

38. 西蔵少数民族の高地適応戦略と生活習慣病

山本 太郎

Key words : 西蔵高地, 適応・進化, 肥満, トレードオフ

長崎大学 熱帯医学研究所
環境医学部門 国際保健学分野

緒 言

1. 高地という環境と疾患

標高 3,000 メートルを越える高地を特徴付ける気象学的, 生態学的特徴として寒冷と低酸素がある. こうした高地に人類が居住し始めたのは数万年前と推定されているが, なかでも, チベット高原は最も早い時期に人類が居住を開始した地域である. 数万年という時間のなかで人々は高地居住への適応を果たしてきた¹⁾. ちなみに, 人類が南米アンデス高地に住むようになったのは約 1 万年前と推定されており, 高地での低酸素環境への適応は, 南米アンデス高地とチベット高原では異なる可能性が指摘されている²⁾.

南米アンデス高地では, 赤血球の増加によって低酸素への適応を果たしているのに対し, チベット高原では, 赤血球増加は一般的でなく, 血流増加によって低酸素環境への適応を行っていると考えられている. その意味では, チベット高原に暮らす人々は, より長期的な意味での高地適応を果たした人々といえるかもしれない.

一方, 近代化から遠くにあった高地は, 今, その波に急速に洗われ始めている. 近代化は食生活の変化や, 抗生物質の使用といった変化を通して, 例えば, 現地の人々の腸内細菌叢や糖代謝等に影響を与えている.

2. 肥満や若年型糖尿病を取り巻く環境

近年世界中で肥満や I 型糖尿病が急速に増加してきている. 高地も例外でなく, 20 歳以上の成人人口の 5 人に 1 人が過剰体重であり, 15 歳以下の子どもの過剰体重と肥満が急速に広がっている. 肥満の流行は, 高地でも 1980 年以降に見られた現象で, その原因が取りざたされている^{3,4)}.

一方, 正確なデータではないが, I 型糖尿病も過去 20 年間で発症率が倍増しており, 平均年齢は低下している印象があるとの現地共同研究者の話がある. 先進国でも 1990 年代以降, I 型糖尿病の発症年齢の低下が報告されており, 先進国で見られる現象が, 高地に及んでいる印象を受ける.

3. 高地環境と肥満及び糖尿病研究の接点

肥満が稀であった高地で, 今肥満が増加しつつある背景に, 高地適応が関係している可能性があると考えている. また, 幾つかの報告で, 肥満や糖尿病と低酸素適応遺伝子 (EPAS1 や HIF 等) 多型や腸内マイクロバイオーームとの関連が報告され始めている⁵⁾.

方 法

そこで本研究では, チベット高原に位置する四川省西北部の紅原県で, 疫学的調査と検体の収集を行うことにした.

調査期間: 2014 年 6 月から 7 月

調査地: 四川省西北部の紅原県の色地, 麦洼, 瓦切の三つの郷鎮 (日本の村に相当) で実施した (図 1).

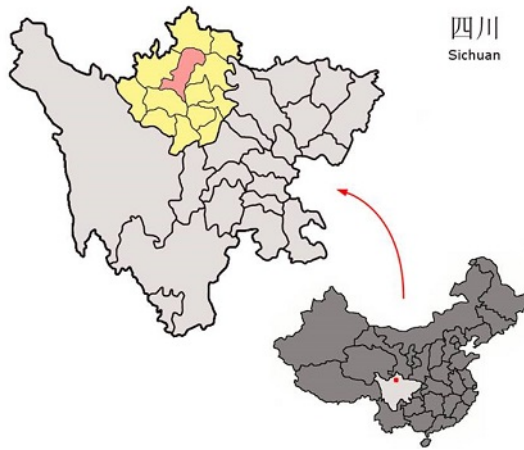


図1. 四川省西北部の紅原県.

紅原県は四川省アバ・チベット族チャン族自治州に属し、標高 3,500-3,600m の広大な高原地帯である。人口は約 4 万人で、民族構成はチベット族 52.3%、羌族 17.7%、回族 3.2%、漢族 26.6%となっている。

調査対象者：チベット族の住民 150 名（男性 50 名，女性 100 名）に対して，調査を行った。

質問紙調査：質問票により居住地，年齢，民族，既往歴，食生活，飲酒・喫煙など，被験者の基本的な属性を把握した（図2）。

個人基本信息表		健康体检表	
姓名: [redacted] 性别: 1男 2女 <input checked="" type="checkbox"/> 出生日期: 2014年6月28日 身份证号: [redacted] 工作单位: 紅原県 现住址: [redacted] 本人电话: [redacted] 联系人姓名: [redacted] 联系人电话: [redacted] 常住类型: 1户籍 2非户籍 <input checked="" type="checkbox"/> 民族: 1汉族 2少数民族 <input checked="" type="checkbox"/> 血型: 1A型 2B型 3O型 4AB型 5不详 / RH阴性: 1否 2是 3不详 <input type="checkbox"/> 文化程度: 1文盲及半文盲 2小学 3初中 4高中/技校/中专 5大学专科及以上 6不详 <input checked="" type="checkbox"/> 职业: 1国家机关、党群组织、企业、事业单位负责人 2专业技术人员 3办事人员和有关人员 4商业、服务业人员 5农、林、牧、渔、水利业生产人员 6生产、运输设备操作人员及有关人员 7军人 8未分类的其他从业人员 <input checked="" type="checkbox"/> 婚姻状况: 1未婚 2已婚 3丧偶 4离婚 5未说明的婚姻状况 <input checked="" type="checkbox"/> 医疗费用支付方式: 1城镇职工基本医疗保险 2城镇居民基本医疗保险 3新型农村合作医疗 <input checked="" type="checkbox"/> 4贫困救助 5商业医疗保险 6全公费 7全自费 8其他 <input type="checkbox"/> 药物过敏史: <input checked="" type="checkbox"/> 无 有: 2青霉素 3磺胺 4链霉素 5其他 <input type="checkbox"/> 毒暴露: <input checked="" type="checkbox"/> 无 有: 2化学药品 3毒物 4射线 <input type="checkbox"/> 既往史: 疾病: <input type="checkbox"/> 确诊时间 年/月/日 / <input type="checkbox"/> 确诊时间 年/月/日 / <input type="checkbox"/> 确诊时间 年/月/日 / <input type="checkbox"/> 确诊时间 年/月/日 手术: 1无 2有: 名称1 外科 时间 1/12/2014 / 名称2 时间 <input type="checkbox"/> 外伤: <input checked="" type="checkbox"/> 有: 名称1 时间 / 名称2 时间 <input type="checkbox"/> 输血: <input checked="" type="checkbox"/> 有: 原因1 时间 / 原因2 时间 <input type="checkbox"/> 家族史: 父 <input checked="" type="checkbox"/> 母 <input checked="" type="checkbox"/> 兄弟姐妹 <input type="checkbox"/> 子女 <input type="checkbox"/> 1无 2高血压 3糖尿病 4冠心病 5慢性阻塞性肺疾病 6恶性肿瘤 7糖尿病 8重症性肺疾病 9结核病 10肝炎 11先天性畸形 12其他 <input type="checkbox"/> 厨房排风设施: 1无 2油烟机 3换气扇 4其他 <input checked="" type="checkbox"/> 燃料类型: 1液化气 2煤 3天然气 4沼气 5柴火 6其他 <input checked="" type="checkbox"/> 饮水: 1自来水 2经净化过滤的水 3井水 4河水 5塘水 6其他 <input checked="" type="checkbox"/> 厕所: 1卫生间所 2一梯二格粪池式 3马桶 4露天粪坑 5简易厕所 <input checked="" type="checkbox"/> 畜圈: 1单设 2室内 3室外 <input checked="" type="checkbox"/>		体检日期: 2014年6月28日 责任医生: [redacted] 编号: 001 检查项目: 1无症状 2头痛 3头晕 4心悸 5胸闷 6胸痛 7慢性咳嗽 8痰疾 9呼吸困难 10多饮 11多尿 12体重下降 13乏力 14关节肿痛 15视力模糊 16手脚麻木 17尿急 18尿痛 19便秘 20腹泻 21恶心呕吐 22眼花 23耳鸣 24乳房胀痛 25其他 <input checked="" type="checkbox"/> 一般状况: 体温 36.4 °C 身高 154 cm 体重 52 kg 体脂防率 [redacted] 体质指数 (BMI) [redacted] Kg/m ² 基础代谢 [redacted] 血压 111/81 mmHg 脉率 79 次/分钟 Hb估计值 12.0 血管宽度 1.39 静脉氧合指数 (VOI) 14 指尖温度 22.5 血氧饱和度 (SaO ₂) 98 血流灌注指数 (PI) 0.11 饮食习惯: 1荤素均衡 2素食为主 3素食为主 4嗜盐 5嗜油 6嗜糖 <input checked="" type="checkbox"/> 吸烟情况: 吸烟状况 <input checked="" type="checkbox"/> 不吸烟 2已戒烟 3吸烟 由 日吸烟量 平均 / 支 开始吸烟年龄 / 岁 戒烟年龄 / 岁 饮酒频率: <input checked="" type="checkbox"/> 不 2偶尔 3经常 4每天 <input type="checkbox"/> 日饮酒量 平均 / 两 饮酒情况: 是否饮酒 <input checked="" type="checkbox"/> 是 2已戒烟, 戒烟年龄: / 岁 <input type="checkbox"/> 开始饮酒年龄 / 岁 近一年内是否曾醉酒 1是 2否 <input checked="" type="checkbox"/> 饮酒种类: 1白酒 2啤酒 3红酒 4黄酒 5其他 <input type="checkbox"/>	

図2. 質問紙.

表面では年齢，学歴，職業などの基本的属性を確認し，裏面では身長，体重，血圧，脈拍，SaO₂，ヘモグロビン推定値などの計測結果を記入した。

身体計測：身長，体重，脈拍，血圧，血中酸素飽和度 (SaO₂)，ヘモグロビン推定値の計測を行った。なお，ヘモグロビン推定値は，Sysmex 社製の ASTRIM を用いて非侵襲的に測定した。

検体採取：各郷鎮において爪，髪，糞便，飲料水の採取を実施した。

結 果

研究協力者の基本属性：本研究に必要な年齢、性別、民族、身長、体重、血圧に欠損がないデータは、チベット族の男性 50 名、女性 100 名の計 150 名であった。（漢族の被験者は女性のみ 10 名のデータが得られたが、今回の分析では除外した。）

酸素飽和度とヘモグロビン値：また、被験者の低酸素環境への適応を判定する SaO₂ では、90%から 100%を示す住民が大半であった。また、ヘモグロビン推定値は、15 歳以上の男性 39 名のうち 20 名 (51.28%)、女性は 75 名のうち 36 名 (48%) が、男性 13.1g/dl 以上 16.6g/dl 未満、女性 11.4g/dl 以上 14.6g/dl 未満の正常値に分布した（表 1）。

表 1. ヘモグロビン推定値

Male(n=39)			Femal(n=75)		
Hb	number	%	Hb	number	%
≤13.1	5	12.82%	≤11.4	11	15.00%
13.1 < Hb < 16.6	20	51.28%	11.4 < Hb < 14.6	36	48.00%
16.6 ≤	4	10.26%	14.6 ≤	10	13.00%
unknown	10	25.64%	unknown	18	24.00%

調査対象者のうち 15 歳以上の男女についてヘモグロビン推定値を示した。

肥満：生活習慣病のうち、肥満および高血圧の状況は次の通りであった。BMI が 18.5 以下を低体重、18.5 以上 25 未満を正常、25 以上 30 未満を過剰体重、30 以上を肥満に階層化すると、男性 50 名のうち 9 名 (18%) が過剰体重、4 名 (8%) が肥満、女性 100 名のうち 20 名 (20%) が過剰体重、6 名が肥満 (6%) の結果となった。過剰体重および肥満は、男女ともに、45 歳以上の中高年層に偏りがみられた（表 2）。

表 2. 肥満

BMI Age	Male(n=50)				Female(n=100)			
	<18.5	18.5 ≤ BMI < 25	25 ≤ BMI < 30	30 ≤	<18.5	18.5 ≤ BMI < 25	25 ≤ BMI < 30	30 ≤
-14	11	0	0	0	24	1	0	0
15-24	1	1	1	0	1	4	0	0
25-34	0	3	1	0	0	6	2	0
35-44	1	2	0	0	0	5	5	0
45-54	0	1	2	1	0	5	5	1
55-64	0	4	2	1	0	11	3	3
65-	1	12	3	2	1	16	5	2
total	14	23	9	4	26	48	20	6

男性 50 名、女性 100 名について、身長と体重から BMI を計測し、年齢階層別に示した。

高血圧：血圧については、収縮期 / 拡張期が、それぞれ 100/60 以下を低血圧、140/90 以上を高血圧として、年齢階層別に分類すると、中高年層を中心に、男性 50 名のうち 16 名 (32%)、女性 100 名のうち 14 名 (14%) が高血圧であった（表 3）。

表3. 血圧

Age	Male (n=50)			Female (n=100)		
	低血圧	正常	高血圧	低血圧	正常	高血圧
-14	3	7	1	12	12	1
15-24	0	3	0	3	2	0
25-34	0	3	1	3	5	0
35-44	0	3	0	1	7	2
45-54	0	2	2	1	6	4
55-64	0	4	3	2	12	3
65-	0	9	9	1	19	4
Total	3	31	16	23	63	14

男性 50 名, 女性 100 名について, 低血圧 (100/60 mmHg 以下), 正常血圧, 高血圧 (140/90mmHg 以上) の状況を示した.

肥満と血圧：肥満と血圧の関係をみると, 男性では, BMI 18.5 以下の低体重 14 名のうち, 低血圧が 3 名 (21.43%), 正常値が 9 名 (64.29%), 高血圧が 2 名 (14.29%), BMI 18.5 以上 25 未満の適正体重 23 名のうち, 低血圧が 0 名, 正常値が 16 名 (69.57%), 高血圧が 7 名 (30.43%), BMI 25 以上 30 未満の過剰体重 9 名のうち, 低血圧が 0 名, 正常値が 2 名 (22.22%), 高血圧が 7 名 (77.78%), BMI 30 以上の肥満 4 名はいずれも正常値の範囲内であった. 一方女性は, BMI 18.5 以下の低体重 26 名のうち, 低血圧が 12 名 (46.15%), 正常値が 13 名 (50%), 高血圧が 1 名 (3.85%), BMI 18.5 以上 25 未満の適正体重 48 名のうち, 低血圧が 9 名 (18.75%), 正常値が 36 名 (75%), 高血圧が 3 名 (6.28%), BMI 25 以上 30 未満の過剰体重 20 名のうち, 低血圧が 2 名 (10%), 正常値が 13 名 (65%), 高血圧が 5 名 (25%), BMI 30 以上の肥満 6 名は 1 名を除いていずれも高血圧であった (表 4).

表4. 肥満と血圧

BMI \ 血圧	Male (n=50)						Female (n=100)					
	低血圧		正常		高血圧		低血圧		正常		高血圧	
	Num.	%	Num.	%	Num.	%	Num.	%	Num.	%	Num.	%
< 18.5	3	21.43%	9	64.29%	2	14.29%	12	46.15%	13	50.00%	1	3.85%
18.5 ≤ BMI < 25	0	0.00%	16	69.57%	7	30.43%	9	18.75%	36	75.00%	3	6.25%
25 ≤ BMI < 30	0	0.00%	2	22.22%	7	77.78%	2	10.00%	13	65.00%	5	25.00%
30 ≤	0	0.00%	4	100.00%	0	0.00%	0	0.00%	1	16.67%	5	83.33%

調査対象の男性 50 名, 女性 100 名について, BMI クラスごとの血圧の状況を示した.

肥満とヘモグロビン：ヘモグロビン推定値を計測した男性 39 名, 女性 75 名について肥満との関連を示した (表 5). 男性ではヘモグロビン推定値が基準値 (13.1 g/dl) 以下の 5 名中 4 名 (80%), 基準値層 (13.1 g/dl 以上 16.6 g/dl 未満) 20 名中 12 名 (60%) が標準体重もしくは低体重 (BMI 25 以下) であった. 女性では同推定値が基準値 (11.4 g/dl) 以下の 11 名中 5 名 (80%), 基準値層 (11.4 g/dl 以上 14.6 g/dl 未満) で 36 名中 24 名 (66.67%) が標準体重もしくは低体重であった.

表 5. 肥満とヘモグロビン

Male (n=39)								Female (n=75)							
Hb \ BMI	< 25		25 ≤ BMI < 30		30 ≤		total	Hb \ BMI	< 25		25 ≤ BMI < 30		30 ≤		total
	Num.	%	Num.	%	Num.	%			Num.	%	Num.	%	Num.	%	
≤ 13.1	4	80.00%	1	20.00%	0	0.00%	5	≤ 11.4	5	45.45%	6	54.55%	0	0.00%	11
13.1 < Hb < 16.6	12	60.00%	6	30.00%	2	10.00%	20	11.4 < Hb < 14.6	24	66.67%	7	19.44%	5	13.89%	36
16.6 ≤	3	75.00%	1	25.00%	0	0.00%	4	14.6 ≤	8	80.00%	2	20.00%	0	0.00%	10
unknown	7	70.00%	1	10.00%	2	20.00%	10	unknown	12	66.67%	5	27.78%	1	5.56%	18
total	26	66.67%	9	23.08%	4	10.26%	39	total	49	65.33%	20	26.67%	6	8.00%	75

調査対象者のうちヘモグロビン推定値を計測した 15 歳以上の男性 39 名、女性 75 名について、同推定値クラスごとの肥満度 (BMI) を示した。

ヘモグロビンと血圧：ヘモグロビン推定値と血圧との関連を示した (表 6)。男性ではヘモグロビン推定値が基準値以下の 5 名中 4 名 (80%)、基準値層 20 名中 12 名 (60%) が正常血圧であった。女性では同推定値が基準値以下の 10 名中 8 名 (80%)、基準値層で 37 名中 21 名 (56.76%) が正常血圧であった。

表 6. ヘモグロビンと血圧

Hb	Male (n=39)						Hb	Female (n=75)					
	低血圧		正常		高血圧			低血圧		正常		高血圧	
	Num.	%	Num.	%	Num.	%		Num.	%	Num.	%	Num.	%
≤ 13.1	0	0.00%	4	80.00%	1	20.00%	≤ 11.4	2	20.00%	8	80.00%	0	0.00%
13.1 < Hb < 16.6	0	0.00%	12	60.00%	8	40.00%	11.4 < Hb < 14.6	8	21.62%	21	56.76%	8	21.62%
16.6 ≤	0	0.00%	1	25.00%	3	75.00%	14.6 ≤	1	10.00%	9	90.00%	0	0.00%
unknown	0	0.00%	7	70.00%	3	30.00%	unknown	0	0.00%	13	72.22%	5	27.78%

表 6 と同様の調査対象者について、血圧の状況を示した。

考 察

紅原県に暮らすチベット族の人々の高地適応に関して、血液量増大の視点から言えば、男女ともに、ヘモグロビン量の増加が見られた割合は 10% 前後と低く、90% 程度の人で、ヘモグロビン量は正常値かやや低値を示した。このことは、紅原県に暮らすチベット族の人々がなんらかのかたちで高地適応を果たしていることを示唆する。一方、過剰体重 + 肥満の割合は、全体でみると 25% 程度とあまり高い値ではなかったが、55 歳以上の年齢でみると、その割合は、男女とも 32% と上昇する。同様の傾向は高血圧にも見られた。

一方、ヘモグロビンと肥満の関係をクロスで集計し解析すると、男女ともに、ヘモグロビン量が増加している人々の間では、肥満の割合が低い傾向にあった。このことは、ヘモグロビンを高地適応の一つの指標とした場合、高地に適応していない人ほど肥満の割合が低い、すなわち、高地適応をしている人ほど、肥満の割合が高いことを示唆する結果となっている。高地への適応が、なんらかの生理機構へのトレードオフによってなされており、それが代謝系に関係しているとすれば、そうした結果は今後の研究を考える上で興味深い結果と言える。

また、ヘモグロビンと血圧の関係を見てみると、男性では、高ヘモグロビン血症と高血圧には有意な関連が見られた。

今回検診に基づく BMI からは、紅原県において、肥満および高血圧とヘモグロビンの関連から、寒冷高地に対する適応と肥満の間にはなんらかのトレードオフが介在する可能性が示唆された。遺伝的多様性と肥満の関係は現在解析

中であり、後日の報告としたい。また、本調査の比較調査として行われたナイジェリアの肥満調査の結果は、ナイジェリア医学会雑誌に「Maternal Overweight/Obesity Characteristics and Child Anthropometric Status in Jos, Nigeria」として、掲載予定となっている。

共同研究者

本研究の共同研究者は、①中国フィールド調査では、青海大学医学部ツエリン講師、昆明医科大学張建萍教授、長崎県環境保健研究センターの蔡国喜研究員と、②ネパール・フィールド調査では、パタン医科大学のジェイ・サハ教授及びナビン・ラヤマジ助教と、③安定同位体測定では、東京大学新領域創成科学研究科の蔦谷匠と、④低酸素適応遺伝子(EPAS1)の遺伝子多型と腸内細菌の(メタ)ゲノム解析は、当研究室助教である和田崇之と協力研究員である猪狩桂と、⑤疫学・社会学・生理学的解析では、当研究室の高橋宗康である。

文 献

- 1) Matsubayashi, K. & Okumiya, K. : Field medicine: A new paradigm of geriatric medicine. *Geriatr. Gerontol. Int.*, **12** : 5-15, 2012.
- 2) Matsubayashi, K. & Okumiya, K. : Non-Caucasian Highlanders and Modern Globalization. *Himalayan Study Monographs*, **13** : 2-10, 2012.
- 3) Okumiya, K., Sakamoto, R., Kimura, Y., Ishimoto, Y., Wada, T., Ishine, M., Ishikawa, M., Nakajima, S., Hozo, R., Ge, R. L., Norboo, T., Otsuka, K. & Matsubayashi, K. : Diabetes mellitus and hypertension in elderly highlanders in Asia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58** : 1193-1195, 2010.
- 4) Sherpa, L. Y., Deji, Stigum, H., Chongsuvivatwong, V., Thelle, D. S. & Bjertness, E. : Obesity in Tibetans aged 30-70 living at different altitudes under the north and south faces of Mt. Everest. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **7** : 1670-80, 2010.
- 5) Okumiya, K., Sakamoto, R., Kimura, Y., Ishimoto, Y., Wada, T., Ishine, M., Ishikawa, M., Nakajima, S., Hozo, R., Gr, R. L., Norbobb, T., Otsuka, K. & Matsubayashi, K. : Strong association between polycythemia and glucose intolerance in elderly high-altitude dwellers in Asia. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **58** : 609-611, 2010.
- 6) Ong, S. K., Fong, C. W., Ma, S., Lee, J., Heng, D., Deurenberg-Yap, M., Low, Y. L., Tan, M., Lim, W. Y. & Tai, E. S. : Longitudinal study of the socio-demographic determinants of changes in body weight and waist circumference in a multi-ethnic Asian population. *Int. J. Obes.*, **33** : 1299-1308, 2009.
- 7) Lindgärde, F., Ercilla, M. B., Correa, L. R. & Ahrén, B. : Body adiposity, insulin, and leptin in subgroups of Peruvian Amerindians. *High Alt. Med. Biol.*, **5** : 27-31, 2004.
- 8) Shah, S. M., Nanan, D., Rahbar, M. H., Rahim, M. & Nowshad, G. : Assessing obesity and overweight in a high mountain Pakistani population. *Trop. Med. Int. Health*, **9** : 526-532, 2004.
- 9) Davis, T. R. : The influence of climate on nutritional requirements. *Am. J. Public Health Nations Health*, **54** : 2051-2067, 1964.
- 10) Guiland, J. C. & Klepping, J. : Nutritional alterations at high altitude in man. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, **54** : 517-523, 1985.