

## 綜 説

## 高地順応と赤血球

酒 井 秋 男  
信州大学医学部環境生理学教室

## Adaptation to High Altitude and Red Blood Cell

Akio SAKAI

Department of Environmental Physiology, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** high-altitude, red blood cell, pulmonary hypertension, polycythaemia, blood viscosity

高地, 赤血球, 肺高血圧, 多血症, 血液粘度

## はじめに

登山活動においても, 長期にわたる高地滞在においても, 生体を長期間高地環境下に曝露すると赤血球は増加する。いうまでもなく, 赤血球には hemoglobin (Hb) が含まれていて, 肺で酸素と結合して組織に酸素を供給しているのだから, 酸素分圧の低い高地環境で赤血球が増加することは低酸素環境に対する重要な順応現象の1つと理解される。しかし, 赤血球の極度の増加は血液粘度を著しく上昇させ, 心拍出量の低下, 動脈血酸素分圧の低下および右心負荷の状態を誘発し, 生体にとっては決して有利な反応とは言えない。赤血球数および hematocrit (Ht) にはそれぞれの環境に対する最適値 (Optimal value) が存在し, その値は血液の酸素結合容量と血液粘度との相互関係によって決定される。一方, 長期高地環境曝露によってみられる赤血球変形能の亢進は, 赤血球の増加に伴う血液粘度の上昇に対する代償効果として, その適応的意義は大きい。

ここでは高地順応と赤血球について肺循環系を中心に概説する。

## I 高地環境と赤血球数

高地に長期間滞在する登山者や高地居住者の赤血球数, Ht 値, Hb 量が増大することは古くから知られている。フランスの M. F. Viault<sup>1)</sup> は南米の海拔 0 m

のリマから 4,392 m のモロコカに登り, 自己の赤血球数が 500 万から 710 万に増加していることを認めさらにその周辺の鉱山労働者や住民の血液を調べた結果, 何れも赤血球数が著しく増加していることを報告した。この報告以後, 多くの研究者が高地住民の赤血球数, Ht および Hb を測定し<sup>2)-6)</sup>, 何れもその増加を認めており, 高地における赤血球, Hb 量, Ht 値の増加はすでに定説といえる。

表 1 は 4,540 m のモロコカに生活する高地住民と, 0 m のリマに生活する平地住民の血液性状を比較したものである<sup>7)</sup>。高地住民は平地住民と比較して赤血球数, Ht 値, Hb 量の何れも有意に増加しておりかなり高いレベルを維持している。また高地に生息する動物についても同様に, 赤血球数, Ht 値, Hb 量の増加が認められ<sup>8)-11)</sup>, 特に低地から高地にかけて生息する野生小哺乳類である *Peromyscus maniculatus* および *Ochotona* では赤血球数および Ht 値と生息高度の間に高い相関が認められている<sup>12)-14)</sup>。

赤血球数, Ht 値および Hb 量は何れも単位血液中の数量で表現され, いわば相対値である。そこで赤血球の絶対量を知るために, 全血球量<sup>15)</sup>が測定されるようになった。Hurtado は 4,540 m に住む高地住民について測定したところ, 図 1 に示すごとく, 全血球量は著しく増加の状態にあるが, 全血漿量は平地人とほぼ同じ値であった。すなわち, 高地人は赤血球の絶対量

表1 平地(リマ)と高地(モロコカ)住民の血液性状の比較

(平均±SD)

項 目	平地住民(リマ, 0m)	高地住民(モロコカ, 4,540m)
赤血球数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	511±35	644±79
ヘマトクリット (%)	46.6±2.4	59.5±6.2
血色素量 (g/dl)	15.64±0.81	20.13±2.00
網赤血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	17.9±15.8	45.5±43.1
総ビリルビン量 (mg/dl)	0.76±0.36	1.28±0.97
間接ビリルビン量 (mg/dl)	0.42±0.28	0.90±0.80
血小板数 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	40.6±10.3	41.9±14.4
白血球数 (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.68±1.21	7.04±16.2
循環血液量 (ml/kg体重)	79.6±6.5	100.5±10.0
循環血漿量 (ml/kg体重)	42.0±4.3	39.2±4.3
全赤血球容積 (ml/kg体重)	37.2±3.1	61.1±3.4
全血色素量 (g/kg体重)	12.6±1.1	20.7±2.7

(Hurtado ら<sup>7)</sup>より)

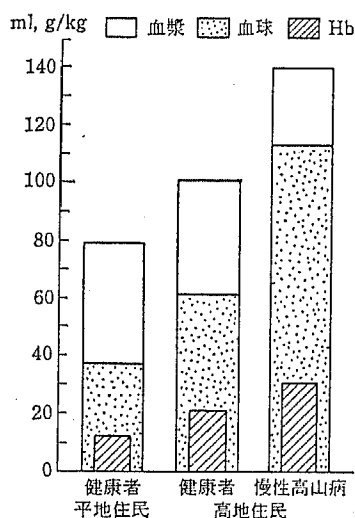


図1 高地住民の健康者、慢性高山病患者および平地住民の血液諸量の比較 (Hurtado ら<sup>7)</sup>より)

の増加によって全血液量の増大を引きおこしているのが特徴である。また、動脈血の酸素飽和度が極端に低下し、赤血球増多が異常に亢進することを特徴とする慢性高山病患者では、循環血液量が異常に高く、そのほとんどが赤血球容積で占められ、血漿量は逆に少なくなっている。Rottaら<sup>15)</sup>も高地住民について同様な見解を述べている。またこのような高地における多血症は、高地におけ胎児にもみられる<sup>16)</sup>。一般に胎児

期は増血機能が亢進しており、出生によって外呼吸が始まると造血機能は抑制される。しかし、高地では酸素分圧が低いので出生後の造血機能は低下することなく高いレベルを保っている<sup>17)</sup>。このように、高地における全血球数の増加は新生児時代にすでにあると考えられる。

高所における多血症の原因として、赤血球寿命が低酸素環境によって延長しているためではないかという推測もあったが、放射性物質を指標としたアンデス高地人や低圧暴露による rat の研究によって否定され、高地人の赤血球の寿命は平地人の正常範囲内にあることが明らかになった<sup>18)19)</sup>。そこで結局、高所における多血症は造血機能の亢進のためと解され、網赤血球の算定から知ることができる。図2はウサギを海拔5,500m相当の低圧チェンバー内で35日間飼育した場合の動脈血Hbと網赤血球数の変化を示したものである<sup>20)</sup>。Hb量は暴露開始後約10日間著しい増加を示しその後もなお増加を続け、30日目に最高値(暴露前の約1.8倍)に達している。赤血球数やHtの変化もこのHbの変化とほぼ同様な推移を示す。一方、網赤血球の出現率の変化は、暴露2日目から明らかな増加を示し、4~5日目に最高値に達し、以後漸次減少して30日目に降は暴露前値に戻っている。すなわち、低圧環境暴露の初期に網赤血球の出現が明瞭にみられ、赤血球増多がほぼプラトーに達する第4週以降には網赤血球の増加は消退し、低圧暴露を解除した回復期の5日間は血流中から消失している<sup>21)</sup>。

II 赤血球増多と肺循環

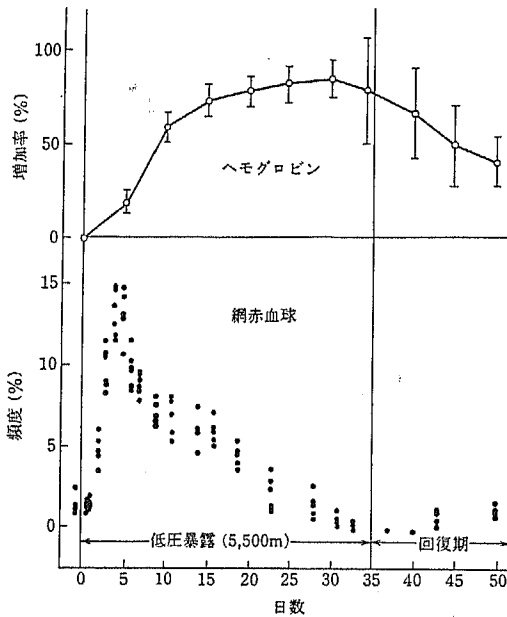


図2 ウサギを長期間5,500 m相当の低圧チェンバー内で飼育した場合のヘモグロビン量と網赤血球の変化(加々美<sup>20</sup>より)

網赤血球の推移は赤血球の成生を促進させる物質, erythropoietin, の動態と関係が深い。rat およびウサギに低酸素(10% O<sub>2</sub>)を連続吸入させた研究によると, erythropoietin は次第に増加し, 24~48時間目をピークに, その後は減少し, 遂には証明されなくなる<sup>22)</sup>。また, 低圧室における人体実験でも, 負荷後3日目にピークがあり, その後減少して元の状態に戻ってしまう。Biber<sup>23)</sup>のユングフラウヨッホ登山, Reynafarjeら<sup>24)</sup>のモロコカ滞在の実験でも, その初期にのみ erythropoietin の活性を認めている。このように, 高地環境暴露の初期に erythropoietin の活性を認めることは一致した見解であるが, 長期滞在者や高地住民には erythropoietin 活性が証明できないと考えるのが妥当である。すなわち, 高地において erythropoietin は多血症を誘発することは確かであるが, 多血症を持続することには関与していないと考えなければならない。しかし, 高地滞在者や高地住民では先にも述べたように, 明らかな多血症を示しているのである。この矛盾に対して本山<sup>25)</sup>は, 高地人の erythropoietin に対する閾値の低下とある程度の erythropoietin の産生, によって高地住民の多血症の原因を推測している。

Swigart<sup>26)</sup>は rat に塩化コバルトを投与することによって赤血球増多を惹起させ, その際に右心室肥大も誘発されることを報告した。これは, 赤血球増多が肺高血圧を誘発し, この肺高血圧の持続が右心室肥大を引き起こしていることを意味している。この報告以来, Ht の増加と右心室肥大に関して, Widimsky ら<sup>27)</sup>, Voelkel ら<sup>28)</sup>および酒井<sup>29)</sup>の一連の報告があるが, 何れも両者の間に高い相関が認められている。そこで, 赤血球増多が肺循環系に及ぼす影響をみるために, 覚醒時綿羊を用いて検討した<sup>30)</sup>。方法は, 肺動脈圧(P<sub>PA</sub>), 大動脈圧(P<sub>SA</sub>), 心拍出量(CO)などの循環動態測定のための手術を行った後, 他の綿羊からの濃縮赤血球を1日1回200ml輸血し, 同時に循環血液量を一定にするために右房から同量の血液を瀉血した。この処置の繰り返しによって, Ht は経日的に上昇し, その際の循環動態の変化を記録した。図3はHt

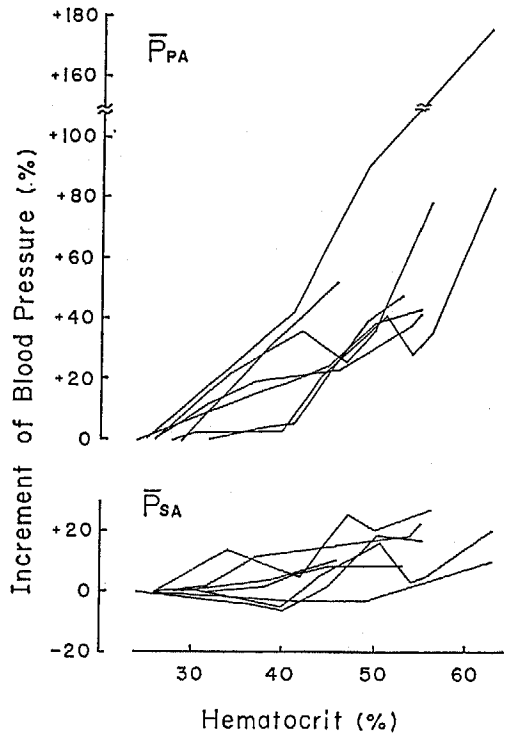


図3 覚醒時綿羊のヘマトクリット上昇に伴う体血圧( $\bar{P}_{SA}$ )および肺動脈圧( $\bar{P}_{PA}$ )の変化(Sakai ら<sup>30)</sup>より)

上昇に伴う肺動脈圧 ( $\bar{P}_{PA}$ ) および体血圧 ( $\bar{P}_{SA}$ ) の変化を7例についてまとめたものである。図からも明らかなように、Ht の上昇に伴って  $\bar{P}_{PA}$ 、 $\bar{P}_{SA}$  ともに上昇を示すが、その度合は  $\bar{P}_{PA}$  の方が顕著である。この結果は直接心室の仕事率に反映し、左心仕事率 ( $\bar{P}_{SA} \times CO$ , LVW) に対する右心仕事率 ( $\bar{P}_{PA} \times CO$ , RVW) の割合、すなわち、RVW/LVW は高 Ht になる程増大し、右心室に対する負荷の程度が顕著となる。高 Ht の状態が長期間にわたって持続した場合、この不均衡な右心室負荷の状態によって心臓は右心室拡張の状態から次第に右心室壁の肥厚という器質的变化に進展することは容易に推測できる。

一般に高地住民および慢性的に高地に生息する動物において、右心室肥大が認められている<sup>31)~37)</sup>。この高所における右心室肥大の主要因としては低酸素性肺血管収縮 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction, HPV) 現象<sup>38)</sup> が挙げられているが、高地環境下にみられる多血症も右心室肥大を誘発する大きな要因の1つと考えられる<sup>39)</sup>。ここで注意しなければならないことは、高地環境暴露によって誘発される多血症は低酸素環境に対する適応的变化とみなすことができるが極度の赤血球増加は生体にとって必ずしも適応的でないということである。Ht の増大は酸素結合容量を増加させ、低酸素に対する適応的反応のようにみえるが一方では図4からも明らかなように血液粘度を著しく上昇させ、心臓への負荷、特に右心室への負荷を著しい

ものにしてしている。結果的には心拍出量 (CO) の低下、動脈血酸素較差の低下、酸素運搬能の低下をまねくことになる。

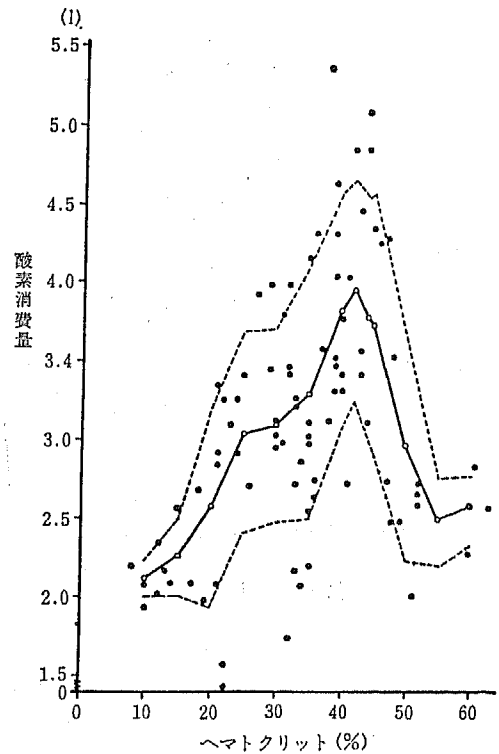


図5 各種ヘマトクリットと酸素消費量の関係 (Crowell ら<sup>40)</sup>より)

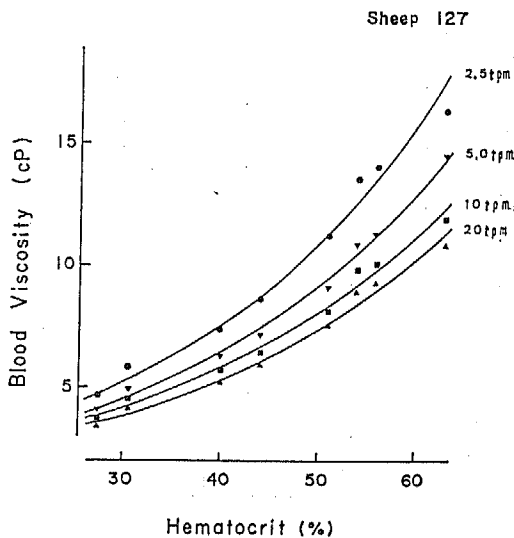


図4 ヘマトクリットと血液粘度との関係 (Sakai ら<sup>30)</sup>より)

図5はイヌを用いて、実験的に各段階のHtをもつ動物を作成し、Htと酸素消費量の関係をみたものである<sup>40)</sup>。この図からも明らかなように、必ずしも多血症が酸素消費に有利とは限らず、生体が有効に酸素を摂取するにはHtに最適値 (Optimal Value) のあることを示している。同様な結論はHtと低圧耐性の間にも認められ<sup>41)</sup>、この最適値は血液の酸素結合容量と血液粘度の相互関係によって決まるといふ。したがって低酸素環境などによってみられるHtの増加は、それに伴う血液粘度の増加との相互関係によって、その環境に対する最適値が決定されるものと考えられる。アンデス高地には同じ高地住民の中でもHt値79.3%平均肺動脈圧47mm Hgと、著名な多血症と肺高血圧を特徴とする慢性高山病患者 (モンゲ病) がみられるが、本症は最適値以上の多血症によって肺循環障害を

高地順応と赤血球

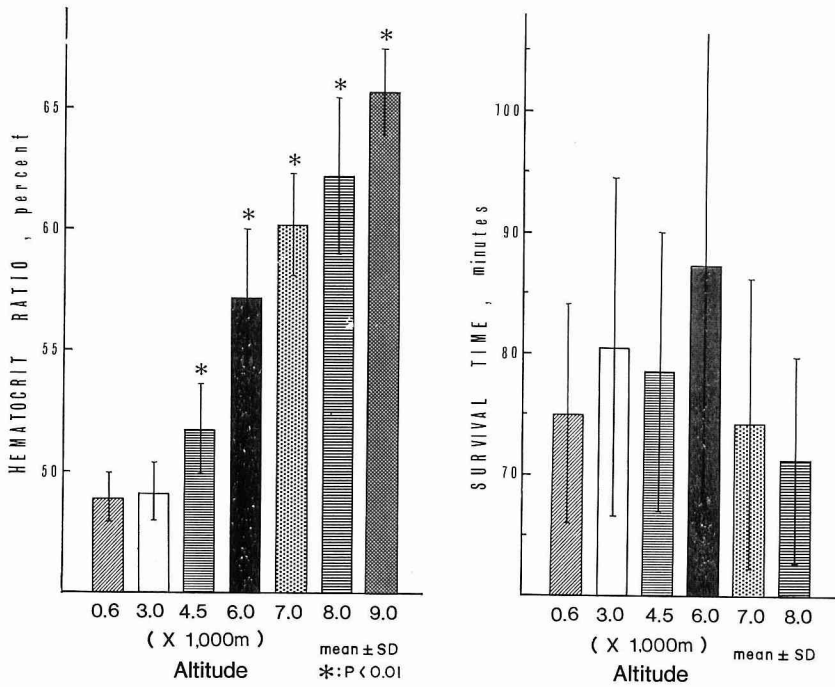
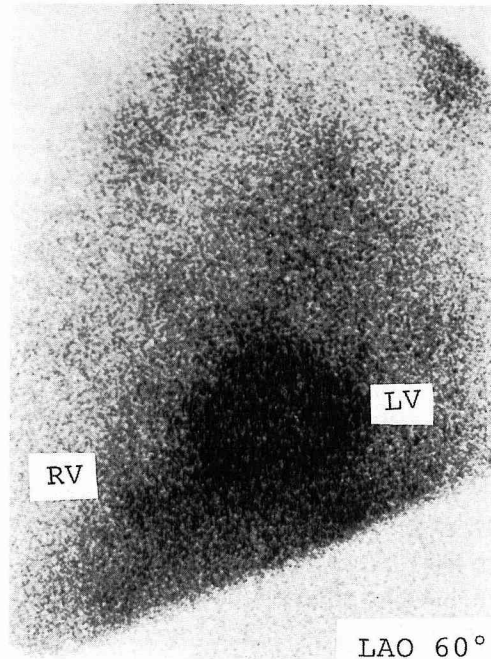


図6 各種低圧暴露がヘマトクリットおよび低圧耐性能におよぼす影響 (酒井ら<sup>42)</sup>より)

誘発している典型例とみることができる。図6は rat を用いて、海拔640mから9,000mを7段階に分けて、各低圧暴露を1日2時間、合計33日間行った後の Ht の変化と低圧耐性の結果を示したものである<sup>42)</sup>。これからも明らかなように、Ht は暴露条件の強さに比例して直線的に増加している。しかし低圧耐性能は海拔6,000m までは暴露条件の強さに比例して増大するが、それ以上の高度では逆に減少している。このことは、低圧暴露による耐性の獲得は海拔6,000m までが限度で、それ以上の刺激では必要以上の多血を誘発し、むしろ衰退 (deterioration) がおきることを意味している。最近のヒマラヤ登山などにおいて、低圧トレーニングの効果について論議されているが、耐性獲得可能な高度について慎重な検討が必要である。

実際の登山活動においては赤血球の生成の他に、摂水量の減少、呼吸による水分の放出などによって血液は著しく濃縮される。このような状況下では血液粘度の上昇に伴って、心臓への負担、特に右心室への負担は大きなものとなる。Zink ら<sup>43)</sup>によるヒマラヤ遠征での報告によると、高所での多血症を防止するために血液希釈を行ったクライマーは高山病に対する自覚症状が少なく、またその中の1人は8,500m まで酸素吸入なしで登山できたことを報告している。図7は臨床



K. H. 71y (polycythemia vera)  
 Hb 13.7g/dl RBC  $698 \times 10^4/\text{mm}^3$  Ht 45.3%  
 WBC  $31,500/\text{mm}^3$  Plt  $43.6 \times 10^4/\text{mm}^3$   
 RV: Right ventricle LV: Left ventricle

図7 真性多血症患者の201タリウム心筋シンチグラフィ (酒井ら<sup>39)</sup>より)

的多血症の症例について、201タリウム心筋シンチグラフィをみたものである。真性多血症患者13例中10例(76.9%)に図に示すような右室壁描画像が認められ、赤血球増多が肺循環に及ぼす影響の強いことを示している<sup>39)</sup>。

### III 赤血球増多とヘモレオロジー

赤血球数の増多に伴う Ht の上昇は、すでに述べたように、体循環系より肺循環系への影響が著しい。Ht と血液粘度は密接な関係にあることから、血液粘度の影響が肺循環系に著しいといえる。血液の毛細循環については、次に示す Hagen-Poiseuille の法則がある。

$$Q = \frac{4P\pi r^4}{8\eta l} \dots\dots\dots(1)$$

$$R = \frac{4P}{Q} = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \dots\dots\dots(2)$$

この法則によると、単位時間に細いチューブを流れる流量(Q)は、チューブの両端の圧力差(ΔP)と半径(r)の4乗に比例し、チューブの長さ(l)と粘度(η)に反比例する(1)。また循環抵抗(R)は粘度(η)に比例する(2)。

この法則は以後血管生理学の分野において、全器官や四肢を流れる血液量を調べる時に応用されるようになった。ここで注目されることは、もし Ht の上昇によって粘度が上昇すると、血液循環は閉鎖回路であるから体循環系も肺循環系も同じ割合でその影響を受けるはずである。ところが、Ht 上昇の影響は肺循環系の方により顕著である。これは微小循環領域での血液の流動性の問題であり、特に肺の微小循環における特性を解明しなければならない。しかし、この問題に関してはまだ解決されていない。微小循環領域での血液の流動性に影響を与える因子としては、局所 Ht、血流速度、赤血球変形能、赤血球の凝集、血漿像、血小板凝集や付着の傾向、血小板活性などさまざまな因子が考えられるが、これらの各因子が肺循環に及ぼす特性を解明しなければならない。

微小循環系の血管内を流れる赤血球の形状に注目すると、両面が引っ込んだ円板状(discoid)を呈している赤血球は、流れの方向に突出した形、パラシュート形あるいはクラゲ形に変形して連なって流れており、その時の流速や血管内壁との相互干渉などによってさまざまな形を呈しながら進行方向へ移動する。このように赤血球の直径より小さい径をもつ毛細管の中での

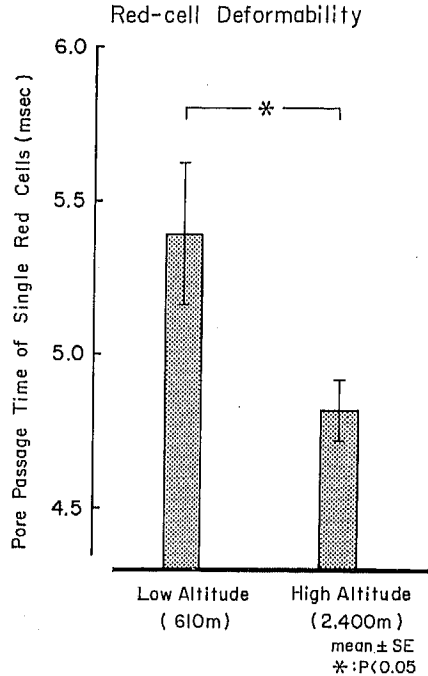


図8 ラットの長期高地暴露による赤血球変形能の適応的变化(Sakai ら<sup>45)</sup>より)

血液の流動性は赤血球の変形態に依存することが近年明らかにされつつある。

図8は長期間高地飼育(海拔2,400m, 120日間)を行ったratの赤血球変形能について検討したものである。変形能の測定はNuclepore membrane filter法を改良したKikuchiら<sup>44)</sup>の方法を用いて、血液が直径5μのporeをもつfilterの通過時間を測定し、さらに赤血球1個がporeを通過する時間を算出して変形能の指標とした。結果は低地飼育群5.39 msec, 高地飼育群4.82 msecで、高地群において有意な変形能の亢進がみられた。この結果を反映して、高地飼育群のHtは有意に増加しているにもかかわらず、血液粘度には両群間に差がみられなかった<sup>45)</sup>。これは高地環境下にみられる多血症に対して赤血球変形能の代償的亢進を中心とする血液粘度の調節機構が存在することを示唆する所見である。同様にKikuchi等は背動脈にカニューレーションしたニジマス(*Salmo gairdneri*)にPO<sub>2</sub>40~60mmHgの低酸素負荷を行った結果、赤血球変形能は著しく亢進することを報告している<sup>46)</sup>。また、慢性的に厳しい低酸素環境に置かれていると考えられる胎児の赤血球変形能についても興味ある結果が得られている。すなわち、母親と胎児の間では、Ht

は胎児の方が著しく高いにもかかわらず、全血粘度には差がみられず、赤血球変形能は胎児で有意に亢進している<sup>47)</sup>。この結果は先の rat の慢性的高地暴露の結果とまったく一致する。

慢性的に高地飼育した rat と平地飼育の rat の摘出灌流肺標本を用いて、Ht を変えた時の肺動脈圧の変化を検討した報告によると、両群とも Ht の増加に伴って肺動脈圧は上昇するが、高地飼育 rat の方が低地飼育 rat より常に高い肺動脈圧を示している<sup>48)</sup>。これは高地飼育 rat の肺の方が赤血球増多に対する影響の大きいことを意味している。慢性的に高地に滞在する高地住民や高地生息動物は肺の細小動脈の平滑筋層も肥厚しており<sup>49)-52)</sup>、このような肺血管床の形態学的変化が Ht の影響をより増強しているものと考えられる。

生体が高地環境に暴露されると、赤血球数の増加に伴って Ht は上昇し、その影響は肺循環系に著しいことはすでに述べたが、高所環境下にみられる肺血管床の形態学的変化はその影響をさらに増強させている。このような状況下における赤血球変形能の亢進は肺の微循環領域を改善すべく、生体の能動的な順応現象の1つとして高く評価できるものと考えられる。

以上が高地環境における多血症とヘモレオロジーに関する研究の現況であるが、赤血球増多が肺循環に及ぼす特異性の解明には、今後肺微循環領域における血液レオロジー面からの検討が重要な課題の1つと考えられる。

#### IV 赤血球の高地順応特性

海拔 3,600m 以上の高地に永住する、いわゆる高地住民は約1,000万人と推定され、その4/5はアンデスに残りの大部分はチベットとその周辺に生活している<sup>53)</sup>。そして、それらの永住可能な最高居住地は海拔 5,200 ~ 5,300m である。一方、高地に生息する哺乳動物は、ヒマラヤの海拔 6,100m 地帯にウツの一種である Yak (*Bos grunniens*)、ヒツジの一種である Bharal (*Pseudois nayaur*) およびナキウサギの一種である Pika (*Ochotona*) などが生存しており<sup>54)</sup>、またアンデスの4,000m 以上の高地には llama, alpaca, Vicuña などの動物が生息している。特にこれらの高地生息動物は、人間より高地での生存の歴史が長く、この長い歴史の間に適応できなかったものは淘汰され、その結果、現存の動物は生理学的にも形態学的にも高地環境に完全に適応して形態を備えていると考えられる。その意

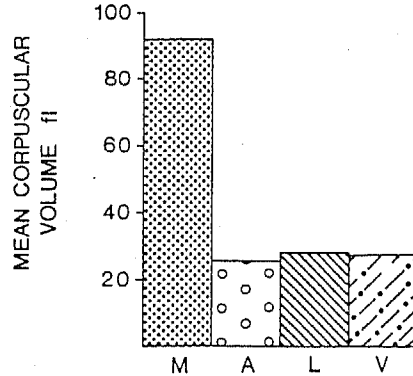


図9 赤血球の大きさ (MCV) の南米高地住民 (M) と完全高地適応動物の3種, alpaca (A), llama (L), Vicuña (V) の比較 (Heath ら<sup>54)</sup>より)

味から、これらの動物は“完全高地適応動物”とみなすことができる。

この完全高地適応動物と高地住民の間には血液性状の面から大きな違いがみられる。まず一番大きな特徴は赤血球の大きさである。図9は南米の高地人と、完全高地適応動物と考えられるアンデス高地に生息する alpaca, llama, Vicuña の平均赤血球の大きさ (MCV) を比較したものである。この図からも明らかなように南米高地人と比較して、高地適応動物の MCV は著しく小さい。しかし赤血球数は逆に適応動物の方が多く、また Ht は明らかに低い。すなわち、完全高地適応動物の血液は、赤血球を小型化することによって、Ht を増加させることなく赤血球数を増加させている。赤血球の小型化と赤血球数の増加は単位体積当たりの赤血球の表面積を増加させ、肺における O<sub>2</sub> のとり込みの面からも有利で、きわめて合理的な適応と考えられる。チベット高地には、3,700 万年も前から生存していたことが確認されているナキウサギの Pika (*Ochotona*) が生息しているが、この Pika も同様に赤血球の小型化を特徴としている<sup>14)55)</sup>。高地暴露による赤血球の大きさの変化についてはいくつかの報告があるが、報告者によって一定の傾向はみられずむしろそれほどの変化がみられないとする方が妥当のように思われる。したがって、ここでみられた完全高地適応動物の赤血球の小型化は生物の進化過程に獲得された、それぞれの種 (Species) 固有の形質であり、その形質が結果的に高々度における生存を可能にしているものと思われる。しかし、生物界には一般に変異

(Variation) がみられるので、赤血球が小型化するなどの完全高地適応動物と同様な傾向を備えた人程高地に対する適応能が大きいことは推測される。

次に興味ある問題は酸素解離曲線である。南米のモロココの高地住民は平地リマの住民の解離曲線（正常曲線）より右にシフトするとされている<sup>56)</sup>。これは動脈血—肺胞間での酸素抱合能は低下するが、動脈間の酸素分圧勾配を減少させて、組織レベルの酸素放出性が高まり、組織への酸素供給を容易にするとしている。同様な現象は高地滞在者にも認められ、高地順応のメカニズムの説明として一般に広く引用されている。ところが興味あることに、完全高地動物である llama や慢性的に高地に生息している野ネズミ類、およびチベット高地人のシェルパ (Sherpa) などは、先の南米高地人とは反対に、正常曲線より左にシフトする結果を示す<sup>54)57)</sup>。高地環境に対して、解離曲線がどちらにシフトした方が有利かについては数年来議論されてきたが、左にシフトする方が肺での酸素の結合を増し、また酸素解離曲線はより急峻になることから、組織では少ない酸素分圧の低下に対しても多くの酸素を遊離することとなり、生体にとっては合理的反応のように思える。

また南米高地人とチベット高地人の間には Hb 濃度にも大きな違いがみられる。3,600m の南米高地人の

Hb 濃度は男子と女子でそれぞれ  $16.5 \pm 0.2$ ,  $15.9 \pm 0.5$ g/100ml に対し、同じ高度に住むチベット高地人ではそれぞれ  $14.0 \pm 0.09$ ,  $12.1 \pm 0.1$ g/100ml で、チベット高地人の方が明らかに低い<sup>58)</sup>。チベット高地人の低い Hb 濃度は Ht や血液粘度も低いことが予想され、これは右心室負荷を軽減する方向に働く。したがって、チベット高地人の方が肺高血圧や右心室肥大の程度が南米高地人より低いことが予想される。このように同じ高地の間でも南米とチベットの間には種々の著しい相違がみられ、その原因として高地に移住してからの歴史の長さが重要と思われる。特にチベット高地人は南米高地人より生存の歴史が長く、この間に適応できなかった個体は淘汰され、現在では人類の中で最もよく高地に適応した集団と考えられる。

#### おわりに

以上、高地順応と赤血球について著者らの研究を中心に概説した。赤血球はあまりにも身近な問題でありその研究の歴史も古く、現在では新しい問題を含んでいないように思われがちである。しかし、ここで述べたように、赤血球を中心とした問題は多岐にわたっている。特に、赤血球が肺微小循環領域への影響は大きく、今後血液レオロジー面からの詳細な検討が重要な課題の1つと考えられる。

#### 文 献

- 1) Viault, M.F. : Sur la quantite d'oxygene contenue dans le sang des animaux des hauts plateaux de l'Amerique du. Sud Comp Rend Acad Sci, 118 : 294-298, 1891
- 2) Monge, C.C., Cazorla, A.T., Whittembury, G.M., Sakata, Y. and Rizo-Patron, C. : A description of the circulatory dynamics in the heart and lungs of people at sea level and at high altitude. by means of the dye dilution technique. Acta Physiol Lat Am, 5 : 198-210, 1955
- 3) Sime, F., Banchemo, N., Peñaloza, D., Gamboa, R., Cruz, J. and Marticorena, E. : Pulmonary hypertension in children born and living at high altitude. Am J Cardiol, 11 : 143-149, 1963
- 4) Peñaloza, D., Sime, F., Banchemo, N., Gamboa, R., Cruz, J. and Marticorena, E. : Pulmonary hypertension in healthy men born and living at high altitude. Am J Cardiol, 11 : 150-157, 1963
- 5) Hultgren, H.N., Kelly, J. and Miller, H. : Pulmonary circulation in acclimatized man at high altitude. J Appl Physiol, 20 : 233-238, 1965
- 6) Banchemo, N., Sime, F., Peñaloza, D., Cruz, J., Gamboa, R. and Marticorena, E. : Pulmonary pressure, cardiac output, and arterial oxygensaturation during exercist at high altitude and sea level. Circulation, 33 : 249-262, 1966
- 7) Hurtado, A., Herino, C. and Delgado, E. : Influence of anoxia on the hemopoietic activity. Arch Int Intern Med, 75 : 284-323, 1945
- 8) Bullard, R.W., Broumand, C. and Meyer, F.R. : Blood characteristics and volume in two



- rodents native to high altitude. J Appl Physiol, 21 : 994-998, 1966
- 9) Sawin, C.F. : Hematology of sea-level and high-altitude native Sonoran deer mice. Am J Physiol, 218 : 1701-1703, 1970
  - 10) Snyder, L.G. : 2, 3-diphosphoglycerate in high and Low-altitude populations of the deer mouse. Respir Physiol, 48 : 107-123, 1982
  - 11) 浜畑 学, 酒井秋男, 柳平坦徳, 米川正利, 本山十三生, 上田五雨 : 野生ヒメネズミ (*Apodemus argenteus*) の心臓の大きさ並びに血液性状の海拔高度および季節にともなう変化. 成長, 22 : 1-5, 1983
  - 12) Hock, R. J. : Physiological responses of deer mice to various native altitude. In : Weihe, W.H. (ed.), The physiological effects of high altitude. pp.59-72, Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1964
  - 13) Marshall, L.G. and Matthias, D.V. : Correlations between physiological parameters of blood and altitude in *Peromyscus maniculatus*. J Mammal, 52 : 449-450, 1971
  - 14) Sakai, A., Ueda, G., Yanagidaira, Y., Takeoka, M., Tang, G. and Zhang, Y. : Physiological characteristics of Pika, *Ochotona*, as high-altitude adapted animals. In : Ueda, G. (ed), High-altitude Medical Science, pp.99-107, Shinshu Univ., Matsumoto, 1988
  - 15) Rotta, A., Canepa, A., Hurtado, A., Vel'asquez, T. and Chavez, R. : Pulmonary circulation at sea level and at high altitude. J Appl Physiol, 9 : 328-336, 1956
  - 16) Prystowsky, H.A., Hellegers, G., Meschia, J., Huckabee, W. and Barron, D.H. : The blood volume of fetuses carried by ewes at high altitude. Q J Exp Physiol, 45 : 292-297, 1957
  - 17) Reynafarje, C. : Bone marrow studies in the newborn infant at high altitude. J Pediatr, 54 : 154-161, 1959
  - 18) Fryers, F.R. and Berlin, N.I. : Mean red cell life of rats exposed to reduced barometric pressure. Am J Physiol, 171 : 465-470, 1952
  - 19) Reynafarje, C. : Red cell life span in newborn at sea level and high altitude. Proc Soc Exp Biol Med, 100 : 256-258, 1959
  - 20) 加々美光安 : 高所環境における血液成分の変化, 特に順化限界高度における検討を中心として. 臨床血液, 16 : 685-708, 1975
  - 21) 万木良平 : 環境適応の生理衛生学. pp.73-113, 朝倉書店, 東京, 1987
  - 22) Mirand, E. A. and Prentice, T.C. : Presence of plasma erythropoietine in hypoxic rats with or without kidney and / or spleen. Proc Soc Exp Biol Med, 96 : 49-51, 1957
  - 23) Biber, T. : Ueber den Nachweis von Hämopoietin im menschlichen Blut bei Höhengaufenthalt. Helv Physiol Acta, 15 : 408-418, 1957
  - 24) Reynafarje, C., Ramos, J., Faura, J. and Villavicencio, D. : Humoral Control of erythropoietic activity in man during and after altitude. Proc Soc Exp Biol Med, 116 : 649-650, 1964
  - 25) 本山十三生 : 高所における多血症について. 成長, 7 : 12-19, 1968
  - 26) Swigart, R.H. : Polycythemia and right ventricular hypertrophy. Circ Res, 17 : 30-38, 1965
  - 27) Widimsky, J., Ost'adal, B. and Urbanov'a, D. : Intermittent high altitude hypoxia. Chest, 77 : 383-389, 1980
  - 28) Voelkel, N.F., McMurtry, I.F. and Reeves, J.T. : Chronic propranolol treatment blunts right ventricular hypertrophy in rats at high altitude. J Appl Physiol, 48 : 473-478, 1980
  - 29) 酒井秋男 : 高所環境下におられる右心室肥大の解明 : ヘマトクリットと右心室肥大の関係. 日本生理誌, 39 : 431-441, 1977
  - 30) Sakai, A., Ueda, G., Kobayashi, T., Kubo, K., Fukushima, M., Yoshimura, K., Shibamoto, T. and Kusama, S. : Effects of elevated-hematocrit levels on pulmonary circulation in conscious sheep. Jpn J Physiol, 34 : 871-882, 1984
  - 31) Kerwin, A. J. : Observation on the heart size of native living at high altitude. Am Heart

- J, 28 : 69-80, 1944
- 32) Arias-Stella, J. and Recavarren, S. : Right ventricular hypertrophy in native children living at high altitude. Am J Pathol, 41 : 55-64, 1962
  - 33) Recavarren, S. and Arias-Stella, J. : Topography of right ventricular hypertrophy in children native to high altitude. Am J Pathol, 41 : 467-475, 1962
  - 34) Recavarren, S. and Arias-Stella, J. : Right ventricular hypertrophy in people born and living at high altitude. Br Heart J, 26 : 806-812, 1964
  - 35) Hultgren, H.N. and Miller, H. : Right ventricular hypertrophy at high altitude. Ann NY Acad Sci, 127 : 627-631, 1965
  - 36) 酒井秋男 : 高山に生息するヒメネズミ (*Apodemus argenteus*) の右心室肥大. 動物学雑誌, 80 : 80-86, 1971
  - 37) Reeves, J.T. and Herget, J. : Experimental models of pulmonary hypertension. In : Weir, E.K. and Reeves, J.T. (eds.), Pulmonary hypertension, pp.361-391, Futura company, New York, 1984
  - 38) Voelkel, N.F., McDonnell, T., Chang, S., Westcott, J., Haynes, J. and Sakai, A. : Mechanisms of hypoxic vasoconstriction. In : Ueda, G., Kusama, S. and Voelkel, N.F. (eds.), High-altitude medical science, pp.13-28, Shinshu Univ., Matsumoto, 1988
  - 39) 酒井秋男, 久保恵嗣, 小林俊夫 : 赤血球増多と肺循環. 脈管学, 25 : 86-90, 1985
  - 40) Crowell, J.W., Ford, R.G. and Lewis, V.M. : Oxygen transport in hemorrhagic shock as a function of the hematocrit ratio. Am J Physiol, 196 : 1033-1038, 1959
  - 41) Smith, E.E. and Crowell, J.W. : Influence of hematocrit ratio on survival of unacclimatized dogs at simulated high altitude. Am J Physiol, 205 : 1172-1174, 1963
  - 42) 酒井秋男, 上田五雨, 小林俊夫 : ラットの低圧耐性獲得に対する間欠的低圧暴露の効果. 信州大学環境科学論集, 6 : 104-109, 1984
  - 43) Zink, R.A., Schaffert, W., Brendel, W., Messmer, K., Schmidt, E. and Brenett, P. : Hemodilution in high altitude mountain climbing : A method to prevent or treat frostbite, high altitude pulmonary edema, and retinal hemorrhage. Abstracts of Scientific Papers, Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, p.3, Chicago, 1978
  - 44) Kikuchi, Y., Arai, T. and Koyama, T. : Improved filtration method for red cell deformability measurement. Med Biol Eng Comput, 21 : 270-276, 1983
  - 45) Sakai, A., Ueda, G., Kobayashi, T., Kubo, K., Shibamoto, T., Kikuchi, Y. and Koyama, T. : Adaptive change of red cell deformability of rats with long-term exposure to high altitude and effects of administration of cinepazide. Jpn J Appl Physiol, 17 : 361-367, 1987
  - 46) Hughes, G.M. and Kikuchi, Y. : Effects of *in vivo* and *in vitro* changes in  $P_{O_2}$  on the deformability of red blood cells of rainbow trout (*Salmo gairdneri*). J Exp Biol, 111 : 253-257, 1984
  - 47) 飯島 悟, 重光貞彦, 久保武士, 岩崎寛和, 菊池佑二 : 妊婦ならびに胎児における血液レオロジー因子の解析. 産婦人科の実際, 38 : 1745-1749, 1989
  - 48) Barer, G.R., Bee, D. and Wach, R.A. : Contribution of polycythaemia to pulmonary hypertension in simulated high altitude in rats. J Physiol (Lond), 446 : 27-38, 1983
  - 49) Arias-Stella, J. and Saldaña, M. : The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitude. Circulation, 28 : 915-925, 1963
  - 50) Saldaña, M. and Arias-Stella, J. : Studies on the structure of the pulmonary trunk. II. The evolution of the elastic configuration of the pulmonary trunk in people native to high altitude. Circulation, 27 : 1094-1100, 1963
  - 51) Saldaña, M. and Arias-Stella, J. : Studies on the structure of the pulmonary trunk. III. The thickness of the media of the pulmonary trunk and ascending aorta in high altitude natives. Circulation, 27 : 1101-1104, 1963

- 52) Naeye, R.L. : Children at high altitude : Pulmonary and renal abnormalities. *Circ Res*, 16 : 33-38, 1965
- 53) 佐藤方彦 : 気圧環境. 菊池安行, 坂本 弘, 田中正敏, 吉田敬一共著, 生理人類学入門, pp.177-225, 南江堂, 東京, 1981
- 54) Heath, D. and Williams, D.R. (eds.) : Man at high altitude, pp.13-66, Churchill Livingstone, New York, 1981
- 55) 酒井秋男・上田五雨・小林俊夫 : 動物の高地への順応. *日本胸部臨床*, 47 : 647-654, 1988
- 56) Hurtado, A. : Animals in high altitude : Resident man. In : Dill, D.B. (ed.), *Handbook of Physiology*, sect. 4, pp.843-860, American Physiological Society, Washington D.C., 1964
- 57) Snyder, L.R.G. : Low  $P_{50}$  in deer mice native to high altitude. *J Appl Physiol*, 58 : 193-199, 1985
- 58) Hackett, P.H. : Ventilation in human, populations native to high altitude. In : West, J.B. and Lahiri, S. (eds.), *High altitude and man*, pp.179-191, American Physiological Society, Maryland, 1984

(2. 1. 12 受稿)