

[原著論文]

低酸素環境下における体内水分分布と血圧について

山下 陽平¹⁾, 安藤 創一²⁾, 飛奈 卓郎²⁾, 田中 宏暁²⁾, 清永 明²⁾

Body water distribution and blood pressure in Hypoxia

Yohei YAMASHITA¹⁾, Soichi ANDO²⁾, Takuro TOBINA²⁾,
Hiroaki TANAKA²⁾, Akira KIYONAGA²⁾

Abstract

Introduction : Oxygen concentration was gradually changed using the normal pressure low oxygen room (chamber), the body moisture dynamic state and the circulation response were investigated, and it aimed at clarifying the physiological response in an individual. Method: Candidates were 18 healthy youth men (height 170.4 ± 5.1 cm; weight 66.0 ± 7.3 kg; age 22 ± 2 age; VO_{2max} 47.4 ± 4.33 ml/kg/min). ICW according [a measurement item] to part another multi-cycle bioelectricity impedance spectroscopy (segmental bioelectrical impedance analysis; S-BIS), It was considered as the heart-rate-variability analysis using an ECW, TW, upper arm blood-pressure (SBP, DBP), cardiac beats rate (HR), percutaneous oxygen saturation (SpO₂), and power lab. It was considered as the upper limbs, the leg, right side of the body, left side of the body, the thigh, and the lower thigh, and S-BIS estimated the amount of body moisture (intracellular fluid; ICW, extracellular fluid; ECW, the total amount of moisture; TW). Moreover, SpO₂ was measured using the pulse oximeter. Low oxygen environment was carried out for [every % ten steps, and one step] 10 minutes. [from 20.93% to 12%] All measurement was carried out in the state of the dorsal position. Result : In all the subjects, SpO₂ decreased with the fall of oxygen concentration, and it observed negative correlation in ICW/TW of the leg ($p < 0.05$). Discussion: By this research, for measurement by a dorsal position, since a renin angiotensin aldosterone system was not stimulated without the amount of renal blood flows falling, it is possible that change of body moisture was not seen. However, it turned out that ICW increases along with the fall of SBP and ECW decreases. It has been reported that ECW by BIA reflects plasma volume and intercellular substance liquid (Steven et al.1996).

KEY WORDS : Hypoxia, ACE, S-BIS,

1. 緒 言

高地トレーニングに代表される低酸素環境を利用した、持久力向上のためのトレーニングが行われている¹⁾²⁾³⁾。また低酸素室に一定期間居住することによって、

無酸素性作業能力が向上するなどの報告がされている。高度2,000 ~2,500 mに相当する酸素濃度 (16.4~15.3%) 環境下に、2日間滞在することでエリスロポエチン (EPO) が上昇することが報告がされている⁴⁾。しかし低酸素トレーニングや居住の条件 (時間

1) 九州共立大学スポーツ学部スポーツ学科
2) 福岡大学スポーツ科学部

1) Kyushu Kyoritsu University
2) Fukuoka University

と酸素濃度)と生理的な適応との関係性には確固たるデータが示されていない。2000年にHinojosaらが異なる酸素濃度での血清EPOの変化を検討した結果、高度2,100 m以下の酸素濃度ではEPO分泌の亢進が制限されると報告している。赤血球を増加させるためにも、少なくとも高度2,100 m以上の設定が必要と考えられる。

一方で低酸素環境下では、浮腫やチアノーゼ等の適応不全を引き起こすことがあり、重篤な場合には高地肺水腫(HAPE)や高地脳水腫(HACE)を引き起こし、死亡する例も報告されているが、それらのメカニズムは明らかとなっていない。濃度設定においてもHinojosaらが報告した2,100 mに相当する酸素濃度の研究が多いが、体調不調を訴える者も存在しており、生体反応には個体差があると考えられる。

高山病は、登山家や高地を訪れたものだけが罹る病気ではなく、現在では交通手段として飛行機等が普及し、高地を訪れる機会が増加している。高山病は1800 m程度で発症する例も報告されており、富士山の5合目で標高2300 mあるため、富士登山でも危険性がある。しかし日本では、医学部の教育項目に高山病が含まれていないため、スイスやペルー等に旅行に訪れた観光客のほとんどが、高山病の基礎知識や予防対策を行っていないために、命を落とす例も報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

HAPEやHACE以外にも高地による酸素不足が原因と思われる疾患が報告されている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。高山病の治療薬や予防薬として用いられるのがアセタゾラミド(ダイアモックス)という薬で、これは脳の血管を拡張し酸素不足を改善するとともに、呼吸中枢を刺激し全身の低酸素状態を改善する働きがある。これらのことから低酸素状態で血流量を保持することができれば、高山病を防ぐことができるのではないだろうか。

血圧保持にはレニン-アンジオテンシン系があり、主に肝臓や脂肪細胞に存在するアンジオテンシノーゼンをレニンという酵素がアンジオテンシン I (Ang I) に変換する。Ang I は主に肺に存在するACEによってアンジオテンシン II へと変換される。Ang II は、血管を収縮するとともに、副腎皮質にある受容体に結合すると、副腎皮質からのアルドステロンの合成・分泌が促進される。このアルドステロンの働きによって、腎集合管での水分やナトリウムの再吸収を促進し、体液量が増加する事により、昇圧作用をもたらす。

血圧に関する遺伝子の一つであるACE遺伝子多型

(gene polymorphism) は、ある一定以上の割合で2種類の対立遺伝子 (allele) を持つ。ACE遺伝子は17番染色体長腕(17q23)に位置し、26のexon (DNAから蛋白に翻訳される部分)と25のintron (翻訳されない部分)を含む。対立遺伝子の種類の組み合わせによって遺伝子型が決定される。1990年にRigatらがACE遺伝子の16番目のintronに287 bpのDNAフラグメントを含むinsertion allele (I) と、deletion allele (D) があり、これらによってI/I、I/D、D/Dの3つの遺伝子型に分類されると報告した¹²⁾。

低酸素環境下における個体差について1998年にMontgomeryらがイギリスの登山家33名を対象に7000 m峰以上の、酸素補助なしの登頂者は、アンジオテンシン I 変換酵素(ACE)遺伝子多型のI/I型が多く、D/D型はいないことを報告している。また、D/Dの遺伝子を持つ人の特徴として血清ACE活性がI/Iの遺伝子を持つ人よりも高いことがわかっている¹³⁾。

また、1995年にNicholasらが低酸素環境下では、ACEの活性が低下することを報告している¹⁴⁾。ACE活性が低下すると、Ang IIが減少することから、高地浮腫や高地肺水腫などの問題は、ACE活性が低下し、アルドステロンを介する水分の代謝不全が関与することが考えられる。ACE活性が高い状態で血圧を正常に保っていたD/D型は、高地で酸素濃度が低くなり活性が低くなると高地登頂が難しくなることが示唆される。しかしながらI/I型は、ACE活性が低く元々ACEに依存せずに血圧を保持している可能性がある。I/I型は血管収縮依存でなく、血液量依存で血圧を正常に保っているかも知れない。

そこで本研究では、常圧低酸素室(チャンバー)を用いて酸素濃度を段階的に変化させ、体水分動態や循環応答を調査し、個々人における生理的な応答を明らかとすることを目的とした。

これまでに体水分(細胞内液:ICW, 細胞外液:ECW, 総水分量:TW)の分布を、段階的に酸素濃度(O₂)を変化させ生理的な変化を追った研究や、遺伝子多型の個人差を追った研究はされていない。これらの問題を明らかにすることは、登山や高地トレーニングなどの低酸素環境による危険性を予見し、回避することにつながると考えられる。

2. 方法

対象者は健康若年男性18名(身長170.4 ± 5.1 cm; 体重66.0 ± 7.3 kg;年齢22 ± 2歳; VO_{2max} 47.4 ±

4.33 ml/kg/min)であった。測定項目は、部位別多周波生体電気インピーダンス分光法 (segmental bioelectrical impedance analysis;S-BIS) によるICW, ECW, TW, 上腕血圧 (SBP,DBP,平均血圧,脈圧), 心拍数 (HR), 経皮的酸素飽和度 (SpO₂), 心拍変動解析による自律神経測定 (VLF,LF,HF, total power) とした。

実験1では、早朝空腹時にチャンバーにて酸素濃度を段階的に1%ずつ変化させ (20.93%, 20.0%, 19.0%, 18.0%, 17.0%, 16.0%, 15.0%, 14.0%, 13.0%, 12.0%, 20.93%) S-BISにて、上肢, 下肢, 右半身, 左半身, 大腿, 下腿のICW, ECW, TWを測定する。

3. 測定方法

S-BIS

S-BISは、組織の生物学的特性による電気伝導性の差異を利用して、身体構成を予測する方法である。除脂肪組織は水分を多く含み電気伝導生が高く、脂肪組織では伝導性が低い特性から区別することができる。低周波から高周波の異なる周波数を生体内へ流すことで、細胞膜を通過する周波数とされる高周波からTWを推定し、細胞膜を通過できない低周波からECWを推定する。生体電気インピーダンス法 (BIA) では体肢遠位部の体液変動に影響を受け、運動前後や食事前後など測定条件の違いによる測定誤差¹⁵⁾ や体液分布や筋量分布による測定誤差¹⁶⁾ が生じることが知られているが、S-BIAでは体液変動の影響をより少なくすることが報告されている¹⁷⁾。

各部位の区間インピーダンス値は2.5 - 350 kHzの範囲で対数分布上に位置する140周波数の電気抵抗値が得られるS-BIS (ML-30, Sekisui Medical, Tokyo, Japan) を用いて測定した (Yamada et al.2009.)。電極は心電図用ディスプレイ電極 (Red Dot2330, 3M製) を用いた。測定はチャンバーで行い、被験者は1分間の立位後、仰臥位にて下肢を30度程度開いて上下肢をまっすぐ伸ばした状態で、10分間の安静を摂った。これは体勢による体液変化の影響を避けるために行った。測定は早朝空腹時に行った。電極配置はArm-to-arm modelとLeg-to-leg model (Yamada et al.2009.) を使用し行った。Arm-to-arm modelの電流印加電極は左右中手骨背部に貼付し、検出電極は左右尺骨茎突点と肘骨撓骨茎突点を結ぶ線上に貼付した。また、Leg-to-leg model電流印加電極は中足骨背部に

貼付し、検出電極は足内果点と外果点を結ぶ線上に貼付した。

得られたECW成分の抵抗値 (R_{ECW}) とTW成分の抵抗値 (R_{TW}) はCole-Coleモデルに適合させ計算を行った (Yamada et al.2010, Schneditz 1988.)。

ICW成分の抵抗値 (R_{ICW}) は $1 / [(1/R_{TW}) - (1/R_{ECW})]$ として計算された。上肢下肢のICWとECWは以下の推定式を用いて計算された。ECWの固有抵抗率 ($\rho_{ECW} = 47 \Omega \text{cm}$), ECWの固有抵抗率 ($\rho_{ICW} = 273.9 \Omega \text{cm}$) とし計算した。

$$ICW = \rho_{ICW} \times L^2 / R_{ECW}$$

$$ECW = \rho_{ECW} \times L^2 / R_{ICW}$$

Lは電極の長さである。上肢は両腕を広げた状態で左右中手骨背部に貼付した電極間の距離を計測した。下肢においては仰臥位の状態で右大転子から右足内果点と外果点を結ぶ点に貼付した電極までの距離を計測し2倍した。

自律神経

自律神経解析はパワーラボ (ML785 powerlab / 8sp,A/D instruments Japan,Tokyo,Japan) を用い、4分間測定した。

心拍動の微細な変化を波形分析しHRV, 超低周領域 (VLF ; Very Low Frequency DC-0.04 Hz), 低周領域 (LF ; Low Frequency 0.04~0.15 Hz) 高周波領域 (HF ; High Frequency 0.15-0.4 Hz) total powerの測定を行った。

VLFは交感神経活動の中でも体温調節系, 血管運動, ホルモン等, 多様な心肺機能に関連する。LFは交感神経の指標として用いられ, 精神的ストレスに関連し, HFは副交感神経の中でも呼吸活動に関与し, 呼吸周期や心拍数に関連する。

HF成分振幅は呼吸数の増加や1回換気量の減少によって低下するため, メトロノームによる呼吸数の調整を行った。メトロノームの影響自体は心臓迷走神経活動に影響を与えない。また, 立位によってHF成分の振幅が減少することが知られているため, 測定は全て仰臥位にて行った。

血圧

SBP, DBPは自動血圧型 (OMRONデジタル自動血圧計ファジィ HEM-705IT) を用いて左上腕にて測定を行った。

血圧は心拍出量または末梢血管抵抗が大きくなるほど高くなり, その関係性は平均血圧 = 心拍出量 × 末

梢血管抵抗で表すことができる。循環指標はSBP, DBP, 平均血圧, 脈圧, DP (double product) とした。

心拍出量は中心静脈圧と心筋収縮力によって決定される。血液の約70%は静脈に分布しており、血流量が変動するのは主に静脈に分布する血液量である。細静脈壁の緊張度は交感神経によって調節されるため、体内に過剰な水分が貯蓄し血液量が増加し、または交感神経が亢進すると心拍出量が増加し血圧が上昇する。

末梢血管抵抗は毛細血管の直上流の動脈である細動脈壁の緊張によって、血液の流れに対する抵抗を生む。細動脈壁の緊張度も交感神経に支配されていて、交感神経が亢進すると末梢血管抵抗は増加し、血圧は上昇する。交感神経の緊張度が低下すると末梢血管抵抗は減少し、血圧は下降する。

DPIは心筋の酸素需要量の指標であり、いわば心筋負担度を表している。

平均血圧, 脈圧およびDPは以下の式で求めた。

$$\text{平均血圧} = (\text{SBP} - \text{DBP}) / 3 + \text{DBP}$$

$$\text{脈圧 (PP)} = \text{SBP} - \text{DBP}$$

$$\text{DP} = \text{SBP} \times \text{HR}$$

血圧測定は各酸素濃度で2回実施し、SBP, DBPともに2度の測定で5 mmHg以上の違いがある場合は再度実施した。

SpO₂

経皮的酸素飽和度 (SpO₂) はパルスオキシメーターを用い、左人差し指に装着し測定を行った。

パルスオキシメーターは、赤色・赤外の2種類の光を利用して、血液中のヘモグロビンうち酸素と結びついているヘモグロビンの割合を測定することができる。

血液は液体成分の血漿は薄黄色であり、血漿の中に無数の赤血球が浮かんでいるため、赤く見える。これはヘモグロビンという色素の色で、ヘモグロビンは酸素と結びつくとき鮮やかな赤色になる。

酸素と結びついたヘモグロビン (HbO₂) は、赤色の吸光度が低く、酸素を離れたヘモグロビン (Hb) は光を吸収するため黒色となる。赤色を血液に当てると、HbO₂は多くの光が指を通り抜け、センサーが受け取る光の量が多くなり、赤外光はHbO₂とHbのどちらも血液を通り抜けるため、センサーが受け取る赤色/赤色外の比率から酸素飽和度を測定している。

SpO₂は以下の式で求めている。

$$\text{SpO}_2 = \text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}) \times 100$$

測定は自律神経測定後に仰臥位にて安静状態で左中

指にプローブを装着し実施した。

チャンバー

低酸素環境は気圧を変化させ高地と同じ環境をつくる (低圧低酸素環境) と酸素濃度を変化させ低酸素環境を作り出す (常圧低酸素環境;チャンバー) があり、本研究は、後者を使用した。

チャンバー (富士医科産業社製) は、温度15-35℃湿度20-90%、酸素濃度20.9-11.0%に設定ができる。窒素発生器により産生された窒素をチャンバー内に給気し、酸素濃度を低下させる。

チャンバーでは、酸素濃度を1%低下させるのに10分程度要した。検者はチャンバー内酸素濃度が低下したのをモニターで確認後、速やかにチャンバー内に入室した。チャンバー内から酸素濃度の安定をモニターにて確認後、全ての測定を行った。

測定室温は22℃、湿度55%に統一し、酸素濃度が安定するまでの間、被験者は毛布をかぶり体温が奪われないようにした。

全ての測定は仰臥位の状態で行った。

4. 結果

全ての対象者において酸素濃度の低下に伴って下肢のICW/TWに負の相関を認め (図1), SpO₂が減少した (p < 0.05)。

また、酸素濃度低下に対する体水分変化では、上肢、下肢、右半身、左半身、大腿、下腿のICW, ECW, TWに酸素濃度の低下に伴う変化を認めなかった。

SBPの低下につれてICWが負の傾向を示し、ECWは正の傾向が見られたが統計的に有意差を認めなかった。また、酸素濃度20.93%から12%の変化量で見ると、SBP変化量 (ΔSBP) と下肢ECW変化量 (Δ下肢ECW) に正の相関を認め (p < 0.05) (図1-1), ΔSBPとΔ上肢ECW + Δ下肢ECW (全身ΔECW) に同様の傾向を認めた (p < 0.1) (図1-2)。

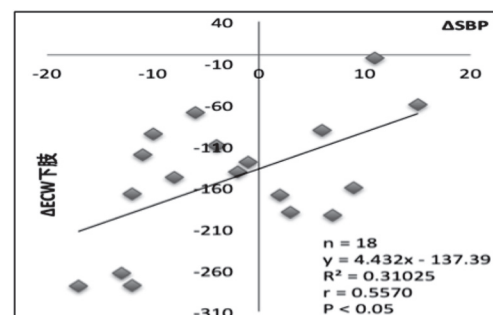


図1-1 Δ下肢ECWとΔSBPの関係

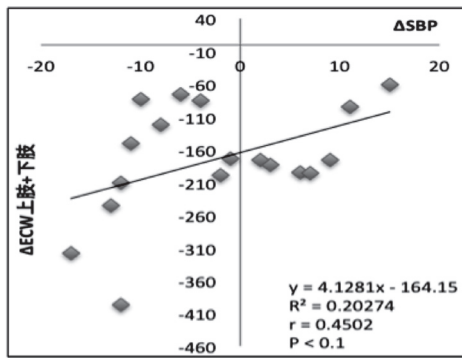


図1-2 Δ全身ECWとΔSBPの関係

群分け

血圧の変化を個人で見ると、酸素濃度の低下に伴い血圧が増加・維持する者（増加群, $n = 6$ ）、減少する者（減少群, $n = 12$ ）の2群を認めた（SBP, DBP, HR, $p < 0.05$ ）。これらの群は、回帰線の傾きから増加群と減少群に分け、各群の形態並びに生理特性を表1に示した。

またこれらは、酸素濃度低下に対するSBP変化の回帰直線の傾きから増加群と減少群に群分けを行った（図2）。

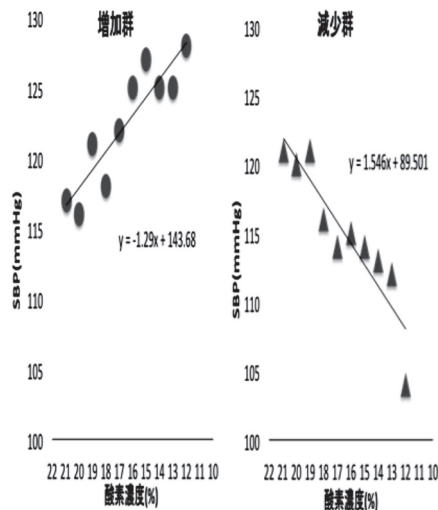


図2 増加群と減少群の主な例

群間比較

増加群と減少群の群間比較を行った結果、酸素濃度20.93%の段階で SpO_2 とLFに有意な差が見られた（ $p < 0.05$ ）。SBPでは酸素濃度14%, 12%時に有意な差となり（ $p < 0.01$ ）、脈圧では酸素濃度14%時（ $p < 0.05$ ）、平均血圧、DPでは酸素濃度13%時に統計的に有意な差となった（ $p < 0.05$ ）。

各群の体水分量は上肢ICW, ECW, 下肢ECWに差

が見られなかった。しかし下肢ICWの酸素濃度の低下に対する変化に差が見られた。

次に、両群の酸素濃度に伴う変化を比較すると循環系ではSBP, DBP, 脈圧, 平均血圧に増加群と減少群に差が見られたが（ $p < 0.05$ ）、DP, HRに酸素濃度の低下に伴う変化に差が見られなかった。

体水分の比較では、下肢ICWにて両群に差が見られた（ $p < 0.05$ ）。

5. 考察

本研究では、全ての対象者で低酸素暴露によって交感神経興奮、HRは増加し SpO_2 は減少した。低酸素暴露は組織への酸素供給が制限されるため、身体への負担が増加する。低酸素状態では心臓の駆出率や心拍出量が低下するが、HR上昇や末梢血管抵抗の増加によりSBPは維持または増加する報告が多くされている²²⁾。しかし本研究では血圧・循環動態が大きくことなる2種類の対象者が存在することを示した。

低酸素暴露による負荷は交感神経副腎系、視床下部-下垂体-副腎皮質系などのカテコールアミンの亢進といったストレス系内分泌応答を誘発することが報告されている²²⁾。また低酸素環境暴露によってノルアドレナリンが増加することが報告されており、ノルアドレナリンによる末梢細動脈血管系の収縮によるSBP増加が考えられる²²⁾。本研究では血圧増加群と減少群で、DBPは増加群が酸素濃度20.93%時には減少群よりも低値なのにもかかわらず、酸素濃度16%以降は高値を示した。

またSBP, DBP, 平均血圧, 脈圧, DPともに18%以降増加群と減少群の2群に変化が見られる。酸素濃度17%は高度1800m程度に値するため高山病の報告とも一致し、酸素濃度17%以降から何らかの循環器応答に変化をもたらし、適応不全を起こしている可能性が示唆される。

低酸素暴露による循環応答の調査は、睡眠時無呼吸症候群（OSA）の患者の血圧が高いことから、間欠式低酸素暴露と循環応答について追求され始めた。交感神経とレニン放出には密接な関連があり²³⁾、OSA患者は交感神経活性が高いことが報告されている²⁴⁾。またAng IIは血管収縮応答を増加させ²⁵⁾、OSA患者は血中Ang II濃度が高い²⁶⁾ことからOSAは高血圧をもたらす²⁷⁾²⁸⁾。低酸素暴露によって血圧が増加する報告が多い²⁹⁾。しかしSASなどの患者は肥満であることが多く、レニン量が健常者とは異なるため、更な

表1. 対象者特性

項目	全員 (n = 18)	増加群 (n = 6)	減少群 (n = 12)	p
身長(cm)	170.38±5.11	170.42±3.58	170.63±5.37	ns
体重(kg)	66.00±7.27	65.83±6.49	65.42±7.19	ns
%Fat(%)	18.75±0.05	18.00±0.04	19.20±0.05	ns
SBP(mmHg)	122.9±8.82	120.7±11.12	123.2±6.60	ns
DBP(mmHg)	71.31±6.59	68.17±7.27	71.58±6.16	ns
HR(bpm)	60.31±11.66	58.00±10.31	59.83±12.10	ns
VO _{2max} (ml/kg/min)	49.22±3.26	50.42±4.17	48.50±2.29	ns

る追求が必要である。

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RA) 系は血圧と水分の維持を担う身体のシステムである。RA系で作用するアンジオテンシンI変換酵素 (ACE) は低酸素状態で活性が低下するため、血管収縮物質の産生も低下すると考えられる。低酸素がRA系に与える影響の差が、高地適応の個人差として現れるのかも知れない。

高地での浮腫の問題は低酸素環境によりACE活性が低下し、Ang IIが減少するので、アルドステロンを介する水分の代謝不全が関与していると考えたが有意な変化はなかった。これは、測定を全て仰臥位で行ったために、腎臓への血流量低下が見られず、RA系を刺激しなかったことが考えられる。RA系の血圧調整は、立位や運動など腎臓への血流量が低下することにより、刺激されレニンを分泌する。しかし本研究では仰臥位での測定のため、腎血流量が低下せずにRA系を刺激しなかったために体水分の変化が見られなかったことが考えられる。

本研究では Δ SBPと Δ 下肢ECWに正の相関を認め、 Δ SBPと Δ 全身ECWに同様の傾向を認めた。BIAによるECWは血漿量および細胞間質液を反映していると報告している (Steven et al.1996)。BIAによるECWは15%が間質液で5%が血漿と述べられていることから、血管内液量を反映している可能性がある。

平均血圧は心拍出量と末梢血管抵抗の積で求めることができる。また、心拍出量はHRと一回拍出量の積で求めることができる。S-BISのECWは一回拍出量に相当することが考えられる。血管内液量が減少したために、末梢血管抵抗が上昇しても、一回拍出量が減少したために血圧が減少した結果と考えられる。

また本研究では、酸素濃度の低下に対して、体水分の変化は見られなかった。高山病の症状で最も顕著なものとしてむくみ知られている。むくみとはECW

が増加した状態のことであるが、本研究では、酸素濃度の低下に伴いECWが減少し、むくみと見られる症例には至らなかった。

本研究では実際の高地と同じ条件である低圧低酸素環境でなく、常圧低酸素環境であった。それらの影響も考えられるが多くの報告でも、これらの違いは少なく、同等の結果を示している¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。

しかし高山病の症例であるむくみが、気圧の問題で起こる症例であるならば、常圧低酸素室はむくみの問題がなく、低酸素居住や低酸素トレーニングが行える施設であることが示唆された。しかし、本研究では安静状態での測定であり実際に登山等では運動負荷が伴う。それらについては今後検討が必要である。

6. 総括

本研究ではACE D/D型が少なく、ACEタイプでの比較を行うことができなかった。ACE遺伝子I/D多型を判定するためにDNAサンプル網羅的に100サンプルPCRを行った。100サンプル中D/D型は13名 (m = 6, f = 7) 存在し、男性6名にアポイントメントを行った。その内3名が本研究に協力してもらえたことになったが、今回のデータには入っていないため、今後例数を増やし更なる検討を行う必要がある。

しかし最近の報告で高山病とACE遺伝子多型は関係がないことが報告された。しかし低酸素暴露によるSBP応答やECWの変化にACE遺伝子多型によって差が見られるかも知れないため、今後検討が必要である。

また低酸素環境での負荷試験を実施予定で、増加群と減少群の境目となった酸素濃度17%で漸増負荷試験を行い、アルドステロンや血漿レニン活性など血液の反応性を検討する。また、酸素濃度を段階的に1%ずつ低下させ、LT強度での血液の反応性を検討する必要がある。

これらの血液の反応性とACE遺伝子多型での違いを見いだす必要がある。

Received date 2012年7月24日

7. 引用文献

- 1) Hendriksen IJ and Meeuwse T: The effect of intermittent training in hypobaric hypoxia on sea-level exercise: cross-over study in humans. *European Journal of Applied Physiology*, 88 (4-5), 396-403, 2003.
- 2) Dufour SP, Ponsot E, Zoll J, Doutreleau S, Lonsdorfer-Wolf E, Geny B, Lampert E, Flück M, Hoppeler H, Billat V, Mettauer B, Richard R and Lonsdorfer J: Exercise training in normobaric hypoxia in endurance runners. I. Improvement in aerobic performance capacity. *Journal of Applied Physiology*, 100 (4), 1238-1248, 2006.
- 3) Roels B, Bentley DJ, Coste O, Mercier J, Millet GP: Effects of intermittent hypoxic training on cycling performance in well-trained athletes. *European Journal of Applied Physiology*, 101 (3), 359-368, 2007.
- 4) PELTONEN, JUHA E.; RANTAMÄKI, JARI; NIITTYMÄKI, SEPPÖ P. T.; SWEINS, KAI; VIITASALO, JUKKA T.; RUSKO, HEIKKI K. Effects of oxygen fraction in inspired air on rowing performance. April 1995 - Volume 27 - Issue 4
- 5) Harris MD, et al : High altitude medicine. *Am Fam Physician* 57 : 1907, 1998.
- 6) Krieger BP, et al : Altitude related pulmonary disorders. *Crit Care Clin* 15 : 265, 1999.
- 7) Zafren K, et al: High-altitude medicine. *Emerg Med Clin North Am* 15 : 191, 1997.
- 8) 篠塚ら: 21世紀の知っておきたい旅行医学: *Mebio* Vol.18 No.6 104-108.
- 9) Basnyat B, Cumbo T, Edelman R : Acute medical problems in 12 the Himalayas outside the setting of altitude sickness. *High Alt Med Biol* 1 (3) , 2000.
- 10) Basnyat B, Graham L, Lee SD, Lim Y : A language barrier abdominal pain, and double vision. *Lancet* 357 (; 9273) ;2022, 2001.
- 11) Basnyat B. Isolated facial and hypoglossal nerve palsies at high altitude. *High Alt Med Biol* 2 (2) , 2001.
- 12) Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels *J. Clin. Invest.*, 86, 1343-1346. 1990
- 13) H. E. Montgomery, R. Marshall, H. Hemingway, S. Myerson, P. Clarkson, C. Dollery, M. Hayward, D. E. Holliman, M. Jubb, M. World, E. L. Thomas, A. E. Brynes, N. Saeed, M. Barnard, J. D. Bell, K. Prasad, M. Rayson, P. J. Talmud & S. E. Humphries Human gene for physical performance *Nature* 393, 221-222 (21 May 1998)
- 14) N W Morrell, E N Atochina, K G Morris, S M Danilov, and K R Stenmark. Angiotensin converting enzyme expression is increased in small pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 1995 October; 96 (4) : 1823-1833.
- 15) 田中喜代次, 中塘二三生, 大河原一憲, 増尾善久, 生体電気インピーダンス (BI) 法の有用性と利用限界バイオメカニクス研究 5 (2) , 91-101, 2001
- 16) Noriko Ishiguro & Hiroaki Kanehisa & Masae Miyatani Yoshihisa Masuo & Tetsuo Fukunaga, A comparison of three bioelectrical impedance analyses for predicting lean body mass in a population with a large difference in muscularity *Eur J Appl Physiol* (2005) 94: 25-35
- 17) L. W. Organ, G. B. Bradham, D. T. Gore, and S. L. Lozier, Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique, *J Appl Physiol* July 1, 1994 77: (1) 98-112
- 18) Tomoko Nishiwaki, Kazutoshi Nakamura, Kimiko Ueno, Kunio Fujino and Masaharu Yamamoto "Health Characteristics of Elderly Japanese Requiring Care at Home" . *Tohoku J. Exp. Med.*, Vol. 205, 231-239 (2005)
- 19) 高原勇樹, 菊池和夫, 柄原裕・他: 低性および常圧性酸素環境下における酸素飽和度動態と高所身体適性の個人差に関する研究. *登山医学*, 2003, 23 (1) : 147-152.
- 20) 前川剛輝, 榎木泰介, 瀬屋光男: 低圧低酸素環境と常

圧低素環境下における安静時および運動中の呼吸循環応答の違い. 登山医学, 2005, 25 (1) :55-61.

- 21) Bymes WC, Mihevic PM, Freedson PS et al: Submaximal exercise quantified as percent of normoxic and hyperoxic maximum oxygen uptakes. *Med Sci Sports Exerc*, 1984, 16 (6) : 572-577.
- 22) 宮村実晴 編著;高所 運動生理学的基礎と応用 .第1版第1刷,有限会社ナツプ,pp.64-74,2000.
- 23) Kenthal E, Paul M, Ganten D, Taugner R. Morphology, physiology, and molecular biology of renin secretion. *Physiol Reviews*. 1990;70: 1067-1116.
- 24) Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772-776.
- 25) Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2000;89: 493- 498.
- 26) Moller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens*.2003;16:274 -280.
- 27) Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea. *Experim Physiol*. 2007;92:51- 65.
- 28) Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CT, Hanly PJ, Ahmed SB, Poulin MJ. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol*. 2009;587:3287-3299.
- 29) Glen E. Foster, Patrick J. Hanly, Sofia B. Ahmed, Andrew E. Beaudin, Vincent Pialoux, Marc J. Poulin. Intermittent Hypoxia Increases Arterial Blood Pressure in Humans Through a Renin-Angiotensin System-Dependent Mechanism. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152108