

高地肺水腫の予防と対策

小泉知展, 小林俊夫

はじめに

登山で高地に登高していくに従い, いろいろな環境条件の変化に応じて, 生体機能は高地環境に順応していく。しかし, 一方では, 高地に順応不全ないしは破綻を来たし, 急性高山病や高地肺水腫 (High-altitude pulmonary edema, 以下HAPE) という病態を呈するようになる (1), 2)。これらの病態は, 高地という低圧, 低酸素, 低温という特殊環境下で, さらに運動負荷が加わることにより発症すると推定されている。HAPEは, 一般には, 海拔2,700m以上の高地に急速に到達した際に発症すると考えられている。多くは完全に回復するが, 適切な処置が遅れたり, 悪天候により救助が遅れたりした時には死亡例も認められる。本稿では, その発症機序に関する臨床研究に基づき, その予防および対策につき検討したい。

1. 高地環境における肺機能および肺循環動態

生体は, 低圧低酸素状況下では, 主に末梢化学受容体を介する呼吸促進作用により, 換気量を増大させ, 動脈血酸素分圧 (PaO_2) の低下を軽減させ, 組織への酸素供給を促すように呼吸調節が行われている。一方, 低酸素そのものによる中枢性の抑制作用も認められる。この両作用を併せて, 低酸素に対する換気の強さは, 低酸素性換気応答能 (Hypoxic Ventilatory Response ; HVR) として定量化されている。HVRは, 各個人の低酸素環境下における呼吸調節作用の予測がある程度可能で, 急性高山病ないしはHAPEの発症の予想をできる一つの指標になりうる可能性がある (1), 3)–7)。HVRの低下していた症例が, 急性高山病の症状が強いという数多い報告があり, さらにHVRの低値を示す人は高値の者に比し, 高地環境下での運動負荷に対する換気量増加反応も弱く, 動脈血酸素飽和度 (SaO_2) の低下が著しいとも報告されている。このような結果は, 高地環境下での運動負荷に対する換気応答能とHVRの間に相関があると考えられる。実際Westらは, エベレストへの登山能力は, HVR値に依存していたと報告している (8)。また, HVRの高値を示した者程, 夜間の SaO_2 の低下を示さなかったと報告されている。しかし, 高地順応住民では, 低いHVRを示すといわれる (9)。高地順応上その意味付けは十分解明されていない。さらに, 最近Geら (10) は, 同じ4,700mの高地に居住しているチベット族住民とその高地に移民定住した漢民族住民を比較したところ, 安静時肺機能は同様でありながら, チベット住民は, 最大酸素摂取量は低いにも拘らず, 運動対応能は優れていた。この結果は, チベット住民は, 長い歴史的な自然淘汰を受けながら高地順応を成し遂げてきていると述べられている。いずれにしろ, 低酸素に対する感受性が, 高所順応に大きく影響を及ぼすことは間違いないが, 生体側における適応の時間的経過も考慮しなければならない。

2. 肺水種の予防と対策

Hackettら (11) は、高地での呼吸調節を考える上で、興味深い結果を示している。高地環境下での検査で、HAPE患者は有意に低いHVRを示すが、その中に酸素吸入により換気が逆に亢進する奇異性反応を示したHAPE患者を見いだしている。これは、低酸素性呼吸抑制 (Hypoxic Ventilatory Depression) と言われ、今後高地に伴う換気応答不全の一タイプとして、今後その病的意味づけや時間的経過での変化を検討すべきと思われる。

さらに呼吸調節の上で、夜間睡眠時の周期性呼吸を登山中に認めることも重要である。Masuyamaら (7) は、5,360mの時点の検討で、周期性呼吸がより長く著しい人程、夜間SaO₂の低下を来さないと報告している。また、急性高山病症状の著しかった登山者程、周期性呼吸の頻度が低くまた夜間SaO₂の低下が著しいとの報告がある (12)。一方、HAPE既往者に不規則な夜間の異常呼吸と低酸素血症を認めるとの報告 (13) もあり、周期性呼吸の発生頻度とHAPE発症との直接的な因果関係は未だ不明である。HAPE既往者を含めた対象者に低圧人工気象室を用いたわれわれの研究結果では、高地環境下での夜間睡眠時周期性呼吸の発症頻度は、急性高山病の重症度、夜間SaO₂の低下および低地で測定されたHVRとも相関を認めなかった (3)。今後のさらなる臨床研究が望まれる分野である。

高所順応においては、呼吸調節の側面だけでなく、肺循環動態の変化もHAPEの発症要因として重要である。肺循環系の特徴は、肺泡低酸素により肺血管の収縮反応を生じることであり、HAPEの症例では、強い肺血管収縮をきたしていることは古くより知られていた (1, 2))。HAPE症例の右心カテーテル検査では、諸家の報告は一致して、心拍出量、左心房圧 (肺動脈楔入圧) はほぼ正常で、さまざま程度の肺高血圧を認めている (2, 15)。したがって、HAPEの発症メカニズムとして、低酸素性肺血管収縮反応に異常があり、肺血流不均等を惹起し、肺水腫を生じるのではないかと考えられている。しかし、100%酸素を吸入させて、PaO₂を正常化させても、完全に肺高血圧を回復させ得ないことより、原因は低酸素による肺高血圧のみではない。さらに実験的にも肺高血圧だけを生じさせても、高地肺水腫と同様な病態は招来できないことから、なんらかの相加相乗的な要因が絡んでいると考えられる。

2. HAPEの臨床 (15, 16)

本症の臨床症状は、頻呼吸、呼吸困難、喘鳴、咳嗽、喀痰、チアノーゼの出現等の呼吸器症状と、発熱、悪寒、頻脈等の全身症状である。また、脳浮腫を合併することが多いので、頭痛、意識障害を認めることが多い。自験例の検討では、北アルプス山麓を縦走中に発症しているケースがほとんどで、多くは、登山開始後2-3日に症状が出現している。

3. 発症機序

登山に際し、当然すべての人が、HAPEを発症するわけではない。以前より指摘されているように本症の発症には何等かの個体側の体質的要因が関与していることが考えられていた。たとえば、若年者に多い点、再発例および親子での発症例も認められることである (1, 17)。われわれは、本症の発

2. 肺水種の予防と対策

症機序に個体側の因子を追求するために、HAPE既往者の登山中における生体機能を検討した(18)。努力肺活量等の肺機能検査では、非既往者と既往者に有意な変化は認められなかった。しかし、高地滞在時における SaO_2 の低下は、既往者群で有意に著しかった。さらに既往者群中、急性高山病の症状を呈する人程 SaO_2 の低下は強く、HAPEの発症を一例に認めた。また、当教室の松沢らにより、既往者群は、HVRは低下していることが示された(4)。一方、肺循環動態を検討した結果でも、低圧低酸素さらに運動の各負荷に対して、既往者群は非既往者に比し、有意な肺動脈圧の上昇を認め、異常な肺血管収縮反応を来すことが示された(19)。つまり、HAPE既往者には、呼吸調節および肺血管反応に異常を来し、これらの体質的素因が、HAPEの発症に一部関与していることが推察された。欧米のように高い高地で発症しているケースでは、より強い低酸素の影響を受けた結果HAPEの発症に関連していると考えられるが、日本アルプス程度の標高で発症している症例を経験しているわれわれにして見ると、これらの個体の体質性素因を想定なくして、本症の発症は説明不可能と考えている。

4. 予防と対策

本症の治療は、速やかな低地移送が大原則であるが、いくつかの予防的対策が考えられ検討されているので紹介する。

A) 薬物療法

発症機序がまだ正確に判明していないものの、肺高血圧の軽減ないし体内水分バランスの調節は、HAPEの発症予防に良い効果をもたらすと期待される。HAPE既往者群を対象にカルシウム拮抗薬であるNifedipin(アダラート[®])を用いた二重盲検試験をスイスアルプスで施行した成績では、NifedipinはHAPEの発症を有意に抑制したと報告された(20)。しかし最近、HAPE非既往者群を対象にした同様の研究では、急性高山病の予防には無効であったと報告された(21)。つまり、高地における肺動脈圧の上昇は、Nifedipin投与群で有意に抑制されたが、急性高山病の発症頻度、 PaO_2 、 SaO_2 、および肺泡一動脈血酸素分圧較差の低下は、両群で同程度であった。これらの結果は、HAPEの素因のない人に肺循環動態の改善を施しても無効であると推定され、今後一般登山者から、どの様にして、HAPEに対する素因を持つ人を見いだし得るかが予防を考えていくうえで最も重要と思われる。

Acetazolamide(ダイヤモンド)は、一般には利尿剤として使用される一方、呼吸中枢賦活作用を有し、急性高山病発症予防に有効と言われている(22, 23)。本剤の予防的内服で、 SaO_2 および夜間周期性呼吸の改善が得られる。しかし、Acetazolamideの内服が、HAPEの素因のある人に対する予防効果を検討する必要がある、またその投薬期間を含めた検討も望まれる。

B) その他

十分に熟慮した登山計画を立てることは大切である。本邦でのHAPEの発症標高は、欧米に比し

2. 肺水腫の予防と対策

一般に低く、1,900mの標高でも発症した症例もあることや、本症の発症要因があまりに多様性に富むことから、登山計画の一般原則を立てることは当然困難である。しかし、本邦のHAPE患者の内、夜行およびその後車でアルプス山麓まで到着し、その早朝より登山開始計画を遂行した症例が約半数に認められることは、注目すべきと思っている。さらに呼吸器疾患を有する人程高山病の発症頻度が高いといったprotective studyの報告(24)や、登山前からの気管支炎が、HAPEの発症に関与していたと推定している報告(25)から、基礎的な体調の調節は当然重要であろう。また、トレーニングによりある程度の高所障害は、予防出来ると考えられているが、本邦での登山ではほとんど影響を及ぼさないと考えられる。この点については、本誌の別項を参照されたい。

酸素投与は、当然本症の予防および治療上重要な一手段である。酸素投与により呼吸器症状の消失を見たHAPE症例の経験例をしばしば耳にする。また最近開発された携帯型加圧チャンバー(ガモフバック)は、低圧環境からの離脱が可能で、HAPE患者の救命に有用だったとの報告(26)がある。これらの問題点として、HAPEの根本的治療法にはなり得ないことや、使用可能時間に限度があることなどがあげられる。よって、低地移送が困難な場合ないしは救助隊の到達までの応急処置としては十分有効と考えられるが、その実用意義を過信するものではない。

パルスオキシメーターは、 SaO_2 を簡便に測定でき、登山中に個人の状況を客観的な評価が可能である。HAPE既往者のフィールドスタディの結果やいくつかの臨床研究の結果をふまえると、 SaO_2 の進行性の低下の延長線上に、HAPE発症が考えられ、パルスオキシメーターを用いた臨床研究は、HAPEへの素因については、高地環境に対する適応異常を有する個体の拾い出しに有用と考えられる。

まとめ

高地肺水腫の発症には、登高速度、高地での滞在期間、運動量およびその時の環境状況や、また体質性素因などが関与しているが、そのメカニズムは、あまりに多岐にわたっている。よって前述したように、有効な予防方法に乏しく、既往歴の聴取以外にHAPE発症素因を知り得る方法はない。当然その際は、適切な登山計画をたてる必要がある。現在のところ本症の予防対策を考える上では、登山家への啓蒙運動を幅広く施すことが一番重要であろう。本症の発症および重症化への予防には、第一に早期の適切な判断と処置であると最後に強調したい。

文 献

- 1) Schoene RB. Pulmonary edema at high altitude, Review, pathophysiology, and update. Clinics in Chest Medicine 6 ; 491-507, 1985.
- 2) Fred HL, Schmidt AM, Bates T et al ; Acute pulmonary edema of altitude, Clinical and physiologic observations.

2. 肺水種の予防と対策

- Circulation 25 ; 929-937, 1962.
- 3) MATSUZAWA Y, KOBAYASHI T, FUJIMOTO K et al ; Nocturnal periodic breathing and arterial oxygen desaturation in acute mountain sickness.
J Wilderness Medicine. 5 ; 269-281, 1994.
 - 4) MATSUZAWA Y, KOBAYASHI T, FUJIMOTO K et al ; Blunted hypoxic ventilatory drive in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema.
J Appl Physiol ; 66 ; 1152-1157, 1989.
 - 5) 藤本圭作 ; 高地肺水腫既往者の換気応答能
日本臨床生理学雑誌17 ; 591-602, 1987.
 - 6) Schoene RB, LAHIRI S, HACKETT PH, et al ; Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest.
J Appl Physiol ; 56 ; 1478-1483, 1984.
 - 7) Masuyama S, Kouchiyama S, Shinozaki T et al ; Periodic breathing at high altitude and ventilatory responsiveness.
Jap J Physiol ; 39 : 523-535, 1989.
 - 8) West JB Climbing Mt. Everest without oxygen : an analysis of maximal exercise during extreme hypoxia.
Respir Physiol 52 ; 265-279, 1983.
 - 9) Chiodi H. Respiratory adaptations to chronic high altitude hypoxia.
J Appl Physiol 10 ; 81-87,1957.
 - 10) Ge RI-LI, Chen QIU-HONG, Wang LI-HAU, et al ; Higher exercise performance and lower $\dot{V}O_2$ max in Tibetan than Han residents at 4,700m altitude.
J Appl Physiol ; 77 : 684-691, 1994.
 - 11) Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, et al ; Abnormal control of ventilation in high altitude pulmonary edema.
J Appl Physiol 64 ; 1268-1274, 1988.
 - 12) Goldenberg F, Richalet JP, Onnen I, et al ; Sleep apneas and high altitude newcomers.
Int J Sport Med 13 ; 34-36, 1992.
 - 13) Fujimoto K, Matsuzawa Y, Hirai K, et al ; Irregular nocturnal breathing patterns high altitude in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema (HAPE) : a preliminary study.
Aviat Space Environ Med 60 ; 786-791, 1989.

2. 肺水種の予防と対策

- 14) Hackett PH, Roach RC, Schoene RB, et al ; Abnormal control of ventilation in high altitude pulmonary edema.
J Appl Physiol 64 ; 1268-1274, 1988.
- 15) Koizumi T, Kawashima A, Kubo K et al ; Radiographic and hemodynamic changes during recovery from high-altitude pulmonary edema.
Internal Medicine 33 ; 525-528, 1994.
- 16) Kobayashi T, Koyama S, Kubo K, et al ; Clinical features of patients with high-altitude pulmonary edema in Japan Chest 92 ; 814-821, 1987.
- 17) Scoggin CH ; High-altitude pulmonary edema in the children and young adults of Leadville, Colorado.
N Engl J Med 297 ; 1269-1272, 1977.
- 18) 関 東和：高地肺水腫のSusceptibilityに関する研究，既往者に対するフィールドスタディ
信州医誌, 36 ; 83-93, 1988.
- 19) Kawashima A, Kubo K, Kobayashi T et al ; Hemodynamic responses to acute hypoxia, hypobaria, and exercise in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema.
J Appl Physiol 67 ; 1982-1989, 1989.
- 20) Bartsch P, Maggiorini M, Ritter M, et al ; Prevention of high altitude pulmonary edema by nifedipine.
N Engl J Med 325 ; 1284-1289, 1991.
- 21) Hohenhaus E, Niroomand F, Goerre S, et al ; Nifedipine does not prevent acute mountain sickness.
Am J Respir Crit Med ; 150 : 857-860, 1994.
- 22) Larson EB, Roach RC, Schoene RB, et al ; Acute mountain sickness and acetazolamide, clinical efficacy and effect on ventilation.
JAMA 248 : 328-332, 1982.
- 23) Hackett PH, Roach RC, Harrison GI, Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude Almitrine versus Acetazolamide.
Am Rev Respir Dis, 135 ; 896-898, 1987.
- 24) Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J et al ; Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes.
Annals of Internal Medicine 118 ; 587-592, 1993.
- 25) 納木那尼峰（7694）登山において発生した，高所肺水腫の症例の報告

2. 肺水種の予防と対策

齊藤惇生 登山医学 ; 25-29, 6 : 1986

- 26) 菅沼正司, 福井博志, 船曳孝彦; 高所登山におけるGamow Bagの適応と限界について
登山医学 ; 11 ; 31-34, 1991.

(信州大学 第一内科)