

急性高山病，その最新の概念

CURRENT CONCEPTS, "Acute Mountain Sickness"

T. Scott Johuson, M.D. (医博), and Paul B. Rock, D.O. (整骨療法医), Ph.D. (哲博) 共著 [The New England J. of Medicine, 319 (13), 841-845 (1988).]

松本憲親，岩間斗史共訳

地上で2500m (8200ft) より高所へ速く登る場合，多くの人は，高所順応のための不快な期間を経験する。この間，高山病に帰因する様々な症状が現れる。その顕著なものは頭痛，吐き気，嘔吐，不眠などである。本総説は，この症病に関する病因と治療に関する最新の知見を調査し，まとめたものである。この病気に対する感受性に影響を与える要因について論ずる。急性高山病は，稀に命取りになる高所肺水腫と脳浮腫を含めて高所へ登ることに関連した一連の疾病の中の一部である。本総説では，この2つの病気をとくに詳しく論ずるものではないが，それらについて病因論とそれらに適用される治療法に関しては，充分議論するものである。

症状と徴候

急性高山病は，通常高所に滞在している最初の8～24時間以内に発症する。急性高山病の罹病率，重篤度，持続時間は，個々人の感受性はむしろのこと，登高速度，最高（終）到達高度に高い相関を示す。中高度（3000m，9800ft）に突然曝露されると約30%の被験者が，高々度（4500m，14800ft）では，約75%の人が高山病を起こす。急性高山病は，2500m以下では稀である。高所肺水腫は，男性に多く起きるのだが，急性高山病には性差が確認されていない。症状の程度は，個人差が非常に大きい，どの被験者も高度の違いには矛盾なく反応する。急性高山病に特徴的な頭痛はズキズキする痛みで，頭の両側や前頭が痛み，朝にひどく，また，おお向の姿勢でひどくなり，さらに，強い運動で一層ひどくなるものである。食欲は，一般に減退する。症状がひどい場合は，吐き気と嘔吐が起こる。倦怠感は，著しいが，しかし，睡眠の質は低く，眠っても疲労は取れず，しかも逆に病状が進行する場合もある。ラ音（水泡音），抹消と眼窩周囲の浮腫，ならびに，乏尿症状などの急性高山病の身体的症状発現の多くは，体液の平衡失調に帰因する。網膜出血は患者の4～40%に見られ，溢血点（点状出血）の存在は，血管の機能が損なわれていることを示している。脳障害の徴候には，運動失調と認識に関する障害が含まれる。3～7日たつと大部分の患者において高所順応が起こって症状は軽くなる。稀に1ヶ月あるいはそれ以上症状が持続する場合がある。慢性の高山病は，持続性の極度の低酸素症状と赤血球増加が現れているかどうかで診断される。

病 因

高所に曝露されることに伴って環境ストレスは，多様に生じるが，減少した酸素分圧こそは急性高山病の発症の第一義の刺激であると考えられている。例えば4570m (15000ft) では気圧は，427トール

《1トール=0.001気圧》で、環境酸素分圧は、90トール（海面上では158）であり、吸入された酸素分圧は、80（海面上では149）、肺胞の酸素分圧43、（通常は《海面上では》約100）で、動脈血中の酸素分圧は、38（通常は《海面上では》75-100）である。呼吸商《摂取 O_2 と排出 CO_2 の比》を0,8と仮定すれば《少し高炭水化物食の場合》肺胞中の CO_2 は、30トール（通常《海面上では》、40）で、肺胞一動脈の酸素分圧差は、5メートルとなる。結果として起こる組織の低酸素状態が細胞内の酸化的代謝を阻害することにより組織の機能は損なわれる。低酸素は、また、しばしば、不完全ではあるが、組織への酸素の供給を回復させる過換気、あるいは高灌流といった生理的反射を促し得る。急性高山病の症状と徴候が、低酸素的代謝の結果なのか、または、低酸素に対する生理的対応の結果のどちらであるのかが論争の対象となっている。高度の獲得と発症の間の遅れは、症状の原因としての酸素剝奪の即時的効果に対する原初的疑問として例に挙げられてきた。

急性高山病に対する個々人の感受性に影響を与える因子を吟味すると、この病気の病因として血液ガス（ O_2 、 CO_2 ）の変化が中心的役割を担っていると言える。急性高山病の症状が現れた人は、高所曝露以前の測定値より肺活量が少なくなり、低酸素による切迫呼吸が低くなる。これら感受性の被験者は、高所曝露時に、同高度において未発症の人に比べて少ない毎分換気量、高い CO_2 分圧、低い酸素飽和度を示す。さらに、感受性の高い人を引つづき高所に曝露するとき、未発症の人に比べて酸素量の低下が著しい。睡眠時には、低換気や、しばしば周期的呼吸、無呼吸やその為に増悪した低酸素症が生じるために全ての人にとってガス交換のための負担が大きくなる。

脳の血管を低酸素は、拡張させ、低炭酸は、収縮させる。差引して高所における低炭酸的低酸素症は、血管拡張側に傾くようだ。それ故脳血管の抵抗が低下し、その結果脳血流は25~50%増加する。この急激な脳血流増加は、脳血管を引伸すことにより頭痛を引起すはずである。しかしながら、この作用は最近になって疑問視されだした。高灌流による血管性の脳浮腫、あるいは、低酸素による細胞毒性の脳浮腫は、急性高山病の諸症状に関与しているだろうと推定されているが、直接的に証明されていない。

体液量の調整力の差も、また、感受性のある者とない者を分けているように見える。利尿の応答は、高所でなお健全な人に見られ、一方、急性高山病に罹患した人は、抗利尿が顕著である。この違いの原因は、解っていない。登山における伝承では、高所に曝露されても通常のように尿の出る人は高山病の症状が弱いと古くから示唆されている（いわゆる登山文献中の高所利尿）。最近のフィールドでの観察の結果、より病状の重い人は、体重増加、寡尿、抹消の浮腫および胸部検査におけるラ音などの傾向にあることがはっきりした。Singhらは健全な人は、1~5 lの排尿がある一方、高山病には、抗利尿が伴っていることを明らかにした。利尿自体は多分、予防的症狀ではなく、効果的に適応したことの1つの標識にすぎない。なぜなら、利尿剤では、急性高山病を予防できなかったからである。

急性高山病の予防

旅行者が高所へ小旅行する機会はしばしばある。そのような場合急性高山病に対する有効な予防法は、ステイジング、段階的登高、あるいは薬物による治療の形を取るののである。

ステイジングは、中間的高度の所（例えば2000mから3000m〔6600～9800ft〕に計画した最高々度を獲得する前に2～3日滞在することである。中間的な高度の所では、ほとんどの人々は急性高山病に罹らず、より高所へ発病せずに登高できるための高所順応が得られる。高所順応は、むろんゆっくりした段階的な登高の場合にも起こる。正確なガイドラインがある訳ではない。とくに、この病気に対する感受性が人により著しく違っているからである。約2～5日間のステイジング、あるいは3000mを越える所では、日に300m（1000ft）以下の登高におさえることが高山病を避けるための簡便な処法である。残念ながら、このような方法は、多くの旅行者の早く目的地へ到着しようとする欲求とは相反する。

炭酸脱水酸素阻害剤であるアセタゾラミド《商品名ダイアモックス》が急性高山病を予防することを納得できるように証明されてきた2つの薬物のうち1つである。この薬物は、尿中に重炭酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオンを排出することにより高クロル代謝性アシドーシスを起こす。呼吸はアシドーシスにより活発になる。そのことは、結果として代償性の呼吸性アルカローシスをもたらす。予めこの薬物を投与すると酸-アルカリバランスの高所順応の状態を作り出す。この薬物を服用した人に、高所に曝露された第1日目の間中、pH、動脈血のCO₂分圧、さらに、毎分換気量などにおいて良い結果をもたらすように（服用せぬ人では5日目までは顕著には現れない）酸-アルカリバランスの高所順応状態そっくりの状態を作り出す。43人の男子のグループを突然3900m（12800ft）の高度に曝露するとき、アセタゾラミドを投与するとプラシーボ（偽薬）を投与した群に比べ頭痛は100%から65%に減り、胃腸障害は75%から48%へ、不眠は78%から40%に減じた。レーニア山（4392m〔14410ft〕）における64人の登山者を対象とした。プラシーボ投与群を対照群とする二重盲検においてアセタゾラミドは、急性高山病の起こる度合いを67%から17%に減じた。

これらの研究や他の研究は、予防的なアセタゾラミドの服用は、急性高山病の起る度合いを30～50%減ずることを示している。アセタゾラミドの他の効果、例えば、利尿、急性高山病に影響を与えるであろう脳脊髄液の産生の減少などが挙げられるが、ほとんどの研究者は、この薬物を服用した人の高い酸素張力《血中O₂分圧》に対する利点を述べている。副作用はよく見うけられるが、微弱であり、そして、通常は、た易く耐え得るものである。知覚異常、胃腸障害、嗜眠などがしばしば報告されている。登山者にはよく知られているもう1つの副作用は、炭酸飲料の味を無味にするものである。

デキサメサゾン《商品名パラメゾン：田辺、コルソン：武田》は、初期的には血管性の脳浮腫の治療に劇的な効果を示す強力な合成糖質副腎皮質ホルモンの1つである。この薬物は、脳浮腫がこの高

山病症候群に関与しているという仮定のもとに急性高山病の予防的使用に関して最近評価された。二重盲検交差比較試験法においてデキサメサゾン、4570mの高所に模した実験室内で座っているだけの被験者の急性高山病症状を減じた。この薬物を服用した全ての被験者は、症状点数表において改善が見られた。レーニア山における2つのフィールド試験がデキサメサゾン、アセタゾラミドを、それにプラシーボの急性高山病に対する予防効果について行われた。アンペアード（各群の被験者に差がある）の実験では、自力で登る登山者の群において、デキサメサゾンがアセタゾラミドおよびプラシーボより優れていることが解ったが、この結果は、高所曝露以前に発現してしまったアセタゾラミドの予想外の副作用に一部負うところがあった《と思われる》。それにひき続いた同一の研究グループによるペアードの実験で、急速にしかも自力で登る登高においてデキサメサゾンが明らかにアセタゾラミドおよびプラシーボより優れていることが明らかにされた。デキサメサゾン服用中の有害な副作用は、稀に報告されてきたが、この薬物の服用を急に止めると、高山病の症状かあるいは副腎機能不全と思われる症状が認められた。

アスピリン、ナプロキセン、アンフェタミン、コデインそれにフェニトイン《鎮痛、解熱、抗炎症、抗けいれんなどの薬物》は、急性高山病の予防ないしは治療に関して有用でないことが解った。アルドステロン拮抗薬のスピロラクトン《ナトリウムイオン、水の排出を促し、カリウムイオンの排出をおさえる作用がある》は、最小限度の有効性を持つかも知れない。

急性高山病の治療

急性高山病の症状は、軽い不快感のこともあれば重い行動不能となることもある。治療は、病状の重さに合わせて行なうべきであり、また環境にも束縛されるであろう。最も確実な方法である下降は、山岳地帯によっては選択できないかも知れない。

症状が軽い場合には、休息による摂生、食事量を減じて回数を増すこと、アルコールの禁止および頭痛には、アセタミノフェン《商品名：ピリナジン：山之内他》を投与することで充分だろう。睡眠の質を改善する目的で鎮痛剤を用いることは避けねばならない。なぜなら、それらは、夜間の呼吸を減弱させるからである。2～3日以内にはほとんどの人は回復し、徐々に通常の行動力を取戻し、望むならさらに登ることも可能になる。

下降は、いつの場合も急性高山病の疑う余地なく有効な治療法であり、重症の場合は、強制的ですらある。ほんの300mの下降が劇的な効果をもたらすことがしばしばある。最も重篤な症状を伴う状態が、撤退が困難な遠隔地や夜に起こっていることに驚いてはいけぬ。下降が困難な場合、酸素治療は、それが得られるなら論理的には代替し得るように見えるかも知れない。しかしながら、急性高山病の予防、あるいは治療に広く使われるためには、余りにもやっかいな酸素療法の適切な治療は、今のところ行われていない。フィールドでの経験は重篤な急性高山病が酸素では、すぐには回復しないであろうことを示唆している。

デキサメサゾンとアセタゾラミドは、確定的になった急性高山病の治療に使われてきた。逸話として重篤な急性高山病患者や高所脳浮腫でさえデキサメサゾンが奏効したことが報告されている。4559 m (15000ft) の高所で行われたブラシーボを用いる二重盲検において、デキサメサゾンが軽度から重篤な登山者の急性高山病の症状を顕著に軽減することが解った。デキサメサゾンの投与量は、最初は 8 mgで、ついで 6 時間毎に 4 mgを経口投与する。アセタゾラミドの投与量は有効量として 1.5 g まで上げられねばならないだろう。アセタゾラミドとデキサメサゾンの併用は高山病の予防や治療に有効であろうが、今までのところ充分には研究されていない。

推奨する方法

急性高山病の予防と治療のステップを表 1 に示した。高所障害に対する感受性の個人差は、非常に大きいことを考慮しておかねばならない。高所へ旅行する全ての人々にとって良好な体調の下に彼等の旅行に乗出すことや、アルコールの飲用を制限ないしは禁ずることや、無理のない目標を持つことや、ステイジングが可能ならそれを実行することなどは賢明なやり方である。肉体的にきつい行動は当初はつつしむべきである。急性高山病の罹病歴を持つ人は、ゆっくりした登高とステイジングを計画に入れるべきで、更に予防にアセタゾラミドを服用すべきである。高所に行っても急性高山病に罹らなかった人や、高所へ行ったことのない人には予防薬は、必ずしも必要だとは言えないが、もし高所へ速く登ることが前もって分かっている時には、服用を考慮すべきである。重篤な副作用を現すかも知れないので、デキサメサゾンは、アセタゾラミドに対して明らかに優れているにもかかわらず、急性高山病の予防に通常的には、推奨する訳にはゆかない。しかしながら、救急医療や、軍隊の作戦行動などの切迫した、あるいは特殊な場合や、とくに非常な高所においてそれらが起こった場合は、デキサメサゾンが予防薬として応わしい。軽症でも重症でも一担急性高山病の症状が現れたらデキサメサゾンかアセタゾラミドが下降に併せて指示される。薬物療法は、急性高山病の患者が、さらに高所へ向かうことを許すために使われるべきではない。

急性高山病に罹る過程では、旅行している高度や、先行した運動量や、登高速度や高山病の罹病歴などの要素に大きく影響される。さらに言えば、これらの推奨は、健常人のみに適用可能なのである。ヘヴィースモーカー、心臓あるいは肺疾患を持つ者、貧血症あるいは他の慢性的内科的疾患を持つ者は、必要な場合にのみ高所旅行すべきで、その場合も慎重に行われねばならない。

表 1 急性高山病への対処

予 防

ステイジング：2～5 日間、中高度(2000m) に滞在する。

ゆっくりした登高：3000m 以上では、日に 300m しか登らない。

アセタゾラミド：8 時間毎に 250mg を登高する前日から始めて、少なくとも 5 日間高所での服用を

続ける。

デキサメサゾン：6時間毎に2～4mgを登高する日から始めて、3日間高所で服用を続け、ついで5時間かけて少量ずつ減量して廃棄する。

治療

基本的

下降（急性高山病の重篤度が増すにつれて下降の重要性が増す）

二次的

軽症

休息

アセタミノフェンあるいはイブプロフェン《商品名：セデナフェン：大正》

アセタゾラミド* 《*は誤りと思われる》

中程度の症状

休息

デキサメサゾン：6時間毎に4mgを経口で1～3日間、ついで5時間かけて少量ずつ減量して廃棄する。

アセタゾラミド

重症

酸素*

デキサメサゾン：初め8mg、ついで6時間毎に4mgを経口あるいは筋注で

アセタゾラミド

*推奨の1つではあるが、明確に有利な治療法とは言えない。

《 》内は訳者註

訳者謝辞 訳文の校閲、薬品の調査等を岳僚山の会吉岡潔子氏にお願いした。記して謝意を表す。

引用文献

1. Stng I, Khanna PK, Srivastava MC, Lal, M, Roy SB, Subramanyam CSV. Acute mountain sickness. N Engl J Med1969;280:175-84.
2. Hackett PH. Acute mountain sickness—the clinical approach. Adv Cardiol1980;27:6-10.
3. Hall WH, Barila TG, Metzger EC, Gupta KK. A clinical study of acute mountain sickness. Arch Environ Health1965;10:747-53.
4. Schone RB. Pulmonary edema at high altitude : review, pathophysiology, and update. Clin Chest Med1985;6:491-507.

5. Haulton AJ, Cymmerman A, Black PM. High altitude cerebral edema. *Neuro-surgery*1986;19:841-9.
6. Houston CS. High altitude illness : disease with protean manifestations. *JAMA*1976;236:2193-5.
7. Hackett PH, Rennie D, Levine HD. The incidence, importance, and prophylaxis of acute mountain sickness. *Lancet*1976;2:1149-55.
8. Robinson SM, King AB, Aoki V. Acute mountain sickness : reproducibility of its severity and duration in an individual. *Aerosp Med*1971;42:706-8.
9. Powles ACP, Sutton JR, Gray GW, Mansell AL, Mc Fadden M, Houston CS. Sleep hypoxemia at altitude : its relationship to acute mountain sickness and ventilatory responsiveness to hypoxia and hypercapnia. In : Falinsbee LJ, Wagner JA, Borgia JF, Drinkwater BL, Gliner JA, Bedi JF, eds. *Environmental stress : individual human adaptations*. New York : Academic Press,1978:373-81.
10. Hackett PH, Rennie D. Rales, peripheral edema, retinal hemorrhage and acute mountain sickness. *Am J Med*1979;67:214-8.
11. Hackett PH, Rennie D, Grover RF, Reeves JT. Acute mountain sickness and the edema of high altitude ; a common pathogenesis? *Respir Physiol*1981;46:383-90.
12. Hackett PH, Rennie D, Hofmeister SE, Grover RF, Grover EB, Reeves JT. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. *Respiration*1982;143:321-9.
13. Frayser R, Houston CS, Bryan AC, Rennie ID, Gray G. Retinal hemorrhage at high altitude. *N Engl J Med*1970;282:1183-4.
14. Hunter DJ, Smart JR, Whittau L. Increased capillary fragility at high altitude. *Br Med J*1986;292:98.
15. Sutton JR, Lassen N. Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary oedema : an hypothesis. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*1979;15:1045-52.
16. Hansen JE, Evans WO. A hypothesis regarding the pathophysiology of acute mountain sickness. *Auch Environ Health*1970;21:666-9.
17. Meehan RT, Zavala DC. The pathophysiology of acute high altitude illness. *Am J Med*1982;73:395-403.
18. Carson RP, Evans WO, Shields JL, Hannou JP. Symptomatology, Pathophysiology, and treatment of acute mountain sickness. *Fed Proc*1969;28:1085-91.
19. Anholm JD, Houston CS, Hyers TM. The relationship between acute mountain sickness

- and pulmonary ventilation at 2,835 meters (9,300ft). *Chest*1979;75:33-6.
20. King AB, Robinson SM. Ventilation response to hypoxia and acute mountain sickness. *Aerosp Med*1972;43:419-21.
 21. Moore LG, Harrison GL, McCullough RE, et al. Low acute hypoxic ventilatory response and hypoxic depression in acute altitude sickness. *J Appl Physiol*1986;60:1407-12.
 22. Sutton JR, Bryan AC, Gray GW, et al. Pulmonary gas exchange in acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*1976;47:1032-7.
 23. Birmingham Medical Research Expeditionary Society Mountain Sickness Study Group. Acetazolamide in control of acute mountain sickness. *Lancet*1981;1:180-3.
 24. Sutton JR, Houston CS, Mansell AL, et al. Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med*1979;301:1329-31.
 25. Shenkin HA, Bouzarth WF. Clinical methods of reducing intracranial pressure : role of the cerebral circulation. *N Engl J Med*1970;282:1465-71.
 26. Seapiro W, Wasserman AJ, Baker JP, Patterson JL Jr. Cerebrovascular response to acute hypocapnic and eucapnic hypoxia in normal man. *J Clin Invest*1970;49:2362-8.
 27. Sererhingous JW, Chiodi H, Eger EI II, Brandstater B, Hornbein TF. Cerebral blood flow in man at high altitude : role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Clin Res*1966;19:274-84.
 28. Lance JW. Mechanism and management of headache. London : Butterworth,1982:75.
 29. Reeves JT, Moore LG, McCullough RE, et al. Headache at high altitude is not related to internal carotid arterial blood velocity. *J Appl Physiol*1985;59:909-15.
 30. Aoki VS, Robinson SM. Body hydration and the incidence and severity of acute mountain sickness. *J Appl Physiol*1971;31:363-7.
 31. Stamper DA, Sterner RT, Robinson SM. Evaluation of an acute mountain sickness questionnaire : effects of intermediate-altitude staging upon subjective symptomatology. *Aviat Space Environ Med*1980;51:379-87.
 32. Evans WO, Robinson SM, Horstman DH, Jackson RE, Weiskop RB. Amelioration of the symptoms of acute mountain sickness by staging and acetazolamide. *Aviat Space Environ Med*1976;47:512-6.
 33. Cain SM, Dunn JE 2nd. Low doses of acetazolamide to aid accommodation of men to altitude. *J Appl Physiol*1966;21:1195-200.
 34. Forward SA, Landowne M, Follansbee JN, Hansen JE. Effect of acetazolamide on acute

- mountain sickness. *N Engl J Med*1968;279:839-45.
35. Larson EB, Roach RC, Schoene RB, Hornbein TF. Acute mountain sickness and acetazolamide : clinicaefficacy and effect on ventilation. *JAMA*1982;248:328-32.
 36. Ellsworth AJ, Larson EB, Strickland D. Arandomized trial of dexamethasone and acetazolamide for acute mountain sickness prophylaxis, *Am J Med*1987;83:1024-30.
 37. Fishman RA. Brain edema. *N Eng I J Med*1975;293:706-11.
 38. Johnson TS, Rock PB, Fulco CS, Trad LA, Spark RF, Maher JT. Prevention of acute mountain sickness by dexamethasone. *N Engl J Med*1984;310:683-6.
 39. Ellsworth AE, Meyer EF, Larson EB. Dexamethasone in the prevention of acute mountain sickness during rapid, active ascent of Mount Rainier. *Clin Res*1988;36:172 A. abstract.
 40. Rock PB, Tohnson TS, Cymerman A, Burse RL, Falk LJ, Fulco CS. Effect of dexamethasone on symptoms of acute mountain sickness at Pikes Peak, Colorado(4,300m). *Aviat Space Environ Med*1987;58:668-72.
 41. Zell SC, Good man PH. Acetazolamide and dexamethasone in the prevention of acute mountain sickness. *West J Med*1988;148:541-5.
 42. Jain SC, Singh MV, Sharma VM, Rawal SB, Tyagi AK. Amelioration of acute mountain sickness : comparative study of acetazolamide and spironolactone. *Int J Biometeorol*1986;30:293-300.
 43. Larsen RF, Rock PB, Fulco CS, Edelman B, Young AJ, Cymerman A. Effect of spironotactone on acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*1986;57:543-7.
 44. Shlim DR. Treatment of acute mountain sickness. *N Engl J Med*1985;313:891.
 45. Ferrazzini G, Maggiorini M, Kriemler S, Bartsch P, Oelz O. Successful treatment of acute mountain sickness with dexamethasone. *Br Bed J* 1987;294:1380-2.
 46. Bradwell AR, Winterborn M, Wright AD, Forster PE, Dykes PW. Acetazolamide treatment of acute mountain sickness. *Clin Sci*1988;74:Supp118:62P. abstract.