逆流性食道炎の診断を受けた住民の頻度が、43% と高率であることが抽出された。頭痛の訴えが 32% と高頻度であり、高所の岩山・砂漠地帯を行き来するためか、有症性の変形性頸椎・胸腰椎の症が多いことが特徴的であった。

メタボリック症候群の頻度は、わずかに 3.0% と低頻度であったが、血圧値は日本の高齢住民に比し、ラダック地域高齢住民で高く、中でも拡張

期血圧が高いことが特徴的であった。すでに著者らは、5つのラダック地域で、収縮期血圧とともに拡張期血圧が高く、拡張期血圧の高値は、65歳以上の高齢であっても観察されることを報告している<sup>1)</sup>。

血圧値が平地住民に比し高所住民で高いものの、その傾向が拡張期血圧に比し、収縮期血圧で小さいことの原因として、次のいくつかの仮説が推測される。収縮期血圧を規定する主たる要因は、末梢血管抵抗と心拍出量であるのに比し、拡張期血圧を規定する要因は、末梢血管抵抗と大動脈弾力性である。それゆえ、高所での血圧上昇の程度が、収縮期血圧で少ないことの原因には、心拍出量の低下の関与が推測される。

高所への適応の一つとして、心拍出量の低下が報告されている<sup>2-4)</sup>。安静時のみならず運動負荷時の、最大心拍出量も低下する。運動時の最大酸素摂取量を規定する主たる要因は、最大心拍出量である。それゆえ、心拍出量を低下させることによって、運動量を抑制し、その結果、末梢組織での酸素需要を減少する。高所住民の心拍出量が低下していることの原因として、いくつかの仮説が提唱されている。(1)呼吸数・発汗量・尿量の増加により、循環血液量が減少し、その結果、静脈還流量が減少して、心駆出量が低下する。(2)エリスロポイエチンの増加により血中Hb濃度が増大し、循環血液量の減少と相俟って、血液粘性が上昇する。その結果、最大心拍出量が低下する。(3)低酸素血症が直接、心筋収縮力を減少させる。(4)駆出量の低下を補うだけの、心拍数の増加が十分ではないこと。(5)低酸素血症に伴う運動能力の低下が、結果として心拍出量の低下を招くこと。これらの要因が複雑に交絡して、高所住民にみられる血圧上昇が、収縮期血圧では小さいことが推察される。

一方、ラダック地域の血圧上昇が、高齢住民において、収縮期血圧よりも拡張期血圧で明瞭であった。この理由として、高所における特異な、末梢血管抵抗の増大の関与が、推察される。すでに著者らは、ラダック地域住民では拡張期血圧が、加齢とともに高くなり、その傾向は65歳以上の高齢であっても、観察されることを報告している<sup>1)</sup>。

ラダック地域住民の起立性低血圧と起立性高血圧の頻度は、各々3.8%、2.2%と低く、臥位から

立位をとったときの血圧低下度は、平地住民よりもラダック地域住民で、統計上有意に小であった(12.1 vs. 6.3mmHg,  $p < 0.01$ )。これはこれまでの研究報告とは、異なった結果である。一般的には、Head-up tiltを、健常人を対象として、平地で実施すると、重力で下半身に分布していた血液の再分布が生じ、それが原因で、心臓副交感神経活動の著しい減弱と、血管交感神経活動の著しい亢進が誘発される。その結果、心拍数・心駆出量が増え、末梢血管が収縮することで、脳循環や血圧が維持される<sup>5)</sup>。

一方、Head-up tiltを高所で実施すると、(1)心臓交感神経活動の著しい亢進が誘発されるものの、血管交感神経活動の亢進は減弱し、血液再分布を代償するだけの末梢血管収縮が発来されず、血圧が低下する。また、(2)空気中の低酸素のため、立位とともに過呼吸が誘発され、血液中の二酸化炭素が低下する。その結果、脳血管が収縮し、脳循環が十分には維持され得ない。この2つの反応が原因で、失神の出現頻度が増えると報告されている<sup>5)</sup>。低酸素に由来して遊離されるエピネフリンが、末梢血管を拡張することが、その理由の1つであると考えられている<sup>6)</sup>。

今回の調査は、Head-up tiltではなく、能動的立位にともなう血圧反応を観察した報告である。起立性低血圧の頻度は3.8%と低く、臥位から立位をとったときの血圧低下度は、平地住民よりもラダック地域住民で、統計上有意に小であった(12.1 vs. 6.3mmHg,  $p < 0.01$ )。起立時の脈拍増加度には差がみられなかった。高所住民の方が起立性血圧調節が優れていた機序に関しては、今後の検討が必要であるが、76歳の高齢者を対象とした比較であり、長年の高所在住により、hypobaric hypoxiaという特有の環境に順化(acclimation)し、適応していることと、くわえて個別に習熟(habituation)していることが、その理由であると推測される。

狭心症等の冠動脈疾患患者は少なく(2%)、心房細動症例は、今回の調査では認められなかった。高知県T町とラダックの高齢住民を対象として実施した12誘導心電図の所見に関しても、ST-T変化、不整脈、心電図上の左室肥大の有無等、いずれにおいても、両地域間に統計上有意の差が認められなかった。低酸素血症が、右心系の負荷を

増やし、肺高血圧症をきたし、それを反映して p 波の増大、右室肥大、QT 延長などを呈するかと予測したが、それらの所見は全く認められなかった。身体活動量が多いこと、喫煙や飲酒の習慣が少ないこと、食肉の摂取は比較的多いものの、その多くは鶏肉であること、LDL コレステロールが低いこと等が、冠動脈疾患を少なくしている原因であることが推察される。

また、高齢者を対象とした今回の検討では、T 町とラダックの動脈硬化度（baPWV、haPWV と ABI）には、統計上有意差が見られなかった。高所での老化への適応のあり様について調査することが必要である。

ラダック地域住民の、LDL コレステロールの平均値は、100.1mg/dl と低かったが、一方、140mg/dl 以上の高 LDL コレステロール血症の住民が 11%にも観察され、LDL コレステロール/HDL コレステロール比が 2.0 以上を示す住民の頻度は、53.0%と高頻度であった。この LDL - コレステロールの高値や HDL - コレステロールの低下は、ラダック地域においても将来、冠動脈疾患の発症が増えていく可能性を示唆している。今後の課題であり、動脈硬化の進展を抑制するために、適切でそして強力な、治療介入が必要であることを示している。

#### ラダック地域住民の睡眠習慣と年齢別にみた SpO<sub>2</sub> 測定値

ラダック地域住民 498 名（13-92 歳）と北海道 U 町の地域住民 183 名（24-79 歳）を比較することにより、高所在住の地域住民における睡眠習慣と睡眠の質を評価した。ラダック地域住民の起床時刻は、高齢であるほど早く、この傾向は 60 歳以降に観察された。すなわち、40 歳未満あるいは 50 歳代の住民の起床時刻が 5:50 であるのに比し、60 歳代の住民は 11 分早い 5:48 分、70 歳代の住民は 60 歳代よりもさらに 11 分早い 5:37 分、70 歳以上の高齢住民は 70 歳代よりもさらに 24 分早い 5:13 分であった。北海道 U 町の住民には、統計上有意の傾向は抽出されなかった。

加齢に伴う起床時刻の前進は、生体リズム機構の異常に由来することが報告されている。加齢とともに、視床下部視交叉上核に存在する時計細胞が減少し、本来の 25 時間の生体リズムが、24 時

間に短縮することが、その原因であると考えられている<sup>7-10)</sup>。すなわち、ラダック地域に在住する住民の時計機構の乱れが、北海道住民よりも顕著であることが推察される。

一方、睡眠時間は、北海道 U 町住民では、高齢であるほど長く、この傾向は 60 歳以降に観察された。ラダック地域住民では、睡眠時間に統計上有意の変化はみられなかった。高所では、頸動脈小体をはじめとする末梢の化学受容器反射が亢進し<sup>11)</sup>、空気中の低酸素を感知し、住民の呼吸は深く速い。睡眠中は、この化学受容器反射の感受性が低下し、胸郭運動が小さくなり、呼吸数が減少する。その結果、低換気となり、慢性の低酸素血症が増悪することになる。

本来は、高齢であるほど睡眠の質が低下するために、就寝時間を長くすることで睡眠の不足を補うことが必要である。しかし、ラダック地域では、高齢であるほど SpO<sub>2</sub> が低い（図 4）、睡眠中に SpO<sub>2</sub> がさらに低下し、低酸素血症が増悪する危険性は、若年者に比し高齢者で高い。そのため高所在住の高齢者では、就寝時間を長くすることができない。それゆえ、夜間の睡眠の不足を、午睡で補っていると推察される。一方、床についてから眠りに入る（就眠）までの時間、いびき期間、中途覚醒の回数等、睡眠の質は、北海道住民よりもラダック住民で良好であった。短い就寝時間を有効に使うために、睡眠の質を上げるべく適応していると推測され、興味深い。

一方、環境衛生が不良であることや、睡眠環境が悪いことのため、睡眠中の胸焼け感や、背部痛の訴えは、ラダック住民に多かった。高所住民の健康管理の改善に、睡眠環境への対策が必要であることを示している。

#### 高所在住高齢住民の ADL 機能と認知機能

ラダック住民の ADL 機能は、Up & Go 試験で評価した、日常の歩く速度が遅いこと、ボタンづけはし試験で評価した、指先の器用さが拙劣であること、Functional Reach で評価した、身体の安定性と柔軟性が低下していることが観察された。

過酷な高所低酸素環境に順応するために、ラダック住民は、長年にわたって環境に気象順化（acclimation）し、風土馴化（acclimatization）し

て血液中のHb濃度を上昇するとともに、呼吸数を増やし、脈拍を速くし、ゆっくり歩くこと、日常労作を取って緩慢に行うこと等の、行動性適応 (behavioral adaptation) をも身につけ、伝統的な食生活や生活習慣を構築するとともに、遺伝性適応 (genetic adaptation) を獲得してきたと推察される。

認知機能検査のために実施した、Kohs 立方体試験のスコアは、Leh 住民で著しく低く、T 町に比し 51.7 % も小であった (23.4 vs. 11.3,  $p < 0.00001$ )。Kohs 立方体試験は、各面が様々な色に塗り分けられた立方体を組み合わせて、難易度順に並べられた 17 問の模様を、各問題に与えられた制限時間内 (1 分 30 秒～4 分) に作り上げる課題である<sup>12)</sup>。検査の方法が単純で理解しやすいこと、言語的な要素が介在しないこと、易しい課題から順に出題されるため、知能が低下していても平易に取りかかることができること、2 題連続の失敗で検査が中断されるため、必要以上の負担がかからないこと等により、高齢者にも有用である。この調査でも実施し得た通り、言語の壁がなく検査できることが長所である。

発案者の Kohs は、一般知能を測定する検査と捉えていたため IQ を算出することもできるが、現在は、非言語性、あるいは視空間認知機能の評価に、用いられることが多い。著者らは、認知症スクリーニング検査として使用頻度の高い MMSE および HDS-R を用いて相関性を検討したところ、Kohs 立方体試験は、両検査に比較的強い相関が認められた (各々、 $r = 0.58$ ,  $r = 0.54$ ,  $n = 267$ ,  $p < 0.001$ ) (本論文には提示していない)。また、正常群、軽度認知症群、認知症群に分けて、各群のスコアを比較したところ、いずれの 2 群間にも有意な差が認められた (本論文には提示していない)。これらのことより、MMSE と HDS-R と同様に Kohs 立方体試験は、認知機能障害や、認知症の評価に有用であると考えている<sup>13-15)</sup>。

砂時計型体内時計の評価として実施した、時間予測 (time estimation) の成績は、4 回の 10 秒予測がいずれもラダック住民で統計上有意に小であった (4.63 vs. 11.24sec,  $p < 0.00001$ ; 4.65 vs. 11.19sec,  $p < 0.00001$ ; 4.76 vs. 11.37sec,  $p < 0.00001$ ; 4.47 vs. 12.24sec,  $p < 0.00001$ )。近年、時間認知は、認知機能を含む高次脳機能を反映していると考えられている。数秒から数分単位の時

間認知には、物事の決定に関する認知機能が関連し、ミリ秒単位の時間認知は、歩行や会話、あるいは演奏や舞踏などの運動の調節に関する認知機能が関連しているとの報告がある<sup>16-19)</sup>。それゆえ、今回の調査で見いだされた、高所住民における時間認知の障害は、認知機能の低下あるいはその他の高次脳機能の異常を反映していると推察される。

高所地域住民に観察された、これらの認知機能の低下には、様々な要因が関与している。West<sup>20)</sup> は、4000m の高所に住む人々に計算の間違いが多いこと、視覚の低下があること、短期記憶や決断力の低下が認められることを述べ、その機序として、脳機能が低酸素に敏感であり、その結果、カルシウム代謝や神経伝達物質の代謝障害が生じること、シナプス機能が傷害されること等を推測した。その後、Hayashi ら<sup>21)</sup> は聴覚脳幹反応試験で P300 の遷時が延長すること、Jansen ら<sup>22)</sup> は、1330m、2650m、3440m、4243m の高所に住む、ヒマラヤ地域住民の中大脳動脈血流量を計測し、3440m の住民で  $SpO_2$  が 93% に低下すると、血液脳循環の自動調節能の減弱が始まり、4243m の住民で  $SpO_2$  が 88% を下回ると、血液脳循環の自動調節が消失することを報告している。この報告は、血液脳循環の障害が、今回見いだされた認知機能の低下を反映していることを推測させる。また、Titus ら<sup>23)</sup> は、高所低酸素環境下で、ラットの海馬神経細胞が萎縮することを観察し、海馬の障害が、高所における認知機能の低下の一因であろうと推察している。

#### ラダック地域住民にみられる高所への適応

高所低酸素環境への適応には、急性－慢性反応として、神経－液性調節反応がある。機能的順応であり、適応－順化過程における仲介的な存在である。環境からの刺激が年余に亘って持続すると、生体内に器質的な変化が生じ、姿、形の変化となって具視されることになる。ラダック地域住民は、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、動脈圧受容器反射の感受性を高所環境に適応し<sup>24)</sup>、また化学受容器反射を調整するために、たとえば頸動脈小体の機能と形態を大きくする等の、様々な順応様式を呈している<sup>11)</sup>。

順化の完了には、数世代もの長い年月を要する。小坂によれば<sup>25)</sup>、この過程には、5つの変化があるとされている。まず第一は、遺伝性の適応である。環境刺激によっても、この種の変化がおり得るとされている。ラダックに住む高所地域住民では、いくつかの遺伝子変異を、高所環境に生活するための遺伝子として獲得し、次世代に伝えている。第二に考えられることは、タンパク合成過程への促進効果である。寒冷環境に順応した魚では、タンパク合成に著明な促進がみられるという。ラダック住民は、血管収縮作用を有するペプチドホルモンの産生を抑制する術として、低酸素に依存して産生されるペプチドホルモンの、*endothelin-1* (ET-1) の遺伝子、*endothelin-1* (ET-1) *gene* の遺伝子変異<sup>26,27)</sup> を獲得している。

第三は、酵素に関する変化である。例えば、高所低酸素 (hypobaric hypoxia) 環境では、交感神経活動が亢進し、末梢血管や肺動脈を収縮し、高血圧や肺高血圧をもたらす。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ている。*Endothelial oxide synthase gene* (*eNOS*) の遺伝子変異<sup>28)</sup> や *NOS3* 遺伝子多型<sup>29,30)</sup> 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制する術として、アンジオテンシン変換酵素<sup>31,32)</sup> 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<sup>33,34)</sup> 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。第四は、脂肪の不飽和化であり、第五は、イオン平衡の変化である。小坂は、環境への適応は、これらの5つの様式が、互いに絡み合って、適応現象として展開されて行くとして述べている。

環境は常に多因子的に作用する。それゆえ、同様の環境因子が常に同一の適応と順化をもたらすとは限らない。Xing ら<sup>35)</sup> 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。

## 結論

ヒマラヤ連山の麓、ラダック地域の高所住民は、低酸素環境に順応し、特有な生活習慣を身につけている。SpO<sub>2</sub> は低く、頻脈、頻呼吸で、拡張期血圧が高い。メタボリック症候群は少なく、調査し得た範囲では、心房細動例がみられず、左室肥大や狭心症・心筋梗塞は少ない。過酷な環境に適切に適応していることが推察される。夜間の睡眠時間が短く、午睡時間が長い。ゆっくり歩くことや、指先の繊細な運動も緩慢にすること等、日常動作を遅くすることで、高所低酸素環境に順応している。とは言え、頭痛の頻度が高く、Kohs 立方体試験と時間予測検査で評価した、認知機能の低下が著しいことが観察された。

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取り組み (Glocal Comprehensive Assessment, GCA) 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) Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y et al.: Effect of aging on blood pressure in Leh, Ladakh, a high-altitude (3524 m) community, by comparison with a Japanese town. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 54s-57s.
- 2) Alexander JK, Hartley LH, Modelski M et al.: Reduction of stroke volume during exercise in man following ascent to 3,100m altitude. *J Appl Physiol* 1967; 23: 849-858.
- 3) Stenberg J, Ekblom B, Messin R: Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4,000 m. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1589-1594.

- 4) Bogaard HJ, Hopkins SR, Yamaya Y et al.: Role of the autonomic nervous system in the reduced maximal cardiac output at altitude. *J Appl Physiol* 93: 271-279, 2002.
- 5) Blaber AP, Hartley T, Pretorius PJ: Effect of acute exposure to 3,660 m altitude on orthostatic responses and tolerance. *J Appl Physiol* 2003; 95: 591-602.
- 6) Evans JM, Leonelli FM, Ziegler MG et al.: Epinephrine, vasodilation and hemoconcentration in syncopal, healthy men and women. *Auton Neurosci* 2001; 93: 79-90.
- 7) Hoffman MA: The human circadian clock and aging. *Chronobiology International*. 2000; 17: 245-259.
- 8) Weinert H, Weinert D, Schurov I et al.: Impaired expression of the mPer2 circadian clock gene in the suprachiasmatic nuclei of aging mice. *Chronobiology International*. 2001; 18: 559-65.
- 9) Zhou JN, Hofman MA, Swaab DF: VIP neurons in the human SCN in relation to sex, age, and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1995; 16: 571-576.
- 10) Wu Y-H, Swaab DF: Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*. 2007; 8: 623-636.
- 11) 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.
- 12) 大脇義一: コース立方体組み合わせテスト使用手引. 改訂増補版, 三京房, 京都, 1996.
- 13) 石田絢子: 老人用簡易知能検査法としての Kohs テストの有用性と問題点. 新福尚武(編), 精神医学における臨床心理学. 金剛出版, 1978, pp.151-164.
- 14) 石田絢子: Kohs テストからみた正常老人の知能における加齢現象. 新福尚武(編), 精神医学における臨床心理学, 金剛出版, 1978, pp.165-178.
- 15) 山上徹也, 田井中みはる, 松田祐一 他: Kohs 立方体組み合わせテストは mild cognitive impairment のスクリーニングに使えるか— MMS・かなひろいテストとの比較検討— 老年精神医学雑誌, 2001; 12: 671-678.
- 16) Lewis PA, Miall RC: Remembering the time: a continuous clock. *TRENDS in Cognitive Sciences* 2006; 10: 401-406.
- 17) Koch G, Costa A, Brusa L et al.: Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1305-1313.
- 18) Wiener M, Coslett HB: Disruption of temporal processing in a subject with probable frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1927-1939.
- 19) Coull JT, Nazarian B, Vidal F: Timing, storage, and comparison of stimulus duration engage discrete anatomical components of a perceptual timing network. *J Cognitive Neurosci* 2008; 20: 2185-2197.
- 20) West JB: The physiologic basis of high-altitude diseases. *Annals Internal Med* 2004; 141: 789-800.
- 21) Hayashi R, Matsuzawa Y, Kubo K, et al.: Effects of simulated high altitude on event-related potential (P300) and auditory brain-stem responses. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 1471-1476.
- 22) Jansen GFA, Krins A, Basnyat B et al.: Role of the altitude level on cerebral autoregulation in residents at high altitude. *J Appl Physiol* 2007; 103: 518-523.
- 23) Titus ADJ, Shankaranarayana Rao BS, Harsha HN et al.: Hypobaric hypoxia-induced dendritic atrophy of hippocampal neurons is associated with cognitive impairment in adults rats. *Neuroscience* 2007; 145: 265-278.
- 24) Bernardi L, Passino C, Spadacini G et al. Cardiovascular autonomic modulation and activity of carotid baroreceptors at altitude. *Clinical Science* 1998; 95: 565-573.
- 25) 小坂光男: 3. 文明と至適環境温度, 加地正郎 編, 人間・気象・病気, NHK ブックス244, 1975, 東京, pp 69-86.
- 26) 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.
- 27) 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.
  - 28) 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.
  - 29) 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.
  - 30) 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.
  - 31) 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.
  - 32) 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.
  - 33) 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.
  - 34) 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.
  - 35) 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.

## Summary

### Life Style, Cognitive Impairment and Adaptation to Hypobaric Hypoxia in Residents at Himalayan Valley

Takahiro Kawasaki<sup>1)</sup>, Kiyohito Okumiya<sup>2)</sup>, Tsering Norboo<sup>3)</sup>,  
Naomune Yamamoto<sup>1)</sup>, Motonao Ishikawa<sup>1)</sup>,  
Kozo Matsubayashi<sup>4)</sup>, Kuniaki Otsuka<sup>1)</sup>

1) Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Medical Center East, Tokyo

2) Research Institute for Humanity and Nature, Kyoto

3) Ladakh Institute of Prevention, Leh, Ladakh

4) Center for Southeast Asian Studies, Kyoto University, Kyoto

This investigation was particularly focused on chronoecology in Ladakh, to study quality of health as a physiological system at high altitude, as a comparison with the chronoecological study in Japanese T-town, Kochi and U-town, Hokkaido.

Effects of high altitude on life style and cardiovascular function were studied by glocal (i.e., global and local) comprehensive assessment, including a questionnaire on sleep habit, in 946 Ladakhis (from 13 to 92 years, average 51.4 years of age, 453 men and 493 women), living at altitudes of 3300 to 4590 m, and in Japanese residents of 183 U-town and 311 T-town.

Residents in the high-altitude community of Ladakh had a less frequent suffering from coronary artery disease, atrial fibrillation and metabolic syndrome (3%, 0%, 3%, respectively), but a longer sleeping time ( $p<0.01$ ) and a shorter time for falling asleep (25.6 vs. 15.5 min.,  $p<0.005$ ). Ladakhis walked slow, estimated by Up&Go test (12.9 vs. 14.6 sec,  $p<0.0005$ ), showed a shorter record of the functional reach test (26.4 vs. 21.7 cm,  $p<0.05$ ), and took a longer time of the Button test ( $p<0.00001$ ). SpO<sub>2</sub> was lower (84.4 vs. 96.0 %,  $p<0.00001$ ), and respiration rate was faster (18.3 vs. 22.1 times/min,  $p<0.00005$ ) compared with U-town residents. Score of the Kohs' block test was lower (11.3 vs. 23.4 score,  $p<0.00001$ ), and time estimation of 10-sec was statistically significantly shorter ( $p<0.0001$ ), and diastolic blood pressure and pulse rate were higher than the U-town (79.0 vs. 71.0 mmHg,; 74.0 vs. 65.8 bpm,  $p<0.001$ , respectively). However, there were no statistical difference of brachial-ankle and heart-ankle pulse wave velocities between them.

In conclusion, people living at high altitude have a higher risk of cardiovascular disease than the low-altitude peers, although it has been fully habituated and fully adapted, which indicates the need for a glocal comprehensive assessment for a more fruitful treatment. Longitudinal observations of effects of socio-ecologic factors on the cardiovascular system should help prevent strokes and other cardiovascular events, especially at high-altitude.

Key Words: Himalayan valley, hypobaric hypoxia, life style, cognitive impairment, adaptation to high altitude