

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—

関 東 和

信州大学医学部第1内科学教室
(指導: 草間 昌三教授)

Studies on Susceptibility to High Altitude Pulmonary Edema (HAPE): Field Study in Subjects with History of HAPE

Towa SEKI

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Shozo KUSAMA)

To determine whether there is any constitutional susceptibility underlying the development of high altitude pulmonary edema (HAPE), the author performed certain clinical and laboratory tests on twelve HAPE-susceptible subjects (HAPE-SUSC) with a history of HAPE and eleven control subjects at mountains from 2,740 m to 2,920 m above sea level in the Hida range, the so-called "Japan Alps", for 4 successive days.

Environmental Symptoms Questionnaire III (ESQ-III) was used for identifying acute mountain sickness (AMS), and for evaluating its severity. Oxygen saturation, blood cell counts, blood chemistry, and concentrations of thromboxane B_2 and 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ in blood plasma were measured. Chest X-ray films were taken in Matsumoto before the ascent and after the descent.

The incidence of AMS in HAPE-SUSC was higher than in control subjects. AMS symptoms was exacerbated in the morning at high altitude in HAPE-SUSC. There was a close relationship between cerebral AMS score and respiratory AMS score. HAPE-SUSC had lower oxygen saturation than controls at any given altitude. Platelet counts in HAPE-SUSC decreased and were significantly different from those at low altitude. Thromboxane B_2 in HAPE-SUSC increased significantly, while that in controls did not increase. 6-Keto-PGF $_{1\alpha}$ decreased at high altitude in both HAPE-SUSC and controls. HAPE developed in one of twelve HAPE-SUSC on the 4th day.

These findings suggest that there is a susceptibility to HAPE which may play an important role in its pathogenesis. *Shinshu Med. J.*, 36: 83-98, 1988

(Received for publication August 21, 1987)

Key words: high altitude pulmonary edema, acute mountain sickness, oxygen saturation, Environmental Symptom Questionnaire III (ESQ-III)

高地肺水腫, 急性高山病, 酸素飽和度, ESQ-III

I はじめに

高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema, HAPE) は海拔約 2,700 m 以上の高地に急速に到達した際に生ずる肺水腫であり、その発症機序は未だ十分解明されていない。高地肺水腫の発症要因には、低酸素、低圧、低温などの高地環境への暴露や運動負荷および体質的素因が関与すると考えられている。

1961年、Hultgren らは²⁾ペルーアンデスにおける高地肺水腫の調査で、2回以上の既往を有する例のあることあるいは若年者に発症頻度の高いことなどから、高地肺水腫の要因として体質的素因、すなわち、高地環境暴露時に高地肺水腫にかかりやすい素因 (susceptibility) が強くかかっていることを初めて指摘した。さらに1977年、Scoggin ら³⁾は、アメリカンロッキー山地において、21歳の母親とその3歳の子供に高地肺水腫が発生したことを報告し、また、本邦の高地肺水腫の検討でも繰り返して発症した症例がある⁴⁾。これらの臨床報告より、susceptibility が発症要因としてかかっていることは、明らかであると思われるが、その病態生理はほとんど解析されていない。そこで、今回、著者はこの点について解明する目的で、高地肺水腫既往者を対象とした医学研究登山を実施し、その際の高地環境暴露による生理学的、生化学的变化の推移について、対照とした非既往者のそれと比較検討し、本症発症における susceptibility の関与について検索したので、その知見について報告する。

II 対 象

対象は、高地肺水腫既往者 (既往者群) 12名、男性11名、女性1名および高地肺水腫非既往者 (対照群) 11名、男性10名、女性1名である。

高地肺水腫既往者の年齢は21~48歳 (平均29.3±8.9歳) であり、全員海拔100m以下の平地居住者である。これらの既往者は高地肺水腫のため、信州大学第1内科またはその関連病院で確診された既往歴のあるものである。

対照とした高地肺水腫非既往者は、最低2回以上海拔2,700m以上の高地へ到達した経験を有するが、高地肺水腫の発症をみなかった者で、その年齢は22歳~47歳 (平均33.8±7.2歳) である。

高地肺水腫の診断は Hultgren と Marticorena⁵⁾ の診断基準に準拠した。すなわちその診断基準は①高地到達後に新たに咳嗽、安静時呼吸困難などの典型的

な症状が出現する。②感染症が原因でないこと。③チアノーゼを認め、胸部にラ音を聴取する。④安静臥床と酸素吸入により、症状、臨床所見が急速に改善する。⑤胸部X線写真上、肺水腫像を認める。これらの高地肺水腫既往者は、1972年10月から1986年2月の間に中部山岳地帯の海拔2,700m以上の山に登高中、入山48時間前後より頭痛、咳嗽で初発し、呼吸困難、喘鳴および意識障害が現れ、ヘリコプターなどで病院に収容された。入院時には全例チアノーゼ、頻脈を認め、胸部に湿性ラ音を聴取し、動脈血ガス分析では著明な低酸素血症と呼吸性アルカローシスを呈し、胸部X線写真で一側あるいは両側に斑状影または浸潤影を呈した。

なお、対象者には事前に今回の研究内容について十分に説明し、その趣旨と意義の理解のもとに自発的な参加を得た。

III 方 法

A 登山行程 医学研究登山は2群にわけて施行した。第1回は1986年6月18日から6月22日の間、第2回目は同年7月2日から6日の間である。登山開始前日に松本市 (海拔610m) にて身体所見を含めた諸検査を行った。登山行程は、第1日朝検査終了後、松本市を出発し自動車中房温泉まで行き、登高開始し、約5時間で燕岳 (海拔2,763m) に登頂し、その夜は燕山荘 (海拔2,700m) に宿泊した。第2日は燕山荘を出発し、約4時間半をかけ、大天井岳 (海拔2,922m) に登頂し、大天荘 (海拔2,850m) に宿泊した。第3日は大天荘を出発し、赤岩岳 (海拔2,769m) までの行程を5時間かけて往復し、その夜は同じく大天荘にて宿泊した。第4日は大天荘を出発し、常念小屋 (海拔2,450m) を経由して下山した。登山中は長野県山岳指導員の指導のもとに高地肺水腫既往者と対照者が一組になって、ほぼ同一の行動をとらせた。登山中は両回とも天候に恵まれほぼ晴天であり、気象条件はほとんど差異はなかった。また携帯品の重量は、高地肺水腫既往者および対照者ともに、10~15kg となるよう調整し、食事、宿泊条件も、ほぼ同じ条件とした。

B 検討項目 1) 自覚症状 2) 理学的所見 3) 末梢血液像および血液生化学 4) 動脈血酸素飽和度 5) 心電図 6) 胸部X線写真、頭部X線CT像である。

自覚症状の評価は第1日朝から第4日朝まで、毎日の朝と夕刻の2回、米国陸軍環境医学研究所の開発した Environmental Symptoms Questionnaire III (ESQ-III)⁶⁾ を日本語に翻訳したもの (表1) を使用し、そ

高地肺腫の susceptibility に関する研究

表1 Environmental symptoms questionnaire III (ESQ-III) の日本語訳

氏名 _____	全	か	少	中	か	強
日付 _____	く	す	し		な	く
時間 _____ (24時間)	な	か	あ	位	り	あ
	し	す	り		あり	り
1) 頭がくらくらする。	0	1	2	3	4	5
2) 頭痛がする。	0	1	2	3	4	5
3) 鼻の奥の圧迫感がある。	0	1	2	3	4	5
4) 目まいがする。	0	1	2	3	4	5
5) 気が遠くなる。	0	1	2	3	4	5
6) 視野が(暗くて)見えにくい。	0	1	2	3	4	5
7) 調和がとれない。	0	1	2	3	4	5
8) 呼吸圧迫感(呼吸が浅く速い)。	0	1	2	3	4	5
9) 呼吸がしにくい。	0	1	2	3	4	5
10) 呼吸する時に痛みを感じる。	0	1	2	3	4	5
11) 心臓が速く打っている。	0	1	2	3	4	5
12) 心臓が激しく(強く)打っている。	0	1	2	3	4	5
13) 胸が痛い。	0	1	2	3	4	5
14) 胸の圧迫感がある。	0	1	2	3	4	5
15) 手がふるえる。	0	1	2	3	4	5
16) 筋肉がけいれんする。	0	1	2	3	4	5
17) 胃がいれんがおこっている。	0	1	2	3	4	5
18) 筋肉がはった感じがする。	0	1	2	3	4	5
19) 体が衰弱した感じ。	0	1	2	3	4	5
20) 下肢または足に痛みがある。	0	1	2	3	4	5
21) 上肢, 手または肩に痛みがある。	0	1	2	3	4	5
22) 背中が痛い。	0	1	2	3	4	5
23) 胃が痛い(持続的)。	0	1	2	3	4	5
24) はきけを感じる。	0	1	2	3	4	5
25) 腹がはる感じがする。	0	1	2	3	4	5
26) 下痢をしている。	0	1	2	3	4	5
27) 便秘をしている。	0	1	2	3	4	5
28) いつもより頻尿(おしっこが近い)である。	0	1	2	3	4	5
29) いつもより乏尿(" 遠い)である。	0	1	2	3	4	5
30) 体があたたかく感じる。	0	1	2	3	4	5
31) 熱があるように感じる。	0	1	2	3	4	5
32) 足が汗ばんでいる。	0	1	2	3	4	5
33) 全身に汗が出ている。	0	1	2	3	4	5
34) 手が冷たい。	0	1	2	3	4	5
35) 足が冷たい。	0	1	2	3	4	5
36) 寒気がする。	0	1	2	3	4	5
37) 身震いする。体がふるえる(寒さで)。	0	1	2	3	4	5
38) 体の一部がしびれる, 麻痺した感じ。	0	1	2	3	4	5

39) 皮膚がやける, かゆい。	0	1	2	3	4	5
40) 目が刺激されている感じがする。	0	1	2	3	4	5
41) 視野が不鮮明だ。	0	1	2	3	4	5
42) 耳がふさがれた感じがする。	0	1	2	3	4	5
43) 耳が痛い。	0	1	2	3	4	5
44) 耳がよく聞こえない。	0	1	2	3	4	5
45) 耳鳴りがする。	0	1	2	3	4	5
46) 鼻がつまっている。	0	1	2	3	4	5
47) 鼻汁が出る。	0	1	2	3	4	5
48) 鼻出血が続いている。	0	1	2	3	4	5
49) 口が乾く (乾燥感)。	0	1	2	3	4	5
50) のどが痛い。	0	1	2	3	4	5
51) せきが続いている。	0	1	2	3	4	5
52) 食欲がない。	0	1	2	3	4	5
53) 具合がわるい。	0	1	2	3	4	5
54) 二日酔のような気分がする。	0	1	2	3	4	5
55) のどが渇く (口渇感)。	0	1	2	3	4	5
56) 疲労感を感じる。	0	1	2	3	4	5
57) 眠気がする。	0	1	2	3	4	5
58) 眠れなかった。	0	1	2	3	4	5
59) 集中力を失っている。	0	1	2	3	4	5
60) 忘れっぽい。	0	1	2	3	4	5
61) 心配性, 神経質な感じがする。	0	1	2	3	4	5
62) おこりっぽい感じがする。	0	1	2	3	4	5
63) 落ち着かない。	0	1	2	3	4	5
64) 退屈である。	0	1	2	3	4	5
65) 気分が沈んでいる。	0	1	2	3	4	5
66) 生き生きしている。	0	1	2	3	4	5
67) 快調である。	0	1	2	3	4	5

表2 急性高山病肺型 (AMS-R) と脳型 (AMS-C) のスコアの算出

急性高山病肺型のスコア = $(F1/35.69) \times 5$

$$\begin{aligned} \text{ただし } F1 = & (V2 \times 0.312) + (V8 \times 0.745) + (V9 \times 0.763) + (V10 \times 0.734) + (V17 \times 0.516) \\ & + (V22 \times 0.686) + (V23 \times 0.744) + (V24 \times 0.961) + (V46 \times 0.534) + (V48 \times 0.578) \\ & + (V58 \times 0.355) + (V65 \times 0.481) \end{aligned}$$

V2 とは質問2の答えの値の 0-5 を示す。以下同様に Vn は質問nの答えの値 0-5 を示す。
急性高山病肺型のスコアの0.6以上を急性高山病肺型 (AMS-R) と診断した。

急性高山病脳型のスコア = $(F2/25.95) \times 5$

$$\begin{aligned} \text{ただし } F2 = & (V1 \times 0.489) + (V2 \times 0.465) + (V4 \times 0.446) + (V5 \times 0.346) + (V6 \times 0.501) \\ & + (V7 \times 0.519) + (V19 \times 0.387) + (V24 \times 0.347) + (V52 \times 0.413) + (V53 \times 0.692) \\ & + (V54 \times 0.584) \end{aligned}$$

V1 とは質問1の答えの値の 0-5 を示す。以下同様に Vn は質問nの答えの値 0-5 を示す。
急性高山病脳型スコアの0.7以上を急性高山病脳型 (AMS-C) と診断した。

れに対象者自身が記入する方法でおこなった。67項目の各自覚症状を6段階の重症度別に点数化(0~5点)し、さらに表2に示す Sampson らの方法に従い、急性高山病 (acute mountain sickness, AMS) の呼吸器症状および脳症状に関連した症状について、その点数に重み付けをして、それぞれの症状群について集計し、計算より求めた AMS-R score が0.6以上を急性高山病肺型 (AMS-R) とし、AMS-C score が0.7以上を急性高山病脳型 (AMS-C) とし、このうちいずれかをみだすものを総括して AMS とした。

理学的所見は同行した5年以上の経験を有する内科医によって観察された。眼底検査は、検眼鏡 (BX 13, ナイツ, 東京) によった。末梢血液像検査、生化学検査は早朝空腹時に肘静脈より採血し、生化学検査の試料は採血後直ちに遠心分離し、血清および血漿を、ドライアイスで凍結し、末梢血液像検査の試料とともに、燕山荘および大天荘より直ちに同行したサポーターが松本まで運搬し、検査を施行した。

末梢血液検査は、自動血球計数器 (MEK-4500, 日本光電, 東京)、血清化学検査は自動化学分析装置 (Clinalyzer, JCA VX-1000, 日本電子, 東京) で行なった。動脈血酸素飽和度は指尖脈波型酸素飽和度計 (O₂ Saturation Monitor SM-32, Minolta 社, 大阪) を用いて、示指もしくは中指の指尖にプローブを装着して早朝および夕刻に測定した。心電図検査、胸部X線写真および頭部X線 CT 撮影を登山開始前日および

下山直後に施行した。頭部X線 CT 検査には S-CT 2000-11 (島津製作所, 京都) を用いた。

C 統計的解析 本文および図表はすべて平均値±標準誤差 (Mean±SE) で示した。統計学的解析、各平均値の比較には Student's paired t-test および unpaired t-test で行い、p<0.05 を有意とした。

IV 結果

A 理学的所見について

意識障害およびチアノーゼは、高地肺水腫を発症した1名で第4日朝にみられた以外にはなく、呼吸数 (回数/分) は、登山前、既往者群では 18.0±1.1, 対照群では 17.5±0.8 であったが、高地到達後の既往者群および対照群の呼吸数は、それぞれ、第1日夕刻 (高地到達6時間後) には、18.8±1.5, 20.8±1.3, 第2日夕刻 (高地到達30時間後) には、19.1±1.1, 18.7±1.1, 第3日夕刻 (高地到達54時間後) には、18.5±1.3, 19.3±1.0 であり、高地暴露に対して、対照群では有意に呼吸数の増加がみられたが、既往者群では、呼吸数の増加は軽度であった。脈拍数は高地到達後両群とも有意に増加したが、両群の間には差異はみられなかった。血圧は両群とも、上昇傾向を示した。心音は、松本では、全例異常がみられず、第2音肺動脈成分 (IIp) では、第1日に、既往者群、12名中3名に、対照群では、11名中1名に亢進が認められた。第3日には、既往者群では、12名中2名に認められたが、

Table 3 Rate of acute mountain sickness evaluated with ESQ-III

	Day Time Altitude	1st		2nd		3rd		4th
		Morning 610m	Evening 2,700m	Morning 2,700m	Evening 2,850m	Morning 2,850m	Evening 2,850m	Morning 2,850m
AMS-R	HAPE-SUSC (n=12)	0	1/12 (8%)	2/12 (17%)	1/12 (8%)	6/12 (50%)	2/12 (17%)	3/12 (25%)
	Control (n=11)	0	0	0	0	1/11 (9%)	1/11 (9%)	1/11 (9%)
AMS-C	HAPE-SUSC (n=12)	0	1/12 (8%)	1/12 (8%)	2/12 (17%)	5/12 (42%)	1/12 (8%)	6/12 (50%)
	Control (n=11)	0	1/11 (9%)	0	0	0	0	1/11 (9%)
AMS	HAPE-SUSC (n=12)	0	1/12 (8%)	2/12 (17%)	2/12 (17%)	6/12 (50%)	2/12 (17%)	6/12 (50%)
	Control (n=11)	0	1/11 (9%)	0	0	1/11 (9%)	1/11 (9%)	1/11 (9%)

HAPE-SUSC; High altitude pulmonary edema susceptible subjects. Control; Control subjects.

対照群にはみられなかった。肺の聴診では、既往者群と対照群の各1名に第3日夕刻と第4日朝に両側下部に湿性ラ音を聴取した。下肢の浮腫は登山前には、全例にみられなかったが、第1日既往者群で、12名中1名のみみられ、第4日には、12名中3名に、対照群では11名中2名にみられた。Babinski 反射などの病的反射は登山前後とも認められなかった。眼底には、全例異常所見はみられなかった。

B ESQ-III からみた急性高山病の発症率

ESQ 調査により診断された急性高山病の発症率(表3)は、既往者群では登山開始前の第1日朝には異常なく、高地(海拔 2,762 m)到達したその夕刻には8%, 第2日朝(海拔 2,762 m)は17%, その夕刻(海拔 2,922 m)は17%, 第3日朝(海拔 2,922 m)は50%, その夕刻は17%, 第4日朝は50%と高率に急性高山病が発症し、対照群では第1日夕刻、第3日および第4日朝はそれぞれ9%と低率であった。AMS-R および AMS-C の発症率は前述の急性高山病の成績とは

Table 4 ESQ score during the medical research expedition

	Day Time Altitude	1 st		2 nd		3 rd		4 th
		Morning 610m	Evening 2,700m	Morning 2,700m	Evening 2,850m	Morning 2,850m	Evening 2,850m	Morning 2,850m
AMS-R	HAPE-SUSC (n=12)	0.102 ±0.100	0.203 ±0.361	0.299 ±0.283*	0.275 ±0.229*	0.490 ±0.422*#	0.275 ±0.279	0.515 ±0.446*
	Control (n=11)	0.076 ±0.107	0.181 ±0.202	0.182 ±0.166	0.194 ±0.206	0.230 ±0.214	0.214 ±0.228	0.268 ±0.242*
AMS-C	HAPE-SUSC (n=12)	0.041 ±0.079	0.463 ±0.710	0.336 ±0.374*	0.293 ±0.352*	0.743 ±0.687*#	0.304 ±0.271*	0.806 ±0.794*
	Control (n=11)	0.075 ±0.127	0.311 ±0.289*	0.246 ±0.208*	0.155 ±0.116	0.268 ±0.221*	0.212 ±0.150*	0.400 ±0.301*

HAPE-SUSC; High altitude pulmonary edema susceptible subjects. Control; control subjects. Means ±SD. * p<0.05 from 1st morning. # p<0.05 between HAPE-SUSC and Control.

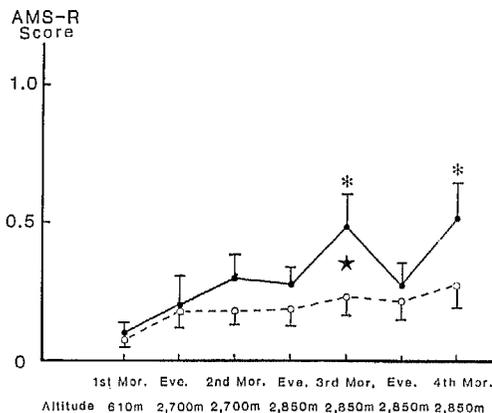


Fig. 1 Sequential changes in AMS-R scores in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610 m altitude) to day 4 morning (2,850 m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines). Values are means±SE, *p<0.05 from day 1 morning, ★p<0.05 between two groups.

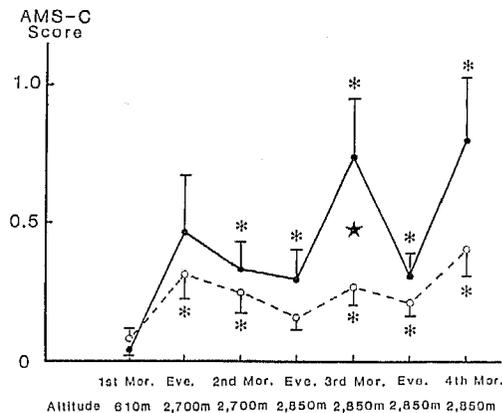


Fig. 2 Sequential changes in AMS-C score in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610 m altitude) to day 4 morning (2,850 m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines). Values are means±SE, *p<0.05 from day 1 morning, ★p<0.05 between two groups.

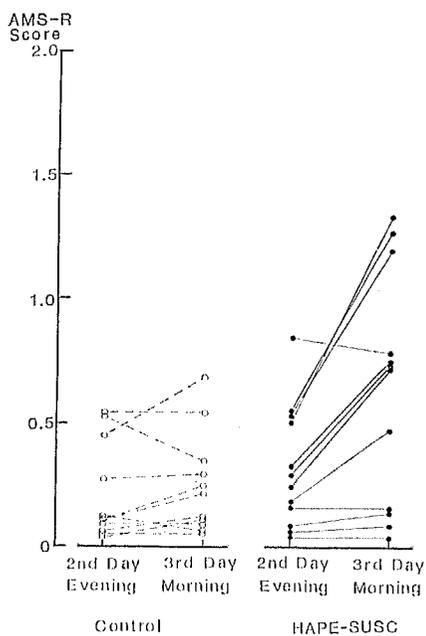


Fig. 3 Comparison of data among individual AMS-R scores in controls, HAPE-susceptible subjects on day 2 evening and day 3 morning.

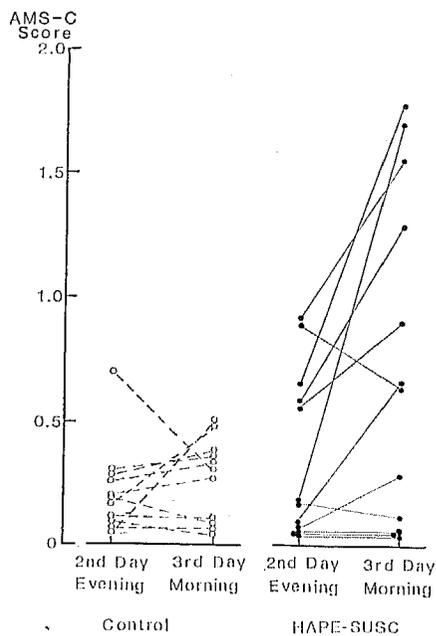


Fig. 4 Comparison of data among individual AMS-C scores in controls, HAPE-susceptible subjects on day 2 evening and day 3 morning.

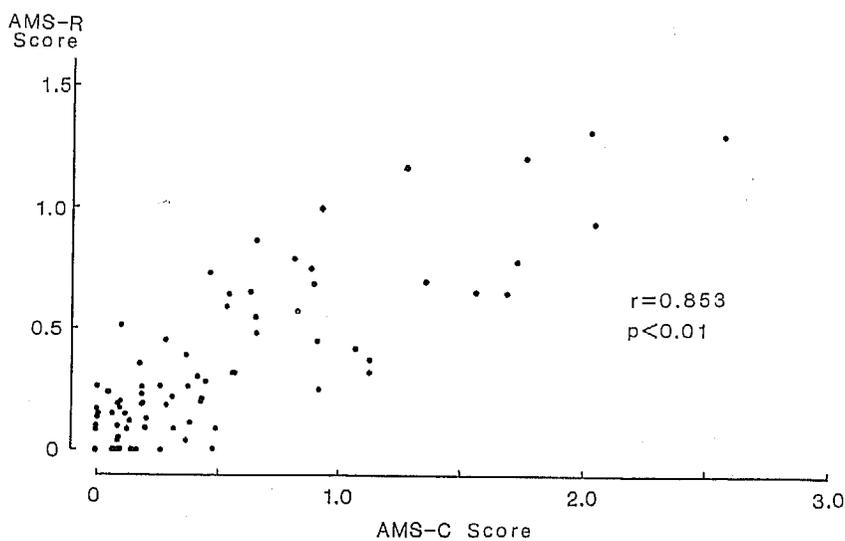


Fig. 5 Relationship between AMS-R score and AMS-C score in HAPE-susceptible subjects at high altitude.

Table 5 Changes in peripheral blood cell counts during the expedition

Day		1st	4th
Altitude		610m	2,850m
HAPE-SUSC (n=12)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	510 \pm 30	500 \pm 30
	Hb (g/dl)	15.0 \pm 1.0	14.9 \pm 1.0
	Ht (%)	44.4 \pm 2.7	45.2 \pm 2.7
	Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	30.4 \pm 7.0	23.5 \pm 4.4*
	WBC (/mm ³)	5400 \pm 1200	7100 \pm 1700*
	Control (n=11)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	490 \pm 50
Hb (g/dl)		14.3 \pm 1.1	15.7 \pm 0.8
Ht (%)		44.5 \pm 3.0	46.0 \pm 2.6
Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		28.1 \pm 6.6	26.3 \pm 7.2
WBC (/mm ³)		6100 \pm 700	6700 \pm 2500

Means \pm SD.

*p<0.05 between 1st day and 4th day.

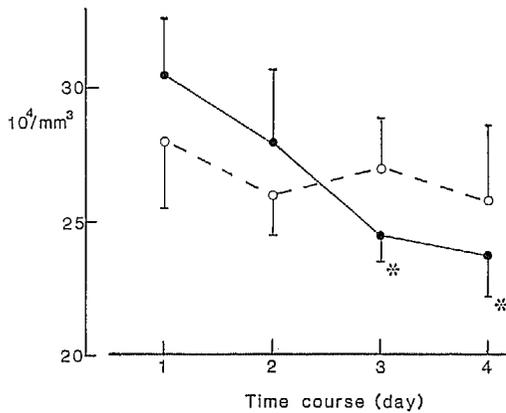


Fig. 6 Sequential changes in platelet counts in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610 m altitude) to day 4 morning (2,850 m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines), Values are means \pm SE, *p<0.05 from day 1 morning, ★p<0.05 between two groups.

Table 6 Changes in blood chemistry during the expedition

Day		1st	4th
Altitude		610m	2,850m
HAPE-SUSC (n=12)	TP (g/dl)	7.0 \pm 0.3	6.6 \pm 0.3*
	BUN (mg/dl)	16.3 \pm 3.0	15.0 \pm 3.0
	LDH (U/l)	174 \pm 30	201 \pm 40*
	CPK (U/l)	148 \pm 99	297 \pm 297
	Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	112 \pm 33	61 \pm 18*
	Control (n=11)	TP (g/dl)	7.4 \pm 0.4
BUN (mg/dl)		17.0 \pm 3.0	15.0 \pm 3.0
LDH (U/l)		186 \pm 16	208 \pm 35
CPK (U/l)		137 \pm 66	386 \pm 194
Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)		98 \pm 25	80 \pm 40

Means \pm SD.

*p<0.05 between 1st day and 4th day.

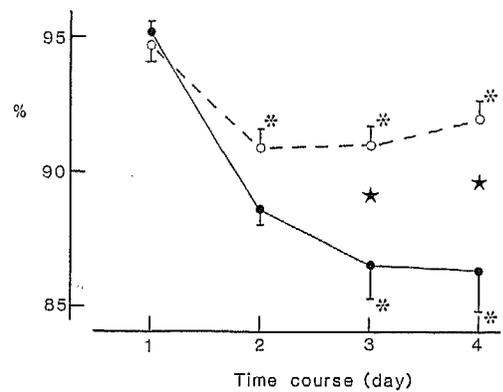


Fig. 7 Sequential changes in oxygen saturation in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610 m altitude) to day 4 morning (2,850 m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines), Values are means \pm SE, *p<0.05 from day 1 morning, ★p<0.05 between two groups.

ほぼ同様であり、AMS-R と AMS-C との間にも明らかな差異はみられなかった。

ESQ による AMS-R (表 4, 図 1) および AMS-C の score (表 4, 図 2) は、第 3 日朝および第 4 日朝はともに既往者群では登山開始前の第 1 日朝に比し、有意に高値を示し、対照群との間にも有意差が認められた。対照群では登山により両 score の若干の増加傾向を認めたが、有意差はなかった。

高地肺水腫の症状が夜間に増悪することが知られているが、その夜間増悪の程度および頻度を検討するために第 2 日夕刻の ESQ score と第 3 日朝のそれとを比較すると、AMS-R score (図 3) は、既往者群 12 名中 7 名で上昇しており、7 名が AMS-R と診断され、また、AMS-C score (図 4) でも、既往者 12 名中 7 名で上昇した。対照群では、明らかな傾向は認められなかった。呼吸器症状および脳症状がともに夕刻にくらべ朝に悪化しており、これは夜間に症状の悪化することを示している。

また AMS-R と AMS-C の score の相関をみると (図 5), $r=0.853$ で 1% の危険率で有意な相関を示した。すなわち、呼吸器症状と脳症状とは互いに密接に関係して発症するものと推定された。

以上の ESQ による自覚症状からみた急性高山病の発症率が、既往者群では対照群に比し明らかに高く、その症状の程度も強かったことより、高地肺水腫既往者には、高地暴露に対する適応機構が十分作動しなく、適応不全を生じやすい体質的素因を有することが強く示唆された。

C 血液および血液生化学検査所見

表 5 は第 1 日朝、すなわち、登山開始前と第 4 日朝の末梢血液像である。既往者群では第 4 日には第 1 日に比し、血小板数の有意の減少 ($p<0.05$)、白血球の有意の増加 ($p<0.05$) がみられた。血小板数の推移を図 6 に示した。既往者群では進行性に血小板数の減少がみられ、第 3, 4 日には第 1 日に比し有意の減少を示した。

血液生化学検査所見 (表 6) では既往者群では登山中に総蛋白量および血清鉄の有意の減少 (ともに $p<0.05$) および LDH の有意の増加 ($p<0.05$) がみられた。対照群では総蛋白量の軽度の減少がみられる他には特に変化は認めなかった。

D 動脈血酸素飽和度

第 1 日からの毎朝の動脈血酸素飽和度の推移を図 7 に示した。第 1 日の松本でのそれは両群とも正常範囲

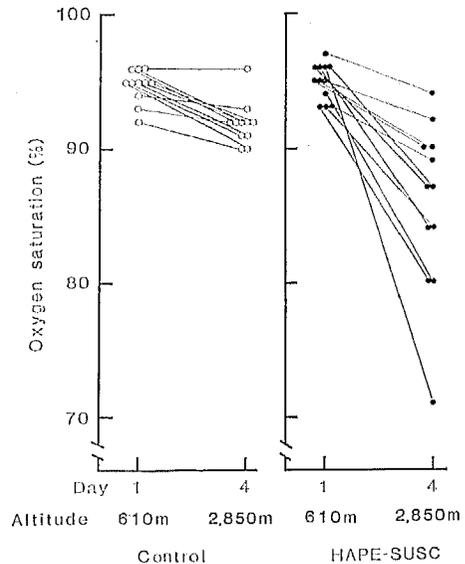


Fig. 8 Changes in oxygen saturation in controls and HAPE-susceptible subjects on day 1 morning (610 m altitude) and day 4 morning (2,850 m altitude). Controls (n=11), HAPE-SUSC (n=12).

であったが、第 2 日朝の燕岳においては、両群とも第 1 日に比し有意の低下を示し ($p<0.05$)、特に既往者群ではより高度であり、さらに第 3 および第 4 日朝には既往者群ではさらに低下し、対照群に比し有意に低下を示した ($p<0.05$)。第 1 日および第 4 日朝の酸素飽和度の個人別変化を図 8 に示した。

既往者群では、対照群に比べて低下度が強く、第 4 日朝に酸素飽和度の低下が登山開始前に比し 25% 以上であった 1 例は、後述するごとく高地肺水腫の再発をみた。

E 血漿プロスタグランジン

血漿中 TXB_2 および $6\text{-keto-PGF}_{1\alpha}$ 濃度の推移をそれぞれ図 9 および図 10 に示した。 TXB_2 は既往者群では第 4 日には第 1 日に比し有意の増加を示し ($p<0.05$)、対照群との間に有意差を認めた ($p<0.05$)。6-keto-PGF_{1α} の推移は、登山前に比べて、第 3 日および第 4 日に、両群とも同程度に有意に減少を示した。

F 高地肺水腫再発症例

症例：48 歳、女性、東京都。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1984 年、槍ヶ岳で高地肺水腫を発症し、信

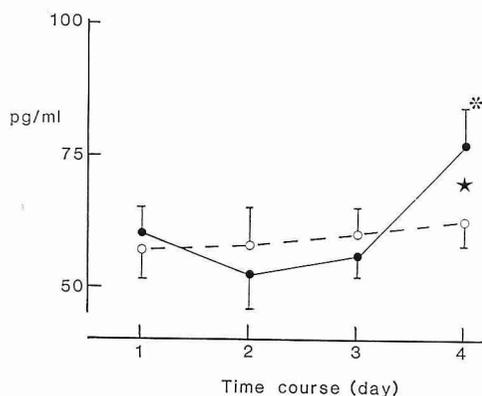


Fig. 9 Sequential changes in concentration of thromboxane B₂ in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610m altitude) to day 4 morning (2,850 m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines), Values are means±SE, *p<0.05 from day 1 morning, ★p<0.05 between two groups.

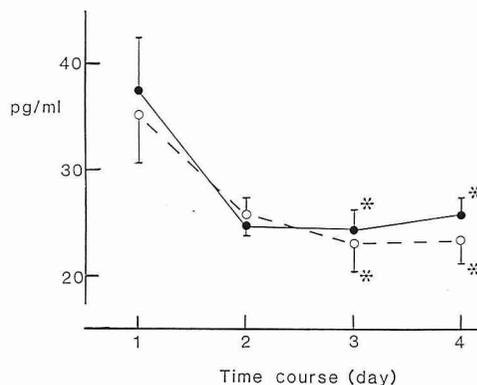


Fig. 10 Sequential changes in concentration of 6-keto-PGF_{1α} in HAPE-susceptible subjects and controls from day 1 morning (610m altitude) to day 4 morning (2,850m altitude). HAPE-susceptible subjects (n=12, filled circles and solid lines), Controls (n=11, open circles and dashed lines), Values are means±SE, *p<0.05 from day 1 morning.

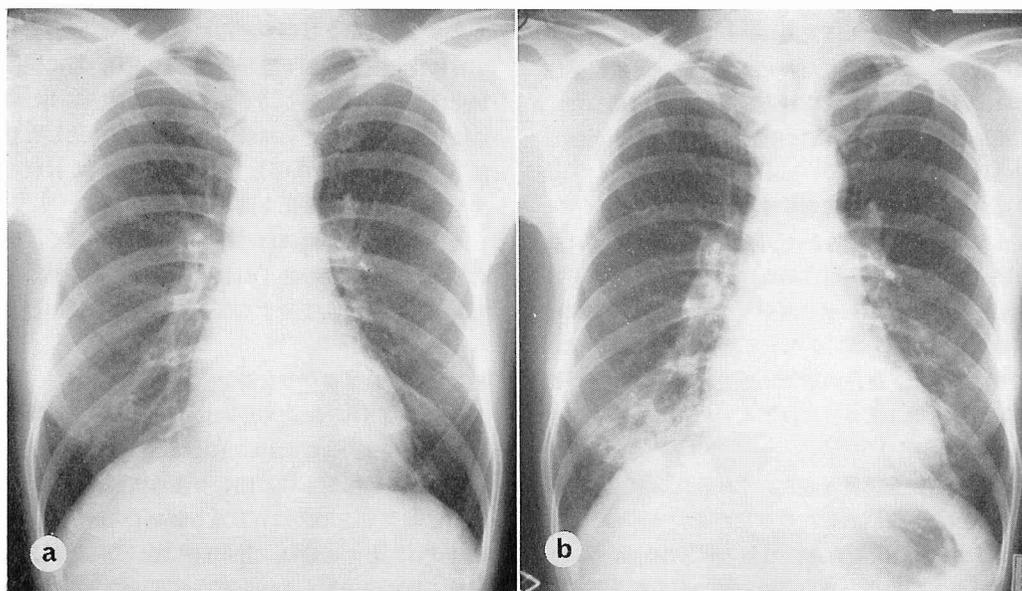


Fig. 11 Chest roentgenograms of a HAPE-susceptible subject in whom HAPE developed during stay at high altitude.

- a. Chest roentgenogram taken before the ascent was clear.
- b. Chest roentgenogram taken soon after the descent showed fluffy infiltrates in the bilateral lower fields.

州大学医学部付属病院集中治療部に入院，治療をうけた。

現病歴：松本より燕岳を経て，第2日の大天井岳に登頂し，大天荘宿泊までまったく異常はなかったが，第3日早朝起床時，頭痛，食欲不振，労作時の息切れ，チアノーゼが出現した。赤岩岳への Trekking 開始30分後の地点で，他の既往者に比べ歩行速度がおくれはじめ，呼吸困難がつよく，チアノーゼもあったため，大天荘に戻り休養させた。その夕刻には，肺右下部に湿性ラ音を聴取した。第4日早朝起床時には，意識障害も加わり，両側肺下部に湿性ラ音を聴取し，眼瞼および下肢に浮腫を認めた。下山中は，荷物は同行者もち，少し遅れ気味であったが，自力で下山できた。下山後ただちに，治療および経過観察のため入院した。

ESQ score：登山前から第2日夕刻までは，正常値であったが，第3および第4日の両日の朝には，急性高山病肺型および脳型の診断基準の score を満たした。

胸部X線写真：登山開始前（図11，a）には異常所見はないが，下山直後（図11，b）には両側下肺野の軽度の肺水腫像を認めた。

検査所見（表7）：末梢血液像は登山前後で著変は

Table 7 Laboratory data in a case with HAPE

	Before	After
	Ascent	Descent
Peripheral blood cell counts		
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	379	407
Ht (%)	36	38
Plat ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	19.8	20.9
WBC ($/\text{mm}^3$)	7,400	8,500
Urine		
Protein	(-)	(+)
Sugar	(-)	(-)
Blood chemistry		
TP (g/dl)	6.4	5.9
LDH (U/l)	223	222
CPK (U/l)	66	103
GOT (KU)	11	17
BUN (mg/dl)	19	20
Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	84	34
Arterial blood gas analysis		
pH	7.37	7.44
PaO ₂ (Torr)	74.9	46.8
PaCO ₂ (Torr)	44.1	31.2

みられなく，動脈血ガス分析で下山直後に，呼吸性アルカローシスおよび低酸素血症を認めた。また，CPKの高値，血清鉄の低値および尿蛋白陽性を示した。

頭部X線 CT 所見：軽度のびまん性の脳浮腫所見を認めた。また，前頭葉，側頭葉，後頭葉に設定した関心領域におけるX線吸収係数の相対値を表すCT値を登山前後で同一部位で比較すると，登山後のそれは明らかに低値を示した。なお他の既往者群および対照群の頭部 CT では，登山前後で CT 値の有意な変化または脳浮腫の所見は認めなかった。

経過：入院後，安静および酸素吸入により，急速に症状は改善した。

V 考 案

高地肺水腫は，海拔 2,700 m 以上の高地へ急速に登高した際に生ずる肺水腫であり，気管内チューブを介して得られた肺水腫液の蛋白濃度が高値であり，また肺動脈圧が軽度上昇を示すが，肺毛細管楔入圧が正常であること⁷⁾⁻¹⁰⁾から，非心臓性，透過性亢進型肺水腫であると考えられている。高地肺水腫は，高地環境に暴露された人の0.5%ないし1.5%に発生する⁵⁾¹¹⁾¹²⁾。高地肺水腫の発生機序は未だ十分明らかではないが，低圧および低酸素環境への暴露は必須の条件であり，加えて運動負荷は，肺動脈圧が上昇し，心拍出量を増大するので，肺水腫発生の促進要因となるものと推定されている¹³⁾。

これら以外の発症要因として，高地肺水腫患者には，高地環境暴露に対してなんらかの適応機構の欠陥ないし機能不全があるために，病的状態におちいるものと推定されている。

高地肺水腫患者には，高地肺水腫を発症しやすい素因，susceptibility が存在することは Hultgren ら²⁾が初めて指摘した。すなわち，彼は，ペルーアンデスの銅鉱山のあるオロヤ市（海拔 4,075 m）およびサンクルストパウル市（海拔 5,100 m）における45症例の調査で，発症に人種による差異はなく，若年者に高率であり，しかも繰り返し発症した例が，41例中6例に認められたことにより，それらの個体には susceptibility が存在することを指摘した。さらに，2組の姉妹および兄弟例があったことにより，家族的ないし遺伝的にも susceptibility の存在が示唆された。その後の Hultgren と Marticorena⁵⁾のアンケート調査による同地区での疫学的検討から，人種，高地滞在期間および出生場所の高度による発症率の差異は認め

ず、また64名中10名に繰り返し発症した例がみられ、しかもこれらの例はすべて21歳以下の若年者であったとし、本症の発症要因として susceptibility が関与していることを強調した。さらに、Scoggin ら³⁾は、アメリカのコロラド州、レッドビル(海拔 3,100 m)での、21歳の母親とその3歳の娘の高地肺水腫例を報告し、Hultgren の指摘を裏付けた。当教室における成績でも、30例中6例に繰り返し発症した例が認められており、日本人高地肺水腫患者にも susceptibility の存在が示唆された⁴⁾¹³⁾。

高地肺水腫の発症要因ないし機序の解明には、高地環境暴露の生体に及ぼす生理学的あるいは生化学的変化の究明とともに、この susceptibility に関する解析が肝要と考えられる。高地肺水腫実験動物モデルの作製については、これまで多くの研究者が精力的に取り組んできたが、成功したとの報告は未だない¹⁴⁾。したがって、この susceptibility を分析するためには、人間を対象として検討する以外に方法はないので、高地肺水腫既往者を対象として、非既往者との比較検討がきわめて重要であると考えられる。しかし高地肺水腫既往者を対象として、各種の負荷試験を行った研究報告はまだ少ない。すなわち、5名の高地肺水腫既往者に平地および高地での右心カテール所見を比較したペルーにおける Hultgren ら¹¹⁾の報告、また、平地にて、7例の右心カテール検査により、急性低酸素吸入時の、低酸素性肺血管収縮反応を検討した Fasules ら¹⁵⁾および、44例のインド陸軍の Viswanathan ら¹⁶⁾の報告、さらに、人工気象タンク装置に12時間滞留中の動脈血酸素飽和度、血小板および凝固線溶系の変動を経時的に観察した6例の Hyers ら¹⁷⁾の報告などのみであり、実際に登山活動にチャレンジすることによって、高地肺水腫の発症要因あるいは病態を検討した報告はない。本研究においては、高地肺水腫既往者を対象とし、また非既往者を対照として高地肺水腫が発生する海拔 2,700 m 以上の高地への医学研究登山を行い、高地肺水腫発症要因における susceptibility の有無およびその病態生理を、ESQ による自覚症状のチェック、理学的所見、さらに生理学および生化学的検査成績を比較検討した。高地肺水腫は、入山48時間前後より発症することが多いので、今回の実験では、高地到達後約70時間にわたり、高地に滞在するように、その行程を設定した。したがって、これまでの急性負荷実験の報告と比べ、高地肺水腫の susceptibility についての評価のためにきわめて適切であったと考える。

今回、自覚症状のチェックに用いた ESQ-III は米国陸軍環境医学研究施設によって、高地のみならず、温熱、運動および長時間の不眠などの種々の環境下での自覚症状を客観的に把握することを目的として作製されたものである。

Sampson ら⁶⁾は ESQ-III に記載された症状が過去に報告された急性高山病の症状をほぼ全面的に網羅しており、ESQ-III の質問67項目について多人数の高地環境暴露時のものを集計し、詳細に検討して、急性高山病に関する項目を signal detection method によりもとめ、さらにそれに重み付けをして集計することによって、急性高山病を容易に、かつ正確に診断できる計算方法を報告した。この検討過程で急性高山病の症状を呼吸器症状によるものと、脳症状によるものとにわけた意義は大きく、この診断法は、従来客観的データに乏しく単に自覚症状に依存していた急性高山病を客観的に評価、診断する方法として、フィールドスタディなどで、広く用いられている。

急性高山病は、海拔 2,500 m 以上の高地に到達してから、4—48時間以内に発現する症候群¹⁸⁾であり、生体の高地環境への順化の時間と対応していると考えられる。1913年、Ravenhill¹⁹⁾が、高地でみられる障害は共通の病因でおこることを述べて以来、急性高山病と高地肺水腫とは症状や所見はかなり異なるが、両者は同一の病因で発生し、高地肺水腫は、急性高山病の最重症型であるとして多くの研究者により認識されている²⁰⁾²¹⁾。著者もこの認識に基づいて、自覚症状のチェックに ESQ-III を用い、Sampson らの方法にしたがって、急性高山病を診断した。

今回の実験で、高地肺水腫既往者は、急性高山病の発症率が高く、また ESQ score も非既往者にくらべ明らかに高値を示した。これは高地肺水腫既往者には susceptibility が存在することを医学研究登山によって認めた最初の成績である。また、ESQ score が夕刻にくらべ翌朝には明らかに高値であり、急性高山病が夜間に発症あるいは進展増悪することが客観的に示された。これには、sleep apnea などの睡眠中の呼吸調節の異常²²⁾²³⁾が関与しているものと推測されるが、今後検討されるべき興味ある問題である。動脈血酸素飽和度も ESQ score と同様に夕刻に比し翌朝に悪化した。

従来、急性高山病は、基本的には頭痛、傾眠、嘔気などの脳症状が先行し、その後呼吸症状が続くものと考えられていた²⁴⁾。脳症状は眼底動脈の血流量の測定結果より推定して、脳血流量の増加と脳血管の拡

張によるものと考えられている²⁵⁾。しかし、今回の AMS-C と AMS-R との関連をみると、従来の報告とは異なり、脳症状と肺症状とは、ほぼ同時期に両者が密に相関して出現した。これは、これまでの報告の観察地点の海拔が、今回のフィールドの海拔と異なり、より高かったことによる可能性も考えられる。

次に、動脈血酸素飽和度は、Hyers ら¹⁷⁾の報告と同様に、既往者では、明らかに低値を示し、しかも、早朝に低値であった。高地に到達してからの呼吸数の増加が、対照群にくらべて少ない傾向を示したことから、換気量の増加が少なかったことが推測され、それが動脈血酸素飽和度の低値をもたらした一因と推定される。これは高地肺水腫既往者が高地環境への適応能力の低いことを示しており、susceptibility の存在を裏付ける一つの所見と考えられた。一方、Grover ら²⁶⁾は、高地肺水腫患者の入院時の動脈血ガス分析所見が²⁷⁾、低酸素血症と呼吸性アルカローシスを示すことにより、肺胞低換気は考えられず、動脈血酸素飽和度の低下は、低酸素性肺血管収縮反応の異常に基づく換気血流不均等分布あるいは拡散障害に起因すると推定している。しかし、本症では発症時(高地)と入院時とで、その病態が著しく変化していることが多いので、著者が観察した高地での高地肺水腫既往者の呼吸数の増加が少なかった傾向あるいは動脈血酸素飽和度が低値であったことが、高地肺水腫発症に関与する因子として、重視されるべきものと考えられる。

つぎに高地肺水腫既往者の血小板数は、登山前にくらべ、入山後48および72時間後に有意に減少した。また高地肺水腫の剖検所見²⁷⁾²⁸⁾で、肺水腫のほかに、多臓器での血栓形成、脳白質での点状出血が認められる例があり、臨床的に眼底出血²⁹⁾がしばしばみられること、さらに高地肺水腫患者の臨床的検討⁷⁾でも、入院時には、回復時にくらべ、血小板数が、明らかに減少しており、これらの事実より高地肺水腫発症機序に血小板、凝固線溶系の異常の関与も指摘されている⁷⁾。また、動物実験で、Genton ら³⁰⁾は、子牛を海拔4,656 mの高地に暴露した際、血小板数減少および血小板寿命短縮を報告した。さらに、Gray ら³¹⁾は、人工気象タンク装置を用いて、家兎を急性低圧暴露した際に、血小板数減少および血小板の肺への捕捉を認めている。しかし Hyers ら¹⁷⁾は、7名の高地肺水腫既往者を、海拔5,150 mと同様の高地性環境に12時間暴露したが、血小板数には変化がみられなかったと報告しているが、これは暴露時間が短時間であったためと

考えられる。本研究で示された長時間高地滞在中の血小板数の推移についての報告は貴重である。この際、高地肺水腫既往者にみられた血小板数の有意の減少は、動脈血酸素飽和度が有意に低下したことに関連していると考えられる。

末梢血白血球数は、正常範囲内の変動ではあったが、高地肺水腫既往者では登山開始前にくらべ、72時間後には有意の増加がみられた。なお、咽頭痛、発熱などの感染症状は全くなかった。臨床的にも、高地肺水腫患者の入院時検査で核左方移動を伴う末梢血白血球增多⁷⁾または、気管支肺胞洗浄液にも白血球数増多が認められている³²⁾、これは低酸素暴露に対する反応または低酸素血症に伴う全身的な反応によることも考えられるが、その意義は不明である。

血清 LDH の増加は、低酸素血症による組織傷害であり、CPK の増加は、運動負荷による影響と考えられる。また血清鉄の低下は、低酸素刺激による造血機能が亢進したために、血清鉄が消費されたことによると思われる。

各種の prostanoids は、さまざまな病態、例えば肺塞栓症³³⁾、肺水腫³⁴⁾、肺胞性低酸素³⁵⁾³⁶⁾などで、肺で産生、遊離されるが、その生物学的意義は十分解明されておらず、また高地肺水腫患者についての報告は未だないが、本研究で高地肺水腫既往者に、入山72時間後に、有意の血漿 TXB₂ 濃度の増加がみられ、これによって肺高血圧、気道の収縮がもたらされている可能性がある。また TXB₂ の増加と同時期に血小板数が減少していることから、血小板の凝集の結果、それより TXA₂ が放出されたことも推定される。血漿 6-keto-PGF_{1α} 濃度は、TXB₂ 濃度の推移と異なり高地肺水腫既往者と非既往者の両者で同程度の減少がみられた。動物実験では、低酸素暴露により PGI₂ が産生され³⁶⁾、その強力な血管拡張作用により³⁷⁾、低酸素環境下における低酸素肺血管収縮反応を緩解するように作用するとの報告³⁸⁾がある。しかし動物実験の成績は、短時間の低酸素暴露の結果であり、また吸入酸素濃度もきわめて低く、さらに種差も当然考慮されなくてはならない。今回観察された、PGI₂ の減少は、長時間の低酸素環境暴露により、PGI₂ の枯渇をきたしたことによる可能性が推定される。

高地肺水腫既往者12名中1名に、Hultgren の診断基準に合致する高地肺水腫が発症した。この症例では、第3日朝(高地到達約42時間後)に、ESQ score 調査により、急性高山病肺型および急性高山病脳型と診

断され、さらに、その日の夕刻（高地到達54時間後）には、湿性ラ音が聴取された。急性高山病から高地肺水腫へ連続的に移行したと考えられ、両者が、同一の因子によって発症し、高地肺水腫は急性高山病の最重症例であるという、従来の説を裏付ける貴重な症例である³⁹⁾。

VI 結 語

1) 高地肺水腫 (HAPE) に対する susceptibility の有無を解明する目的で、高地肺水腫既往者 (既往者群) 12名および非同既往者 (対照群) 11名を対象として、1986年6月および7月、4日間にわたり、飛騨山脈の燕岳 (海拔 2,763 m) および大天井岳 (海拔 2,922 m) へ医学研究登山を実施し、その際の症候、末梢血液像、血液生化学的検査成績、動脈血酸素飽和度その他の推移について比較検討した。

2) 自覚症状の Environmental Symptoms Questionnaire III (ESQ-III) score による解析で、既往者群では、急性高山病 (Acute mountain sickness, AMS) の最高発症率は12名中6名 (50%) であったが、対照群では11名中1名 (9%) のみであった。さらに急性高山病肺型 (AMS-R) と急性高山病脳型 (AMS-C) との score の間には、有意の相関関係 ($r=0.852, p<0.05$) がみられた。また、AMSは夜間に発症するか、あるいはその症状が増悪しやすいことを確認した。

3) 既往者群では、高地到達後に、登山開始前に比し、それぞれ有意に動脈血酸素飽和度 (SaO_2) の低下

および末梢血白血球数の増加ならびに血小板数の減少を認めたが、対照群では、 SaO_2 の低下は軽度であり、白血球数および血小板数の変化はなかった。また、血漿の 6-keto-PGF_{1 α} 濃度は両群ともに同様に有意に低下したが、Thromboxane B₂ 濃度は既往者群のみで有意に増加した。

4) 既往者群のうち1名 (8%) が AMS から連続的に HAPE への進展がみられ、両者の関連を知る上で、注目された。

5) 以上の結果より、高地肺水腫の発症要因として、高地環境暴露および運動負荷に加えて、これらの発症要因に対する個体の適応能力が正常でなく、急性高山病ないし高地肺水腫を招来しやすい素因、すなわち susceptibility が存在し、それが発症に関与していることを認めた。

本論文の要旨は第3回高地医学科学シンポジウム (昭和62年11月) および第112回日本結核病学会関東支部、第77回日本胸部疾患学会関東地方会合同学会 (昭和62年11月) において発表した。

稿を終えるに臨み、ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜りました恩師草間昌三教授に深甚なる謝意を表します。フィールド スタディの計画立案およびに実施にあたりご指導をいただきました上田五雨教授ならびに古原和美講師に感謝いたします。また、貴重なご助言を賜った小林俊夫講師ならびに協力をいただいた第1内科、高地肺水腫研究班の諸先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Houston, C. S.: Acute pulmonary edema of high altitude. *New Engl J Med*, 263 : 478-480, 1960
- 2) Hultgren, H. N., Spickard, W., Hellriegel, K. and Houston, C. S.: High altitude pulmonary edema. *Medicine*, 40 : 289-313, 1961
- 3) Scoggin, C. H., Hyers, T. M., Reeves, J. T. and Grover, R. F.: High altitude pulmonary edema in children and young adults of Leadville, Colorado. *New Engl J Med*, 297 : 1269-1271, 1977
- 4) 久保恵嗣, 福島雅夫, 小林俊夫, 半田健次郎, 草間昌三: 眼底出血を伴って再発した高地肺水腫の一例. *日本胸部臨床*, 39 : 689-694, 1979
- 5) Hultgren, H. N. and Marticorena, E. A.: High altitude pulmonary edema: Epidemiologic observation in Peru. *Chest*, 74 : 372-376, 1978
- 6) Sampson, J. B., Cymerman, A., Burse, R. L., Maher, J. T. and Rock, B. P.: Procedures for the measurements of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*, 54 : 1063-1073, 1983
- 7) Kobayashi, T., Koyama, S., Kubo, K., Fukushima, M. and Kusama, S.: Clinical features of patients with high altitude pulmonary edema in Japan. *Chest*, 92 : 814-821, 1987
- 8) Fred, H. I., Schmidt, A. M., Bates T. and Hecht, H. H.: Acute pulmonary edema of altitude: clinical and physiologic observations. *Circulation*, 25 : 929-937, 1962
- 9) Penaloza, D. and Sime, F.: Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema. *Am J*

- Cardiol, 23 : 369-378, 1969
- 10) Hultgren, H. N., Lopez, C. E., Lundberg, E. and Miller, H. : Physiologic studies of pulmonary edema at high altitude. *Circulation*, 24 : 393-408, 1964
 - 11) Hultgren, H. N., Grover, R. F. and Hartley, L. W. : Abnormal circulatory responses to high altitude in subjects with a previous history of high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 44 : 759-770, 1971
 - 12) Lobenhoffer, H. P., Zink, R. A. and Brendel, W. : High altitude pulmonary edema : Analysis of 166 cases. In: Brendel, W. and Zink, R. A. (ed.), *High altitude physiology and medicine*, pp. 219-231, Springer Verlag, New York, 1982
 - 13) 八木ひかる, 小林俊夫, 福島雅夫, 吉村一彦, 芝本利重, 北沢邦彦, 藤本圭作, 小林啓之, 平井一也, 川島彰, 豊福利彦, 小山関哉, 戸室佐和子, 草間昌三 : 高地肺水腫再発例の臨床的検討. *日胸疾会誌*, 25 : 248, 1987
 - 14) Heath, D., Moosavi, H. and Smith, P. : Ultrastructure of high altitude pulmonary oedema. *Thorax*, 28 : 694-700, 1973
 - 15) Fasules, J. W., Wiggins, J. W. and Wolf, R. R. : Increased lung vasoreactivity in children from Leadville, Colorado, after recovery from high-altitude pulmonary edema. *Circulation*, 72 : 957-962, 1985
 - 16) Viswanathan, R., Jain, S. K., Subramanian, S. and Puri, B. K. : Pulmonary edema of high altitude : II. Clinical, aerohemodynamic, and biochemical studies in a group with history of pulmonary edema of high altitude. *Am Rev Respir Dis*, 100 : 334-349, 1969
 - 17) Hyers, T. M., Scoggin, C. H., Will, D. H., Grover, R. F. and Reeves, J. T. : Accentuated hypoxemia at high altitude in subjects susceptible to high altitude pulmonary edema. *J Appl Physiol*, 46 : 41-46, 1976
 - 18) Hackett, P. H. and Rennie, D. : Acute mountain sickness. *Semin Respir Med*, 5 : 132-140, 1983
 - 19) Ravenhill, T. H. : Some experiences of mountain sickness in the Andes. *J Trop Med Hyg*, 16 : 313-320, 1913
 - 20) Singh, I., Khanna, P. K., Srivastava, M. C., Lal, M., Roy, S. B. and Subramaniam, C. S. V. : Acute mountain sickness. *N Engl J Med*, 280 : 175-184, 1969
 - 21) Hackett, P. H., Rennie, D., Grover, R. F. and Reeves, J. T. : Acute mountain sickness and the edemas of high altitude : A common pathogenesis? *Resp Physiol*, 46 : 383-390, 1981
 - 22) Sutton, J. R., Houston, C. S., Mansell, A. L., McFadden, M., Hackett, P. H. and Powles, C. P. : Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med*, 301 : 1329-1331, 1979
 - 23) West, J. B., Peters, R. M., Aksnes, G., Maret, K. H., Milledge, J. M. and Shoene, R. B. : Nocturnal periodic breathing at altitude of 6,300 and 8,050 m. *J Appl Physiol*, 61 : 280-287, 1986
 - 24) Houston, C. S. and Dickinson, J. : Cerebral form of high altitude illness. *Lancet*, 2 : 758-761, 1975
 - 25) Frayser, R., Houston, C. S., Gray, G. W., Bryan, A. C. and Rennie, I. D. : The response of the retinal circulation to altitude. *Arch Intern Med*, 127 : 708-711, 1971
 - 26) Grover, R. F., Hyers, T. M., McMurtry, I. F. and Reeves, J. T. : High altitude pulmonary edema. In: Fishman, A. P. and Renkin, E. M. (ed.), *Pulmonary edema*, pp. 229-240, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1979
 - 27) Wilson, R. : Acute high-altitude illness in mountaineers and problems of rescue. *Ann Intern Med*, 78 : 421-428, 1973
 - 28) 福島雅夫, 吉村一彦, 久保恵嗣, 小林俊夫, 半田健次郎, 草間昌三 : 高地肺水腫の一例. *日胸疾会誌*, 18 : 753-757, 1980
 - 29) Sutton, J. R. : High altitude retinal hemorrhage. *Semin Respir Med*, 5 : 159-163, 1983
 - 30) Genton, E., Ross, A. M., Takeda, Y. A. and Vogel, J. H. K. : Alterations in blood coagulation at high altitude. *Adv Cardiol*, 5 : 32-40, 1970

- 31) Gray, W. G., Bryan, A. C., Freedman, M. H., Houston, C. S., Lewis, W. F., McFadden, D. M. and Newell, G.: Effects of altitude exposure on platelets. *J Appl Physiol*, 39 : 648-651, 1975
- 32) Shoene, R. B., Hackett, P. H., Henderson, W. R., Sage, H., Chow, M., Roach, R. C., Mills, W. J. and Martin, T. R.: High-altitude pulmonary edema: Characteristics of lung lavage fluid. *JAMA*, 256 : 63-69, 1986
- 33) Fukushima, M. and Kobayashi, T.: Effects of thromboxane synthase inhibition on air emboli lung injury in sleep. *J Appl Physiol*, 60 : 1828-1833, 1986
- 34) Kubo, K. and Kobayashi, T.: Effects of OKY-046, a selective thromboxane synthetase inhibitor, on endotoxin-induced lung injury in unanesthetized sheep. *Am Rev Respir Dis*, 132 : 494-499, 1985
- 35) Gerber, J. G., Voelkel, N. F., Nies, A. S., McMurtry, I. F. and Reeves, J. T.: Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: Role of PGI₂. *J Appl Physiol*, 49 : 107-112, 1980
- 36) Voelkel, N. F., Gerber, J. G., McMurtry, I. F., Nies, N. F. and Reeves, J. T.: Release of vasodilator prostaglandin, PGI₂, from isolated rat lung during vasoconstriction. *Cir Res*, 48 : 207-213, 1981
- 37) Kadowitz, P. J., Chapnick, B. M., Feigen, L. P., Hyman, A. I., Nelson, P. K. and Spannhake, E. W.: Pulmonary and systemic vasodilator effects of the newly discovered prostaglandin, PGI₂. *J Appl Physiol*, 45 : 408-413, 1978
- 38) Kubo, K., Kobayashi, T., Kusama, S., Sakai, A. and Ueda, G.: Effects of prostacyclin (PGI₂) on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the adult sheep. *Jpn Circ J*. 49 : 685-691, 1985
- 39) Seki, T., Fukushima, M. and Kobayashi, T.: Susceptibility to high altitude pulmonary edema. In: Ueda, G., Kusama, S. and Voelkel, N. F. (ed.), *A Guide for International Symposium on High-altitude Medical Science*, p. 65, Shinshu University, Matsumoto, 1987

(62. 8. 21 受稿)