

低圧低酸素環境下における  
睡眠時生理的応答に関する研究

水 野 康

①

博士論文

低圧低酸素環境下における  
睡眠時生理的応答に関する研究

筑波大学大学院  
体育科学研究科  
(昭和62年度入学)

水野 康  
(875233)

指導教官  
浅野勝己 教授



## 目次

### 略号および記号

### 原著論文リスト

I. 緒言 .....	1
II. 先行研究 .....	4
1. 低圧低酸素の睡眠構築に及ぼす影響 .....	4
1) 常圧下における睡眠構築 .....	4
2) 低圧低酸素の脳波に及ぼす影響 .....	5
(1) 覚醒時 .....	5
(2) 睡眠構築 .....	6
2. 睡眠および低圧低酸素の心行動態に及ぼす影響 .....	10
1) 常圧下における睡眠時心行動態 .....	10
2) 低圧低酸素環境下における心行動態 .....	11
(1) 覚醒時 .....	11
(2) 睡眠時 .....	12
3. 睡眠および低圧低酸素の呼吸動態に及ぼす影響 .....	14
1) 常圧下における睡眠時呼吸動態 .....	14
(1) 睡眠時の呼吸特性 .....	15
(2) REM睡眠時における呼吸特性 .....	16
(3) 睡眠時における低酸素および高二酸化炭素換気応答 .....	18
2) 低圧低酸素環境下における呼吸動態 .....	19

3) 低圧低酸素環境下における睡眠時呼吸動態 .....	23
4) 周期性呼吸について .....	25

III. 研究目的 .....	32
-----------------	----

#### IV. 急性低圧低酸素環境下における

睡眠時生理的応答 (実験 1) .....	34
1. 目的 .....	34
2. 方法 .....	35
1) 被検者 .....	35
2) 実験手順 .....	35
3) 測定項目 .....	36
(1) 睡眠ポリグラフィ .....	36
(2) 心行動態および $SaO_2$ .....	38
i) HR、SV、および $\dot{Q}$ .....	38
ii) STI's .....	38
iii) $SaO_2$ .....	39
(3) 呼吸動態 .....	39
(4) 血球分析 .....	39
(5) 睡眠感 .....	40
4) 統計処理 .....	40
3. 結果 .....	41
1) 睡眠構築 .....	41
(1) 各睡眠変数の動態 .....	41
(2) 各睡眠stage出現率 .....	42



i) T I B に対する各睡眠stage出現率 .....	4 2
ii) T I B を 3 分割した場合の各睡眠stage出現率 .....	4 2
2) S a O <sub>2</sub> .....	4 3
3) 心行動態 .....	4 3
(1) H R、S V、および $\dot{Q}$ .....	4 3
i) H R .....	4 3
ii) S V .....	4 4
iii) $\dot{Q}$ .....	4 4
(2) S T I ' s .....	4 5
i) Q S 2 i .....	4 5
ii) P E P i .....	4 5
iii) L V E T i .....	4 6
iv) P E P / L V E T 比 .....	4 6
4) 睡眠stage別 S a O <sub>2</sub> 、H R、S V、および $\dot{Q}$ .....	4 6
(1) S a O <sub>2</sub> .....	4 6
(2) H R .....	4 7
(3) S V .....	4 7
(4) $\dot{Q}$ .....	4 7
5) 周期性呼吸 .....	4 8
(1) A & H index .....	4 8
i) 終夜当たりの A & H index .....	4 8
ii) T I B を 3 分割した場合の A & H index .....	4 9
(2) 各睡眠stageにおける P B 発現率 .....	4 9
i) 終夜当たりの各睡眠stageにおける P B 発現率 .....	5 0
ii) T I B を 3 分割した場合の各睡眠stageにおける P B 発現率 ...	5 0

6) 血液性状 .....	51
(1) H c t .....	51
(2) 赤血球数 .....	51
(3) 白血球数 .....	51
7) 睡眠感 .....	52
4. 考察 .....	53
1) 3,000m相当高度以下における睡眠構築および心行動態 .....	53
2) 4,000m相当高度における睡眠構築および心行動態 .....	55
3) 急性低圧低酸素環境下における睡眠時P Bの特性 .....	60
5. 小括 .....	63

## V. 富士山頂 (3, 776 m)

### 短期滞在時における睡眠時

#### 生理的応答 (実験2) .....

1. 目的 .....	66
2. 方法 .....	67
1) 被検者 .....	67
2) 実験手順 .....	67
3) 測定項目 .....	68
(1) 睡眠ポリグラフィ .....	68
(2) H R .....	69
(3) S a O <sub>2</sub> .....	69
(4) 呼吸動態 .....	69
(5) 睡眠感 .....	70
3. 結果 .....	70



1) 睡眠構築 .....	7 0
(1) 各睡眠変数の動態 .....	7 0
(2) 各睡眠stage出現率 .....	7 1
i) 就床時間に対する各睡眠stage出現率 .....	7 1
ii) 就床時間を3分割した場合の各睡眠stage出現率 .....	7 2
2) HR .....	7 3
3) 起床時における $S a O_2$ .....	7 3
4) 周期性呼吸 .....	7 4
(1) A & H index .....	7 4
i) 終夜当たりのA & H index .....	7 4
ii) 就床時間を3分割した場合のA & H index .....	7 4
(2) 各睡眠stageにおけるPB発現率 .....	7 5
i) 終夜当たりの各睡眠stageにおけるPB発現率 .....	7 5
ii) 就床時間を3分割した場合の各睡眠stageにおけるPB発現率 .....	7 6
5) 睡眠感 .....	7 7
4. 考察 .....	7 8
1) 富士山頂短期滞在時における睡眠構築 .....	7 8
2) 富士山頂短期滞在時における睡眠時PBの特性 .....	8 3
5. 小括 .....	8 6
VI. 総括 .....	8 9
1. 目的 .....	8 9
2. 実験1: 急性低圧低酸素環境下における睡眠時生理的応答 .....	9 0
1) 実験方法 .....	9 0
2) 結果および考察 .....	9 1

3. 実験2：富士山頂短期滞在時における睡眠時生理的応答 .....	9 2
1) 実験方法 .....	9 2
2) 結果および考察 .....	9 3
4. 結論 .....	9 4

謝 辞 .....	9 6
-----------	-----

図 表 .....	9 7
-----------	-----

文 献 .....	1 3 7
-----------	-------



## 略号および記号

A & H index	: apnea and hypopnea index, 睡眠中1時間あたりに発現した無呼吸および過小呼吸の回数
EMA	: early morning awakening, 覚醒してから離床までの時間
H c t	: hematocrit, ヘマトクリット
H C V R	: hypercapnic ventilatory response, 高二酸化炭素換気応答
H R	: heart rate, 心拍数
H V R	: hypoxic ventilatory response, 低酸素換気応答
L V E T	: left ventricular ejection time, 左室駆出時間
LVETi	: LVET index, Weisslerの式によるL V E Tの補正值
P a O <sub>2</sub>	: oxygen partial pressure of arterial blood, 動脈血酸素分圧
P a C O <sub>2</sub>	: carbon dioxide partial pressure of arterial blood, 動脈血二酸化炭素分圧
P B	: periodic breathing, 周期性呼吸
P E P	: pre-ejection period, 前駆出期
P E P i	: PEP index, Weisslerの式によるP E Pの補正值
PEP/LVET比	: the ratio of PEP to LVET, P E PとL V E Tの比
Q̇	: cardiac output, 心拍出量
Q S 2	: total electromechanical systole, 全電気的機械的収縮期
Q S 2 i	: QS2 index, Weisslerの式によるQ S 2の補正值
S a O <sub>2</sub>	: oxygen saturation of arterial blood, 動脈血酸素飽和度
S E I	: sleep efficiency index, 睡眠率: $T S T / T I B \times 100$
S O L	: sleep onset latency, 入眠潜時: 就床から入眠までの時間
S P T	: sleep period time, 睡眠時間: 入眠から最終覚醒までの時間

S T I ' s : systolic time intervals, 左室収縮時相  
S V : stroke volume, 一回拍出量  
T I B : time in bed, 全記録時間: 就床から起床までの時間  
T S T : total sleep time, 総睡眠時間: 睡眠時間 - 中途覚醒時間  
W A S O : wake after sleep onset, 中途覚醒時間: 睡眠時間中の覚醒  
時間の総和



## 原著論文リスト

本論文は以下の原著論文および掲載予定の原著論文に未発表の実験結果を加えてまとめられている。

### 原著論文

1. 水野 康、浅野勝己、奥平進之. : 低圧低酸素環境下の睡眠. 自律神経, 27 : 238-247, 1990.
2. 水野 康、浅野勝己、奥平進之. : 富士山頂短期滞在時の睡眠構築と呼吸動態. -予備的報告-. 自律神経, 28 : 476-481, 1991.

### 掲載予定の原著論文

1. Mizuno, K., K. Asano, and N. Okudaira. : Sleep and respiration under acute hypobaric hypoxia. Jpn. J. Physiol. Submitting.

## 1. 緒言

近年、交通手段の発達や山岳スポーツの普及、および登山用具の発達により高所登山をめざす者が増加している。海外の8,000m級の山頂に挑む登山隊も年間60隊を超えると報告され<sup>(26)</sup>、その目的もレクリエーションから純粹に山頂を征服しようとするものまで多岐にわたっている。このような高所活動の急増に伴い、高所障害の発生が数多く報告されており<sup>(49)</sup>、重篤な場合は生命の危険を伴うことも知られている。

高所障害の症状の一つに睡眠障害が報告されている<sup>(33)(60)(88)(103)(111)(117)</sup>。すなわち、高所における睡眠は平地に比して、深睡眠期およびREM (rapid eye movement) 睡眠期の減少と浅睡眠期および覚醒反応の増大が認められ、自覚的には主観的な睡眠感の悪化が報告されている<sup>(111)(117)</sup>。また高所のような低圧低酸素環境下における睡眠時には、無呼吸や過小呼吸が周期的に誘起される周期性呼吸 (periodic breathing; PB) の誘起されることが報告されており<sup>(9)(35)(74)(75)(100)(117)(136)(145)(150)(155)(157)</sup>、睡眠障害との関連性が示唆されている。

高所登山時には低圧、寒冷、低湿度、疲労および栄養や水分の摂取不良などの諸要因による影響もあるが、動物実験において、動脈血酸素飽和度 ( $SaO_2$ ) の低下が覚醒を誘起する大きな因子になることが報告され<sup>(59)(108)(109)(110)</sup>、高所における睡眠障害は主に低圧低酸素の影響によるものと考えられている<sup>(60)</sup>。また常圧下における睡眠時PBの一種である睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome) では、断続的な呼吸停止による  $SaO_2$  の低下が覚醒刺激となり、夜間睡眠が著しく阻害され、これが長期に及ぶと心血管系その他に障害を引き起こすことが問題とな



っている<sup>20)47)62)133)142)</sup>。これらのことは、睡眠時における低酸素刺激が、睡眠障害以外の各種の生理的および病理的变化を引き起こすことを示唆している。

毎分換気量は覚醒時に比し、睡眠時には減少することが知られている<sup>30)43)137)</sup>が、同様の反応が高所における睡眠時にも引き起こされることが認められている<sup>10)115)</sup>。この換気量の低下が、酸素解離曲線における酸素分圧低下に対する $SaO_2$ 低下が急峻である高所環境下では、組織への酸素供給を著しく低下させ、急性高山病発症の原因になることが指摘されている<sup>38)39)</sup>。

覚醒と睡眠は、主に概日(circadian)リズムに支配されており、睡眠時には体温、心拍出量および酸素摂取量の低下など代謝水準の低下が起こるとともに、成長ホルモンの分泌による同化作用などから身体の回復がなされるものと考えられている<sup>37)138)</sup>。またREM睡眠期には、学習や記憶の定着がなされるとする報告もある<sup>121)139)</sup>。これらのことは、高所における睡眠障害が生理的および心理的両機能の低減をもたらし、高所活動を困難にする危険性を示唆している。

低圧低酸素環境下における睡眠時生理応答に関する研究は、実際に高所に滞在して行ったもの<sup>38)60)103)117)157)</sup>、登山に関わる低圧低酸素以外の諸要因を取り除いた低圧シミュレーターを利用したもの<sup>9)10)38)39)111)</sup>、および低酸素ガスを吸入させて行うもの<sup>12)26)59)108)109)</sup>の3種類である。しかし、いずれも通常の大気吸入時とある特定の低酸素吸入ないしは高所環境への暴露時との比較であり、急性暴露時において高度と睡眠障害の誘起との関係を検討した研究はない。また、高所登山のような低圧低酸素環境に連続暴露された際の睡眠時生理応答の順応過程に関する研究は、呼吸動態については若干報告されている<sup>10)117)136)</sup>

が、睡眠内容も含んだ検討はほとんどされていない。

高山病の発症機序は、主に組織への酸素供給の低下によるものとされているが、睡眠時の呼吸動態に関する研究については比較的多く報告されている<sup>9)10)26)108)111)114)115)117)136)155)157)</sup>のに対し、心血行動態に関する研究は極めて少ない<sup>39)97)</sup>。したがって、低圧低酸素環境下における睡眠内容と心血行動態、およびPBの発現などの呼吸動態を包括的に把握し、低圧低酸素の程度とこれらの生理的応答との関連、さらにはその順応過程について解明することは、意義深いことと思われる。



## II. 先行研究

### 1. 低圧低酸素の睡眠構築に及ぼす影響

#### 1) 常圧下における睡眠構築

睡眠の定義について、新見と堀<sup>105)</sup>によれば、“人間や動物の内部的な必要から発生する覚醒可能な意識水準の一時的な低下現象”、とされている。脳波の測定が確立される以前は、この意識水準の低下を外界の刺激に対する反応性の低下の程度から定量化が試みられた。Freudの時代には眠っている被検者の耳もとで木の板をハンマーでたたき、目が醒める音の大きさにより眠りの深さを評価した<sup>139)</sup>。このハンマーは振り子のように紐に吊るされており、その振れ幅を変えることにより音の大きさを調節した。しかしこの方法では、一晩の眠りの深さの経時的变化を検討する上で、被検者が何度も起こされてしまう難点があった。

1929年のBerger<sup>7)</sup>による脳波の発見は、こうした方法上の障害を一気に取り払う画期的なものとなった。睡眠の深さを脳波の特異的な変化により定義づけることが可能であること、および被検者の睡眠を妨げることなく継続的な記録が可能であることから、睡眠研究は大きな発展を遂げた。さらにAserinskyとKleitman<sup>3)</sup>によるREM睡眠の発見を経て、脳波、眼球運動、および呼吸運動を同時記録した睡眠ポリグラフの開発から、1968年、RechtschaffenとKales<sup>13)</sup>によりStage W、Stage 1、Stage 2、Stage 3、Stage 4、およびStage REMの6段階の睡眠判定基準が確立された。Stage Wは覚醒状態であり、Stage 1、Stage 2、Stage 3、およ

びStage 4では数字の増加とともに深い睡眠となり、Stage REMでは急速眼球運動、抗重力筋の緊張低下、および自律神経系の不安定化などその他のstageと大きく異なる睡眠の状態を示す。またこの相違からStage REM以外はNREM (non-REM) 睡眠と呼ばれている。NREM睡眠とREM睡眠は睡眠中に交互に現れ、ヒトではその周期はおよそ90~120分であり、一晩に通常4~5回繰り返される<sup>146)</sup>。

## 2) 低圧低酸素の脳波に及ぼす影響

### (1) 覚醒時

ヒトが急性に高所(低圧低酸素)暴露された場合の一般的な精神症状として、倦怠感、眠気、および抑うつなどが知られている<sup>149)</sup>。この症状は高度1,500mあたりから認められ、4,500m以上では発現が不可避となり、高度上昇とともにより顕著になることが報告されている<sup>149)</sup>。このことから低圧低酸素環境下では、大脳皮質活性の低下が示唆され、覚醒中の脳波の分析から高所における大脳皮質活性水準に関する研究が数多く報告されている<sup>44)70)122)160)</sup>。

Selvamurthyら<sup>122)</sup>は低地人、順応した低地人、および高所原住民を用いて高度3,500m滞在時の安静覚醒時の脳波について検討している。測定項目は脳波の平均振幅(average amplitude)および $\alpha$ 波のindex( $\alpha$  index)であり、これら両指標の増大は大脳皮質活性の低下を意味する。低地人は暴露前と比較して滞在2日目にこれらの両指標とも有意に増大し、低二酸化炭素による交感神経系の抑制から大脳皮質活性の低下が示唆されたとしている。また1年以上高所に滞在している低地人および高



所原住民は、ともに高いaverage amplitudeと $\alpha$  indexを示し、これは大脳皮質下部構造の高所順応による副交感神経緊張の反映を示唆しているという。このような低酸素環境下における脳波の振幅の増大および周期の延長は、Kraaierら<sup>70)</sup>の低圧シミュレーターを用いた研究およびGurvitchとGinsburg<sup>44)</sup>の低酸素ガスを用いた研究においても確認されている。

Zhongyuanら<sup>160)</sup>は、低圧低酸素暴露中の脳波の動態と低酸素耐性および順応性について検討している。すなわち低圧シミュレーター内における5,000m～7,500m相当高度への急性暴露時に $\delta$ 波、 $\theta$ 波などの徐波が頻発した被検者は、頭痛、めまい、吐き気その他の高山病症状を示したとしている。この徐波の発現は、中枢神経機能の低下、ニューロンのdischargeの減少を示唆し、それに続く意識不明をもたらすとしている。また、実際のエベレスト登山時においても徐波の頻発した被検者には高山病症状が認められ、最終の到達高度は低かったという。これらのことから、急性低圧低酸素暴露時の脳波パターンを測定することにより、登山者の低酸素耐性が推定できる可能性のあることを示唆している。

## (2) 睡眠構築

低圧低酸素環境下における睡眠構築研究の先駆的なものは、Joernら<sup>60)</sup>およびNataniら<sup>103)</sup>の南極における研究である。南極のAmundsen-Scott基地は標高9,180feet(2,754m)であるが、気圧は485～525Torrと標高11,000feet(3,300m)に相当する。滞在1週間以内の急性暴露時にはStage 3およびStage 4の深睡眠期がほとんど消失し、また、滞在半年以上にわたる慢性暴露時にもStage 4およびStage REMの減少が認められ、彼らはこれを低酸素の影響であるとした。しかし南極では寒冷や孤独感



などその他の因子による影響も無視できない。

Reiteら<sup>117)</sup>は4,301mに滞在した際の睡眠構築を測定し、滞在第1夜に常圧下の睡眠に対してStage 3とStage 4の有意な減少、Stage WとStage 1の有意な増大、およびStage REMの減少傾向が認められたことを報告した。またこれは主観的な睡眠感の悪化が睡眠ポリグラフ上の変化以上に顕著であり、神経性不眠症と類似していた。

MillerとHorvath<sup>33)</sup>は低圧シミュレーターを用い、3,500m相当高度において睡眠をとらせたところ、Stage 1の有意な増大が認められたが、Stage 3および4の出現時間は常圧下とほぼ同等であり、総睡眠時間もほぼ同等であった。しかしながら、夜半から起床後に頭痛、吐き気などの各種高山病症状が認められ、低圧低酸素と徐波睡眠時における低換気の相乗効果がその原因であろうと指摘した。

Finneganら<sup>33)</sup>は4,115m～6,220mを登山中の睡眠構築を検討した。常圧下に比して、Stage 4およびStage REMがそれぞれ65%、39%の減少を示したが、被検者の健康状態に異常はなく、十分な高所順応と水分補給がこの原因であろうと考察した。

最近の研究では、被検者を低圧シミュレーター内に40日間連続暴露し、徐々に減圧してエベレスト登頂をシミュレートしたOperation Everest IIの報告<sup>111)</sup>がある。4,572mおよび7,620m相当高度において、Stage Wの増大、Stage REMの減少が認められた。また睡眠stage判定では検出されない1～2秒の覚醒反応の睡眠障害に及ぼす影響が示唆された。

低酸素ガス吸入による、低酸素のみの睡眠構築に及ぼす影響に関する先行研究を以下にまとめてみたい。

Pappenheimer<sup>108)</sup>は、ラットに10%の低酸素ガスを吸入させたところ、徐波睡眠の出現率が約半分に低下したことを報告した。Phillipsonら



110)、Jefferyら<sup>50)</sup>もそれぞれイヌおよびウシを用いて検討した。いずれも睡眠中、吸気酸素濃度を漸減していったところ、 $SaO_2$ の低下に伴い覚醒反応が引き起こされ、NREM睡眠時よりもREM睡眠時において $SaO_2$ の覚醒閾値が低いことが報告された。

Berthon-JonesとSullivan<sup>11)</sup>は、ヒトでは $SaO_2$ が70%まで低下しても覚醒反応が起こらないことを報告し、動物実験の結果との相違はヒトの低酸素に対する換気感受性が、Phillipsonら<sup>110)</sup>およびJefferyら<sup>50)</sup>の用いた動物の約5分の1と低いことから生じたものであろうとした。また、彼らは高二酸化炭素に対する覚醒反応についても検討し、女性では有意差は認められないが、男性ではNREM睡眠中、睡眠stageが深くなるとともに覚醒を引き起こす吸気二酸化炭素分圧が増大することを報告した<sup>12)</sup>。

Bowesら<sup>15)</sup>はイヌの頸動脈体の神経支配を除去したところ、NREM、REMの両睡眠時における $SaO_2$ の覚醒閾値が約20%低下し、低酸素性の覚醒反応における頸動脈体の重要性を示唆した。

Pappenheimer<sup>100)</sup>はラットに10.5%の低酸素ガスと0.05%の一酸化炭素を吸入させた場合の睡眠構築を検討した。どちらの場合もREM睡眠の消失およびNREM睡眠時の覚醒の増大が認められたが、低酸素ガス吸入時に認められた呼吸数と換気量の増大は一酸化炭素投与時には認められなかった。このことから低酸素性の覚醒反応は、頸動脈体からの呼吸反射よりも大動脈体からの循環反射が大きく関与することを示唆した。また、低酸素暴露時の睡眠時大脳皮質脳波の振幅を周波数解析したところ振幅の低下が認められた。このことから、低酸素性睡眠障害に特徴的な著しい主観的な睡眠感の原因として、睡眠stage判定からは検出されない脳波の低振幅化が示唆された。

以上、低圧低酸素の脳波に及ぼす影響を概観してきたが、先行研究の概要をまとめると次のようになる。すなわち、

(1) 覚醒時脳波では振幅の増大、および周期の延長が誘起される。

(2) 睡眠構築では深睡眠、REM睡眠の減少や覚醒反応の増大などの変化が誘起されるが、睡眠障害の程度と高度（低酸素の程度）との関係を検討した研究がない。



## 2. 睡眠および低圧低酸素の心行動態に及ぼす影響

### 1) 常圧下における睡眠時心行動態

睡眠中の心行動態を検討した初期の研究では、睡眠開始とともに心拍数 (HR) および血圧の低下が引き起こされ、Stage REMにおいてこの両者がきわめて不安定に変動することが報告されている<sup>128)</sup>。この機序に関してBaustとBohnert<sup>6)</sup> およびIwamuraら<sup>57)</sup> は、Stage REMでは眼球運動に伴う相動的な変化として副交感神経活動の低下が引き起こされ、一時的な心行動態の変動がもたらされることを指摘している。

Bristowら<sup>16)</sup> は覚醒時および睡眠時の血圧、HR、および心拍出量 ( $\dot{Q}$ ) を測定し、睡眠時の血圧、末梢血管抵抗、一定の血圧に対するHR、および動脈血酸素分圧 ( $P_{aO_2}$ ) の低下と動脈血二酸化炭素分圧 ( $P_{aCO_2}$ ) の増大を認めた。またMillar-Craigら<sup>35)</sup> は、血圧およびHRが夜間に低下し、朝になると増大するという概日リズムの存在を報告した。

MillerとHorvath<sup>37)</sup> は睡眠構築およびインピーダンス法による睡眠時のHR、一回拍出量 (SV)、 $\dot{Q}$ 、前駆出期 (PEP)、および左室駆出時間 (LVET) を検討した。SV、および $\dot{Q}$ は睡眠時間経過とともに減少し、逆にPEPは延長、LVETは変化しなかった。また睡眠stage別の心行動態ではStage REMにおいてSVおよび $\dot{Q}$ の低下、およびPEPの延長を認めた。代謝水準の指標である体温、酸素摂取量、 $\dot{Q}$ などは早朝に最低となり、徐波睡眠の発現頻度は睡眠3時間目あたりまでが最も高かった。徐波睡眠の出現率が代謝水準の比較的高い時期に高いことから、徐波睡眠が生理的な回復期である可能性を示唆した。

MillerとHelander<sup>90)</sup>はインピーダンス法を用いて48時間継続的に心血行動態を測定し、覚醒・睡眠の状態と概日リズムの両者が心血行動態に及ぼす影響について検討した。 $\dot{Q}$ は24時間周期のコサインカーブ状のリズムを示し、夕刻に最大値、睡眠中の早朝に最低値となった。断眠によりこの $\dot{Q}$ の低下は認められず、 $\dot{Q}$ は概日リズムおよび睡眠の両者の影響を受けることが明らかとなった。また心筋収縮性の指標であるHeather Indexが睡眠中に低下したことから、睡眠時におけるSV低減の機序として心筋収縮性の低下を示唆した。

## 2) 低圧低酸素環境下における心血行動態

### (1) 覚醒時

低酸素環境下における覚醒時心血行動態については、慢性暴露時にはSVおよび $\dot{Q}$ の減少が報告されており<sup>45) 50) 102)</sup>、SV低下の機序として静脈還流量、血液量、および心筋収縮性などの低下、および末梢血管抵抗や血液粘性の増大などが指摘されている。

これに対し、急性暴露時にはHRが増加すること以外は一致した見解が得られておらず、SVおよび $\dot{Q}$ については様々な報告がされている<sup>67) 84) 97) 131)</sup>。この結果の相違は、被検者の特性、暴露時間、高度などの諸要因からもたらされたものであろう。

低圧低酸素が心筋収縮性に与える影響を検討した最初の研究は、Kowalskyら<sup>69)</sup>の低圧シミュレーター内における左室収縮時相の測定である。彼らはPEPの有意な短縮とLVETの有意な延長を認め、低圧低酸素への急性暴露時における心機能の高進を指摘している。



Balasubramanianら<sup>5)</sup>は、標高3,658m暴露時に心筋収縮性の指標であるPEP/LVET比が増大したことから、Kowalskyら<sup>6)</sup>とは逆に急性低圧低酸素暴露時における左室機能の低下を示唆した。

しかしながら、AlexanderとGrover<sup>2)</sup>のM-mode心エコーを用いた研究では、駆出分画および左心室の心筋繊維短縮速度などの心筋収縮性の指標が高所でもsea level同様であり、PEP/LVET比の増大が血漿量の減少に依存していたことが確認され、左室機能は必ずしも高所で低下しない可能性が示唆された。

この知見はFowlesとHultgren<sup>4)</sup>によっても認められ、左室機能はむしろ高進状態にあり、PEP/LVET比の増大は前負荷の減少に起因するものであろうとした。

また森ら<sup>97)98)99)</sup>はHRとLVETの関係から心筋収縮性を検討したところ、両者の関係は6,000m相当高度においても常圧下とほぼ同等であり、低圧低酸素環境下においても冠状動脈が余裕をもって心筋に酸素を供給できる可能性を示唆した。

Operation Everest IIでは、前負荷の減少、肺高血圧、および極度の低酸素血症にもかかわらず、25,000feet相当高度においても駆出分画、平均収縮期駆出率および左室の最高収縮期圧に対する収縮終末期容量の比などの心筋収縮性の指標は正常値を保っていたと報告された<sup>(34)</sup>。

## (2) 睡眠時

MillerとHorvath<sup>8)</sup>は男女2人ずつを被検者とし、低圧シミュレーター内の3,500m相当高度において睡眠時心行動態を検討した。常圧下と比較して3,500m相当高度では、sea levelに対するHRの若干の増加、お

よびSVの低下傾向が認められた。また3,500m相当高度では、常圧下で認められた入眠に伴うHRの低下が引き起こされず、SV低下により $\dot{Q}$ の低下がもたらされた。3,500m相当高度における $\dot{Q}$ の動態は、常圧下とほぼ同様の2次曲線様の変化を示し、低圧低酸素、睡眠性低換気、および睡眠中の $\dot{Q}$ 低下による組織への酸素供給の低下が急性高山病の機序である可能性を示唆した。

Moriら<sup>27)</sup>も被検者2人を用いて、低圧シミュレーターによる4,500m相当高度における睡眠時HR、SVおよび $\dot{Q}$ を検討した。1人の被検者ではMillerとHorvath<sup>28)</sup>の報告と同様にSVの低下による $\dot{Q}$ の低下が認められたが、他の1人では $\dot{Q}$ が不安定に変動し、この原因として睡眠障害の可能性を指摘した。

Horiら<sup>21)</sup>は、標高4,400m~7,800mの登山中にHRを24時間連続して記録し、その概日リズムを検討した。高度6,000m以上において、HRの睡眠中の低下が消失することを認め、これが基礎代謝の上昇、および日中の酸素負債の夜間における償却に起因するものであらうとした。

以上、睡眠時の心血行動態、および低圧低酸素環境下における覚醒時と睡眠時の心血行動態について先行研究を概観してきたが、要約すると次のようになろう、

(1) 常圧下における睡眠時心血行動態は、HR、SVおよび $\dot{Q}$ が早朝に最低となり、REM睡眠時には一時的な変動が引き起こされる。

(2) 低圧低酸素環境下における心血行動態について覚醒時の報告は数多くなされているが、睡眠時について詳細に検討した研究はきわめて少ない。



### 3. 睡眠および低圧低酸素の呼吸動態に及ぼす影響

睡眠時には意識の消失とともに前脳からの非化学的換気刺激が消失し、また呼吸中枢そのものの活動も低下するため、一般に呼吸活動が低下することが知られている<sup>1)2)</sup>。また覚醒時には現れない喘息の発作や、呼吸停止を伴う周期性呼吸などの呼吸異常が誘起され、睡眠障害が引き起こされる場合のあることが報告されている<sup>20)47)62)</sup>。

低酸素環境下では末梢化学受容器を介して換気高進が引き起こされるが、睡眠時にはこの換気高進が引き金となり、常圧下では呼吸異常の無い健常人であっても周期性呼吸が引き起こされると報告されている。

そこで本項では、1)常圧下における睡眠時呼吸動態、2)低圧低酸素環境下における呼吸動態、3)低圧低酸素環境下における睡眠時呼吸動態、および4)周期性呼吸について、の4点に分けて先行研究を概説する。

#### 1) 常圧下における睡眠時呼吸動態

常圧下における睡眠時呼吸動態に関する研究は、(1)睡眠時の換気量や換気特性全般を扱ったもの、(2)"自律神経系の嵐"とも称されるREM睡眠時の呼吸特性に関するもの、(3)低酸素および高二酸化炭素に対する換気応答を扱ったもの、および(4)睡眠時無呼吸症候群などの呼吸異常に関するものの4種類に大別できる。

(4)については4)周期性呼吸について、において述べるため、本項では(1)、(2)、(3)の3点に関する先行研究について概説する。

### (1) 睡眠時の呼吸特性

1968年、RechtschaffenとKales<sup>13)</sup>により脳波を含む睡眠ポリグラフからの睡眠stage判定基準(国際標準法)が確立されたが、この基準を最初に適用して睡眠時の換気量を検討したのがGotheら<sup>43)</sup>である。彼らは、マスクやマウスピースの装着が睡眠構築に影響を及ぼすことを懸念し、腹部と胸部の周径の変化から呼吸数、一回換気量、および換気量を間接的に測定した。一晩の出現率が最も高いNREM睡眠のStage 2では、覚醒時に比して一回換気量と呼吸数の両者の低下により、分時換気量が約1 l/min低下することが報告された。

Tabachnikら<sup>137)</sup>は、Gotheら<sup>43)</sup>と同様の測定を行い、覚醒時および全睡眠stageについて検討を試みた。換気量は覚醒時に比してNREM睡眠時には低下し、Stage 4で最低となった。REM睡眠時には、NREM睡眠時と覚醒時の中間値となった。一回換気量は睡眠による変化は認められず、呼吸数により換気量が変化するとした。また、NREM睡眠時には胸式呼吸であるのに対し、REM睡眠時には覚醒時と同様の腹式呼吸になることも確認された。

Douglasら<sup>20)</sup>は、マスクを装着してNREMおよびREM睡眠時の換気量を測定したところ、覚醒時に対する睡眠中の換気量の有意な低下を認め、特にREM睡眠時にはNREM睡眠時よりもさらに低下することを報告した。またREM睡眠時には呼吸中枢からの換気ドライブの指標とされる、換気量を吸気時間で除した値が有意に低下していたことから、REM睡眠時における中枢性換気ドライブの低下を示唆した。

Whiteら<sup>156)</sup>は、睡眠時の換気量、酸素摂取量、および二酸化炭素排出量を測定したところ、この3者に有意な相関関係があることを認め、睡



眠時の換気量の低下が代謝の低下に起因することを示唆した。また、この相関関係には睡眠stage、性、年齢、および人種による差は認められなかった。

山城<sup>153)</sup>は、顔にマスクを装着し、一呼吸毎に換気量、酸素摂取量、および二酸化炭素排出量を測定し、Whiteら<sup>150)</sup>同様に睡眠時における3者の低下および3者の相関関係を認めた。また彼は、REM睡眠を急速眼球運動の見られる相動相と眼球運動の無い緊張相に分けて検討を試み、相動相における換気量の低下傾向を報告した。

小竹原<sup>63)</sup>は、睡眠時に換気ドライブの指標とされる口腔内圧を測定し、覚醒時に比して有意に低下することを報告した。またstage別ではStage 2で最低となり、REM睡眠の相動相では高値となることが認められた。

以上、睡眠時における換気特性に関する先行研究を概説したが、全ての報告からNREM睡眠時における換気低下が認められているのに対し、REM睡眠時においては一致した見解が得られていない。次に、この特殊なREM睡眠時における呼吸動態に関する先行研究について検討したい。

## (2) REM睡眠時における呼吸特性

REM睡眠の発見者であるAserinsky<sup>4)</sup>は、REM睡眠中にCheyne-Stokes様の呼吸と $SaO_2$ の低下を認め、時として急速眼球運動に同期して換気低下が引き起こされることを報告した。当時、REM睡眠中の換気調節の変容は夢の影響によるものと考えられていたが、彼はこのような周期的な呼吸が夢の影響からもたらされることは考え難いとし、呼吸中枢の関与を示唆した。

Mullerら<sup>101)</sup>は、健常者および嚢胞性線維症患者の睡眠時におけるS



a O<sub>2</sub>低下について検討した。S a O<sub>2</sub>は、両者ともR E M睡眠時に最も低下し、肋間筋と横隔膜の活動、胸郭および腹腔の減少が認められた。これらのことから、R E M睡眠時には、肺の機能的残気量の低下によりS a O<sub>2</sub>の低下がもたらされるとした。またCatterallら<sup>23)</sup>は慢性の気管支炎および肺気腫の患者の睡眠時におけるS a O<sub>2</sub>について検討したところ、R E M睡眠中に10%以上のS a O<sub>2</sub>低下を認め、これを換気量の低下に起因するものとした。

Hudgelら<sup>53)</sup>は、食道内に風船を挿入、膨張させて食道を閉鎖し、食道および咽頭部に圧センサーを配置して顔にマスクを装着し、マスク内の圧も測定することにより、睡眠時の気道抵抗を算出した。気道抵抗は覚醒時に比してN R E M睡眠のStage 2で約2倍、R E M睡眠時で2倍以上となり、換気量の低下傾向も認められた。また、気道抵抗の増大が特に喉頭部より上部で顕著であることも認められた。

Millmanら<sup>91)</sup>は、R E M睡眠時における眼球運動が換気に大きな影響を与えていることを報告した。急速眼球運動に伴って一回換気量および呼吸数の両者が低下し、換気量は $5.1 \pm 0.31/\text{min}$ から $3.8 \pm 0.31/\text{min}$ へと低下した。また、R E M睡眠時にはrib cageの一回換気量に対する貢献度が $37.8 \pm 6.4\%$ から $15.3 \pm 5.6\%$ に低下し、胸壁と腹壁の呼吸運動の不一致が、より大きなものとなった。

これらの要約すると、R E M睡眠には眼球運動のない比較的自律神経系が安定した緊張相と、急速眼球運動が引き起こされる自律神経系の不安定な相動相があり、同一睡眠stageでありながら異なった生理的応答が引き起こされるために見解の不一致が生じていたものと考えられる。R E M睡眠時には、特に相動相において様々な生理学的指標が不安定に動揺し、個人差や個人内差を含めて各種の応答がもたらされているのかも



しれない。

### (3) 睡眠時における低酸素および高二酸化炭素換気応答

睡眠中は前述の通り換気量の低下が引き起こされ、時として低酸素血症または高二酸化炭素血症が引き起こされる場合も報告されている<sup>46)</sup>。この機序として、睡眠中の低酸素および高二酸化炭素に対する換気応答が減弱していることが推察され、以下に睡眠中の低酸素換気応答 (HVR) および高二酸化炭素換気応答 (HCVR) について検討した研究を示す。

動物実験では、Phillipsonら<sup>110)</sup>およびJefferyら<sup>59)</sup>の犬および子牛を用いた報告がある。犬の場合は睡眠時でも覚醒時と同様であったが、子牛ではREM睡眠時に低下傾向が認められ、これらのことから種、年齢、呼吸機構、および化学受容器反射のなどの相違によりHVRも異なることが示唆される。またSantiagoら<sup>113)</sup>は、睡眠中の山羊のHVRを吸気二酸化炭素分圧を通常に保った場合と低二酸化炭素にした場合の両者について検討を行ったところ、前者では、睡眠時にHVRの低下が認められたが、後者では明らかな傾向が得られなかった。脳血流量の測定および血液ガスの測定から、前者では低酸素の進行とともに脳血流量の増加が認められたのに対し、後者では認められず、さらに後者では脳静脈の酸素分圧が低値であった。これらのことから、低二酸化炭素は、脳血流増加を抑制し、脳を低酸素状態にして中枢性換気抑制を引き起こすため、低酸素の影響が明らかに現れないと考察した。

ヒトを対象とした報告では、前述のGotheら<sup>43)</sup>が睡眠時のHCVRを検討し、覚醒時の79%まで低下していたことを報告した。またDouglasら

30) 31) は、ヒトの睡眠時のHVRおよびHCVRを検討し、両者とも覚醒時に比してNREM睡眠時に低下し、REM睡眠時にはさらに低下する傾向を示すことを報告した。

Berthon-JonesとSullivan<sup>11)</sup>は、睡眠時のHVRを検討したところ、Douglasら<sup>30)</sup>と同様の結果を得たが、覚醒時とNREM睡眠時との間には有意差が認められたのに対し、NREM睡眠時とREM睡眠時との間には有意差がなかったことから、必ずしもREM睡眠時にHVRが最低とはならないと結論づけた。また彼らは睡眠時のHCVRについても検討し、男性では覚醒からNREM睡眠、REM睡眠に至るにしたがって低下することを報告した<sup>12)</sup>。

以上、ヒトのHVRおよびHCVRは、NREM睡眠時には低下すると報告されているが、REM睡眠時については一致した見解が得られていない。おそらくこれは、REM睡眠時の不安定な自律神経系の状態に起因するものと推察され、REM睡眠時には換気応答も変動している可能性が考えられる。

## 2) 低圧低酸素環境下における呼吸動態

低圧低酸素環境下においては一般に換気量が増大することが知られている。この反応は、末梢化学受容器の働きによるものとされており、川上と山本<sup>63) 64)</sup>は頸動脈体の活動を検討し、 $PaO_2$ が100Torr以下になると発火の増加が引き起こされ、60Torr以下まで低下すると急激にその発火頻度が増すことを報告している。

換気量の増大は、呼吸性アルカローシスをもたらし、これは延髄の呼吸中枢に対して換気抑制作用を持つが、実際の慢性低圧低酸素暴露時に



は数日間にわたる換気量の持続的な増大が報告されており、この機序を明らかにするため、Severinghausら<sup>123)</sup>は脳脊髄液のpHから検討を加えた。脳脊髄液のpHは、低圧低酸素暴露により一時的にアルカローシスとなるが、数時間の内に重炭酸イオンの減少および水素イオンの増大が引き起こされ、再び換気量増大が引き起こされた。

一方、Eldridgeら<sup>36)</sup>は、頸動脈体への刺激が繰り返されることにより呼吸中枢からの換気刺激が増大していくことを報告した。猫の頸動脈洞神経に刺激を与えると横隔膜神経活動が高まるが、刺激終了後の神経活動は刺激前よりも高進しており、これをafter dischargeと呼んだ。刺激が繰り返されることにより、after dischargeは高進を続け、これが慢性低酸素暴露時における換気高進の機序である可能性を示唆した。

Burki<sup>21)</sup>は、高度3940m滞在4日間における換気調節と呼吸パターンを検討し、低圧低酸素暴露時における中枢性換気調節を明らかにしようとした。換気量は滞在3日間に継続的に増大したが、呼吸中枢からの換気ドライブの指標である口腔内圧には、変化が認められなかった。彼は、換気量の増大が呼吸数の増大によるものであったこと、および一回の呼吸における吸気時間を呼気時間で除した値が増大したことから、低圧低酸素暴露初期の適応として呼吸リズムの変化が中枢性に引き起こされる可能性を示唆した。

低酸素環境下における換気調節機能の評価として、酸素分圧の低下に対する換気量の応答をみる低酸素換気応答(HVR)がよく用いられている。Forsterら<sup>39)</sup>は、平地住民の高度3,100mへの45日間の暴露時、平地で生まれたが2～15年間高度3,100mに在住している者、および高度3,100m在住の高地住民のHVRを検討した。平地住民は滞在3～4週間にわたってHVRが高進し続け、その後10人中7人で低下していく傾向



を示した。また、高地住民および高所在住の低地住民は、ともにHVRは低く、慢性低圧低酸素暴露による換気感受性の低下が示唆された。

高度5,000mを超えるような厳しい低圧低酸素環境下では、より多くの酸素を体内に取り込む上で、換気量の高進が重要な因子であることが推察されるが、Schoene<sup>119)</sup>は、一流高所登山者のHVRについて検討している。高度7,470m以上の高峰登山経験を持つ一流高所登山者のHVRは、同年代の健常人よりも高い傾向にあり、また高二酸化炭素に対する換気応答(HCVR)にも、有意な高値が認められた。彼は、American Medical Research Expedition to Everestにおいて、HVRが高度6,300mにおける運動時のSaO<sub>2</sub>低下と負の相関関係にあることを見だし、HVRと高所耐性との関連性を示唆した<sup>120)</sup>。またMilledge<sup>36)</sup>は、一部の一流高所登山者や高地住民ではHVRが低いことから、個人や環境に最適のHVRが存在するとし、平地住民が高所に行く場合は高いHVRは有利に働くが、前述のような人達は、その他の生理的補償作用により低いHVRでも十分活動が可能だろうと考察した。

低酸素は末梢化学受容器には活動高進を促し、換気量の増大をもたらすが、中枢神経系に対しては逆に換気の抑制作用として働くことが報告されている。Wadeら<sup>148)</sup>およびHoltonら<sup>49)</sup>は両側の頸動脈体を切除した被検者のHVRおよびHCVRを検討したところ、HCVRは正常値であったが、HVRが健常人に比して著しい低値であることを認めた。このように末梢化学受容器の欠如した被検者では、低酸素ガス吸入時には換気高進ではなく換気抑制が引き起こされ、逆に高濃度酸素ガス吸入時に換気高進が引き起こされる。低酸素性換気抑制は、新生動物ではしばしば認められる応答であり<sup>13)78)</sup>、時として一般健常成人から認められることもある<sup>34)61)152)</sup>。



新生動物における低酸素性換気抑制は、低酸素暴露初期には換気の高進が引き起こされるが、その後低下し、ついには暴露前の換気量よりも低値となってしまうという二相性の応答を示すことが報告されている<sup>13)</sup><sup>78)</sup>。Lawsonら<sup>78)</sup>は新生の豚を麻酔し、15%の低酸素ガスを吸入させたときの横隔膜神経活動から、この二相性の応答を認めた。またBlancoら<sup>11)</sup>は、新生の猫を麻酔して6%の低酸素ガスを吸入させた場合にも同様の結果を得た。彼らは呼吸動態を測定すると同時に頸動脈体化学受容器の活動も記録したが、その活動は低酸素暴露15秒後から高進し続け、換気抑制が中枢に由来する可能性が示唆された。これらの知見から、新生動物では低酸素暴露数分の間は末梢化学受容器の働きによる換気高進が引き起こされるが、その後中枢性換気抑制が末梢化学受容器の作用を上回り、その結果が二相性応答として現れるものと考えられている。

成人では新生児よりも緩徐な応答ではあるが、やはり二相性の低酸素性換気抑制が報告されている<sup>34)</sup><sup>61)</sup><sup>152)</sup>。低酸素ガス吸入により $SpO_2$ を約80%に低下させたり<sup>34)</sup><sup>61)</sup>、肺胞内酸素分圧を45Torrに低下させた<sup>152)</sup>ときに、約10分間の換気高進に次いで換気抑制が引き起こされ、約30分で新たな定常状態となることが報告されている。

Vizekら<sup>147)</sup>は、成長した動物の低酸素性換気抑制の機序が、中枢性の抑制作用か、末梢化学受容器活動の減弱によるものなのかを検討した。彼らは麻酔下の猫を低酸素暴露し、換気量、横隔膜神経放電、および頸動脈洞神経放電を測定した。換気量と横隔膜神経放電には低酸素性抑制が認められたが、頸動脈洞神経活動には低下は認められず、低酸素性換気抑制が中枢性にもたらされることを立証した。

Maxwellら<sup>83)</sup>は、健常成人にsomatostatinを投与して末梢化学受容器からの求心性刺激を遮断した場合の低酸素に対する換気応答を検討した。



somatostatin投与により、低酸素暴露初期の換気量増大は引き起こされず、換気量は低下し、中枢性の低酸素性換気抑制の発現が示唆された。

Holtbyら<sup>43)</sup>は、人に低酸素ガスを吸入させ、 $SaO_2$ を約80%まで低下させた後に純酸素を吸入させて末梢化学受容器の影響を排除したところ、換気量は低下し、一時的に低酸素ガス吸入前よりも低くなることを報告した。このことは、中枢性の換気抑制からの回復が比較的緩徐なものであることを示唆している。Neubauerら<sup>103)</sup>は、以上のような中枢性換気抑制の特徴から、低酸素が興奮性および抑制性神経物質の放出と摂取の状態を変化させ、結果的に抑制性物質の増大をもたらして換気抑制を引き起こすのだろうとしている。

### 3) 低圧低酸素環境下における睡眠時呼吸動態

低圧低酸素環境下における睡眠時呼吸動態に関する最初の研究は、1958年、アメリカのカリフォルニア州にあるWhite Mountain Research Station (標高14,250 feet (4,343 m)) において、ReedとKellogg<sup>114)</sup>によって行われた。当時、睡眠ポリグラフィによる睡眠stage判定はまだ確立されておらず、この研究では検者が被検者に呼びかけた時の反応の有無により睡眠と覚醒を区別していた。マスクを装着して睡眠中のHCV Rを検討したところ、常圧下においては応答直線の右方シフトが認められ、同一の肺泡二酸化炭素分圧に対する換気量の低下が引き起こされた。4週間の高所滞在中、覚醒時のHCV Rは常圧下に比して左方にシフトし、睡眠時には常圧下と同程度の右方シフトが認められた。これらのことから彼らは、低酸素と睡眠はそれぞれ独立にHCV Rに作用するのではないかと考察した。



彼らは引き続き、高所における睡眠中のHVRを検討したところ、常圧下同様の低下を認めた<sup>114)</sup>。また入眠後、 $SaO_2$ が4~8%低下することから、睡眠時の換気低下が急性高山病の原因である可能性を示唆した<sup>115)</sup>。

動物実験では、Pappenheimer<sup>108)</sup>のラットを用いた報告がある。大気吸入時には覚醒から睡眠への移行に伴って、換気量は10~20%低下したが、10%の低酸素ガス吸入時には、睡眠脳波の振幅の低下や、睡眠持続時間の低下といった睡眠内容の変化とともに睡眠時の換気量低下が引き起こされなくなった。

Berssenbruggeら<sup>10)</sup>は、低圧シミュレーターを用い、ヒトを455Torrの低圧環境に4日間連続暴露した際の睡眠時換気量および $SaO_2$ を検討した。低圧低酸素環境下では過換気となるが、常圧下で認められたような睡眠時の換気低下は同様に認められた。そして暴露時間の経過とともに覚醒時および睡眠時のいずれにおいても換気量が増大し、 $SaO_2$ も増大した。彼らは、これらのことから低圧低酸素環境への順応過程において、睡眠・覚醒の状態の差異は特別な意味を持たず、頸動脈体化学受容器活動の時間経過に伴う変化が重要であろうと示唆した。

Whiteら<sup>157)</sup>は、標高4,233mに7日間滞在したときの睡眠時におけるHVRおよびHCVRの変化を検討した。HVRは、滞在第1夜では常圧下と同様であったが、滞在時間の延長とともに増大した。また、HCVRは滞在第1夜に換気量-二酸化炭素分圧直線の傾きの増大が認められ、滞在時間の延長とともに、左方(同一二酸化炭素分圧に対する換気量増大)へのシフトが認められた。また覚醒から睡眠への移行に伴うHCVR低下は4,233mでも常圧下同様認められた。これらのことから、高所滞在時間の延長に伴う低酸素と高二酸化炭素に対する化学感受性の変化が、



高所順応に伴う換気量の増大を引き起こすとした。

Chinら<sup>26)</sup>は、NREM睡眠のStage 2において16%の低酸素ガスを吸入させたときの換気動態を検討した。低酸素ガス吸入により一時的に換気量は増大し、この変化量は各被検者のHVRと相関関係にあった。この増大は約5分間継続し、その後12人の被検者中2人を除いて換気量は漸減して安定した。また4人においては、新たに安定した換気量が低酸素ガス吸入前よりも低い値となり、 $SpO_2$ が約90%の比較的軽度の低酸素状態でも、睡眠中には中枢性換気抑制がもたらされる場合のあることを示唆した。

#### 4) 周期性呼吸について

高所における睡眠時の周期性呼吸に関する最初の報告は古く、前世紀の半ばにさかのぼる。イギリスの登山家、Tyndall (1857)<sup>145)</sup>はその手記の中でMontbranc登山中に睡眠時無呼吸が発現していたことを記している。またEgli-Sinclair<sup>35)</sup>は、1894年に高山病についての論説を発表し、標高4,400mでの睡眠時において2, 3回の大きな呼吸と数秒間の呼吸停止が繰り返されるStokes様の呼吸が認められたことを報告している。

アイルランドの内科医、Cheyne<sup>25)</sup>は1818年に大きな呼吸とその減弱、さらには無呼吸が連続して起こる一連の呼吸パターンの存在を報告したが、同様な報告が1854年にStokes<sup>132)</sup>からもなされており、この呼吸パターンは2人の名前をとってCheyne-Stokes呼吸として知られている。このような周期性呼吸 (periodic breathing: PB) は、常圧下では脳障害、および循環系障害の患者や未熟児から認められている<sup>32)</sup>。また最近、上気道筋の緊張低下による閉塞性無呼吸が、睡眠時に反復して引き起こ



される閉塞型睡眠時無呼吸症候群という疾患も報告されている<sup>20)47)62)</sup>。

この症候群では、低酸素血症から誘起される覚醒反応のために睡眠構築が障害され、昼間に強い眠気をもたらされることが知られている<sup>20)</sup>。

常圧下におけるPBには、上気道が閉塞して呼吸運動はしているが換気となされない閉塞型のものと、呼吸運動そのものが周期的に消失する中枢型のもの、およびその両者の特徴を備えた混合型の3種類が報告されている。閉塞型および混合型のPBは、特に肥満した中年男性において発現傾向が高く、無呼吸による血中酸素分圧の低下、二酸化炭素分圧の上昇、およびpHの低下が刺激となり、神経系や呼吸循環系に影響して様々な臨床症状をもたらすことが報告されている<sup>47)62)133)142)</sup>。臨床症状としては、不整脈、高血圧、多血症、脳卒中、および突然死などが挙げられており<sup>62)</sup>、外科的に気管を開口して上気道の閉塞を解除することが有効な療法として用いられている<sup>142)</sup>。

常圧下における中枢性PBは、脳障害および循環障害疾患の患者から認められている。BrownとPlum<sup>17)</sup>は、両側大脳半球障害の患者から中枢性PBの発現を認め、血液のpHおよびHCVRを検討したところ、HCVRが健常人の3倍以上であり、通常の呼吸時にも過換気のため呼吸性アルカローシスにあることを見いだした。このことから彼らは、中枢性PBが呼吸性アルカローシスによる換気抑制からもたらされることを示唆した。一方、LangeとHecht<sup>76)</sup>はPB発現の機序を循環系に求め、脳障害を持たない中枢性PBを呈する患者について血液ガスの変動と肺動脈-頸動脈循環時間を同時に測定した。彼らは、PBの周期が肺動脈-頸動脈循環時間と相関関係にあることを認め、循環時間の延長による呼吸中枢および化学受容器の反応時間の遅れがPB発現の機序である可能性を示唆した。



高所におけるP Bについて、最初に科学的な研究を行ったのはイタリアのMosso<sup>100)</sup>である。彼は標高4,560mに高所医学研究所を設置し、胸部と腹部の周径の変化から呼吸動態を測定して睡眠時におけるP Bの発現を明らかにした(1898年)。その後、様々な高度および低酸素環境下におけるP Bについて報告され、その特性が検討されてきている。

Webb<sup>151)</sup>は、19~63歳の男性20人について常圧下における夜間睡眠時の呼吸動態を検討したところ、45歳以上の被検者11人中9人において一夜に20~233分のP Bの発現を認めた。P Bは主に睡眠Stage 2において認められたが、覚醒時やStage 1、およびStage REMでも認められた。彼は、P B発現のメカニズムを呼吸調節におけるフィードバックループの応答の遅れに起因すると考え、睡眠時には中枢神経系や循環系の変化がもたらされることにより、この遅れが生じることを指摘した。

Reiteら<sup>117)</sup>は、実際の登山活動中における高度4,301mにおいて睡眠構築と呼吸動態を検討した。P Bの発現中、無呼吸から過呼吸への移行期に脳波上の覚醒反応が引き起こされることを認め、P B発現と睡眠障害の関連を示唆した。しかし、P Bの発現しない被検者においても睡眠障害は引き起こされており、P Bと覚醒反応との関係は明らかにはされなかった。また、REM睡眠時にはP Bは認められなかった。

Suttonら<sup>136)</sup>は、標高5,360mに30日以上滞在した際の睡眠時呼吸動態を検討した。P Bは睡眠時間の90%以上で出現したが、利尿剤であるacetazolamideを投与すると、P Bが減少し、 $SaO_2$ の増大が認められた。彼らは、acetazolamideの炭酸脱水素酵素抑制作用により二酸化炭素の中枢からの運搬が阻害され、中枢のpH増加が抑制されるために換気が高進し、P Bの減少および $SaO_2$ の増大がもたらされることを示唆した。

Lahiriら<sup>74)75)</sup>、Berssenbruggeら<sup>9)</sup>、およびSkatrudら<sup>127)</sup>はそれぞれ



れ独自の方法でP B発現の機序を検討した。Lahiriら<sup>74)75)</sup>は、標高5,400mに滞在中の睡眠時P Bについて検討した。平地在住者および高地住民について検討を試みたところ、前者で認められたP Bは、後者からは認められなかった。またP B発現中に二酸化炭素(吸気分圧20Torr)を吸入させると呼吸の周期性は維持されたが無呼吸は消失した。さらに酸素投与時には、いったん無呼吸時間の延長がもたらされた後に通常の呼吸へと回復した。平地在住者および高所住民についてH V Rを検討したところ、前者に対して後者は低値を示した。彼らはこれらのことから、P Bが末梢化学受容器の活動高進による過換気とそれによって引き起こされる呼吸性アルカローシスによる呼吸抑制からもたらされるとし、高地住民では減弱した化学感受性のためにP Bは引き起こされないとした。

Berssenbruggeら<sup>9)</sup>は、低圧シミュレーターを用いて気圧を455Torr(4,300m相当高度)に減圧した際の睡眠時呼吸動態を検討した。睡眠ポリグラフから睡眠stage判定を行ったところ、P Bは、全てのN R E M睡眠時に発現したが、R E M睡眠時には発現し難く、R E M睡眠の開始と同時にP Bが消失することもあった。また、P B発現中に酸素および二酸化炭素の投与を行ったところ、Lahiriら<sup>74)75)</sup>と同様の結果を得た。彼らは、無呼吸が引き起こされる動脈血中二酸化炭素分圧の閾値( $\text{CO}_2$ -apnea threshold)を想定し、過換気により動脈血二酸化炭素分圧がこの閾値以下に低下した場合にP Bが誘起されるとした。

Skatrudら<sup>127)</sup>は、被検者にマスクを装着し、受動的に過換気を引き起こした後の呼吸動態を検討した。覚醒時には過換気後に異常呼吸は認められなかったが、N R E M睡眠時には過換気により終末呼気二酸化炭素分圧が1~2Torr以上低下すると無呼吸が引き起こされ、無呼吸の持続時間は終末呼気二酸化炭素分圧の低下と比例関係にあった。睡眠中に無



呼吸が引き起こされる終末呼気二酸化炭素分圧は、覚醒時の通常呼吸時よりも1～2 Torr高く、これらのことから $\text{CO}_2$ -apnea thresholdが睡眠時には高くなり、過換気によりこれを下回ると無呼吸が引き起こされると結論づけた。

Waggenerら<sup>150)</sup>は、低圧シミュレーターを用いて同一被検者を0、8,000、9,000、11,000、および14,000feet (0、2,438、2,743、3,353、および4,267m) に急性暴露し、呼吸動態を検討した。PBは高度上昇とともに発現頻度が増大し、その周期は短縮した。高度とPBの周期はほぼ直線関係にあり、常圧下におけるPBの周期を推定すると30～35秒となった。これに対し一般的なCheyne-Stokes呼吸の周期は60～200秒とこれよりも長く、高所におけるPBは異常呼吸ではなく呼吸調節における正常な応答であるとした。

Westら<sup>155)</sup>は、American Medical Research Expedition to Everestにおいて登山中の睡眠時呼吸動態を高度6,300および8,050mで検討した。睡眠ポリグラフを記録していないため睡眠stageとの関連は不明だが、高度6,300mでは全員の被検者から記録時間の57～90%でPBが認められた。また8,050mでは睡眠中に酸素吸入を行った被検者ではPB出現時間は10分であったが、行わなかった被検者では7時間であった。彼らは、PBの無呼吸から引き起こされる $\text{SaO}_2$ 低下が1日の最低値であろうとし、この極度の低酸素血症が高所耐性に及ぼす影響を指摘した。またPowlesら<sup>111)</sup>も、低圧シミュレーターを用いて40日間にわたりエベレスト登山を模擬した実験、Operation Everest IIにおいてPB中の $\text{SaO}_2$ を検討しており、登山中の平地住民に対する無呼吸時の極度の低酸素血症がもたらす危険性を示唆した。

以上のように高所における睡眠時PBは高所耐性に不利な影響を与え



ることが示唆されているが、その反面、P B 発現と相関関係にある H V R は、高所耐性の高い一流高所登山者において高いことが報告されており、この点において矛盾が生じている。この論争に対し、Masuyamaら<sup>30)</sup>は P B が高所耐性において有利な呼吸形態であるという立場から論文を発表している。彼らは、高度 5,360m 滞在時の睡眠時における P B 発現中の平均の  $S a O_2$  を検討したところ、通常の呼吸時よりも高いこと報告している。さらに H V R の高い被検者では P B 出現率が高く、睡眠中における  $S a O_2$  の低下度が低いことから、高い H V R は、覚醒時でも睡眠時でも高所耐性において有利に働くと考察している。

P B を工学系の観点からとらえ、モデル化して考えたのが Khoo ら<sup>36)</sup>である。彼らの考える P B の機序は、"disturbance" と呼ばれる吐息や体姿勢の変化などから偶然起こる換気量の変化と、それに続く "corrective action" と呼ばれる disturbance を抑制しようとするものの両者からなっている。呼吸調節系は負のフィードバック系であり、例えば体動などにより突然換気量が増大した場合 (disturbance)、中枢および末梢の化学受容器から corrective action が働き、換気量を減少させて肺胞内二酸化炭素分圧を上げようとする。P B 発現の前提条件として先ず必要なのが、disturbance よりも corrective action の作用が大きいことであり、この両者の比はフィードバックループの gain とされている。次に P B が継続して発現する条件として、disturbance と corrective action が逆位相であることが挙げられている。すなわち、換気の抑制と高進がかわるがわる引き起こされる状態である。このモデルに従うと、フィードバックループの gain と P B の発現頻度および周期は比例関係となる。Gain を増加させる主な要因は、特に低酸素暴露時に顕著となる化学受容器感受性の高進であり、その他の要因としては肺内の低二酸化炭素、過換気、およ



び臥位姿勢による肺の機能的残気量の減少などが示されている。

Khooら<sup>20)</sup>のモデルは複雑であり、実際に応用するには15種以上の生理学的指標を測定しなければならなかったが、Carleyら<sup>22)</sup>は、妥当性が得られるための指標の数を最少にして、モデル作りを試みた。PBをモデル化にするのに必要な最低の指標は、1) HCV R、2) 心拍出量、3) 混合静脈血二酸化炭素含量、4) 血液の循環時間、5) 二酸化炭素に対する平均肺容量、の5種類となり、このモデルは低酸素環境下以外のPBの動態ともよく一致することが確認された。

以上、睡眠時および低圧低酸素環境下における呼吸動態に関する先行研究を概観してきたが、以上の結果をまとめると次のようになる。

- (1) 睡眠時には換気量の低下が引き起こされると同時に、HVRおよびHCV Rの低下が起こるが、低圧低酸素環境下における睡眠時にもこれらの応答は同様に引き起こされる。
- (2) 覚醒から睡眠への移行に伴う動脈血二酸化炭素分圧の無呼吸閾値の高進と、低酸素による過換気から、低圧低酸素環境下では睡眠時にPBが誘起され、PB発現はHVRと相関関係にある。
- (3) 高所における睡眠時PBは高所耐性に不利な影響を与えることが示唆されているが、その反面、PB発現と相関関係にあるHVRは、高所耐性の高い一流高所登山者において高いと報告されており、この点において矛盾が生じている。
- (4) 常圧下におけるPBは、睡眠時無呼吸症候群に代表されるように、覚醒反応をもたらす睡眠障害を招くが、低酸素環境下におけるPBと睡眠構築との相互関係を詳細に検討した報告はない。



### Ⅲ. 研究目的

低圧低酸素環境下における睡眠時生理的応答に関する今日までの研究を概観すると以下のような検討すべき問題点が挙げられる。

1. 睡眠障害の誘起される低酸素の程度（高度）が明らかにされていない。
2. 急性高山病の発症機序として組織への酸素供給の低下が指摘されているが、低圧低酸素環境下における睡眠時心行動態について詳細に検討した研究は少なく、また睡眠stageと心行動態の関連については未だ報告されていない。
3. 常圧下でのPBは覚醒反応を誘起して睡眠障害をもたらすが、高所（低圧低酸素）環境下におけるPB発現と睡眠stageとの関連について詳細に検討した報告は少ない。
4. 高所順応に伴う睡眠構築、睡眠時の呼吸動態および心行動態など生理応答の変化について包括的に検討した報告がない。

本研究では、以上の点を明らかにすることを目的として次のような2つの実験を行い、問題点の検討を試みた。

### 実験 1:

低圧シミュレーターを用い、同一被検者を sea level、1,500m、3,000 m、および 4,000m 相当高度に急性暴露した際の睡眠ポリグラフ、心行動態、および呼吸動態などを測定し、問題点 1～3 について検討する。

### 実験 2:

富士山頂 (3,776m) に 4～6 日滞在した際の睡眠ポリグラフ、呼吸動態、および心拍数などを測定して問題点 4 の検討を行うとともに、低圧シミュレーターによる急性暴露時と実際の高所登山時との応答の差異について検討する。



#### IV. 急性低圧低酸素環境下における 睡眠時生理的応答（実験1）

##### 1. 目的

低圧低酸素環境下における睡眠時生理的応答に関する従来の研究では、深睡眠やREM睡眠の減少、覚醒反応の増大、およびPBの発現などが報告されている<sup>38) 60) 88) 103) 111) 117)</sup>。また心血行動態については、MillerとHorvath<sup>87)</sup>の3,500m相当高度においてSVおよびQが常圧下と比して減少したという報告がある。しかしながら、これらの報告は全てある特定の低酸素（高所）環境と常圧下との比較研究であり、低酸素の程度とこれら生理的応答との関連について検討した報告はない。また、いずれの研究も睡眠構築、心血行動態、および呼吸動態のそれぞれを単独に扱った研究が多く、これらの生理的応答を包括的に把握し、その相互関係について論じた報告も見当たらない。そこで本実験では、急性暴露時における低酸素の程度と睡眠時生理的応答の関連を睡眠構築、心血行動態、および呼吸動態から包括的に検討することを目的とし、低圧シミュレーターによるsea level、1,500m、3,000m、および4,000m相当高度における睡眠時生理的応答の検討を行った。

## 2. 方法

### 1) 被検者

被検者には健常な男子5人を用いた。年齢、身長、および体重の平均値および標準偏差は、それぞれ $20.6 \pm 1.5$ 歳、 $170.4 \pm 5.7$  cm、および $63.2 \pm 4.7$  kgであった。実験前に研究目的を説明し、同意書により承諾を得た。またモーズレイ性格検査<sup>37)</sup>により極度に神経症の者および虚飾性の高い者は除外した。さらにMORNINGNESS-EVENINGNESS SCALE<sup>38)</sup>により、生活習慣が極端に夜型の者も除外した。また順応実験において深睡眠期、REM睡眠の短縮などが著しく、環境の変化が大きく睡眠内容に影響を与えられた被検者は除外した。

### 2) 実験手順

図.1に実験のプロトコールを示した。1回の実験で1人の被検者について行った。気温および相対湿度を睡眠環境として適当であるとされている<sup>143)</sup>20℃および60%に設定した低圧シミュレーター(容積60m<sup>3</sup>)内で夜間8時間の睡眠をとらせた。消灯時間は各被検者の通常の就寝時間の前後1時間以内とし、実験前日および当日は平常の生活をするように指示した。また寝具は、被検者の希望により快適な状態に調整した。

脳波などの電極装着、および睡眠環境の変化が睡眠時生理的応答に与える影響を考慮して、まずsea levelにて順応実験を行った。以後3~10日毎にsea level、1,500m、3,000m、および4,000m相当高度の各条件下で実験を行い、高度設定の順は最終を4,000m相当高度とした以外は各被検



者毎にランダムに設定した。なお被検者に高度は教えないものとした。減圧および復圧速度は $\pm 20 \text{ Torr/min}$ とし、減圧開始から20分後に採血、睡眠感のアンケートなどを行い、減圧開始から約1時間後に消灯した。

### 3) 測定項目

#### (1) 睡眠ポリグラフィ

脳波は三栄測器製多用途脳波計(1A52)を用い、国際標準法<sup>(1)(3)</sup>(ten-twenty electrode system)のF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>、O<sub>1</sub>の3チャンネルから記録した。眼球運動は一側耳朶を基準電極とし、右眼の眼窩外側縁の1 cm外側・1 cm上および、左眼の眼窩外側縁の1 cm外側・1 cm下からの2チャンネルおよび左右眼の双極導出を記録した。筋電図は頤筋、前脛骨筋、上腕二頭筋から記録した。呼吸運動は、鼻に装着したサーミスターおよび布団の下にいた圧センサーから記録した。また圧センサーからは体動の記録も行った。胸部双極誘導により心電図を記録した。

以上の測定項目からなる睡眠ポリグラムを8時間継続的に記録し、国際標準法<sup>(1)(3)</sup>に従って20秒を1 epochとする睡眠stageの視察判定を行った。

図.2に一夜の睡眠stageの時間的経過を模式的に表した睡眠ダイヤグラムを示し、各睡眠変数を記載した。睡眠ポリグラムから以下の睡眠変数を求めた。

全記録時間 (T I B: time in bed)

: 就床から起床までの時間

入眠潜時 (S O L: sleep onset latency)

: 就床から入眠までの時間

離床潜時 (E M A: early morning awakening)

: 覚醒してから離床までの時間

睡眠時間 (S P T: sleep period time)

: 入眠から最終覚醒までの時間

中途覚醒時間 (W A S O: wake after sleep onset)

: 睡眠時間中の覚醒時間の総和

全睡眠時間 (T S T: total sleep time)

:  $T S T = S P T - W A S O$

睡眠率 (S E I: sleep efficiency index)

:  $S E I = T S T / T I B \times 100$

各睡眠stage出現率

: 各睡眠stage出現時間の総和 /  $T I B \times 100$

また、 $T I B$ を3分割し、初期、中期、および後期の各睡眠stage出現率を算出した。



## (2) 心行動態および $SaO_2$

### i) HR、SV、および $\dot{Q}$

SVは、IMF社製インピーダンス・カルディオグラフ(400-A)およびフクダ電子社製加速度心音変換器(MA-250)を用い、Kubicek法<sup>7)</sup>により算出した。また、SV測定時の心電図RR間隔からHRを求め、HRとSVの積から $\dot{Q}$ を算出した。1回の測定は10~30秒間行い、7~10拍の平均値を算出した。

### ii) STI's

STI'sは、インピーダンス・カルディオグラフから出力される心電図、微分波形、および心音図から計測した。すなわち心電図のQ波から第2心音までの時間をQS2、Q波から微分波形の急峻な立ち上がり点までの時間をPEP、微分波形の急峻な立ち上がり点から第2心音までの時間をLVETとした。QS2、PEP、およびLVETは心拍数の影響を除外するためにWeissler<sup>153)</sup>の補正式を用いて以下のようにIndex化し、それぞれQS2i、PEPiおよびLVETiとした。また、PEP/LVET比を算出した。

$$QS2i = 2.1 \times HR + QS2$$

$$PEPi = 0.4 \times HR + PEP$$

$$LVETi = 1.7 \times HR + LVET$$

### iii) $SaO_2$

$SaO_2$ は、イアーオキシメーター法により Ohmeda 社製 Biox II を用いて測定した。

以上、心行動態及び  $SaO_2$  については測定開始から 1 時間毎に測定し、その他、Stage 4 および Stage REM の時に随時測定した。

また、各被検者の睡眠 stage 別  $SaO_2$ 、HR、SV、および  $\dot{Q}$  の平均値を算出し、被検者全員の平均値および標準偏差を求めた。

### (3) 呼吸動態

睡眠ポリグラムにおける呼吸運動から、PB の発現頻度を求めた。PB は、無呼吸または過小呼吸が過呼吸をはさんで 2 周期以上出現した場合とした。なお無呼吸は 10 秒以上の呼吸停止、過小呼吸は呼吸応答曲線の振幅の  $1/2$  以下の減衰とした。

以上の分析の結果から、終夜睡眠中 1 時間あたりの無呼吸および過小呼吸の発現回数を求め、apnea & hypopnea index (A & H index) とした。また各睡眠 stage の総出現時間において、PB が発現した時間の比を算出した。

上記の A & H index および睡眠段階別の PB 発現率を、TIB を 3 分割したそれぞれの時間帯についても算出した。

### (4) 血球分析

減圧直前、就寝直前、起床直後、および復圧直後に正肘皮静脈から 2



m l 採血し、赤血球数、白血球数、および H c t 分析に供した。

#### (5) 睡眠感

入眠の難易度、眼ざめの爽快感、睡眠の時間、および睡眠の深さの4項目についてそれぞれ+3~-3のスケールで答えるアンケートを起床直後に行い、その合計点を主観的な睡眠の指標とした。図.3に実際に用いたアンケート用紙を示した。

#### 4) 統計処理

各測定項目における平均値の差異の検定は以下の通りである。睡眠変数、A & H index、および睡眠感については高度を要因とした一元配置の分散分析を行った。心行動態、S a O<sub>2</sub>、血球分析、およびT I Bを3分割した各時間帯における各睡眠stage出現率とA & H indexについては、高度および時間経過を要因とした二元配置の分散分析を行った。以上の検定の結果、高度条件において有意性の認められた項目については、sea levelに対する各相当高度の平均値の差の検定をpaired t-testにより行った。有意水準はそれぞれ危険率5%とした。

### 3. 結果

#### 1) 睡眠構築

##### (1) 各睡眠変数の動態

図.4 に高度別睡眠変数を示した。SOLは高度条件による有意な変化が認められ ( $p<0.05$ )、sea levelでは平均約5分であり、1,500m相当高度および3,000m相当高度ではsea levelとほぼ同値であったが、4,000m相当高度では平均約2分と有意な短縮を示した ( $p<0.05$ )。

EMAは3,000m相当高度以下では平均約0.5分とほぼ同等の値を示したが、4,000m相当高度では平均約1.5分とわずかに延長する傾向にあった。

SPTはいずれの高度条件下においても平均473~480分とほぼ同等であった。

WASOは高度条件による有意な変化が認められ ( $p<0.05$ )、3,000m相当高度以下では平均約10分であったが、4,000m相当高度では平均約60分となり、sea levelに対する有意な延長が認められた ( $p<0.05$ )。

TSTは高度条件による有意な変化が認められ ( $p<0.05$ )、3,000m相当高度以下では平均約465分であったが、4,000m相当高度では平均約420分となり短縮傾向が認められた。

SEIは高度条件による有意な変化が認められ ( $p<0.05$ )、3,000m相当高度以下では平均約97%であったが、4,000m相当高度では平均約88%と低下傾向を示した。



## (2) 各睡眠stage出現率

### i) T I B に対する各睡眠stage出現率

図.5に各相当高度におけるT I Bに対する各睡眠stage出現率を示した。高度条件による有意な変化がStage W ( $p<0.05$ ) および Stage 1 ( $p<0.01$ ) から認められた。各睡眠stage出現率は3,000m相当高度以下ではほぼ同等であったが、4,000m相当高度ではStage Wの増加傾向、Stage 1の有意な増加( $p<0.01$ )、Stage 3,4およびStage REMの減少傾向などが認められた。

### ii) T I B を3分割した場合の各睡眠stage出現率

図.6にT I Bを3分割した高度別各睡眠stage出現時間を示した。

分散分析の結果、高度条件による有意な変化がStage 3および4を除く全ての睡眠stageで認められ ( $p<0.05$ )、時間経過に伴う有意な変化がStage Wおよび1を除く全ての睡眠stageで認められた ( $p<0.05$ )。

初期には4,000m相当高度におけるStage 1の増加傾向が認められたが、有意差はなく、いずれの高度もほぼ同様の睡眠stage出現率を示した。

中期には、1,500m相当高度においてsea levelに対するStage 2の有意な減少( $p<0.05$ )が認められた。また4,000m相当高度ではStage WおよびStage 1がsea levelに比して有意に増加し( $p<0.05$ )、Stage 2が有意に減少した( $p<0.05$ )。さらにStage REMも減少傾向にあった。

後期になるとsea levelと1,500m相当高度はほぼ同様の睡眠stage出現率を示したが、3,000m相当高度でsea levelに対するStage Wの有意な増加( $p<0.05$ )が認められた。また4,000m相当高度ではStage WおよびStage 1の有意な増加( $p<0.05$ )に加え、Stage REMの有意な減少( $p<0.05$ )も認め

られ、時間経過に伴い sea level との相違が顕著となる傾向にあった。

## 2) $S a O_2$

図. 7 に各相当高度における睡眠時間経過に伴う  $S a O_2$  の変化を示した。分散分析の結果、高度条件 ( $p < 0.01$ ) および時間経過 ( $p < 0.05$ ) による有意な変化が認められた。 $S a O_2$  は、sea level では 96~98%、1,500m 相当高度では 90~97% と終夜を通じてほぼ一定値をとるが、3,000m および 4,000m 相当高度では睡眠開始とともに低下し、3,000m 相当高度では睡眠 4 時間目に平均 78%、4,000m 相当高度では睡眠 3 時間目に平均 62% の最低値を示した。また  $S a O_2$  は高度上昇とともに低下し、sea level に対して 1,500m 相当高度で 5% 水準、3,000m および 4,000m 相当高度で 1% 水準の有意な低下を示した。

## 3) 心行動態

### (1) HR、SV、および $\dot{Q}$

図. 8 に高度別、睡眠時間経過に伴う HR、SV、および  $\dot{Q}$  の変化を示した。

#### i) HR

分散分析の結果、高度条件による有意な変化が認められた ( $p < 0.01$ )。HR は高度上昇とともに増加する傾向を示し、sea level に対して 3,000m 相当高度で睡眠 5、6、および 8 時間目、4,000m 相当高度で睡眠 2 時間



目以後に有意な増加が認められた ( $p < 0.05$ )。また、sea levelにおいては睡眠開始時の平均52拍/分から時間経過とともにわずかに減少していく傾向を示したのに対し、1,500m、3,000m相当高度ではこのような傾向は認められなかった。さらに4,000m相当高度では睡眠開始時の平均62拍/分から時間経過とともに増加し、sea levelとは逆の傾向が認められた。

#### ii) S V

分散分析から、時間経過および高度条件による有意な変化が認められた ( $p < 0.01$ )。S Vは、3,000m相当高度以下では高度上昇とともに減少する傾向となり、4,000m相当高度では、睡眠2時間目までは全高度条件の中で最低値を示す傾向にあったが、3時間目以後、1,500m相当高度と3,000m相当高度の中間値を示した。時間経過に伴うS Vの変化は、いずれの高度でも睡眠開始とともに低下し、睡眠中期および後期ではほぼ一定値を示す傾向にあった。また1,500m相当高度では睡眠2時間目まではsea levelとほぼ同等であり、それ以後減少していく傾向にあったが、3,000mおよび4,000m相当高度では睡眠開始時からsea levelに対し平均約20mlの低値を示し、4,000m相当高度では睡眠2時間目以後ほぼ一定値が保たれた。

#### iii) $\dot{Q}$

分散分析から、時間経過および高度条件による有意な変化が認められた ( $p < 0.01$ )。 $\dot{Q}$ は3,000m相当高度以下ではS Vとほぼ同様に高度上昇とともに減少し、3,000m相当高度ではsea levelより平均約1 l/min低かった。また時間経過に伴う変化も3,000m相当高度以下ではS Vと同様に睡眠開始とともに低下し、睡眠中期および後期で一定となる傾向にあっ

た。一方、4,000m相当高度では、睡眠3時間目まではsea levelより低値を示す傾向にあったが、4時間目以後、HRの顕著な増加によりsea levelと同等もしくはそれ以上の値となった。

## (2) S T I's

図.9に高度別、睡眠時間経過に伴うQ S 2 i、P E P i、およびLVETiの変化を示した。

### i) Q S 2 i

分散分析から高度条件による有意な変化が認められた ( $p<0.01$ )。Q S 2 iは、sea levelに対し4,000m相当高度において睡眠3時間目以後短縮する傾向となり、7時間目 ( $P<0.05$ )、8時間目 ( $P<0.01$ ) には有意差が認められた。また睡眠時間経過に伴うQ S 2 iの変化が、sea levelおよび1,500m相当高度では延長する傾向にあったのに対し、3,000m相当高度ではほぼ一定値となり、4,000m相当高度では短縮する傾向にあった。

### ii) P E P i

分散分析から、時間経過および高度条件による有意な変化が認められた ( $p<0.01$ )。P E P iは1,500m、4,000m相当高度ではsea levelとほぼ同等の値となったが、3,000m相当高度において延長する傾向となり、睡眠5時間目および8時間目にはsea levelに対して有意な延長となった ( $P<0.05$ )。また、3,000m相当高度以下では睡眠時間の経過とともに延長し、4,000m相当高度ではほぼ一定値を示した。



### iii) LVETi

分散分析から高度条件による有意な変化が認められた ( $p < 0.01$ )。

LVETiは睡眠2時間目までは高度条件による差異は認められないが、3時間目以後 1,500m、3,000m、および4,000m相当高度で短縮する傾向となり、1,500m相当高度の6時間目、3,000m相当高度の6、7時間目 ( $P < 0.05$ )、および4,000m相当高度の4時間目以後 ( $P < 0.05$ ) で有意差が認められた。またsea levelでは睡眠時間の経過とともに延長するのに対し、1,500m相当高度ではほぼ一定値が示され、3,000mおよび4,000m相当高度では短縮する傾向にあった。

### iv) PEP/LVET比

図.10に高度別、睡眠時間経過に伴うPEP/LVET比の変化を示した。高度条件および時間経過による有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。PEP/LVET比はsea levelに対して1,500m、4,000m相当高度においてやや増加する傾向を示し、3,000m相当高度で最も増加する傾向にあった。3,000m相当高度の睡眠3時間目 ( $p < 0.05$ ) および睡眠5時間目以後 ( $P < 0.01$ ) および4,000m相当高度における睡眠5時間目 ( $P < 0.05$ ) にはsea levelに対する有意な増加が認められた。

## 4) 睡眠stage別 $S a O_2$ 、HR、SV、および $\dot{Q}$

### (1) $S a O_2$

図.11に高度別、各睡眠stageにおける $S a O_2$ の変化を示した。sea levelおよび1,500m相当高度では睡眠stageによる $S a O_2$ の差異はほとん

ど認められなかった。3,000m相当高度ではStage Wで最高値となり、それ以外のstageにおいてはほぼ同値であった。4,000m相当高度ではStage Wからstageが深くなるにつれて低下する傾向を示し、Stage REMではStage 1とほぼ同値となった。

## (2) HR

図.12に高度別、各睡眠StageにおけるHRの変化を示した。HRはいずれの高度でもStage 2,3および4で低値となり、Stage REMおよびStage Wで高値となる傾向にあった。特に4,000m相当高度ではHRのstageによる変化が最大となり、最高値を示したStage REMと最低値を示したStage 3との差が平均約10拍/分となった。

## (3) SV

図.13に高度別、各睡眠stageにおけるSVの変化を示した。SVはいずれの高度においてもStage REMにおいて最低値を示す傾向となったが、4,000m相当高度ではこの傾向は顕著ではなかった。またいずれの高度条件下でもSVはStage Wにおいて高値傾向にあったが、sea levelおよび1,500m相当高度においてはStage 4で最高値を示した。

## (4) $\dot{Q}$

図.14に高度別、各睡眠stageにおける $\dot{Q}$ の変化を示した。 $\dot{Q}$ は3,000m相当高度以下ではStage REMで最低、Stage Wで最高となる傾向を示した



が、4,000m相当高度ではStage Wで高値傾向となり、その他の睡眠stageにおいてはほぼ同値を示した。また3,000m相当高度以下においては、Stage Wを除くとStage 4で高値傾向になることが認められた。

## 5) 周期性呼吸 (P B)

図.15に、ある被検者のsea levelおよび4,000m相当高度における睡眠ポリグラムを示した。いずれもStage 2の記録であるが、4,000m相当高度では約10秒の無呼吸を伴うP Bの発現が認められる。P Bは、全被検者において、この記録のような呼吸運動そのものが停止する中枢型のものであった。

### (1) A & H index

図.16および図.17に各相当高度における終夜あたり、およびT I Bを3分割した各時間帯におけるA & H indexを示した。

#### i) 終夜あたりのA & H index

分散分析の結果、高度条件による有意差が認められた ( $p < 0.01$ )。Sea levelでは、P Bの発現は認められないが、1,500m相当高度では1人の被検者からP Bが発現し、A & H indexは1.4回/時であった。3,000mおよび4,000m相当高度では全員の被検者からP Bが認められ、A & H indexは、それぞれ平均15.9回/時および68.4回/時と高度上昇とともに増大傾向を示した。また4,000m相当高度とsea levelとの間に有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。なおP Bの周期 (一つの無呼吸の開始から次の無

呼吸の開始までの時間)は約20~30秒であり、高度条件による変化や個人差は認められなかった。

P Bの発現頻度には大きな個人差が認められ、4,000m相当高度においては3人の被検者ではA & H indexが約100回/時であったのに対し、1人の被検者では7.8回/時と極めて少ないものであった。また、いずれの相当高度でも各被検者におけるP B発現の相互関係は同様な傾向を示した。

#### ii) T I Bを3分割した場合のA & H index

高度条件と時間経過を要因とした二元配置の分散分析の結果、高度条件間に有意差は認められたが( $p<0.01$ )、時間経過に関しては有意差は認められなかった。

3,000m相当高度では、初期から、中期、後期へと時間経過とともにA & H indexは平均6.5、17.3、28.4回/時と増大傾向を示し、後期においてはsea levelに対して有意に増大していた( $p<0.05$ )。一方、4,000m相当高度では、A & H indexはいずれの時間帯においても平均約65回/時とsea levelよりも有意に増大しており( $p<0.05$ )、また時間経過に伴う変化は認められなかった。

#### (2) 各睡眠stageにおけるP B発現率

図.18および図.19に全員の被検者からP Bが認められた3,000mおよび4,000m相当高度における終夜あたり、およびT I Bを3分割した各時間帯における各々の睡眠stage総出現時間に対するP B発現時間の割合を示した。



i) 終夜あたりの各睡眠stageにおけるP B発現率

3,000m相当高度においてはStage 1において平均24.2%と最も高い発現率を示し、睡眠stageが進むにつれて発現率は低下し、Stage 4ではほとんど認められなかった。Stage WおよびStage REMでは、それぞれ平均5.7%および3.4%の低い出現率であったが、これは、各睡眠stageとStage 1および2などの浅睡眠への移行期にまたがってP Bが発現した際のものであった。

4,000m相当高度では、Stage 1および2で平均約50%の出現率を示し、Stage 3および4の深睡眠期には平均約30%とやや低下したが、いずれも3,000m相当高度よりも高い値となった。また、Stage REMでの発現率は平均25.0%であったが、3,000m相当高度とは異なり、他の睡眠stageからの移行期に認められるだけでなく、Stage REMの持続中にもP B発現が認められた。またStage REMにおいては、他の睡眠stageとは異なり、呼吸そのものの不規則さに加え、P Bの周期も不安定であるという特徴が認められた。

ii) T I Bを3分割した場合の各睡眠stageにおけるP B発現率

3,000m相当高度では、初期にはいずれの睡眠stageにおいても平均10%以下の発現率であるが、以後増加する傾向となり、Stage 1およびStage 2においてそれぞれ平均約30%および20%の発現率となった。

4,000m相当高度においては、初期では深睡眠期でも比較的高い発現率となり、Stage 1、2、および3において平均約45%、Stage 4においても平均約30%の発現率となった。中期以後、浅睡眠期のP B発現率は増加傾向を示して平均約50%以上の値となり、逆に深睡眠期のP B発現率は減少傾向を示した。しかし、持続性の高いP Bが認められた1人の被検者では、

全ての時間帯において深睡眠期でも極めて高い発現率を示すといった特異的な例も認められた。またStage REMにおいては、初期では1人の被検者のみしかPB発現が認められなかったが、中期および後期では3人の被検者から認められ、それぞれ平均約25%の発現率となった。

## 6) 血液性状

図.20に各相当高度における減圧直前、就寝直前、起床直後、および復圧直後におけるHct、赤血球数、および白血球数を示した。

### (1) Hct

Hctは減圧直前、就寝直前、起床直後、および復圧直後の4回の測定値がほぼ同等であり、高度条件間にも差は認められなかった。

### (2) 赤血球数

赤血球数はsea levelでは減圧前から就寝直前、起床直後とやや減少していく傾向にあったが、1,500m相当高度では一定値を示し、3,000m、および4,000m相当高度ではわずかに増加する傾向を示した。また、高度条件間の差は認められなかった。

### (3) 白血球数

白血球数はいずれの高度においても起床直後に減少する傾向が認めら



れた。また、高度条件間の差は認められなかった。

## 7) 睡眠感

図.21に各相当高度における起床後の主観的睡眠感の結果を示した。睡眠感は3,000m相当高度以下では平均値が-5~+5の範囲内にあるのに対して4,000m相当高度では平均-8.4と低下傾向を示し、高度条件による有意差が認められた ( $p<0.01$ )。

#### 4. 考察

##### 1) 3,000m相当高度以下における睡眠構築および心血行動態

実験1では、sea levelから3,000m相当高度までの睡眠構築はほぼ同様であったが、高度上昇に伴うSV低下による $\dot{Q}$ の低下傾向が認められた。この傾向は、MillerとHorvath<sup>89)</sup>の3,500m相当高度における研究の成果と一致している。またSVおよび $\dot{Q}$ の経時的变化についても3,000m相当高度以下においてはMillerとHorvath<sup>89)</sup>の報告と同様であり、睡眠開始とともに低下し、早朝にやや増加する2次曲線状の変化を示した。

高度上昇に伴うSV低下の機序の一つとして、PEP/LVET比がsea levelよりも増加傾向にあったことから心筋収縮性の低下が考えられる。最近の研究<sup>2) 40) 97) 98) 99) 134)</sup>では、低圧低酸素環境下の心筋収縮性は低下しないとする見解が一般的であるが、これらは覚醒時の報告であり、睡眠時については十分に検討されていない。睡眠時には、副交感神経系の高進および代謝の低下が引き起こされることが知られている<sup>107)</sup>。また睡眠による低換気が高所でもsea level同様引き起こされることがReadとKellogg<sup>115)</sup>およびBerssenbruggeら<sup>10)</sup>によって報告され、MillerとHorvath<sup>88) 89)</sup>は、この睡眠性低換気と低酸素の相乗効果による組織への酸素供給の低下が急性高山病の原因となる可能性を示唆した。Sea levelにおける睡眠時の心血行動態に関する先行研究では、PEPの延長およびHeather Indexの低下などが報告され、心筋収縮性低下によるSV低下が示唆されている<sup>90)</sup>。本研究においては、3,000m相当高度以下の睡眠構築がsea levelとほぼ同様であり、心臓の自律神経支配が常圧下と同様であったと仮定すれば、睡眠による心筋収縮性の低下が低酸素の影響に



より増幅されたとも推定できる。また sea level から約 20 分以内に目標高度に到達し、その後 1 時間以内に就寝しており、順応時間がきわめて短かったこともこの影響を増幅させた要因かもしれない。

SV は、前負荷、後負荷、心筋収縮性、および心拍数の 4 つの因子により規定されることが知られているが<sup>106)</sup>、実験 1 では心筋収縮性の指標としての STI's のみしか測定を行っていない。前負荷および後負荷を簡便に評価するには、前者では心エコー図法による左心室の拡張終期容量の測定、後者では血圧の測定が挙げられるが、いずれの測定も覚醒を誘起し、睡眠構築に影響を及ぼす可能性が考えられたので本研究では行わなかった。また心筋収縮性の指標として用いた PEP/LVET 比は収縮性よりも前負荷の影響を強く受けるとの報告もされている<sup>14)27)</sup>。低圧低酸素環境下においては、末梢血管は、低酸素による収縮作用と過換気からもたらされる低二酸化炭素による拡張作用という相反する調節を受けることが知られている<sup>159)</sup>。本研究の 3,000m 相当高度では末梢血管の拡張が引き起こされていたと仮定すると、SV の低下および PEP/LVET 比の増加傾向は末梢血管拡張に起因する静脈還流の低下からもたらされたものかもしれない。この点に関しては睡眠中における前負荷および後負荷測定の方法論を含めて今後さらに検討する必要がある。

睡眠 stage 別の心血行動態では、3,000m 相当高度以下では sea level、1,500m 相当高度ともほぼ同様な傾向となり、Stage REM において HR が最高、SV および  $\dot{Q}$  が最低となる傾向にあった。また Stage W を除くと Stage 4 において SV および  $\dot{Q}$  が最高となる傾向にあった。Miller と Horvath<sup>87)</sup> は常圧下において本研究同様 REM 睡眠時に SV および  $\dot{Q}$  が低下することを報告した。彼らは、睡眠時心血行動態は睡眠 stage よりも睡眠時間の経過による影響が強いとし、REM 睡眠時の SV および  $\dot{Q}$  の低下



は、両者が最低となる早朝にREM睡眠の発現頻度が高いことに起因しているとした。また彼らは、深睡眠が代謝レベルの高い睡眠初期において発現頻度が高いことから、深睡眠期が生理的な回復期である可能性を示唆した。高橋ら<sup>(33)</sup>は深睡眠期に成長ホルモンの分泌が増大することを報告し、MillerとHorvath<sup>(37)</sup>の仮説を内分泌の面から支持している。本研究では心行動態測定を1時間毎の計9回とStage 4およびStage REMにおいて随時行った。睡眠stage別心行動態は各被検者の測定値をstage別に平均し、その平均値から被検者全員の平均値および標準偏差を求めたものである。一晩の各睡眠stageの出現動態は、前半には深睡眠、後半にはREM睡眠が多いことが知られているが、これは本研究の3,000m相当高度以下においても同様であった。したがって、SVおよびQがStage 4で最高、Stage REMで最低となったのは、睡眠時間経過の影響によるものかもしれない。睡眠時の心行動態は、概日リズムによる1日を1周期とした変化と睡眠stageによる90~100分を1周期とした変化の両者の影響に支配されと考えられ、この点についてはさらに検討を加える必要がある。

## 2) 4,000m相当高度における睡眠構築および心行動態

4,000m相当高度ではStage 1の有意な増大およびStage Wの増加傾向など覚醒反応の増大が認められたが、この傾向は睡眠初期には認められず、睡眠中期以後により顕著に現れた。これは睡眠初期における $SAO_2$ 低下が覚醒刺激となり、それ以後の睡眠性低換気による $SAO_2$ 低下を抑制する生体防御反応と考えられる。Berthon-JonesとSullivan<sup>(11)</sup>はヒトの低酸素に対する覚醒反応は $SAO_2$ が70%以上では誘起されないことを報告



したが、動物実験では70%以上の $SaO_2$ でも低酸素性の覚醒反応が引き起こされることが明らかにされている<sup>59)108)109)110)</sup>。本研究では、4,000m相当高度における $SaO_2$ が睡眠3時間目において平均60%近くまで低下し、覚醒閾値を超えたものと思われる。睡眠初期には4,000m相当高度においてもsea levelとほぼ同等の深睡眠が発現しており、これは中期および後期に比して最も長い出現時間となった。Tabachnikら<sup>137)</sup>は常圧下において、睡眠中Stage 4で換気量が最低となることを報告しており、先のReadとKellogg<sup>115)</sup>およびBerssenbrugge<sup>10)</sup>らの報告のように高所でもsea level同様の睡眠性の換気変化がもたらされるとすれば、睡眠初期の $SaO_2$ 低下は深睡眠期における換気量低下によるものと考えられる。ReadとKellogg<sup>115)</sup>は、常圧下では吸気の酸素分圧が酸素解離曲線の傾きの緩やかな部分にあるのに対し、14,250 feet(4,343m)では傾きの急峻な部分に移るため、睡眠性低換気の $SaO_2$ に及ぼす影響がより顕著になることを示唆している。本研究における睡眠stage別の $SaO_2$ においても、4,000m相当高度においてはStage 4およびStage 3の深睡眠期で低値を示した。これは換気量低下を反映したものと考えられ、睡眠初期の深睡眠発現と $SaO_2$ 低下の同期することが示唆される。

このように、睡眠初期では $SaO_2$ は顕著な低下を示したのに対し、覚醒頻度は比較的低いものとなったが、睡眠中期以後では $SaO_2$ が睡眠初期よりも若干増大したにもかかわらず覚醒反応の頻発が認められた。低酸素性の覚醒反応と睡眠stageとの関連については、動物実験ではNREM睡眠よりREM睡眠中において覚醒の誘起される $SaO_2$ の閾値が低いとされているが<sup>59)110)</sup>、深睡眠期と浅睡眠期の差異については未だ検討されていない。Berthoin-JonesとSullivan<sup>11)</sup>のヒトを用いた研究ではStage 2,3および4について検討されているが、両者の差異については不



明であったとしている。彼らは常圧下において吸気酸素濃度を漸減させることにより覚醒反応を検討しているが、これは持続的な低圧低酸素暴露とは異なる条件である。深睡眠期が浅睡眠期より刺激に対する反応性が低いとすれば、低酸素刺激に対しても覚醒反応誘起の  $SaO_2$  の値が低いことが推察され、深睡眠の出現頻度の高い睡眠初期においては、低い  $SaO_2$  においても覚醒しなかったものと考えられる。また Lassen<sup>77)</sup> によれば、低酸素環境下では脳血管が拡張することが報告されており、 $SaO_2$  低下が脳に何らかの影響を及ぼし、やや遅れて間接的に覚醒反応が引き起こされたものとも考えられる。さらに、低酸素暴露により交感神経系の高進が引き起こされることが報告されているが<sup>129) 130)</sup>、睡眠中期以後に、この交感神経系の高進がもたらされ、より覚醒しやすい状態にあったのかもしれない。

4,000m相当高度における睡眠時間の経過に伴う覚醒反応の増大は、心血行動態にも明らかに反映され、睡眠4時間目以後、HRの増加による $\dot{Q}$ の増大をもたらし、MillerとHorvath<sup>89)</sup>の報告した2次曲線状の変化と顕著に異なるものとなった。またSVにおいて、睡眠2時間目までは4,000m相当高度で最低となったことから、覚醒反応の誘起によりそれ以後のSV低下が抑制されたものとも考えられる。このようなHRおよび $\dot{Q}$ の常圧下と異なる動態はHoriiら<sup>91)</sup>の標高4,400m~7,800mの登山中に行われた研究、およびMoriら<sup>96)</sup>の低圧シミュレーターを用いた4,500m相当高度における研究によっても報告されているが、彼らは睡眠ポリグラフの同時測定は行っていない。本研究における睡眠中期以後の覚醒反応の増大に伴う $\dot{Q}$ および $SaO_2$ の増大は、組織への極度の酸素供給低下に対する補償作用とも考えられよう。

4,000m相当高度における睡眠中期以後の $SaO_2$ の増大の原因として、



覚醒反応の誘起による換気量増大の他に、低圧低酸素に対する呼吸系の順応効果が考えられる。竹上ら<sup>140)</sup>は低圧シミュレーターによる4,000m相当高度に5時間急性暴露した際の換気量および $SaO_2$ を検討した。暴露中の換気量は不変、ないしは若干減少する傾向であったのに対し、 $SaO_2$ は暴露直後の平均約85%から暴露4時間後には約5%増大する傾向を認めている。またBerssenbruggeら<sup>10)</sup>は、低圧低酸素暴露時における換気高進過程は主に頸動脈体化学受容器活動の時間経過に伴う変化に依存しており、覚醒時でも睡眠時でも同様に進行することを示唆している。これらの先行研究の結果から、本研究の4,000m相当高度における睡眠中期以後の $SaO_2$ 増大は、覚醒反応の増大による換気量の増大と低圧低酸素順応の両者の影響を受けていたことが考えられる。

STI'sでは、PEP/LVET比において4,000m相当高度では3,000m相当高度より低値となる傾向にあった。このことから、4,000m相当高度における心筋収縮性は3,000m相当高度よりも高進している可能性が示唆されるが、これについては両者の睡眠内容について検討する必要がある。MillerとHelander<sup>90)</sup>は常圧下で心筋収縮性の指標としてHeather indexを用い、その概日リズムについて検討した。Heather indexは概日リズムを持ち、夜間低下したが断眠により低下は抑制され、心筋収縮性は概日リズムと睡眠の両者から支配されることが示唆された。このことから、本研究における4,000m相当高度では、覚醒反応の増大により睡眠性の心筋収縮性低下の影響が減弱したために、4,000m相当高度でのPEP/LVET比が高値を示さなかったものと思われる。これは、睡眠内容がその他の高度とほぼ同等な睡眠2時間目までのPEP/LVET比が3,000m相当高度同様に高値傾向を示すのに対し、覚醒反応が増大した中期以後において3,000m相当高度より低値となる傾向からも示唆される。次に、QS2iは睡眠3時



間目以後、他の高度と比較して短縮する傾向を示した。これは心周期において、収縮期を短縮させることにより相対的に拡張期を延長させ、冠血流量を増大させて心筋酸素供給の増大を図る補償作用とも思われる。

睡眠stage別の心血行動態では、HRのStage REMにおける増加傾向は3,000m相当高度以下と同様であったが、SVおよび $\dot{Q}$ では異なるものとなった。4,000m相当高度におけるSVおよび $\dot{Q}$ は、Stage Wにやや増大する傾向を示し、それ以外はいずれのstageもほぼ同等であり、3,000m相当高度以下にみられるStage REMにおける低下傾向が認められなかった。この機序は不明であるが、睡眠障害の影響から睡眠stageと心血行動態との関連に何らかの変化が引き起こされたのかもしれない。4,000m相当高度では、通常は $\dot{Q}$ が最低となるStage REMにおいても $\dot{Q}$ が低下しない何らかの補償作用が働いた可能性も考えられる。

4,000m相当高度においてはSOLがsea levelに対して有意に短縮し、より眠り易い状態にあることが確認された。このような低圧低酸素環境下における傾眠傾向は、倦怠感、抑鬱状態などとともに1,500m程度から発現し、高度の上昇に伴いより顕著になることが報告されている<sup>149)</sup>。覚醒時の脳波を検討した研究においても振幅の増大および周期の延長などが報告されており<sup>44) 70) 122)</sup>、低圧低酸素環境下における覚醒中の意識水準低下が示唆される。

4,000m相当高度においては客観的な睡眠stage上の変化だけでなく、主観的な睡眠感も低下する傾向を示した。Reiteら<sup>117)</sup>およびPowlesら<sup>111)</sup>は、低圧低酸素環境下における睡眠障害が、客観的な睡眠構築の変化以上に主観的な睡眠感の悪化の著しいことを指摘している。またPowlesら<sup>111)</sup>およびPappenheimer<sup>109)</sup>は睡眠stage判定では検出されない短時間の覚醒反応や脳波の低振幅化を睡眠障害の原因と指摘している。本研究で



は、覚醒反応の増大とともにREM睡眠の減少が引き起こされたが、常圧下ではREM断眠（REM睡眠の開始時に覚醒させREM睡眠のみを選択的に奪う）により、攻撃性および猜疑性の増大などの精神疲労と思われる症状の誘起が報告されている<sup>54) 55) 144)</sup>。このようなREM睡眠の減少が主観的な睡眠感の低下に何らかの影響を及ぼしていることが考えられる。また実際の登山活動においても、記憶や学習の定着と関連するものと考えられている<sup>121) 141)</sup>REM睡眠の減少が、登山中の事故や遭難の発生に関与している可能性も十分指摘できよう。

### 3) 急性低圧低酸素環境下における睡眠時PBの特性

本研究において睡眠時PBは、呼吸運動そのものが停止する中枢型であり、3,000m相当高度で全員の被検者に認められ、4,000m相当高度ではより多くのPBが発現した。低圧低酸素環境下におけるPB発現の機序は、末梢化学受容器の活動高進による過換気と、過換気から引き起こされる呼吸性アルカローシスによる換気抑制の繰り返しであるとされている<sup>9) 22) 66) 74) 75) 127)</sup>。したがって、高度上昇に伴う $SpO_2$ 低下が過換気をもたらすことにより、PBの発現頻度の増大に関与しているものと考えられる。PBの発現率は極めて個人差の大きいものとなったが、いずれの高度においてもPB発現における被検者間の相互関係はほぼ同様であった。これは、先行研究において示唆されているとおり、PB発現が被検者固有の化学感受性に依存する<sup>66) 74) 75) 81)</sup>ためと考えられる。

PBはStage 1および2の浅睡眠期に発現しやすく、3,000m相当高度では深睡眠期やREM睡眠期にはほとんど発現しなかったが、4,000m相当高度では、これらの睡眠stageにおいてもその約30%に発現していた。低



圧低酸素環境下における睡眠stageとPBの関連を詳細に検討した報告は少ない。Reiteら<sup>117)</sup>およびWhiteら<sup>157)</sup>は、それぞれ高度4,301mおよび4,233mにおいてREM睡眠期にはPBが認められなかったとしているが、Powlesら<sup>111)</sup>は、低圧シミュレーターによる4,877m、6,100m、および7,620m相当高度では全ての睡眠stageからPBが発現したと報告している。このような結果の相違は、おそらく高度差および被検者の特性からもたらされるものと考えられる。すなわち、PBは浅睡眠期に発現しやすい傾向にはあるが、低酸素刺激がより厳しいものとなれば、深睡眠およびREM睡眠期でも発現するのであろう。しかし、4,000m相当高度でTIBを3分割して各睡眠stageにおけるPB発現率を検討したところ、初期では深睡眠期においても浅睡眠期同様の高い発現率が認められた。これは睡眠初期における $SaO_2$ が中期および後期に比して低値であったためとも考えられるが、生体リズムや低酸素による自律神経系の変化などによる影響も考えられよう。

睡眠時無呼吸症候群に代表される常圧下におけるPBは、無呼吸による $SaO_2$ 低下が覚醒刺激となり、睡眠障害が引き起こされることが報告されている<sup>20)</sup>。しかし、低圧低酸素環境下におけるPBに関する先行研究では、PBは必ずしも覚醒反応を引き起こさないとされている<sup>111)</sup><sup>117)</sup>。本研究では、4,000m相当高度の睡眠初期において、睡眠障害は引き起こされていないが、PBは睡眠中期および後期と同程度の発現が認められている。また3,000m相当高度では、時間経過とともにPBは増大する傾向を示すが、睡眠障害は引き起こされていない。さらに、4,000m相当高度において最もPB発現率の低い被検者においても他の被検者同様の睡眠障害が引き起こされている。これらのことから、本研究でも先行研究同様、PBは覚醒反応に直接影響しないことが示唆される。しか



し、4,000m相当高度の睡眠中期および後期では、Reiteら<sup>117)</sup>の報告同様にPBにおける呼吸再開時に覚醒反応が誘起される場合もしばしば認められた。以上のことから、低圧低酸素環境下においては、覚醒反応が誘起される $SaO_2$ の程度とPB発現時における $SaO_2$ の変動とは独立した関係にあることが推察される。すなわち、PBにおける $SaO_2$ の変動が覚醒を引き起こす $SaO_2$ よりも高ければ覚醒反応は引き起こされない。逆に通常の呼吸時でも $SaO_2$ が覚醒を引き起こす閾値よりも低い場合や、PB中の無呼吸時に $SaO_2$ がこの閾値を下回った時に覚醒反応が誘起されると考えられる。ヒトにおいて、HVRおよびHCVRが睡眠stageにより変化することが報告されており<sup>111)12)30)31)</sup>、また動物実験では覚醒を引き起こす $SaO_2$ が睡眠stageにより異なることが認められている<sup>59)110)</sup>。したがって、PBと覚醒反応との関係は睡眠stageと呼吸調節系の両者の相互作用により成り立っているものと考えられる。

高所における睡眠時PBは、一時的に極度の低酸素血症を引き起こして高所耐性に悪影響を及ぼす可能性が示されている<sup>111)155)</sup>が、その反面、高所耐性と相関関係にあるとされているHVRの高い者において、PBがより発現しやすいことも報告されており<sup>22)66)74)75)</sup>、ここに矛盾が生じている。Masuyamaら<sup>30)31)</sup>は、PB中の変動する $SaO_2$ を平均すると、通常の呼吸時よりも高くなるとして、PBは高所耐性に有利に作用するものと考えしている。本研究では、PBと $SaO_2$ との関係を詳細には検討していないが、4,000m相当高度において $SaO_2$ が睡眠開始とともに低下し、睡眠3時間目に最低となって以後漸増していくのに対して、PBは睡眠時間経過に伴う変化を示していない。したがって $SaO_2$ は、PBの発現よりもむしろ睡眠・覚醒の状態による換気量の変化に対する依存度の高いことが示唆されよう<sup>114)115)</sup>。また、Powlesら<sup>111)</sup>は、



P B 中に認められる睡眠stage判定には現れないような1~2秒程度の覚醒反応が睡眠障害に及ぼす影響を指摘したが、この現象は本研究においても認められている。4,000m相当高度では睡眠中期以後、REM睡眠の有意な減少が引き起こされたが、P Bの過呼吸時における激しい呼吸運動が内因性の刺激となって、睡眠stageを浅睡眠にとどめ、REM睡眠への移行を抑制した可能性も考えられる。

## 5. 小括

急性低圧低酸素暴露時における低圧低酸素の程度と睡眠時生理的応答特性を明らかにするために、健康男子5人を用いて低圧シミュレーター内のsea level、1,500m、3,000mおよび4,000m相当高度において、夜間8時間の睡眠をとらせた。測定項目は、脳波、筋電図、眼球運動、および呼吸運動からなる睡眠ポリグラフによる睡眠stage判定、インピーダンス法によるHR、SV、および $\dot{Q}$ 、心機図法によるSTI's、さらに $SaO_2$ とした。また睡眠ポリグラフの呼吸運動から、無呼吸または過小呼吸を伴う周期性呼吸を判定し、一晩の出現率および各睡眠stageにおける出現率を求めた。得られた結果から以下のことが考察される。

1.  $SaO_2$ は高度上昇とともに有意な低下を示し、sea levelおよび1,500m相当高度では睡眠中ほぼ一定の値を示したが、3,000mおよび4,000m相当高度においては睡眠開始とともに低下した。また4,000m相当高度では睡眠3時間目に最低値となり以後増大する傾向を示し、これは夜半からの覚醒反応増大に起因する換気量の増大によるものと思われた。



2. 睡眠構築は3,000m相当高度以下ではsea levelとほぼ同等であった。一方、4,000m相当高度においてはSOLの有意な短縮、Stage 1の有意な増加、Stage Wの増加傾向、およびStage 3、4、およびREMの減少傾向が認められ、主観的な睡眠感も悪化した。また以上の傾向は睡眠中期および後期でより顕著なものとなった。これらのことから、4,000m相当高度における入眠前の意識水準の低下と睡眠初期の深睡眠期における $SaO_2$ 低下が、睡眠中期以後の覚醒反応誘起の原因である可能性が示唆された。

3. 睡眠時心行動態は、3,000m相当高度以下では高度上昇に伴うSVの低減による $\dot{Q}$ の低下傾向が認められたが、4,000m相当高度では睡眠中期以後の覚醒反応増大の影響からHRが著増し、 $\dot{Q}$ がsea levelと同等もしくはそれ以上の値となった。

4. 睡眠stage別の心行動態については、3,000m相当高度以下ではSVおよび $\dot{Q}$ のStage REMにおける低減傾向とStage 4における増大傾向が認められたが、4,000m相当高度ではこの傾向は認められなかった。このことから、4,000m相当高度においては睡眠障害の誘起のため、睡眠stageの心行動態に及ぼす影響が変化する可能性が示唆された。

5. 睡眠時PBは、3,000m相当高度以上で全員の被検者について認められ、高度上昇とともに発現率が増加し、 $SaO_2$ 低下との関連が示唆された。またPBは浅睡眠期に発現しやすい傾向にあったが、4,000m相当高度では深睡眠およびREM睡眠期においても発現した。

6. 低圧低酸素環境下における睡眠時PBと睡眠障害との間には相関関

係は認められず、PB発現の有無に関係なく、 $SaO_2$ が覚醒閾値以下に低下した場合に睡眠障害の誘起される可能性が推察された。



## V. 富士山頂 (3,776 m) 短期滞在時における睡眠時生理的応答 (実験2)

### 1. 目的

実験1の結果から、急性の低圧低酸素環境下における睡眠構築は、3,000m相当高度以下では常圧下とほぼ同様であるが、4,000m相当高度では夜半以後に覚醒反応の増大とREM睡眠の減少という睡眠障害の誘起されることが明らかになった<sup>92)</sup>。しかしながら、この傾向が実際の登山時にも発現する可能性は、以下の理由から低いものと思われる。すなわち、本研究では低圧シミュレーターを用いて約20分という短時間で4,000m相当高度へ到達しており、実際の登山時とは異なり十分な順応期間がないために低圧低酸素の影響が増幅して作用していたことも考えられる。また、4,000m相当高度における睡眠障害は入眠3～4時間後から引き起こされたが、これは低圧シミュレーターによる急性暴露時特有の現象であるかもしれない。さらに、実際の登山時の運動も睡眠に何らかの影響を及ぼすことが考えられる。運動が睡眠に及ぼす影響に関する先行研究では、運動負荷による深睡眠の増大<sup>124) 125)</sup>および減少<sup>73) 96)</sup>の両者が報告されており、一定の見解は得られていない。このような矛盾した成果は、運動負荷の種類や強度、および被検者の特性など種々の条件の相違によるものと考えられている<sup>19) 33)</sup>が、登山活動が低酸素性の睡眠障害を軽減するのか、それとも増悪するのかについては未だ検討されていない。さらに低圧低酸素暴露時における睡眠時生理的応答の順応過程を

数日間にわたり連続的に検討した先行研究は、呼吸動態のみについて若干報告されているが<sup>10)117)136)</sup>、睡眠構築を含めた検討は未だ行われていない。

そこで実験2においては、実際の登山時における睡眠時生理的応答を検討し、実験1の結果と比較するとともに、高所暴露後数日間における睡眠時生理的応答の順応過程の検討を目的として、富士山頂（標高3,776m、気圧約480Torr）短期滞在時における終夜睡眠ポリグラフィを実施した。

## 2. 方法

### 1) 被検者

被検者は健常成人男子4人（T I、T M、K M、およびK K）であり、年齢、身長、および体重の平均値および標準偏差は各 $28.0 \pm 6.9$ 歳、 $174 \pm 5$ cm、および $66 \pm 4$ kgであった。実験前に研究目的を説明し、同意書により承諾を得た。またモーズレイ性格検査<sup>37)</sup>により極度に神経症の者および虚飾性の高い者でないことを確認した。さらにMORNINGNESS-EVENINGNESS SCALE<sup>50)</sup>により、生活習慣が極端に夜型でないことも確認した。

### 2) 実験手順

実験は富士山頂登山道の開かれている夏期に行い、山頂測候所に滞在可能な人数の関係から2年間にわたり行った。すなわち初年度には1人



の被検者（T I）について富士山頂3泊4日滞在時、次年度には3人の被検者（T M、K M、およびK K）について富士山頂5泊6日滞在時の各測定を行った。

御殿場（海拔500m）における登山前日から、気象庁富士山頂測候所滞在中、および下山当日まで終夜睡眠ポリグラフィを実施した。山頂測候所内の気温および湿度は約20℃および60%に調節し、滞在中の平均気圧は初年度には $484.5 \pm 1.9$ Torr、次年度には $487.2 \pm 1.4$ Torrであった。

富士登山および下山は、標高2,380mの新5合目と御殿場の間は自動車を利用し、新5合目と頂上の間は徒歩にて行った。新5合目から山頂までの登山時間は約4.5時間、下山時間は約2.5時間であった。

被検者T Iについては富士登山の2週間前に、温度20℃および湿度60%の低圧シミュレーターにより4,000m相当高度に急性暴露し、終夜睡眠ポリグラフィを実施した。また被検者T M、K MおよびK Kについては、下山の1ヶ月以後に温度20℃および湿度60%の常圧環境下において2夜連続して終夜睡眠ポリグラフィを行い、第1夜を順応夜、第2夜を対照夜として記録した。

各実験夜の就床時間は、被検者の通常の睡眠と同様な就床時刻から8時間としたが、富士登山前日のみ午前0時～5時の5時間とした。

### 3) 測定項目

#### (1) 睡眠ポリグラフィ

睡眠ポリグラフィは、OXFORD社製携帯型脳波計を用いて行った。被検者T IについてはMedilog 4-24により脳波（国際標準法<sup>113)</sup>のC<sub>3</sub>）、眼

球運動、頤筋筋電図、およびインダクタンス法 (Respirace, AMI社製) による胸、腹壁の呼吸運動を記録した。被検者 T M および K M については Medilog 9000 により T I 同様の測定項目と心電図の記録を行った。被検者 K K については、Medilog 9200 により脳波 (国際標準法<sup>113)</sup>の C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、および O<sub>1</sub>)、眼球運動、頤筋筋電図、および心電図を記録した。国際標準法<sup>113)</sup>により 20 秒を 1 epoch とした睡眠 stage の視察判定を行い、実験 1 と同様の各睡眠変数を算出した。また就床時間を 3 分割し、初期、中期、および後期における各睡眠 stage 出現率を算出した。

## (2) H R

睡眠ポリグラムに心電図の記録を行った 3 人の被検者 (T M、K M、および K K) について、心電図 R R 間隔から 1 時間毎に H R を算出した。

## (3) S a O<sub>2</sub>

S a O<sub>2</sub> は、イアーオキシメーター法により Ohmeda 社製 B i o x II を用いて、富士山頂滞在中の各実験夜における起床時の S a O<sub>2</sub> を測定した。

## (4) 呼吸動態

睡眠ポリグラムに呼吸運動の記録を行った 3 人の被検者 (T I、T M、および K M) から実験 1 と同じ基準に従って A & H index (apnea & hypopnea index) および各睡眠 stage 出現時間における P B 出現時間の比を算出した。また就床時間を 3 分割した各時間帯における A & H index、お



および各睡眠stage出現時間におけるPB出現時間の比についても算出した。

#### (5) 睡眠感

3人の被検者(TM、KM、およびKK)について、各実験夜の起床後に図.3に示した睡眠感のアンケートを実施した。

### 3. 結果

#### 1) 睡眠構築

##### (1) 各睡眠変数の動態

被検者TIについては睡眠ポリグラム上の消灯時間および起床時間の記録が明瞭でなかったため、入眠から最終覚醒までの時間(SPT)を就床時間として各指数を評価した。したがって入眠潜時(SOL)および離床潜時(EMA)は算出しなかった。

図.22に被検者TIの富士登山前夜、山頂滞在中、下山当夜、および急性の4,000m相当高度暴露時におけるSPT、TSTおよびWASOを示した。登山前夜は就床時間が5時間であったためにSPTおよびTSTは各297分および273分となり、他の実験夜よりも比較的短いものとなった。山頂滞在中および4,000m相当高度暴露時ではSPTが458~485分、TSTが419~455分とほぼ同等であったが、下山当夜にはSPTおよびTSTが各425分および384分となり、やや短縮した。WASOは全て

の実験夜において24～45分とほぼ同値を示した。

図.23に被検者 T M、 K M、 および K K の登山前夜、富士山頂滞在中、下山当夜、および対照夜の各睡眠変数を示した。対照夜と比較して富士山頂滞在中においては、S O L、E M A および S P T に顕著な差異は認められないが、W A S O が増大することにより T S T および S E I が減少する傾向にあった。この傾向は山頂滞在第2夜において最も顕著となり、W A S O は平均97分、T S T および S E I はそれぞれ平均370分および77%となった。続く第3夜には逆に W A S O は減少し、T S T および S E I は対照夜とほぼ同様の平均426分および90%となった。山頂滞在第4夜および第5夜のこれらの値は、いずれも第2夜と第3夜の中間値を示す傾向にあった。

## (2) 各睡眠stage出現率

### i) 就床時間に対する各睡眠stage出現率

図.24に被検者 T I の富士登山前日、富士山頂滞在中、下山当日、および急性の4,000m相当高度暴露時における S P T に対する各睡眠stage出現率を示した。山頂滞在中の睡眠構築は、登山前後の常圧下とほぼ同様であったが、Stage REMの出現率において、滞在第1夜の8.5%から以後第2および3夜にはそれぞれ12.2%、17.0%と滞在日数の延長とともに増加する傾向が認められた。一方4,000m相当高度への急性暴露時には、深睡眠(Stage 3および4)およびStage REM出現率が富士山頂滞在時よりも低値傾向にあった。

図.25に被検者 T M、 K M、 および K K の各実験夜における T I B に対する各睡眠stage出現率を示した。なおStage 3およびStage 4は深睡眠



(Slow Wave Sleep: % S S) として両睡眠stage出現率の合計を示した。対照夜に比して富士山頂では滞在第3夜を除いてStage W出現率が增大する傾向にあった。また深睡眠出現率は滞在第1夜および第2夜では抑制傾向にあるが、第3夜以後は回復して対照夜とほぼ同値となり、下山当夜にはさらに増大して対照夜の値よりも増大した。またStage REM出現率は、富士山頂滞在中継続して平均約20%となり、対照夜とほぼ同値であった。

## ii) 就床時間を3分割した場合の各睡眠stage出現率

図.26は、被検者T IについてS P Tを3分割し、それぞれの時間帯における睡眠stage出現率を各実験夜毎に示したものである。富士山頂滞在中は、各睡眠stageとも、山頂滞在前後の常圧下における結果と顕著な相違は認められないが、常圧下では睡眠初期にStage REMが認められないのに対し、山頂滞在中には睡眠初期からStage REMが出現した。

急性の4,000m相当高度暴露時には、富士山頂滞在中およびその前後に比して、睡眠初期における深睡眠の出現、および睡眠中期と後期におけるStage REMの出現が抑制される結果となった。

被検者T M、K M、およびK Kの各実験夜におけるT I Bを3分割した各時間帯における睡眠stage出現率を表.1に示し、その中からStage W、深睡眠、およびStage REM出現率を抽出して図.27に示した。富士山頂滞在中には、睡眠初期に継続的にStage Wの増大傾向が認められ、特に滞在第1夜から第3夜における睡眠初期の深睡眠の抑制傾向が引き起こされた。また滞在第3夜以後には睡眠中期において深睡眠が増大傾向を示し、対照夜以上の値となった。Stage REMでは、山頂滞在中と対照夜はほぼ同様の出現動態を示し、睡眠初期に少なく、時間経過とともに出現率

が増大した。下山当夜の睡眠初期における深睡眠出現率は各測定夜中で最高となり、中期においても山頂滞在第3夜以後とほぼ同様の高値を維持した。

## 2) H R

図.28に被検者 T M、K M、および K K の各実験夜における1時間毎の H R を示した。H R は登山前夜、下山当夜、および対照夜はほぼ同値であり、平均約50~70拍/分であった。富士山頂滞在中では H R は増加傾向を示し、滞在日数の延長とともにやや減少する傾向にあったが、平均約60~90拍/分の範囲にあった。いずれの実験夜においても消灯後、経時的に減少し、明け方にやや増加するという二次曲線状の変化を示した。

## 3) 起床時における S a O<sub>2</sub>

図.29に富士山頂滞在中とその前後における各実験夜の起床時に測定した S a O<sub>2</sub> の値を示した。被検者 T I の S a O<sub>2</sub> は登山前後の98%に比して山頂滞在時には低下するが、滞在第1夜終了後の89%から、第2夜および3夜終了後には92%と滞在日数の延長とともに若干増加する傾向にあった。T M、K M、および K K の3人の被検者においてもこの傾向は同様に認められ、山頂滞在第1夜終了後の平均85.3%から、滞在第2夜の起床時には平均約90%に増大した。それ以後は、第5夜の起床時まで著明な変化は認められなかった。



#### 4) 周期性呼吸

##### (1) A & H index

###### i) 終夜当たりのA & H index

図.30に被検者T Iの終夜当たりのA & H indexを示した。A & H indexは、登山前夜において0.8回/時であったが、これは無呼吸と減少呼吸の各2回の発現によるものであった。富士山頂滞在中には滞在第1夜において20.4回/時となり、その後経日的に減少して第3夜には9.8回/時となった。急性の4,000m相当高度暴露時には119.4回/時を示し、富士山頂滞在第1夜の約6倍であった。

図.31に被検者KMおよびTMのA & H indexを示した。両被検者とも常圧下ではPBは発現しなかった。KMでは、A & H indexは山頂滞在第1夜に39回/時と最も高値を示し、その後減少して第5夜には3回/時となった。TMではA & H indexに山頂滞在日数に伴う変化は認められず、第1夜から第4夜までは2~3回/時であり、第5夜には9回/時に増加した。

###### ii) 就床時間を3分割した場合のA & H index

図.32に被検者T IのSPTを3分割した各時間帯におけるA & H indexを示した。PB発現において、睡眠時間経過に伴う一定の傾向は認められず、山頂滞在第1夜および第3夜では睡眠後期に、第2夜では睡眠初期に、また急性の4,000m相当高度暴露時には睡眠中期にA & H indexが最高値を示す傾向にあった。

図.33に被検者KMおよびTMのTIBを3分割した各時間帯における

A & H indexを示した。KMでは、山頂滞在 第4夜を除いて睡眠初期に A & H indexは最高値を示す傾向にあり、睡眠時間経過に伴い減少する傾向にあった。一方、TMでは、睡眠時間経過と A & H indexとの間に一定の関係は認められなかった。

## (2) 各睡眠stageにおけるPB発現率

### i) 終夜当たりの各睡眠stageにおけるPB発現率

図.34に被検者TIの各睡眠stageの総出現時間におけるPB発現時間の比を各実験夜について示した。富士山頂滞在時には、滞在日数の延長に伴い各睡眠stageにおけるPB発現率は低下する傾向にあり、睡眠stage間における比較では、Stage 1および2の浅睡眠期に対して、深睡眠およびREM睡眠期における発現率は低値傾向を示した。急性の4,000m相当高度暴露時におけるPB発現率は、Stage Wを除く全ての睡眠stageで富士山頂滞在時よりも高く、特にStage 2における発現率は87.9%と高値を示した。

4,000m相当高度暴露時の睡眠stage間のPB発現率の比較では、浅睡眠期の発現率が高いこと、およびREM睡眠期の発現率が低いことについては富士山頂滞在時と同様であった。しかし、4,000m相当高度暴露時には、山頂滞在時では発現率の低かった深睡眠期においても浅睡眠期とほぼ同様の高いPB発現率が認められた。

図.35に被検者KMおよびTMの各睡眠stageの総出現時間におけるPB発現時間の比を各実験夜について示した。両被検者ともStage REMにおいてはPB発現率は極めて低く、KMでは発現は認められず、TMでは山頂滞在 第4夜に0.59%発現したのみであった。その他の睡眠stageにお



いては、KMでは滞在日数の延長とともにPB発現率が減少する傾向にあったが、TMでは滞在第5夜に発現率が最高となり、経日的な減少傾向は認められなかった。

睡眠stage間の比較では、KMにおいてはStage WおよびStage 1のPB発現率が最も高く、次いでStage 2となったが、滞在第1夜には深睡眠時におけるPB発現率が最高を示した。滞在第2夜以後、KMでは深睡眠時のPB発現は認められなかった。TMにおいてもKM同様Stage WおよびStage 1のPB発現率が最も高く、Stage 2がそれに続く傾向を示したが、滞在第5夜にはStage 2におけるPB発現頻度が最高値を示した。なお深睡眠時におけるPBは、TMでは滞在第5夜のみに認められた。

#### ii) 就床時間を3分割した場合の各睡眠stageにおけるPB発現率

表.2に被検者TIの各実験夜におけるSPTを3分割した各時間帯の各睡眠stage総出現時間におけるPB発現時間の比を示した。各睡眠stageにおけるPB発現率は睡眠初期、中期、および後期のいずれの時間帯においてもほぼ同様であり、睡眠時間経過に伴う特異的なPB発現率の変化は認められなかった。しかし4,000m相当高度急性暴露時の深睡眠期におけるPB発現率が、睡眠初期および中期では各65.0%および100.0%であるのに対し、後期では0%となった。

表.3に被検者KMおよびTMの各実験夜におけるTIBを3分割した各時間帯の各睡眠stage総出現時間におけるPB発現時間の比を示した。KMでは全ての睡眠stageにおいて睡眠初期および中期のPB発現率が後期よりも高い傾向にあるのに対し、TMではいずれの睡眠時間帯においてもほぼ同様のPB発現率を示した。しかしTMの山頂滞在第5夜では、

P B が発現しなかった Stage REM を除く全ての睡眠 stage において、睡眠後期の P B 発現率が最高となった。

## 5) 睡眠感

図.36 に被検者 T M、K M、および K K の各実験夜における起床後の主観的睡眠感を示した。睡眠感はいずれの実験夜においても平均 + 5 から - 2. 5 の範囲内にあるのに対して、下山当夜には平均 9 に増加した。



#### 4. 考察

##### 1) 富士山頂短期滞在時における睡眠構築

実験2の目的は、実際の登山時における睡眠時生理的応答を低圧シミュレーターを用いた実験1の結果と比較検討するとともに、睡眠時生理的応答の高所順応過程を検討することである。そこで実験1において睡眠障害の発生した4,000m相当高度(気圧462Torr)とほぼ同等である富士山頂(標高3,776m、気圧約480Torr)に4~6日間滞在して4人について終夜睡眠ポリグラフィを実施したが、睡眠時生理的応答かなりのには個人差が生じた。すなわち、被検者T Iでは富士山頂滞在時の睡眠構築が常圧下とほぼ同様であったのに対し、他の3人の被検者(T M、K M、およびT K)では山頂滞在第1および2夜に深睡眠が減少し、さらに山頂滞在中継続して睡眠初期における覚醒の増大が認められた。実験1の結果<sup>92)95)</sup>および先行研究<sup>33)60)103)111)117)</sup>から、低圧低酸素環境下における睡眠障害は4,000m相当高度以上から引き起こされると報告されており、MillerとHorvath<sup>38)</sup>の低圧シミュレーターによる3,500m相当高度(493 Torr)への急性暴露時では睡眠障害は認められていない。これらのことから、富士山頂は、低圧低酸素性の睡眠障害発生における臨界点であるとも考えられる。したがって、富士山頂滞在時に3人の被検者(T M、K M、およびK K)で睡眠障害が認められ、他の1人(T I)では認められなかった理由の一つとして、低圧低酸素の程度が3人については睡眠障害誘起の閾値を超えていたのに対し、他の1人ではその閾値に達していなかったことが考えられる。菅沼ら<sup>135)</sup>は、低圧低酸素に対するストレスおよび水・電解質代謝性内分泌応答の感受性に個人



差の存在することを報告しているが、このような応答同様、睡眠構築においても低酸素に対する感受性に個人差の生じる可能性は十分考えられよう。また、山頂滞在時の睡眠構築における個人差のその他の原因として、睡眠中の $SaO_2$ 低下の差異が考えられる。起床時の $SaO_2$ では、被検者T Iは他の3人の被検者に比して比較的高値傾向を示したが、実験1<sup>22)25)</sup>でも認められたとおり睡眠時には $SaO_2$ の低下していたことが予想される。この睡眠中の $SaO_2$ 低下が、被検者T Iでは他の3人の被検者に比して軽微であったために、山頂滞在時にも睡眠障害が発生しなかったのかもしれない。

実験1の4,000m相当高度においては、深睡眠の減少傾向、睡眠中期以後の覚醒反応の有意な増大、REM睡眠の有意な減少などの睡眠障害が認められた<sup>22)25)</sup>。これに対し実験2で認められた睡眠障害は、富士山頂滞在第1夜および第2夜における深睡眠の減少傾向、および山頂滞在中継続して現れた睡眠初期における覚醒の増大であり、REM睡眠は常圧下とほぼ同様に出現した<sup>24)</sup>。また主観的な睡眠感では、実験1の4,000m相当高度において平均-8.4であったのに対し、実験2では山頂滞在中でも平均5~-2.5の範囲内にあった。これらのことから、低圧シミュレーターによる4,000m相当高度(気圧462Torr)と富士山頂(気圧約480Torr)の低圧低酸素の程度をほぼ同等と考えるならば、睡眠構築に及ぼす低酸素の影響は、低圧シミュレーターによる急性暴露時よりも登山時における方が、比較的軽微であることが考えられる。これは、被検者T Iにおいて富士山頂滞在時の睡眠構築が常圧下とほぼ同様であったのに対し、低圧シミュレーターによる4,000m相当高度急性暴露時には深睡眠およびREM睡眠の減少傾向が認められた<sup>23)</sup>ことから示唆される。

以上のような低圧シミュレーターによる急性低圧低酸素暴露時と実際



の登山時における睡眠構築の差異の原因として、登山時における疲労の影響と低圧低酸素への順応時間の相違が考えられる。睡眠の機能は、エネルギー保存<sup>3)</sup>または身体回復過程<sup>1) 52)</sup>とも考えられており、これらの説によれば日中の身体活動量の増大により総睡眠時間(TST)や深睡眠の増加することが考えられる。しかし、運動と深睡眠の関連に関する先行研究では必ずしもその結果は一致しておらず、運動により深睡眠が増大する<sup>18) 124) 125)</sup>とも、減少する<sup>73)</sup>とも、また変化しない<sup>96)</sup>とも報告されている。Bunnelら<sup>18) 19)</sup>は、これらの結果の不一致が被検者および運動の特性に起因するとして、高強度短時間および高強度長時間の運動を鍛錬者と非鍛錬者に負荷し、睡眠構築への影響を検討している。高強度短時間の運動後には鍛錬者のみ深睡眠が増大し、非鍛錬者では逆に深睡眠の減少が引き起こされるが、高強度長時間の運動後には両被検者群とも深睡眠の増加が認められている。彼らはこれらの結果から高強度の運動は非鍛錬者に深睡眠のストレス性減少を引き起こす可能性があるが、その運動によりエネルギー源の枯渇がもたらされていれば、深睡眠は増大するであろうと示唆している<sup>19)</sup>。実験2においては、富士登山は約4.5時間に及び、エネルギー源の枯渇は相当程度に引き起こされていたことが考えられる。したがって、深睡眠が山頂滞在の第1夜には増大することが予想されるが、いずれの被検者においても常圧下の値以下となった。したがって富士山頂滞在の第1夜には、登山活動による深睡眠の増大が低圧低酸素により抑制された可能性が考えられる。これは、登山活動を行っていない山頂滞在の第2夜の深睡眠出現率が、滞在の第1夜よりも低値傾向にあること、および下山当夜の深睡眠出現率が山頂滞在中を上回るなどから示唆される。

実験1の4,000m相当高度と実験2の結果の相違点として、睡眠初期に



における睡眠構築の差異が挙げられる。すなわち、急性の4,000m相当高度暴露時においては、睡眠初期の睡眠構築は常圧下とほぼ同様であり、睡眠中期以後に睡眠障害が誘起されたが、富士山頂滞在時には、逆に睡眠初期に覚醒頻度が増大し、中期以後の睡眠構築は常圧下とほぼ同様であった。実験1の結果の機序として、常圧下から4,000m相当高度への到達が短時間であったことから、睡眠初期には睡眠性の換気低下による  $SaO_2$  の低下が、覚醒の誘起されにくい深睡眠の出現と同期したために覚醒が引き起こされず、深睡眠出現が終了した睡眠中期以後から低酸素性の覚醒反応が誘起されることが考えられた。また睡眠中期以後の覚醒反応の増大に低圧低酸素による交感神経系の緊張が影響した可能性も推察された。低圧シミュレーターを用いて3,500m相当高度暴露時の睡眠構築を検討したMillerとHorvath<sup>33)</sup>の報告でも、夜半過ぎから頭痛、吐き気などの高山病症状の発生が報告され、目標高度到達数時間後から各種の症状が発生するのは、低圧シミュレーターによる急性暴露時特有の現象かもしれない。一方、持続的な低圧低酸素暴露状態にある富士山頂滞在時には、交感神経系が持続的な緊張状態にあることが考えられ、その結果、消灯後も2～3時間は覚醒頻度が上昇し、深睡眠の出現が抑制されたものと思われる。

高所順応過程に伴う睡眠構築の変化について、実験2の3人の被検者(TM、KM、およびKK)における深睡眠の出現動態は、富士山頂滞在第1および2夜で減少傾向にあったが、滞在第3夜以後には回復傾向を示した。この深睡眠出現率の回復は、睡眠初期に山頂滞在中継続してStage Wの出現率が高かったためか、対照夜では出現率の低かった睡眠中期における出現率の増大によるものであった<sup>94)</sup>。低圧低酸素環境下における睡眠構築に関する先行研究では、ある一定の低圧低酸素環境への連



続暴露初期数日間における睡眠構築を検討した報告は極めて少ない。

Reiteら<sup>117)</sup>は、標高4,301m(気圧450Torr)に滞在し、4人の被検者については滞在第1、4、6、および9夜、2人の被検者については滞在第1、3、9、および12夜の睡眠構築を検討している。滞在第1夜には深睡眠の有意な減少、覚醒およびStage 1の有意な増大、およびREM睡眠の有意な減少などを認めているが、滞在日数の延長に伴い各指標とも常圧下の値に近似することを報告している。しかし、順応初期の睡眠構築を検討する場合、前夜の睡眠内容の影響を考慮すると、終夜睡眠ポリグラフィを連夜にわたって行う必要があると思われる。すなわち、実験2の3人の被検者(TM、KM、およびKK)においても富士山頂滞在第3夜から深睡眠出現率、TST、およびSEIが常圧下とほぼ同値を示したが、生理的な高所順応の影響に加え、この前夜である滞在第2夜に以上の3変数が最低値を示したことが影響していたものと考えられる。断眠実験<sup>72)</sup>からも明らかなように、睡眠内容が十分でなければ、その後の睡眠欲求は増大することが知られている。以上のことから、高所における睡眠構築の順応過程は、生理的な高所順応、運動の影響、および前夜までの睡眠内容などの諸要因の相互作用から進行していくものと考えられる。

実験1の4,000m相当高度においては睡眠後期におけるREM睡眠の有意な減少が認められたが、実験2においてはREM睡眠の減少は認められなかった<sup>94)</sup>。このことから、低酸素性の睡眠障害に対する耐性は、深睡眠よりもREM睡眠の方が高く、低酸素刺激がより強くなるとREM睡眠も抑制されるものと考えられる。睡眠を系統発生学的な面から考えると、深睡眠は鳥類および哺乳類のみに認められる比較的高等な眠りであり、REM睡眠は原始的な睡眠であるとされている<sup>54)</sup>。また各々の睡



眠中枢は、前者では前脳基底部に存在するのに対し、後者ではそれよりも下位の中脳から橋および延髄に局在しており、生命活動に直接関与する中枢の位置する部位に存在している<sup>54)</sup>。したがって、低圧低酸素環境のような異常環境下においては、主に大脳皮質の休息相であると考えられている深睡眠よりも生命維持活動に重要な役割を持つ部分に中枢が存在するREM睡眠の必要性が高く、さらにはREM睡眠が生理的な高所順応過程において重要な役割を果たしている可能性も考えられる。後に述べる周期性呼吸は、周期的に著しい $SaO_2$ の低下をもたらすものとして知られているが、REM睡眠期には極めて発現率が低く（Fig.34および35）、このことから低酸素環境下の睡眠時におけるREM睡眠の重要性が示唆される。

## 2) 富士山頂短期滞在時における睡眠時PBの特性

富士山頂滞在時における睡眠時呼吸動態は3人の被検者（TI、KM、およびTM）について検討したが、2人の被検者（TIおよびKM）では山頂滞在日数の延長とともに睡眠時PBは減少していく傾向にあったのに対し、1人の被検者（TM）ではPB発現率が低く、山頂滞在第5夜に最高値を示した。高所暴露初期数日間における睡眠時呼吸動態を検討した先行研究はきわめて少ない。Whiteら<sup>157)</sup>は、標高4,233m（気圧460Torr）に滞在第1、4、および7夜の呼吸動態を検討したところ、6人中3人の被検者からPBが発現し、滞在日数の延長に伴ってPBが減少したことを報告している。彼らはこの機序として、高所順応に伴う $SaO_2$ の増大により換気量が低下し、無呼吸および過小呼吸をもたらすほどの $PaCO_2$ 低下が引き起こされなくなること、および無呼吸や過小



呼吸が誘起される  $P a C O_2$  の値 ( $C O_2$ -apnea threshold) そのものが低下することを挙げている。本研究では睡眠中の呼気ガス濃度および  $S a O_2$  の測定は行っていないが、起床時の  $S a O_2$  において山頂滞在日数の延長に伴う増大を認めている。したがって  $P B$  が減少した被検者  $T I$  および  $K M$  については、前述の White ら<sup>157)</sup> の指摘する機序が作用したものと思われる。一方、被検者  $T M$  では山頂滞在第5夜の  $P B$  発現率が最高となったが、この機序については不明である。Masuda ら<sup>79)</sup> は、高度 3,700m に1ヶ月滞在した際の  $H V R$  を検討したところ、滞在5日目までは低下傾向を示し、以後徐々に増大したとして従来とは異なる結果を報告している。 $H V R$  の低下は低酸素に対する換気感受性の低下を意味し、 $P B$  発現を抑制する可能性が示唆されるが、本研究の被検者  $T M$  においても、山頂滞在第4夜までは  $H V R$  が低下傾向となり、その後  $H V R$  の高進がもたらされたために滞在第5夜の  $P B$  発現率が最高値を示したのかもしれない。

被検者  $T I$  については、4,000m 相当高度への急性暴露時と富士山頂滞在時との比較を行ったが、 $P B$  の発現頻度は山頂滞在第1夜よりも急性の4,000m 相当高度暴露時にきわめて高いものとなった。Berssenbrugge ら<sup>10)</sup> は、低圧シミュレーターを用いて気圧455Torrの低圧低酸素環境下に成人男子を4日間連続的に暴露し、覚醒時および睡眠時の換気系の順応過程を検討した。換気量は暴露時間経過に伴い漸増したが、 $P a C O_2$  は暴露3時間で4日後の値の約半分にまで低下した。White ら<sup>157)</sup> は、睡眠中において呼気ガスの二酸化炭素分圧が2~3.5Torr低下すると  $P B$  が誘起されることを指摘し、高所順応により  $P a C O_2$  が低下すれば、それよりもさらに呼気ガスの二酸化炭素分圧を低下させることが困難になるため  $P B$  の発現率は低下すると考察した<sup>157)</sup>。したがって、被検者  $T I$



において、比較的僅かな気圧の相違であるのにもかかわらず富士山頂滞在時と4,000m相当高度急性暴露時との間にPB発現率の顕著な差異が生じた理由については、以下のように推察できる。すなわち、富士山頂滞在第1夜においては約4.5時間の登山と睡眠前の山頂滞在時間のために $P a C O_2$ が相当低下していたことが推察され、このため睡眠時には $P a C O_2$ が $C O_2$ -apnea threshold以下に低下しにくかったものと考えられる。これに対し、低圧シミュレーターによる4,000m相当高度急性暴露時においては順応時間がきわめて短いために睡眠前の過換気による $P a C O_2$ 低下がほとんどなく、睡眠中に容易に $P a C O_2$ が $C O_2$ -apnea threshold以下となり、PBの頻発を招来したものと考えられる。

各睡眠stageにおけるPB発現率は、富士山頂滞在時においても低圧シミュレーターによる急性暴露時と同様に浅睡眠期に発現頻度が高く、深睡眠およびREM睡眠期には発現頻度が低かった。実験1との相違点は、急性の4,000m相当高度暴露時に平均約20%認められていたREM睡眠期のPB発現率が、山頂滞在時では被検者KMからは全く認められず、被検者TIおよびTMにおいても2%に満たない低値を示したことである。先行研究においても低酸素環境下におけるPBは主にNREM睡眠期において認めらたとされており<sup>9) 117)</sup>、REM睡眠期には呼吸循環系が不安定化して無呼吸または過小呼吸の周期的な発現が最も困難となるのか、もしれない。実験2における深睡眠期のPB発現率は、全般的には浅睡眠期よりも低い傾向にあったが、被検者KMの富士山頂滞在第1夜や被検者TIの4,000m相当高度急性暴露時のようなPBの発現率が高い場合には、深睡眠期におけるPB発現率も高いものとなった。

PB発現と睡眠障害の関係については、富士山頂においても両者の間に直接的な関係は認められなかった。すなわち、PBの発現は被検者T



I および KM では山頂滞在日数の延長に伴い減少、被検者 TM では滞在第 1 夜～4 夜において低値傾向で第 5 夜に最高値を示したが、山頂滞在中の各被検者の睡眠変数に PB 発現の動態と類似した経日的変化を示したものはなかった。先行研究においても、PB が発現しない被検者からも睡眠障害が認められたと報告されており<sup>117)</sup>、実験 1 の考察にも述べたとおり PB と睡眠障害とは独立した関係にあると考えられた。

## 5. 小括

実際の登山時における睡眠時生理的応答および高所滞在時における睡眠時生理的応答の順応過程を検討することを目的とし、気象庁富士山頂測候所（標高 3,776m、気圧約 480Torr）に短期滞在時の終夜睡眠ポリグラフィを実施した。被検者は 4 人であり、山頂滞在期間は 1 人が 4 日、他の 3 人は 6 日とした。また山頂滞在が 4 日の 1 人の被検者（T I）については、登山の 2 週間前に低圧シミュレーターによる急性の 4,000m 相当高度暴露時における終夜睡眠ポリグラフィも実施した。得られた結果は以下のとおりである。

1) 富士山頂短期滞在時の睡眠構築は 1 人の被検者では常圧下とほぼ同様であったが、他の 3 人の被検者においては山頂滞在第 1 夜と第 2 夜における深睡眠の減少、および山頂滞在中を通じて睡眠初期における覚醒の増大が認められた。

2) 深睡眠の減少は、山頂滞在第 3 夜以後に常圧下とほぼ同値まで回復したが、これは常圧下では比較的出現頻度の低い睡眠中期における出

現率の増大によるものであった。またREM睡眠については山頂滞在中にも常圧下とほぼ同様の出現動態を示した。

3) 富士山頂滞在時におけるPBの発現動態は、3人中2人の被検者で滞在日数の延長に伴い減少する傾向を示したが、1人の被検者では滞在第1～4夜の発現頻度が低く、第5夜に最高値を示した。

4) 山頂滞在時におけるPBの発現は、低圧シミュレーターによる急性低圧低酸素暴露時と同様に深睡眠期よりも浅睡眠期に発現率が高かったが、REM睡眠期における発現率は極めて低かった。

5) PB発現と睡眠障害との関連は、山頂滞在時においても実験1と同様に両者の間に直接的な関係が認められなかった。

6) 被検者T Iにおける4,000m相当高度暴露時には、深睡眠の減少に加えて、富士山頂滞在時では認められなかったREM睡眠の減少や、山頂滞在時をはるかに上回るPBの発現が認められた。

実験1の急性暴露時の睡眠時生理的応答と比較して以下のことが示唆された。

実際の登山時には、登山による運動の影響および低圧低酸素への順応時間のために、低圧シミュレーターによる急性低圧低酸素暴露時よりも睡眠障害の程度は比較的緩和されるものと考えられた。また、低圧シミュレーターによる急性の4,000m相当高度暴露時には睡眠中期以後に覚醒および浅睡眠の増大などの睡眠障害が誘起されたが、山頂滞在時には逆



に睡眠初期において覚醒頻度が増大した。この原因の一つとしては、慢性的な低圧低酸素暴露による交感神経系の持続的緊張の可能性が示唆された。睡眠中のPB発現は山頂滞在日数の延長に伴い減少する傾向にあり、この機序として $SaO_2$ の増大、無呼吸または減少呼吸の引き起こされる $PaCO_2$ の低下などが考えられた。PBは浅睡眠において最も発現率が高く、また睡眠障害とPB発現との間に直接的な関係は認められなかったが、これは実験1の結果と同様であった。

## VI. 総括

### 1. 目的

高所（低圧低酸素）環境における急性高山病症状の一つとして睡眠障害が知られている。すなわち、主観的な睡眠感の著しい悪化、および脳波上における深睡眠とREM睡眠の減少、覚醒反応の増大などが、その特徴として報告されている。また高所環境においても睡眠時には換気量が低下することから、睡眠性の換気量低下と低酸素の相乗効果により急性高山病が発症するものと考えられている。さらに高所環境下の睡眠時には、無呼吸ないしは過小呼吸と過呼吸が周期的に繰り返される周期性呼吸（periodic breathing: PB）の発現することが報告されており、PB発現中における動脈血酸素飽和度（ $SaO_2$ ）の一時的な低下と睡眠障害および高所耐性の低下との関連が示唆されている。

低圧低酸素環境下における睡眠時生理的応答に関する従来の研究は、ある特定の高度とsea levelとの比較研究であり、低圧低酸素の程度（高度）と生理的応答の関連について未だ検討した報告はない。また睡眠中に進行するとも考えられている急性高山病が組織への酸素供給の低下から引き起こされるとすれば、換気量のみではなく心行動態についての検討も必要と考えられる。しかし低圧低酸素環境下における睡眠時心行動態に関する報告は極めて少ない。さらに高所順応過程における睡眠時生理的応答の変化については未だ詳細な報告はない。そこで本研究は急性暴露時における低圧低酸素の程度と睡眠時生理的応答との関連、および実際の登山時における睡眠時生理的応答と高所順応過程におけるそれらの変化を明らかにすることを目的とし、以下の2つの実験を行った。



1) 低圧シミュレーターを用いた sea level、1,500m、3,000m、および 4,000m の各相当高度に急性暴露した際の睡眠構築、心行動態、および呼吸動態について検討する (実験 1)。

2) 標高 3,776m の富士山に登山し、山頂に 4 ~ 6 日間滞在した際の睡眠構築および呼吸動態について検討する (実験 2)。

## 2. 実験 1: 急性低圧低酸素暴露時における睡眠時生理的応答

### 1) 実験方法

被検者は健常な男子 5 人 (19 ~ 23 歳) であり、室温 20℃、相対湿度 60 % の低圧シミュレーターによる 1,500m、3,000m、および 4,000m 相当高度急性暴露時の睡眠時生理的応答を sea level の睡眠時と比較検討した。

測定項目は、脳波、眼球運動、筋電図、および呼吸運動からなる睡眠ポリグラフィによる睡眠 stage 判定、インピーダンス法による心行動態、心機図法による左室収縮時相 (STI's)、およびイアーオキシメーター法による  $SaO_2$  とした。また睡眠ポリグラムの呼吸運動から、PB の発現頻度および各睡眠 stage の総出現時間に対する PB 発現時間の比を求めた。各測定項目について高度を要因とした分散分析を行い、有意差の認められた項目については sea level と各相当高度との平均値の差の検定を paired t-test によって行った。危険率 5 % をもって有意水準とした。

## 2) 結果および考察

(1)  $SaO_2$ は高度上昇に伴い有意に低下し、3,000mおよび4,000m相当高度では入眠によりさらに低下した。また4,000m相当高度では消灯3時間後に最低値となり以後漸増する傾向を示したが、これは夜半からの覚醒反応の増大による換気量の増大に起因するものと考えられた。

(2) 睡眠構築は、1,500mおよび3,000m相当高度ではsea levelとほぼ同等であったが、4,000m相当高度では入眠潜時の有意な短縮、覚醒反応の増大傾向、および深睡眠とREM睡眠の減少傾向が認められた。また4,000m相当高度におけるこれらの傾向は、睡眠時間経過とともにより顕著となった。

(3) 睡眠時心行動態は、3,000m相当高度以下では高度上昇に伴う一回拍出量( $SV$ )の低減による心拍出量( $\dot{Q}$ )の低下傾向が認められた。一方4,000m相当高度では夜半からの覚醒反応の増大に伴ってHRが著増し、 $\dot{Q}$ はsea levelと同等もしくはそれ以上の値となったが、これは組織の酸素不足に対する補償作用と考えられた。

(4) 各睡眠stageにおける心行動態では、 $SV$ および $\dot{Q}$ が3,000m相当高度以下ではREM睡眠期に減少、深睡眠期に増大する傾向にあったが、4,000m相当高度ではこの傾向は認められなかった。このことから4,000m相当高度では睡眠障害の誘起により睡眠stageの心行動態に及ぼす影響が変化する可能性が示唆された。



(5) 睡眠時 P B は 3,000m 相当高度以上で全員の被検者から認められ、高度上昇に伴い発現頻度が増加して  $S a O_2$  低下との関連が示唆された。また P B は浅睡眠期に発現しやすい傾向にあり、深睡眠期、REM 睡眠期の順に発現頻度は低下した。

(6) 睡眠時 P B と覚醒反応との間に相関関係は認められず、P B 発現の有無に関係なく  $S a O_2$  が覚醒閾値以下に低下した場合に睡眠障害の誘起される可能性が推察された。

### 3. 実験 2: 富士山頂短期滞在時における睡眠時生理的応答

#### 1) 実験方法

被検者は健常な男子 4 人 (23~38 歳) であり、富士山登山後、1 人については 4 日間、他の 3 人については 6 日間の気象庁富士山頂測候所 (標高 3,776m、20℃、約 60%) 滞在中、および登山前日と下山当日の睡眠ポリグラフィを行った。なお山頂に 4 日間滞在した 1 人の被検者については低圧シミュレーターによる急性の 4,000m 相当高度暴露時の睡眠ポリグラフィも行い、山頂滞在時と比較した。

睡眠ポリグラムから睡眠 stage の判定を行い、睡眠ポリグラムに呼吸運動の含まれていた 3 人については P B の発現頻度および各睡眠 stage の総出現時間に対する P B 発現時間の比を求めた。

## 2) 結果および考察

(1) 富士山頂短期滞在時の睡眠構築は1人の被検者では常圧下とほぼ同等であったが、他の3人においては山頂滞在第1夜と第2夜に深睡眠が減少し、さらに山頂滞在中継続して消灯後2～3時間における覚醒頻度が増大した。これらのことから、低酸素性の睡眠障害における個人差の存在と、慢性低圧低酸素暴露による睡眠初期における睡眠障害の誘起が示唆された。

(2) 山頂滞在第1夜と第2夜の深睡眠の減少は、山頂滞在第3夜以後に回復する傾向を示したが、滞在中を通じて睡眠初期に覚醒頻度が高かったため、この回復は睡眠中期以後の深睡眠の増大によるものであった。またREM睡眠は山頂滞在中も常圧下とほぼ同様の出現率となり、低酸素性の抑制に対する耐性は深睡眠よりもREM睡眠の方が高いものと考えられた。

(3) 富士山頂滞在時におけるPBの発現動態は、3人中2人の被検者において滞在日数の延長とともに減少する傾向にあった。また山頂滞在時においてもPBの発現率は、実験1と同様に浅睡眠期に高い傾向にあったが、山頂滞在時ではREM睡眠時のPB発現率は極めて低い傾向を示した。

(4) PB発現と睡眠障害との関連については、富士山頂滞在時においても実験1と同様に相関関係は認められなかった。



(5) 4,000m相当高度急性暴露時には、富士山頂滞在時を上回る深睡眠およびREM睡眠の減少やPB発現率の増大が認められたが、実際の登山時には、運動の影響および低圧低酸素に対する順応過程によって睡眠障害が緩和される傾向が示された。

#### 4. 結論

低圧シミュレーターによる急性低圧低酸素暴露時の睡眠時生理的応答、および富士山頂短期滞在時における睡眠時生理的応答の検討から、以下の結論が得られた。

1) 急性低圧低酸素暴露時における睡眠障害は、3,000m相当高度以下では誘起されないが、4,000m相当高度では睡眠中期以後に覚醒反応の増大、深睡眠およびREM睡眠の減少が認められ、睡眠性の低換気による $SaO_2$ 低下に対する補償作用が示唆された。

2) 急性低圧低酸素暴露時における睡眠時心行動態は、3,000m相当高度以下では高度上昇に伴ってSVの低下による $\dot{Q}$ の減少傾向が示された。一方4,000m相当高度では、睡眠中期以後の覚醒反応の増大とともにHRが著増し、 $\dot{Q}$ は常圧下と同等もしくはそれ以上の値を示したが、これは組織の酸素不足に対する補償作用と考えられた。

3) PBは3,000m相当高度以上において発現し、高度上昇に伴い発現頻度は増大した。PBの発現頻度は浅睡眠において最も高く、深睡眠、REM睡眠の順に低下した。PBの発現と睡眠障害との間に相関関係は認

められなかった。

4) 富士山頂滞在時においては、低圧シミュレーターによる急性の4,000m相当高度暴露時よりも睡眠障害の程度は緩和され、登山による運動の影響と低圧低酸素への順応過程が影響しているものと考えられた。

5) 低圧シミュレーターによる急性の4,000m相当高度では睡眠中期以後に睡眠障害が誘起されたが、富士山頂滞在時においては消灯後2～3時間の睡眠初期に覚醒頻度が増大する傾向が認められ、慢性低酸素暴露による交感神経系の持続的な緊張に起因しているものと考えられた。

6) 富士山頂滞在直後には4人中3人の被検者において深睡眠の減少が認められたが、滞在第3夜目から回復傾向を示した。またREM睡眠は常圧下とほぼ同等に認められ、低酸素性の抑制に対する耐性の高いことが示唆された。

7) 富士山頂滞在時におけるPBは、滞在日数の延長とともに減少する傾向を示した。この原因としては、高所順応による $SaO_2$ の増大、および無呼吸が誘起される $PaCO_2$ 水準の低下などに起因するものと考えられた。また浅睡眠に最も発現率が高く、深睡眠、REM睡眠の順に発現率が低下するPBの発現特性は、低圧シミュレーターによる急性低圧低酸素暴露時とほぼ同様であった。



## 謝 辞

本論文作成に当たり、終始懇切丁寧なご指導を戴きました筑波大学体育科学系、浅野勝己教授に深く感謝いたします。

また有益なご助言、ご校閲を賜りました筑波大学体育科学系、池上晴夫教授、および藤田紀盛教授に深く感謝いたします。

さらに睡眠ポリグラフ測定等の技術面、考察等の内容面で多大なご指導を賜りました東邦大学医学部生理学第一講座、奥平進之助教授に深く感謝の意を表します。

最後に、終夜にわたる厳しい実験に協力して下さった検者の皆様、4,000m相当高度でつらい夜を過ごさせてしまった被検者の皆様に深く感謝の意を表します。

Table 1 Appearance percentages of each sleep stage to first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after stay at Mt. Fuji, and at control night. Values are shown in Mean $\pm$ SD.

(n=3)		Night at the top of Mt. Fuji							control
		before	1st	2nd	3rd	4th	5th	after	
%SW	first	19.8 $\pm$ 8.4	24.0 $\pm$ 17.7	39.4 $\pm$ 28.7	18.1 $\pm$ 15.8	25.1 $\pm$ 6.3	24.9 $\pm$ 7.7	10.7 $\pm$ 4.0	14.2 $\pm$ 11.0
	middle	4.5 $\pm$ 4.0	6.3 $\pm$ 1.4	21.7 $\pm$ 23.2	5.1 $\pm$ 4.3	9.0 $\pm$ 5.5	9.2 $\pm$ 9.2	5.2 $\pm$ 1.9	6.4 $\pm$ 2.9
	last	11.2 $\pm$ 6.0	14.1 $\pm$ 6.6	8.0 $\pm$ 6.0	7.0 $\pm$ 3.2	9.1 $\pm$ 3.5	27.4 $\pm$ 2.1	29.6 $\pm$ 22.6	13.3 $\pm$ 12.1
%S1	first	20.9 $\pm$ 5.6	18.3 $\pm$ 7.6	17.6 $\pm$ 10.4	28.2 $\pm$ 16.1	30.3 $\pm$ 3.4	13.3 $\pm$ 4.6	9.3 $\pm$ 1.0	11.1 $\pm$ 3.8
	middle	7.7 $\pm$ 1.7	14.9 $\pm$ 4.9	17.4 $\pm$ 10.1	12.5 $\pm$ 5.1	14.3 $\pm$ 4.4	9.8 $\pm$ 3.5	12.5 $\pm$ 4.9	15.6 $\pm$ 3.0
	last	15.5 $\pm$ 5.5	18.2 $\pm$ 8.5	15.5 $\pm$ 7.8	14.5 $\pm$ 5.4	19.3 $\pm$ 9.3	13.4 $\pm$ 3.3	22.2 $\pm$ 13.8	13.5 $\pm$ 1.7
%S2	first	29.8 $\pm$ 17.8	31.9 $\pm$ 10.8	23.7 $\pm$ 7.7	32.0 $\pm$ 16.9	19.1 $\pm$ 4.9	30.3 $\pm$ 5.9	38.5 $\pm$ 11.2	45.4 $\pm$ 5.4
	middle	47.5 $\pm$ 7.7	42.5 $\pm$ 10.1	35.8 $\pm$ 15.9	40.4 $\pm$ 16.2	43.9 $\pm$ 3.5	45.9 $\pm$ 15.9	47.8 $\pm$ 6.3	46.7 $\pm$ 7.3
	last	46.8 $\pm$ 1.2	41.8 $\pm$ 17.4	41.3 $\pm$ 10.7	48.7 $\pm$ 13.8	34.8 $\pm$ 1.6	34.7 $\pm$ 14.2	24.2 $\pm$ 15.1	39.7 $\pm$ 7.7
%S3	first	8.8 $\pm$ 3.6	5.1 $\pm$ 3.2	6.7 $\pm$ 2.8	5.8 $\pm$ 2.7	4.8 $\pm$ 3.8	7.7 $\pm$ 2.8	10.4 $\pm$ 4.3	10.3 $\pm$ 4.4
	middle	9.4 $\pm$ 1.0	6.1 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 2.1	7.9 $\pm$ 1.5	5.5 $\pm$ 2.6	7.5 $\pm$ 1.7	8.3 $\pm$ 4.3	5.6 $\pm$ 4.5
	last	3.9 $\pm$ 3.8	4.8 $\pm$ 3.8	5.8 $\pm$ 7.1	2.4 $\pm$ 1.3	2.8 $\pm$ 2.4	1.2 $\pm$ 1.2	0.7 $\pm$ 1.2	5.3 $\pm$ 5.6
%S4	first	5.9 $\pm$ 8.2	6.7 $\pm$ 6.1	7.5 $\pm$ 7.6	4.9 $\pm$ 6.9	13.3 $\pm$ 11.6	11.8 $\pm$ 9.9	23.0 $\pm$ 2.3	13.3 $\pm$ 9.8
	middle	14.9 $\pm$ 3.9	1.8 $\pm$ 1.8	0.1 $\pm$ 0.1	10.7 $\pm$ 11.1	9.4 $\pm$ 3.6	5.2 $\pm$ 3.3	7.6 $\pm$ 2.0	3.0 $\pm$ 2.6
	last	0.9 $\pm$ 1.1	0.3 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 6.3	2.9 $\pm$ 4.1	2.2 $\pm$ 3.6	0.0 $\pm$ 0.0	1.4 $\pm$ 1.8
%SS	first	14.7 $\pm$ 11.9	11.8 $\pm$ 3.9	14.2 $\pm$ 10.1	10.7 $\pm$ 9.3	18.1 $\pm$ 12.1	19.5 $\pm$ 12.3	33.4 $\pm$ 2.2	23.6 $\pm$ 14.0
	middle	24.3 $\pm$ 2.4	7.8 $\pm$ 2.3	1.7 $\pm$ 2.2	18.6 $\pm$ 9.7	14.9 $\pm$ 4.5	12.7 $\pm$ 4.8	15.9 $\pm$ 2.9	8.6 $\pm$ 7.1
	last	4.8 $\pm$ 4.9	5.2 $\pm$ 4.2	6.5 $\pm$ 8.3	6.2 $\pm$ 6.4	5.7 $\pm$ 5.3	3.4 $\pm$ 4.8	0.7 $\pm$ 1.2	6.7 $\pm$ 7.4
%SR	first	4.7 $\pm$ 8.1	14.0 $\pm$ 5.9	5.1 $\pm$ 3.9	11.0 $\pm$ 7.5	7.4 $\pm$ 2.3	12.0 $\pm$ 8.4	8.2 $\pm$ 8.8	5.8 $\pm$ 3.2
	middle	16.0 $\pm$ 4.5	28.4 $\pm$ 12.3	23.5 $\pm$ 18.2	23.4 $\pm$ 8.0	17.9 $\pm$ 9.2	22.4 $\pm$ 7.4	18.7 $\pm$ 2.9	22.7 $\pm$ 8.6
	last	21.7 $\pm$ 2.8	20.8 $\pm$ 4.6	28.7 $\pm$ 2.5	23.2 $\pm$ 11.2	31.0 $\pm$ 8.3	21.0 $\pm$ 12.6	20.0 $\pm$ 15.5	26.7 $\pm$ 10.6



Table 2 Appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage during first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m) and under acute exposure to 4,000 m simulated altitude.

Subj.: TI		Night at the top of Mt. Fuji			Night at 4,000 m simulated altitude
		1st	2nd	3rd	
%SW	first	31.8	4.3	0.0	2.7
	middle	21.7	3.2	8.1	13.2
	last	9.8	0.0	7.7	11.1
%S1	first	23.1	30.6	13.9	44.7
	middle	27.7	4.2	2.1	69.0
	last	28.4	9.3	17.2	74.9
%S2	first	3.8	9.9	3.0	79.0
	middle	11.5	9.7	3.3	99.9
	last	17.0	6.1	13.4	84.5
%S3	first	12.2	2.7	5.0	73.5
	middle	0.0	0.0	0.0	100.0
	last	8.3	0.0	0.0	0.0
%S4	first	6.7	0.0	0.0	55.2
	middle	0.0	0.0	0.0	100.0
	last	0.0	0.0	0.0	0.0
%SS	first	9.2	2.0	3.5	65.1
	middle	0.0	0.0	0.0	100.0
	last	4.3	0.0	0.0	0.0
%SR	first	0.0	0.0	0.0	0.0
	middle	1.3	2.4	11.4	0.0
	last	0.0	0.0	0.9	6.0

Table 3 Appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage during first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m).

		Subj.: TM					Subj.: KM				
		Night at the top of Mt. Fuji					Night at the top of Mt. Fuji				
		1st	2nd	3rd	4th	5th	1st	2nd	3rd	4th	5th
during SW	first	3.3	0.0	2.7	2.0	1.6	34.0	30.0	4.8	1.9	2.6
	middle	11.5	8.6	14.0	7.7	6.4	53.8	11.1	11.5	0.0	0.0
	last	5.2	4.3	0.0	0.0	16.0	16.3	0.0	0.0	0.0	0.0
during S1	first	9.9	1.6	1.1	0.0	0.0	55.2	43.0	12.6	11.2	18.8
	middle	8.2	3.7	6.3	11.4	4.8	28.0	8.9	7.3	13.4	0.0
	last	6.3	14.1	0.0	2.2	23.5	17.6	0.0	3.4	2.1	0.0
during S2	first	0.0	0.0	2.1	0.0	0.0	21.7	9.3	0.0	5.0	10.9
	middle	1.7	0.6	0.0	0.9	0.0	26.3	2.1	0.0	18.7	0.0
	last	0.4	1.1	0.0	0.6	34.4	14.7	0.0	7.5	5.7	1.9
during S3	first	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	47.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	middle	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	54.3	0.0	0.0	30.3	0.0
	last	0.0	0.0	0.0	0.0	75.0	25.0	0.0	0.0	58.7	0.0
during S4	first	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	87.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	middle	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	75.2	0.0	0.0	56.1	0.0
	last	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8	0.0
during SS	first	0.0	0.0	3.4	0.0	0.0	77.8	0.0	0.0	0.0	0.0
	middle	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	56.4	0.0	0.0	43.4	0.0
	last	0.0	0.0	0.0	0.0	75.0	22.9	0.0	0.0	19.4	0.0
during SR	first	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	middle	0.0	0.0	0.0	1.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	last	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0



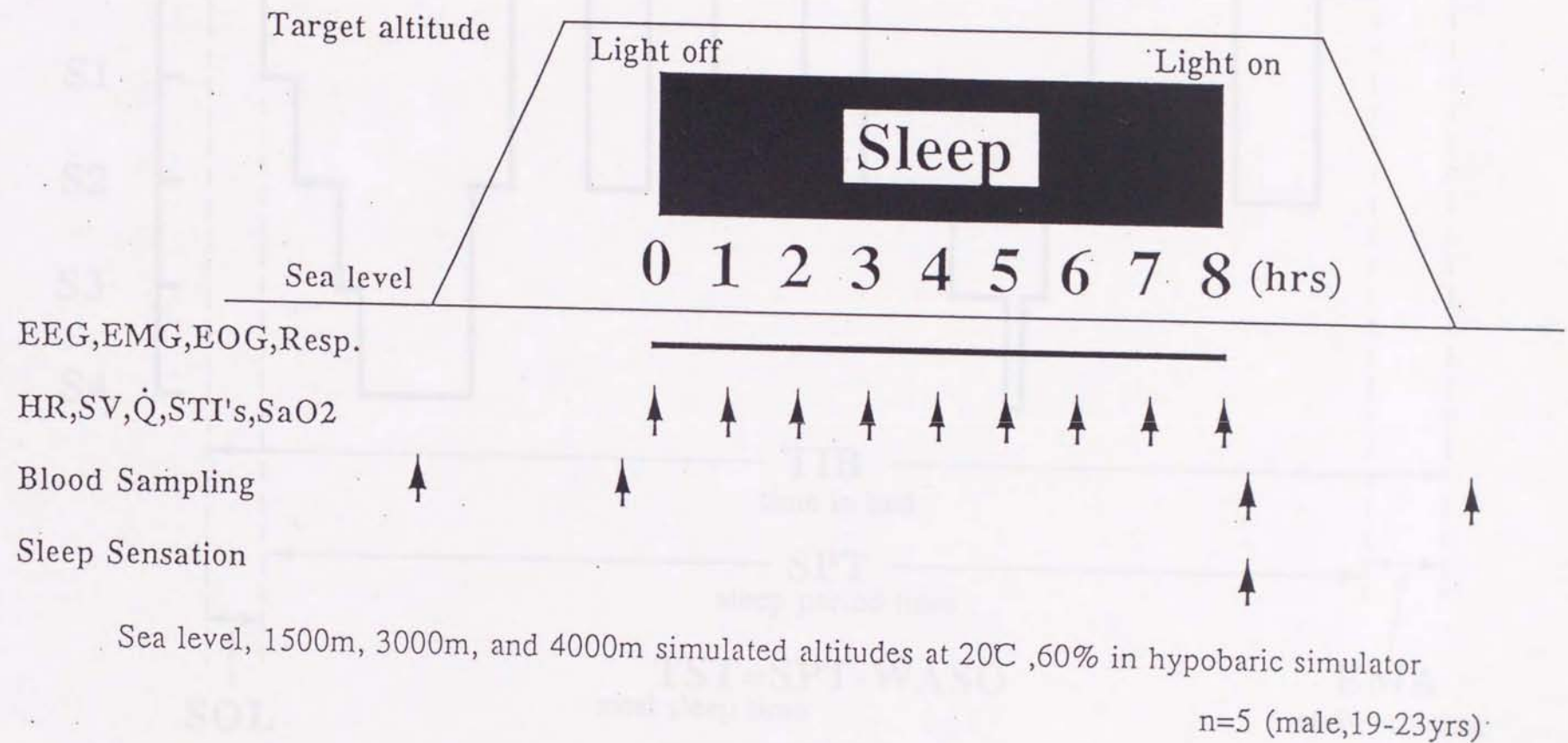


Fig. 1 Protocol of the experiment

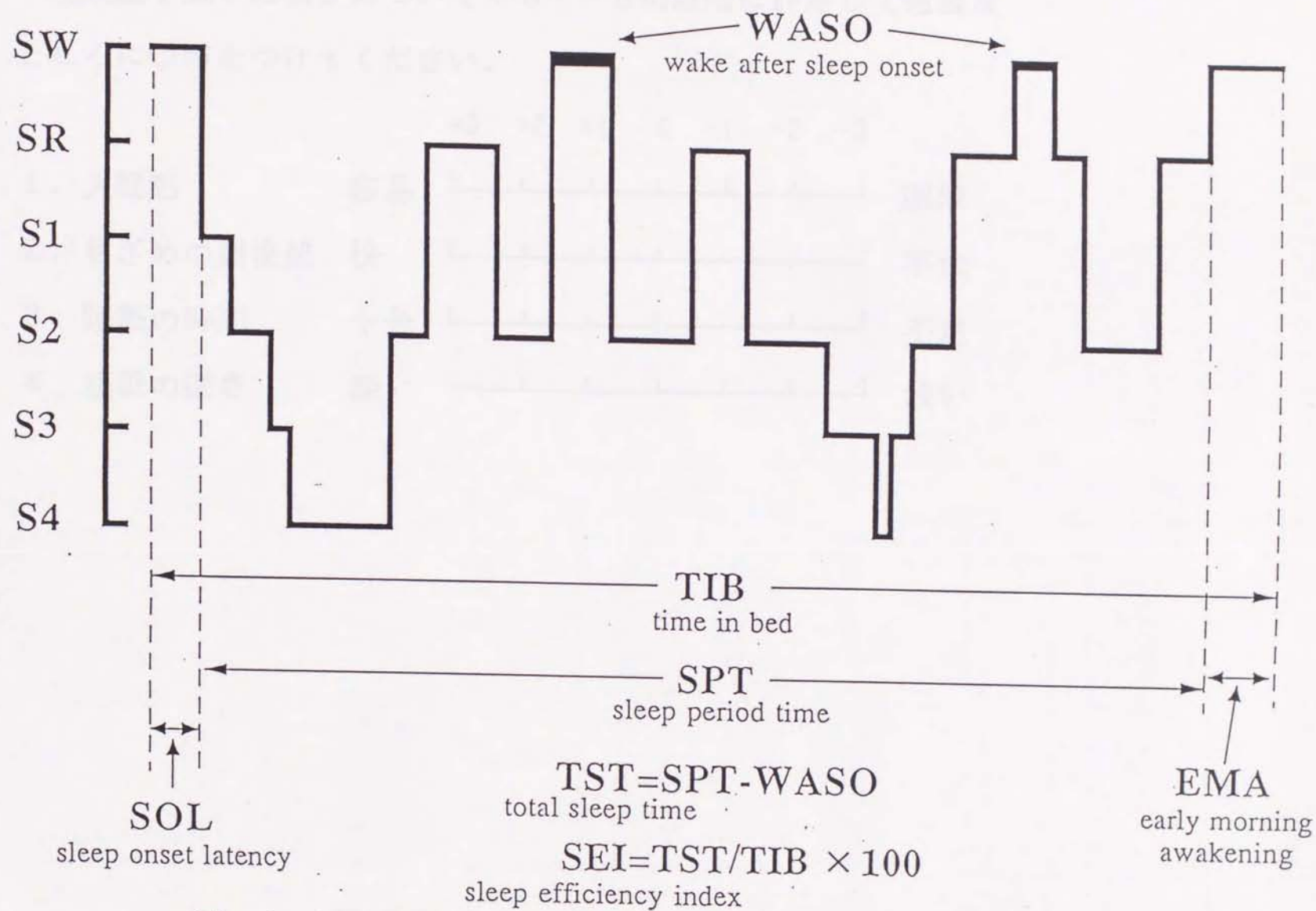


Fig.2 Shema of sleep diagram representing sleep parameters



睡眠感を以下の項目について+3~-3の段階に評定して適当なところに○印をつけてください。

		+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	
1. 入眠感	容易	-----							困難
2. 目さめの爽快感	快	-----							不快
3. 睡眠の時間	十分	-----							不足
4. 睡眠の深さ	深い	-----							浅い

Fig.3 Paper of sleep sensation

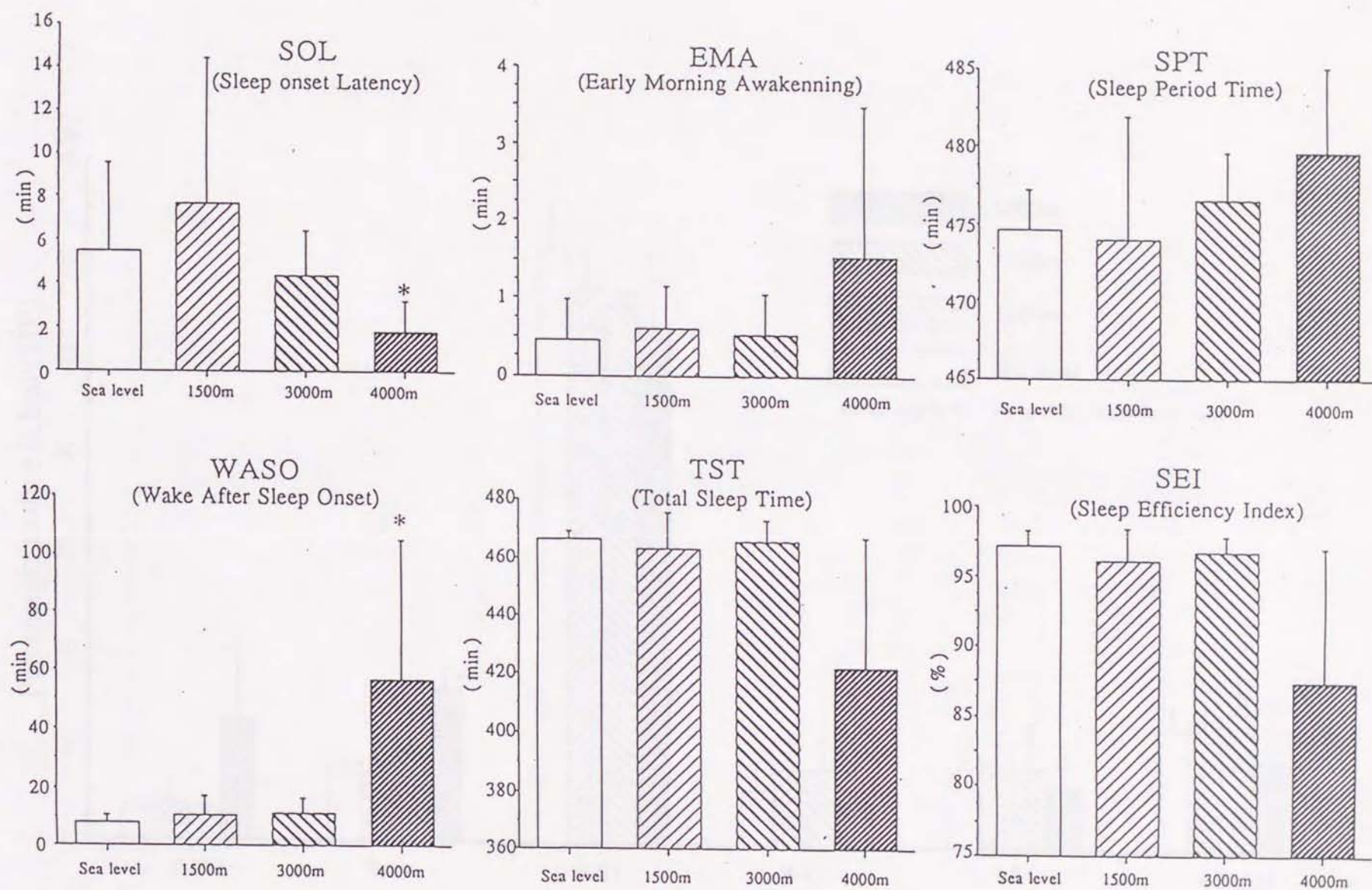


Fig. 4 Comparison of sleep parameters between sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes (n=5, mean  $\pm$  SD, \* :  $p < 0.05$  vs sea level value)



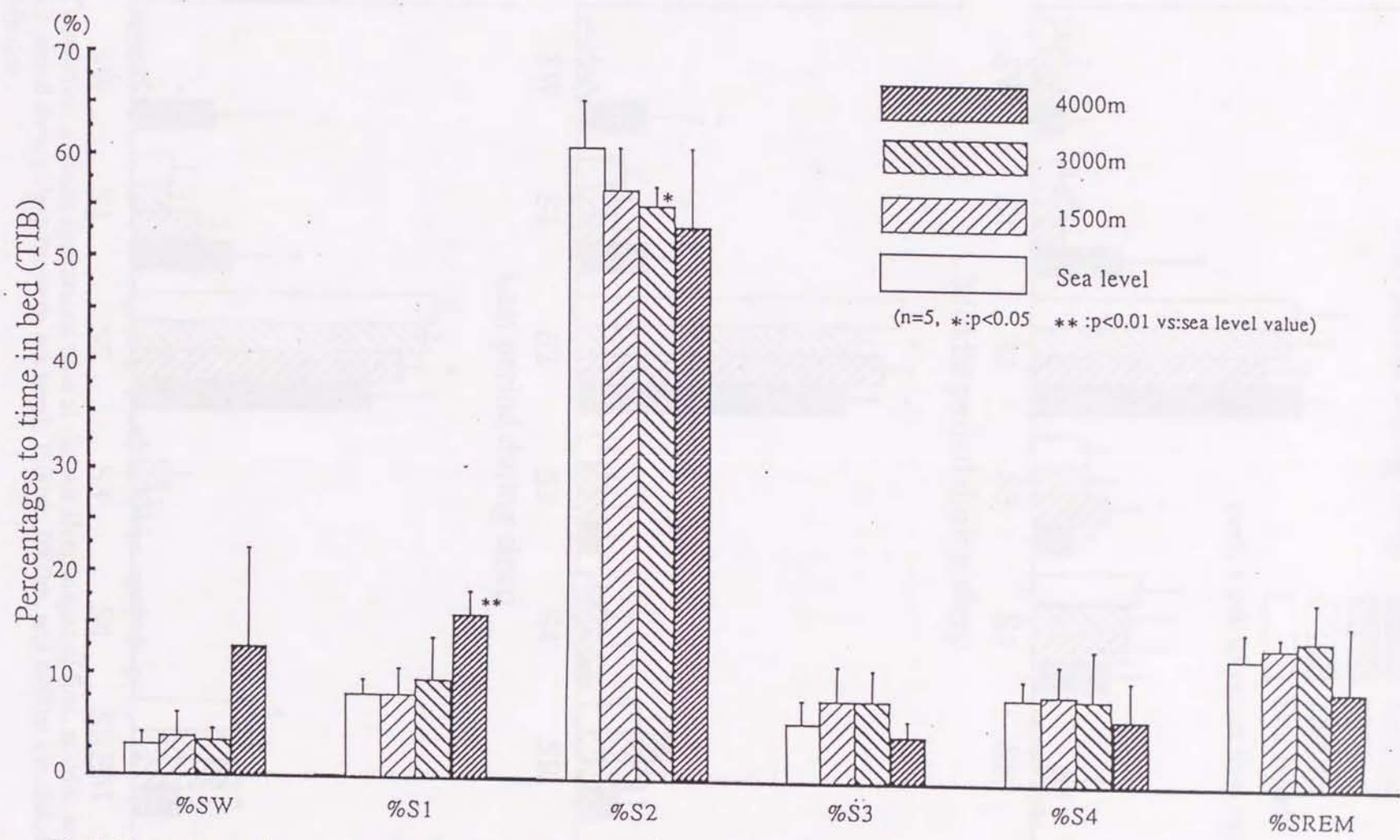


Fig.5 Comparison of percentages to TIB at various sleep stages between sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes.

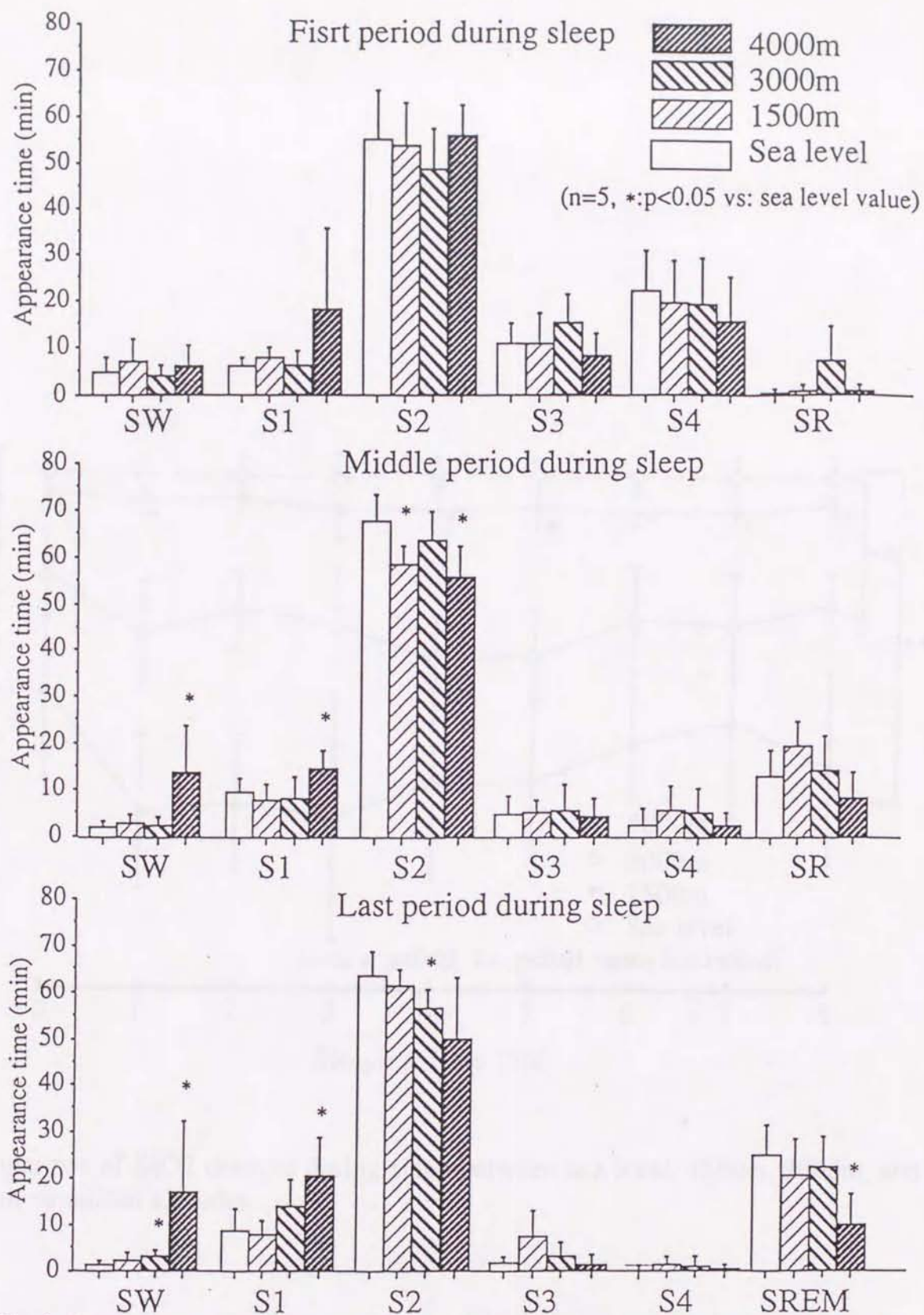


Fig.6 Comparison of mean appearance time at various sleep stages of first, middle, and last period during sleep between sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes .



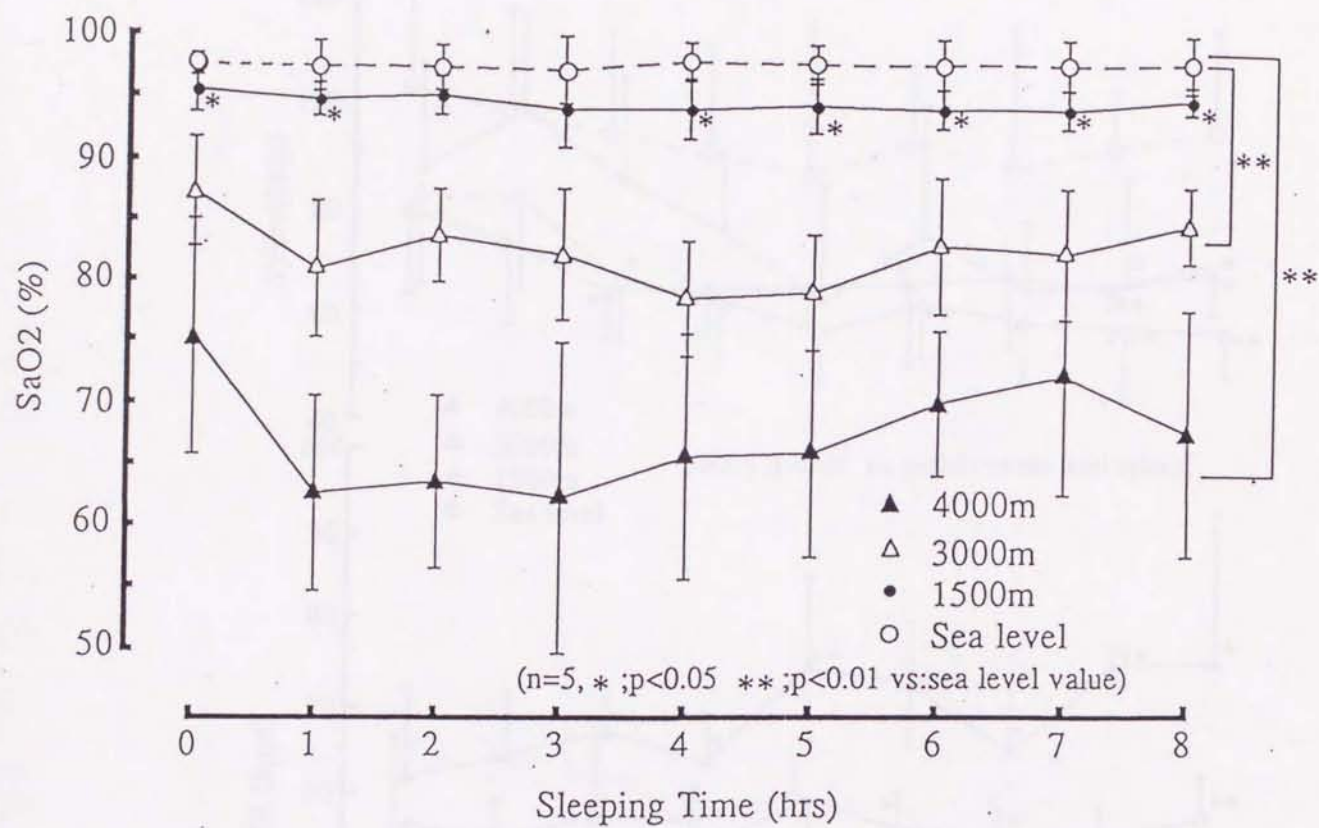


Fig.7 Comparison of SaO2 changes during sleep between sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes.

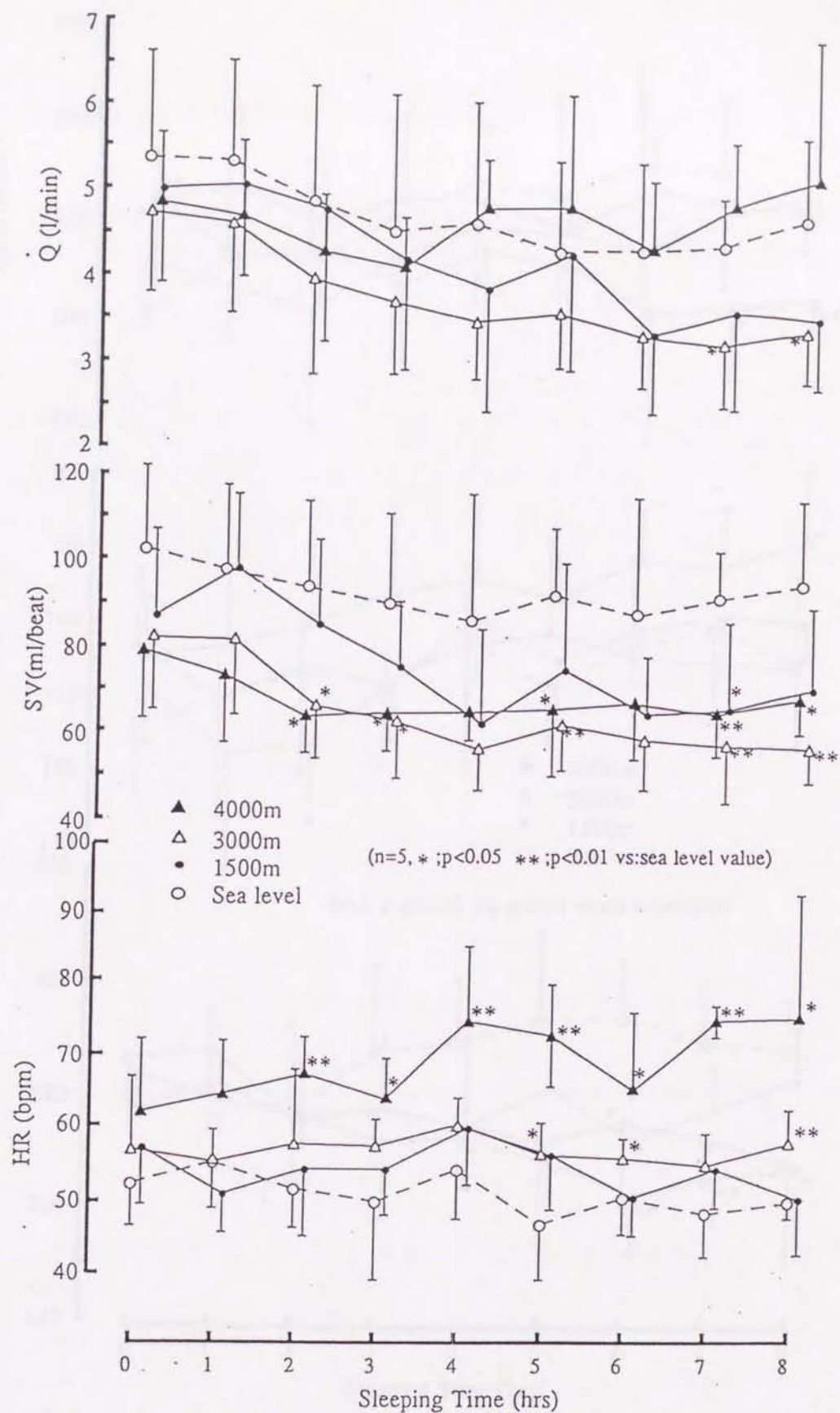


Fig.8 Comparison of HR, SV, and  $\dot{Q}$  during sleep at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes



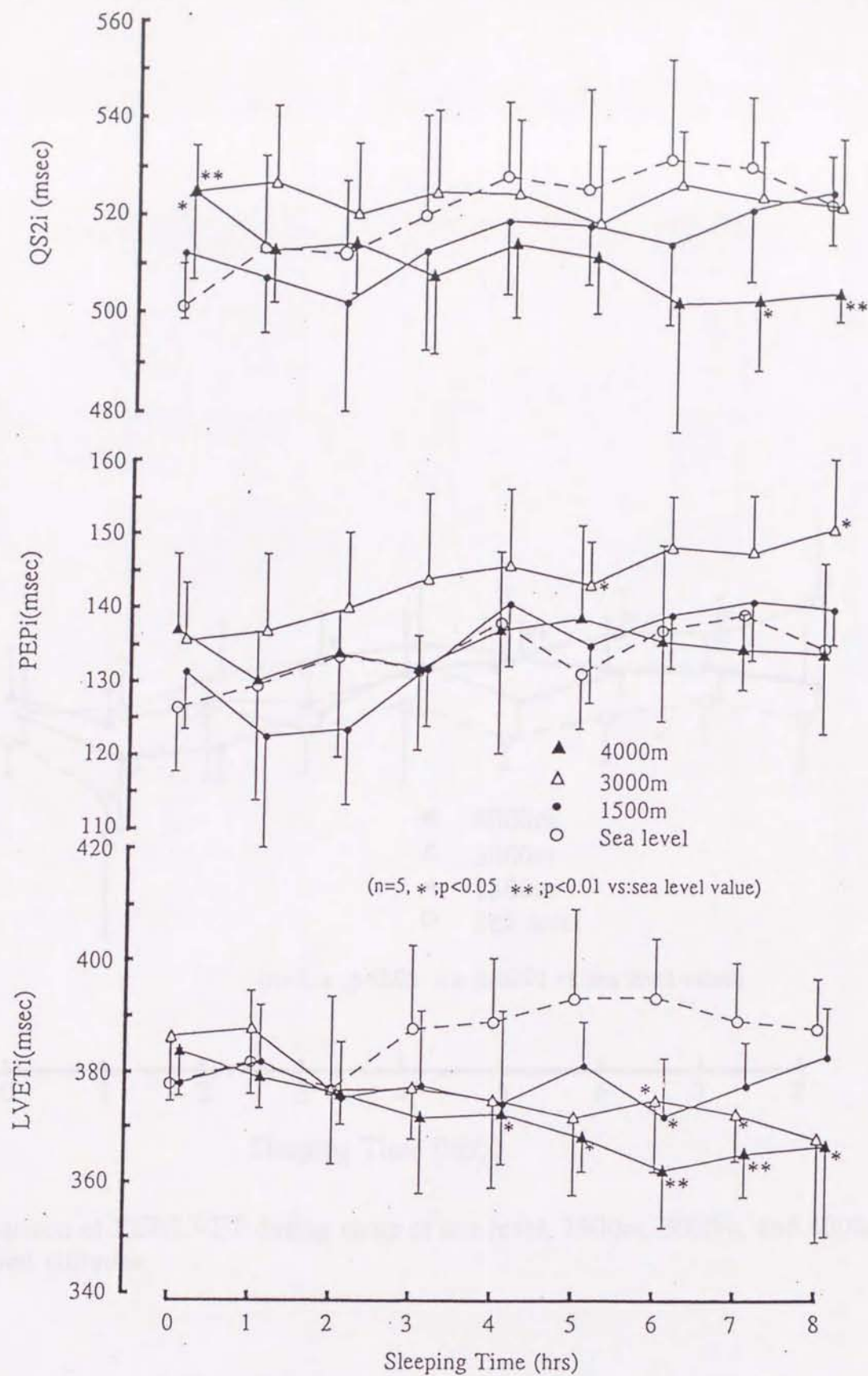


Fig.9 Comparison of LVEti, PEPi, and QS2i during sleep at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes

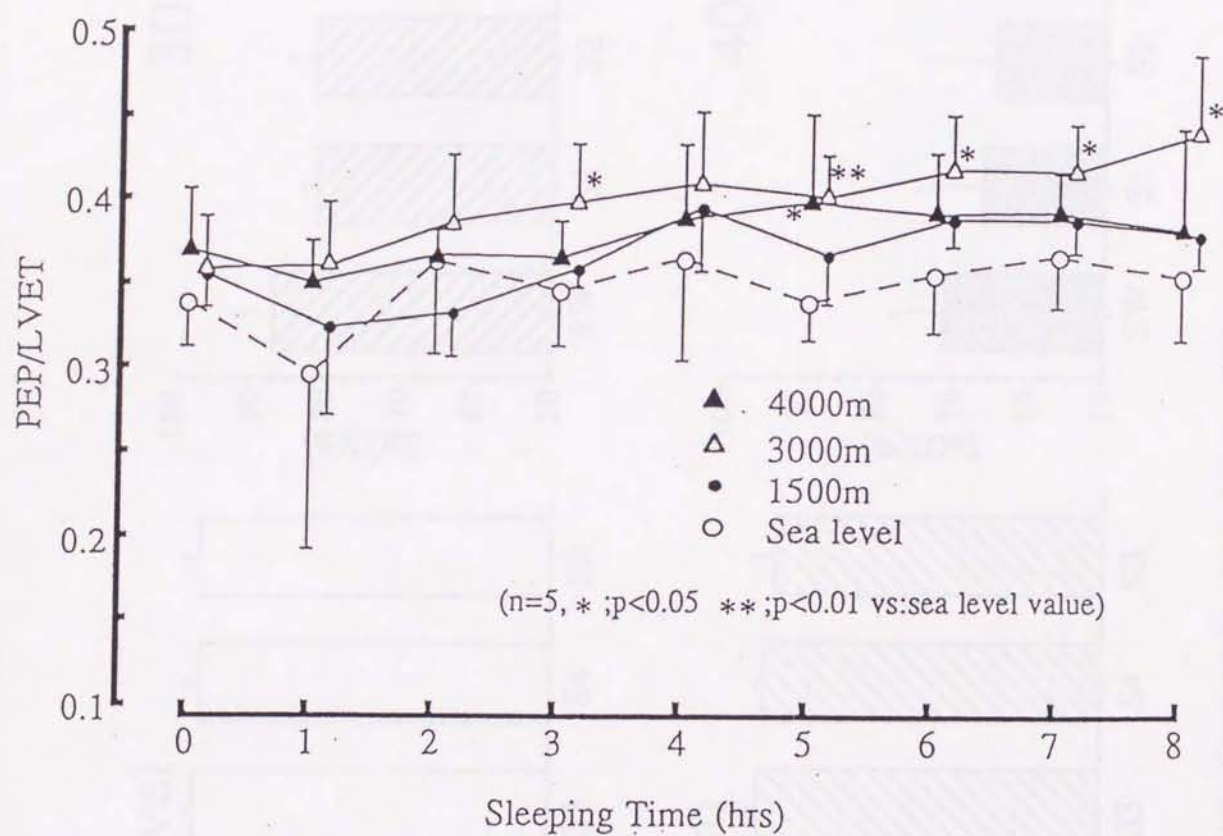


Fig.10 Comparison of PEP/LVET during sleep at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes



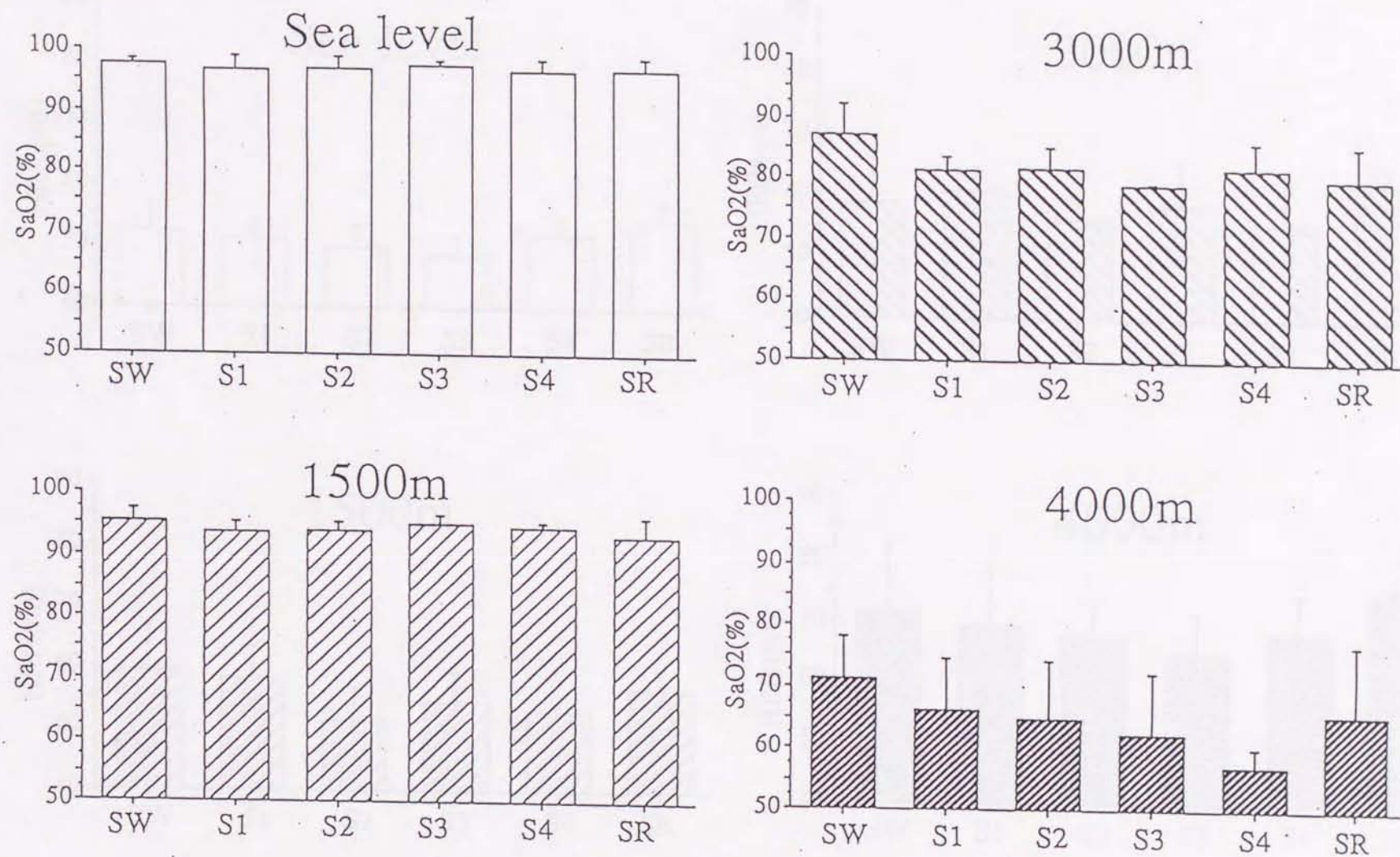


Fig.11 Comparison of SaO2 at each sleep stage at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes (n=5)

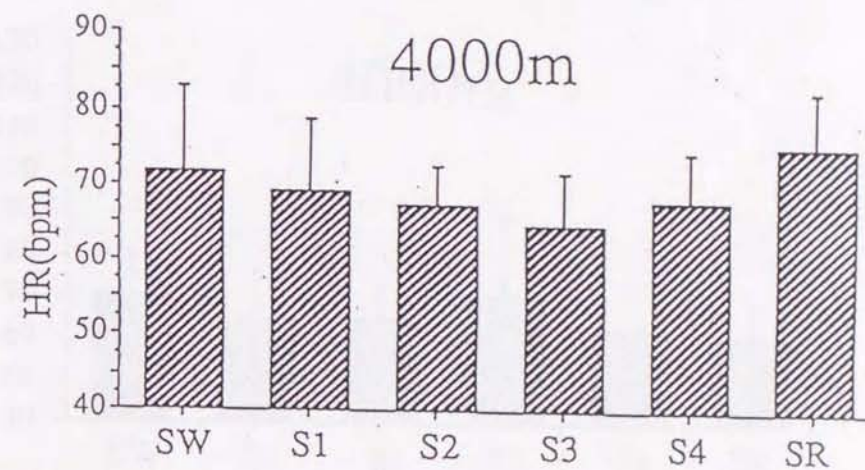
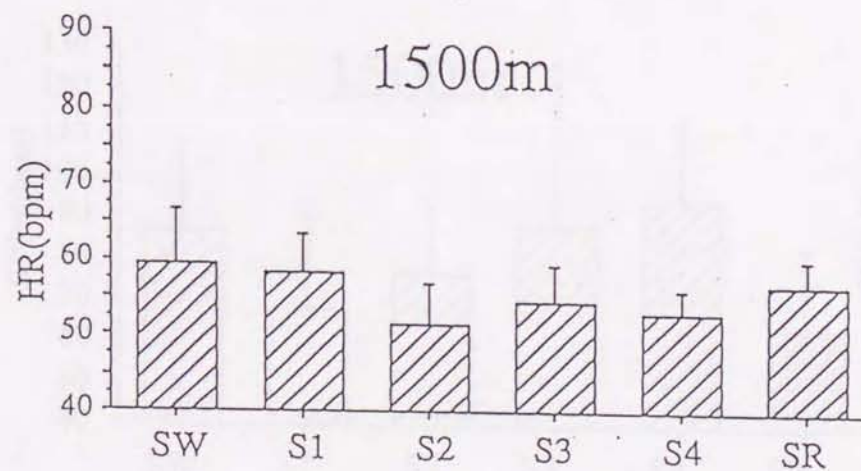
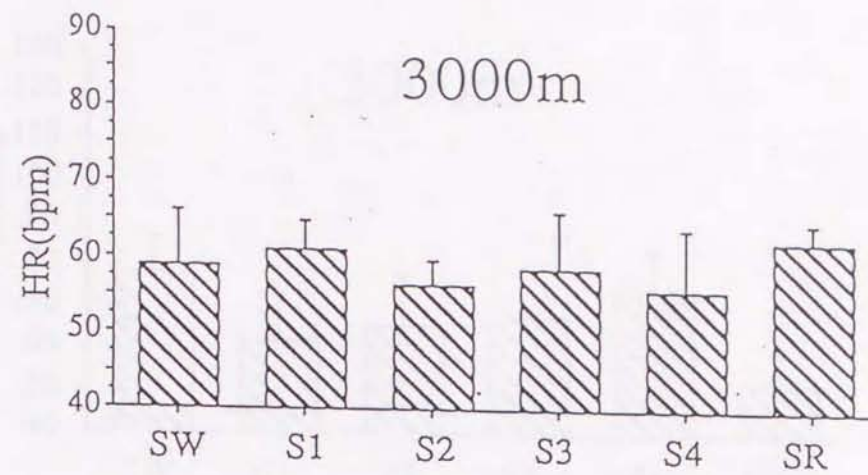
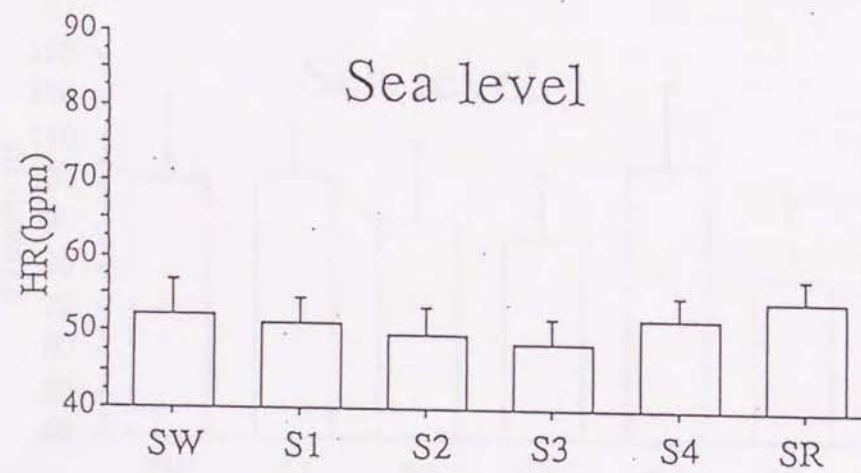


Fig.12 Comparison of HR at each sleep stage at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes' (n=5)



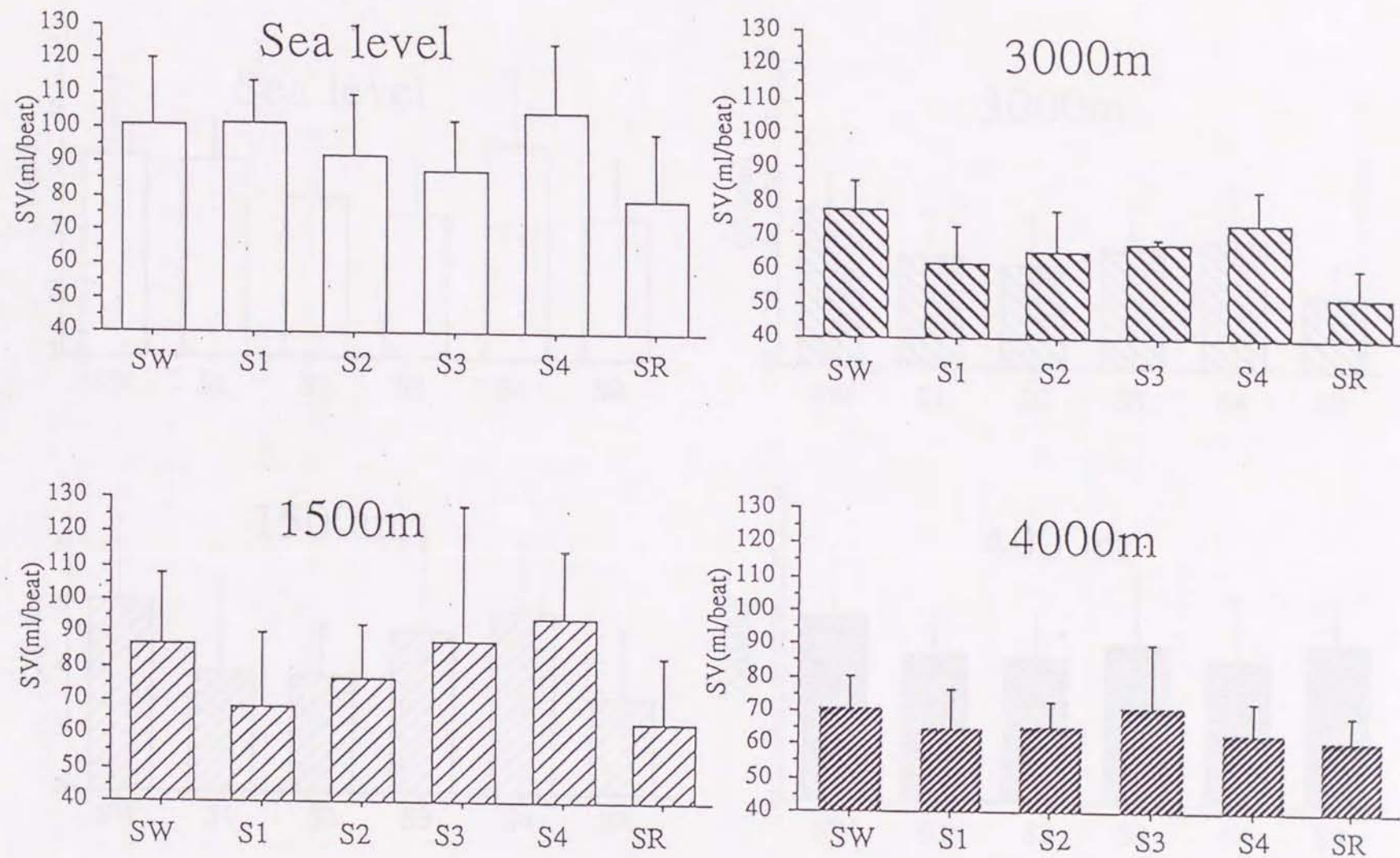


Fig.13 Comparison of SV at each sleep stage at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes (n=5)

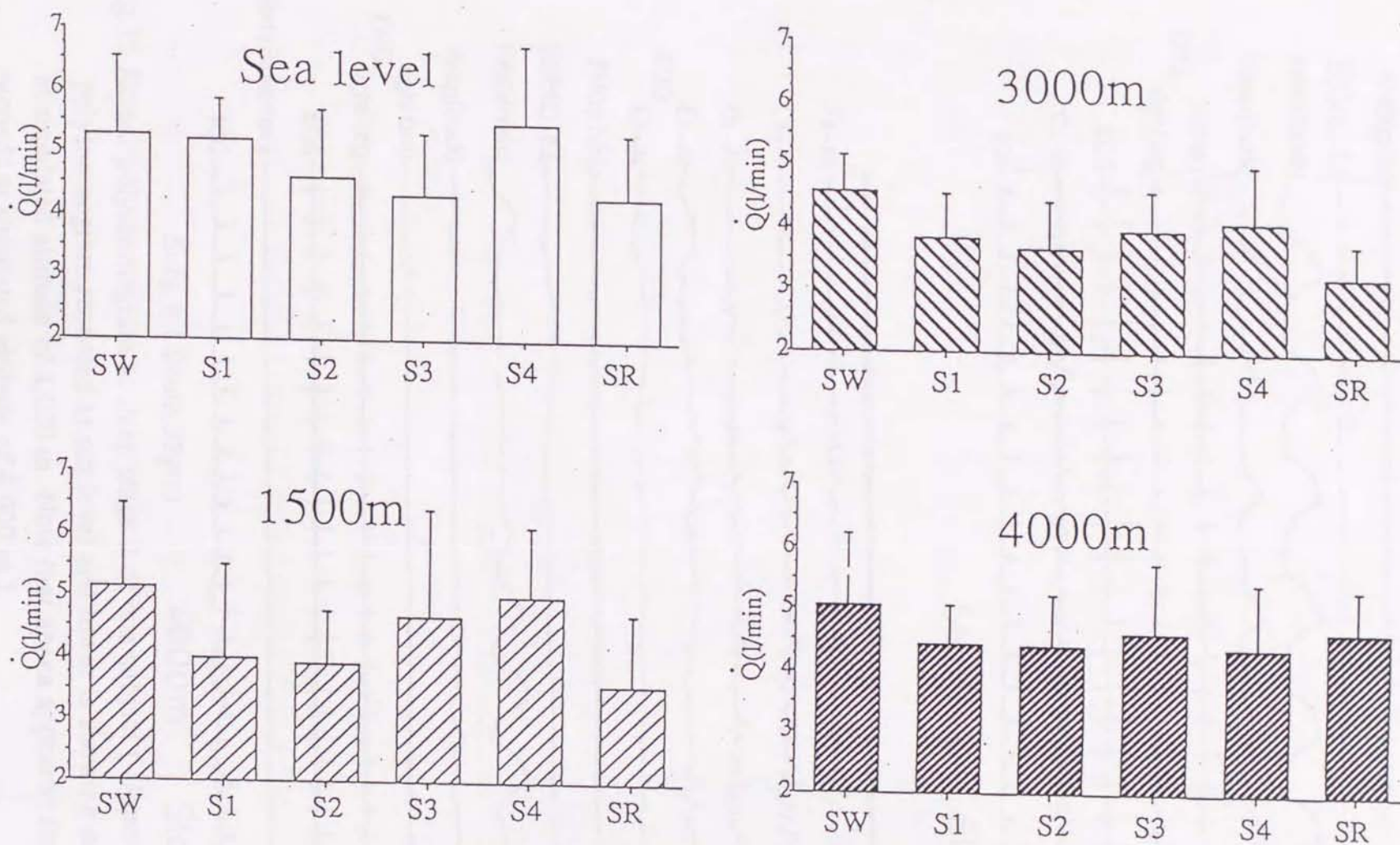
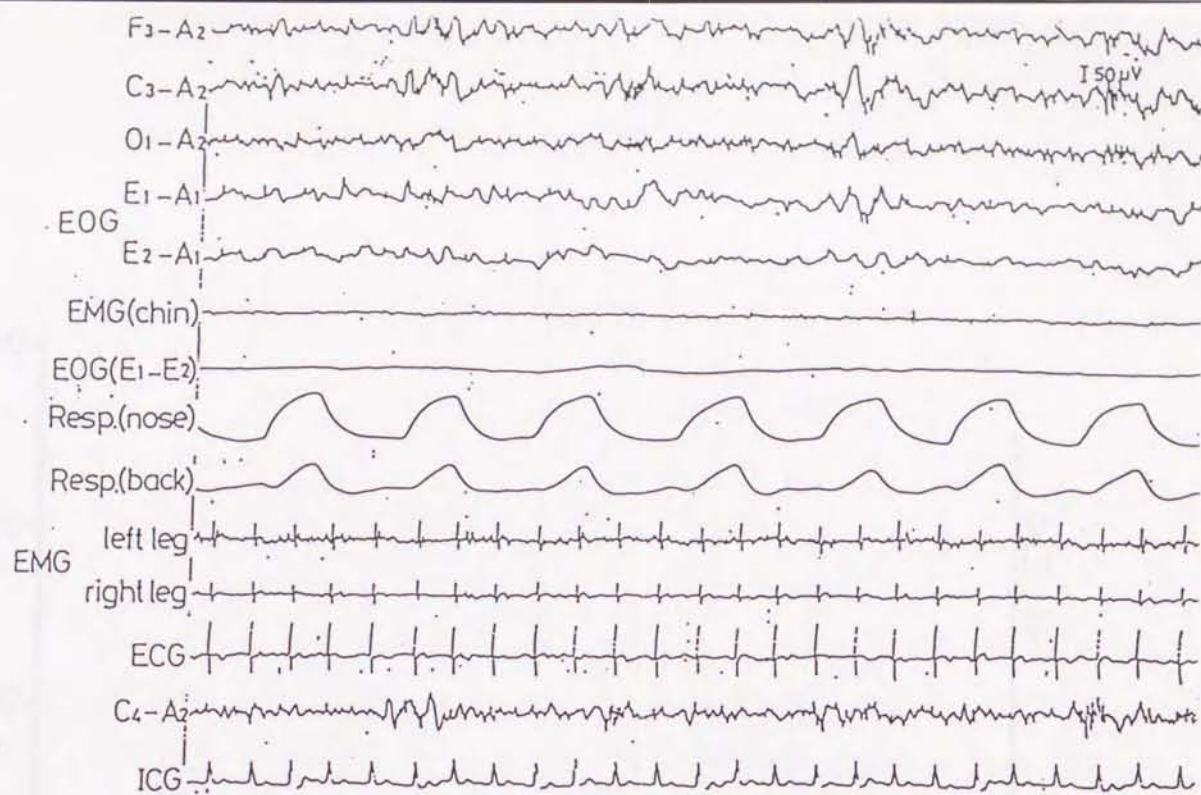
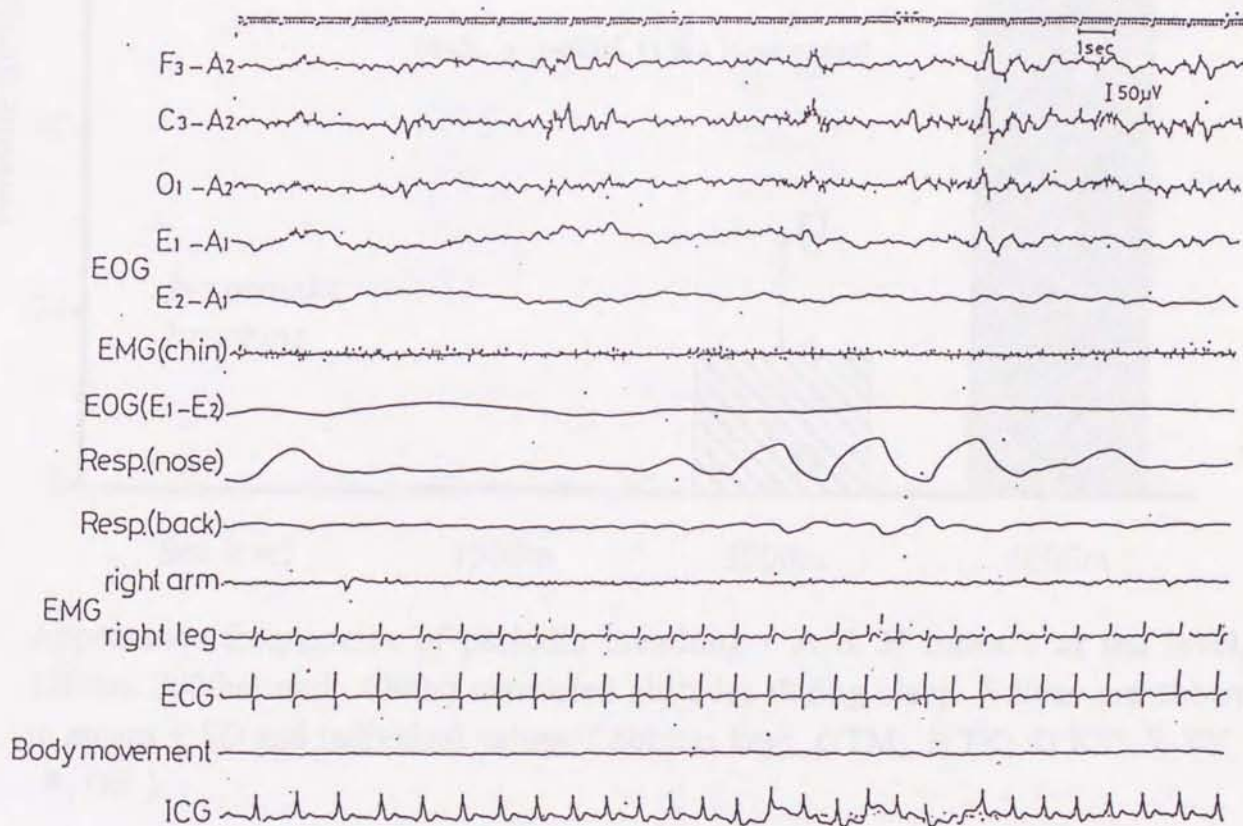


Fig.14 Comparison of  $\dot{Q}$  at each sleep stage at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes (n=5)





Sea level Stage 2



Subj. K.T. (Male, 23yrs)

4000m

Stage 2

Fig. 15 Actual polysomnogram at sleep stage 2 of one subject ( Upper is showing polysomnogram recorded at sea level and lower is showing one recorded at simulated altitude of 4,000 m. Note that apnea appeared for about 10 seconds at simulated altitude of 4,000 m.).

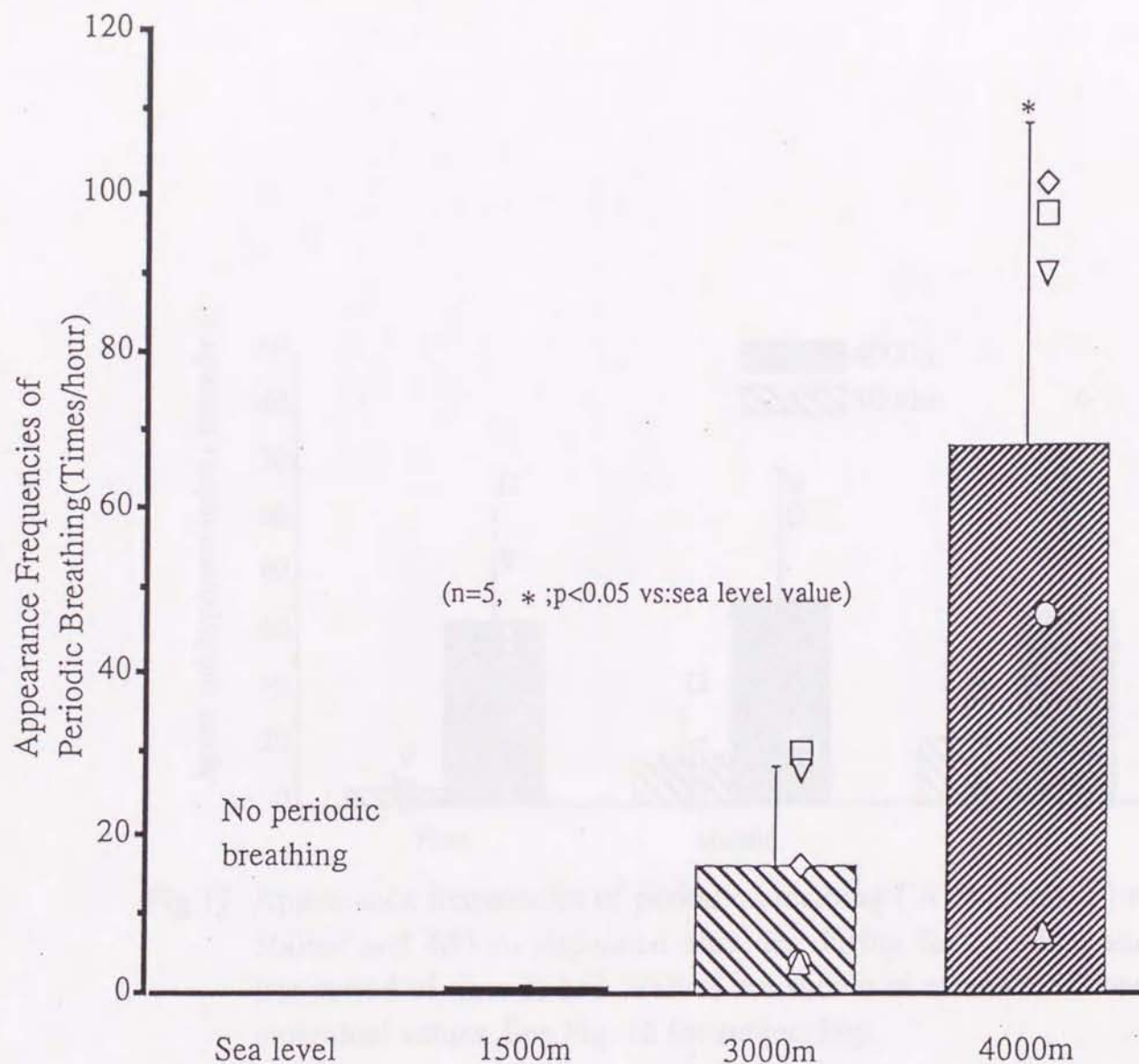


Fig.16 Appearance frequencies of periodic breathing ( A & H index ) at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes during sleep. Values are shown in means  $\pm$  SD and individual values. ( Subject key:  $\circ$  TM;  $\Delta$  TK;  $\square$  KT;  $\nabla$ , YY ;  $\diamond$ , OK ).



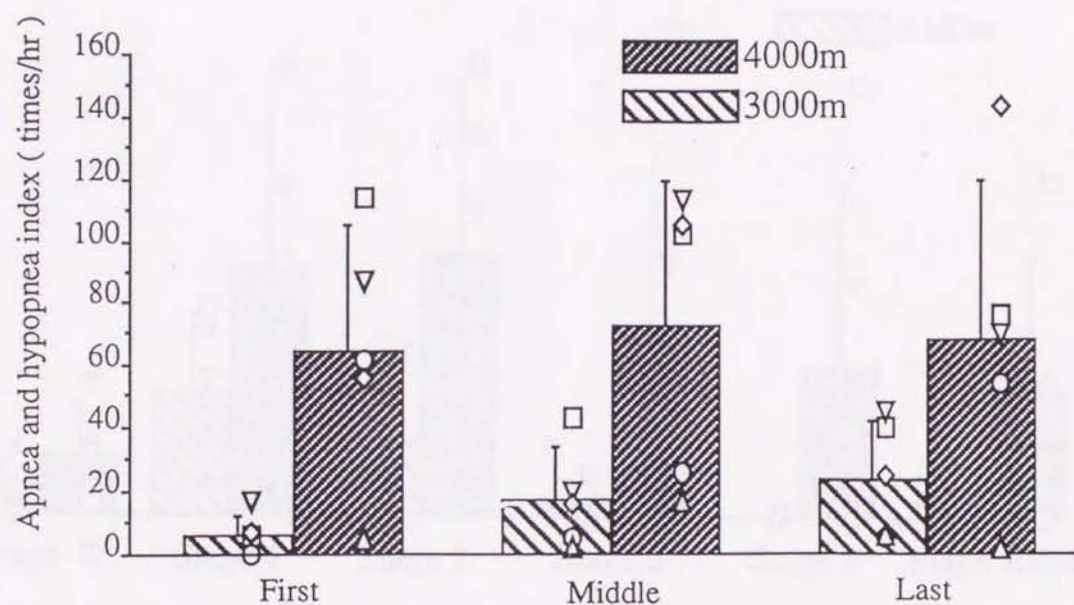


Fig.17 Appearance frequencies of periodic breathing ( A & H index ) at 3000m and 4000m simulated altitudes during first, middle and last period of time in bed. Values are shown in means  $\pm$  SD and individual values. See Fig. 16 for subject key.

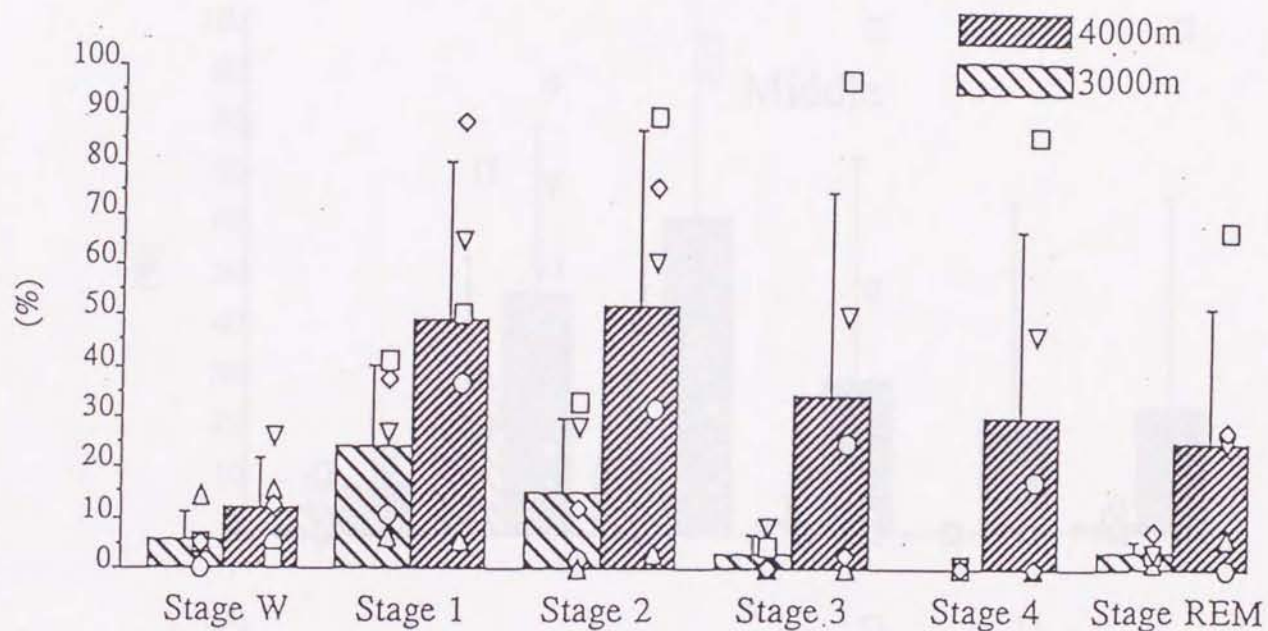


Fig.18 Appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage at 3000 m and 4000 m simulated altitudes. Values are shown in means  $\pm$  SD and individual values. See Fig. 16 for subject key.



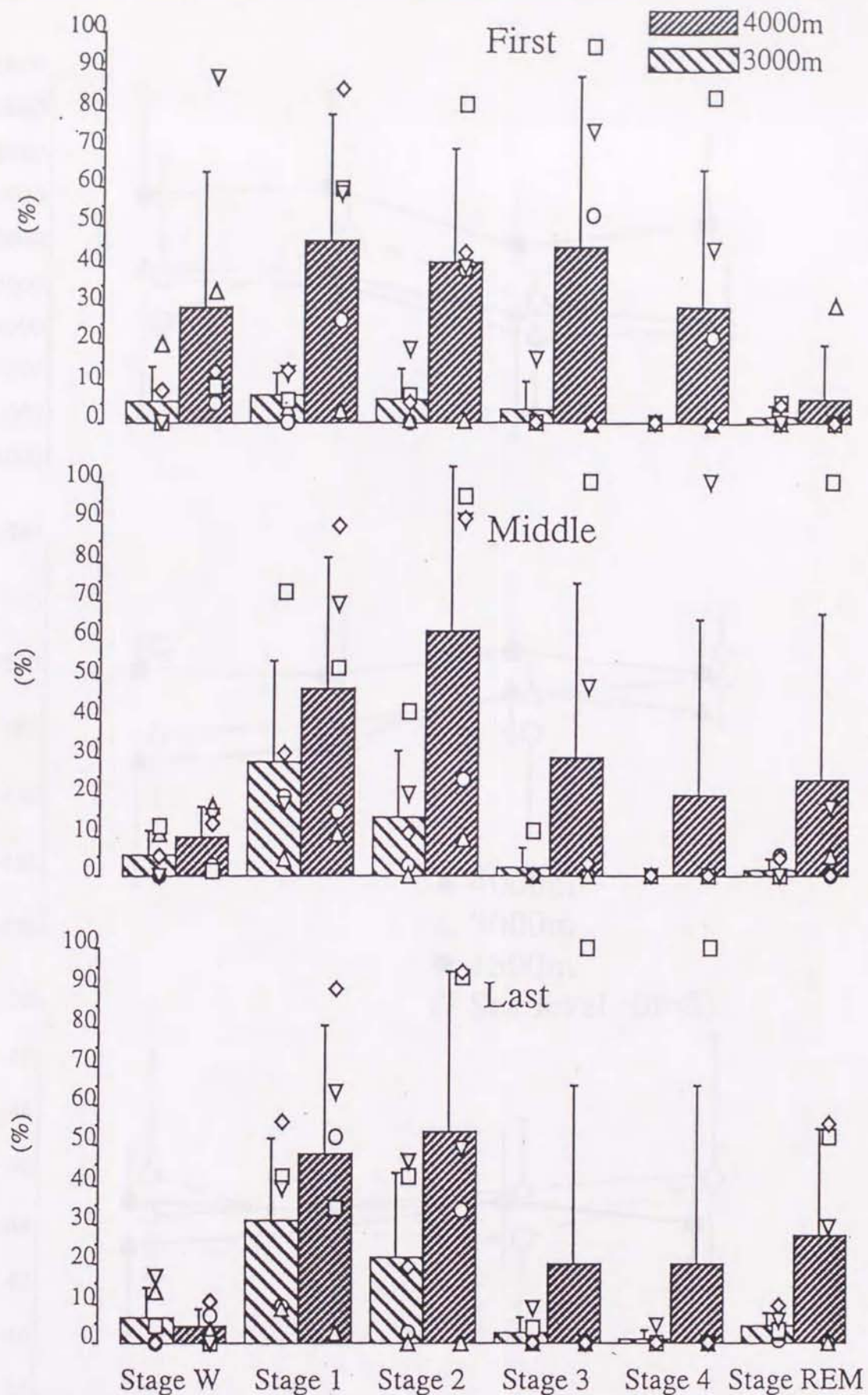


Fig.19 Appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage during first, middle, and last period of time in bed at 3000 m and 4000 m simulated altitudes. Values are shown in means  $\pm$  SD and individual values. See Fig. 16 for subject key.

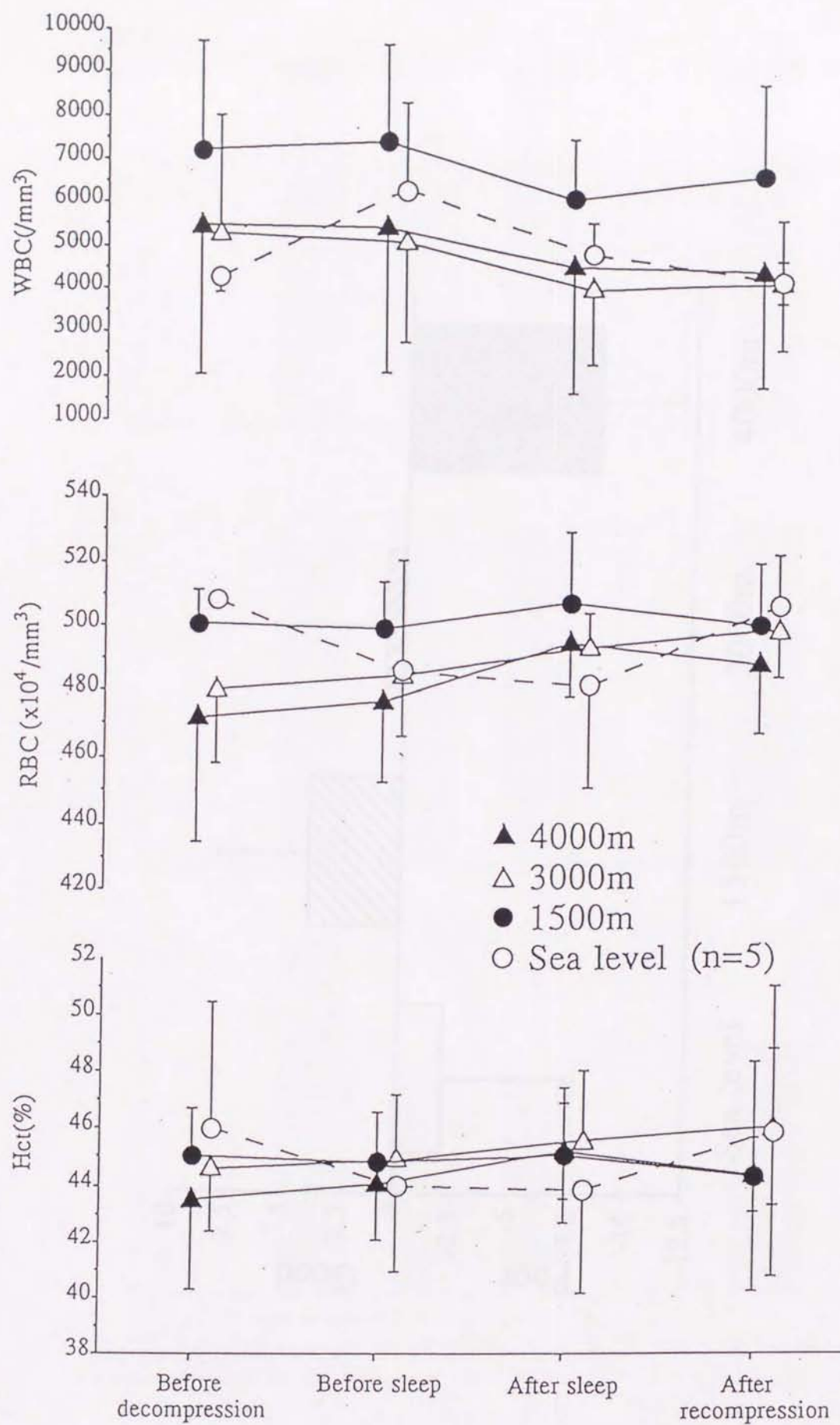


Fig.20 Comparison of hematocrit, red blood cell and white blood cell at sea level, 1500m,3000m,and 4000m simulated altitudes.



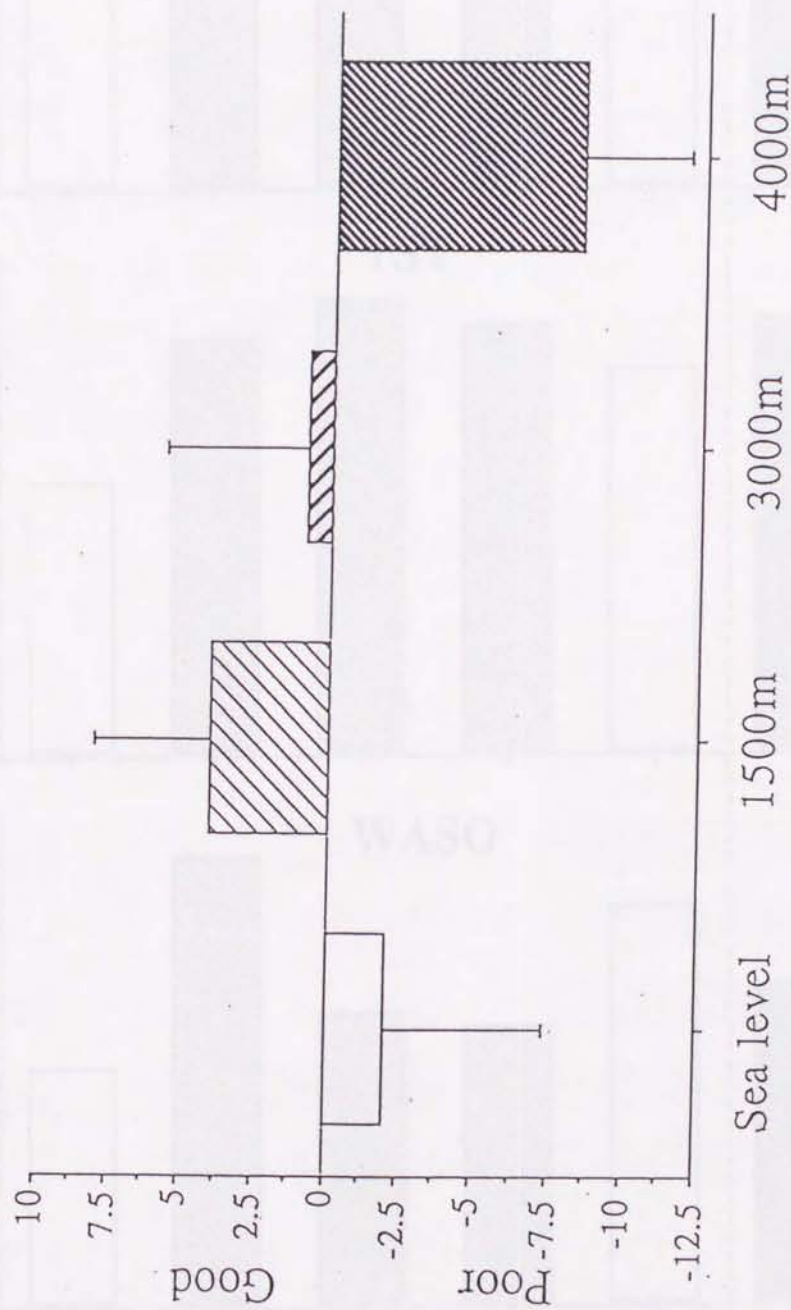


Fig.21 Subjective sensation of sleep at sea level, 1500m, 3000m, and 4000m simulated altitudes

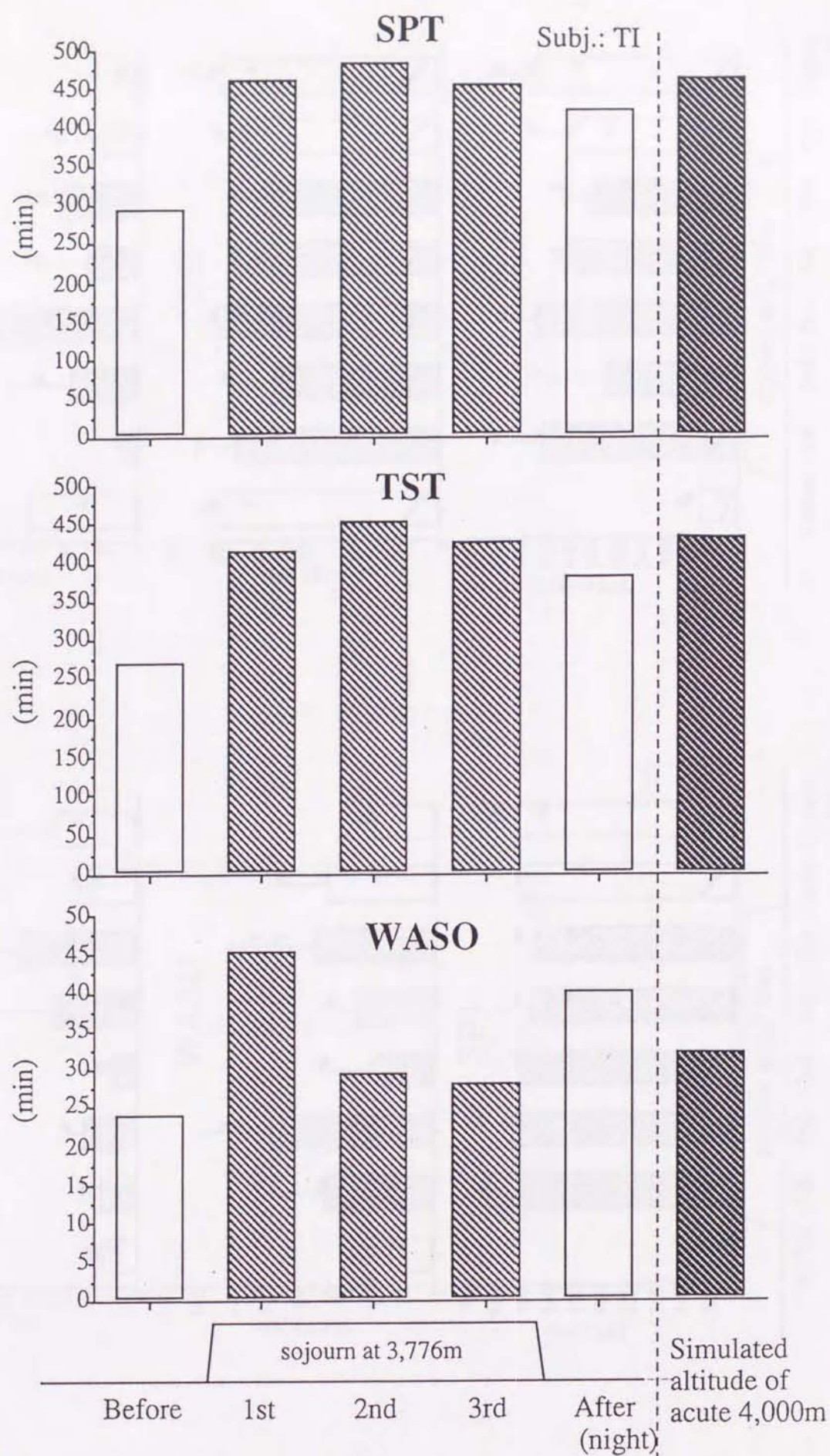


Fig.22 Sleep parameters at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



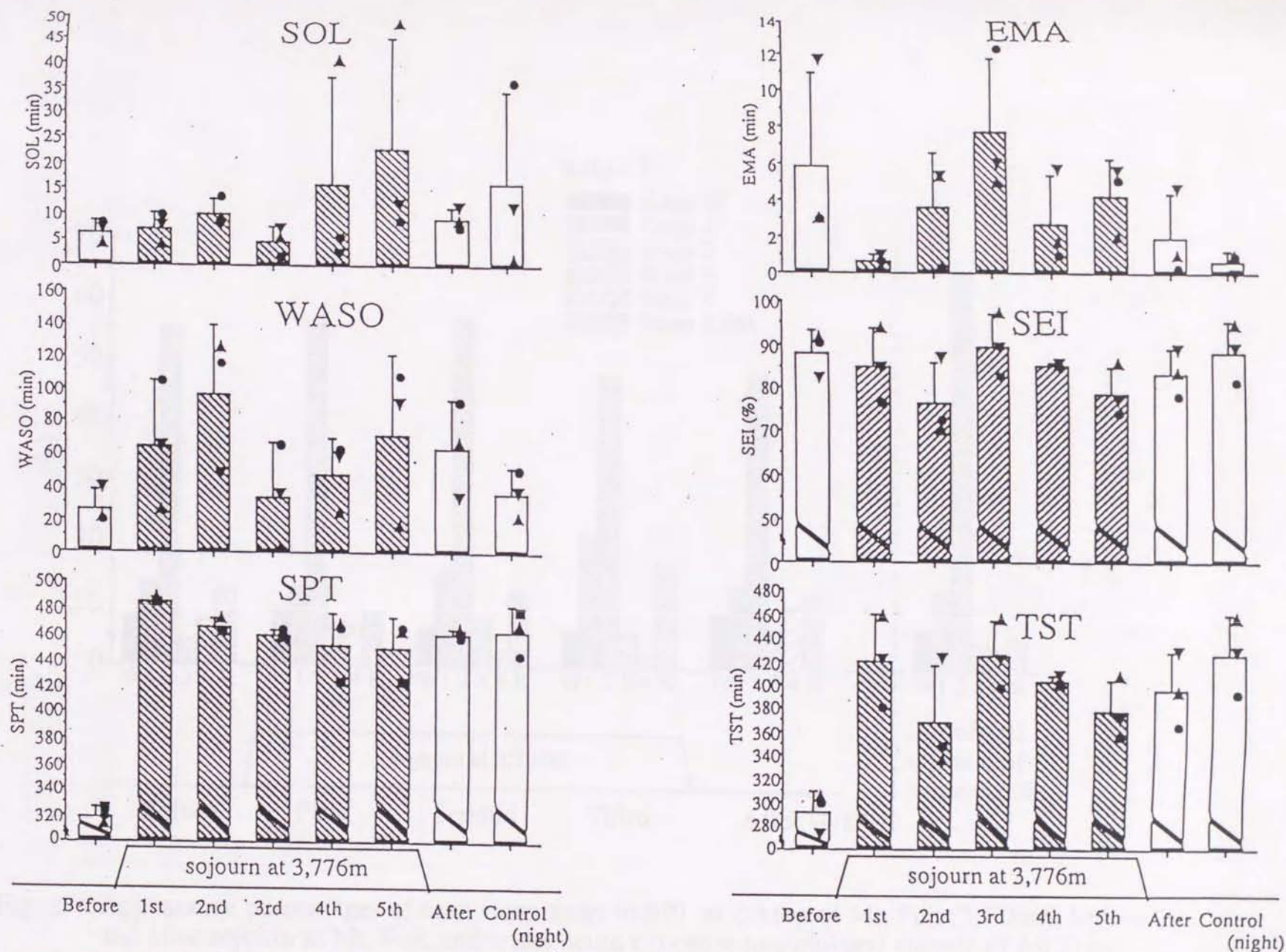


Fig. 23 Sleep parameters before ascent, at the top of Mt. Fuji, after descent, and at control night. Values are shown in mean  $\pm$ SD and individual values. ( Subject key:  $\nabla$ , TM;  $\bullet$ , KM;  $\blacktriangle$ , KK )

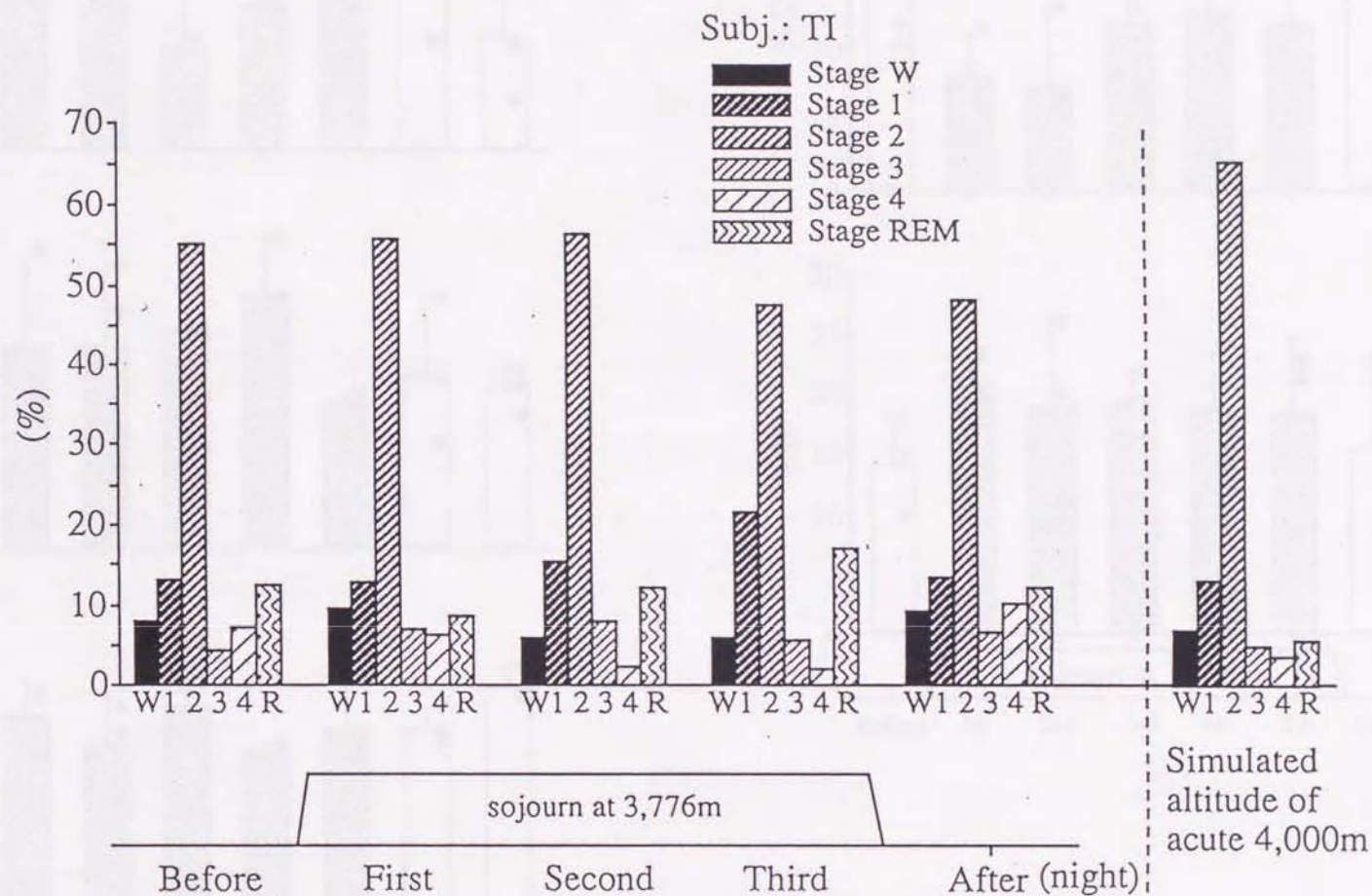


Fig. 24 Appearance percentages of each sleep stage to SPT at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



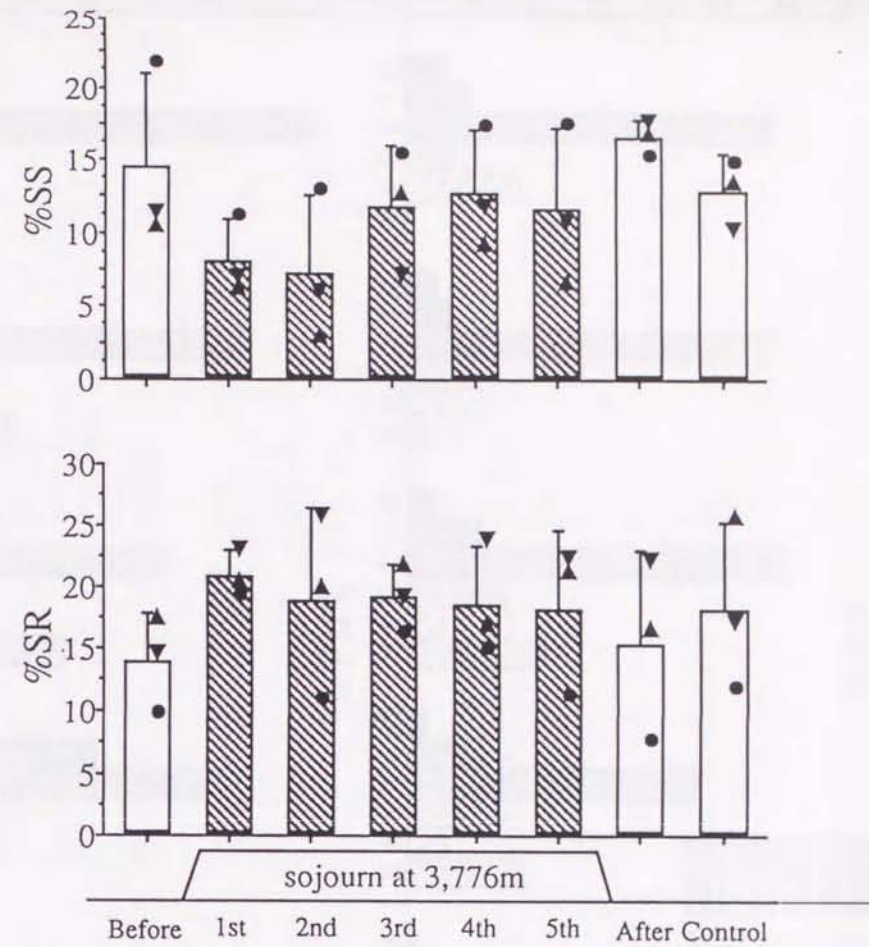
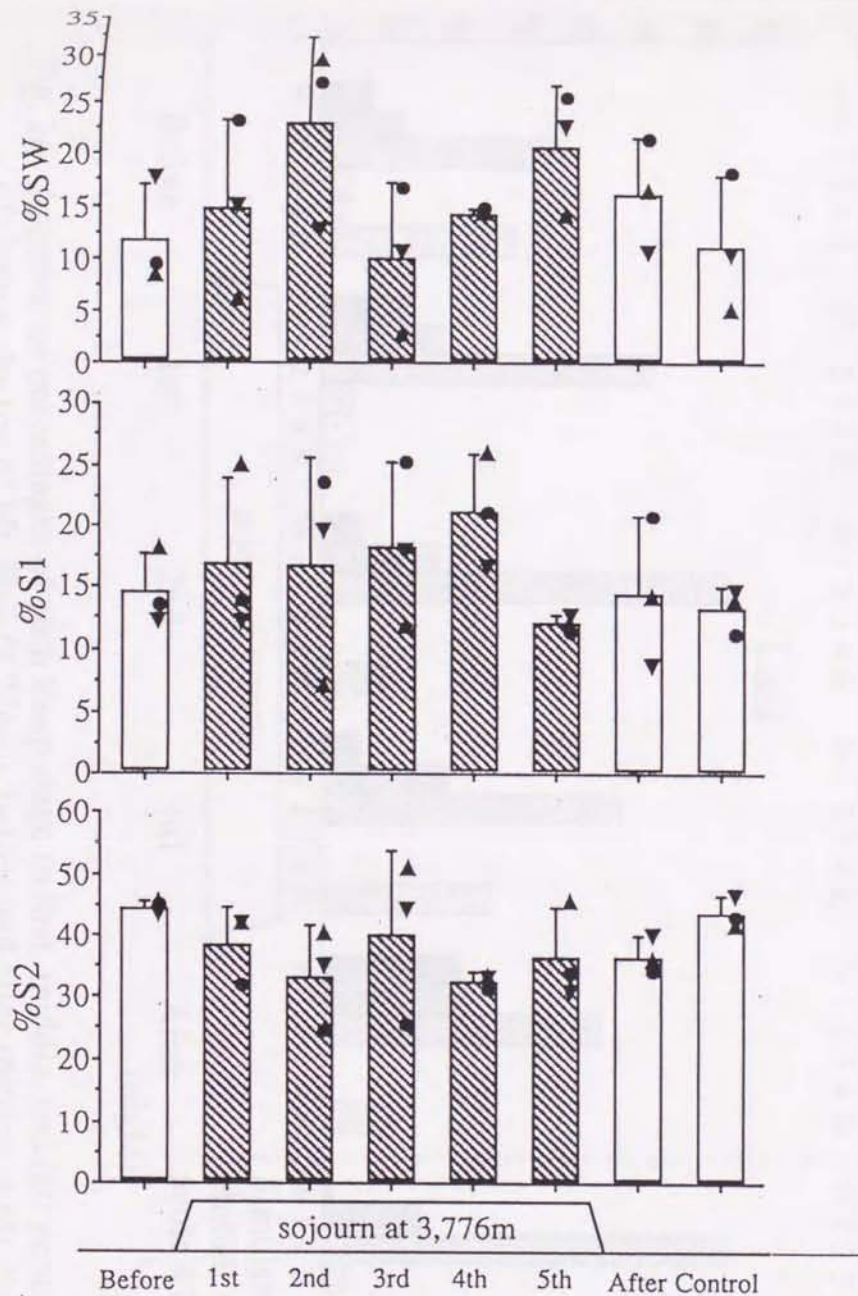


Fig. 25 Appearance percentages of each sleep stage to TIB before ascent at the top of Mt. Fuji, after descent, and at control night. Values are shown in mean  $\pm$  SD and individual values. See Fig. 23 for subject key



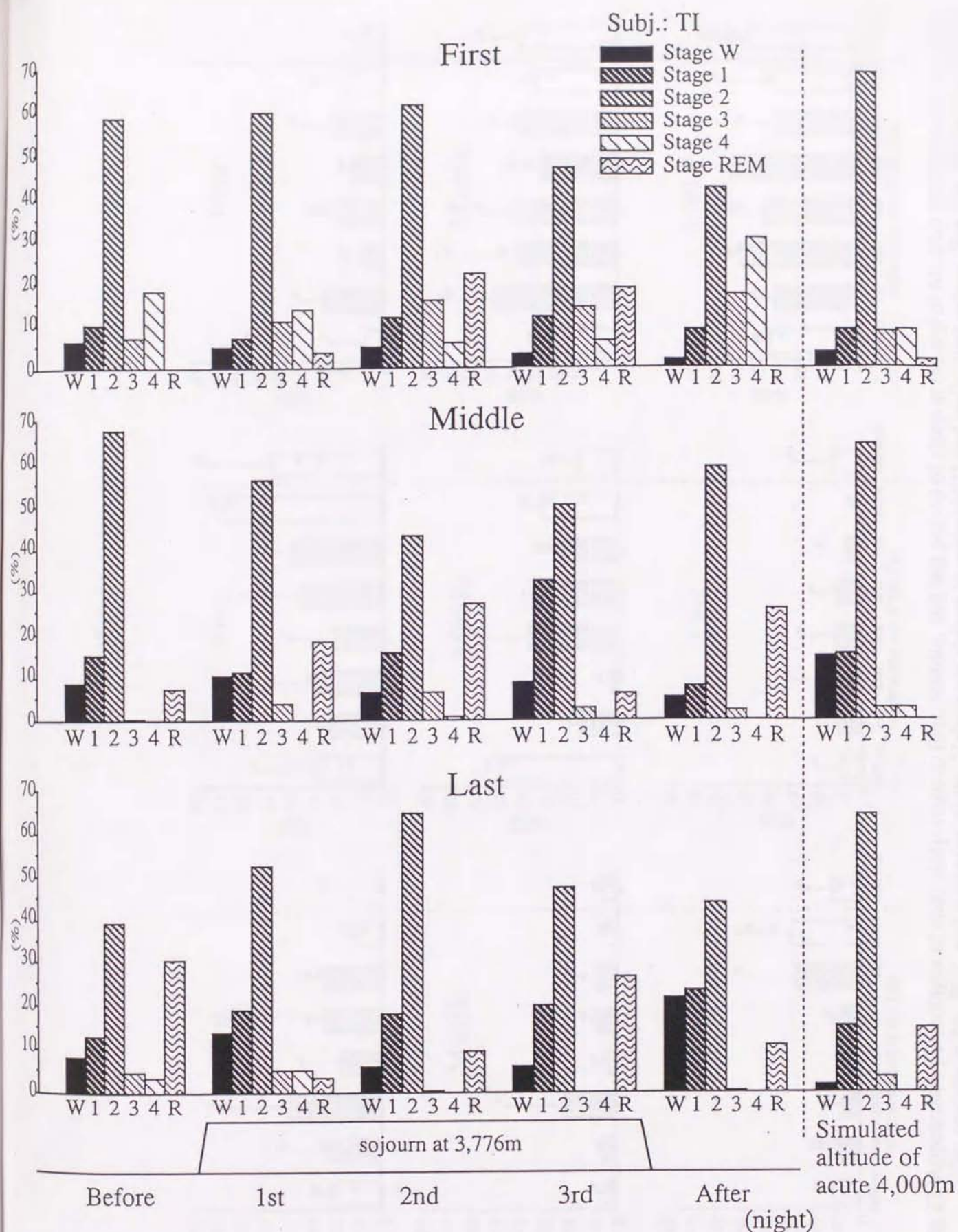


Fig. 26 Appearance percentages of each sleep stage to first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



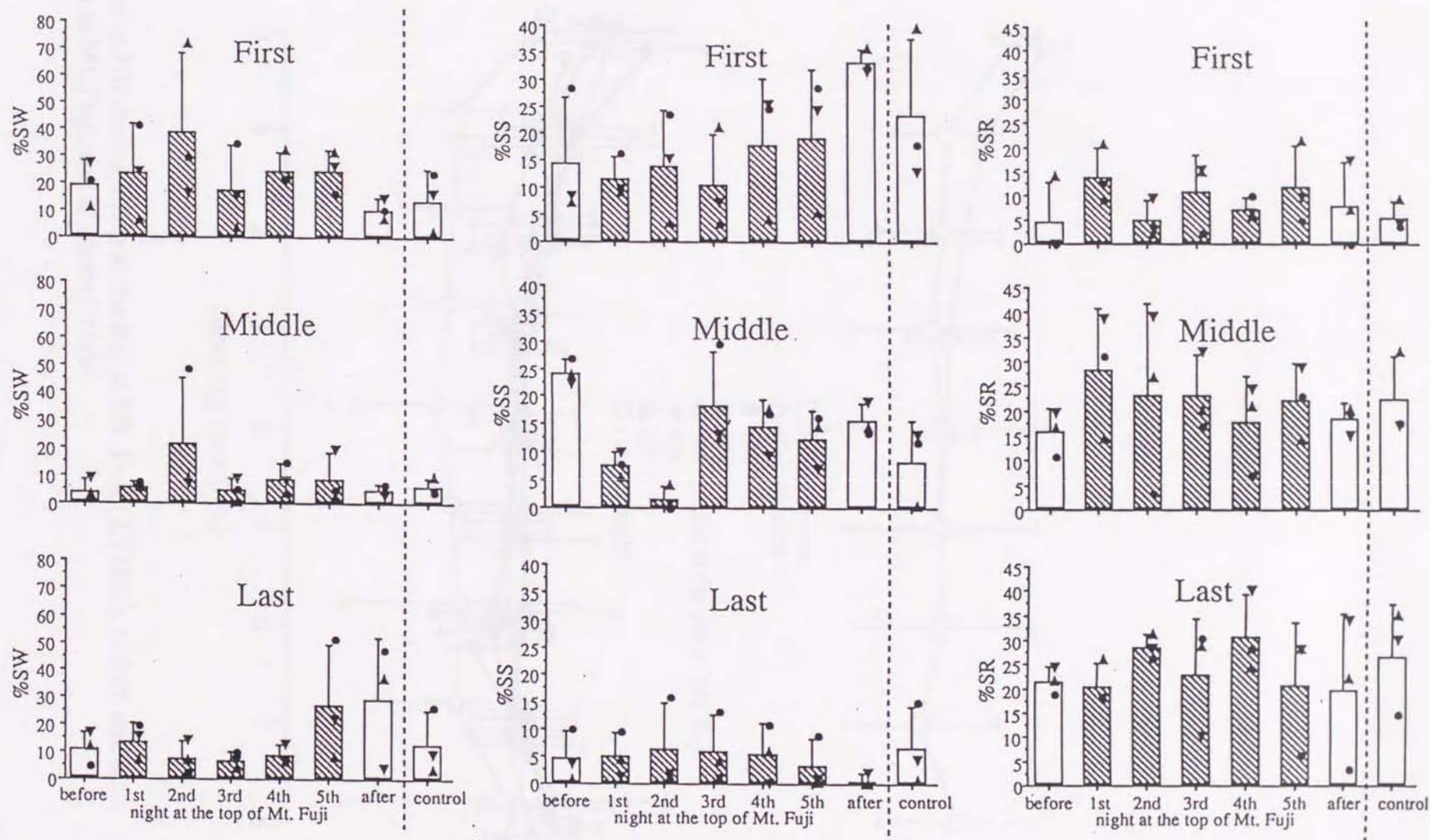


Fig.27 Appearance percentages of each sleep stage to first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and at control night. Values are shown in means $\pm$ SD and individual values. See Fig. 23 for subject key.

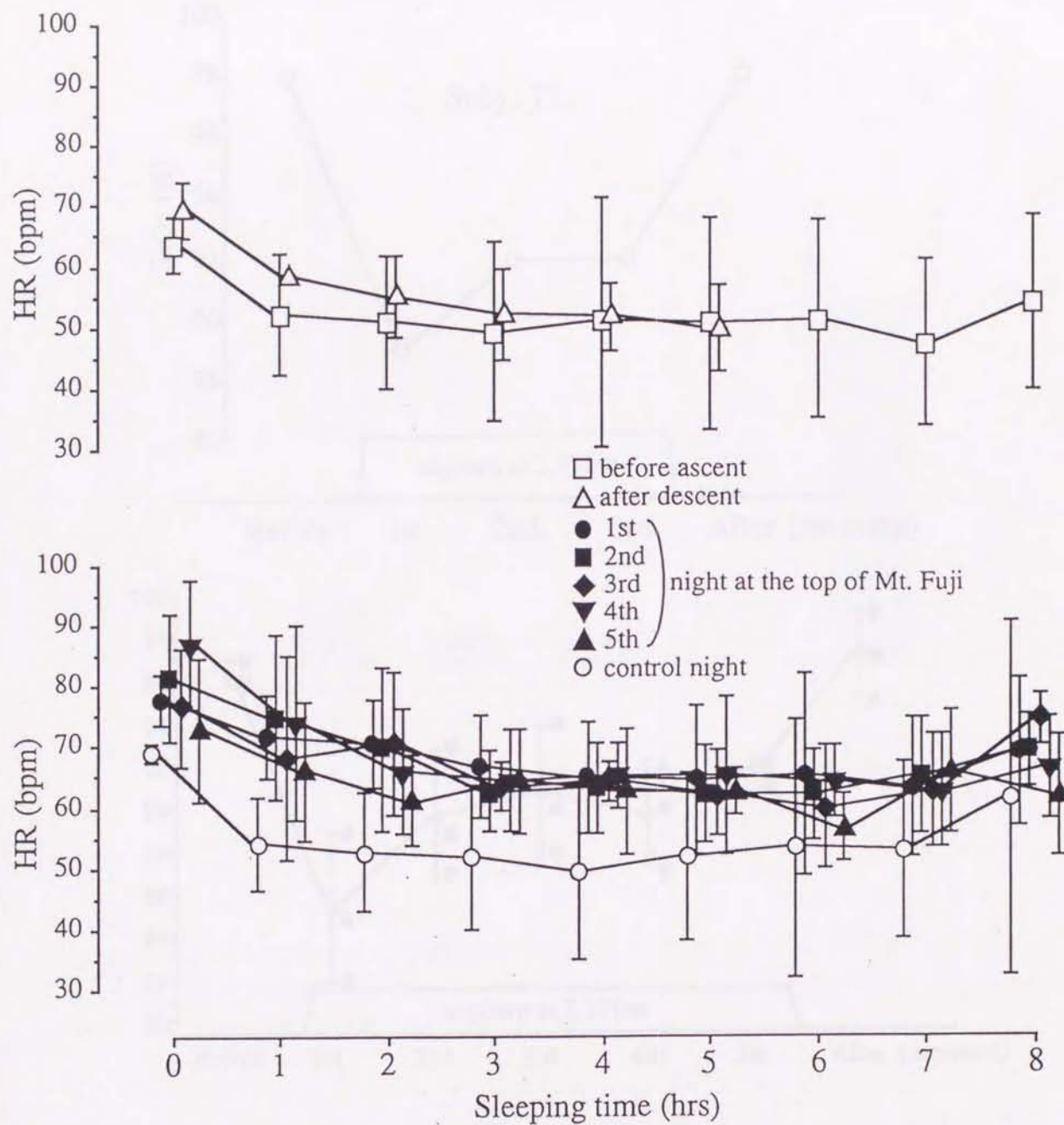


Fig.28 Changes in HR during sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and at control night.



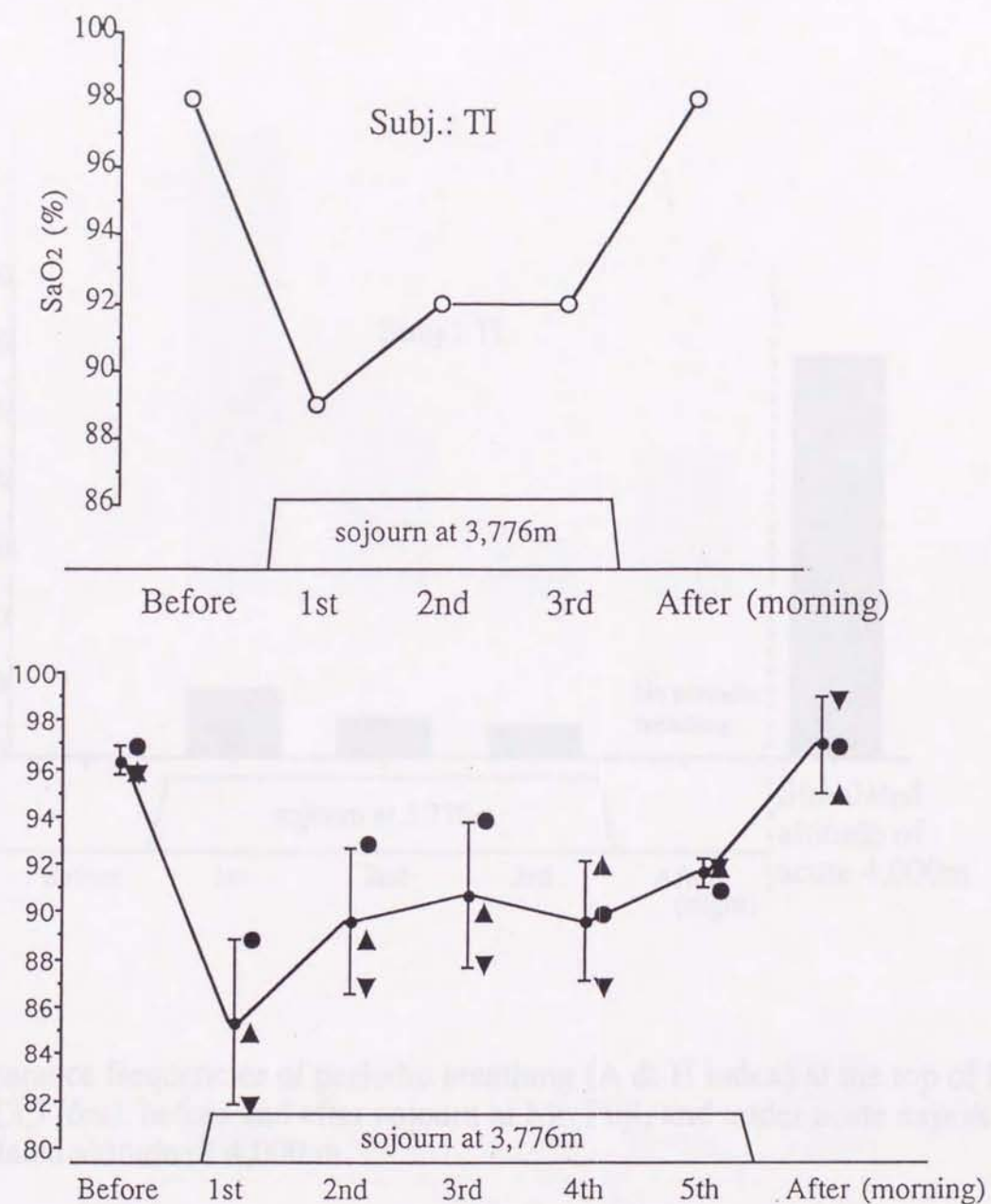


Fig. 29 Changes in SaO<sub>2</sub> after sleep before ascent, at the top of Mt. Fuji (3,776m), and after descent. See Fig. 23 for subject key.

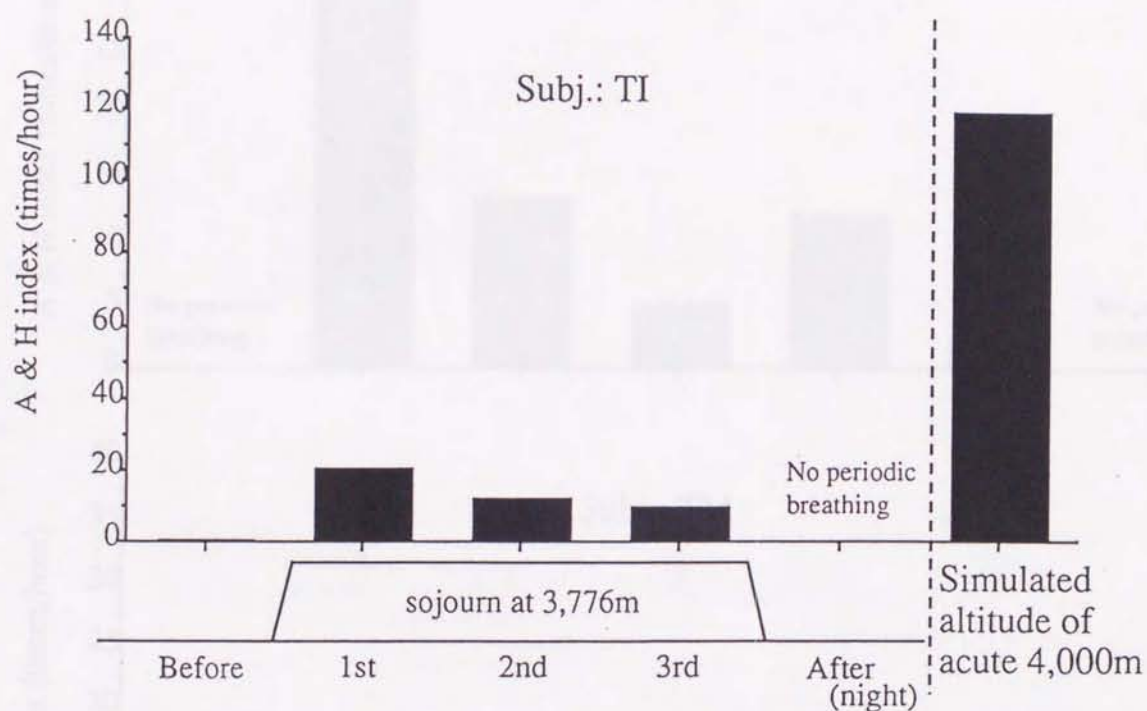


Fig.30 Appearance frequencies of periodic breathing (A & H index) at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



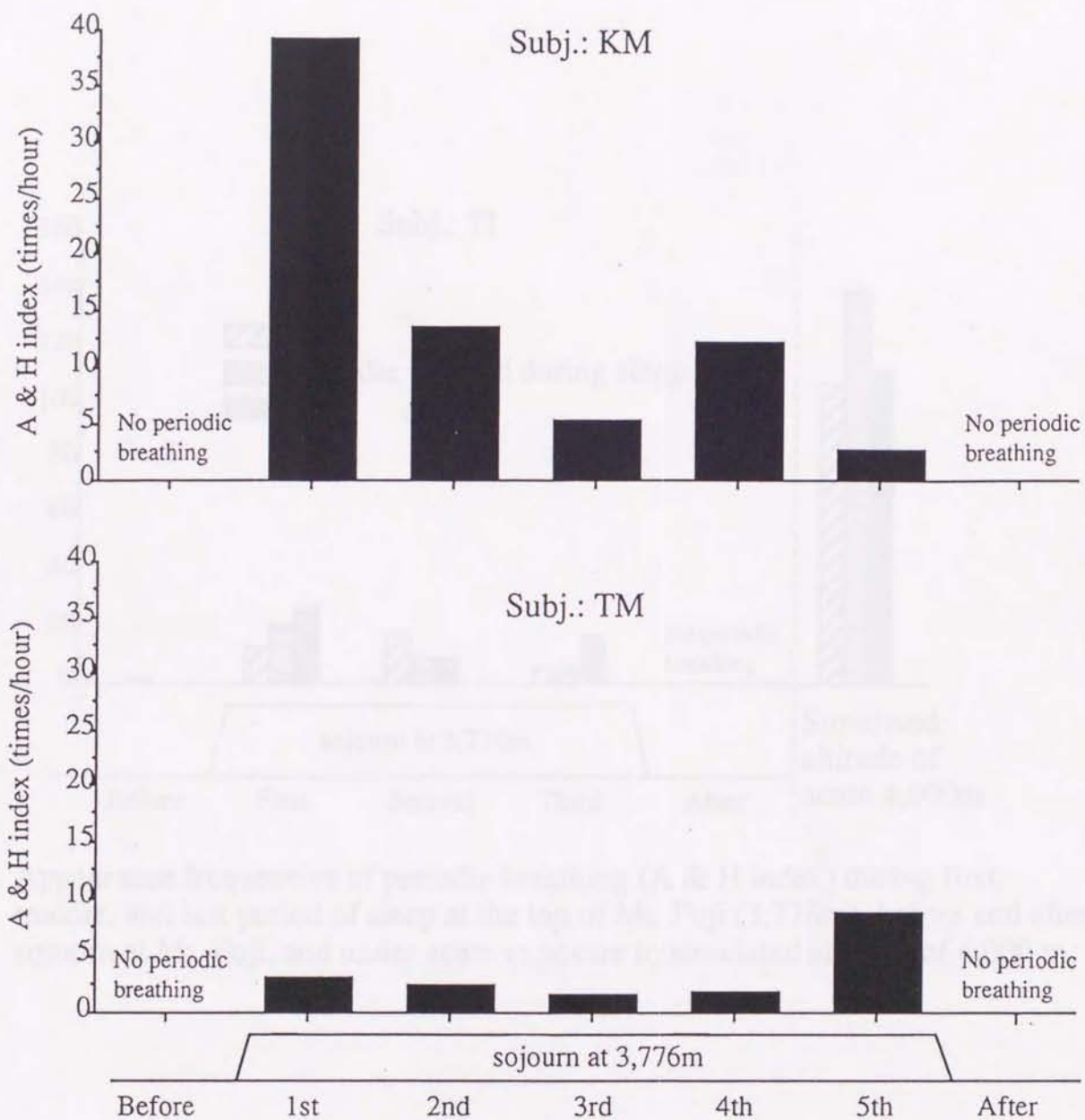


Fig.31 Appearance frequencies of periodic breathing (A & H index) before ascent, at the top of Mt. Fuji (3,776m), and after descent.

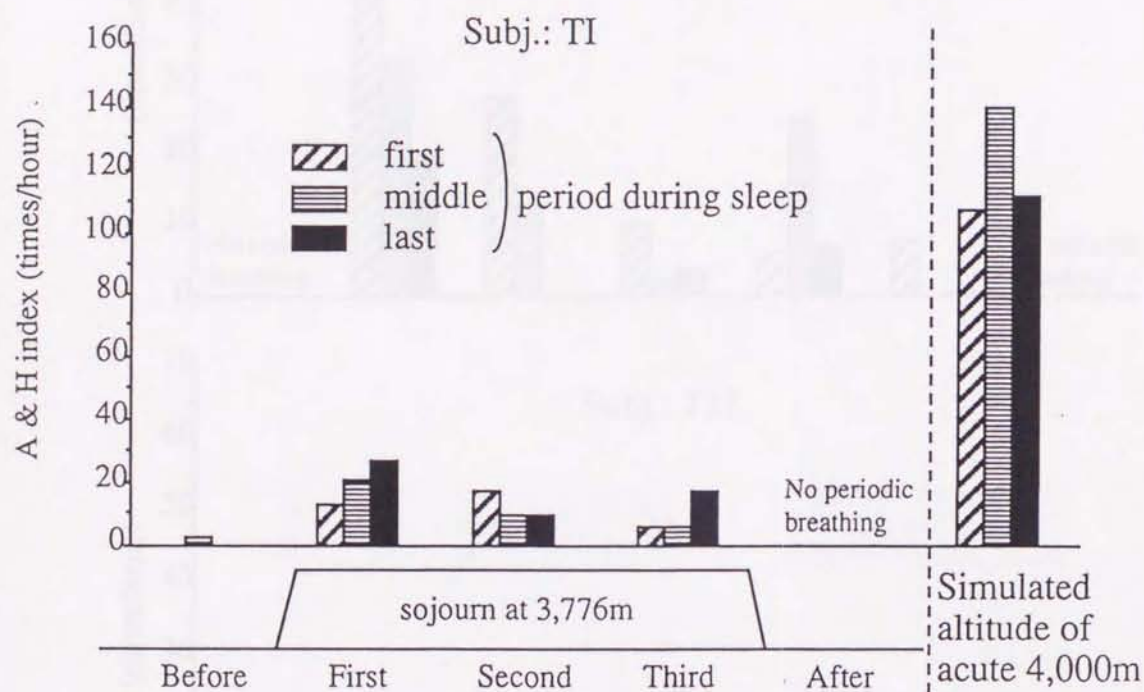


Fig. 32 Appearance frequencies of periodic breathing (A & H index) during first, middle, and last period of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



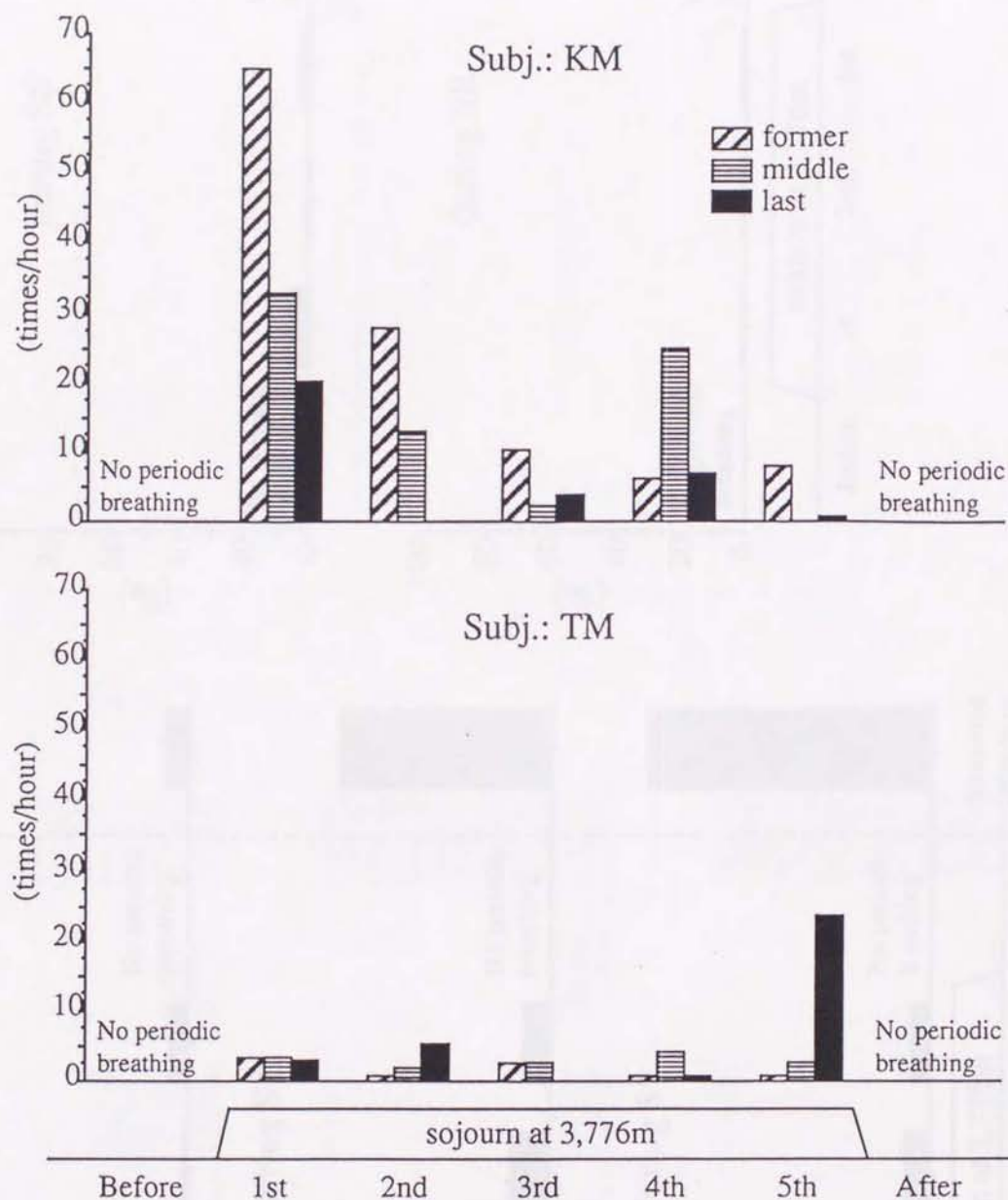


Fig.33 Appearance frequencies of periodic breathing (A & H index) during first, middle, and last part of sleep before ascent, at the top of Mt. Fuji (3,776m), and after descent.

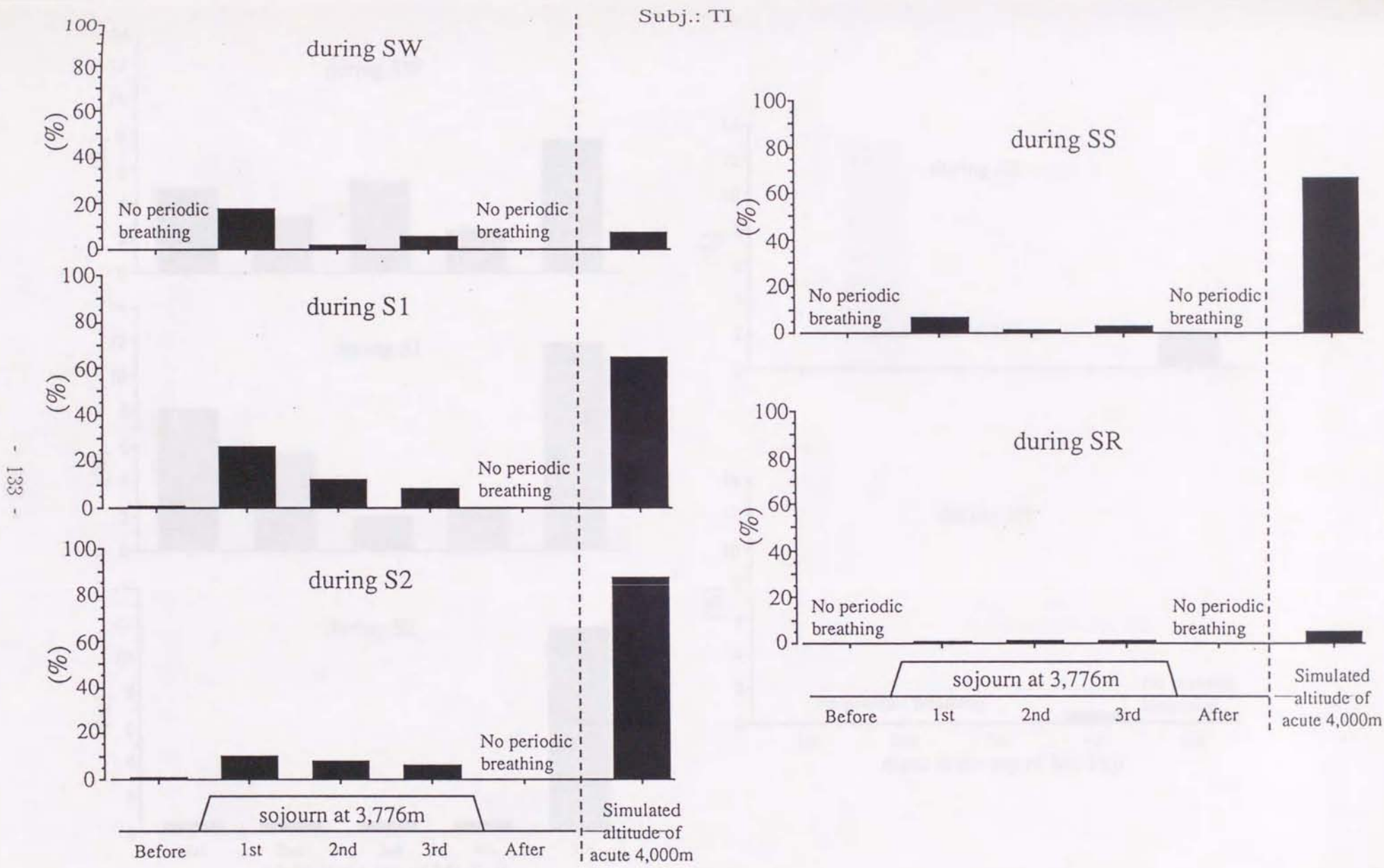


Fig.34 Appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and under acute exposure to simulated altitude of 4,000 m.



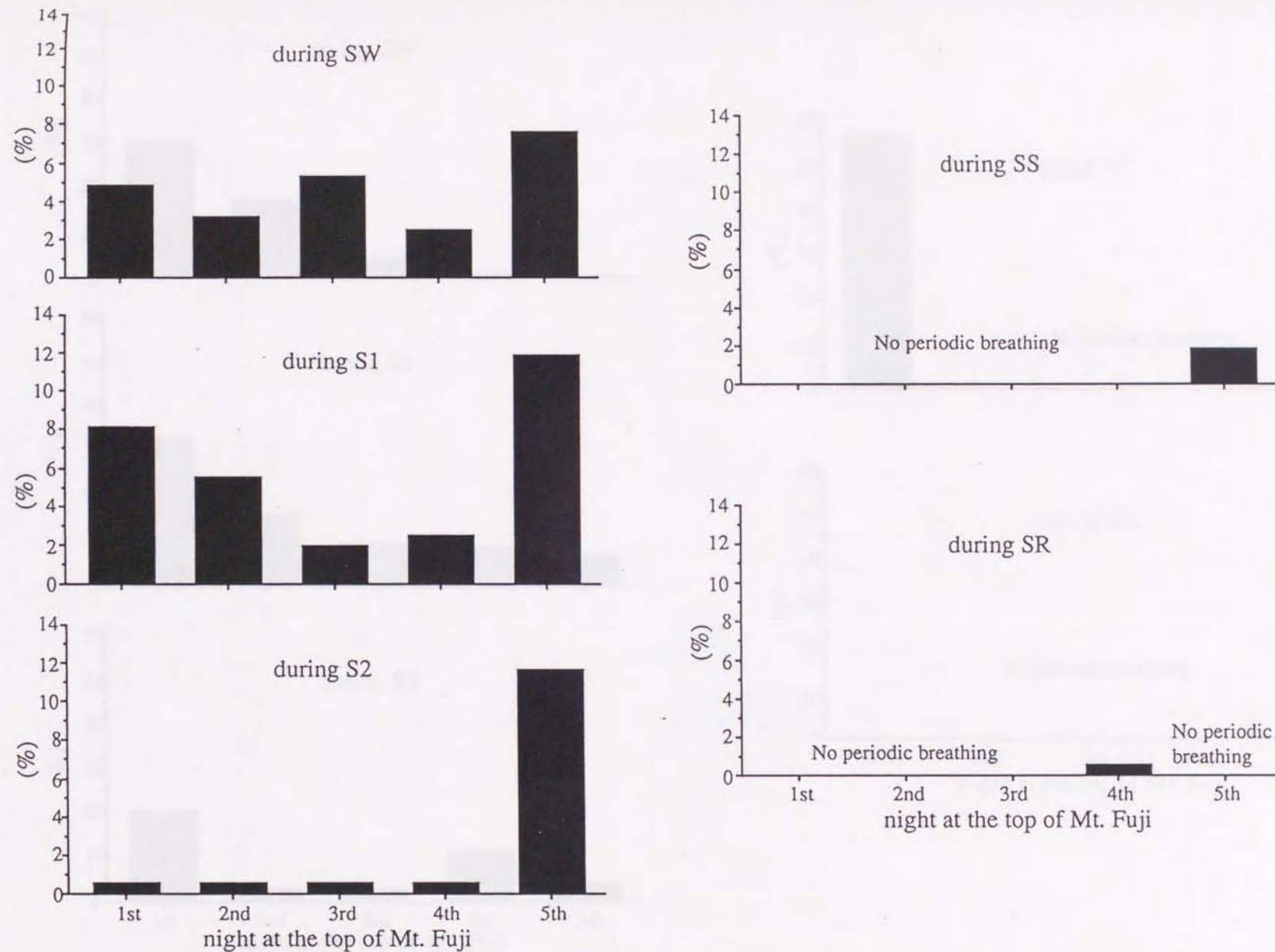


Fig.35-1 One subject's (TM) appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage at the top of Mt. Fuji (3,776m).

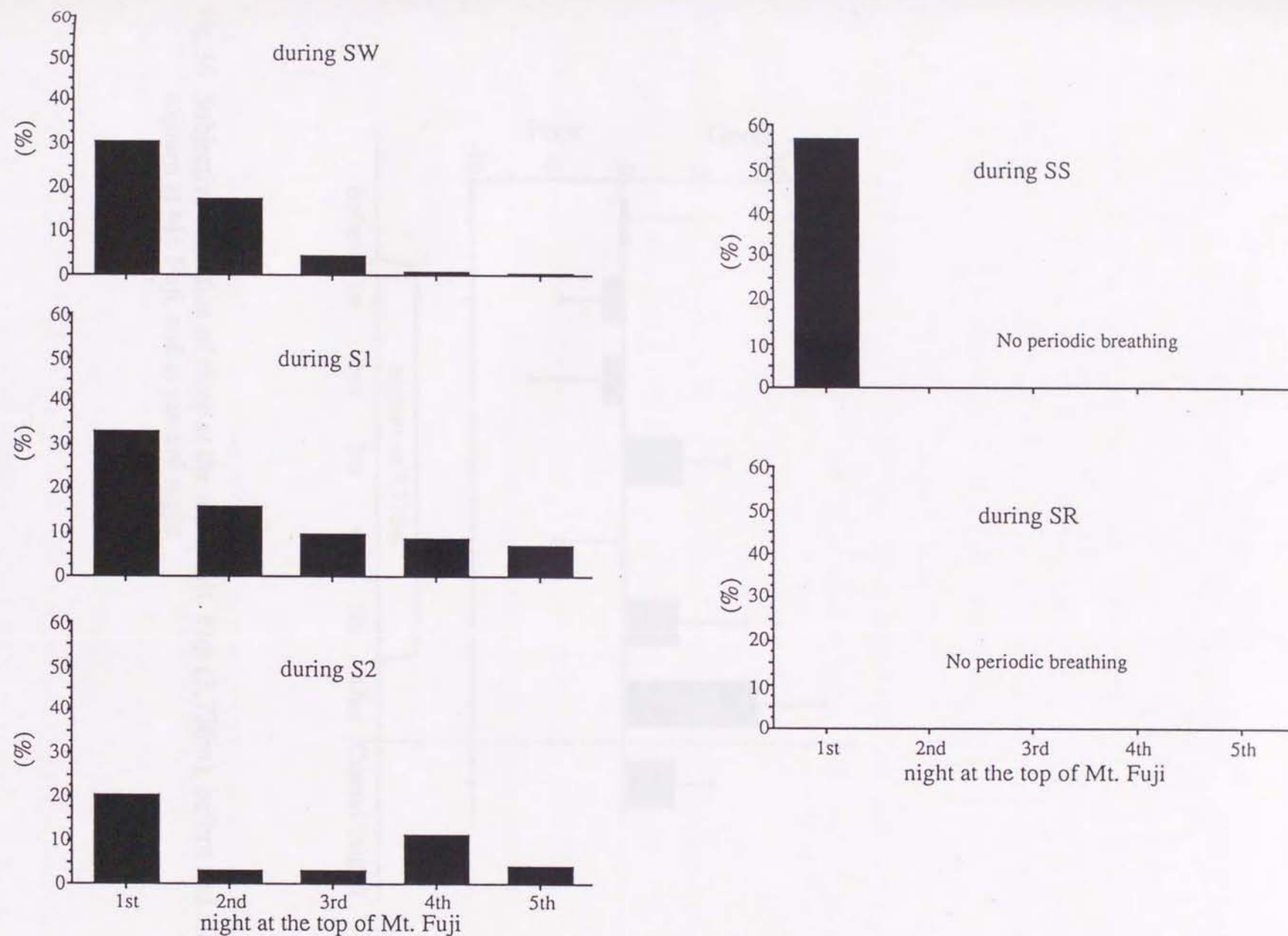


Fig.35-2 One subject's (KM) appearance percentages of periodic breathing to total time of each sleep stage at the top of Mt. Fuji (3,776m).



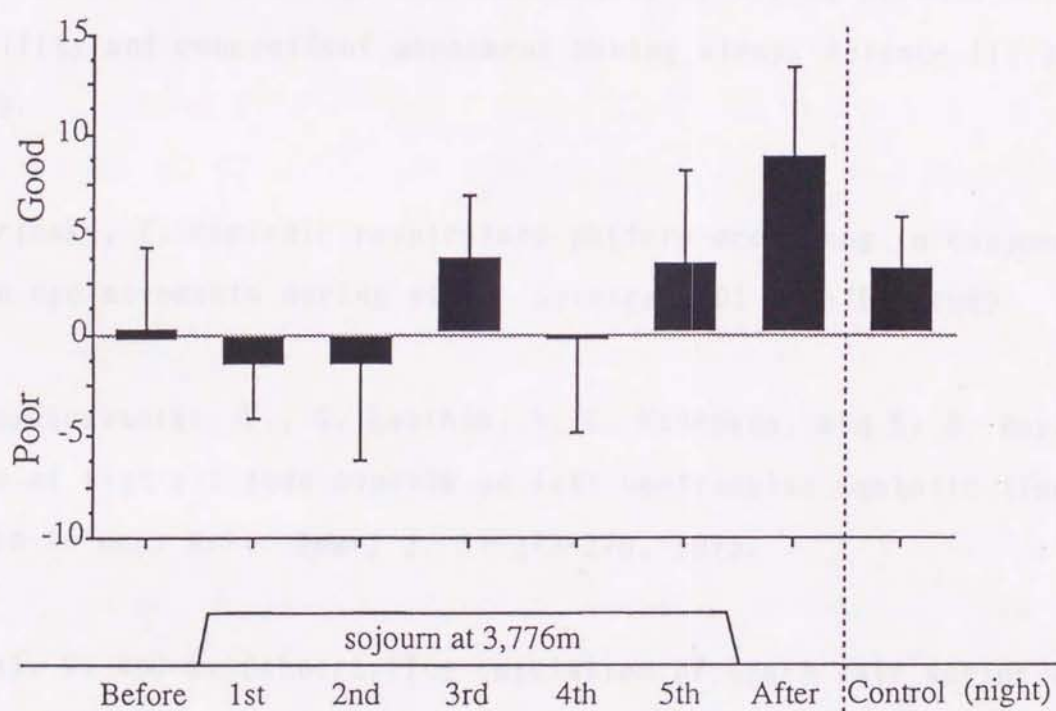


Fig.36 Subjective sensation of sleep at the top of Mt. Fuji (3,776m), before and after sojourn at Mt. Fuji, and at control night.

## 文献

- 1) Adam, K. and I. Oswald. :Protein synthesis, bodily renewal and the sleepwake cycle. Clin. Science 65:561-567, 1983
- 2) Alexander, J. K. and R. F. Grover.:Mechanism of reduced cardiac stroke volume at high altitude. Clin. Cardiol. 6:301-303, 1983.
- 3) Aserinsky, E. and N. Kleitman.:Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 118:273-274, 1953.
- 4) Aserinsky, E.:Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. Science 150: 763-766, 1965.
- 5) Balasubramanian, V., S. Kasihi, S. C. Manchada, and S. B. Roy. :Effects of high altitude hypoxia on left ventricular systolic time intervals in man. Brit. Heart J. 37:272-276, 1975.
- 6) Baust, W. and B. Bohnert.:The regulation of heart rate during sleep. Exp. Brain Res. 7:169-180, 1969.
- 7) Berger, H.:Über das Electroenkephalogramm des Menschen. Arch. für Psychiatrie und Nervenkrankheit 87:527-570, 1929 (translated by P. Goor, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. Suppl. 28:37-73, 1969.
- 8) Berger, R. J.:Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation: Homologous states of diminished metabolism and body temperature. Biol. Psychol. 19:305-326, 1984.



- 9) Berssenbrugge, A. D., J. A. Dempsey, C. Iber, J. B. Skatrud, and P. Wilson.: Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J. Physiol.* 343:507-524, 1983.
- 10) Berssenbrugge, A. D., J. A. Dempsey, and J. B. Skatrud. Effects of sleep state on ventilatory acclimatization to hypoxia in humans. *J. Appl. Physiol.* 57:1089-1096, 1984.
- 11) Berthon-Jones, M. and C. E. Sullivan.: Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125:632-639, 1982
- 12) Berthon-Jones, M. and C. E. Sullivan.: Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J. Appl. Physiol.* 57:59-67, 1984
- 13) Blanco, C. E., M. A. Hanson, P. Johnson, and H. Rigatto.: Breathing pattern of kittens during hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 56:12-17, 1984.
- 14) Boudoulas, H., W. Barrington, S. M. Olson, T. M. Bashore, and C. F. Wooley.: Effect of acute standing and prolonged upright activity on left ventricular hemodynamics, systolic and diastolic intervals, and QT-QS2 relationship. *Am. Heart J.* 110:623-630, 1985.
- 15) Bowes, G., E. R. Townsend, L. F. Kozar, S. M. Bromley, and E. A. Philipson.: Effect of carotid body denervation on arousal response to hypoxia in sleeping dogs. *J. Appl. Physiol.* 51:40-45, 1981.

- 16) Bristow, J. D., A. J. Honour, T. G. Pickering, and P. Sleight.: Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc. Res.* 3:476-485, 1969.
- 17) Brown, H. W. and Plum, F.: The neurologic basis of Cheyne-Stokes respiration. *Am. J. Med.* 30:848-860, 1961.
- 18) Bunnell, D. E., W. C. Bevier, and S. M. Horvath.: Effect of exhaustive exercise on the sleep of men and women. *Psychophysiology* 20:50-58, 1983.
- 19) Bunnell, D. E., W. C. Bevier, and S. M. Horvath.: Nocturnal sleep, cardiovascular function, and adrenal activity following maximum-capacity exercise. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56:186-189, 1983.
- 20) Burack, B.: The hypersomnia-sleep apnea syndrome: Its recognition in clinical cardiology. *Am. Heart J.* 107:543-548, 1984.
- 21) Burki, N. K.: Effects of acute exposure to high altitude on ventilatory drive and respiratory pattern. *J. Appl. Physiol.* 56:1027-1031, 1984.
- 22) Carley, D. W. and D. C. Shannon.: A minimal mathematical model of human periodic breathing. *J. Appl. Physiol.* 65:1400-1409, 1988.
- 23) Catterall, J. R., P. M. A. Calverley, W. MacNee, P. M. Warren, C. M. Shapiro, N. J. Douglas, and D. C. Flenley.: Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J. Appl. Physiol.* 59:1698-1703, 1985.



- 24)Chapman, K. R., E. N. Bruce, B. Gothe, and N. S. Cherniack.:Possible mechanisms of periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 64:1000-1008, 1988.
- 25)Cheyne, J.:A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hospital Reports*, 2:216-223, 1818.
- 26)Chin, K., M. Ohi, M. Hirai, T. Kuriyama, Y. Sagawa, and K. Kuno.:Breathing during sleep with mild hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 67:1198-1207, 1989.
- 27)Cokkinos, D. V., E. G. DePuey, A. H. Rivas, C. M. deCastro, J. A. Burdine, R. D. Leachman, and R. J. Hall.:Correlations of systolic time intervals and radionuclide angiography at rest and during exercise. *Am. Heart J.* 109:104-112, 1985.
- 28)Dempsey, J. A. and J. B. Skatrud.:A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133:1163-1170, 1986.
- 29)Douglas, N. J., D. P. White, C. K. Pickett, J. V. Weil, and C. W. Zwillich.:Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 37:840-844, 1982.
- 30)Douglas, N. J., D. P. White, J. V. Weil, C. K. Pickett, R. J. Martin, D. W. Hudgel, and C. W. Zwillich.:Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am. Rev. Respir. Dis.* 125:286-289, 1982.

- 31) Douglas, N. J., D. P. White, J. V. Weil, C. K. Pickett, and C. W. Zwillich.: Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am. Rev. Respir. Dis.* 126:758-762, 1982.
- 32) Dowell, A. R., C. E. Buckley III, R. Cohen, R. E. Whalen, and H. O. Sieker.: Cheyne-Stokes Respiration. *Arch. Intern. Med.* 127:712-726, 1971.
- 33) Driver, H. S., A. F. Meintjes, G. G. Rogers, and C. M. Shapiro.: Submaximal exercise effects on sleep patterns in young women before and after an aerobic training programme. *Acta. Physiol. Scand.* 133, Suppl. 574:8-13, 1988.
- 34) Easton, P. A., L. J. Slykerman, and N. R. Anthonisen.: Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J. Appl. Physiol.* 61: 906-911, 1986.
- 35) Egli-Sinclair, Le mal de Montagne.: *Revue Scientifique (Revue Rose)* Series r, vol.1:172-180, 1894.
- 36) Eldridge, F. L.: Central neural stimulation of respiration in unanesthetized decerebrate cats. *J. Appl. Physiol.* 40:23-28, 1976.
- 37) Eysench, K. H.: 岩脇三良訳、モーズレイ性格検査、誠信書房, 1964.
- 38) Finnegan, T. P., P. Abraham, and T. B. Docherty.: Ambulatory monitoring of the electroencephalogram in high altitude mountaineers. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 60:220-224, 1985.



- 39)Forster, H. V., J. A. Dempsey, M. L. Birnbaum, W. G. Reddan, J. Thoden, R. F. Grover, and J. Rankin.:Effect of chronic exposure to hypoxia on ventilatory response to  $\text{CO}_2$  and hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 31:586-592, 1971.
- 40)Fowles, R. E. and H. N. Hultgren.:Left ventricular function at high altitude examined by systolic time intervals and M-mode echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 52:862-866, 1983.
- 41)Gibson, G, E., W. Pulsinelli, J. P. Blass, and T. E. Duffy.:Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am. J. Med.* 70:1247-1254, 1981.
- 42)Green, R. G. and D. R. Morgan.:The effects of mild hypoxia on a logical reasoning task. *Aviat. Space Environ. Med.* 56:1004-1008, 1985..
- 43)Gothe, B., M. D. Altose, M. D. Goldman, and N. S. Cherniac.:Effect of quiet sleep on resting and  $\text{CO}_2$ -stimulated breathing in humans. *J. Appl. Physiol.* 50:724-730, 1981.
- 44)Gurvitch, A. M. and D. A. Ginsburg.:Types of hypoxic and posthypoxic delta activity in animals and man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 42:297-308, 1977.
- 45)Hartley, L. H., J. K. Alexander, M. Modelski, and R. F. Grover.:Subnormal cardiac output at rest and during exercise in residents at 3,100 m altitude. *J. Appl. Physiol.* 23:839-848, 1967.
- 46)飛田 渉、滝島 任. :睡眠による呼吸機能の生理的变化. 呼と循 37:7-10, 1989.

- 47)平野良郎、片山宗一. :内科領域の睡眠呼吸障害. 呼と循 37:11-16, 1989.
- 48)Holtby, S. G., D. J. Berezansky, and N. R. Anthonisen.:Effect of 100%  $O_2$  on hypoxic eucapnic ventilation. J. Appl. Physiol. 65:1157-1162, 1988.
- 49)Holton, P. and J. B. Wood.:The effects of bilateral removal of the carotid beadnerivation of the carotid sinuses in two human subjects. J. Physiol. 181:365-378, 1965.
- 50)Hoon, R. S., V. Barasubramanian, O. P. Mathew, S. C. Tiwari, S. C. Sharma, and K. S. Chadha.:Effect of high-altitude exposure for 10 days on stroke volume and cardiac output. J. Appl. Physiol.42:722-727, 1977.
- 51)Horii, M., K. Otsuka, H. Tsukiyama, T. Nishiyama, and A. Takahashi. :The circadian rhythm of heart rate at high altitude in the alpinists. High Altitude Medical Science published by Shinshu Univ. Matsumoto, Japan,:297-302, 1988.
- 52)Horne, J. A.:Human sleep and tissue restitution: Some qualifications and doubts. Clin. Science 65:569-578, 1983.
- 53)Hudgel, D. W., R. J. Martin, B. Johnson, and P. Hill.:Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. J. Appl. Physiol. 56:133-137, 1984.
- 54)井上昌次郎、「睡眠」、化学同人, 1988.
- 55)井上昌次郎、「睡眠の不思議」、講談社, 1988.



- 56)石原金由・下彰夫・犬神牧・福田一彦・山崎勝男・宮田洋. :日本語版朝型・夜型質問紙による調査結果、心理学研究57:87-91, 1986.
- 57)Iwamura, Y., Y. Uchino, and Y. Kidokoro.:Blood pressure and heart rate changes during para-sleep in vagotomized and atropinized cats. Brain Res.7:182-190,1968.
- 58)Jason, G. W., E. M. Pajurkova, and R. G. Lee.:High-altitude mountaineering and brain function: neuropsychological testing of members of a Mount Everest expediton. Aviat. Space Environ. Med. 60:170-173, 1989.
- 59)Jeffery, H. E. and D. J. C. Read.:Ventilatory responses of newborn calves to progressive hypoxia in quiet and active sleep. J. Appl. Physiol. 48:892-895, 1980.
- 60)Joern, A. T., J. T. Shurley, R. E. Brooks, C. A. Guenter, and C. M. Pierce.:Short-term changes in sleep patterns on arrival at the south polar plateau. Arch. Intern. Med. 125:649-654,1970.
- 61)Kagawa, S., M. J. Stafford, T. B. Waggner, and J. W. Severinghaus. :No effect of naloxone on hypoxia-induced ventilatory depression in adults. J. Appl. Physiol. 52:1030-1034, 1982.
- 62)粥川裕平、岡田 保. :睡眠時無呼吸症候群を診る. モダンメディシン 11: 41-46, 1989.
- 63)川上義和、山本宏司. :換気応答、医器学、53:254-259, 1983.
- 64)川上義和、山本宏司. :呼吸調節、呼と循、34:35-42, 1986.

- 65) Kennedy, R. S., W. P. Dunlap, L. E. Banderet, M. G. Smith, and C. S. Houston.: Cognitive performance deficits in a simulated climb of Mount Everest: Operation Everest II. *Aviat. Space Environ. Med.* 60:99-104, 1989.
- 66) Khoo, M. C. K., R. E. Kronauer, K. P. Strohl, and A. S. Slutsky.: Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J. Appl. Physiol.* 53:644-659, 1982.
- 67) 菊地和夫、浅野勝己、高橋裕美、千葉智則. :急性低圧低酸素環境下における安静時および最大下運動時心機能。 *日生氣誌* 24:37-44, 1987.
- 68) 小竹原 良雄. :ヒト睡眠時の口腔内圧. *日本胸部疾患学会雑誌* 28:567-573, 1990.
- 69) Kowalsky, N. B., and J. R. Anthony.: Cardiac electromechanical time intervals as indices of hypoxia circulatory stress in man. *Aerospace Med.* 43:361, 1972.
- 70) Kraaier, V., A. C. V. Huffelen, and G. H. Wieneke.: Quantitative EEG changes due to hypobaric hypoxia in normal subjects. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 69:303-312, 1988.
- 71) Kubicek, W. G., R. P. Patterson, and D. A. Witsoe.: Impedance cardiography as a noninvasive method of monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 170:724, 1970.
- 72) 久保田 競. :長時間断眠の一経験例. *医学のあゆみ* 60:120-126, 1967.



- 73)Kupfer, D. J., D. E. Sewitch, L. H. Epstein, C. Bulik, C. R. McGowen, and R. J. Robertson.:Exercise and subsequent sleep in male runners: Failure to support the slow wave sleep sleep-mood-exercise hypothesis. *Neuropsychobiol.* 14:5-12, 1985.
- 74)Lahiri, S. and P. Barnard.:Role of arterial chemoreflex in breathing during sleep at high altitude. *Hypoxia, Exercise, and Altitude*. Alan R. Liss, Inc. New York:75-85, 1983.
- 75)Lahiri, S., K. Maret, and M. G. Sherpa.:Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Respir. Physiol.* 52:281-301, 1983.
- 76)Lange, R. L. and H. H. Hecht.:The mechanism of Cheyne-Stokes respiration. *J. Clin. Invest.* 41:42-52, 1962.
- 77)Lassen, N. A.:The brain: cerebral flow. In: J. R. Sutton and C. S. Houston (Eds.), *Hypoxia: Man at altitude*. Thieme-Stratton, New York, 1982:9-13.
- 78)Lawson, E. E., and W. A. Long.:Central origin of biphasic breathing pattern during hypoxia in newborns. *J. Appl. Physiol.* 55:483-488, 1983.
- 79)Masuda, A., S. Masuyama, T. Kobayashi, Y. Sakakibara, M. Hayano, A. Kojima, H. Hasako, T. Kuriyama, and Y. Honda.:Serial changes in acute hypoxic and hypercapnic ventilatory responses during high altitude acclimatization. 1991 Oxford Conference Abstract pp148, 1991.

- 80) Masuyama, S., K. Hasako, S. Kohchiyama, T. Shinozaki, S. Okita, F. Kunitomo, H. Tojima, H. Kimura, and Y. Honda.: Periodic breathing during sleep at altitude and ventilatory chemosensitivities to hypoxia and hypercapnia. High Altitude Medical Science published by Shinshu Univ. Matsumoto, Japan, :229-233, 1988.
- 81) Masuyama, S., S. Kohchiyama, T. Shinozaki, S. Okita, F. Kunitomo, H. Tojima, H. Kimura, T. Kuriyama, and Y. Honda.: Periodic breathing at high altitude and ventilatory responses to  $O_2$  and  $CO_2$ . Jap. J. Physiol. 39:523-525, 1989.
- 82) 松沢哲郎、木田光郎、古賀一男. : ヒマラヤ8,000mにおける精神機能－ハンドヘルドコンピューターを用いた精神作業検査－ 名古屋大学環境医学研究所年報36:238-248, 1985.
- 83) Maxwell, D. L., P. Chahal, K. B. Nalop, and J. M. B. Hughes.: Somatostatin inhibits the ventilatory response to hypoxia in humans. J. Appl. Physiol. 60:997-1002, 1986.
- 84) Mcmanus, B. M., S. M. Horvath, N. Bolduan, and J. C. Miller.: Metabolic and cardiorespiratory responses to long-term work under hypoxic conditions. J. Appl. Physiol. 36:177-182, 1974.
- 85) Millar-Craig, M. W., C. N. Bishop, and E. B. Raftery.: Circadian variation of blood-pressure. Lancet 15:795-797, 1978.
- 86) Milledge, J. S.: The ventilatory response to hypoxia: how much is good for a mountaineer? Postgrad. Med. J. 63:169-172, 1986.



- 87) Miller, J. C. and S. M. Horvath.: Cardiac output during human sleep. *Aviat. Space Environ. Med.* 47:1046-1051, 1976.
- 88) Miller, J. C. and S. M. Horvath.: Sleep at altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 48:615-620, 1977.
- 89) Miller, J. C. and S. M. Horvath.: Cardiac output during sleep at altitude. *Aviat. Space Environ. Med.* 48:621-624, 1977.
- 90) Miller, J. C. and M. Helander.: The 24-hour cycle and nocturnal depression of human cardiac output. *Aviat. Space Environ. Med.* 50(11):1139-1144, 1979.
- 91) Millman, R. P., H. Knight, L. R. Kline, E. T. Shore, D. C. Chung, and A. I. Pack.: Changes in compartmental ventilation in association with eye movement during REM sleep. *J. Appl. Physiol.* 65:1196-1202, 1988.
- 92) 水野 康、浅野勝己、奥平進之.: 低圧低酸素環境下の睡眠. *自律神経* 27:238-247, 1990.
- 93) 水野 康、浅野勝己、奥平進之.: 富士山頂短期滞在時の睡眠構築と呼吸動態. - 予備的報告 - *自律神経* 28:476-481, 1990.
- 94) 水野 康、浅野勝己、奥平進之.: 富士山頂短期滞在時における睡眠構築. 第22回日本脳波筋電図学会学術大会プログラム・予稿集. pp.173, 1992.
- 95) Mizuno, K., K. Asano, and N. Okudaira.: Sleep and respiration under acute hypobaric hypoxia. *Jpn. J. Physiol.* submitting.

- 96)Montgomery, I., J. Trinder, S. Paxton, D. Harris, G. Fraser, and I. Colrain.:Physical exercise and sleep :the effect of the age and sex of the subjects and type of exercise. *Acta. Physiol. Scand.* 133, Suppl. 574:36-40, 1988.
- 97)Mori, S., M. Sakakibara, A. Takabayashi, S. Takagi, and G. Mitarai. :Cardiac output responses in rest and work during acute exposure to simulated altitude of 3000, 4500, and 6000m, and during overnight sleep at 4500m. *Jpn. J. Physiol.* 32:337-349, 1982.
- 98)森滋夫・高林彰・榊原学・高木貞治・渡辺悟・島岡清・種田行男. :実験的高所順応の初期過程と心機能変化－第2報. 名古屋大学環境医学研究所年報37 : 106-108,1986.
- 99)森滋夫・高林彰・渡辺悟. :登山家の心室収縮時間・心拍数相関の特性. 名古屋大学環境医学研究所年報39:118-121, 1988.
- 100)Mosso, A.:Respiration on the mountains. In: *Life of Man on the High Alps*. London: Fisher Unwin :31-50, 1980.
- 101)Muller, N. L., P. W. Francis, D. Gurwitz, H. Levison, and A. C. Bryan.:Mechanism of hemoglobin desaturation during Rapid-Eye-Movement sleep in normal subjects and in patientswith cystic fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121:463-469, 1980.
- 102)永坂鉄夫. :高地. *臨床生理* 5 : 442-449, 1972.
- 103)Natani, K., J. T. Shurley, C. M. Pierce, and R. E. Brooks.:Long-term changes in sleep patterns in men on the south polar plateau. *Arch. Intern. Med.* 125:655-659,1970.



- 104) Neubauer, J. A., J. E. Melton, and N. H. Edelman.: Modulation of respiration during brain hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 68:441-451, 1990.
- 105) 新見良純・堀忠雄. 「睡眠－その生理心理学」 培風館、1974.
- 106) 沖野 遙編著. 「心機能とその指標」、南山堂、1983.
- 107) 大熊輝雄. 「睡眠の臨床」 医学書院、1977.
- 108) Pappenheimer, J. R.: Sleep and respiration of rats during hypoxia. *J. Physiol.* 266:191-207, 1977.
- 109) Pappenheimer, J. R.: Hypoxic insomnia: effects of carbon monoxide and acclimatization. *J. Appl. Physiol.* 57:1696-1703, 1984.
- 110) Phillipson, E. A., C. E. Sullivan, D. J. C. Read, E. Murphy, and L. F. Kozar.: Ventilatory and waking responses to hypoxia in sleeping dogs. *J. Appl. Physiol.* 44:512-520, 1978.
- 111) Powles, A. C. P., J. D. Anholm, C. S. Houston, J. R. Houston, and J. R. Sutton.: Sleep and breathing at simulated extreme altitude. *HYPOXIA*. Benchmark Press, Inc. Indianapolis Indiana.:161-166, 1989.
- 112) Rammers, J. E., F. G. Issa, and P. M. Suratt.: Sleep and respiration. *J. Appl. Physiol.* 68:1286-1289, 1990.
- 113) Rechtschaffen, A. and A. Kales.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep of human subjects. Washington D. C. :Public Health Service, U. S. Government Printing Office. 1968.

- 114) Reed, D. J. and R. H. Kellogg.: Changes in respiratory responses to  $\text{CO}_2$  during natural sleep at sea level and at altitude. *J. Appl. Physiol.* 13:325-330, 1958.
- 115) Reed, D. J. and R. H. Kellogg.: Effect of sleep on hypoxic stimulation of breathing at sea level and altitude. *J. Appl. Physiol.* 15:1130-1134, 1960.
- 116) Reed, D. J. and R. H. Kellogg.: Effect of sleep on  $\text{CO}_2$  stimulation breathing in acute and chronic hypoxia. *J. Appl. Physiol.* 15:1135-1138, 1960.
- 117) Reite, M., D. Jackson, R. L. Cahoon, and J. V. Weil.: Sleep Physiology at high altitude. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 38:463-471, 1975.
- 118) Santiago, T. V., A. T. Scardella, and N. H. Edelman.: Determinations of the ventilatory responses to hypoxia during sleep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 130:179-182, 1984.
- 119) Schoene, R. B.: Control of ventilation in climbers to extreme altitude. *J. Appl. Physiol.* 53:886-890, 1982.
- 120) Schoene, R. B., S. Lahiri, P. H. Hackett, R. M. Peters, Jr., J. S. Milledge, C. J. Pizzo, F. H. Sarnquist, S. J. Boyer, D. J. Graber, K. H. Maret, and J. B. West.: Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. *J. Appl. Physiol.* 56:1478-1483, 1984.



- 121)Scrima, L.:Isolated REM sleep facilitates recall of complex associative information. *Psychophysiol.* 19:252-259, 1982.
- 122)Selvamurthy, W., R. K. Saxena, N. Krishnamurthy, M. L. Suri, and M. S. Malhotra.:Changes in EEG pattern during acclimatization to high altitude(3500m) in man. *Aviat. Space Environ Med.* 49:968-971, 1978.
- 123)Severinghaus, J. W., R. A. Michell, B. Richardson, and M. M. Singer. :Respiratory control at high altitude suggesting active transport regulation of CSF pH. *J. Appl. Physiol.* 18:1155-1166, 1963.
- 124)Shapiro, C. M., R. D. Griesel, P. R. Bartel, and P. L. Jooste.:Sleep patterns after graded exercise. *J. Appl. Physiol.* 39:187-190, 1975.
- 125)Shapiro, C. M., R. Bortz, D. Mitchell, P. Bartel, and P. Jooste. :Slow-wave sleep: A recovery period after exercise. *Science* 214:1253-1254, 1981.
- 126)島岡清. :高所登山と体力. *臨床スポーツ医学* 4: 657-664, 1987
- 127)Skatrud, J. B. and J. A. Dempsey.:Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J. Appl. Physiol.* 55:813-822, 1983.
- 128)Snyder, F., J. A. Hobson, D. F. Morrison, and F. Goldfrank.:Changes in respiration, heart rate, and blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.* 19:417-422, 1964.

- 129) Somers, V. K., A. L. Mark, D. C. Zavala, and F. M. Abboud.: Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 67:2095-2100, 1989.
- 130) Somers, V. K., A. L. Mark, D. C. Zavala, and F. M. Abboud.: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J. Appl. Physiol.* 67:2101-2106, 1989.
- 131) Stenberg, J., B. Ekblom, and R. Messin.: Hemodynamic response to work at simulated altitude, 4000m. *J. Appl. Physiol.* 21:1589-1594, 1966.
- 132) Stokes, W.: The diseases of the heart and aorta. Hodges and Smith, Dublin, pp 320, 1854.
- 133) Stradling, J. R.: Sleep apnoea and systemic hypertension. *Thorax* 44: 984-989, 1989.
- 134) Suarez, J., J. K. Alexander, and C. S. Houston.: Enhanced left ventricular systolic performance at high altitude during Operation Everest II. *Am. J. Cardiol.* 60:137-142, 1987.
- 135) 菅沼 勲、浅野勝己、水野 康、熊崎泰仁.: 6,000m相当高度における安静及び最大下運動時の水・電解質代謝と内分泌系応答. *宇宙航空環境医学* 26: 119, 1989.
- 136) Sutton, J. R., G. W. Gray, M. D. Mcfadden, C. S. Houston, and A. C. P. Powles. Sleep hypoxemia at altitude. *High Altitude Physiology and Medicine.* pp:3-8, 1982.



- 137) Tabachnik, K., N. L. Muller, A. C. Bryan, and H. Levison.: Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J. Appl. Physiol.* 51:557-564, 1981.
- 138) 高橋康郎・高橋清久. 「脳の統御機能Ⅰー生体リズム」、医歯薬出版、1978.
- 139) 高橋義孝訳「フロイト著作集2 夢判断」、人文書院、1980
- 140) 竹上 徹、御手洗玄洋、森 滋夫、林 良一. : 低圧環境における呼吸の動態、名古屋大学環境医学研究所年報、30:25-28, 1979.
- 141) Tilley, A. J. and J. A. C. Empson.: REM sleep and memory consolidation. *Biol. Psychol.* 6:293-300, 1978.
- 142) Tilkian, A. G., C. Guilleminault, J. S. Schroeder, K. L. Lehrman, F. B. Simmons, and W. C. Dement.: Hemodynamics in sleep-induced apnea. *Ann. Int. Med.* 85:714-719, 1976.
- 143) 鳥居鎮夫編、「睡眠の科学」、朝倉書店、1984.
- 144) 鳥居鎮夫、「夢を見る脳」、中公新書、1987.
- 145) Tyndall, J.: *The Glaciers of the Alps*. Murray, London, PP 80, 1860.
- 146) 内山喜久雄・筒井末春・上里一郎監修、堀忠雄編、「不眠」、同朋社、1988.
- 147) Vizek, M., C. K. Pickett, and J. V. Weil.: Biphase ventilatory response of adult cats to sustained hypoxia has central origin. *J. Appl. Physiol.* 63:1658-166, 1987.

- 148)Wade, J. G., C. P. Larson Jr., R. F. Hickey, W. K. Ehrenfeld, and J. W. Severinghaus.:Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. *N. Engl. J. Med.* 282:823-829, 1970.
- 149)マイクル・ウォード著 御手洗玄洋、中島寛・訳 「高所医学」、山と溪谷社, 1976.
- 150)Waggener, T. B., P. J. Brusil, R. E. Kronauer, R. A. Gabel, and G. F. Inbar.:Strength and cycle time of high-altitude ventilatory patterns in unacclimatized humans. *J. Appl. Physiol.* 56:576-581, 1984.
- 151)Webb, P.:Periodic breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 37:899-903, 1974.
- 152)Weil, J. V. and C. W. Zwillich.:Assessment of ventilatory responses to hypoxia. *Chest* 70:124-128, 1976.
- 153)Weissler, A. M., W. S. Harris, and C. D. Schoenfeld.:Bedside techniques for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* 23:577-583, 1969.
- 154)West, J. B.:Do climbers to extreme altitude cause brain damage? *Lancet* 16:387-388, 1986.
- 155)West, J. B., R. M. Peters Jr., G. Aksnes, K. H. Maret, J. S. Milledge, and R. B. Schoene.:Nocturnal periodic breathing at altitudes of 6,300 and 8,050 m. *J. Appl. Physiol.* 61:280-287, 1986.



- 156) White, D. P., J. V. Weil, and C. W. Zwillich.: Metabolic rate and breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.* 59:384-391, 1985.
- 157) White, D. P., K. Gleeson, C. K. Pickett, A. M. Rannels, A. Cymerman, and J. V. Weil.: Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemosensitiveness during sleep. *J. Appl. Physiol.* 63:401-412, 1987.
- 158) 山城義広. : 健常人における睡眠中のガス交換率の変動. *日本胸部疾患学会雑誌* 25:849-855, 1987.
- 159) 万木良平. : 低圧環境における呼吸と循環. *臨床生理* 2: 422-427, 1972.
- 160) Zhongyuan, S., Z. Deming, L. Changming, and Q. Miaoshen.: Changes on electroencephalogram under acute hypoxia and relationship between tolerant ability to hypoxia and adaptation ability to high altitudes. *Scientia Sinica (Series B)* 26:58-69, 1983

