

## 高所医学と生体酸素化の測定——戦後の歩み

増 山 茂

### はじめに：高所医学と生体の酸素化情報

高い標高（低気圧）に滞在するだけで生体のエネルギー産生に肝要な酸素が欠乏するのであるから、100年も昔から高所は低酸素の生体に及ぼす影響を研究する自然の実験場となってきた。19世紀終わりには、Angelo Mossoはモンテローザ（4,634m）頂上での実験で、酸素の欠乏こそが高山病の原因であることを示した<sup>1)</sup>。

以降高所が生体に及ぼす様々な生理学的影響を実際の高山のフィールドで研究する試みが数限りなく行われてきたが、高山での生体の酸素化の程度を正確に知ることができたのは意外にごく最近のことである。

“生体の酸素化の程度”つまり“動脈血の酸素レベル”を知ることが、“酸素電極”の使用で容易になったのはたかだか1950年代の末にすぎない。しかも、初期の測定装置は複雑でかつ高価、とてもフィールドでの使用に耐えないものであった。測定できたとしても、判るのはそのワンポイントの情報だけである。“生体の酸素化の程度”は静的なものではない。種々の体内外界からの刺激に反応するあり方こそ重要である。高所医学研究においてこそ、できればnon-invasiveでかつ連続的な生体の酸素化情報を得るためには、体外から測定可能な装置の開発が必要であった。その歴史をたどってみる。

戦後高所医学で用いられた生体酸素化測定装置を振り返ってみる。：

1950年代の例をだす。まずは呼気ガス分析である。

1952年チャーオユー、1953年エベレストへの英国隊のPughによる遠征報告は高所での運動動態とその限界に関する先駆的仕事であった<sup>2)</sup>。

この研究では、運動時の酸素消費量を測定するにあたり用いた呼気ガス測定は、一部はその場で、Micro-Scholanderのガス分析器を用いて行われた。装置の温浴の温度調節のために日に何度も気温や気圧を測定してadjustしなければならず、測定の精度・誤差にかんする涙ぐましい考察が印象的である。一部は1933年のエベレスト隊で用いられたと同様の方法で<sup>3)</sup>、真空にしたガラス製のアンブルに入れて英国に持ち帰るのであるが、残念ながら、その測定値のばらつきはかなり大きいものであった。

次に動脈血。1955年南米アルゼンチンで長期高地居住者の呼吸の適応状態を調査し、低酸素性の換気抑制を報告したChiodiの研究では<sup>4)</sup>、動脈血のO<sub>2</sub>含量、PaCO<sub>2</sub>、pH、SaO<sub>2</sub>を、トノメトリー法により求めている。この方法は<sup>5)</sup>ほぼ戦前の手法を踏襲するものである。呼吸の化学感受性研究では特筆

されるこの研究も精度の面では時代の限界をもっている。

1960年は有名なSilver Hut Expeditionが行われた年である。ここではじめてオキシメータが登場する。Westはエベレストの標高5,800mにて運動負荷試験中の動脈血酸素飽和度をWaters製のXP-60をイアーピースを用いて測定した<sup>9)</sup>。この $\text{SaO}_2$ から標準的酸素解離曲線を介して決定した $\text{PaO}_2$ , Haldane法で測定した呼気ガスから死腔を適宜定めて推定した $\text{PAO}_2$ を用いて $\text{A-aDO}_2$ を計算したWestは、肺での $\text{O}_2$ の拡散障害が高地での運動中のHypoxemiaに決定的であると初めて示したのだった。

Westが使用したこの機種は、Woodにより改良開発された2つの異なる波長の吸光度の差を利用して酸素化ヘモグロビンの割合を求めるタイプのものである<sup>7)</sup>。Water社が製作したのでWood-Water型オキシメータとも呼ばれ欧米では当時研究用にかなり普及した。Westは、手甲の静脈血を温めてから採血しHaldane法で $\text{SO}_2$ を決定した点をlow-cal, 100%酸素吸入時の読みを100%のhigh-cal, として校正曲線を引いている。現在からみるとかなりラフとも思えるし、 $\text{PAO}_2$ や $\text{PaO}_2$ の推定過程には無理があるとも思えるが、得られたデータは歴史に耐えているようである。

耳殻プローベを用い静脈血を加熱して動脈血化して測定するこの型はイアーオキシメータと総称され、1980年代半ばにパルスオキシメータが優勢になるまでは主力の機種であった。

しかしこれでイアーオキシメータが高所医学でポピュラーになったわけではない。高価で繊細な機器である。フィールドでの使用は難しかったようである。

1960年代半ば、ネパール人シェルパに低酸素化学感受性の低下を見いだしたLahiri<sup>8)</sup>やMilledge<sup>9)</sup>の高名な仕事は呼気ガスをLloyd-Haldane型ガス分析器で測定した結果なのである。かれらにオキシメータは与えられなかった。

1970年Edelmanらが<sup>10)</sup>シカゴの近代的病院でチアノーゼ型心不全患者に見いだした同様の低酸素化学感受性の低下はWood-Water型オキシメータ, Instrumentation Laboratories製の血液ガス分析器を用いてスマートになされているのと対照的である。

1976年, この低酸素化学感受性の低下に対する影響を環境と遺伝の両面から分析したLahiriらのペルーでの研究では<sup>11)</sup>,  $\text{SaO}_2$ 測定にはWood-Water型オキシメータが使われている。ちなみに呼気ガスでは $\text{PO}_2$ 測定にはBeckman型 $\text{O}_2$ 分析器,  $\text{PCO}_2$ にはGodartのinfrared analyzerが用いられている。

ここまでの、イアーオキシメータ第一期である。Wood-Water型オキシメータは2つの波長の吸光度の差を利用して $\text{HbO}_2$ と $\text{Hb}$ の割合を求めるタイプのものであったが、ヘモグロビンはこの2種類だけではない。Hewlett-Packard社は8種類の波長を使用する装置を開発する。重く大きくかつ高価であり、臨床的測定機器としては普及しなかったがイアーオキシメータとしてはほぼ完成品といえる。

1981年, West率いる米国のエベレスト医学実験隊では、オキシメータにはこのHewlett-Packard社製が採用されている。Schoeneによる高所での運動中<sup>12)</sup>やWest<sup>13)</sup>やLahiri<sup>14)</sup>による睡眠中の動的な“生

## 5. 高所医学, 運動生理

体の酸素化の程度”の変化は、この研究で初めて正確に分かったとあってよい。もちろん、連続的呼気ガス分析はBeckmannのガス分析器でおこなわれているし、エベレスト頂上の呼気終末ガスはHaldane-Priestley法という古典的ではあるが近代技術で自動化された機器によって採取されて遠く米国にて質量分析器にて測定され、エベレスト頂上では $\text{PaO}_2$ が28Torr,  $\text{PaCO}_2$ が7.5Torrであるとして我々を仰天させたのであった<sup>15)</sup> (今でも信じない研究者もいる)。

International Hypoxia Symposiumの演題にみるオキシメータの変遷：

1979年にカナダのBanffで第一回が開催され以後(3回目からはLAKE LOUISE) 2年毎に行われているHoustonやSuttonらが主宰するthe International Hypoxia Symposium (国際低酸素シンポジウム)は今年1993年で第8回を迎えた。北米、西欧の研究者のみならず高所医学研究で着実な地歩を刻む南米、豪州、アジア、東欧を含む全世界からの出席者による発表演題はここ十数年の高所医学の関心のありようを映し出しているといえる。日本からも出席者が増えてきている。

1980年代以降の酸素化測定装置に関する演題の推移をみてみよう。

図1は各年度の発表を、A：実験室での研究と、B：フィールドでの研究に分けてみたものである。89年以降の研究発表数が多くなっている。実験室研究も増加してはいるが、フィールド研究が2から3倍に増えているのがめだつ。

HYPOXIA SYMPOSIUM STUDY

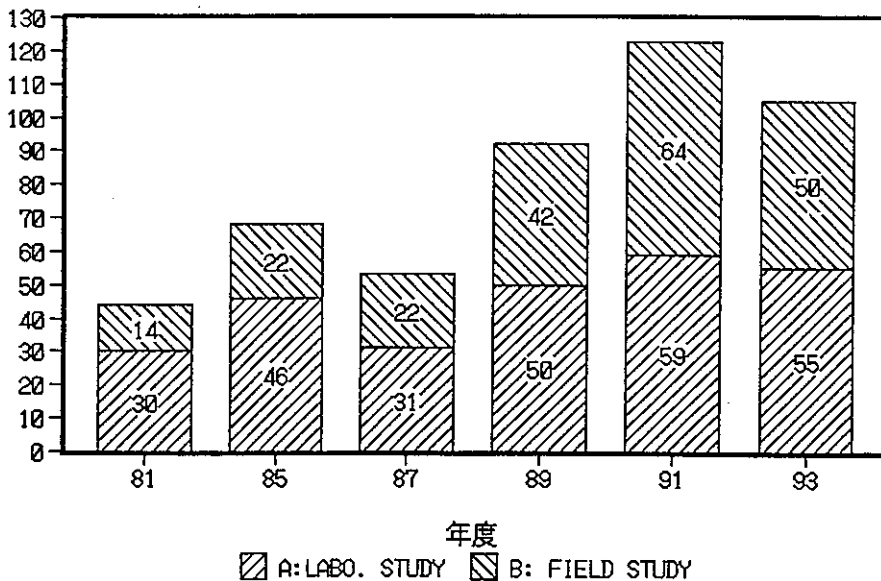


図1 International Hypoxia Symposium各年度の発表をA：実験室での研究と、B：フィールドでの研究に分けてみる。89年以降の研究発表数が多い。実験室研究も増加してはいるが、フィールド研究が2-3倍に増えているのがめだつ。

図2はフィールド研究の内訳である。これをA：生体の酸素化レベルを測定し解析の対象としていないもの、B：それを対象とはするが、血液ガス分析器、経皮電極、呼気ガス分析器などオキシメータ以外を用いているもの、C：オキシメータを使用しているものに分ける。A：“生体の酸素化レベル”を直接問題にする演題が意外と少ないのに気がつく。高度や低気圧の及ぼす影響を直接調べているということである。またB：オキシメータ以外の機器を用いる例は総じて少ない。実際これらの機器を運搬しメンテナンスするのは一苦勞なのだ。1991, 1993年になると急激にC：オキシメータを利用した研究が急増しているのに気がつくであろう。

## HYPOXIA SYMPOSIUM FIELD STUDY

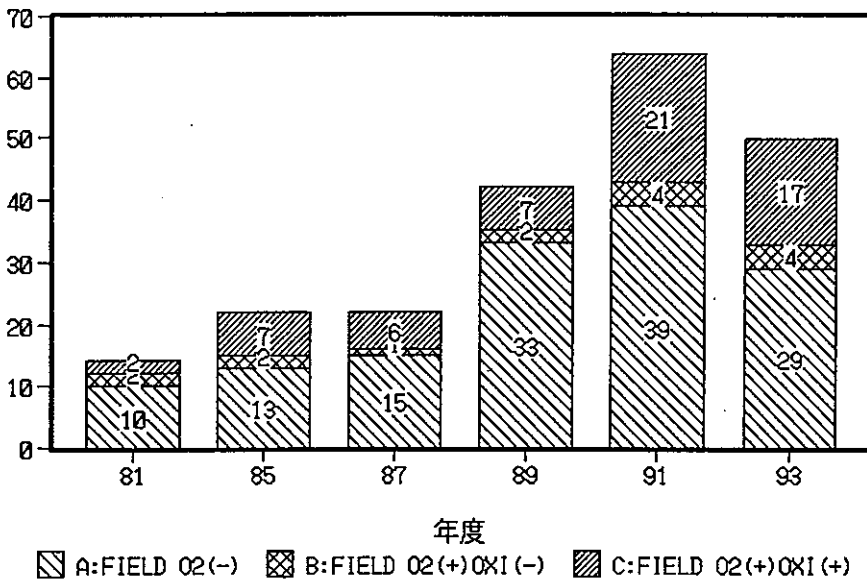


図2 フィールド研究の内訳である。これをA：生体の酸素化レベルを測定し解析の対象としていないもの、B：測定しているが、血液ガス分析器、経皮電極、呼気ガス分析器などオキシメータ以外を用いているもの、C：オキシメータを使用しているものに分ける。

1981年にはたった2題しかオキシメータを使用した研究がない<sup>19</sup>。ともに米国の研究者によるイアーオキシメータを用いたものである。一題はHackettによりネパールのペリチェで使用されたHewlett-Packard社製のものであり、急性高山病と体液貯留の関係を示した<sup>19</sup>。

1985年にオキシメータの演題は7題に増えている。エベレストまたはマッキンレイにおいていずれも北米の研究者により行われたものであるが、すべてHewlett-Packard社製である<sup>18</sup>。

1987年の演題にあらわれる6題のうち3題はやはり北米の研究者がHewlett-Packard社製を用いたもの。1題はフランスからのものでイアーオキシメータを用いたもの。残る2題は日本及びスイスからであるが、OHMEDA BIOX3700を用いた仕事であった。これがこのシンポジウムでパルスオキシ

## 5, 高所医学, 運動生理

メータを高山で用いた最初の報告である<sup>19)</sup>。

### パルスオキシメータ:

前回の本誌にも書いたが、パルスオキシメータにつき簡単にまとめておこう。オキシメータは異なる波長の光を体に当ててその吸光度の違いから溶質（例えばHbO<sub>2</sub>やHb）の割合を求めようとするものであるが、当然のことながら、光は皮膚や結合織に吸収される。血管壁や赤血球表面で散乱屈折する。それにもまして、毛細血管や静脈血に影響を受ける。我々が欲しいのは動脈血単独の酸素飽和度であるのだが。一つのアイデアは、組織による吸収の問題の解決には、耳殻を圧迫して虚血状態をつくりこれを零点とするがよい。あるいは考えられる溶質の数以上の波長をもつ光を使えば分析対象すべてのの中から動脈血だけの酸素飽和度を知ることができるだろう。1950年代から使われはじめた“イア-オキシメーター”はこのアイデアにのっとったものであった<sup>20)</sup>。

大型で使いずらく、目の玉がとびでるほど高価であったことが普及を妨げた（高所医学においても北米の一部の豊かな研究者しかこの高価な機器をフィールドでなど使うことを許されなかったのである）一因ではあったろうが、動揺する動脈拍動が安定した測定を乱すことや、この“虚血化”の非原理性が信頼性を損ねる原因となっていた。

原理は日本で生まれた。青柳は攪乱要因であった動揺する動脈拍動自体に注目した<sup>21)</sup>。血管以外の組織や静脈血は心臓の拍動の影響を受けないのであるからこれら不変成分を取り除き、心博に同期して変動する吸光成分だけを解析の対象にすればよい。これ以後のオキシメータにパルスと冠がつくのはこれ故である。1974年氏はこの原理を日本ME学会で発表し、日本の特許申請も行った。氏の所属する日本光電の製品は日本国内では試作品の段階にとどまっていたが、同時期ミノルタはアメリカに特許申請し受理されたのも1976年頃に初期の製品として発売した<sup>22)</sup>。

製品として広く普及したのは残念ながら日本ではなかった。アメリカのBIOX社、NELCOR社が種々の周辺特許をとり現在の機種のプロトタイプを作った。

1985年を過ぎて爆発的な普及が始まった。アメリカでは、医療過誤、医療訴訟への備えが、低酸素状態に陥る可能性のある医療現場、手術室や集中治療室へのパルスオキシメータの配置を促進した原因であるともいわれる。

1986, 87年は日本の医療現場でもパルスオキシメータが普及し始めた時期にあたる。諏訪<sup>23)</sup>や島田<sup>24)</sup>やHonda<sup>25)</sup>の解説によりパルスオキシメータが理解され始めた。パルスオキシメトリー研究会が組織されたのもこの時期である<sup>26)</sup>。とまれ、軽量小型のパルスオキシメータはまるで高地医学用につくられたといってもよいではないか。

International Hypoxia Symposiumに戻る。:

1981年のこの会ですでに、SarnquistらがパルスオキシメータのMinolta Model 101とRadiometer

Model OSM2 Hemoximeterの比較を行っていることを特筆しよう<sup>29)</sup>。他の雑誌に比しても早い着眼である。

1989年には7題中4題がイア-オキシメータを使用, 3題がパルスオキシメータを使用している。うち2題がOHMEDA BIOX 3700, 1題がMINOLTA PULSOX7である。日本及び欧州からの演題である<sup>29)</sup>。もっとあらわれてもよいと思われるのだが, タイムラグがあるのであろう。

1991年に21題<sup>29)</sup>, 1993年には17題<sup>30)</sup>とオキシメータを使用した研究は飛躍的に増加している。この時期では断らない限り, オキシメータとはパルスオキシメータのことである。確認できた限りでは以下の機種が使われていた。

Ohmeda Biox 3700, 同 3740, Minolta Pulsox7, Nova Metrix X505, CSI 502, Nelcore N-200, Radiometer OXI

もはやパルスオキシメータは高所医学では当たり前の装置であって, パルスオキシメータ自体の高所での信頼性を問題にしたり, 呼気ガスや動脈血液ガス分析と対比して肺の拡散障害・循環障害の程度を調べようとする研究も登場し内容はより深まっている<sup>31)</sup>。

おわりに:

“生体の酸素化の程度”は静的なものではなく, 種々の体内外界からの刺激に反応する反応性こそ重要である。この酸素化の動的変化をはっきり理解できるようになったのはついこの十数年のことなのである。それもここ数年のパルスオキシメータの普及がきわめて大きい貢献をしている。パルスオキシメータがあれば高所医学がわかるというわけではもちろんないが, もはや我々は簡便なこの器械がない時代に悩んだ(多くはある個人がある高度でどの程度の低酸素状態であるかが分からないことから生じた)高所医学上の諸問題からようやく自由になりつつあるといえる。

このすぐれて原理的に(その精度もその限界も原理的に表現できるという意味で)正確な器械の基礎理論を考えだしたのが日本の一科学者であり, 企業として製品開発し日本を含む諸外国に多数輸出して自国の国際収支に黒字をもたらしているのがアメリカ企業である, などという当節珍しい話ではある。

#### 参考文献

- 1) Houston CS. Acute Mountain Sickness. Scientific American October, 1992.
- 2) Pugh L.G.C.E. Muscular Exercise on Mount Everest. J.Physiol. 142,233-261, 1958.
- 3) Green R. Observations on the composition of alveolar air on Everest, 1933. J.Physiol. 82,481-485, 1934.
- 4) Chiodi H. Respiratory Adaptation to Chronic High Altitude Hypoxia. J.Appl.Physiol. 10(1):81-87, 1957.

5, 高所医学, 運動生理

- 5) Dill DB., Graybiel A., Hurtado A., and Taquini C. Ztschr.f.Alterforsch. 2:20, 1940.
- 6) West J.B. et.al. Arterial oxygen saturation during exercise at high altitude. J.Appl.Physiol.17(4):617-621, 1962.
- 7) Wood EH. et.al. Photoelectric determination of arterial oxygen saturation in man. J.Lab.Med. 34:387-401, 1949.
- 8) Lahiri S. & Milledge J.S. Sherpa Physiology. Nature 207:610-612, 1965.
- 9) Milledge J.S. & Lahiri S. Respiratory control in lowlanders and Sherpa highlanders at altitude. Respiration Physiology 2:310-322, 1967.
- 10) Edelman N.H. et.al. The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart failure. N.Eng.J.Med. 282(8):405-411, 1970.
- 11) Lahiri S. et.al. Relative role of environmental and genetic factors in respiratory adaptation to high altitude. Nature 261:133-135, 1976.
- 12) Schoene RB. et.al. Relationship of hypoxic ventilatory response to exercise performance on Mount Everest. J.Appl.Physiol. 56(6):1478-1483, 1984.
- 13) West JB. et.al. Nocturnal-periodic breathing at altitudes of 6,300 and 8,050m. J.Appl.Physiol. 61(1):280-287, 1986.
- 14) Lahiri S. et.al. Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. Respiration Physiology 52:281-301, 1983.
- 15) West JB et.al. Pulmonary gas exchange on the summit of Mount Everest. J.Appl.Physiol. 55(3):678-687, 1983.
- 16) Hypoxia:Man at Altitude. edited by Sutton et.al. Thieme-Stratton Inc., New York, p.203, 1982.
- 17) Hackett et.al. Fluid retention and relative hypoventilation in acute mountain sickness. Respiration. 43:321-329, 1982.
- 18) Hypoxia and Cold. edited by Sutton et.al., Praeger Publishers, New York, 1987.
- 19) Hypoxia-The Tolerable Limits. edited by Sutton et.al., by Benchmark Press, Inc., 1988.
- 20) Severinghaus, JW. et.al:History of blood gas analysis. I - VII. J Clin Monit 1: 180-192, 1985.
- 21) 本田良行 生体における酸素測定法の革命 ゐのはな (千葉大学付属図書館分館報) 20: 1-2, 1988.
- 22) 諏訪邦夫 パルスオキシメータ 中外医学社 東京, 1989
- 23) 諏訪邦夫 動脈血酸素飽和度の非観血的測定 呼吸と循環 34:125-128, 1986.

5, 高所医学, 運動生理

- 24) 島田康弘 指尖脈波型O<sub>2</sub>飽和度計 呼吸 Vol.5(4):398-403, 1986.
- 25) Honda In: "History of Blood Gas Analysis" edited by Severinghaus JW.  
Little, Brown & Co. Boston, 1987.
- 26) "パルスオキシメトリー vol.1,2" パルスオキシメトリー研究会編, 1988.
- 27) Sarnquist FH. and Todd C. Accuracy of new non-invasive oxygen saturation monitor. Hypoxia: Man at Altitude. edited by Sutton et.al. Thieme-Stratton Inc., New York, p.203, 1982.
- 28) Hypoxia-The adaptation. edited by Sutton et.al. B.C. Becker Inc., Philadelphia, 1990.
- 29) Hypoxia & Mountain Medicine. edited by Sutton et.al. B.C. Becker Inc., Philadelphia, 1992.
- 30) Abstract of The Eighth International Hypoxia Symposium, 1993.
- 31) 増山茂 高山・高地とパルスオキシメトリー in パルスオキシメトリー, 諏訪邦夫編, 医学図書出版, pp73-82, 1992.

(千葉大学付属病院医師)