

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26560349

研究課題名(和文)急性高山病のスクリーニングテストの開発

研究課題名(英文)Development of a screening test to predict acute mountain sickness

研究代表者

石田 浩司(Ishida, Koji)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号：50193321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：急性高山病(AMS)にかかりやすいか否かを、平地で予知するスクリーニングテストの開発を目標とし、3000m級の同じ山に登行した大学生、または2500m以上の高所登山経験の豊富な中高年に対して、最大の35～40%強度の自転車運動中に、吸入酸素濃度を12～13%までステップ状に急減、または1%/分でランブ状に漸減させ、その時の呼吸循環応答を測定し、AMS経験者と非経験者と比較した。その結果、安全面から酸素漸減法が推奨されること、また、低酸素運動中に動脈血酸素飽和度が急速に低下し75%を下回る人や、各ステージで換気量が少なく呼気終末炭酸ガス分圧が高い人は、高所でAMSを発症しやすいことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to develop a screening test to predict who is more likely to suffer from acute mountain sickness (AMS), we examined the cardio-respiratory responses to acute and gradual (1%/min) decrease in inspired oxygen content (12-13%) during middle intensity (35-40%max) exercise at sea level and compared these between the subjects who had suffered and not suffered from AMS at high altitude. We recruited two subjects' group, one was the university students who had climbed the same high mountain (3000m) and the other was the middle-aged and elderly who have well experienced in high mountains above 2500m. The results suggested that we had better adopt the gradual hypoxic protocol based on subjects' comfort and safety, and that people whose arterial oxygen saturation falls rapidly and below 75% during hypoxic exercise, or whose minute ventilation and end-tidal CO2 partial pressure at each stage show lower and higher value respectively should be susceptible to AMS at high altitude.

研究分野：運動生理学

キーワード：急性高山病 スクリーニングテスト 低酸素運動 動脈血酸素飽和度 呼吸循環応答 高所登山

1. 研究開始当初の背景

中高年の登山ブームなど、高地を訪れる人は今後ますます増加することが予測されている。しかし2500m以上の高地に行くと、頭痛を主訴として、吐き気などを伴う急性高山病(AMS)を発症し、命を失う場合もある。このAMSは、低酸素刺激に対する換気増大(低酸素換気応答)や、脳血流増大の個人差が関係すると考えられているが、はっきりしていない。もし、高地に弱い人を低地でスクリーニングできれば、投薬や馴化トレーニングにより、AMSを予防でき、安全で快適な登山が可能となる。しかし、今のところAMSを平地で予知する方法はない。

2. 研究の目的

(1) 運動中に吸入酸素濃度を様々な方法で低下させた時の、呼吸循環応答を測定するシステムを開発する、(2) (1)で開発した方法を用いて、どの方法のどのパラメータを用いればAMSを予知できるか、高所登山経験者で急性高山病の経験のある人とない人の違いから明らかにする。以上により、高地で急性高山病を発症するか否かを、低地で予知できるスクリーニングテストを開発する。

3. 研究の方法

本研究では、大きく3つの実験を実施した。一つ目は運動時の低酸素付加法の開発とその時の呼吸循環応答の特性の検討、二つ目は、新たに開発した運動時の低酸素付加法を用い、同じ高所に登行した若年者でのAMS経験者と非経験者における呼吸循環応答の後向き試験、三つ目は上と同じ方法を用いて、高所登山経験が豊富な中高年でのAMS経験者と非経験者における呼吸循環応答やその他の特性の後向き試験である。なお、申請時は、最終的には高所登山未経験者に、高所登山前にスクリーニングテストを実施した後、高所登山を実施し、テストの結果が正しいかを確認する前向き試験を実施する予定であったが、倫理委員会の了承を得られなかったため、2つ目の実験を発展させることを意図し、年齢層を変え、高所登山経験の豊富な集団を用いて実験を実施した。

(1) 低酸素付加法の開発

低酸素付加法として、常酸素から11.8% (高度4500m相当)の酸素濃度まで、ステップ状に急減させる方法(Acute; Ac法)と、1分で1%の割合でランプ状に9分で低下させる方法(Gradual; Gr法)を用いた。さらに、低酸素のみの影響を見るために、常酸素運動時の呼気終末炭酸ガス分圧に保つよう炭酸ガスを加える条件(Isocapnea; Is)と、登山を想定し炭酸ガスを加えない条件(Poikilocapnea; Pi)を組み合わせた4条件(Gr-Pi, Gr-Is, Ac-Pi, Ac-Is)、さらに運動せずに安静で酸素濃度をGr法で低下させる条件(Gr-Rs)、および常酸素で同様の運動をする条件(Nr-Ex)、の合わせて6条件を

実施した。当初はAc法だけを想定していたが、低酸素ガス発生装置をうまく制御すれば酸素濃度を直線的に減少させることが可能とわかり、実際の登山をシミュレートできるため、Gr法も新たに採用した。これは先行研究にはない斬新な方法である。16名の男女大学生に、事前に常酸素で最大までの漸増負荷運動で求めた40%V_{O2}peakの運動を開始し、5分後に低酸素に切替えて引き続き15分間運動させた。測定項目は、酸素摂取量(V_{O2})、換気量(VE)、心拍数(HR)、動脈血酸素飽和度(SpO₂)、吸気終末酸素濃度(FI_{O2})、呼気終末炭酸ガス分圧(PETCO₂)、および主観的なきつさ(RPE)である。また、10名の被検者について、Ac-Pi条件およびGr-Pi条件で運動中の脳血流の変化を見るため、5分ごとに内頸動脈と椎骨動脈の血流量を測定した。

(2) 同一高所登山後の若年者の後向き試験
同じ高所に登ったときのAMS症状でAMS経験群と非経験群に分け、両群の低酸素運動に対する呼吸循環応答を比較した。平成26年度に岐阜大学の奥穂高岳夏山診療所(高度2983m, 5日間滞在)に参加した15名(男性10名, 女性5名, 平均年齢22.5歳)に対し、Lake Louise questionnaire (LLS)でAMS症状をスコア化し、AMS発症者(LLS \geq 3)を+AMS群、非発症者(LLS $<$ 3)を-AMS群とした。+AMS群は7名、-AMS群は8名であった。なお、平地での実験は高所滞在後、約1年経過してから実施した。用いる酸素濃度は12% (4400m)とし、前年に開発したうちの炭酸ガスを加えないPi条件で2種類の低酸素付加法(Ac法およびGr法)を用いた。運動強度や運動時間は前年と同様である。測定項目として、前年の測定項目から脳血流量を除き、低酸素運動中の5分おきのAMSスコアを加えた。運動強度は事前の漸増負荷試験で、最高心拍数の40%になる負荷を決定した。

(3) 高所登山経験が豊富な中高年の後向き試験

AMSを発症しやすい人でも、必ずしも毎回発症するわけではなく、体調や登行ペースなどの影響を受ける。前年実施した後向き試験では、高所登山経験が1回の場合がほとんどで、AMSにかかりやすいかどうかを断定しにくい。高所登山を複数回経験し、AMSを発症した確率や症状をもとに、AMSにかかりやすいかどうかを判断する必要がある。また、前年の被検者は若年者だけであったが、最近の中高年の登山ブームを鑑み、対象者の年齢を広げる必要もある。そこでこの年は、被検者を2500m以上の高所に5回以上登行した経験がある、中高年の山の会に所属する登山愛好家とした(男性7名, 女性9名, 年齢51~74歳)。登山での症状のアンケートをもとに、①過去5年の山行時のAMSのスコアの最高得点、②AMSを起こす頻度、③富士登山時のAMSスコアをポイント化(AMSポイント)し、ポイント上位8名をAMSにかかりやすい+AMS群、下位8名をかかりにくい-AMS群とした。-AMS

群は全員 2500~3200m 級の山では AMS は全く起こらないが、富士山で AMS の症状が現れた者も 2 名含まれている。

被検者特性をより詳細に知るため、安静常酸素で肺活量および努力性肺活量の測定を行った。運動強度は事前の漸増負荷試験で求めた心拍予備の 35% の強度とし、運動時間はこれまでと同様とした。低酸素付加法については、これまで用いた条件の中から、Gr-Pi 条件、Ac-Pi 条件、Gr-Is 条件および Nr-Ex 条件の 4 種類を用いた。測定項目は前年と同様であった。なお、前年よりヒトを用いた医学研究の倫理指針が厳しくなったため、他施設での低酸素運動時の有害事象等について調査し、ほとんど有害事象が起こらない条件として吸入酸素濃度 13% (3800m) を用い、酸素飽和度が 1 分以上連続して 70% 以下になった場合に実験を中止する基準を設けた。

4. 研究成果

(1) 低酸素付加法の開発

吸気酸素濃度 (FIO₂) は図 1 に示すように、Gr 法では切替え後、約 1 分の時間遅れでランプ状に低下し、Ac 法では 2 呼吸以内で、設定酸素濃度に達した。これは意図した通りに酸素濃度が低下していたことを示す。

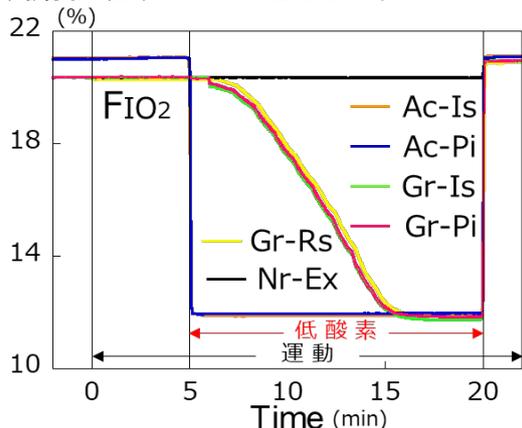


図 1. 吸気酸素濃度の変化(1 秒値)

毎分換気量 (VE) は、図 2 に示すように、常酸素運動で定常に達して 5 分後に低酸素に切り替えた後、Ac 法では指数関数的に増加して約 5 分で定常に達し、Gr 法では切替え後 5 分間はあまり増加しないが、それ以降は直線的に増加し、約 16 分で定常に達するシグモイド状の変化を示した。20 分後の定常値については、Gr 法は Ac 法よりやや低値を示すが、有意差は認められず、両方法とも常酸素運動時より有意に高値を示した。

一方、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は、図 3 に示すように、低酸素吸入直後から換気量と同様に Ac 法では指数関数的に低下し、Gr 法ではシグモイド状に低下した。定常値は両方法とも Is 条件に比べ Pi 条件で有意に低値を示した (平均 70%)。これらの値は個人差も大きかった。

Ac 法での応答に対して時定数の計算、Gr 法での応答に対してシグモイド式に当ては

めて変化を定数化しようとしたが、個々の値の変動が大きい場合に計算できないことが複数あった。一般的にこのような動態を関数でフィッティングするときは、3 回程度試行を繰り返して加算平均して変動を減らす必要があるが、今回のような特殊な環境では繰り返し試行は難しいので、これらの解析法の実施を断念した。ただし、30 秒ごとに平均して、5 分ごとに大まかな変化を見るだけでも動態を把握できることが分かった。

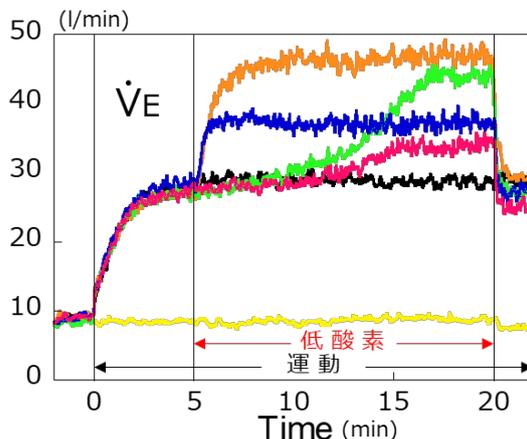


図 2. 毎分換気量の変化(1 秒値)

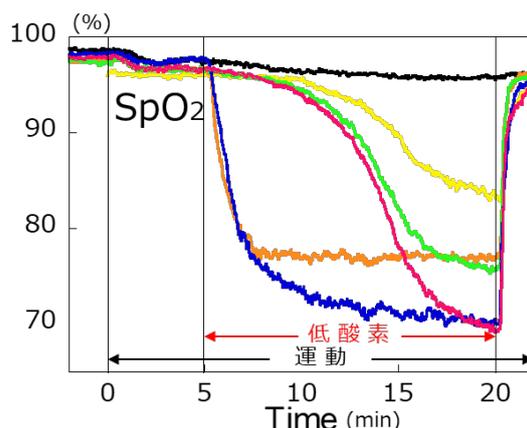


図 3. 動脈血酸素飽和度の変化(1 秒値)

また、心拍数は低酸素吸入により増加するが、Pi 条件と Is 条件で差は認められず、炭酸ガス付加の影響をほとんど受けないことが明らかとなった。主観的なつらさ (RPE) は、低酸素運動中に増加するが、Gr 法の方が Ac 法に比べ緩やかに増加した。

さらに、10 名の被検者に対し、前の実験と同様に Pi 条件で 2 つの低酸素付加法 (Ac-Pi 条件と Gr-Pi 条件) を実施し、5 分ごとに内頸動脈と椎骨動脈の血流量を測定した。これらの脳血流の変化は個人差が大きく、必ずしも低酸素で増えるわけではなかった。

以上の結果から、漸減法は生体への負担がおだやかで、高所登山をよくシミュレートできること、さらに呼吸循環応答の仕方に個人差があり、両方法の応答に対する種々の特性を明らかにすることで、AMS の予知ができる可能性が示唆された。

(2) 同一高所登山後の若年者の後向き試験 3000mの高所滞在時のSpO₂は、両群で有意差が認められなかった。平地でのスクリーニングテストにおいて、FI_{O2}は前年と同様の変化を示した。体重当りの毎分換気量(VE/BW)は、Ac法において、低酸素運動後半に+AMS群が有意に低く(図4)、呼気終末炭酸ガス分圧(PETCO₂)は-AMS群で有意に低下するのに対し、+AMS群で低下が抑制されていた(図5)。

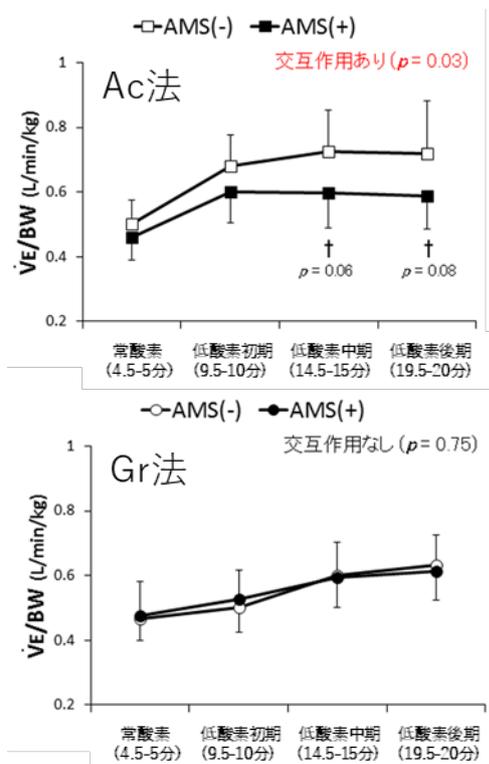


図4. 体重当たりの毎分換気量の変化

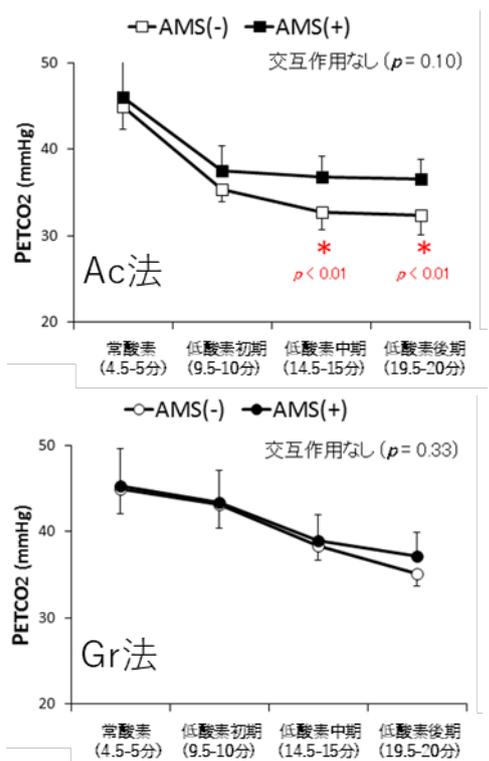


図5. 呼気終末炭酸ガス分圧の変化

すなわち、-AMS群では低酸素の運動で積極的に換気を上げ、低炭酸ガス血症の状態になっているのに対し、+AMS群は低酸素で換気が上がらないか、または、上がったとしても低炭酸ガスに対する換気の抑制が強く、結果的に換気が抑えられている可能性が考えられた。しかしながら、Gr法では両群でこれらの差は認められなかった。酸素飽和度(SpO₂)はAc法、Gr法とも両群で有意差は認められなかった。心拍数は低酸素運動中に+AMS群の増加がやや大きい、有意差は認められなかった。また、平地での低酸素運動中に弱い頭痛があったり、頭が重く感じた数名は、全て+AMS群であった。

以上のことから、Ac法による低酸素運動で換気量が上がらず、呼気終末炭酸ガス分圧があまり低下しない者、および、平地での低酸素運動でAMSに似た症状がある者は、高所でAMSを発症する確率が高いことが示唆された。

今回の実験の限界点として、1つの山だけでAMSの経験の有無を判断しているが、その時にAMSにならなかった場合でも、他の高所に行けば発症するかもしれないなど、AMS経験-未経験の判断が正確でないことが挙げられる。また、高所に登った後、被検者の都合等で平地での実験を1年後に実施しており、体力等が変化した可能性もある。そこで、次は高所登山経験が豊富な人を対象者に用いることにした。

(3) 高所登山経験が豊富な中高年の後向き試験

①被検者の特性:+AMS群は女性がやや多く(8名中6名)、年齢が若く(61歳 vs 67歳)、身長が低く(157.6 vs 164.3cm)、体重が軽い(51.9 vs 57.7 kg)傾向がみられたが、年齢のみ両群に有意差が認められた。推定の体重当たり最大酸素摂取量からみた持続的な能力は両群ほぼ同じであった(36.5 vs 34.9ml/分/kg)。一方、肺機能については、+AMS群では肺活量が低く、特に努力性肺活量は有意に低値を示した(2.62 vs 3.21l)。しかし、年齢と体格から求めた予測値に対する達成率では、両群に差は認められなかった。②呼吸循環応答:4つの条件のうち、本報告書ではAc-Pi条件とGr-Pi条件の2つに絞って述べる。この実験では、連続的に1分以上酸素飽和度が70%を下回ると実験を中止する基準を設けているが、実験中、Ac-Pi条件で+AMS群の2名が、またGr-Pi条件でもそのうちの1名が中止基準に達したため、低酸素での運動を途中で中止し、常酸素に戻した。

酸素飽和度(SpO₂)は図6に示すように、Ac-Pi条件、Gr-Pi条件とも、+AMS群は-AMS群に比べ低下が速く、最低値も低い値を示す。つまり、いずれの条件でも、AMSにかかりやすい人は、酸素飽和度が急激に大きく低下し、特に最低値が75%を切る人はAMSにかかる確率が高いといえる。

また、毎分換気量(VE)の応答については、図7に見られるように、安静時または常酸素

運動時の毎分換気量は+AMS 群の方が低い値を示す。常酸素運動開始時の換気の上がり方も遅い。ただし、換気量は体格の影響を受けるため、毎分換気量を体重で割ってやると、+AMS 群の体格が小さいこともあり、両群間の差はほとんど認められなくなる。また、低酸素になると両群の差がなくなってくる。これは、低酸素により換気の増加する割合が、+AMS 群で大きいことを示すと考えられる。

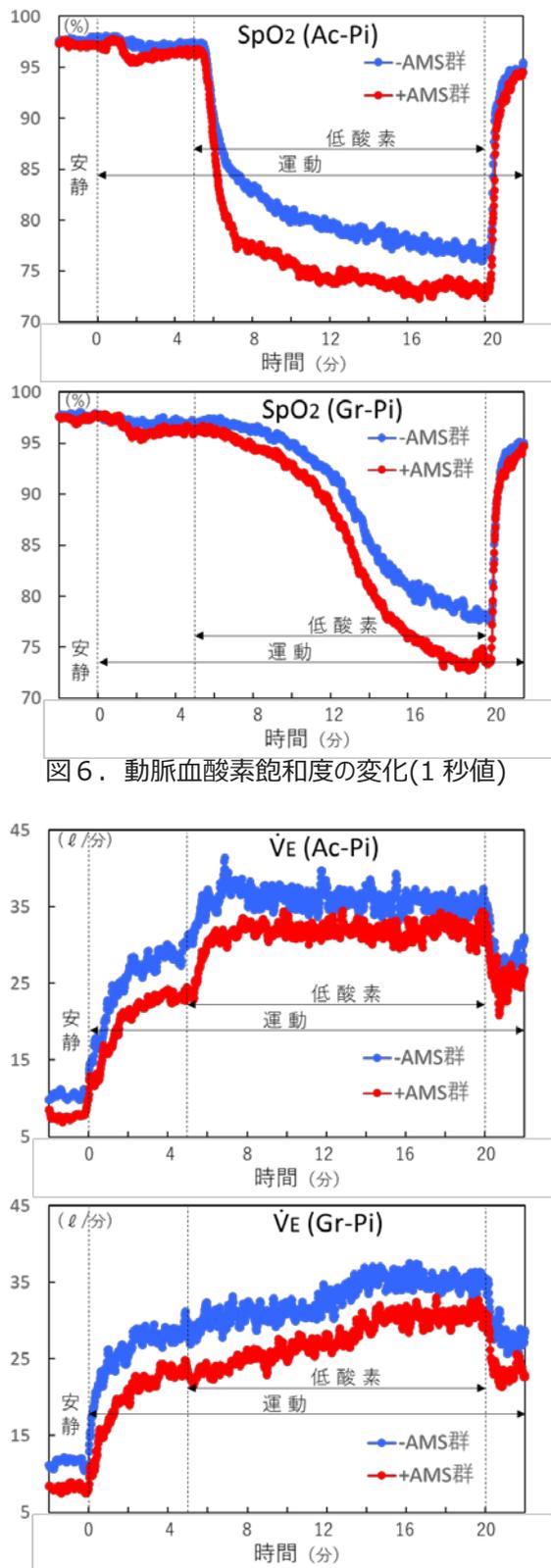


図6. 動脈酸素飽和度の変化(1秒値)

図7. 毎分換気量の変化(1秒値)

一方、呼気終末炭酸ガス分圧は、図8に示すように、常時+AMS 群の方が高い値を示し、2つの条件とも、常酸素運動時、低酸素初期、中期、後期のすべての局面において有意に高い値を示した。安静時で36mmHg、常酸素運動の定常時で42mmHg、低酸素運動時の定常値で36mmHgあたりが閾値と思われる。AMSにかかりにくい人は換気量が大きく、やや低炭酸ガス血症気味であるのに対し、AMSにかかりやすい人は換気が低く、血中の炭酸ガス濃度が高いといえる。脳血流中の炭酸ガス濃度が増えると脳血管が拡張し脳血流が増加するが、この血流増加が脳を圧迫し頭痛をもたらすこともAMS発症のメカニズムの一つと考えられている。なお、心拍数、酸素摂取量については両群で大きな差は認められなかった。

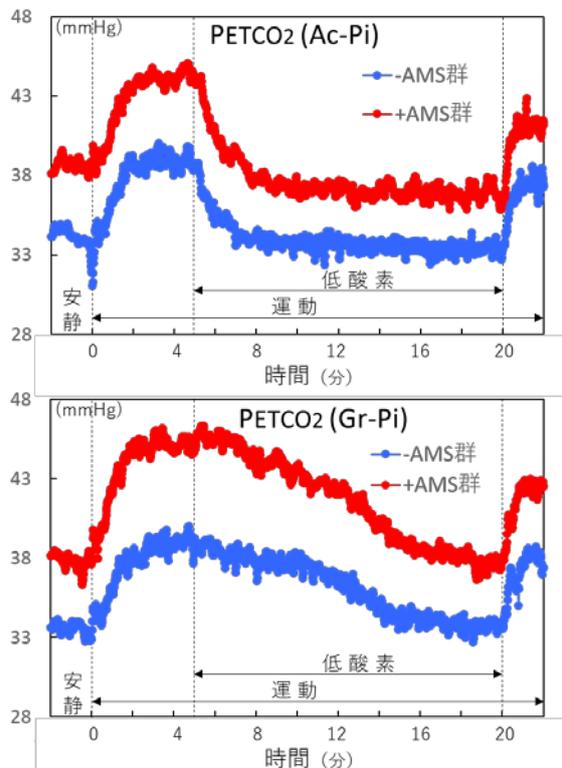


図8. 呼気終末炭酸ガス分圧の変化(1秒値)

③主観的パラメータ：主観的なきつさ (RPE) は両群で差は認められなかった。また、低酸素運動時のAMSの兆候については、低酸素運動中に少し頭がしびれる程度の方が出る場合が、急減法で3例(2例は+AMS群)、漸減法で1例(-AMS群)あり、胃が少しむかむかするとの回答が、両条件とも+AMS群の同じ人からあった。

以上のことから、常酸素環境での安静・運動時および低酸素運動時とも換気量が低く、呼気終末炭酸ガス分圧が高い人、または、低酸素運動時に酸素飽和度が急激に低下し、75%以下になる人はAMSを発症しやすいことが明らかとなった。

(4) 総合的成果

本研究の結果および安全性の面から、スクリーニングテストの方法として、①運動強度は心拍予備の35~40%程度の中強度とし、ま

ず常酸素で5分間ウォームアップした後、低酸素に切り替える。②吸入酸素濃度は13%までとし、酸素濃度低下方法としては、まず常酸素から1分に1%ずつ徐々に低酸素にする漸減法を用い15分運動させ、常酸素に戻して2分間運動を継続させる。④測定項目は、1呼吸ごとの酸素摂取量や換気量、心電図、指尖での血圧、動脈血酸素飽和度および問診による主観的きつさとAMS症状とする。④運動中、酸素飽和度が70%を継続して下回る場合や頭痛等のAMSに似た症状が出たら実験を中止する。⑤より精度を高めるため、漸増法で問題がなければ、1時間以上の休憩を置いて、一気に低酸素にする急減法を用い、漸減法と同様のプロトコルで10分間だけ低酸素運動を実施する。⑥AEDや純酸素などの設備を整え、救命救急の講習を受講済みの検者を配置し、なるべく医師が近くにいる環境で実施する。⑦事前に肺活量等の肺機能の測定と安静心電図を測定するとともに、運動負荷決定のための最大心拍数の70%程度までの漸増負荷運動、および運動に慣れてもらうための5分ほどの練習試行を実施し、その時の心電図等をモニターし、医師に確認してもらう。

AMSになりやすい人の基準として、①安静時から低酸素運動全般にわたって換気が低い、②呼吸終末炭酸ガス分圧が安静または低酸素運動中に36mmHg以上、または、常酸素運動中に42mmHg以上になる、③動脈血酸素飽和度が低酸素運動中に急速に低下し、かつ、75%を下回る、ことが挙げられた。

以上の方法を用いて、これらの測定値をモニターすることにより、かなりの確率で高所登山中のAMSを、平地で予知することが可能であることが示唆された。安全で快適な山登りに、本研究が応用されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

執筆中

〔学会発表〕(計4件)

- ① 山内高雲, 片山敬章, 松岡敏男, 原明, 石田浩司: 急性高山病(AMS)に対するスクリーニングテストの開発. 第71回日本体力医学会大会, 2016, 9(岩手・盛岡)
- ② Ishida K, Yamauchi K, Sato K, and Katayama K: Cardiorespiratory responses to gradual and acute hypoxia during constant load exercise. 21st Annual Meeting of the European College of Sports Science, Vienna (Austria), 2016, 7
- ③ 石田浩司, 山内高雲, 伊藤佑華, 片山敬章, 佐藤耕平: 運動中の酸素濃度急減および漸減に対する呼吸循環応答の比較. 第70回日本体力医学会大会, 2015, 9(和歌山)
- ④ 山内高雲, 佐藤耕平, 片山敬章, 伊藤佑

華, 石田浩司: 運動中の急性低酸素暴露に対する脳血流量の経時的变化. 第70回日本体力医学会大会, 2015, 9(和歌山)

〔図書〕(計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.htc.nagoya-u.ac.jp/~ishida/Personal/Investigation/AMS.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石田 浩司 (ISHIDA, Koji)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・教授

研究者番号: 50193321

(2) 研究分担者

片山 敬章 (KATAYAMA, Keisho)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・准教授

研究者番号: 40343214

佐藤 耕平 (SATO Kohei)

日本女子体育大学・体育学部・准教授

研究者番号: 00409278

(3) 連携研究者

島岡 清 (SHIMAOKA Kiyoshi)

東海学園大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号: 60109361

岡崎 和伸 (OKAZAKI Kazunobu)

大阪市立大学・都市健康・スポーツ研究センター・准教授

研究者番号: 70447754

(4) 研究協力者

山内 高雲 (YAMAUCHI Koun)

名古屋大学・医学系研究科・大学院生

伊藤 佑華 (ITO Yuka)

名古屋大学・医学系研究科・大学院生

後藤 歌奈子 (GOTO Kanako)

名古屋大学・医学系研究科・大学院生

伊藤 初枝 (ITO Hatsue)

名古屋大学・医学系研究科・大学院生

清水 香 (SHIMIZU Kaori)

名古屋大学・教育発達科学研究科・大学院生

張 魯玉 (CHO Rogyoku)

名古屋大学・総合保健体育科学センター・研究生