The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	経皮酸素計測の応用に関する研究
Author(s)	堀尾, 裕幸
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1898
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

経皮酸素計測の応用
に関する研究

１９８７年１月

堀　尾　裕　幸

まえがき

本論文は筆者が大阪大学基礎工学研究科後期課程（物理系生物工学専攻）、および同研究生として在籍中に行った、酸素電極による経皮酸素測定の応用に関する研究をまとめたものである。

これまで、生体用センサは目的とする物理量や電気量が、得られることだけに主眼を置いて開発された。ところが、生体側に起因する外乱のため、医師が診療上必要な、意味のあるデータがとれない場合が多く見うけられる。したがって、開発された生体用センサを臨床に応用するためには、生体への数々の適合条件を満たす必要がある。その意味では、ハードウェアとしてのセンサそのものの開発と同様、生体への適合条件を満たすために、センサやさらには生体をコントロールするなどの適用方法の開発は重要不可欠であり、これら２つを別々のものとしてではなく、１つのシステムとしてとらえる必要があると考えられる。

経皮酸素測定は、このようなセンサと生体との間のインターフェイス条件として、生体側の皮膚循環を変化させることにより、これまで実現が困難と思われていた、無侵襲でしかも連続的な動脈血酸素分圧の測定を可能とした。この経皮酸素測定は、生体の循環ならびに呼吸機能を総合的に評価する上で、飛躍的な簡便さをもたらすと考えられる。しかし、その臨床応用においては、動脈血酸素分圧との相関という面からのみ経皮酸素分圧測定値を見ているため、測定値と動脈血酸素分圧の不一致、低温火傷などの不都合が見られ、新生児から老人までさまざまな条件下にある患者への適用が困難な場合が多い。

これを経皮酸素計測システムとしてとらえると、これまではハードウェアとしての経皮酸素電極自身の改良に重点がおかれ、その適

用条件など生体側の要因の解析は、あまり重要視されていないように思われる。また、経皮酸素分圧を動脈血酸素分圧との関連だけでなく、生体の酸素に関する機能を測定するという考え方に立脚すると、その適用範囲を拡げることは十分可能と考えられる。そこで、この経皮酸素測定を、生体も含めた経皮酸素計測システムとしてとらえ、これを定量的に解析するために、まず、経皮酸素電極単体の性能を評価した。次に、生体側の要因を解析し生体の酸素に関する機能を見るために、血流を一過性に停止するＢＩＳテスト（Blood Interruption Stress Test）法を開発した。そして、これを利用して経皮酸素計測システムをモデル化して解析し、生体の酸素に関する機能をパラメータ化し、生理学的な対応関係を明白にしようと試みた。さらに、このモデルから、経皮酸素電極の性能や生体側の条件を補正項として定量化して、経皮酸素測定の持つ欠点を克服し、その測定対象を拡げようと試みた。

本文は以下の６章から成り立つ。

第Ｉ章は本論文の背景と目的である。ここでは日本での出生のなかで、いわゆる未熟児の占める割合とその死亡原因から、呼吸器系の管理の重要性を明確にする。そして、未熟児網膜症の多発とその対応についての経緯から、新生児期における酸素のコントロールの重要性を明らかにして、酸素の経皮測定の歴史的な背景と意義、そして目的を明らかにするとともに、ここで行なった研究の位置付けをおこなう。

第Ⅱ章は酸素の基本的性質と、生体の酸素の測定方法について検討し、経皮酸素測定に適用可能な方法を評価する。また、大気中から呼吸器系に取り込まれた酸素が、循環系により組織まで輸送される過程を概観し、その中で、胎児から新生児への移行が酸素輸送系に与える変化の大きさを明確にすることにより、この時期における

経皮酸素測定の有用性を明らかにする。さらに、経皮酸素測定に深く関与する、皮膚毛細血管・組織系の酸素および熱に対する性質を明らかにする。

第Ⅲ章は経皮酸素電極の基本構造と測定系について述べ、経皮酸素電極の性能を左右すると考えられる、電極膜と陰極断面積の違いが性能に及ぼす影響を評価する。その結果をもとに経皮酸素電極の等価回路モデルを構成し、その妥当性について検討する。さらに、この等価回路モデルから経皮酸素電極の性能を決定するパラメータを明らかにし、経皮酸素計測に最適な電極の構成についての指針を得る。

第Ⅳ章は、未熟新生児を対象としてその生体情報を総合的に収集、解析するための、保育器内に計測回路とコンピュータを組み込んだ記録解析システムについて述べる。これを利用して、経皮酸素分圧の定量的な解析を行なうために、経皮酸素測定部位に酸素を供給する血流を一過性に停止させるＢＩＳテストを成人および新生児・乳児に適用する。そして、得られたデータを定量化して、その相違について検討するとともに、ＢＩＳテストの有用性について考察する。

第Ⅴ章は前章で得られた生体でのデータと、第Ⅲ章の経皮酸素電極のモデルをもとに、皮膚組織および経皮酸素電極系の酸素輸送モデルを構成する。このモデルにより、生体でのＢＩＳテストにおける経皮酸素分圧測定値の過渡応答をシュミレートできることを示し、モデルから生体の酸素に関する機能をパラメータ化できるか検討し、その生理学的な対応関係について考察する。そして、このモデルを利用して生体の動脈血酸素分圧、血流量の推定をおこない、モデルの有用性を確認する。さらに、このモデルを利用した、経皮酸素計測法の改善方法を示唆する。

第Ⅵ章は本研究の結論である。

１９８７年１月

堀　尾　裕　幸

目　次

まえがき

第Ⅰ章　序論　1

第Ⅱ章　生体内酸素とその測定
2－1．生体内酸素の測定
2－1－1．はじめに　13
2－1－2．化学的測定法　14
2－1－3．電気化学的測定法
<2-1-3-1> 酸素電極法　15
<2-1-3-2> ガルバニ電池法　19
2－1－4．酸素濃淡電池法　19
2－1－5．質量分析法　21
2－1－6．分光分析法　22
2－1－7．まとめ　22
2－2．生体内酸素
2－2－1．はじめに　24
2－2－2．酸素の摂取と輸送　25
2－2－3．新生児期における酸素測定　30
2－2－4．皮膚の構造と酸素透過性　32

第Ⅲ章　経皮酸素電極の特性とそのモデル化
3－1．はじめに　36
3－2．経皮酸素電極の構造と測定系
3－2－1．経皮酸素電極の構造　37
3－2－2．経皮酸素分圧測定系　39
3－2－3．電流－酸素分圧の較正　41
3－3．経皮酸素電極の特性
3－3－1．はじめに　43
3－3－2．実験方法　43
3－3－3．実験結果
<3-3-3-1> 電極感度　45
<3-3-3-2> 直線性　46

<3-3-3-3> 温度依存性 48
<3-3-3-4> 過渡応答 48
<3-3-3-5> 生体への適用 50
3－3－4. 考察 53
3－4. 等価回路モデル
3－4－1. はじめに 54
3－4－2. モデルの構成 54
3－4－3. 定常応答 56
3－4－4. 各パラメータの意義とその推定 59
3－4－5. 考察 62
3－4－6. まとめ 65

第Ⅳ章 経皮酸素電極の生体への適用
4－1. 記録解析システム
4－1－1. はじめに 67
4－1－2. システムの構成 68
4－1－3. 経皮酸素分圧の記録と解析 69
4－1－4. 検討 72
4－2. 実験
4－2－1. はじめに 76
4－2－2. 実験方法 77
4－2－3. 実験結果
<4-2-3-1> 健康成人で電極温度一定の場合 78
<4-2-3-2> 健康成人で電極温度を変化させた場合 80
<4-2-3-3> 新生児・乳児の場合 83
4－2－4. 考察 86
4－2－5. まとめ 91

第Ⅴ章 酸素輸送モデル
5－1. 皮膚組織・電極系の酸素輸送モデル
5－1－1. はじめに 92
5－1－2. モデルの構成 93
5－1－3. 定常応答 96
5－1－4. 過渡応答 97
5－1－5. パラメータの推定 98

５－１－６．考察　100
５－２．酸素輸送モデルの応用
５－２－１．はじめに　104
５－２－２．モデルの単純化　104
５－２－３．動脈血酸素分圧の推定　106
５－２－４．血流量の推定　108
５－２－５．経皮酸素分圧計測法の改善　110
５－３．まとめ　111

第Ⅵ章　結論　112

謝辞　114

発表論文リスト　115

参考文献　116

第Ⅰ章　　序　論

酸素は生体にとって必要不可欠な元素であり、これを利用して細胞内では、代謝エネルギーの基礎となるＡＴＰを作り出す。ＡＴＰは細胞内外で運動、成長、分泌、吸収、物質移動などに利用される。したがって、生体のエネルギーの根源ともいえる、酸素の生体における供給と調節機構は、生命維持システムにとって不可欠なものである。それゆえ、生体内の酸素の供給をほとんどすべて引き受ける血液における酸素分圧は、呼吸・循環系を総合的に評価する上で重要な指標となる。とりわけ、呼吸機能や循環機能の未成熟な、いわゆる未熟児に対する酸素管理では、その生命維持および脳障害を防止するのに十分な酸素量（下限）と、未熟児網膜症の要因としての酸素過剰状態を防止する酸素限界量（上限）との両限界内に、酸素投与量を設定する必要がある。

現在、未熟児は出生時体重2500ｇ以下の児の総称として、慣用的に使用されているが、児の未熟性は出生時体重だけで決定されるものでなく、在胎週数とも密接な関係がある。在胎28週未満で出生した未熟児は、出生時体重にかかわらず生存率は低下する[1]。したがって、児の未熟性に関しては、出生時体重とともに在胎週数も考慮に入れる必要がある。この未熟児の定義は、1950年のＷＨＯ勧告では、出生時体重2500ｇ以下の児を指していた。しかし、これは在胎週数が38週以上の正期産児も含まれていたため、1961年、ＷＨＯは出生時体重2500ｇ以下の児に対し低出生体重児（Low birth weight infant）と名付け、未熟児という名称を、在胎37週未満で出生したものに使用することを勧告した[2]。さらに1975年、ＷＨＯは出生時体重2500ｇ未満の児を、低出生体重児と呼ぶように勧告した[3]。この低出生体重児の中で、特に体重が1500ｇ未満の児は極小未熟児、

1000ｇ未満の児は超未熟児と呼ばれる。

日本における新生児の出生時体重分布を表１－１[4]に示したが、この中で、1500ｇ未満の極小未熟児の占める割合は0.4％である。この占有率は1970年（昭和45年）から変動してない。それ以前では、1000ｇ未満の児は0％である。これは医療技術の向上で、1970年以降0.1％を占めるようになった。日本におけるＮＩＣＵ（Neonatal Intensive Care Unit）を有する施設での、1980年度の出生時体重と死亡率の関係を示した表１－２[5]でわかるように、1500ｇ未満の児は出生時体重が減少するにつれ、死亡率が急激に上昇する。しかし現在、未熟児医療の進歩により、1000ｇ～1500ｇの未熟児の死亡率や後遺症の発生率は著しく低下しており、未熟児医療の焦点は1000ｇ未満の超未熟児に移りつつある[6]。

表１－１．日本における出生時体重の分布（１９８３年度）

出生時体重 (kg)	総数 実数	(%)	男 実数	(%)	女 実数	(%)
～0.9	2,089	(0.1)	985	(0.1)	1,104	(0.2)
1.0～1.4	4,599	(0.3)	2,385	(0.3)	2,214	(0.3)
1.5～1.9	12,334	(0.8)	6,362	(0.8)	5,972	(0.8)
2.0～2.4	61,957	(4.1)	28,796	(3.7)	33,161	(4.5)
2.5～2.9	401,708	(26.6)	182,309	(23.5)	219,399	(29.9)
3.0～3.4	702,622	(46.6)	363,089	(46.8)	339,533	(46.3)
3.5～3.9	281,423	(18.7)	164,670	(21.2)	116,753	(15.9)
4.0～4.4	38,572	(2.6)	24,464	(3.2)	14,108	(1.9)
4.5～	3,178	(0.2)	2,044	(0.3)	1,134	(0.2)
unknown	205	(0.0)	102	(0.1)	103	(0.0)
総数	1,508,687	(100)	775,206	(100)	733,481	(100)
平均体重(kg)			3.21		3.13	

表１－２．ＮＩＣＵ施設の低出生体重児の新生児死亡率

出生時体重(g)	入院	死亡	死亡率(%)
500～ 999	814	402	49.4
1,000～1,499	2,422	442	18.3
1,500～1,999	4,709	283	6.0
2,000～2,499	7,783	224	2.9

1980年1～12月，184施設

1000ｇ未満で出生した超未熟児の総数を、図１－１[4]に年次推移として示す。男女とも年ごとに増加しているのがわかる。したがって、これらの未熟児に対する医療技術の向上は、未熟児の出生の予防とならんで、脳性麻痺その他の障害を防止し、健全な次の世代を育てていく上で、必要欠くべからざるものである。

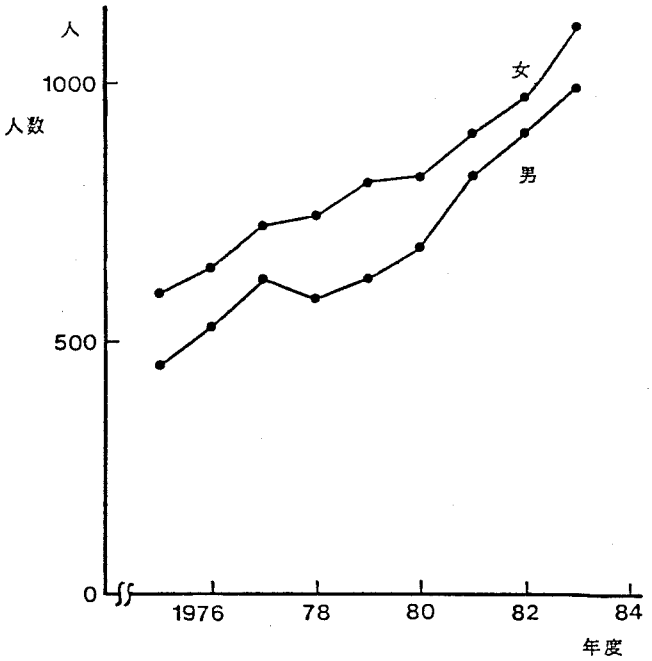


図１－１．１ｋｇ未満で出生した新生児の総数の年度別変化

ところで、分娩直後から母体外環境に適合する能力を得るまでの期間（一般には生後２週間）にある児を新生児と呼ぶ。この新生児の死亡の中で、生後１週未満での死亡は早期新生児死亡と定義される。これを表１－３[7]に示す。この早期新生児死

表１－３．早期新生児死亡の割合（１９７８年度）

死因	死亡数（％）
母体の慢性循環器疾患および慢性泌尿器疾患	13（ 0.2）
その他の妊娠に関連のない母体側の疾患	105（ 1.4）
妊娠中毒症	413（ 5.4）
母体の分娩前および分娩時の感染	58（ 0.8）
骨盤の骨，臓器または組織の異常を伴う難産	49（ 0.6）
胎児の骨盤不適合を伴う難産	32（ 0.4）
胎児の位置異常を伴う難産	226（ 2.9）
娩出力異常をを伴う難産	97（ 1.3）
その他および詳細不明の合併症を伴う難産	42（ 0.5）
その他の妊娠および分娩の合併症	793（10.3）
胎盤異常	442（ 5.7）
臍帯異常	107（ 1.4）
原因の記載のない出生時損傷	366（ 4.8）
新生児溶血性疾患	44（ 0.6）
他に分類されない無酸素症および低酸素症	1,779（23.1）
その他の胎児および新生児の状態	1,318（17.1）
先天異常	1,335（17.3）
その他の胎児の疾患	356（ 4.6）
新生児に損傷をもたらした外因	126（ 1.6）
総数	7,701

亡の国際100項目周産期死因分類の原因別では、『他に分類されない無酸素症および低酸素症』が1位である。これは呼吸器系の未熟性からくる病変が主因となる。その中で特に呼吸窮迫症候群（Respiratory Distress Syndrome：ＲＤＳ）は、極小未熟児に最も多く見られる。症状はチアノーゼ、多呼吸、陥没呼吸、呻吟の４つで、血液ガス検査ではPaO_2（動脈血酸素分圧）の低下、$PaCO_2$（動脈血炭酸ガス分圧）の上昇、ｐＨの低下が見られる。

ＲＤＳの原因は、肺の未熟性に起因する肺の表面活性物質（Surfactant）の不足により起こることが、AveryとMead[8]により1959年に発見された。正常な肺胞は常にsurfactantにより表面張力が低下し、呼気時にも肺胞が潰れることを防ぐ。出生直後の新生児の第１呼吸では、肺胞を拡張するために、60cmH_2O(44.4mmHg)もの吸気圧を必要とする[9]。しかし、その後の呼吸は、肺胞のsurfactantの存在により、必要な吸気圧は小さくてよい。ところが、肺の未熟性によりsurfactantの不足する新生児は、肺胞の表面張力が増加し、肺胞の拡張不全（無気肺）を起すため、この第１呼吸と同じ努力性の呼吸を持続させなければならない。そのため、疲労して呼吸不全に陥り[10]、これに起因するさまざまな病態が現われ悪循環となる。これを救ったのが、1971年Gregoryら[11]によって始められた持続陽圧呼吸法(Continuous Positive Airway Pressure：ＣＰＡＰ）で、これはＲＤＳ治療の最大の進歩と考えられる。このＣＰＡＰはＲＤＳの経過を短くし、酸素使用を減らすのに大きな効果があった[12]。このようにＲＤＳの児は呼吸管理により、著しく死亡率が低下した。1960年代で人工換気療法を必要とする、1500ｇ以下のＲＤＳの未熟児の80％以上は死亡したのが、1970年代後半には80％以上が生存するようになった[13]。

ＣＰＡＰによる治療以前には、低酸素症の予防に高濃度酸素の投

与が行われ、これが未熟児網膜症の原因となった。この未熟児網膜症は、主に未熟児に発生するもので、水晶体後線維増殖症（Retrolental Fibroplasia：ＲＬＦ）と呼ばれ、初期段階の網膜血管の収縮と、それに引き続き、血管が著しい蛇行と増殖を起こして硝子体にまで達し、さらに結合組織の増殖により、最終的には網膜剥離により失明するものである。その後、Heath[14]によりRetinopathy of Prematurity（ＲＯＰ）という名称が提唱され、日本では1966年、植村と栃原[15]が未熟児網膜症という名称を付け、現在広く使用されている。

未熟児網膜症の歴史は保育器の発達と密接な関係を持つ。1940年代初期に、酸素の欠乏により、未熟児にしばしば脳障害が起るという説が一般に承認され、異常な症状を示さない児にも、高濃度酸素を供給するようになった。そして、1940年代後期には、高濃度酸素療法に適する保育器が製作された[16]。ところが、1942年Terry[17]は失明した未熟児５例の水晶体後部の病変について、ＲＬＦと呼んで報告した。その後、1942年から1945年にかけて、117例のＲＬＦを集めて報告した[18]が、この中で正常な眼が後でＲＬＦになったことから、ＲＬＦが生後起るものと考えた。1951年、Campbell[19]は未熟児を３群に分け、高濃度酸素投与群にＲＬＦ発生率が高いことを報告した。CrosseとEvans[20]も同様のことを報告した。Patzら[21]は対照群を設定し、3.5lb（1.59kg）以下の未熟児65名を２群に分け、一方は65～75％の高濃度酸素を４～７週間、もう一方には40％以下の濃度の酸素を１日から２週間投与し、ＲＬＦの発生頻度から酸素をＲＬＦの原因とした。Ashtonら[22]は、新生ネコの網膜血管がヒトの未熟児に相当することから、これを高濃度酸素に被爆させる実験を行ない、酸素による毛細血管の変化を確認した。そのため、1956年、American Academy of Pediatrics は未熟児の酸素療法について、

『ＲＯＰの主因は酸素の過剰使用によることが明らかになった。過剰使用とは酸素濃度40％以上、あるいは適応がなくなってからも長期に投与することである。酸素投与の適応は全身のチアノーゼと呼吸困難であって、適応がなくなればすみやかに中止すること』という勧告[23]を出した。そのため、この後ＲＯＰによる視覚障害は減少した[24]。

以上のように、酸素は高濃度で未熟児の網膜に対し毒性を示すことがわかった。正常発育下で網膜血管は、８～９カ月で網膜周辺部に達する。したがって、児の在胎週数に応じて網膜の血管分布は決り、未熟児は網膜上に無血管部分が存在し、高濃度酸素により一時的に網膜血管が収縮し、その後、酸素不足から血管の増殖が起こり、最終的には網膜剥離が起こり失明に至る。これらのことが明白になり、酸素の使用が制限された。

ところが1960年、AveryとOppenheimer[25]は、新生児に対する酸素制限の結果、これまで以前よりＲＤＳによる新生児の死亡率が上昇していることを報告した。また、McDonald[26]は酸素制限前後を比較し、酸素療法によりＲＯＰは増加したが下肢麻痺の頻度は低下したことを見いだした。そのため、酸素の使用は再開されたが眼科的検査の必要性が強調されだした[27]。これをうけてAmerican Academy of Pediatricsは1971年、PaO_2が正常範囲（60～100mmHg）を越えて上昇すればＲＯＰが起る可能性があるとして、PaO_2を60～80mmHgに保ち100mmHgを越さないように、また、未熟な状態で生れ酸素を必要とする児は、血液ガス分析ができる病院に転送すべきであると勧告した[28]。さらに、ＲＤＳでは環境酸素濃度を高くしてもPaO_2が上昇しない場合があることからPaO_2のモニタの重要性が強調された[29]。

現在、ＲＯＰの原因について、確かに酸素は主因に違いないが、

酸素の役割のみが強調されることは、未熟性からくる原因を過少評価することになる。さらに、ＲＯＰが極小未熟児については回避可能であり、医原性のものであるという考えは持つべきでない。そして、治療としての酸素療法も、その期間と量に関しては正確な指針はいまだ得られていない、と報告されている[24]。

以上示すごとく、児のＰａＯ$_2$測定の重要性が明確にされ、適切な酸素管理の必要性が強調された。ところが、このＰａＯ$_2$を測定する血液ガスモニタは、近年まで動脈内留置カテーテル、動脈穿刺など、観血的でしかも間歇的な方法が行なわれてきた。カテーテル法では長時間に及ぶと、合併症の危険度が高まる。臍帯動脈のカテーテルによる採血では、少なくとも３％に重大な合併症の危険をもたらす[29]。また、250回のカテーテル処置に対し、約１回の合併症による死亡が予測されている[30]。動脈穿刺も採血は困難で、しかも児に対する侵襲は大きい[10]。さらに、採血のための処置は、泣鳴や体動により児の状態を大きく変化させるため、望ましくないと考えられる。また、ＰａＯ$_2$は呼吸や循環状態に対応して、比較的敏速に反応を示す[31]ため、採血などによる離散的なＰａＯ$_2$計測法では、その状態を正確に把握する上で不満足である。その上に、採血による酸素担体の減少は、それだけで児に重大な侵襲を与える恐れがあるので、非観血的かつ連続的なＰａＯ$_2$計測法の開発が切望されていた。

このような臨床的背景から、これまでにいくつかの方法が提案された。その一つは経皮的に毛細血管中の血液反射光を測定し、そのスペクトル分析により血中酸素飽和度（ＳＯ$_2$）から、血中酸素分圧を推測しようとする方法である。しかし、これは酸素飽和状態にある動脈血の酸素分圧の計測には必ずしも成功していない[32]。

他の方法として、皮膚上から拡散するガスを採集し、測定する方法がある。その１つとして、質量分析計により酸素や二酸化炭素を

同時に計測する方法[33]が提案されている。この方法は同時に多くの種類のガス分圧を知ることができる。ところが装置が複雑で、測定部位から装置までのガスの導入による遅れ時間が大きい。これらに対して、ポーラログラフィの原理に基づくClark電極[34]により計測する方法は、測定部分に直接電極を装着するためガスの移動による遅れ時間が少ない。また、測定回路は比較的簡単で装置は小型軽量にできる。そのため、Clark電極による経皮酸素測定法は、本目的に最も合致するものと評価されている。

皮膚を通して生体内のガスを測定する経皮測定の概念は、1793年Abernathy[35]による、ヒトの皮膚を通してのガス交換の記録に始まる。その後、Gerlach[36]は1851年、皮膚を通しての酸素の吸収、二酸化炭素の排出を観察した。1世紀後の1951年 BaumbergerとGoodfriend[37]は、温水に指を浸し酸素分圧を平衡化したのちポーラログラフィで測定し、これが肺胞酸素分圧を反映することを見いだした。その後、EvansとNaylor[38,39]は、皮膚表面に直接Clark電極を装着し、PaO_2より低い測定値を得たと報告した。これに対し、HuchとLübbers[40]は血管拡張剤を利用し新生児の頭皮に固定したClark電極で酸素分圧の測定を試み、その測定値は平均38.1mmHg（新生児のPaO_2は65～80mmHg[41]）と報告した。このことは毛細血管内の血液を何らかの方法で動脈血化できれば、経皮的に酸素分圧を測定できる可能性を示唆したものである。その結果、Huchら[42,43]は皮膚を加温することにより、経皮的に酸素分圧を測定する、陽極加熱型経皮酸素電極を開発した。これは1972年頃より、ドイツで市販され始めた[44]。また、EberhardとMindtら[45]は、Clark電極の陰極をヒータにより42℃に加熱し、皮膚毛細血管を動脈血化することにより酸素分圧を経皮的に測定し、PaO_2との相関が95％程度であったことから、この方法が臨床上十分使用しうることを確認した。その後、こ

の装置はアメリカでは1978年から市販された[29]。本邦では、萩原ら[46-48]が、動脈化の方法とClark電極の構造を改良し、経皮酸素モニタを実用化[49-51]した。

経皮酸素電極（transcutaneous PO_2 electrode：tcPO_2電極）による経皮酸素分圧（transcutaneous PO_2：tcPO_2）の測定では、あらかじめ皮膚の測定部分をヒータにより、43℃から45℃に恒温加温し[52]、電極近傍の皮膚毛細血管を動脈化しなければならない。動脈化とは皮膚毛細血管を拡張させて、皮膚表面近傍まで血液循環を行きわたらせ、さらにそこを流れる血液を体幹部動脈のそれに近づけて、その酸素分圧を動脈血酸素分圧に漸近させることを言う。この動脈化により、血液により運搬された酸素は毛細血管から皮膚組織に拡散し、さらに表皮を通して皮膚表面に置かれたClark電極に達する。このようにして測定されたものがtcPO_2測定値で、PaO_2とは同一値ではないが近い値を示す。

このtcPO_2電極の臨床応用にあたっては、初期には動脈血酸素分圧の無侵襲計測という目的のために、PaO_2とtcPO_2の相関という面からのみ、tcPO_2の有用性が論じられた。つまり、tcPO_2がどれだけ正確にPaO_2を反映しているかで、経皮酸素モニタの性能が評価された。通常、tcPO_2とPaO_2の相関係数は適切な測定条件を設定すると0.9以上を示す[29]。したがって、採血による血液サンプルのPaO_2値と同程度のtcPO_2値が、簡単でしかも安全に得られることがわかった。そのため臨床上の焦点は、このtcPO_2を利用した児の状態に応じた酸素の管理へと移り、その結果、経皮酸素モニタは児の酸素状態の把握、ならびに疾患の診断に有用であることが示された[29]。

ところが患者で測定されたtcPO_2とPaO_2を比較すると、これらの値が分離する場合がある。その原因は２つに分けて考える必要が

ある。１つはtcＰＯ$_2$電極自身の性能に関連した、ハードウェア上の問題である。もう１つは生体側に起因する、主に生理的な要素の変化によると考えられる。前者は、電極の反応部の面積、電極膜などで決定されるtcＰＯ$_2$電極の酸素に対する入力抵抗や、動脈化のための加温方法の問題が考えられ、生体計測に最適な電極構造にする必要がある。また、tcＰＯ$_2$測定時に必要な較正の誤差や、tcＰＯ$_2$電極のドリフトも考えられる。後者は、皮膚組織の厚さの違いによる酸素拡散抵抗の変化、皮膚加温温度の変化による生体側の血圧、血流量などの変化といった、生体の生理的パラメータが変わるためと考えられる。

そこで、はじめにハードウェアとしてのtcＰＯ$_2$電極を評価するため、tcＰＯ$_2$電極の性能に大きく影響を及ぼすと考えられる、電極反応部の面積および電極膜の相違が性能に及ぼす影響を調べた。そして、この結果からtcＰＯ$_2$電極系を電気的等価回路でモデル化し、実験結果と比較することにより、この等価回路モデルの妥当性を検討した。さらに、等価回路モデルを解析することにより、測定対象に最適なtcＰＯ$_2$電極を構成する指針を得ようと試みた。

一方、生体にこの電極を装着したとき、tcＰＯ$_2$測定値は測定部近傍の毛細血管の動脈化の程度に大きく依存する。tcＰＯ$_2$電極設定温度の変化は皮膚加温温度を変え、皮膚毛細血管の動脈化に影響を及ぼす。そのため、tcＰＯ$_2$電極設定温度は低出生体重児で44℃、正常児で45℃とするとtcＰＯ$_2$測定値はＰａＯ$_2$と最もよい相関が得られるという報告がある[29]。電極設定温度の上昇は、血液中のヘモグロビンの酸素解離曲線を右にシフトさせ、酸素の解離を促進させる。これは組織酸素分圧を上昇させるが、皮膚組織での酸素消費は温度上昇により増加すると考えられる。ところがショック状態の児では血圧の低下とともに末梢収縮が起り、tcＰＯ$_2$測定値が低下する。また、

アシドーシス、低体温、貧血、浮腫なども末梢循環の変化をもたらし、tcPO$_2$とPaO$_2$の値の解離が起る[29]。また、tcPO$_2$電極が肋骨上に装着されたり、電極が圧迫されることによる虚血状態でもtcPO$_2$は低下する。

さらに、tcPO$_2$測定に必然的に附随する問題として、電極の加熱による低温火傷が存在する。低温火傷は軽ければ紅斑だけで、これはたいていの児に起るが、水泡ができるのはそのうちの0.1%以下と報告されている[29]。このような皮膚組織の加熱による損傷は、加わる温度と持続時間により決まり、44℃では6時間で非可逆的な損傷が細胞レベルで起こる[53]。44℃以下では損傷の可能性は低下するが、毛細血管の未発達な極小未熟児、および循環状態の悪化した児では、血流による放熱機能が十分働かないため、44℃以下でも前記の損傷（低温火傷）を生じる可能性がある[54]。したがって、tcPO$_2$計測は矛盾する2つの要求、すなわち皮膚毛細血管動脈化のための加温と、それによる低温火傷の防止、を満足させる条件で計測を行なわなければならない。このことから、経皮酸素モニタを正常児に適用する場合は数時間ごとの、未熟児で皮膚が弱い場合や末梢循環が悪い場合は、1時間ごとのtcPO$_2$電極装着場所の移動が望ましいとされている[29,43]。

以上のように生体側の原因によると考えられるtcPO$_2$とPaO$_2$の解離は、血圧の低下による循環状態の悪化や、tcPO$_2$電極設定温度の変化など、各種生理的および物理的条件の変化によって引き起こされる。したがって、tcPO$_2$電極を生体に適用した場合、これら各種測定条件に依存せずに、PaO$_2$との相関だけでなく、生体の酸素に関する機能を測定できれば、上記の互いに矛盾する要求は克服できる。これはtcPO$_2$の測定から、血流量などの生理学に結びついたデータを、定量的に求める可能性を示した報告[55,56]からも可能で

あると考えられる。

そこで、生体の酸素に関する機能を測定するという考え方に立脚し、この経皮酸素測定を、生体も含めた経皮酸素計測システムとしてとらえ、これを定量的に解析するために、まず、経皮酸素電極の性能を評価した。次に、生体側の要因を解析し、生体の酸素に関する機能を抽出するために、血流を一過性に停止するＢＩＳテスト（Blood Interruption Stress Test）法を開発した。そして、このＢＩＳテストが成人から新生児まで、一般的に適用可能かどうかを検討するため、まず成人で実験を行ない、そののち新生児・未熟児に適用した。これらの実験から経皮酸素測定システムを統一的に扱うモデルを構成できる。このモデルから生体の酸素に関する機能をパラメータ化しようと試み、さらに、経皮酸素電極の性能や生体側の条件を補正項として定量化し、経皮酸素測定の持つ欠点を克服し、その測定対象を拡げようと試みた。

第Ⅱ章　生体内酸素とその計測

２－１．生体内酸素の計測

２－１－１．はじめに

酸素は高等動物をはじめほとんどすべての地球上の生物にとって、必要不可欠な元素であり、常温で気体、無色、無臭である。その原子番号は８、原子価は15.9994の非金属元素で、天然には同位体として^{16}O：99.759％、^{17}O：0.037％、^{18}O：0.204％の比で存在し、同素体としてはオゾンO_3がある。酸素は体積百分比で地球上の空気の20.93vol％を占める。したがって、大気圧は海面の高さで水銀柱760mmHgを示すため、乾燥空気中での酸素分圧は159mmHgを示す。しかし、通常の生存環境では水蒸気が含まれるため、これより低い分圧となる。特に、飽和水蒸気（37℃で48mmHg）のもとでは、酸素分圧は149mmHgと低下する。

気体としての酸素は、１リットルの重さが1.429g（０℃、１気圧）でO_2の形で存在する。また、酸素は水に対してきわめて溶けにくく、溶存する場合はO_2の形で存在する。溶解量は水１cm^3に対し、１気圧で０℃では0.049cm^3、40℃で0.023cm^3となり温度上昇に従い低下する。酸素は化合物として水、岩石の成分となり、その存在量は地殻、大洋および大気の全量の50％に達し、地球上第１位である。そして、化学的には非常に活性で、さまざまな元素を酸化する。そのため物の燃焼には不可欠である。以上のような性質を持つ気体酸素が生体のエネルギー代謝の主要な役割を果す。

このような物理的性質を示す酸素を計測する方法は、数多く考案されている。初期には酸素ガスを化学物質と反応させ、体積減少量を測定する化学的測定法しかなかった。その後、ポーラログラフィ

による酸素測定法が開発され、これを固定電極に改良した酸素電極は、Clark電極の発明[34]とともに、酸素測定の主役になった。ここでは主に臨床的に使用される酸素の計測法について概観し[57-61]、経皮酸素計測に適用可能な方法を評価する。

2－1－2．化学的測定法

この方法はガスを化学物質に吸収させ、体積の変化をマノメータにより計るもので、現在では古典的な計測法になった。よく使用されたVan Slyke法[62]は主に血液ガス分析[63]に、Haldane法[64]は気体の分析に使われた。この中で、Haldane法は10ccのガスサンプルで0.01%の精度で測定可能である。

図2－1にHaldane法の装置の模式図を示した。Aは10ccのビュレットで、液面はDの水銀溜の高さにより調節する。はじめ試料ガスはコックCをあけてビュレットAに導入され、コックは閉じられる。このガスは吸収剤ピロガロール液の入ったBに導入され、酸素が吸収される。

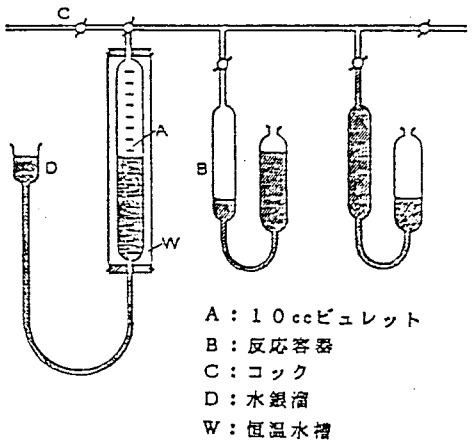


図2－1．Haldaneガス分析器(64)

反応が終了した後、残ったガスを元のビュレットAにもどし体積を測定すると、この減少分が酸素の体積となる。ガスの温度は恒温水槽Wで一定にされ、圧力は水銀溜Dにより調節する。この方式を改良したScholander分析法[65]は0.5ccのガスサンプルで0.015%の精度を出すことができた。

これらの方法は手技が繁雑で手間がかかり、しかも、連続測定ができないため、現在では他の計測法に置きかわった。しかし、正確

な測定が可能なため、現在でも他の計測法との比較の基準として使用される。

2－1－3．電気化学的測定法

<2-1-3-1> 酸素電極法

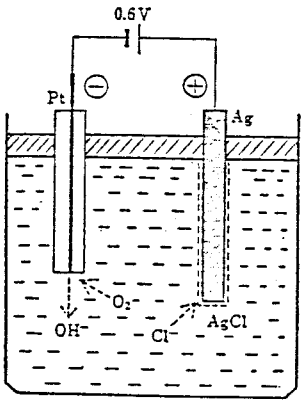
電解質溶液に挿入した2本の電極の間に、電位を与えると電気分解が起こる。これは電解質溶液に電気エネルギーを加えることにより、通常の化学反応では起こり得ない反応を起こさせる特徴があり、メッキなどの化学工業に応用されている。この時、電極と溶液との界面では電極反応が起こり、陽極では電子を放出する酸化反応が、陰極では電子を受け取る還元反応が行なわれる。そして、電気分解の際の電気量と反応する物質の量との間には、ファラデーの電気分解の法則が成立する。

この反応は化学分析にも使用され、電解分析と呼ばれる。初期には、電気分解に要した電気量と析出した物質の重量から定量を行なう、電解重量分析法に限られていたが、その後、電解電流もしくは電極電位のいずれか一方を固定して電解を行なう電量分析、クロノポテンショメトリーや、微少量の電気分解における電極電位と電解電流の関係を求めるポーラログラフィが発展した。

ポーラログラフィは滴下水銀電極を指示電極（陰極）とし、分極の小さな水銀プール電極を対極（陽極）として、微少量の電気分解を行ない、そのときの電圧と電流の関係から電解液中の物質の定性、定量分析を行なう。これの特徴は滴下水銀電極を使用するため、電極表面が常に新しく、従って電解による影響をあまり受けず、同一条件の測定が可能であり、また電解量がきわめて少ないので、電解液の組成に実質的な変化を与えないことである。これを使い、細胞液中の酸素濃度を測定したのはPeteringとDaniels[66]である。その

後、Baumberger[67]、Clarkら[68]が血液中の酸素濃度の測定に応用した。この滴下水銀電極の代りに白金などの固体電極を使用し、酸素の定量に用いられるのが酸素電極である。DavisとBrink[69]は動物組織への応用を目的として、微小白金電極による組織溶存酸素の測定を行なった。

酸素電極系の基本構造を図２－２に示す。指示電極（陰極）には、それ自体が化学変化を受けない金、白金などの貴金属を用い、対極（陽極）には銀・塩化銀電極を使用する。また、電解液はClイオンを含むものを使用する。この両極間に約0.6Vの電圧を加えると、電解液に含まれた溶存酸素が次に示す化学反応を起こし、酸素量に比例した電解電流が流れる。



⊖ $O_2+2H_2O+4e \rightarrow 4OH^-$
⊖ $4Ag+4Cl^- \rightarrow 4AgCl+4e$

図２－２．酸素電極の基本構造と電極反応(70)

陰極：$O_2+2H_2O+4e \rightarrow 4OH^-$

陽極：$4Ag+4Cl^- \rightarrow 4AgCl+4e$ (2-1)

このタイプの電極は分離型酸素電極と呼ばれ、電解液と被験液の間に隔壁を持たない。そのため電極反応は被験液中で行なわれ、酸素を測定するには電解液内に酸素を溶存させる必要があるため、適用範囲は狭かった。

1956年 Clark[34]は、被験液と電極系（両極および電解液）の間に、電解液を通さない疎水性の酸素透過膜を置き、被験液からは酸素だけが電極系に拡散により与えられる電極を考案した。これは複合型

酸素電極、別名Clark電極と呼ばれ、電極での電解反応は被験液とは無関係に進めることができる。そのため、これ以後、酸素電極の用途は大きく広がり、水溶液から気体まで正確にすばやく酸素を測定できるようになった[71-73]。

このClark電極の基本構造を図２－３に示す。図に示された酸素透過性の電極膜の両側の酸素分圧は、拡散現象により等しくなり、電解液中で上述の反応が起こる。Clarkの最初の酸素電極の陰極断面積は3.14mm^{2}と大きく、電極による酸素消費も電解電流も大きかった。その後、電極膜の種類と厚さ、陰極の形状と断面積などに改良が加えられ、血液ガス分析に欠くことのできない酸素測定装置となった[61]。皮膚表面を通して拡散する酸素を、経皮酸素分圧として測定するtcPO_2電極もこのタイプのものである。

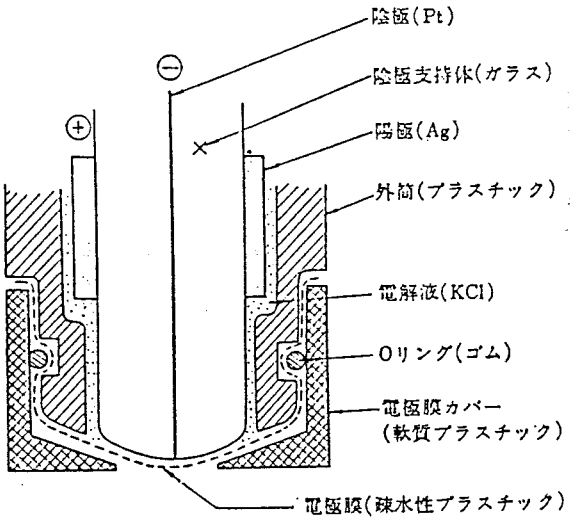


図２－３．Clark型酸素電極の基本構造(70)

この酸素電極は必ず較正を行ない、電解電流と酸素分圧との関係をあらかじめ明らかにする必要がある。これを行なわない限り、測定値（電解電流量）は意味を持たない。通常、較正は電極の直線性がよいため、２点較正すなわち、PO_2が０mmHg（窒素ガスなど）ともう１点（大気中の酸素分圧など）で行なわれる。較正はガスで行なう方が液体で行なうよりも簡単であるが、この場合、電極膜の乾燥を防ぐため加湿されたガスを使用する。このようにガスで較正された酸素電極で、液体中の酸素分圧を測定する場合には、２－１節

で述べたように液体の酸素溶解度は小さく、酸素電極自身が酸素を消費する、つまり酸素電極の酸素に対する入力抵抗が無限大ではないため、補正を行なう必要がある。これはgas-liquid ratioと呼ばれ、電極固有の補正係数である[74]。このように較正された結果、全自動血液ガス分析装置の場合、必要血液量は100～200μlで2分以内に結果を出すことができ、精度は測定値の±1％以内で、95％レスポンスタイムは90秒以内である[75]。

酸素電極の応用としては、血液ガス分析用に広く用いられ、ＡＢＬ社[76]、ＩＬ社[77]、そしてCorning社[78]などの全自動血液ガス分析装置に利用されている。これらの市販の酸素電極および血液ガス分析装置の性能については、多くの文献がある[79-82]。

以上の酸素電極は血液サンプル中の酸素分圧の離散的な測定を行なうのであるが、これを用いて生体外（in vitro）および、生体内（in vivo）での循環血液中の酸素分圧の連続計測が試みられた。特にin vitro用の酸素電極は、カテーテルを用いて動脈血をキュベットに導入する方法で、ほぼ実用的なレベルにまで到達している[83]。in vivoでの、すなわち動脈血管内で酸素分圧を連続計測する酸素電極では、電極の小型化とともに血液凝固の防止、感染症の予防、さらに血液成分による電極の汚染防止が必要不可欠である。したがって、酸素に対する応答特性の迅速化のための電極膜の選定も、血液蛋白質による電極汚染の防止のため、ヘパリン化を必要とするので、困難な問題が多く見られる。そのため、これまで数多くの血管内酸素電極が報告された[84-86]。また、微少な酸素電極が必要な組織の酸素分圧測定では、定性的な測定は可能でも定量的な測定は困難で、数多くの改良型電極が報告されている[87,88]。

これらの酸素電極の欠点としては、電極膜の汚染、電解液の消耗などによる性能劣下があり、膜の交換が必要になることである。ま

た、Clark電極では疎水性の電極膜を拡散する酸素を測定するため、応答時間がやや遅く、酸素濃度の変化が速い場合には問題が見られる。

<2-1-3-2> ガルバニ電池法

Clark電極と少し異なり、対極（陰極）に鉛を用いたガルバニ電池による酸素測定法は、Hersh Galvanic Cell[89]と呼ばれる。指示電極にはAg、Au、Ptなどを使用し電極反応は

陰極： $2Pb+4OH^- \rightarrow 2Pb(OH)_2+4e$

陽極： $O+2H_2O+4e \rightarrow 4OH^-$

となる[90]。電解液にはK_2CO_3を、電極膜はテフロンを使用する。この電極は対極の電位が低いので両極に加電圧を必要としない。この原理に基づいた生体用埋め込み型電極[91]や、血液中の酸素容量の測定装置[92]が開発されているが、一般的に使用されるには至っていない。

２－１－４．酸素濃淡電池法

これはFuel Cellとも呼ばれ、Westinghouse社で開発され市販された。ジルコニア（ZrO_2）にY_2O_3、CaOを溶融した磁器（固溶体電解質）は、高温で酸素イオンに対し導電性を示す。図２－４の（ａ）のように、多孔質ジルコニア素子の両側に白金系の電極を付け、（ｂ）のようにヒータ・サーミスタ系により700℃以上に加熱し、その両側に酸素分圧の異なるガスを接触させると、酸素イオン濃度の高い方から低い方へ酸素イオンが拡散し電流が流れる。その反応は

陰極: $O_2 + 4e \rightarrow 2O^{--}$

陽極: $2O^{--} \rightarrow O_2 + 4e$

となる[94]。測定電極側に試料ガスを導入し、基準電極側に空気を流通させると、両電極間に生ずる起電力は次のNernstの式で与えられる。

$$E = -(R \cdot T)/(n \cdot F) \cdot \log_e (y/a)$$

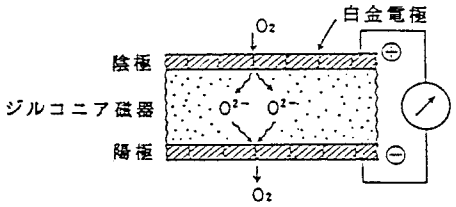
R: 気体定数

T: 絶対温度

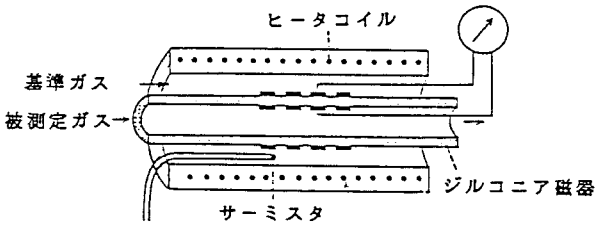
F: ファラデー定数

y: ジルコニア素子の測定電極側のO_2濃度(%)

a: ジルコニア素子の基準電極側のO_2濃度(%)(通常は大気中における酸素濃度21%)



(a)ジルコニア素子による酸素濃度測定原理



(b)ジルコニア酸素濃度計の構造

図2-4. 酸素濃淡電池法による酸素測定法(93)

この酸素電極は、700℃以上の一定温度に加熱しなければならないので、携帯型には向かないが、直接被測定ガス中に計測部分を入れることができるため、工業用の燃焼排気ガス中の酸素濃度の測定などによく利用される。この特徴は、酸素に対するレスポンスが非常に早く数十msec程度[95]のため、呼吸気の酸素の

計測に応用された[96]。精度はScholander法と比較した場合、２者のデータの差は 0.008±0.015 vol%で[97]、ほとんど差はなくしかも連続計測可能である。しかし加熱部分があるため、可燃性ガスの存在下では使用できないのが欠点である。

２－１－５．質量分析法

質量分析法は試料物質をイオン化し、その質量ｍと電荷ｅとの比ｍ／ｅにより磁場中での動きが異なることを利用して、各イオンの分離と相対的強度、つまり量を測定する機器分析法である。装置は真空に保たれた半円形の容器と、これに直角に働く磁場から構成される。容器の片側には試料ガスをイオン化するイオン化室があり、ここでイオン化されたガスは電圧により加速される。これをスリットから磁場中に放出すると、イオン質量の違いによって決る遠心力と釣り合い、重いイオンは大きな曲率半径を描き、ｍ／ｅに従い特定の場所に到達する。イオン検出器でその検出された位置と強度を記録し定量化する。この方法は現在のところ、複合ガス中の各成分を連続的に定量分析できる唯一の装置である[98]が、分析されるサンプルはすべてガス化する必要がある。また、サンプルガスが導入されてから、出力が現れるまでの遅れ時間は、主にガスの導入チューブの長さに比例するため、これを短縮する必要がある[99]。Hunterら[100]の装置は0.2秒のむだ時間と、0.1秒のレスポンス時間を持ち、N_2、O_2、CO_2を同時に分析できることから、呼吸ガス分析に使用された[101]。これを利用した血液ガス分圧のin vivo連続計測の試みは、Woldringら[102]により試みられ、以来、カテーテル先にガス拡散膜をコーティングし、血液凝固を減らす工夫[103]がされた。また、経皮測定用の質量分析装置も開発された[33,104,105]。しかし、装置が比較的大型で価格が高いのが欠点である。

2－1－6．分光分析法

これは酸素を直接測定するのではなく、ヘモグロビン(Hb)結合酸素と、遊離ヘモグロビンの吸収スペクトルの差から、血液の酸素飽和度を測定し、酸素解離曲線に基づいて酸素分圧を求める方法である[106-108]。これを利用したEar Oxymetryは古くから開発されているが、いまだ広く臨床機器としては受け入れられていない[61]。しかし、Saundersら[109]は市販の3種の製品の比較検討を行ない、有用性を示した。また、他の酸素分圧測定法と組み合せると血液の酸素解離曲線を簡単に求めることができる[110]。この原理を反射光に利用するオプティカルファイバー法[111]は、カテーテルを利用した測定法に比べ安全と考えられるので、新生児の臍帯動脈血の酸素飽和度の測定に利用された[112]。

いずれもヘモグロビンの酸素飽和度を測定することから、酸素飽和度の高い動脈血の酸素分圧を測定することは、血液の酸素解離曲線が温度、pHなどにより大きく変化するため困難である。

2－1－7．まとめ

以上に示したように現在、血液ガス分析をはじめとする観血的な酸素分圧の測定法は、Clark電極による方法が主流を占めるに至った。ところで、無侵襲、非観血的に生体内の酸素分圧を測定するには、皮膚表面を利用する方法が考えられる。その1つは酸素を直接測定するのではなく、ヘモグロビンの吸収スペクトルから酸素解離曲線を利用して酸素分圧を測定する方法である。しかし、これは前述のごとく、酸素飽和度の高い動脈血酸素分圧の測定には適当ではない。他の方法としては、質量分析計により酸素や二酸化炭素を同時に計測する方法がある。これは同時に多種類のガス分圧を知ることがで

きる反面、装置が複雑で測定部位から装置までのガスの導入による時間遅れなどの問題がある。これらに対して、Clark電極により計測する方法は、電極部分を小型・軽量化可能なため、測定部位に直接これを装着して計測可能である。また、測定回路は比較的簡単で装置は小型にできる。そのため、Clark電極による経皮酸素測定法は、新生児・未熟児における非観血的な連続測定に最も合致するものと考えられる。

２－２．生体内酸素

２－２－１．はじめに

生体内の各レベルの酸素分圧は図２－５に示される値となる。肺胞内での酸素分圧は、生体外部環境とのガス交換に関与しない生理学的死腔が存在するため、約100mmHgと低下する。肺胞での血液とのガス交換は物理的な拡散により行なわれ、その結果、血液中のヘモグロビンは、酸素と化学的に結合してHbO_2となり、鮮紅色を呈して動脈血となる。動脈血は身体各部の器官に血管を通して分配され、酸素は毛細血管で組織にやはり拡散により供給される。各組織において酸素は、その構成要素である細胞内のミトコンドリアにより消費される。この節では大気中から呼吸器系に取り込まれた酸素が、循環系により組織まで輸送される過程を概観し、胎児から新生児への移行が、酸素輸送系にどのように影響を及ぼすかを明らかにして、臨床における経皮酸素計測の有用性を明確にする。さらに、経皮酸素電極による酸素の測定に影響を及ぼす生理的な要因、特に皮膚組織・毛細血管系の熱に対する反応、および酸素についての性質に関して検討する。

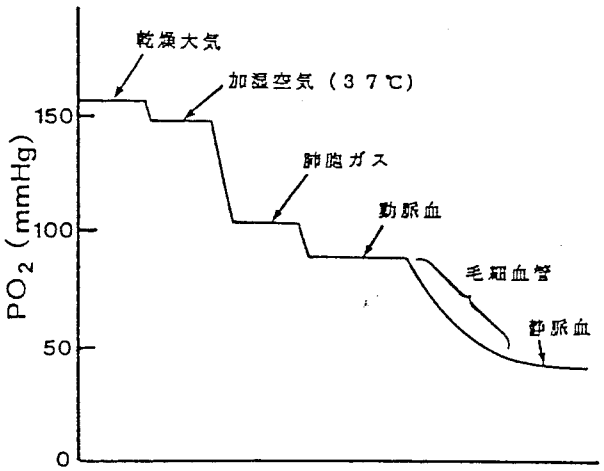


図２－５．体内における各部の酸素分圧(113)

２－２－２．酸素の摂取と輸送

肺から血液中に取り込まれた酸素は、心臓のポンプ作用により各器官に分布する毛細血管を通して組織に移行する。したがって、各組織への酸素の供給量を決定する要素は、肺での外部環境から血液への酸素の取り込み（外呼吸）、血液の酸素運搬能力、心臓による血液の循環能力、そして組織での酸素消費（内呼吸）である。

安静時には健康成人は毎分15回程度の呼吸運動を行ない、１回の呼吸で約500 ml、毎分６～８ｌの空気を換気する。吸入された空気（窒素ガス分圧564mmHg、酸素分圧149mmHg、飽和水蒸気分圧47mmHg、二酸化炭素分圧0.3mmHg）は、肺胞で毛細血管内の静脈血（酸素分圧40mmHg、二酸化炭素分圧46mmHg）とのガス交換を、拡散により行なう。この外呼吸で毎分約250mlの酸素が血液中に入り、200mlの二酸化炭素が外部環境に排出される[114]。

肺胞から血液中に拡散した酸素は、一部は物理的に溶解した形で、そして大部分はヘモグロビンに結合して各組織に運搬される。前者を遊離酸素、後者を結合酸素と呼ぶ。血液に溶解する遊離酸素の量はヘンリーの法則に従い、酸素分圧に比例し、温度に反比例する。２－１－１節で述べたように、酸素は水と同様、血液にも溶けにくく、37℃の全血では0.0236mlO_2／ml･気圧（０℃、１気圧換算値）、40℃で2.23×10^{-2}mlO_2／ml･気圧となる[115]。したがって、動脈血の遊離酸素量は、体温37℃、動脈血酸素分圧95 mmHgとすると、0.295 vol％／mlとなり、血液100ml中には0.295mlの酸素しか溶解しない。もし、血液中の酸素が遊離酸素だけであれば、安静時の成人の酸素消費量は約250ml／分なので、毎分約83ｌの心拍出量が必要になるが、実際の心拍出量は毎分約６ｌにすぎない。これを補償するのがヘモグロビンによる結合酸素である。

ヘモグロビンは１グラムにつき1.34mlの酸素と結合できる。血液

中のヘモグロビン含有量は健康成人男子で約15.5g／100mlで、ヘモグロビンが100％酸素と結合すると、血液は21.1vol％／100mlの酸素含有量となり、これを血液の酸素容量（Oxygen Capacity）と呼ぶ。そして、血液中の（結合酸素量／酸素容量）×100は、酸素飽和度（Oxygen Saturation：SO_2(％)）と呼ばれる。したがって、血液全体の酸素溶解度をα（mlO_2／mmHg・ml）、酸素分圧をp（mmHg）、酸素飽和度をS（％）とすると

$$\alpha \cdot p \cdot 100 = 0.0236 \times \frac{p}{760} \times 100 + S \times 21.1 \times \frac{1}{100}$$

が成立する。これを簡単化して

$$\alpha = 0.0031 \times \frac{1}{100} + \frac{0.211}{100} \times \frac{S}{p}$$

となる。この式で右辺第１項の遊離酸素に関する項は、式で示されるように大気圧程度の酸素分圧では、無視できるほど小さくなる。したがって、通常の酸素分圧のもとでは、

$$\alpha = \frac{0.211}{100} \times \frac{S}{p} \qquad (2\text{-}2)$$

となり、血液の酸素運搬能力を示す酸素溶解度は、酸素飽和度と酸素分圧で決定される。

ヘモグロビンは肺胞で酸素と結合すると、鮮紅色を呈し、いわゆる動脈血として図２－５に示すように約95mmHgの酸素分圧を持つ。そして組織の毛細血管で、ヘモグロビンは酸素を解離し、これを拡散により組織に与え、暗赤色となり、酸素分圧約40mmHgの静脈血になる。酸素飽和度の正常値は動脈血で97～98％、静脈血で75％でそ

の差約25％が、血液から組織へ放出される酸素量となる。成人における酸素飽和度（SO_2）と、酸素分圧（PO_2）の関係を表す酸素解離曲線を図２－６に示す。図から明らかなようにこれはＳ字カーブを描き血液のｐＨや温度により変化する。たとえば、ｐＨ7.4、温度36.9℃の場合、動脈血酸素分圧（PaO_2）が95mmHgの時、SO_2は97.4％である。そして静脈血酸素分圧（PvO_2）が40mmHgで、SO_2は75％となる。組織からのCO_2の生成が多く、血液のｐＨが7.4より小さく血液が酸性に傾くと、解離曲線は右にシフトし、酸素の解離を促進する方向に働く。また、血液温度が上昇しても同様の効果が生じる。

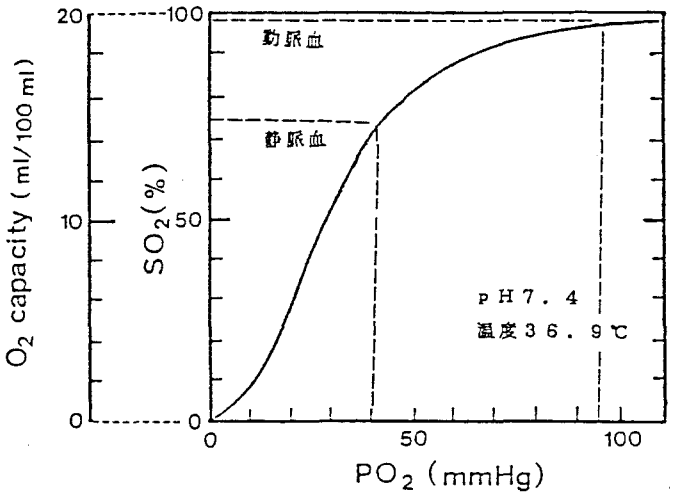


図２－６．ヘモグロビンの酸素解離曲線(116)

一方、胎児ヘモグロビンの酸素解離曲線は、図２－７に示すようにＳ字カーブが成人の場合に比較して急峻になる。これは胎児が低酸素環境の子宮内で生存するため、ガス交換効率を高め、酸素の母体側からの供給を受けやすくするのに役だつ。成人の場合、肺

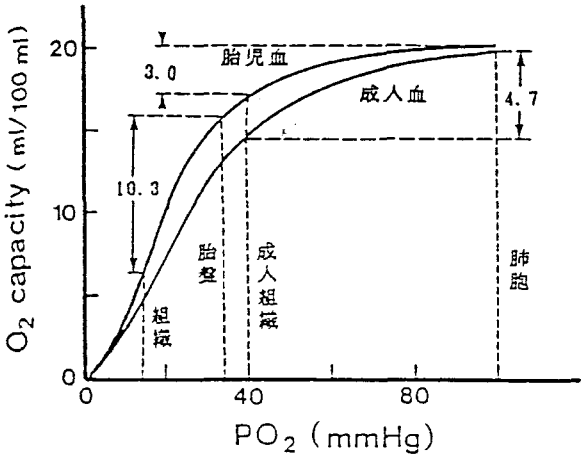


図２－７．胎児血と成人血の酸素解離曲線(117)

胞で100mmHg、組織で40mmHgの酸素分圧とすると、組織は4.7vol%の酸素の供給を受ける。一方、胎児の場合には臍動脈酸素分圧が約30mmHg、臍静脈酸素分圧が約15mmHgで、10.3vol%の酸素の供給を受ける。したがって、成人血ヘモグロビンに比較すると、胎児血ヘモグロビンは非常に効率よく酸素を運搬可能で、血流量が少なくても十分な酸素が胎児側に供給される。ところが胎児から新生児への段階で、胎児ヘモグロビンから成体ヘモグロビンへの変換が順調にいかない場合には、成人と同様の酸素環境におかれ、しかも胎児ヘモグロビンのため、解離曲線のS字カーブが左にシフトした状態になるため、3.0vol%しか血液は酸素を運搬できない。このことから、特に未熟な状態で出生した児については、酸素のコントロールが重要な課題になると考えられる。

循環系は肺で取り込んだ酸素や消化管で吸収された物質を、心臓のポンプ作用により、血液を媒体として組織に運ぶだけでなく、組織で発生した炭酸ガスや代謝産物を肺や腎臓に送り、ホルモンを身体全体に運搬する。ところが、胎児の循環は母体とのガス交換を胎盤で行なうこと

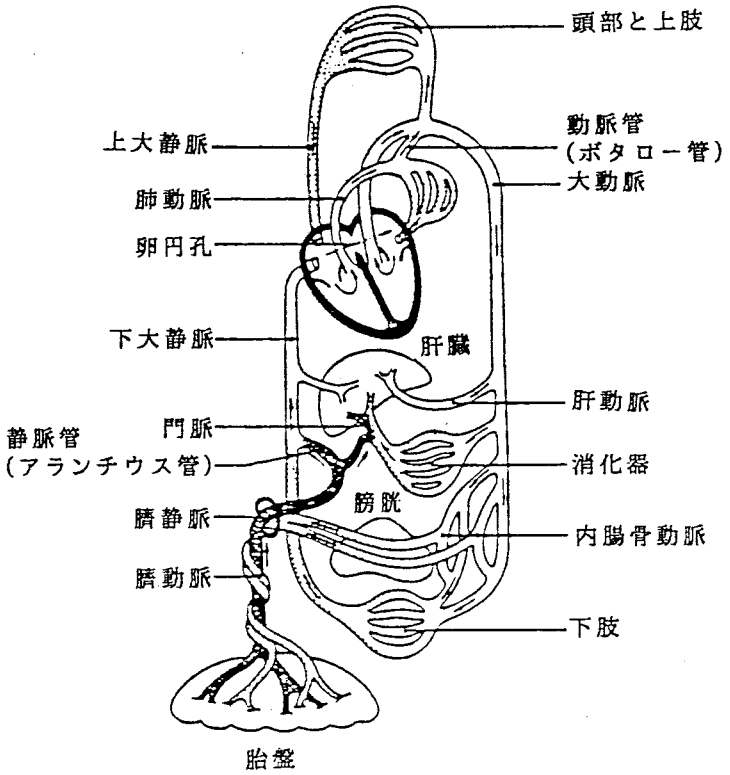


図2－8．胎児の血液循環系

から、成人の循環系と大きく異なる。図２－８に胎児循環系の模式図を示した。主な相違は胎児は肺を使う必要がなく、胎盤を通してガス交換を行なうことで、そのために動脈管および卵円孔とよばれるシャントを持つことである[118]。血液は胎盤でガス交換され、酸素に富む動脈血は臍静脈を通り胎児に戻る。この動脈血の大部分は静脈管から下大静脈に行き、下半身からの静脈血と混合して右心房に入る。そして卵円孔、左心房、左心室を通過して大動脈に入り全身に供給される。胎児は肺を使った呼吸は行なわないので、右心房から右心室、肺動脈へ流れる血液は少なく、また、肺動脈には大動脈と結ばれた、動脈管と呼ばれるバイパスがあり、肺動脈に入った血液は肺を経由せずに大動脈に送られる。全身を循環した血液は２本の臍動脈を通り胎盤に送られる。

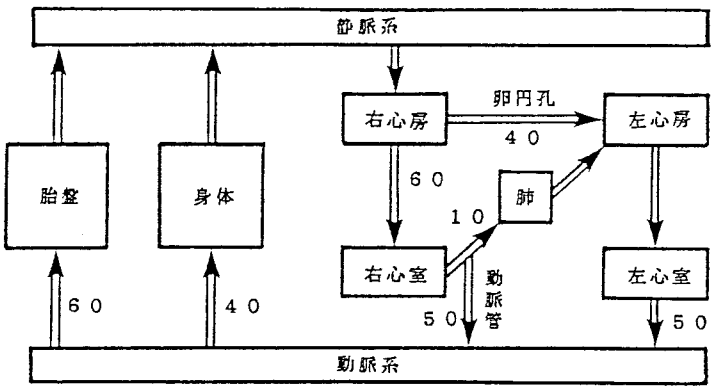


図２－９．胎児循環系における各部の血流量の相対値（単位：％）(119)

胎児の各部の血流量の百分率を図２－９に、各部の酸素分圧、酸素飽和度、CO_2分圧を表２－１に示す。胎児は出生直後の第１呼吸とともに、肺毛細血管が外気の肺への吸入により酸素化され、また肺小動脈が拡張し、血管抵抗が低下して、動脈管をバイ

表２－１．胎児における各部の血液ガス分圧(120)

	PO_2(mmHg)	O_2飽和度(%)	PCO_2(mmHg)
臍静脈	２８～３０	７５～８０	３７～３８
左心室	２３～２６	６５	３９～４２
右心室	１７～２０	５５	
下行大動脈	１９～２３	６０	４２～４５
下大静脈		７０	
上大静脈		４０	

パスしていた血流は肺動脈へ流入する。一方、動脈管は動脈血酸素分圧の上昇に伴い収縮し閉鎖される。このような肺血流量の増加により、左心房に還流する血液量も増加し、さらに臍動脈の閉鎖による下大静脈圧の低下も加わり、左心房の内圧が右心房のそれより高くなり、卵円孔の閉鎖が起こる。このようにして、成人と同様の体循環が成立する。

正常新生児の動脈血酸素分圧の出生直後からの時間的変化は、臍動脈血が15.9mmHg、臍静脈血が27.4mmHgなのが、出生後10分で動脈血酸素分圧は49.6mmHg、1時間後で63.3mmHg、5時間後で73.7mmHgとなり、出生直後に急激に上昇する[121]。また、未熟児の場合は、成熟児より低い値を示し、児の成熟とともに正常になると推測される[122]。したがって、未熟な状態で外部環境に放出される、すなわち未熟児として出生した時、肺胞および組織酸素分圧は成人と同様になると仮定すると、図2－7から3vol%の酸素しか組織に供給されず、しかも循環系においては卵円孔と動脈管により、肺をバイパスする血流径路のため、血液の十分な動脈化は行なわれにくい。このことは未熟児の酸素管理では、外部環境の酸素濃度を上昇させ、酸素の供給量を増やす必要性を示している。

2－2－3．新生児期における酸素計測

新生児の過酸素（hyperoxia）は、第I章でのべたように未熟児網膜症の原因となることが明らかにされた。そのため、酸素の使用が必要以上に制限され、新生児の低酸素症をまねいたが、経皮酸素モニタを使用することで、これを減少させ得ることが示された[123]。新生児は100%酸素を数呼吸させるだけで、PaO_2はただちに上昇する。この処置は臨床上よく利用される[29]ため、PaO_2の上昇を経皮酸素モニタで監視し、過酸素を防ぐ必要がある。また、逆に未熟児

で生まれた児は、突発的な呼吸停止をたびたび起こし、その発生率は未熟児の20～25%にも達する[124]。これは無呼吸発作とよばれ、脳障害の原因となるだけでなく、乳児の突然死症候群（sudden infant death syndrome）の原因の１つと考えられる、呼吸中枢の異常を反映すると考えられている[125]。このモニタ装置として、これまでは心電図とＩＰＧ（Impedance Pneumo Graph）による新生児監視装置が使用されてきた。ＩＰＧは新生児の呼吸モニタとしてよく使用される方法で、20～100kHz、１mA以下の高周波を胸壁上に貼付した一対の電極から生体に印加し、呼吸に伴い発生する電気的インピーダンスの変化から、呼吸をモニタするものである。ところがこのＩＰＧは、無呼吸発作に起因する低酸素症の50%しか検出できない[126]。一方、経皮酸素モニタでは、末梢組織における酸素状態をモニタできるため、効果的に呼吸、循環状態の悪化をキャッチできる。そのため、経皮酸素モニタは児にとって、酸素状態の『望ましくない時間』を減少させる[43]ことが可能になった。さらに経皮酸素モニタを使用することにより、睡眠、体動、泣鳴[127]など児の状態の変化や、気管吸引[128,129]、採血[130]、交換輸血[131]、授乳[132,133]などの児に対する処置も、低酸素症（hypoxemia）の原因となることがわかった。Longら[128]は低酸素症の75%が医原性のものであると報告しているが、経皮酸素モニタを使用することにより、児の酸素状態は処置者に数値的なフィードバックがかかる。そのため、医療スタッフは状態の悪い児の取り扱いに注意することで、低酸素状態を防止できることが明らかになった[29]。

新生児の循環系の異常では、２つのtcＰO_2電極を上胸部と下腹部に装着することにより、10 mmHg 以上の測定値の差が見い出された[134,135]。これは動脈管の開存（Patent Ductus Arterious：ＰＤＡ）により、静脈血と動脈血の混合が起こる前後の部位のtcＰO_2を測定

したことによると考えられる。ＰＤＡは在胎週数が短いほど多く、30週未満で77％に見られるとの報告がある[136]。また、経皮酸素モニタにより、1500ｇ未満の低出生体重児で生後１週間以内では、20％に動脈管の間歇的な開閉が見られることがわかった[29]。この２カ所でのtcＰO_2のモニタは、先天的な心疾患の診断でも有用であることが報告されている[135]。

以上のように児の酸素状態の変化ならびに出生直後からの循環系の変化が、経皮酸素電極による経皮酸素分圧の測定により明らかになり、新生児・未熟児に対する経皮酸素分圧の測定の有用性が明白になった。

２－２－４．皮膚の構造と酸素透過性

経皮酸素電極が装着される皮膚は、身体全体を包み外部環境から内部を保護する働きを持つ。この模式図を図２－１０に示す。皮膚は表皮、真皮および皮下組織の３層から成り、表皮の厚さは部分により異なるが0.1～0.3mm、真皮がその下に厚さ0.3～2.4mmにわたり存在する。そして、皮下組織は最深層で皮膚を筋膜その他の深部と結びつけ、多量の脂肪組織（皮下脂肪）を有し、栄養分の貯蔵と体温の放散を防ぐ。

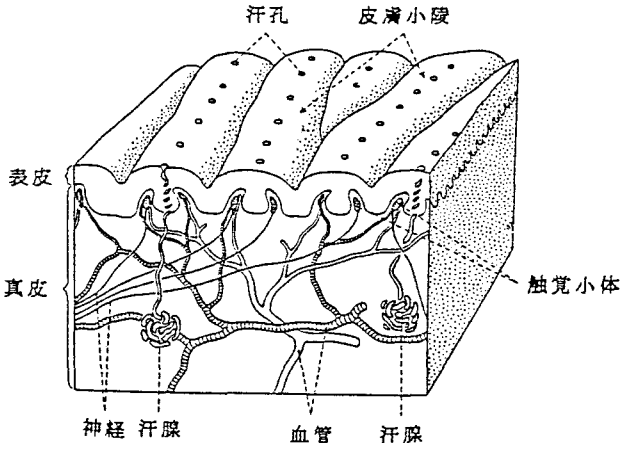


図２－１０．皮膚の構造(137)

表皮の最下層は酸素を消費して分裂、増殖する基底細胞で、その上には有棘細胞、顆粒細胞そして、角化して死滅した細胞が角質層

を形成し、最上部から脱落する。真皮と皮下組織には汗腺、脂腺、毛嚢などの皮膚附属器官、血管、リンパ管、神経、平滑筋が存在する。新生児では表皮の角質層が十分に発達しておらず、保護膜としての機能は完全ではない。そして顆粒細胞は未分化状態で、そのために皮膚が白色色調でなく、ピンク色調と透明感を持つ。そして真皮では結合組織繊維間の間隙が多い[138]。また、皮膚の水分含有量は約82％で、成人の約69％に比較すると水分に富む[139]。

成人の皮膚毛細血管網は図２－１１に示されるように、大きく４層に分けられる。表層から順に乳頭層の毛細血管網、乳頭下層の細動静脈網、真皮中層の細動静脈網、および真皮深層の小動静脈網である。皮膚の血色は、主に乳頭下層の血管網の充実度に関係する。この層は真皮中層の静脈層とともに、血液貯留の役割を果す。これらの血管には、多数の動静脈吻合（ＡＶＡ）が認められ、皮膚の血流の変化に大きく影響を与える。この血管の層状構造は児の成熟とともに完成する。はじめは血管の走行方向は一定せず不規則なのが、血管の新生などにより皮膚表面に垂直に立ち上がり乳頭体内へ入る乳頭層血管網、そしてその下の皮膚表面に水平な血管網が構築される[141]。

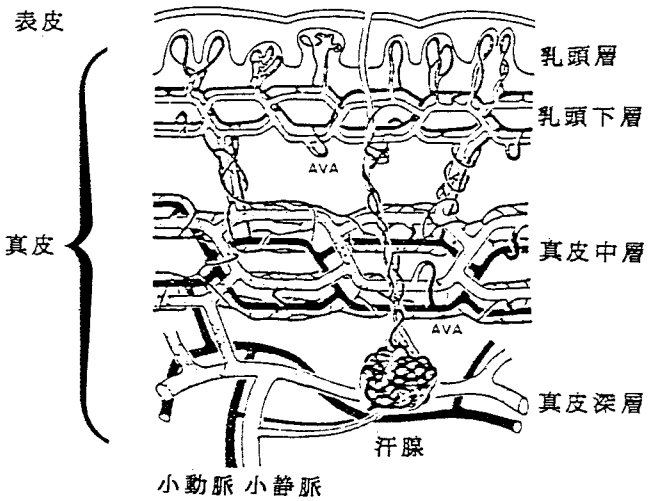


図２－１１．皮膚毛細血管の構成(140)

この皮膚毛細血管網は、ニコチン酸（Finalgon）[40]や、局所加温

[42]により拡張する。その結果、皮膚毛細血管血流量は皮膚の酸素要求量以上に達するため、毛細血管内の血液は『動脈化』、すなわち毛細血管内の血液の酸素分圧は、体幹部の動脈血のそれに近ずく。したがって、動脈化された毛細血管近傍の皮膚組織の酸素分圧は、真皮や表皮の角質層下層での酸素消費、そして角質層の拡散抵抗を経て皮膚表面の経皮酸素電極に到達する。また、局所加温では血液のヘモグロビンの酸素解離曲線が、通常の体温の場合に比較して右側にシフトする。これはHbO_2からの酸素の解離をいっそう促進させるため、加温部の動脈血酸素分圧は上昇し、皮膚組織の酸素分圧もこれに伴い上昇する。

皮膚はさまざまな物質の外界からのバリアーとして働く。ところがBaumbergerとGoodfriend[37]は、温水中で皮膚から酸素が拡散することを報告した。しかし、通常の状態では表皮の角質層がバリアーとして働くことが、角質層の除去実験で明らかにされた[142]。この皮膚の酸素透過性の定量的な検討は、質量分析法を利用して行なわれた[143]。これは皮膚上に酸素透過性の膜を介して、ガス採集装置を装着し、そこから吸引したガスを質量分析計で分析する方法で、酸素透過性の異なる膜を通過するガスの量から、皮膚の酸素拡散抵抗を測定するものである。経皮酸素電極で使用される43℃近辺での酸素拡散抵抗は、健康成人で14.6×10^7～29.2×10^7 mmHg・sec・cm^2／mlと報告されている[144]。

非加熱酸素電極による皮膚表面の酸素分圧は、児の成熟度に比例して低下する。1500g以下の未熟児では、平均$tcPO_2$は27.2mmHg、1500～2500gでは14.3mmHg、2500g以上で2.9mmHgとなる。また酸素吸入による血液の酸素分圧の上昇でも、未熟児ほど$tcPO_2$の上昇が大きく、2500g以上だとほとんど測定できない[145]。このことは前述の角質層が、児の成熟に比例して酸素拡散抵抗が増大するためと

考えられる[146]。そのため成人では経皮酸素分圧測定値と、動脈血酸素分圧との間の解離が大きくなると考えられる。

第 III 章　経皮酸素電極の特性とそのモデル化

3－1．はじめに

動脈血酸素分圧の経皮測定では、皮膚組織の加温による毛細血管の動脈化と、酸素電極による酸素分圧－電流変換という２つの要素が必要である。これを図３－１に模式的に示した。皮膚表面に装着された金属製のディスクに内蔵されたサーミスタ・ヒータ系により、皮膚を41℃から44℃に加温すると、皮膚組織毛細血管は拡張し、動脈血が皮膚表面近傍にまで循環する。そのため、皮膚組織毛細血管内の酸素分圧は動脈血のそれに近ずく。その結果、毛細血管内の酸素は皮膚組織に拡散し、さらに皮膚を通して、経皮酸素電極の電極膜を経て電極の陰極に到達する。そこで酸素は２－１－３節で述べたように、電極電解電流として検出される。この章では酸素電極と皮膚加温装置が一体となった経皮酸素電極について、その構造と測定系について述べ、この性能を左右すると考えられる、電極膜と陰極断面積の違いが測定値に及ぼす影響を定量的に測定する。そしてその結果をふまえ、$tcPO_2$電極の電気的等価回路モデルを構成し、$tcPO_2$電極の性能をパラメータ化して、経皮酸素測定のための最適な電極構成を求めようと試みた。

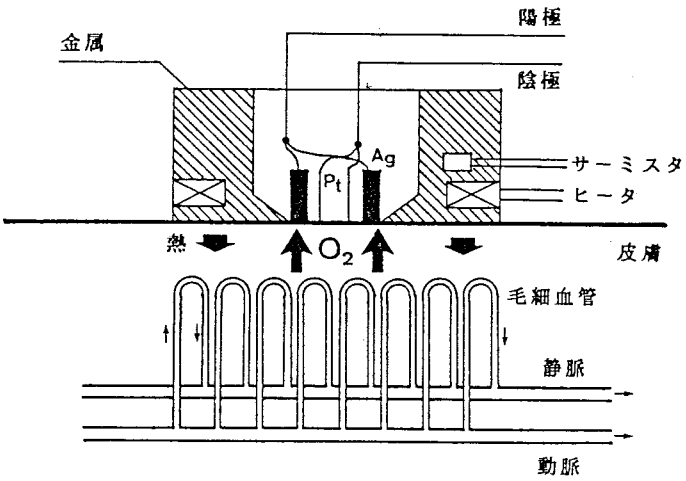


図３－１．経皮酸素電極（$tcPO_2$電極）による経皮酸素分圧（$tcPO_2$）測定の概念図

３－２．経皮酸素電極の構造と測定系

３－２－１．経皮酸素電極の構造

現在、実用に供されているtcＰＯ₂電極は、図３－２に構造の概略を示すように３種類に分けられる。構造上の違いで著しいのは加熱部の形状、陰極の形状と断面積、そして電極膜の種類と厚さである。Huchら[42]の電極（図３－２のａ）は陽極を加熱部とし、陰極はガラス内の１辺0.8mmの正三角形の頂点に埋め込まれた３本の直径15μｍの白金で、電極膜には12μｍのテフロン(Polytetrafluoroethylene)膜を用いる。このタイプのtcＰＯ₂電極はHellige社、Radiometer社などから市販されている。Eberhardら[45]のもの（図３－２のｂ）は、陰極に３mmφの金電極を使用し、電極膜は酸素透過性の悪いマイラ（Polyoxyethyleneoxyterephthaloyl）膜を使用して、皮膚の加温は金電極を利用する。これはRoche社から市販されている。萩原ら[51]の電極（図３－２のｃ）は薄い白金円筒(厚さ20μｍ、直径１mm）を陰極に使用し、電極膜には20μｍポリプロピレン（Poly-propylene）膜を使用する。皮膚の加温は、電極とは別に金属製のヒータユニットがあり、tcＰＯ₂電極部を保持、固定して皮膚を加温する。これは住友電工から市販

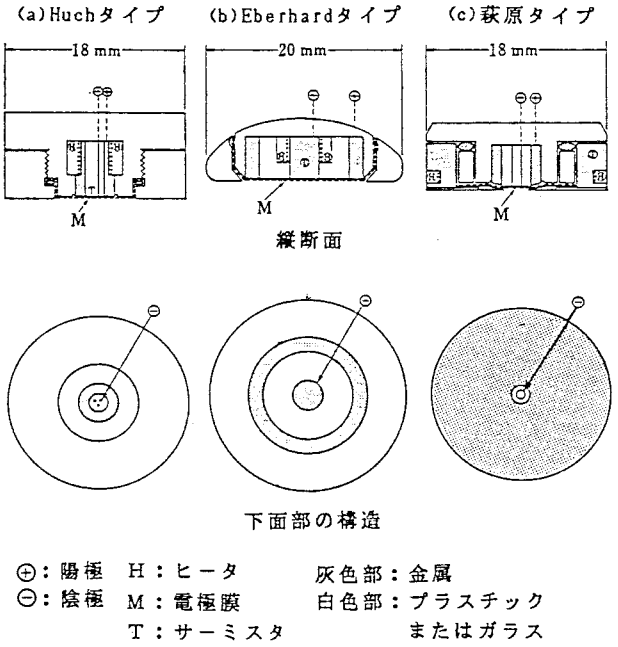


図３－２．３種類の経皮酸素電極の構造の概略(147)

されている。今回、実験に使用した電極は萩原らによるものである。

皮膚表面に装着し、皮膚組織から拡散してくる酸素を測定する、tcPO_2電極の詳細な構造を図３－３に示す。先に述べたように、これは２つの部分から構成される。一つは膜を介して酸素分圧を測定するClark型酸素電極部と、もう一つは皮膚を一定温度に加温し、毛細血管を動脈化するヒータ、および温度検出のためのサーミスタを内蔵するヒータユニットである。測定電極（陰極）は、ガラスに封入されたリング状の白金電極（20μm厚、径１mmφ）で、ガラス平面上に断面が露出する。そして、その外側を銀陽極がリング状に取り囲み、ガラス平面よりやや後退する構造で、電極全体はポリエチレンによりモールディングされる。

電極膜はさまざまなタイプの膜を使用できるよう、また、膜の交換を容易にするためカートリッジ式である。電解液は電極が露出するガラス平面上に滴下して、電極膜カートリッジを装着して保持する。電極膜は皮膚に接触するため、外圧からの影響を受けにくくする必要があり、カートリッジとともにヒータユニットで固定される。

ヒータユニットには

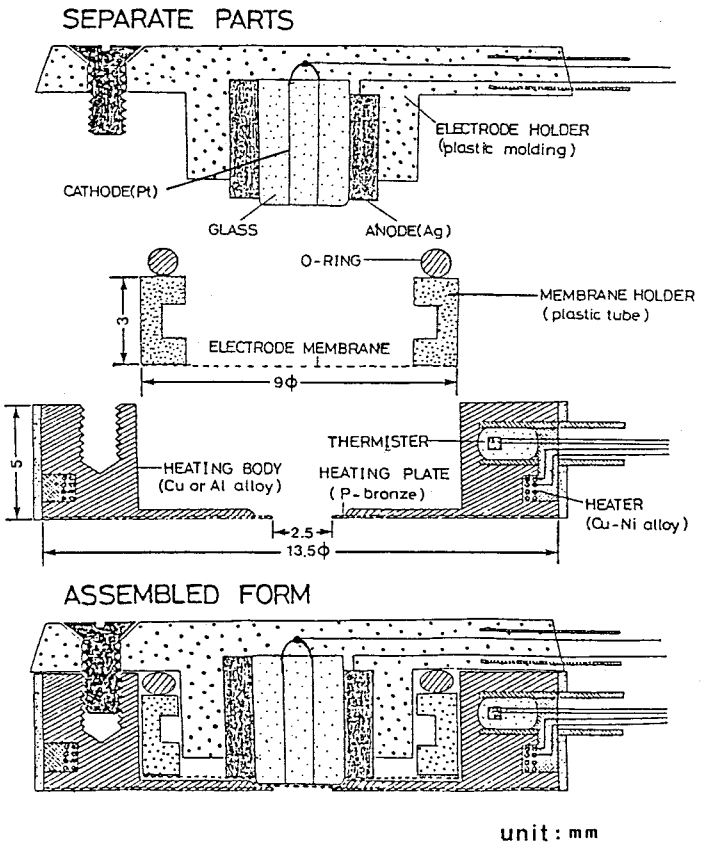


図３－３．萩原タイプの経皮酸素電極の構造(51)

ヒータとサーミスタが内蔵され、動脈化のために使用されるとともに、電極のホールダとしての働きがある。加温温度は43～44℃が比較的よく使用され、この温度を維持するのに必要なヒータ発熱量は約300mW程度である。

電解液は電極反応を行なわせる上で必要な H_2O、H^+、OH^-、Cl^-イオンを含むKCl、H_2Oが基本組成で、その他pH調整のためのバッファなどを加える。本実験ではAgCl飽和KCl、リン酸バッファ、ポリプロピレングリコール水溶液を使用した。

3－2－2．経皮酸素分圧測定系

$tcPO_2$電極は通常、新生児では装着面積の関係から主に胸部に、成人では四肢を含め体毛の少ない部位に、皮膚表面を清浄にした後に装着される。皮膚への装着方法は両面粘着テープによる。その時、コンタクト液と呼ばれる液体を使用して、電極面と皮膚表面との間の空間の空気を排除し、電極の過渡応答特性をよくする。そのためコンタクト液には多くの条件が必要とされる。まず、成熟途上にある新生児の皮膚に適用することが多いため、皮膚に刺激とならないものが必要である。さらに、気泡が入るのを防ぐため、皮膚および電極膜によく親和することが必要である。そして、電極膜の透過性や膜張力の変化は電極の性能に大きな変化を与えるため、電極膜の性質に変化を与えないことが必要である。また、過渡応答特性を良好に保つためには、コンタクト液の酸素に対する容量が小さいことが必要である。今回の実験ではこれらの条件をほぼ満足するポリエチレングリコール水希釈液を用いた。

皮膚表面から拡散した酸素はコンタクト液を拡散し、さらに電極膜と電解液中を拡散して陰極に到達する。ここで2-1-3-1節で述べた電極反応が起こり、酸素分圧に比例した電解電流が流れる。これを

記録するための測定回路を図３－４に示す。

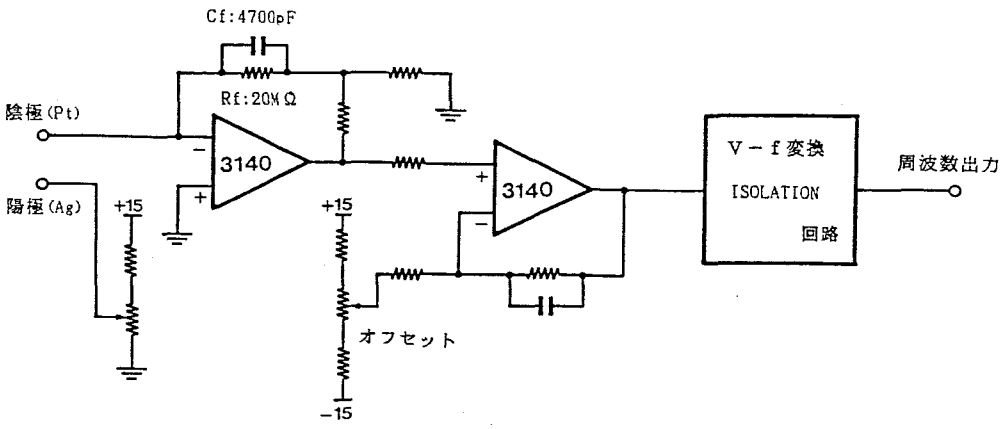


図３－４．経皮酸素電極の測定回路

流れる電解電流は、10^{-12}アンペアから10^{-9}アンペア程度の小さな電流で、これを高入力インピーダンス演算増幅器を電流・電圧変換素子に使用して、電圧に変換し増幅した。陰極に加える－0.60Vのバイアス電位は陽極側に正電圧を加えることにより与えた。電流電圧変換素子の出力電圧は

$$V\,(mV) = i\,(nA) \times Rf\,(M\Omega)$$

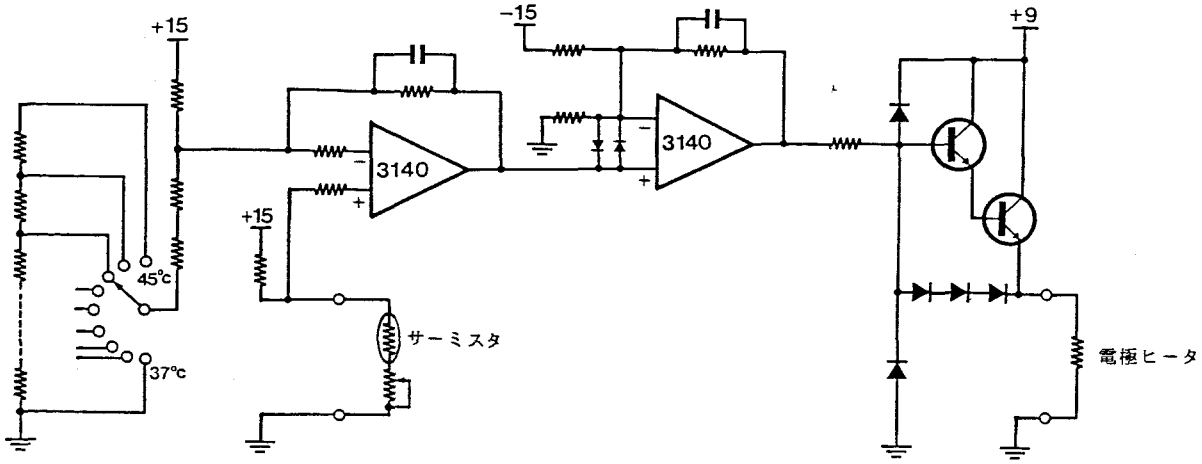


図３－５．経皮酸素電極用皮膚加温回路

で与えられる。ただしｉは電解電流で、実験ではＲｆは20MΩの抵抗を使用した。

皮膚の加温は、温度によるサーミスタの抵抗変化を基準抵抗と比較・増幅して、ヒータユニットに組み込まれたヒータの電圧をコントロールする比例制御方式により恒温化した。図３－５に示されたように、ヒータユニットはサーミスタと抵抗による温度検出ブリッジ、誤差増幅、ヒータ駆動の３部分から成り、ヒータの最大発熱量は1.5W、温度精度は設定温度に対し±0.1℃であった。ヒータ発熱量は予備的な実験の結果、ヒータにかかる電圧とヒータ抵抗から計算できた。

生体への適用にあたり安全対策上、電源部はDC-DCコンバータにより、また、データ出力系は電圧から周波数に変換してフォトカプラにより交流100Ｖ系との電気的絶縁性を確保した。

３－２－３．電流－酸素分圧の較正

以上の回路により実際の測定が行なわれたが、この測定系で計測できるのは電解電流値であり、これは相対的な酸素分圧を表わす。したがって、酸素分圧の絶対値の測定には、既知の酸素分圧を持つ気体または液体による較正が必要となる。ところが、tcＰO_2電極を皮膚に装着した状態では、両面粘着テープにより外気と遮断されているため、較正用のガスの導入が困難である。また、この状態でのtcＰO_2電極の測定条件は、コンタクト液により100％飽和水蒸気分圧と考えられる。これらのことから、tcＰO_2電極の較正は皮膚に装着して測定する以前に行なう必要がある。

そこで較正時には電極を使用時の環境条件に近づけるため、較正容器に電極と同温度に加温された水を満たし、外部からこの較正容器にガスを流し、100％飽和水蒸気分圧にしたガスで較正する wet

calibration法を使用した。これを図３－６に示す。較正に使用したガスは比較的入手しやすい100％窒素ガスと空気を利用する。較正時には較正容器の水温はtcＰＯ$_2$電極と同一温度に設定される。較正容器の上部にセットした電極に窒素ガスと空気を流し、その時の出力電流がそれぞれ酸素分圧０mmHg、145mmHg（ただし電極温度43℃、100％飽和水蒸気分圧の場合）に相当する。また、この較正容器に流す窒素ガスと空気とを、ソレノイドバルブで切り換えることにより、tcＰＯ$_2$電極系の過渡応答を測定できる。図３－７に電極設定温43℃における、窒素ガスと空気での較正時の応答波形の１例を示す。これから窒素ガスから空気、そして空気から窒素ガスへの過渡応答は一次遅れ系とみなせることがわかる。この場合、窒素ガスでの電解電流は、0.1nA以下であり、空気では29nAであった。そこでこれをそれぞれ酸素分圧０mmHgと145mmHgに換算することで、実際の酸素分圧を測定する。

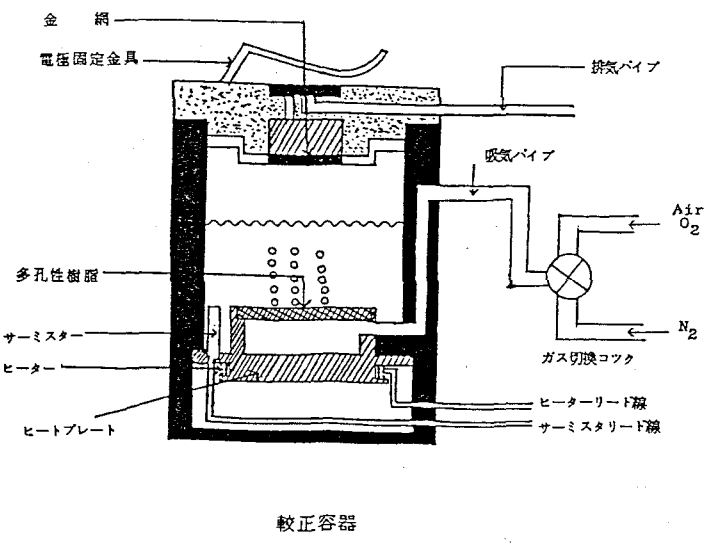


図３－６．経皮酸素電極の較正容器と較正方法

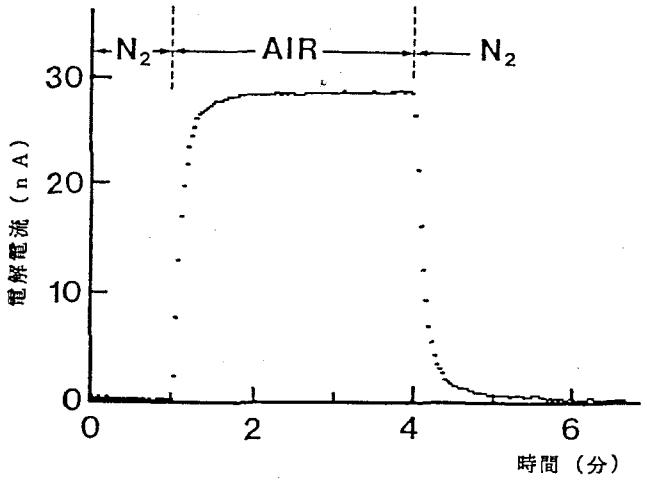


図３－７．経皮酸素電極の較正時の応答波形

３－３．経皮酸素電極の特性

３－３－１．はじめに

tcＰＯ$_2$電極の性能は安定性、ノイズ、酸素に対する感度、直線性、応答速度などにより決る。その中で電極の安定性は電極膜の交換などによる初期ドリフト、電源投入直後のドリフト、長期使用中のドリフトに分けられる。これらのドリフトが存在すると計測データは意味を持たなくなるため、安定性がよいことはtcＰＯ$_2$電極の必要条件である。そして、第Ｉ章で述べたようにtcＰＯ$_2$電極を使用した測定では動脈血酸素分圧との間に差がでる。この差を減少させるためにtcＰＯ$_2$電極の陰極面積を小さくしたり[42]、酸素透過性の低い電極膜を使用する[45]方法がとられる。ノイズは電極の反応面積に大きく関連し、反応面積が大きく電解電流が多い時にはあまり問題にならない。ところが、陰極面積を減少させると電極の電解電流が低下するため、S/N比が低下し、ノイズが問題となる。また、酸素透過性の低い膜を使用すると、tcＰＯ$_2$電極の陰極面積を増大させても電解電流は増加しない。そのため、電極膜の選定と陰極面積の大小は、tcＰＯ$_2$電極の性能を決定すると考えられる。そこで、ここでは陰極の形状と断面積および電極膜の相違が、tcＰＯ$_2$電極の性能に及ぼす影響を定量的に測定する。

３－３－２．実験方法

今回の実験に使用した電極の基本構造は図３－３と同様である。ただし、白金を使用した陰極断面の形状を、市販品と同様にディスク、リング、ニードルの３種類を用意して実験を行なった。図３－８に示されたように、陰極はtcＰＯ$_2$電極の中心部１mmΦの中に配置され、これらの断面積は約１桁ずつ異なる。電極膜は表３－１に示

したように、ＦＥＰ(Polytetrafluoroethylene co-hexafluoropropene) 厚さ25μｍ、ＰＰ(Polopropylene)厚さ20μｍ、ＰＶＤＣ(Polyvinylidene chloride)厚さ12μｍの３種類の膜を使用した。それぞれの膜の透過係数(permeability coefficient)は、Polymer handbook[148]からのデータを43℃に換算した値である。この中でＰＶＤＣは食品包装用のサランラップに使用されるものと同一であり、酸素拡散抵抗はほかの膜に比較すると大きく、ＦＥＰ膜の約1000倍である。

実験は３－２－３節で述べた較正容器にtcＰO_2電極をセットして出力が安定したのちに行なった。そして３－２－２節で述べた測定回路により得られたデータは、主にペンレコーダを利用して記録した。測定条件は特に断らない限り、較正容器の水温、電極温度とも43.5℃に設定した。そして過渡応答を測定する場合には、較正容器に流す窒素ガスと空気とを、ソレノイドバルブで切り換えて測定した。

電極の種類	陰極の形状	陰極断面積(cm²)
ディスク電極	● (1mmφ)	7.85×10^{-3}
リング電極	○ (1mmφ 20μm厚)	6.41×10^{-4}
ニードル電極	∵ (20μmφ×6)	1.88×10^{-5}

図３－８．３種類の経皮酸素電極

表３－１．電極膜の種類と酸素透過性

電極膜	膜厚 (μm)	酸素透過係数 (cm³·cm/cm²/sec/mmHg) Permeability coefficient
Polytetrafluoroethylene co-hexafluoropropene (ＦＥＰ)	２５	5.16×10^{-11}
Polypropylene (ＰＰ)	２０	2.44×10^{-11}
Polyvinylidene chloride (ＰＶＤＣ)	１２	5.74×10^{-14}

3－3－3．実験結果

<3-3-3-1> 電極感度

電極の感度、すなわち酸素分圧1mmHgあたりいくら電解電流が流れるかという問題は、陰極の反応面積および電極膜の酸素透過性に大きく依存する。そのため基準となる気体で較正を行なった後、酸素分圧を決定する必要がある。3種の電極に20μmのポリプロピレン膜を装着した時の電極感度は、ニードル電極で5.52×10^{-2}nA／mmHg、リング電極で5.52×10^{-1}nA／mmHg、ディスク電極で1.38nA／mmHgとなった。

図3－9はニードル、リング、ディスクの3種類の電極に対し、3種類の電極膜（FEP25μm膜、PP 20μm膜、PVDC 12μm膜）を使用した場合、較正時の空気における電解電流値をまとめて示したものである。この中で電解電流が大きなディスク電極では、酸素透過性の小さいPVDC電極膜によって電解電流を大きく低下できることがわかる。

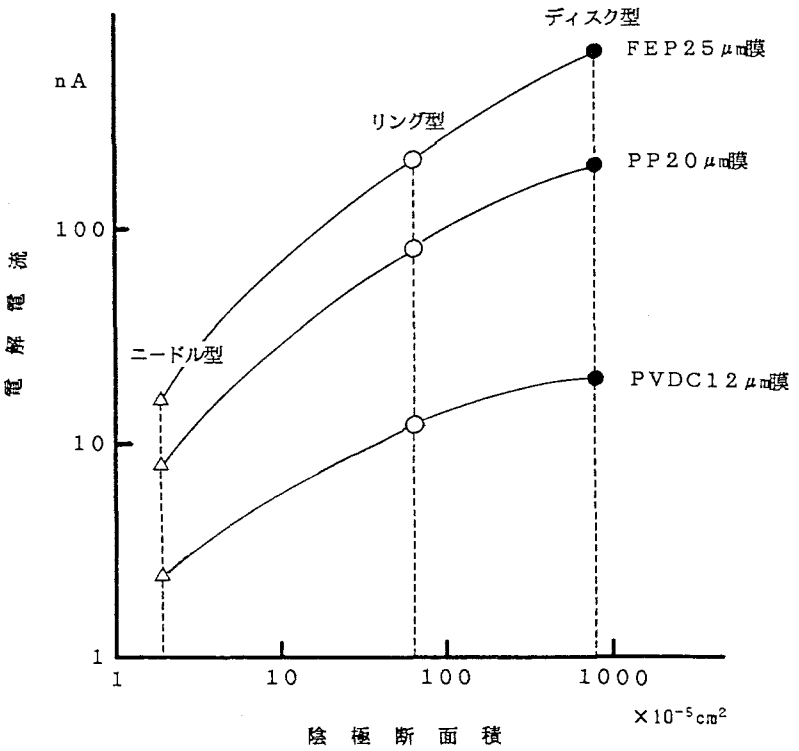


図3－9．陰極断面積と電極膜のちがいによる電解電流の変化

<3-3-3-2>　直線性

２－２－１節で述べたように、生体内酸素分圧は通常の状態では150mmHgを越えることはない。また、100％酸素を吸入させても、大気圧のもとでは酸素分圧は760mmHg以上には上昇しない。したがって、tcＰＯ₂電極は０mmHgから760mmHgの範囲で酸素分圧に対する直線性が保たれる必要がある。tcＰＯ₂電極の酸素に対する直線性を調べるために、酸素分圧の違う５種類のガス、すなわち窒素ガス（酸素０％）、空気（酸素21％）、酸素50％ガス、酸素70％ガス、酸素100％ガスを較正容器に流した時のtcＰＯ₂電極の定常応答を調べた。電極の種類はニードル、リング、ディスクの３種類で、電極膜はＰＰ20μm膜を使用した。各電極は初めに空気で較正を行なった後、各酸素濃度のガスに対する酸素分圧の測定を行なった。

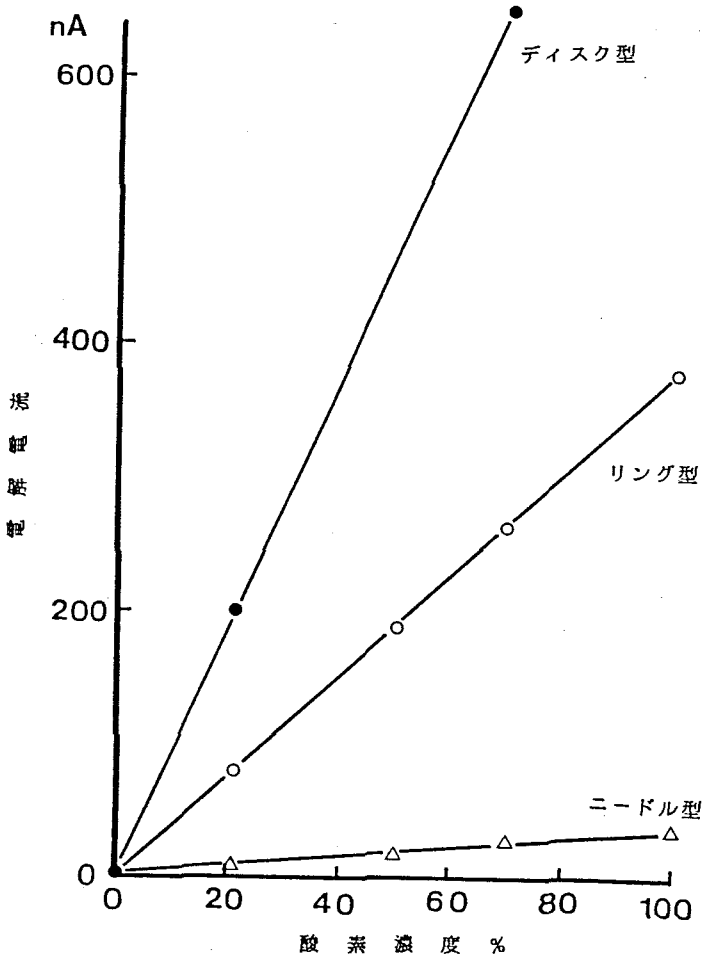


図３－１０．経皮酸素電極の酸素濃度の変化に対する電解電流の変化
電極膜：ＰＰ-２０μm

この結果が図３－１０と図３－１１である。図３－10は３種の電極の電極電解電流のちがいと酸素濃度による電解電流の変化を示したものである。図３－１１で横軸は酸素濃度（％O_2）、縦軸は測定された酸素分圧である。これから明らかなように、３種類のtcPO_2電極は、いずれも100％酸素まで直線性はよいことがわかった。

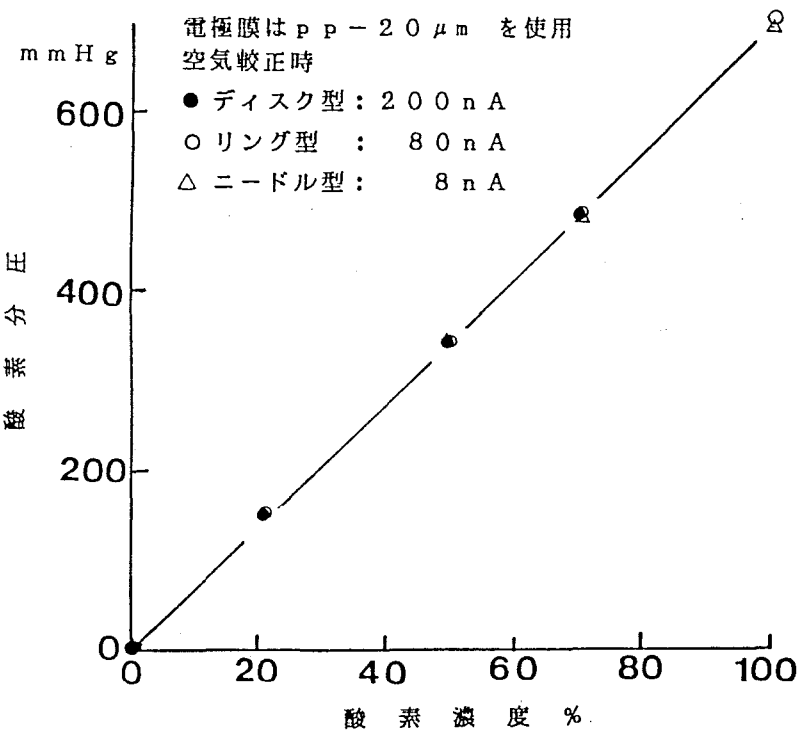


図３－１１．経皮酸素電極の酸素に対する直線性

<3-3-3-3> 温度依存性

酸素電極の感度は、電極自身の化学反応過程、そして電極膜の酸素透過性の温度依存性により変化する。これは実際の測定では電極温度の設定により、酸素に対する感度が決定されることを意味する。したがって、tcPO$_2$電極をある電極温度にセットして較正容器で較正したのち、電極設定温を変えた場合、もう一度較正が必要となる。リング電極で、電極膜はPP20μmを使用した時の温度依存性を図3－12に示す。これは電極設定温を39℃から45℃まで1℃ずつ変化させた時の、100%窒素ガスと空気に対する電解電流の変化を示したものである。図から明らかなように、電解電流は100%窒素ガス（酸素分圧0mmHg）の時、電極温度にかかわらず1nA以下でほぼ一定となり、空気（飽和水蒸気のもとでの標準大気中の酸素分圧は39℃で148.6mmHg）の時、温度増加1℃あたり約5.0%の割合で比例的に増加した。

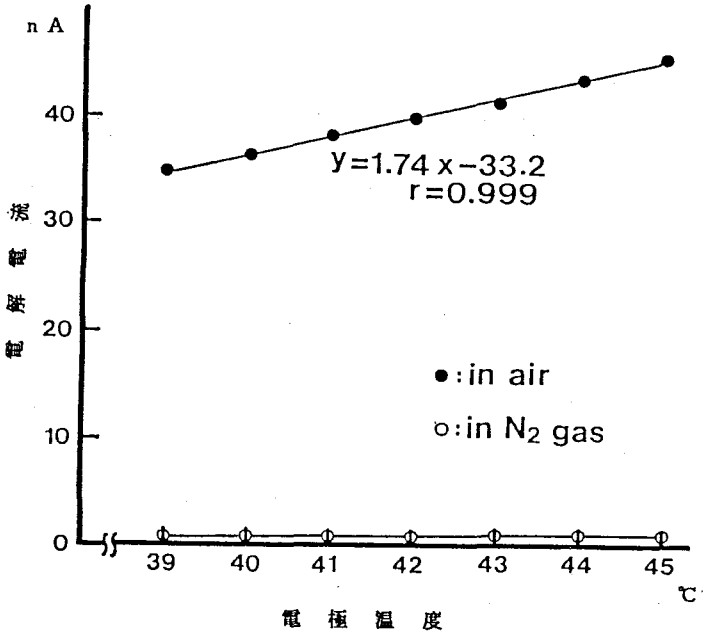


図3－12．経皮酸素電極の温度依存性

<3-3-3-4> 過渡応答

酸素電極の酸素に対する過渡応答特性は、生体にこの電極を適用することを考慮すると、動脈血酸素分圧の変化が、皮膚表面に到達するまでの時間に比較して、十分小さいことが望ましい。しかし、

表３－２．過渡応答前後の電解電流と時定数

電極の種類	電解電流 (nA) 窒素	空気	時定数 (sec) 立ち上り	立ち下がり
ディスク電極	3.8±0.7 n=4	152.1±2.5 n=5	6.16±1.29 n=3	6.36±0.07 n=2
リング電極	0.95±0.26 n=10	31.3±1.8 n=8	9.0±0.91 n=4	7.8±0.11 n=2
ニードル電極	0.84±0.14 n=7	7.76±1.18 n=5	10.1±0.45 n=3	9.8±1.41 n=2

Clark電極のように電極が電極膜により被覆されているものは、過渡応答を速くすることは電解液での酸素の拡散に加えて、電極膜での拡散が加わるため困難となる。実験に使用したtcPO$_2$電極の窒素ガスと空気との間のステップ応答波形は、図３－７に示すように一次遅れ系とみなすことができたので、この時定数を最小２乗法で求めた。３種類の電極についてPP20μm膜を使用し、電極温度を43℃に設定した時、ステップ応答波形前後の電解電流値と時定数を表３－２にまとめて示した。また、図３－１３には、リング電極にPP20μm膜を使用し、電極温度を39℃から45℃まで変

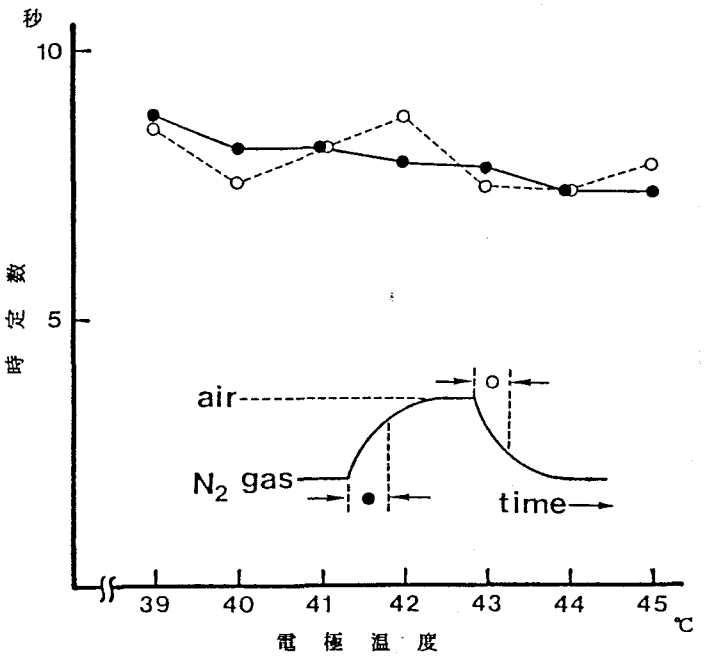


図３－１３．経皮酸素電極の時定数の温度依存性

化させた時の時定数の、温度依存性を示した。これらのことから、いずれのtcPO₂電極もステップ応答の時定数は10秒以下となることがわかる。

<3-3-3-5> 生体への適用

以上述べた3種類の電極（ニードル、リング、ディスク電極）に、FEP25μm膜、PP20μm膜、PVDC12μm膜を使用した時の生体の経皮酸素測定例を図3－14、図3－15、図3－16に示した。測定は健康成人を被験者とし、その被験者の左上腕部に3種の電極を同時に装着した後、時間経過と経皮酸素分圧の変動を示したものである。いずれの電極も電極装着直後には急激にPO₂値は低下し、その後、徐々に上昇し定常値に達するのがわかる。これは皮膚毛細血管の加温による動脈化で、毛細血管からの酸素の供給が増加するためと考えられる。その結果、tcPO₂値も上昇をはじめ約15分後には定常値に達する。この動脈化が達成されると、各電極による測定値は同期して変動する。測定途中で100%酸素ガスの1回、もしくは

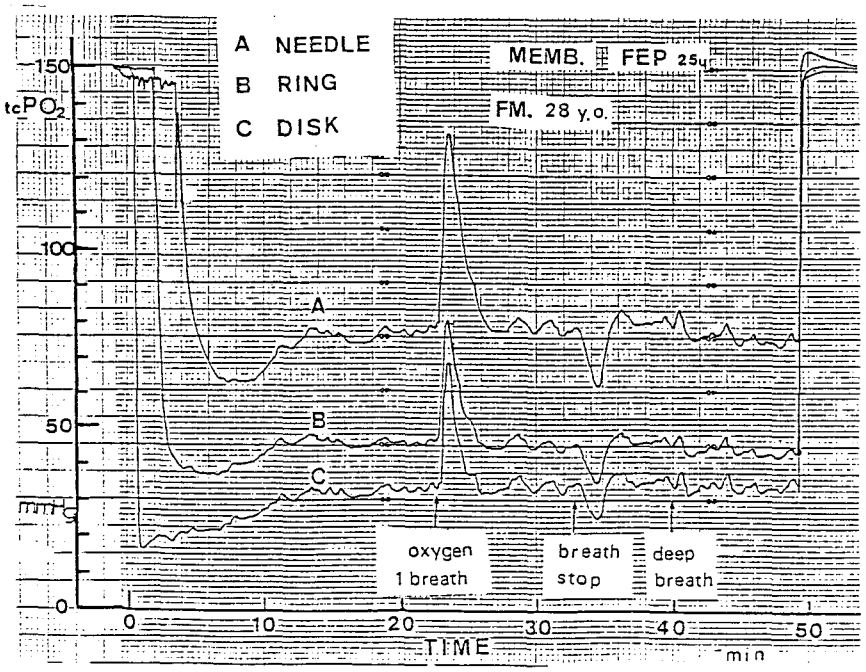


図3－14．生体へのtcPO₂電極（FEP25μm膜）の適用例

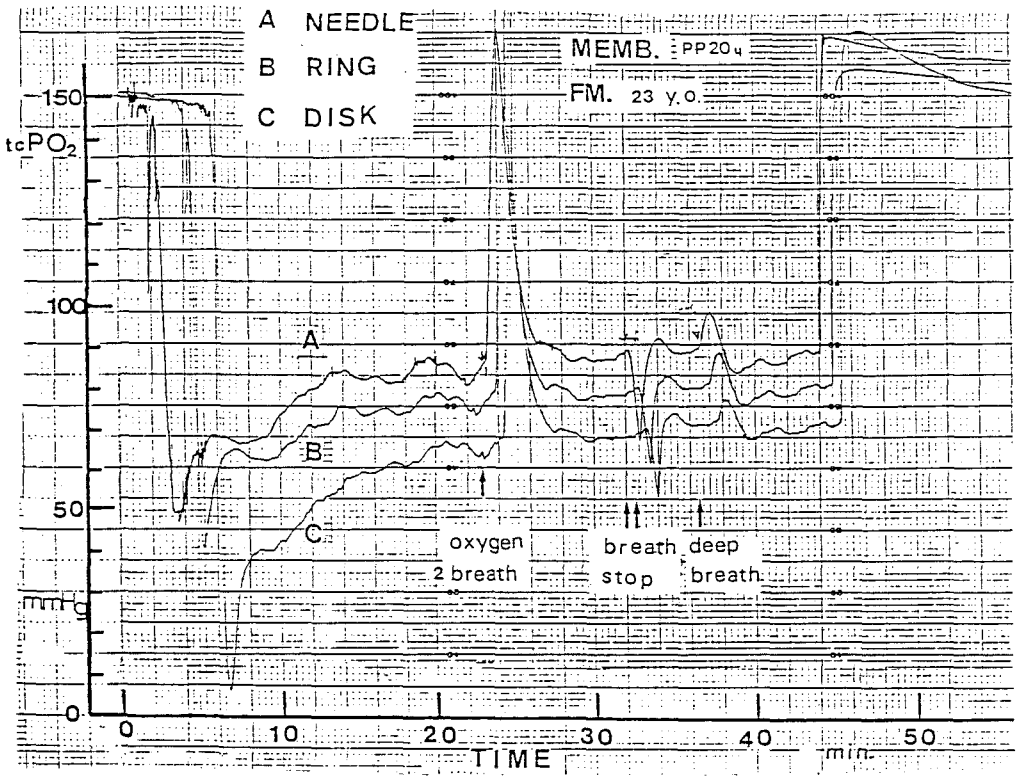


図３－１５．生体へのｔｃＰＯ₂電極（PP20μm膜）の適用例

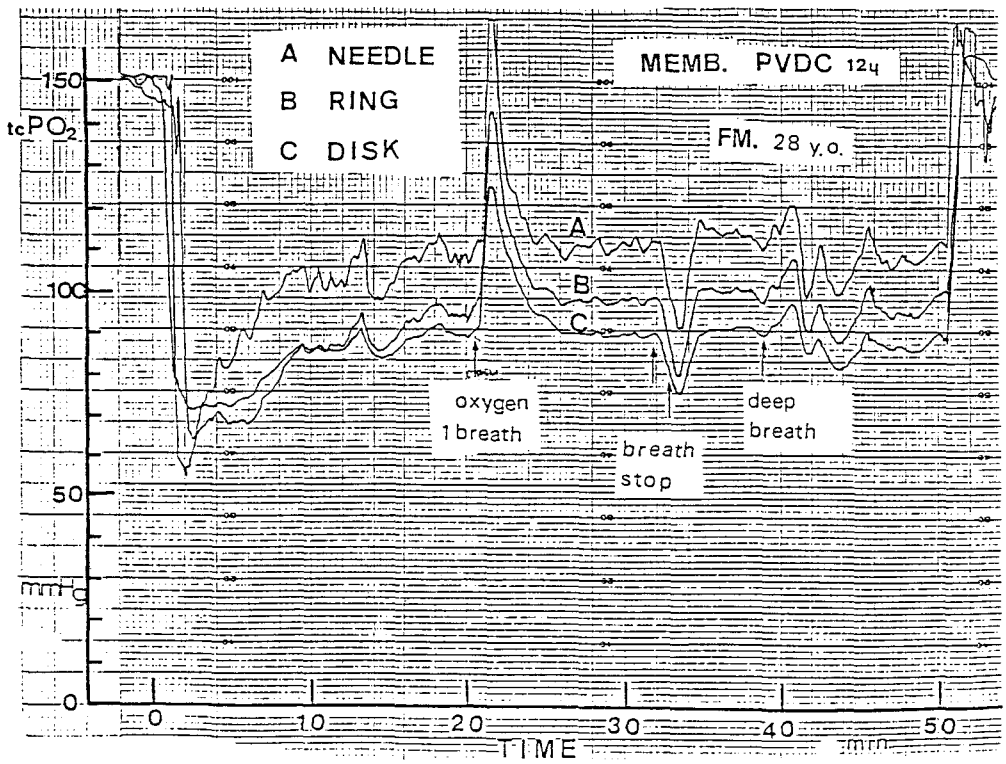


図３－１６．生体へのｔｃＰＯ₂電極（PVDC12μm膜）の適用例

２回の深呼吸、１分間の呼吸停止、そして１回の深呼吸を行なった。これらはいずれの電極でも明瞭に捕えられ、各電極の違いはほとんどない。三種の電極での違いは定常状態における$tcPO_2$値でこれはディスク、リング、ニードル電極の順に高くなる。これは電極膜が異なっても同様で、原因は電極自身の酸素消費の大小によるものと考えられる。

正常新生児についてリング電極＋ＰＰ20μm膜を使用し、電極温度を43℃にセットした時の経皮酸素分圧測定値と、動脈血をサンプルして得られた動脈血酸素分圧の関係を図３－１７に示す。これから、経皮酸素分圧と動脈血酸素分圧の相関係数は0.969、$tcPO_2/PaO_2$＝0.920となった。

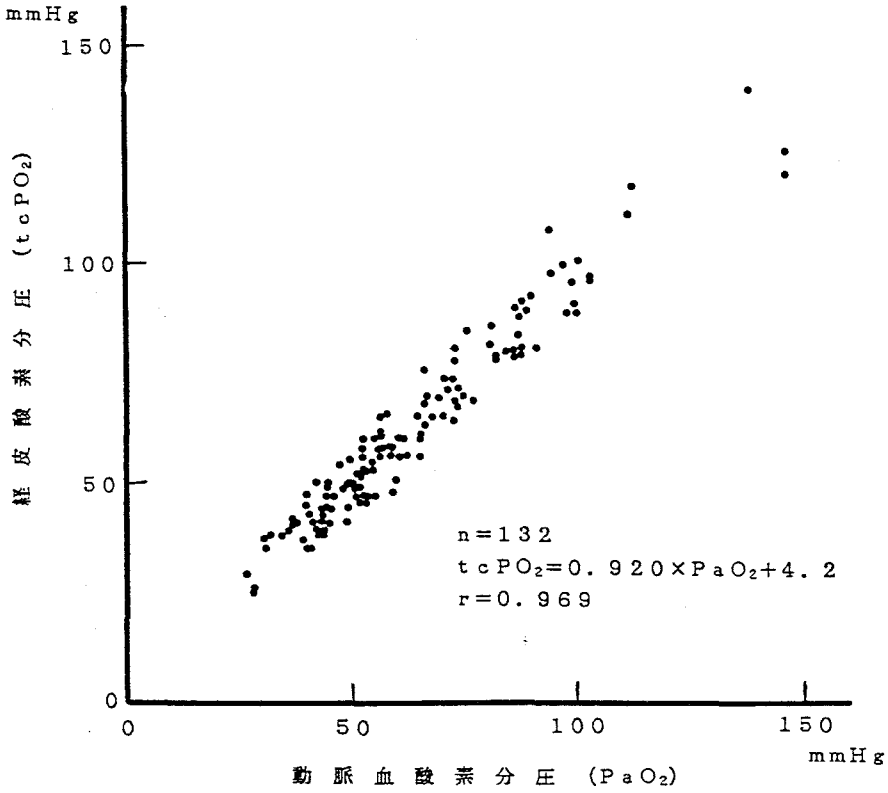


図３－１７．動脈血酸素分圧（PaO_2）と経皮酸素分圧（$tcPO_2$）の相関

３－３－４．考察

動脈血酸素分圧に対する経皮酸素分圧の比は、反映度と呼ばれ、tcＰＯ$_2$電極による経皮酸素分圧測定の性能を表す指標として使用される。この比の値が１に近づくほど、性能のよいtcＰＯ$_2$電極で、動脈血酸素分圧を正確に測定できることになる。正常新生児に関してリング電極＋ＰＰ20μm膜を使用した場合は、反映度は図３－１７に示したように良好で、したがって動脈血酸素モニタとして有用な監視装置になりうる。また、いずれの電極を用いた場合でも基本的には血液中の酸素分圧の変動をとらえ得ることがわかった。ところが、成人に関するデータから、酸素透過性がよく電極の酸素消費率が多くなるＦＥＰ膜を使用するとtcＰＯ$_2$値が低下し、酸素透過性の悪いＰＶＤＣ膜を使用すると、tcＰＯ$_2$値は高い値を示した。また、３種類の酸素電極のなかで、電解電流が最も多いディスク電極を使用する場合には、tcＰＯ$_2$値は最も低い値を示す。このことから、成人にtcＰＯ$_2$電極を適用する場合には、電極電解電流の少ない電極を使用することが必要と考えられる。

このtcＰＯ$_2$電極を構成する要素の中で、電極の性能を左右すると考えられる陰極断面積の大きさと電極膜の組み合せはいろいろと考えられる。電極電解電流を低くする方法としては、陰極断面積が大きく電解電流が多い電極には酸素透過性の悪い電極膜を組み合せる方法、そして陰極断面積が小さく電解電流の少ない電極に酸素透過性のよい電極膜を組み合せる方法がある。したがって、経皮酸素測定に最適なtcＰＯ$_2$電極を設計するためには、tcＰＯ$_2$電極のモデルを構成し、それを使用して定量的に検討することが望ましい。このモデル化により電極膜の選択、さらにはtcＰＯ$_2$電極の電極膜として最適な高分子膜が開発可能となり、そして陰極断面積も同様にモデルから決定することが可能になると考えられる。

３－４．等価回路モデル

３－４－１．はじめに

３－３節で明らかになったように、経皮酸素電極は陰極断面積や電極膜の酸素透過性の相違により電極電解電流が異なる。そのため、これを生体に装着して測定した経皮酸素分圧測定値に、違いが生じることがわかった。そこで本節では経皮酸素計測システムのなかで、経皮酸素電極の性能の違いによる影響を検討するため、これをモデル化した。このモデルでは拡散による酸素の流れ、および化学反応系について、両者を統一的に扱う電気的等価回路モデルを構成した。そして、このモデルから経皮酸素電極の性能を決定するパラメータを解析し、経皮酸素計測に最適な経皮酸素電極を設計するための指針を得ようと試みた。

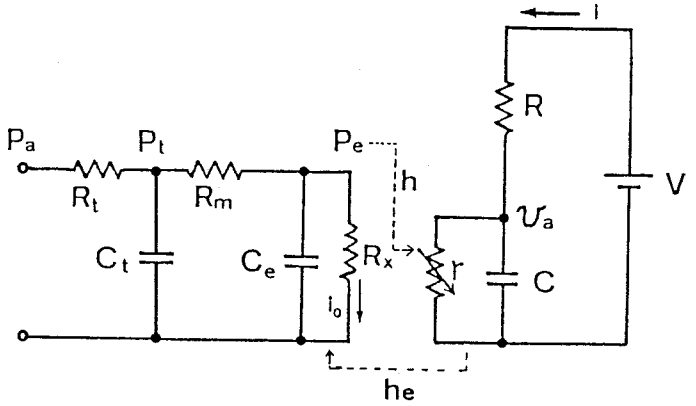
３－４－２．モデルの構成

この酸素分圧測定系は大きく２つに分けることができる。１つは皮膚から拡散した酸素が電極に到達し、そこで消費されるまでの酸素の流れに関する部分と、電極での電気分解により実際に電流が流れる部分である。この２つを統一的に取り扱う電気的等価回路を構成した。この等価回路モデルを図３－１８に使用したパラメータとともに示した。なお、モデルの中で酸素の流れに関する部分は、１cm^3を１つの構成単位とした。

Ｐａ、Ｐｔ、Ｐｅはそれぞれ動脈中、皮膚組織中、および電極内部での酸素分圧を示し、Ｒｔは皮膚組織の酸素に対する拡散抵抗、Ｒｍは電極膜の拡散抵抗を示す。前節の実験から陰極断面積が大きければ電極電解電流は増加し、電極自身の酸素消費が大きくなることから、Ｒｘを電極の持つ酸素に対する入力抵抗と考えた。ここを流れる酸素

流量i_0は電極の酸素消費率を表わし、電極の反応面積に比例すると考えられる。Vは電極の電解電圧を与え、電極内酸素分圧Peは化学系の抵抗rを変化させ電解電流iを変える。このiが実際に測定される電流値である。ここで電極のRとCは化学系の反応の時定数を与えると考えた。

このように酸素が流れ消費される部分と、酸素が電流に変換され電流出力として取り出される化学系の部分に分けてモデルを構成した。この2つの部分を結ぶパラメータがhとheである。化学系の抵抗rが酸素分圧Peに反比例して低下し、その結果電解電流iが増加すると考え、その比例定数を1/hとした。また、電極の酸素消費率i_0は流れる電解電流iに比例するので、これを比例定数heで表わした。コンデンサCtは皮膚組織およびコンタクト液系の酸素容量、Ceは電極膜と電解液の酸素容量とした。以上のことから、酸素が流れる部分と電解電流が流れる部分を結ぶ関係式は次のようになる。



Pa：動脈血酸素分圧		
Pt：皮膚組織酸素分圧		mmHg
Pe：酸素電極内酸素分圧		
Ct：皮膚組織酸素容量		$mlO_2/mmHg/cm^3$
Ce：電極酸素容量		
Rt：皮膚拡散抵抗		
Rm：電極膜拡散抵抗		$mmHg \cdot sec \cdot cm^3/mlO_2$
Rx：電極の酸素に対する抵抗		
io：電解により消費される酸素流量		$mlO_2/sec/cm^3$
V ：電極電圧		mV
R ：化学系抵抗		MΩ
C ：化学系容量		μF
r ：酸素により変化する抵抗		MΩ
i ：電極電解電流		nA
h ：rとPeの関係を表す定数		1/mmHg/MΩ
he：iとioの関係を表す定数		$mlO_2/sec/cm^3/nA$

図3－18．経皮酸素電極系に関する等価回路モデル

$$r = \frac{1}{h \cdot Pe} \tag{3-1}$$

$$i_0 = he \cdot i \tag{3-2}$$

$$i = \frac{V - V_a}{R} \tag{3-3}$$

ただしVaは微分方程式をたてるにあたり、便宜的に化学系のコンデンサと抵抗の間の電圧とした。

得られる微分方程式は

$$Ct \frac{dPt}{dt} = \frac{Pa-Pt}{Rt} - \frac{Pt-Pe}{Rm} \tag{3-4}$$

$$Ce \frac{dPe}{dt} = \frac{Pt-Pe}{Rm} - i_0 \tag{3-5}$$

$$C \frac{di}{dt} = -\frac{i}{r} - \frac{i}{R} + \frac{V}{rR} \tag{3-6}$$

となる。

3－4－3．定常応答

定常状態において、電極の電解反応により消費される酸素消費率i_0は、酸素に対する入力抵抗Rxを用いて

$$i_0 = \frac{Pa}{Rt + Rm + Rx} = \frac{Pa - Pt}{Rt}$$

となる。

したがってtcPO_2電極による測定値が、皮膚組織酸素分圧Ptに

一致すると仮定すると、反映度はＰｔ／Ｐａで表わされ

$$\frac{Pt}{Pa}=\frac{Rm+Rx}{Rt+Rm+Rx}$$

として示される。

電極の酸素に対する入力抵抗が大きな時、すなわちＲｘ≫１で電極による酸素消費が零に近い電極は

$$\frac{Pt}{Pa}=\lim_{Rx\to\infty}\frac{Rm+Rx}{Rt+Rm+Rx}=1$$

で反映度は１に漸近する。その結果、動脈血酸素分圧Ｐａと経皮酸素分圧Ｐｔは一致する。

電極の酸素に対する入力抵抗が小さく、酸素消費が大きな電極については、Ｒｘは０に近づくと考えられるので次のようになる。

$$\frac{Pt}{Pa}=\lim_{Rx\to 0}\frac{Rm+Rx}{Rt+Rm+Rx}=\frac{Rm}{Rt+Rm}$$

これは皮膚の拡散抵抗Ｒｔが一定であれば、反映度は電極膜の拡散抵抗の関数となる。つまり拡散抵抗の大きな電極膜を使用すると反映度が上がる。これを図３－１９（ａ）に示す。

皮膚抵抗Ｒｔ、電極膜拡散抵抗Ｒｍが一定と考え、横軸に電極の酸素に対する入力抵抗Ｒｘ、縦軸に反映度をとったものが図３－１９（ｂ）である。これは

$$\frac{Pt}{Pa} = 1 - \frac{Rm}{Rx + Rt + Rm}$$

なる分数関数の一部になり、電極の酸素に対する入力抵抗により反映度は一意に決定できることを示す。

電極の酸素に対する入力抵抗Rxと、電解電流iとの関係は式（3－2）より

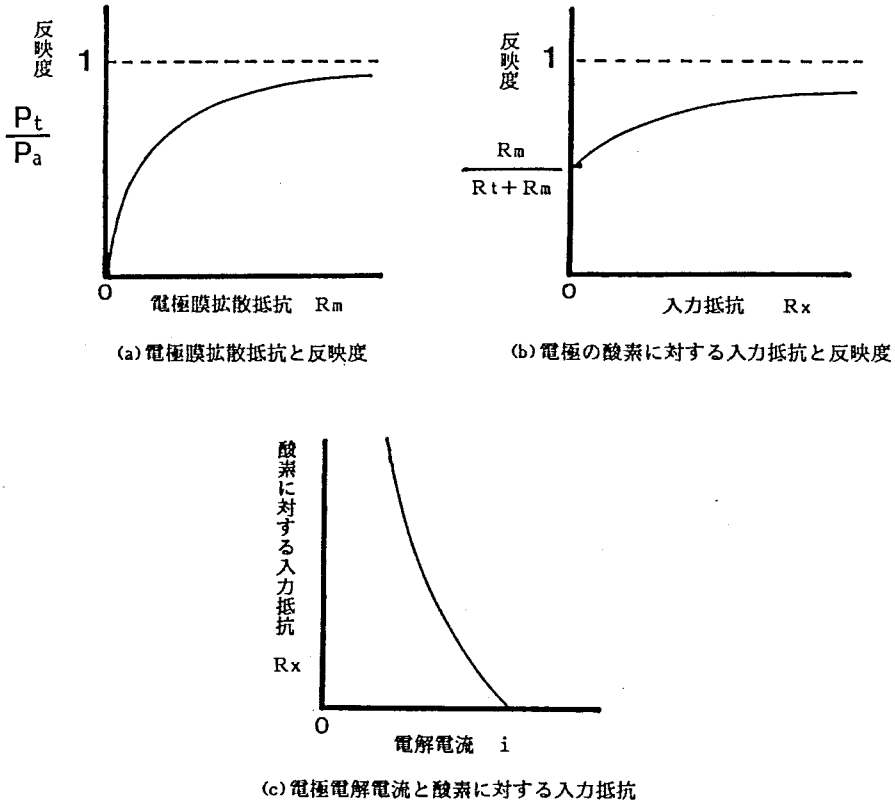


図3－19．等価回路モデルにおける定常解

$$Rx = \frac{Pt}{he \cdot i} - Rm$$

で示される。図3－19（c）に示されたように、電極の入力抵抗Rxは測定電流iの関数になる。つまり電極の酸素に対する入力抵抗は電解電流iが増加すると低下する。このことはtcPO$_2$電極の測定電流を低下させることができれば、酸素に対する入力抵抗が上昇し、経皮酸素分圧は動脈血酸素分圧を十分反映することを意味する。

以上のことから、反映度をあげて経皮酸素分圧測定値を動脈血酸素分圧に近づけるためには、電極膜の拡散抵抗を上昇させ、さらに電極電解電流を低下させて、電極自身の酸素に対する入力抵抗を大きくすることが必要である。

この系の定常解はｉについて

$$he \cdot R(Rt+Rm)\,i^2 - (R \cdot Pa + he(Rt+Rm)V + 1/h)\,i + V \cdot Pa = 0$$

で与えられる。これをPe＞０という条件のもとで解くと、２根のうち小さい方の根でなければならない。よって定常解は

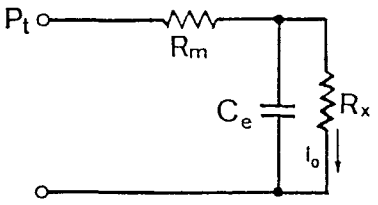
$$i = \frac{(he(Rt+Rm)V + R \cdot Pa + 1/h) - \sqrt{he(Rt+Rm)V + R \cdot Pa + 1/h)^2 + 4he(Rt+Rm)R \cdot Pa \cdot V}}{2he(Rt+Rm)R}$$

となる。また、この系の定常解のまわりでの安定性を調べた結果、特性方程式の２根はいずれも負であり、このシステムは安定であることがわかった。

３－４－４．各パラメータの意義

ここでtcＰO_2電極の実際の反応部分に関してのパラメータを推定する。そのため単位系は１cm^3あたりの正規化されたものではなく、図３－２０で表わされたようになる。拡散方程式と電気系の対応から、電極膜の拡散抵抗Ｒｍ（mmHg･sec／mlO_2）は、電極膜の厚さΔｘ（μｍ）に比例し、透過係数Ｐ（permeability coefficient：mlO_2･cm/cm^2/sec/mmHg）、および反応面積Ａｍ（cm^2）に反比例するため

$$R_m = \frac{\Delta x}{P \cdot A_m} \qquad (3\text{-}7)$$



P　：透過係数

Am ：電極反応面積

Δx：膜厚

Pt：皮膚組織酸素分圧　mmHg
Ce：電極酸素容量　mlO_2/mmHg
Rm：電極膜拡散抵抗
Rx：電極の酸素に対する抵抗　} mmHg·sec/mlO_2
io：電解により消費される酸素流量　mlO_2/sec

図3－20．経皮酸素電極の酸素の流れについての等価回路モデル

と表される。

よって電極膜拡散抵抗Rmは、電極膜反応面積を陰極断面積に等しいと仮定すると、それぞれの電極膜について表3－3のように計算できる。

電極膜の酸素容量Ce(mlO_2/mmHg)は、電極膜の酸素溶解度をαm(mlO_2/mmHg/cm^3)とすると、電極の反応に関与する電極膜の体積はAm·Δxとなるので、

表3－3．電極膜の拡散抵抗と酸素容量

電極の種類	陰極断面積(S)	電極膜の種類 PP20μm	PVDC12μm	FEP25μm
ディスク電極	$7.85\times10^{-3}cm^2$	1.04×10^{10} / —	2.66×10^{12} / —	6.17×10^{9} / 5.18×10^{-9}
リング電極	6.41×10^{-4}	1.28×10^{11} / —	3.26×10^{13} / —	7.55×10^{10} / 4.23×10^{-10}
ニードル電極	1.88×10^{-5}	4.36×10^{12} / —	1.11×10^{15} / —	1.24×10^{12} / 1.24×10^{-11}

単位：拡散抵抗(mmHg·sec/mlO_2)
　　：酸素容量(mlO_2/mmHg)

$Ce = \alpha_m \cdot Am \cdot \Delta x$　　α_m：電極膜の溶解度

で表わされる。ＦＥＰ膜の酸素溶解度は、43℃で2.64×10^{-4} $mlO_2/mmHg/cm^3$となるためＦＥＰ25μm膜での酸素容量は表３－３の下段の値になる。

ｈｅは電極による酸素消費率i_eと電極電解電流ｉを結ぶ係数である。これはファラデーの法則により、酸素の電気分解では第Ⅱ章（２－１）式より、１モルあたり96500×４クーロンの電気量が必要である。そのため

$$he = 6.72 \times 10^{-11} \quad mlO_2/nA/sec \ (at\ 43℃)$$

となる。

したがって、３種の酸素電極に３種類の電極膜を使用した時、空気較正時の電解電流（3-3-3-1節参照）から、電極膜を通して流れる酸素流量i_eは表３－４に示すようになる。

この較正時には図３－１８において、Ｒｔ、Ｃｔは存在せず、Ｐｔが０mmHgと145mmHg（43℃水蒸気飽和状態）をとるため、化学系の等価回路を無視すると、図３－２０に示したように簡単化した等価回路モデルを構成できる。ここでＰｔ＝145mmHgの時の電極

表３－４．定常状態における電解電流と酸素流量

電極の種類	電極膜の種類 PP20μm	PVDC12μm	FEP25μm
ディスク電極	200(1.34×10⁻⁸)	20(1.34×10⁻⁹)	670(4.50×10⁻⁸)
リング電極	80(5.4×10⁻⁹)	12(8.06×10⁻¹⁰)	210(1.41×10⁻⁸)
ニードル電極	8(5.4×10⁻¹⁰)	2.4(1.61×10⁻¹⁰)	16(1.08×10⁻⁹)

［単位：電解電流(nA)と酸素流量(mlO_2/sec)］

の酸素消費率 i_0 は、表３－４から求めることができ

$$Pt = (Rm + Rx) \cdot i_0$$

の関係から tcPO$_2$電極全体の入力抵抗 Rm＋Rxが求められ、これを表３－５に示す。

表３－５．酸素電極の入力抵抗

電極の種類	電極膜の種類 PP20μm	PVDC12μm	FEP25μm
ディスク電極	1.08×10^{10}	1.08×10^{11}	3.22×10^{9}
リング電極	2.69×10^{10}	1.80×10^{11}	1.03×10^{10}
ニードル電極	2.69×10^{11}	9.01×10^{11}	1.34×10^{11}

[単位：mmHg·sec/mlO$_2$]

３－４－５．考察

空気較正時における酸素分圧145mmHgの状態での酸素電極の酸素消費率は、電極反応面積を陰極断面積として表３－４の酸素流量のデータから、単位面積あたりの酸素消費率に正規化することができる。このようにして正規化されたtcPO$_2$電極の酸素消費率で、最大酸素消費率を示す組み合わせは、FEP25μm膜＋ニードル電極で 5.74×10^{-5} mlO$_2$/sec/cm^2 となる。最小はPVDC12μm膜＋ディスク電極の組み合わせで、1.71×10^{-7} mlO$_2$/sec/cm^2 である。このことはtcPO$_2$電極では、5.74×10^{-5} から 1.71×10^{-7} mlO$_2$/sec/cm^2 の酸素流量が存在して、酸素分圧145mmHgに相当する電解電流が得られる。したがって、経皮酸素分圧測定では皮膚からの酸素拡散量がその程度は必要なことを意味する。

皮膚の酸素透過性は、古くから皮膚呼吸に関して主にプレチスモ

グラフを用いた実験で調べられた[149-151]。それによると、酸素の体内への取込みの中で、1.7%が皮膚呼吸で占められ、また炭酸ガスの排出の2.7%を占める。その量は標準大気のもとで、36℃で1.94×10^{-6}mlO_2/sec/cm^2となり、温度上昇とともに指数関数的に増加する[150]。したがって、体外環境から酸素を取込む場合の皮膚透過性と、体内環境から皮膚を通しての酸素の透過性が等しければ、皮膚温度を上昇させることにより、酸素消費率の低い電極では経皮的な酸素測定が可能となる。

ここで構成した等価回路モデルの中で、酸素の流れに関する部分は、質量分析法による経皮ガス分析にも応用できる。質量分析法では膜を介して皮膚から吸引したガスを２－１－５節で述べた方法により分析して血液中の酸素、炭酸ガスなどの分圧を求める。これは等価回路モデルでは電極入力抵抗Ｒxがゼロの場合に対応し、図３－１９（ｂ）においてＲx＝０の条件で与えられる。そのため、理論的には酸素電極より反映度は低いと考えられる。また、質量分析法による経皮ガス測定での反映度は、酸素電極の電極膜に相当する膜によってのみ決定され、酸素電極のように電極部の酸素に対する入力抵抗に依存しないと考えられる。したがって、質量分析法では膜を選択し一度較正を行なうと、その後の較正は必要なくなると考えられる。ところが、Clark電極では陰極と電解液の界面で起こる電気化学反応は元来不安定なため、使用のたびごとの較正が必要となる。今回の実験でも定常状態のデータをとった図３－９と、過渡応答のデータをとった表３－２のように、同じ電極で同じ実験条件にもかかわらず空気較正時の電解電流値が異なる。これはモデルから電極入力抵抗Ｒxが変化したためと考えられる。また、同一の電極膜を使用した場合、電解電流は図３－９に示されたように陰極面積にほぼ比例して増加する。このことから電極の入力抵抗Ｒxは陰極面積の関

数であると考えられる。このように電極膜による拡散抵抗Ｒｍと、電極の入力抵抗Ｒｘを分離することにより、ｔｃＰＯ₂電極の電解電流のばらつきを含めた酸素に対する電極全体の入力抵抗を考えることができた。

実験に使用したｔｃＰＯ₂電極の酸素に対する入力抵抗は、表３－５のように計算された。最も入力抵抗の低いのはディスク電極とＦＥＰ25μｍ膜の組み合わせで3.22×10^{9} mmHg·sec/mlO₂、最も入力抵抗の高いのはニードル電極とＰＶＤＣ12μｍ膜で9.01×10^{11}mmHg·sec/mlO₂である。ところが電極膜拡散抵抗Ｒｍは、式（３－７）から電極反応面積を陰極断面積として計算すると、理論的には表３－３のようになり、表３－５で示された実測値Ｒｍ＋Ｒｘより大きい。この原因としてはＲｍを計算するにあたり、電極反応面積Ａｍを陰極断面積Ｓとしたためと考えられる。この理論値と実測値との差はリング電極やニードル電極のように陰極断面積が小さくなるほど顕著になる。このことは、図３－２１に示されるように、電極反応面積は陰極断面積が小さな時には、陰極のまわりの比較的広い範囲も電極反応に関与するためと考えられる。

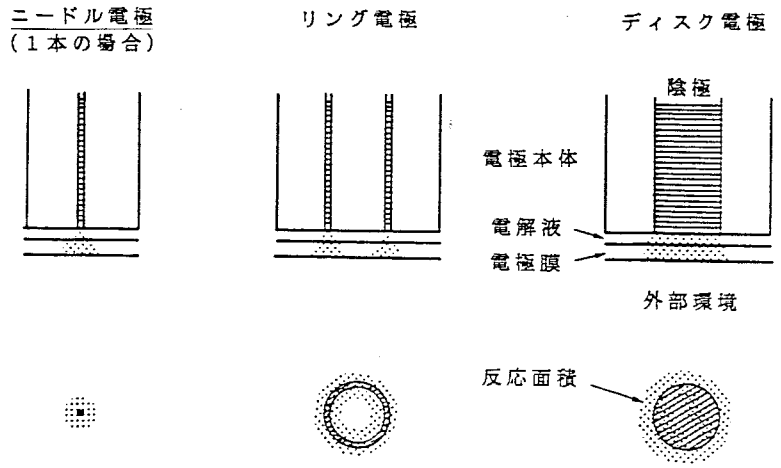


図３－２１．経皮酸素電極の陰極の形状と反応面積

酸素電極の過渡応答特性は実験結果からニードル電極、リング電極、ディスク電極の順に速くなった。この過渡応答特性を等価回路モデルで検討すると、時定

数に関わる項は２つ出てくる。１つは酸素電極表面までの酸素の流れによるものと、もう１つはその先の電極の電気化学反応による時定数である。前者の酸素の拡散による時定数は、図３－２０に示された簡単化されたモデルによると、電極膜の酸素容量と拡散抵抗により発生し、表３－３のデータからＦＥＰ膜ではどの電極でもほぼ同様の値になる。ところが、この理論値は電極断面積に基づき計算されたもので、電極反応面積を考えると、図３－２１に示されたように電極膜の酸素容量は陰極断面積が小さくなると理論値より増大する。そのためニードル電極の過渡応答特性が遅くなったと考えられる。後者の電気化学系の時定数を実験的に求める試みは、陰極の反応部分の不安定性から困難であった。

電極膜の酸素容量は使用した高分子膜の酸素溶解度に対応し、ＦＥＰ25μm膜の場合43℃で2.64×10^{-4}mlO_2/mmHg/cm^3で、温度依存性は0.3％／１℃程度でそれほど大きくない。しかし、この溶解度は水の酸素溶解度3.03×10^{-5}mlO_2/mmHg/cm^3（43℃）に比較すると約8.7倍大きい。このことは電極膜の酸素溶解度を水の酸素溶解度と同一レベルまで低下させることができれば、酸素の拡散による部分の時定数は8.7倍速めることが可能となる。このような電極膜を使用すると、電解電流の少ない、すなわち電極断面積の小さい電極で、過渡応答特性のよい電極を作ることが可能となる。

３－４－６．まとめ

等価回路モデルによりtcＰO_2電極の各構成要素をパラメータ化することができた。その結果、tcＰO_2電極の性能の推定が可能となり、電極膜を選定すると、その酸素溶解度から電極膜による過渡応答の時定数が計算可能となった。また、電極膜の酸素透過性から酸素に対する電極膜の入力抵抗が計算でき、さらに電極の陰極断面積を決

めることにより電極電解電流が推定できる。このことからtcPO$_2$電極を使用する場合、測定の目的により、過渡応答特性の良い電極や、酸素消費率の低い電極を、電極膜を適切に選定することにより構成可能となる。さらに、このモデルを利用することにより、性能の良い電極膜を設計する指針を得ることも可能となった。

第IV章　経皮酸素電極の生体への適用

4－1．記録解析システム

4－1－1．はじめに

生体活動は数多くの個別の機能を有する器官の集合体であり、単純に各々の機能だけを抽出して、その状態を診断することには無理がある。そのため、生体の状態を総合的に評価するためには、前章で述べた経皮酸素分圧だけでなく、その他の生体情報との統合が重要となる。そこで、ここでは対象を未熟新生児に限定し、児の環境（保育器内環境）と児の生体情報を総合的に収集、解析し、児の状態を定量的に評価するための記録解析システムの開発を試みた。これは図4－1に示されるように保育器内の器内酸素、器内温度を環境デ

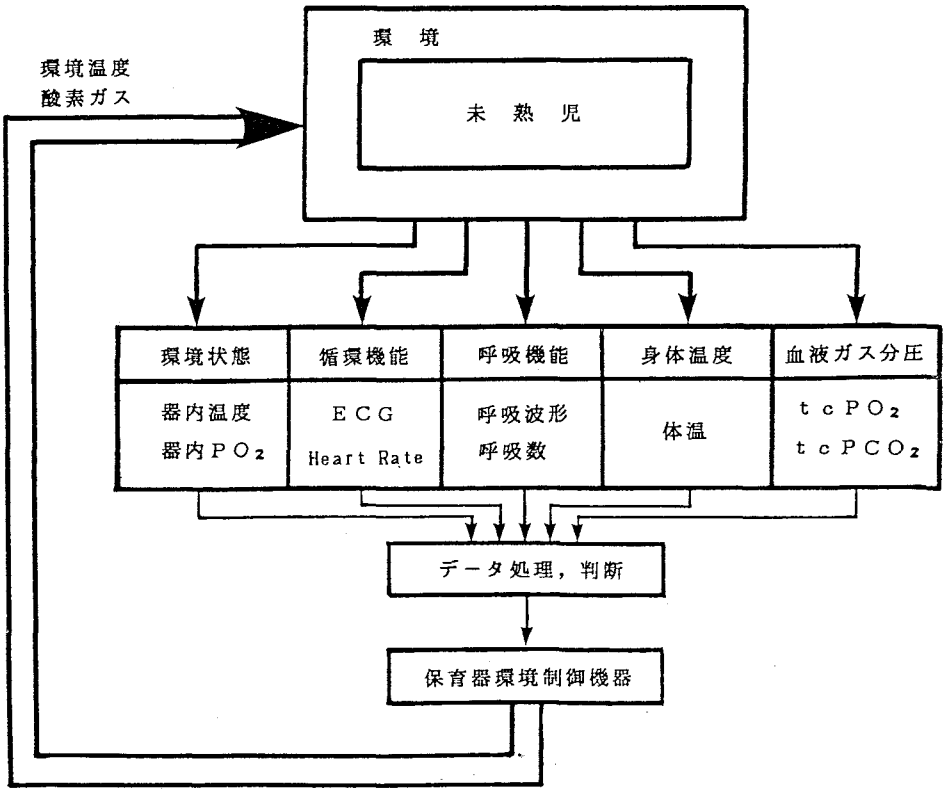


図4－1．未熟児環境適応制御システムの構成

ータとし、生体データとして心電図、呼吸、経皮ガス分圧そして体温から構成されるデータ群により未熟児の呼吸機能、循環機能の評価を行ない、さらに保育器の最適環境化のための基礎的研究を行ないうるシステムを目標とした[153]。したがって、このシステムを利用することにより、新生児における経皮酸素電極の適用条件の分析が可能となる。

4－1－2．システムの構成

このシステムではデータの計測を行なう計測部と、測定データを処理し記録するデータ処理、記録部および処理したデータを表示するモニタ部より構成される。そして、これらは保育器内に組み込まれデータ収集、処理、結果の表示を行なう。

このシステムで計測される、生体データの周波数成分を比較したのが図4－2である。この中で、体温変動の周波数は 0.1Hz以下、tcPO_2は電極の応答特性を考慮すると1Hz程度、心拍数変動は数Hzである。IPG（Impedance Pneumo Graph）から得られる、呼吸曲線の周波数成分は10Hz程度と考えられる。また、ECG（Electro Cardio Graph）は100Hz程度までの周波数成分を含むため、これら2つのデータを収集する時には何らかの前処理を施し、データ圧縮を行なわなければ、多くのデータ量を占める。また、臨床的にも利用困難なデータとなる。これ

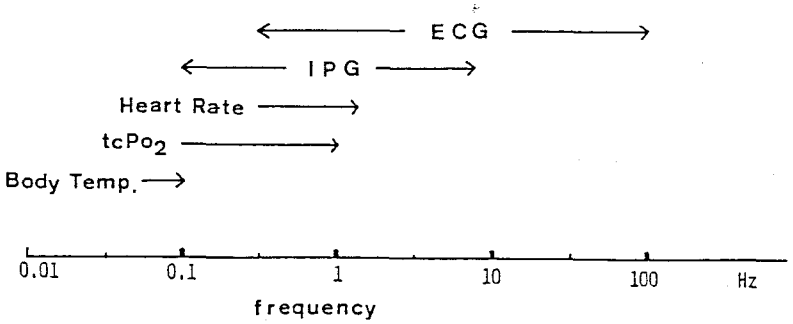


図4－2．生体データの周波数成分

に対処するためには、たとえばＩＰＧは呼吸回数もしくは呼吸量に、ＥＣＧは心拍数に変換することにより、臨床的にも利用しやすく、データ量の圧縮にもつながる。

このシステムのブロック図を図４－３に示す。各データ収集装置からのデータは、電気的絶縁のため電圧データから周波数データに変換され、フォトカプラを通してデータが出力される。このデータはコンピュータ側の周波数-Binary（F-B）変換インターフェイスを通って２進データに直され、CPUにより処理と表示が行われる。

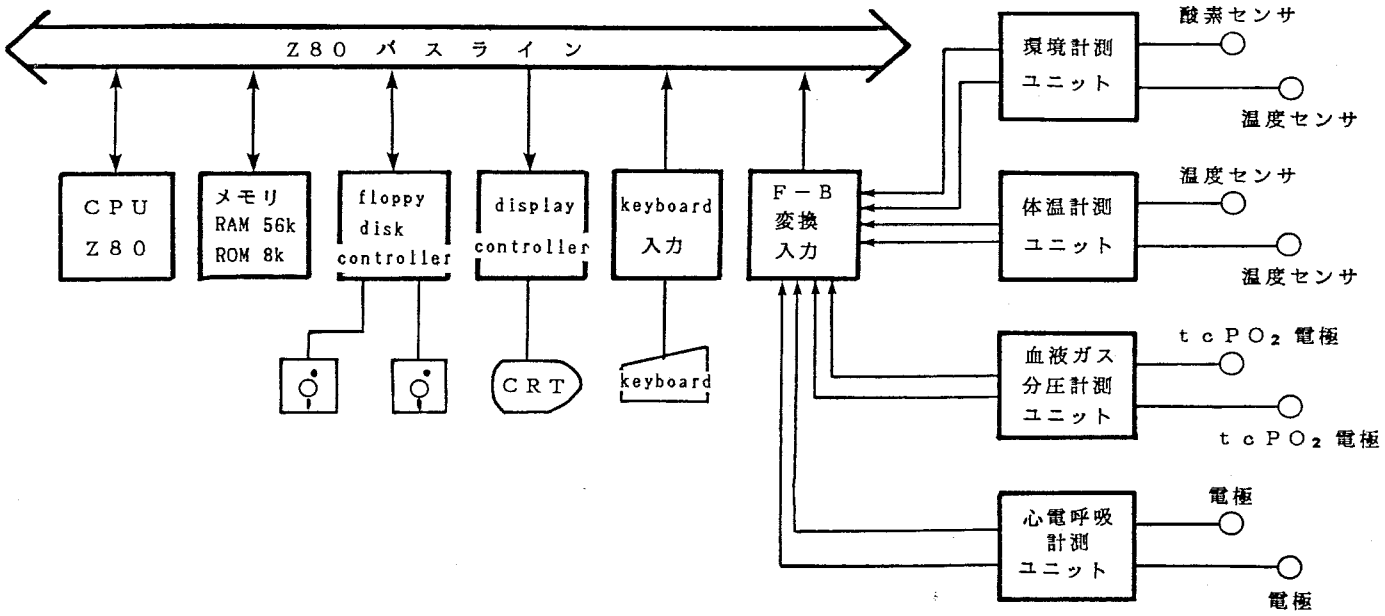


図４－３．未熟児モニタシステムの構成図

４－１－３．経皮酸素分圧の記録と解析

以上のべたシステムで経皮酸素分圧に関するデータの収集、解析を行なった。図４－４に$tcPO_2$に関する実験系のブロックダイアグラムを示す。測定項目は$tcPO_2$、電極温度、そして電極恒温化のためのヒータ発熱量で、これはヒータの電圧電流曲線による較正の結

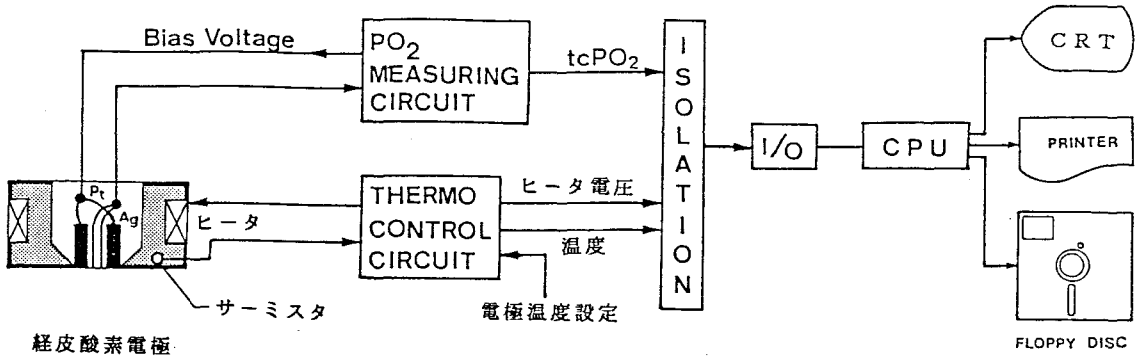


図４－４．経皮酸素計測システムの構成

果、ヒータ両端にかかる電圧から換算して求めた。これらのデータのサンプリング時間は最小100msecで、データはメモリに一度蓄えた後、実験終了とともにフロッピーディスクに保存した。コンピュータのオペレーティングシステムにはCP/M80を使用し、メインプログラムはBASICで記述した。そして、プログラムで高速を要求される部分だけをアセンブラで書き、両者をリンクして使用した。

１回の実験につき１つのシーケンシャルファイルが、データファイルとして作成される。その先頭には、データサンプリングチャンネル数、実験データ個数、サンプリング間隔、データの名前が各チャンネルごとに入れられ、そのあとに各チャンネルのデータがASCIIデータとして入る。このデータ収

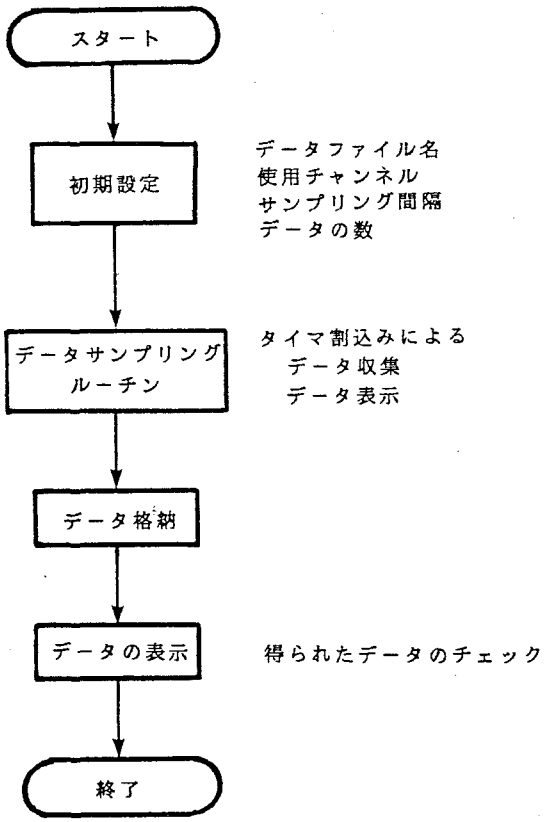


図４－５．データ収集用メインプログラムのフローチャート

集プログラムのフローチャートを図４－５に示す。BASICで書かれたこのプログラムの役割は、パラメータのアセンブラへの引き渡しとデータのファイルへの格納である。データサンプルの開始と終了はディジタル入力１ビットを使用してマーカとした。アセンブラで書かれたデータサンプリングルーチンのフローチャートを図４－６に示す。

経皮酸素分圧の解析では較正が重要となる。まず、実験前にtcPO_2測定回路系の較正を行ない、PO_2電解電流、温度、ヒータ電圧とコンピュータに入力されたBinaryデータの較正を行なった。そして、tcPO_2電極の較正を３－２－３節で述べた方法で行ない、そのデータから窒素ガスと空気の較正データ、立ち上がり、立ち下がり時の時定数を求めた。このようにして求めた回路系の較正データから較正ファイルを作成し、

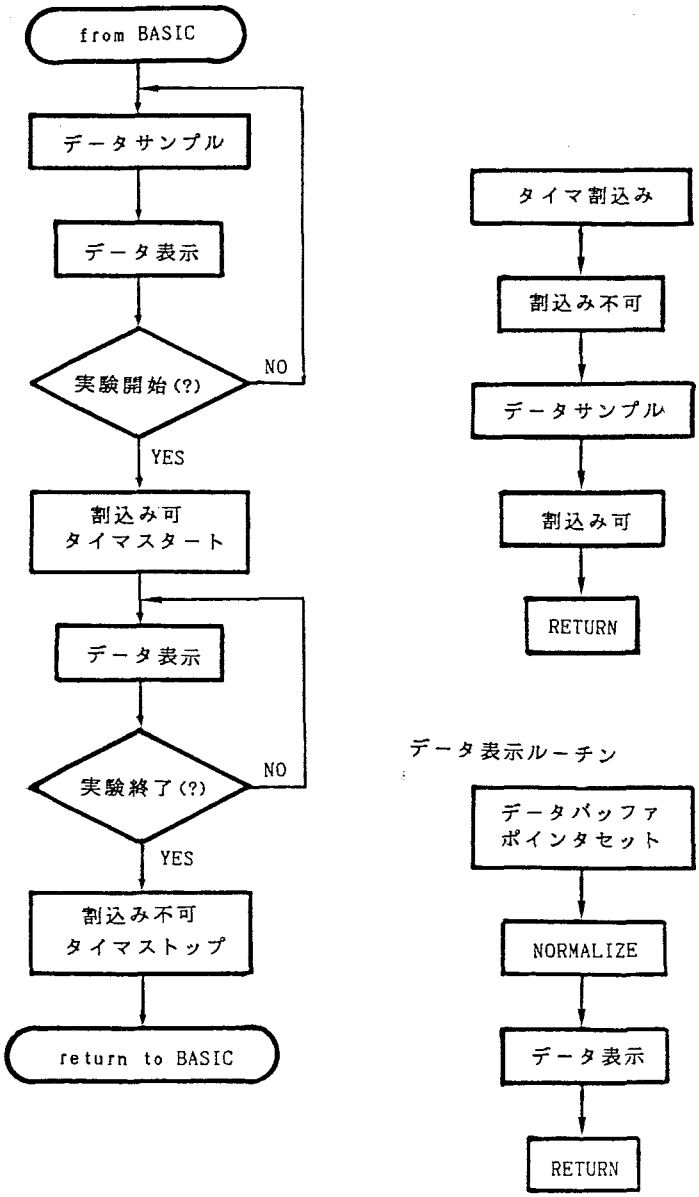


図４－６．アセンブラによるデータサンプリングルーチンのフローチャート

データ解析の時に参照して酸素分圧、電極温度、ヒータ発熱量を計算した。

解析プログラムはBASICで書かれ、図4－7にそのフローチャートを示す。解析はディスプレイ上でカーソル指定により区間を指定され平均、分散、最小2乗法による直線近似での直線の傾き、同様に指数関数近似による時定数の算出などを行ない、結果を出力する。解析データはビデオプリンタでハードコピーされ後の検討のために保存された。

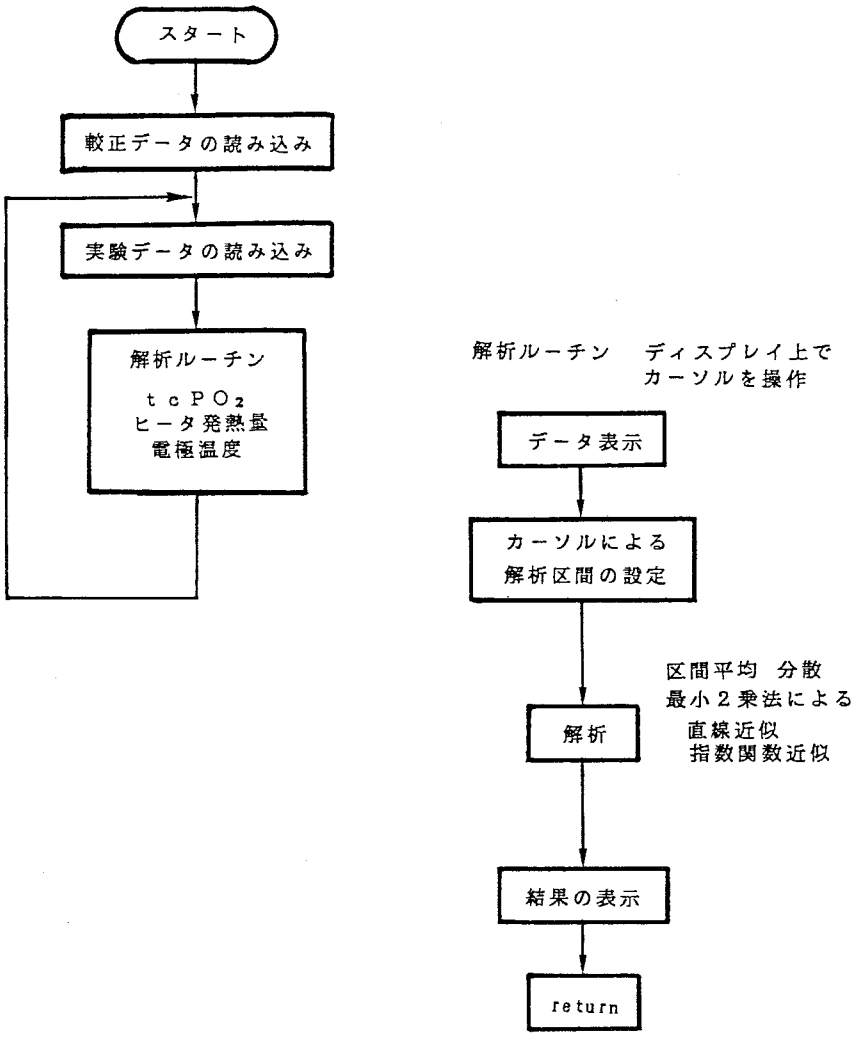


図4－7．データ解析プログラムのフローチャート

4－1－4．検討

このシステムでは8ビットCPU（Z80）を使用し、オペレーティングシステムにはCP/M80を移植した。したがって、アセンブラ、デバッガ、高級言語を使用してプログラムの開発が可能になった。そのためBASICで主なプログラムを書くことができ、アセンブラでのプロ

グラミングの開発効率の悪さから解放された。しかし、問題点としてはデータファイルをシーケンシャルファイルとしたので、データ格納効率が悪いことがあげられる。ランダムファイルでの格納も実験的に行なったが、ASCIIデータからストリングデータへのデータ変換時間がかかりすぎたため断念した。ただ、この場合にはデータ量が約1/10になった。

データ格納用フロッピーディスクの制御は、専用のコントローラICを使用したが、データをプログラム制御で転送したため、CPUの負荷を大きくした。そのため、データのサンプリング、ディスプレイ、そしてフロッピーディスクへの格納をすべて並行して行なうことは困難であった。そこでデータの格納は実験中はRAM（Random Access Memory）上に行ない、実験終了後フロッピーディスクに転送した。データのフロッピーディスクへの格納を、実験と並行して行うためには、メインCPUとは別に、専用プロセッサによりフロッピーディスクを制御することで可能となる。しかし、この場合は２つのCPUをデータのやりとりに介在させることになり、通常のCP/M80の制御のもとではデータの転送に２倍以上の時間がかかる。これは市販のマイクロコンピュータの５インチミニフロッピーディスクの制御に専用のCPUを使用したものがあり、このデータ転送に時間がかかることからも明らかである。

別の解決方法としては近年メモリの集積度があがり、256ｋDRAM（Dynamic RAM）までたやすく手に入る状況にあるため、１Mバイトのメモリボードも占有面積を小さく作ることができる。データサンプル中はこれを使用してデータを蓄積し、時間があいた時点でデータをフロッピーディスクなどに保存できるようにすればよいと考えられる。

データのオンライン表示に要求されることは、画面上で最新デー

タが右端に入り、左端から古いデータが消えるスムーズスクロール機能で、これにより実験経過が明らかになる。さらに、この表示データの時間軸を変化させ、より過去のデータも表示できるようにする。そして、カーソル指定により表示データ中のある区間でのデータの処理（たとえば平均、分散など）が可能なことが必要である。また、オンラインでの表示はフリッカをなくすため、毎秒３０フレームのディスプレイ周波数を低化させることは望ましくない。そのためデータの更新はこの１／３０秒の間に済ませる必要がある。これには表示用RAM画面を２画面持ち、１画面を表示中、もう１画面に消去、書き込み操作を行ない、これを切り換えることで可能となる。ここで使用したディスプレイボードは256×240×２画面のRAMを持ち、ベクターモードで１ドットあたり1.6μsecでデータを書き込み可能で、データをなめらかに画面上を右から左にスクロールさせることができた。しかし、カーソル画面は別に設定できないことから、カーソルの移動により表示データが消されるといった不都合が生じた。また、表示データが複雑で書き込み時間がかかる時には、固定したデータたとえば座標軸、目盛、データの名前などは、さらにもう１画面に持つことが望ましい。また、ディスプレイデータの表示には256×240画素では不足で、最低512×512画素は必要と考えられる。これらの要求を満たすためには、表示用RAM２画面、カーソル用RAM１画面、座標軸RAM１画面を持ち、この制御はメインCPUの負荷を軽減するため、ディスプレイ専用プロセッサにまかせることである。このためには表示データの処理になにが必要か、またさまざまなデータをどのように表示すればよいかということがわかっていなければならない。ところが研究段階ではこれらのことが流動的なため、汎用的なソフトウェアを作成する必要があり、プログラムの開発は困難になると考えられる。

さて、以上述べたように、スレーブプロセッサを持ち、これに仕事を分担させる方法は、メインプロセッサの負荷を小さくできることが特徴がある半面、欠点としてはプログラムの開発が困難になることである。これはプログラム開発用システムがあり、これで開発したターゲット用プログラムを、ターゲットシステムにローディングし実行させて、うまく動作するかチェックすることが必要となるため、PROM (Programmable Read Only Memory) に焼き付け、それをターゲットシステムに移して実行させることは手間がかかる。また、デバッグもホスト側では十分にチェックできず、ターゲットシステム上でのデバッグが必要となるが、これにはインサーキットエミュレータなどの高価な開発用システムが必要になる。さらに、生体計測の場合には、スレーブプロセッサに何をどうさせるかといったアルゴリズムは、入力されるデータがさまざまで、この取り扱いは一意には決定せず、その場その場でのプログラムの変更が欠かせない。したがって、生体計測に使用するコンピュータシステムはメモリアドレスが十分大きくとれ、データの表示機能がすぐれ、しかも表示速度が早いものが必要と考えられる。

４－２．実験

４－２－１．はじめに

経皮酸素電極を生体に使用する場合、これまで主に、離散的な動脈血のサンプルによるＰａO_2とtcＰO_2の相関から、tcＰO_2がどれだけ正確にＰａO_2を反映しているかが検討されてきた[29]。これは反映度と呼ばれ、この向上がtcＰO_2電極を開発する上で大きな目標となった。ところが動脈血の採血によるサンプルデータは離散的であるとともに、tcＰO_2測定箇所と場所的に離れているため問題がある。また、電極設定温の変化によってもtcＰO_2測定値は変化する。さらに、２－２－２節で述べたごとく、極小未熟児に代表される循環状態の正常でない児の場合には、電極温度を高く設定しても反映度がよくならない場合がある[29]。

一般に経皮酸素測定では、皮膚の測定部分をヒータにより43℃から44℃に恒温加温し、電極近傍の皮膚毛細血管を動脈化しなければ計測できない[52,154]。一方、皮膚組織の加熱による損傷は第Ｉ章で述べたように、加わる温度と持続時間により決まる。60℃では数秒で表皮の壊死をまねき、44℃では６時間で非可逆的な損傷が細胞レベルで起こる[53]。44℃以下では損傷の可能性は低下するが、皮膚組織の未発達な未熟児や、循環状態の悪化した児においては血流による放熱機能が十分働かないため、44℃以下でも測定部分の低温火傷を生じる可能性がある。したがって、経皮酸素計測は矛盾する２つの要求、すなわち皮膚毛細血管動脈化のための加温と、その加温による低温火傷の防止、を満足させる条件で計測を行なわなければならない。また、tcＰO_2は血圧の低下などによる循環状態の悪化や、tcＰO_2電極設定温の変化など各種物理的および生理的条件の変化によっても変動する。

そこで、これらの諸条件が$tcPO_2$測定値に与える影響を調べるとともに、これらの測定条件に依存せず、生体の酸素に関する機能を測定することを目的として、皮膚組織毛細血管系を１つのブラックボックスとして考えた。このブラックボックスの出力は経皮酸素分圧、入力は血流により運搬される酸素と考えて、血流停止によるこの系のステップ応答を捉えるＢＩＳテスト（Blood Interruption Stress Test）法を開発した。これを利用して経皮酸素分圧測定値の定常状態および過渡応答の性質を調べた。

４－２－２．実験方法

実験に使用した$tcPO_2$電極は、萩原らが開発したもの[51]で、図３－３に示されたように陰極の構造はリング状で、陰極断面積は$6.41\times10^{-4}cm^2$、皮膚加熱部分の面積は$1.38cm^2$で、電極膜はポリプロピレン20μm膜を使用した。$tcPO_2$電極の較正は、第Ⅲ章で述べたように水蒸気で飽和した100%窒素ガスと空気を用い、実験開始前に行なった。$tcPO_2$のステップ応答は著者らの提唱する血流停止試験法（Blood Interruption Stress Test：ＢＩＳテスト）により、次の手順で行なった。

（１）前腕部への$tcPO_2$電極の装着

（２）最低15分間のウォーミングアップ

（３）１分間の血流停止と最低３分間の血流回復時間

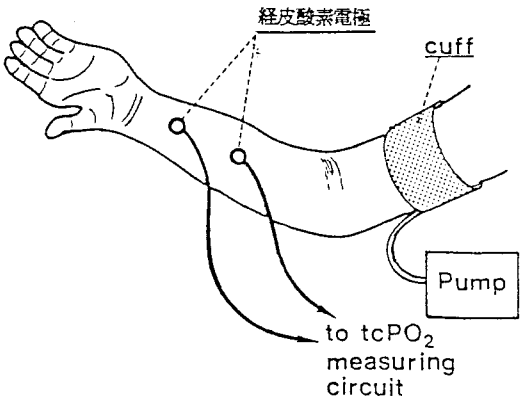


図４－８．実験の概略図

実験では図４－８に示したように、前腕部に一箇所または二箇所tcＰＯ$_2$電極を装着して行なった。そして、過渡応答を得るための血流停止には、上腕部に装着した血圧測定用マンシェットを用い、その圧力を測定時最高血圧より十分高い150mmHg以上に急激に上昇させ、血流をステップ的に停止させた。また、新生児では前腕ではなく下腿後面に電極を１つ装着し、医師が用手的に膝窩動脈を急激に圧迫し、血流を停止させた。

サンプリングタイムは１秒とし、15分を１実験とした。電極温度が一定の場合の実験では、健康成人６名（23-37才の男子６名）を対象とし、電極温度は43℃に設定した。電極設定温度を40℃から44℃まで順に１℃ずつ上昇させた実験では、健康成人６名(23-24才の男子５名、女子１名)を対象として、各温度でそれぞれ１実験を行なった。各実験では（３）を１試行とし、１実験の中でこれを３回繰り返し行なった。また、各実験の間では最低15分のウォーミングアップ時間を取った。そして、極小未熟児１名を含む出生直後から74日までの新生児、乳児28名に対する実験では、電極設定温度を43℃に設定して１実験行なった。このときには１実験で（３）の試行を２回繰り返し行なった。

得られたデータはtcＰＯ$_2$電極の電解電流と、電極を恒温化するのに必要なヒータ電圧である。電解電流は先に得られた較正値を使用して酸素分圧に変換した。そして、ヒータ電圧は血流の停止、回復のモニタとして使用した。

４－２－３．実験結果

<4-2-3-1> 健康成人で電極温度一定の場合

実験の１例を図４－９に示す。この例からわかるようにtcＰＯ$_2$は、血流停止からある遅れ時間を伴ったのち直線的に低下する。そこで、

この低下区間で最小二乗法による回帰直線を求めたところ、相関係数は0.99以上を示し直線とみなせた。血流の停止は、組織への酸素供給の停止を意味する。したがって、この回帰直線の傾きは皮膚組織の酸素分圧の低下率を表す。また、血流の回復による$tcPO_2$の回復過程でも、やはり、ある遅れ時間ののち、指数関数的に回復することが観察された。この回復過程を指数関数とみなし、回帰曲線を求めたところ、相関係数は0.9以上を示した。このような$tcPO_2$の過渡応答波形は、今回の実験のすべての場合について確認された。

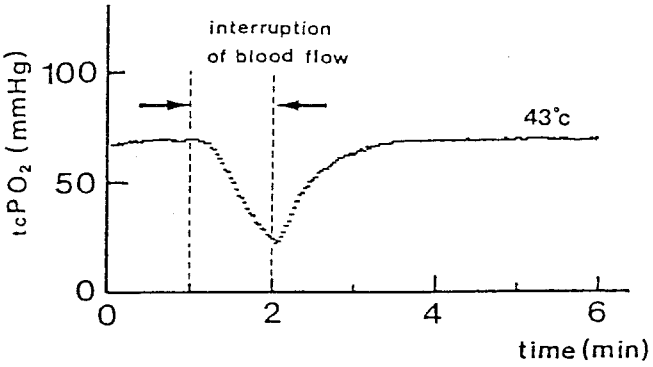


図4－9．$tcPO_2$測定の1例
矢印区間は1分間の血流停止を示す。

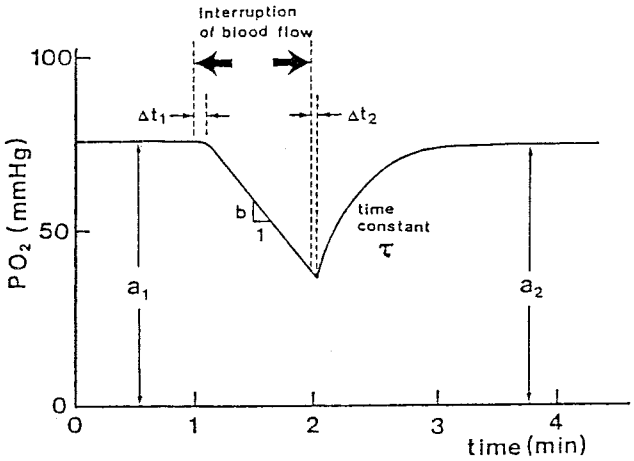


図4－10．各パラメータの定義

このtcPO$_2$の変化特性を、図4－10に示す基準により定量化し、各パラメータを抽出した。

（1）血流停止前1分間の平均値：a_1

（2）血流停止からtcPO$_2$の1mmHg低下までの遅れ時間
：Δt_1

（3）血流停止によりtcPO$_2$が1mmHg低下する点から最低値を示すまでの傾き：b

（４）血流の回復からtcＰＯ$_2$が１mmHg変化するまでの遅れ時間

：Δｔ$_2$

（５）１mmHg変化した点からもとの値に回復するまでの回復の時定数：τ

（６）回復後１分間の平均値：ａ$_2$

これらを求め表４－１にまとめた。これからtcＰＯ$_2$の平均値については、血流停止前よりも血流回復後の方が少し低下すること、また、血流停止時の遅れ時間より、血流回復時の遅れ時間が短いことがわかる。

表４－１．電極温度４３℃における実験結果

	a_1	Δt_1	b	Δt_2	τ	a_2
平均	75.1mmHg	8.3秒	1.00mmHg/sec	5.6秒	21.3秒	70.7mmHg
標準偏差	6.3	1.6	0.12	1.3	5.1	5.8
実験回数	30	29	27	29	29	30

<4-2-3-2>　健康成人で電極温度を変化させた場合

健康成人を被験者として、電極設定温度を40℃から44℃へ、順に上昇させた時の実験例を図４－１１に示す。これは電極設定温が40℃と44℃の場合の試行の一部を同時に示したものである。いずれもtcＰＯ$_2$は血流停止から、ある遅れ時間を伴ったのち直線的に低下した。この低下区間で最小二乗法による回帰直線を求めたところ、相

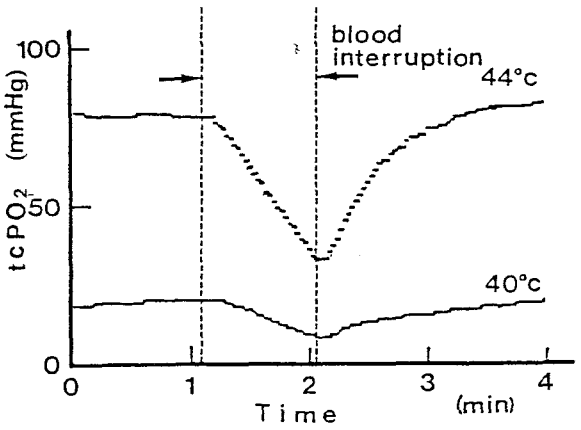


図４－１１．電極温度４０℃と４４℃におけるｔｃＰO$_2$測定の例。矢印区間は１分間の血流停止を示す。

関係数は 0.99 以上を示し直線とみなせた。また、血流の回復によるtcPO$_2$の回復過程でも、やはりある遅れ時間ののち、指数関数的に回復することが観察された。この回復過程を指数関数とみなし、回帰曲線を求めたところ、相関係数は0.9以上を示した。このようなtcPO$_2$の過渡応答は今回の実験のほとんどの場合について確認された。

電極設定温が異なるときの測定データの差は、図4－11に示されたように、電極設定温が低い場合にはtcPO$_2$測定値が低下することである。この例では40℃の時20.9mmHg、44℃の時79.5mmHgで約60mmHgの差が存在する。これは経皮酸素分圧測定時には、皮膚を43℃から44℃に加温しなければ動脈血酸素分圧（通常95mmHg[155]）とよい相関が得られないことを意味する。

このような各温度でのtcPO$_2$の変化特性を、先程と同様に図4－10に示す基準により定量化した。これらを電極温度に関してまとめ、図4－12から図4－15のグラフに表した。図4－12の血

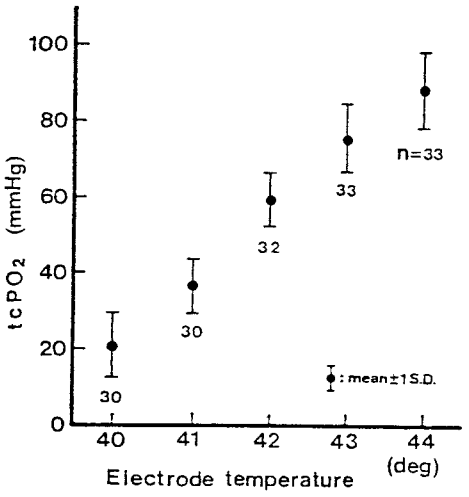


図4－12．血流停止前の平均tcPO$_2$の温度依存性
（nは試行回数を示す。）

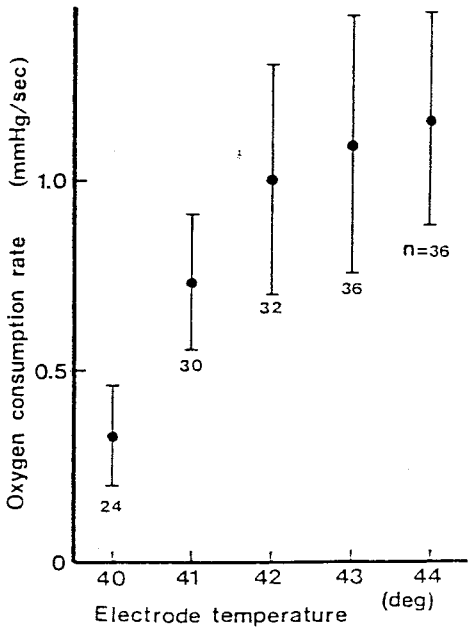


図4－13．血流停止時の皮膚組織酸素消費率の温度依存性

流停止前の平均tcPO$_2$は、電極温度の上昇とともに比例して上昇し、PaO$_2$に近ずくことがわかる。このことはtcPO$_2$測定時には、電極設定温度を44℃程度まで上げる必要性を示している。

図4－13は血液の供給を停止した時の、tcPO$_2$の低下率の温度依存性を表す。血流の停止により皮膚組織への酸素供給は遮断されるため、この低下率は皮膚組織細胞が単位時間あたりに酸素を消費する割合を示す。これは電極温度が40℃から42℃ではほぼ直線的に増加し、その後、頭うちとなる傾向が見られた。また、電極温度が42℃以上の場合標準偏差が大きくなった。

図4－14は血流の回復時におけるtcPO$_2$の回復の時定数の温度依存性で、温度の上昇に従い低下していくことがわかる。これは温度の上昇により毛細血管が拡張し、その結果、血流量が多くなり、皮膚組織の低酸素状態からの回復が早くなるためと考えられる。また、この時定数が43℃と44℃ではあまり変化してないことは、この温度付近で皮膚毛細血管の拡張が最大になることを意味すると考えられる。

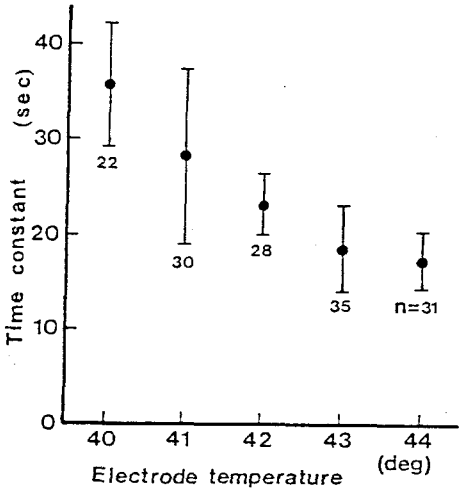


図4－14．血流回復におけるtcPO$_2$の回復の時定数の温度依存性

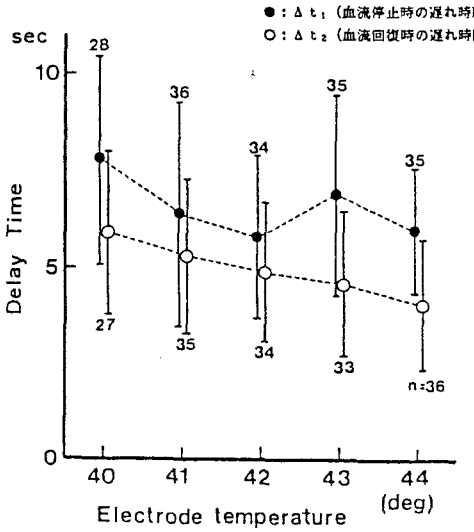


図4－15．血流の変化からtcPO$_2$の変化までの遅れ時間の温度依存性

図４－１５は血流の変化からtcＰＯ$_2$の変化までにかかる遅れ時間の温度依存性を見たものである。黒丸は血流停止からtcＰＯ$_2$の低下までの遅れ時間で、電極温度の上昇とともに短縮するが、43℃では約１秒長くなる。ところが、血流の回復からtcＰＯ$_2$の回復までの遅れ時間を表わす白丸は、電極温度の上昇に従い単調に短縮する。また、血流回復時の遅れ時間の方が、血流停止時の遅れ時間よりも短いことがわかった。

<4-2-3-3>　新生児の場合

新生児・乳児を対象として、血流停止によるtcＰＯ$_2$の応答を測定するＢＩＳテストを行なった結果、成人の場合とほぼ同様の応答波形が得られた。図４－１６上部に新生児、比較のために下部に成人の測定例を示す。新生児のtcＰＯ$_2$は成人の場合と同様に、血流停止後やや遅れて一定の傾斜で下降し、血流回復後やはり、ある遅れ時間を伴い指数関数的に回復することがわかる。血流停止によるtcＰＯ$_2$の下降線を直線とみなし、最小２乗法による回帰直線で近似したところ、相関係数は0.99以上を示したので直線とみなせる。血流回復によるtcＰＯ$_2$の回復過

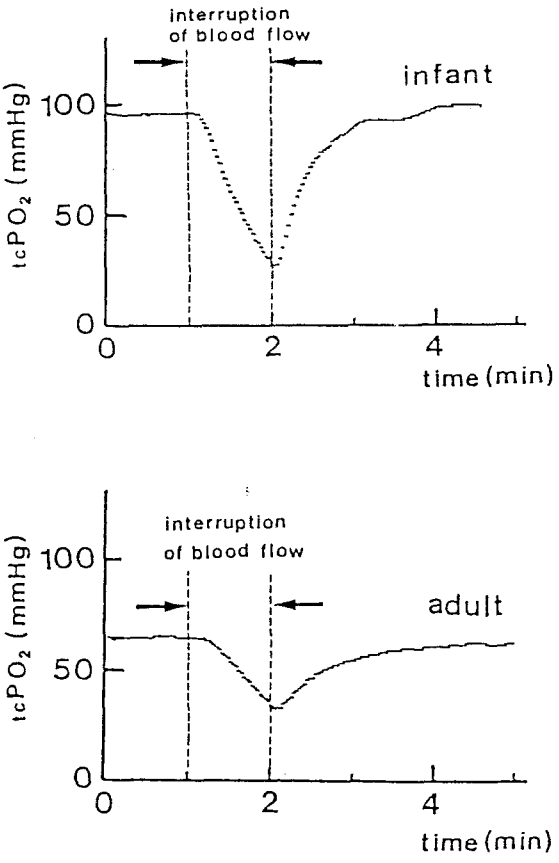


図4－16．新生児と成人におけるｔｃＰO$_2$測定の例。
矢印区間は１分間の血流停止を示す。

程もこれを指数関数とみなし、最小2乗法による曲線近似を行なったところ相関係数は0.9以上を示した。したがって、この曲線は指数関数で近似できると考えられる。

成人と新生児のtcPO$_2$変化のパターンを比較すると、定常状態のtcPO$_2$は児の方が約15mmHg高く、血流の変化に伴うtcPO$_2$の遅れ時間は成人の方が大きく、血流停止によるtcPO$_2$低下の傾斜は新生児の方が大きい。また、回復の時定数は新生児の方が小さなことがわかる。

血流停止によるtcPO$_2$の過渡応答の解析には、成人の場合と同様、図4－10のようにパラメータを求めた。血流停止前と血流回復後の定常状態におけるtcPO$_2$の平均値を、児の出生時体重群別に示したのが図4－17である。血流停止前と後の差はほとんどなかった。ただ、出生時体重2kg以下では血流回復後の定常値がやや低い場合が多かった。また、成人と児ではt検定により有意水準0.5%で差があった。

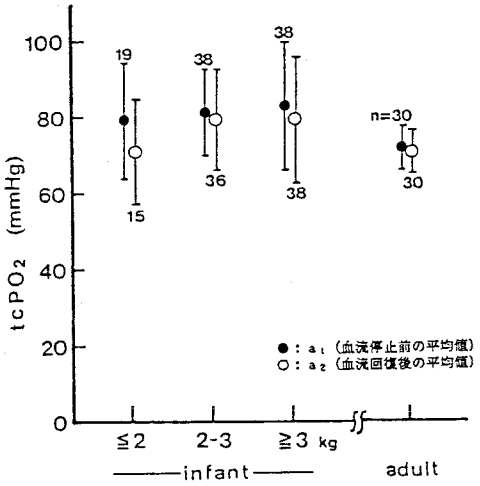


図4－17．児の定常状態におけるtcPO$_2$の平均値
出生時体重群別の変化を示す。

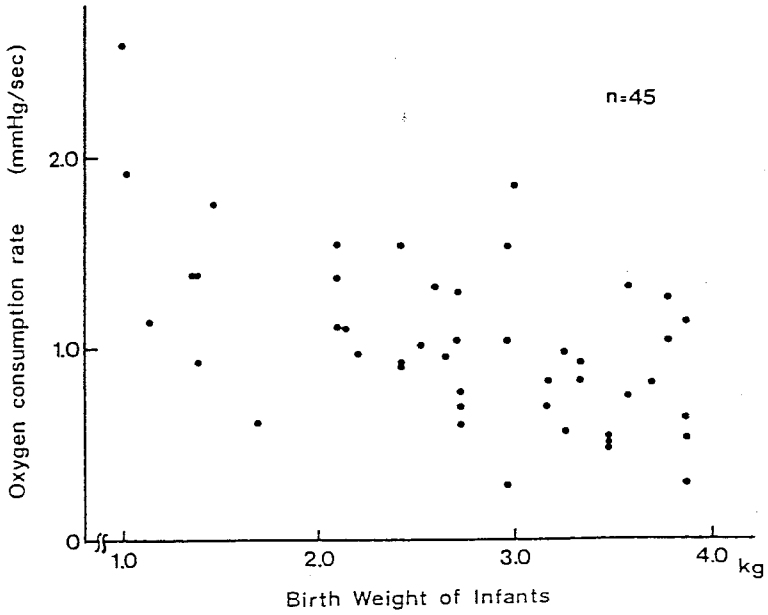


図4－18．出生時体重と血流停止時における皮膚組織酸素消費率の関係

これは成人より新生児、乳児の方がtcPO$_2$とPaO$_2$との間の相関がよいことと一致する。

血流停止によるtcPO$_2$の直線的な降下の傾きを縦軸に、出生児体重を横軸にとり、データをプロットしたのが図4－18である。前述のように、この低下率は皮膚組織細胞が単位時間あたりに酸素を消費する割合を表わす。これから出生時体重が軽い場合には、血流停止によるtcPO$_2$の低下率が大きい傾向が認められる。この相違を検討するため、出生時体重が2kg以下、2kgから3kgまで、そして3kg以上のものに分類し、比較のため成人のデータも入れて図4－19のグラフに表した。各出生時体重群の平均値の間にはt検定により有意水準5％で有意に差があり、このことは児の出生時体重により皮膚の酸素消費率に差があることを示している。

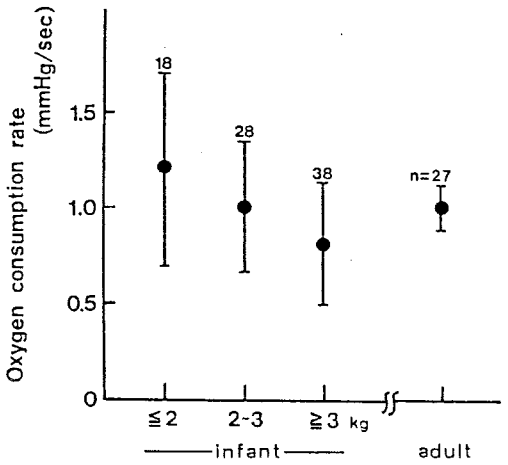


図4－19．出生時体重群別の血流停止時における皮膚組織酸素消費率

血流回復におけるtcPO$_2$の回復の時定数と出生児体重との関係を図4－20に示す。新生児・乳児では成人の約半分の12.8秒で定常状態に回復する。これは児の場合、血流の回復による皮膚組織の酸素

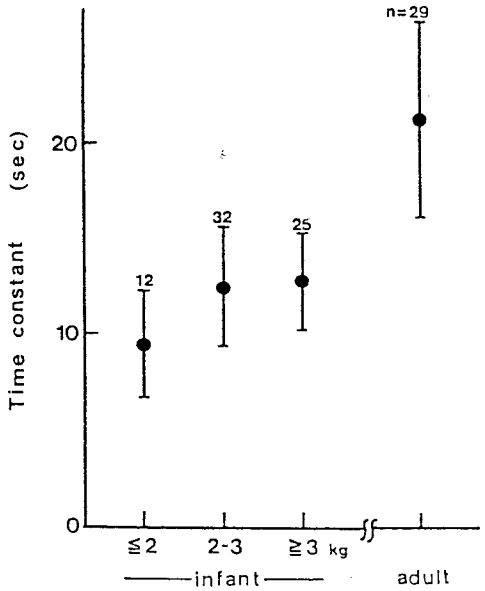


図4－20．出生時体重群別の血流回復におけるtcPO$_2$の回復の時定数

分圧の回復が、成人より速いことを示している。また、２kg以上とそれ以下の群の間で５％の有意水準で差が存在した。

血流の停止からtcＰＯ$_2$の低下までの遅れ時間Δｔ$_1$（●印）、および、血流の回復からtcＰＯ$_2$の回復までの遅れ時間Δｔ$_2$（○印）も、やはり出生時体重群別に分けて図４－２１に示した。成人のデータと比較すると、児の方が遅れ時間が小さく有意水準0.5％で差があった。また、体重別でも３kg以上の児とそれ以下の児では、0.5％の有意水準で差があることがわかった。血流回復からtcＰＯ$_2$の回復までの遅れ時間Δｔ$_2$は、成人も新生児・乳児でも血流停止時の遅れ時間Δｔ$_1$よりも１秒から２秒早く回復した。

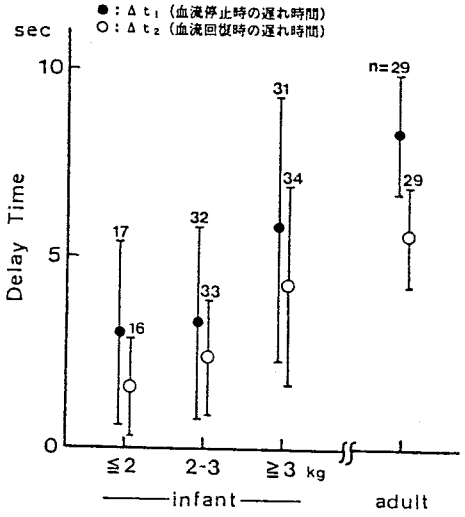


図4－21．出生時体重群別の血流の変化からｔｃＰＯ$_2$の変化までの遅れ時間

４－２－４．考察

血流停止に対するtcＰＯ$_2$の過渡応答波形は、成人と新生児・乳児いずれの場合も、血流停止後遅れ時間を伴い、その後直線的に低下する過程、および血流回復時にも遅れ時間を伴った後に指数関数的に回復する過程が見られた。これは電極の設定温度や種類によらず現われるため、生体側の構成要素である皮膚毛細血管、皮膚組織の特性を表わすものと考えられる。特に、新生児・乳児と成人では大きく異なることがＢＩＳテストによって明らかになった。以下にＢＩＳテストによる解析の結果について順に考察する。

◎定常状態における経皮酸素分圧

図４－１２から、成人の場合tcＰＯ$_2$は電極設定温度に比例して、単調に増加することが明らかになった。ところがAl-Siaidyら[52]は、41℃から43℃でtcＰＯ$_2$が急激に増大することから、43℃以上の電極設定温度でのtcＰＯ$_2$の測定が望ましいとしている。この実験結果の相違は、彼等が年齢の分散した被験者(25-60才)で実験を行なったためと考えられる。

ここで重要なことは、電極設定温度が低下すると、tcＰＯ$_2$測定値の変動係数が大きくなることである。図４－１２のデータの標準偏差は７から10 mmHgで、温度によらずほぼ一定であった。ところがtcＰＯ$_2$の平均値と標準偏差の割合で比較すると、電極設定温40℃の時、変動係数は41％にも達するが、42℃～44℃の時には約11～12％にすぎない。つまり電極設定温が低い40℃の場合には個人差が大きく、tcＰＯ$_2$がほとんど測定できない場合もあるが、電極設定温を上昇させるとこれがなくなることを示している。このことは経皮酸素電極を使用して酸素分圧を測定する場合、電極設定温度を上昇させることにより、皮膚組織では毛細血管が拡張して動脈血が循環するいわゆる動脈化が十分に進み、皮膚組織の酸素分圧を上昇させるためと考えられる。

定常状態におけるtcＰＯ$_2$測定値は電極温度が43℃の場合、新生児・乳児では全体の平均で実験前で81.6mmHg、成人では72.8mmHgとなり約９mmHgの差が存在した。２－２－４節で述べたように、表皮は死滅した細胞からなる角質層、顆粒細胞、有棘細胞、そして基底細胞から構成され、その厚さはtcＰＯ$_2$測定値に影響を与える[156]。この表皮は経皮酸素電極側から見ると、皮膚の酸素に対する拡散抵抗の主要な部分と考えられる。この皮膚の酸素に対する拡散抵抗は未熟児では非常に小さく、経皮酸素電極を加熱しなくてもある程度酸

素分圧を測定可能[157]なほどであるが、これは出生時体重の増加とともに増大する[146,158]。このため新生児・乳児と成人の経皮酸素分圧測定値には差が出ると考えられる。

◎血流停止時の酸素分圧の変化

血流停止によりtcPO$_2$は、図4－9、図4－16から明らかなようにほぼ直線的に低下した。これを回帰直線で近似すると、相関係数は0.99以上となり直線とみなせる。一方血流停止によるtcPO$_2$の直線的な低下に引き続く曲線部は、図4－22に示されたように血流停止時間の延長や、未熟児で血流を停止したとき、皮膚の酸素消費率が高い場合に現われた。この曲線部分の出現は、tcPO$_2$が20mmHg程度になると始まった。血流停止によるtcPO$_2$の直線的な低下は皮膚組織での酸素分圧の低下を表す。したがって、血流による酸素の供給が停止されると組織では酸素を消費するだけなので、この消費率が皮膚組織細胞が酸素を消費する割合を示すと考えられる。細胞での酸素消費はミトコンドリアで行なわれ、代謝過程の中で酸素を取り込んで、エネルギーおよび水と二酸化炭素に変換される。測定されたtcPO$_2$が一定の傾斜で低下していくことは、ミトコンドリアでの酸素消費率が、環境酸素濃

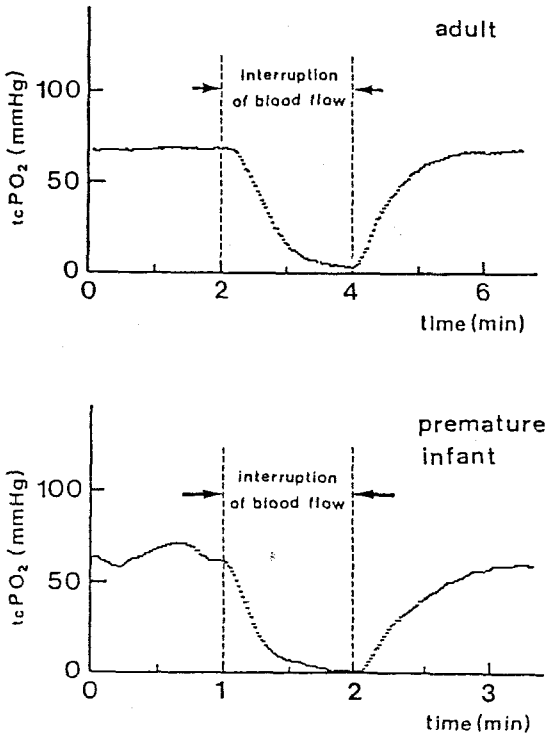


図4－22．成人での2分間の血流停止および未熟児での1分間の血流停止によるtcPO$_2$の応答波形

度に依存せず一定であること[159]によると考えられる。しかし、酸素分圧がある程度以下になると、別の嫌気的な代謝過程が働き出すため、tcPO$_2$の低下率が低下し、曲線的なデータとして現れるものと考えられる。

また、BISテストにおける血流停止は、停止時間が長くなれば被験者に苦痛を与える。特に新生児に対しての血流停止時間の設定は、医学的な観点から検討される必要があろう。

◎tcPO$_2$の回復の時定数に関して

血流停止により組織への酸素の供給が止まると、組織を構成する細胞が内呼吸により酸素を消費するため、組織酸素分圧はゼロに近ずく。その後、血流回復による組織の酸素分圧の回復は、酸素を供給する毛細血管の密度とそこを流れる動脈血の流量により決定されると考えられる。この毛細血管の密度とそこを流れる血流量は、表皮の酸素透過性とともに皮膚毛細血管から皮膚表面までの酸素に対する拡散抵抗の主要な要素となる[160]。したがって、この回復過程では皮膚組織の酸素容量と、酸素に対する拡散抵抗の積によって決る時定数で回復すると考えられる。血流の回復が十分に行われないときには図4－17で示されたように、血流停止前と回復後の定常状態の差が、出生時体重2kg以下の児の場合に見られる。これは皮膚組織毛細血管系がtcPO$_2$電極部の圧迫などなんらかの原因で、物理的に元の状態に戻らなかったためと考えられる。

血流の回復によるtcPO$_2$の回復の時定数は新生児・乳児は成人の約半分の12秒程度であった。このことは児は皮膚組織の酸素容量が成人と同じと考えると、皮膚拡散抵抗が成人の50％程度しかないためと考えられる。

◎遅れ時間に関して

成人における血流停止時のtcPO_2変化の遅れ時間は電極設定温度43℃の場合、表4－1から平均8.3秒、回復時には同じく5.6秒であった。この遅れ時間の原因は

（1）　毛細血管から皮膚表面までの酸素伝播時間

（2）　電極の応答時間

（3）　血液の酸素に対する緩衝能力

が考えられる。その中で（1）と（2）は血流回復時の遅れ時間、（1）、（2）および（3）は血流停止時の遅れ時間に対応する。（2）はtcPO_2電極固有のもので、第Ⅲ章図3－12に示されるように立ち上がり、立ち下がり時間はほぼ等しく常に一定と考えられる。よって（1）＋（2）は5.6秒、（3）は2.7秒となる。

成人の場合、いずれの遅れ時間も電極設定温度が上昇するにつれ低下した。先にあげた3つの原因の中で、（2）の電極の応答時間は図3－12でわかるように電極温度の上昇とともに少し早くなったが、40℃と44℃では1秒以下の差しかない。また、電極の遅れ時間はほとんどないと考えられる。しかし、生体の遅れ時間は1.5秒以上存在するため、電極による影響とは考えられない。したがって、血流回復時の遅れ時間の低下は（1）の酸素の伝播時間の短縮によると考えられる。これは皮膚毛細血管からの酸素の供給が、電極設定温度の上昇に伴い、表皮の近くで行なわれるようになるためと考えられる。ところが、血流停止時の遅れ時間の43℃からの上昇は何を意味するかは今後の検討課題である。

新生児・乳児での遅れ時間が成人より短いのは、児では表皮が薄いため原因（1）の酸素の伝播時間が短く、さらに原因（3）の血液の酸素に対する緩衝能力が少ないためと考えられる。これは皮膚組織の単位体積あたりに存在する血液量が成人に比較して少ないた

め、血液の供給が停止すると組織の酸素分圧が直ちに低下するためと考えられる。特に出生時体重が低い児について遅れ時間が短いことは、これらの児では酸素に対する予備的な能力が少なく、酸素の不足は直ちにチアノーゼなどの臨床症状に結び付くことからも理解できると考えられる。

4－2－5．まとめ

経皮酸素電極による酸素分圧の測定に、ＢＩＳテストを導入することにより、血流を停止した場合の過渡応答が、新生児から成人まで計測可能となることがわかった。さらに、その場合の経皮酸素分圧の応答波形の特徴も明からかにできた。共通点は血流停止からある遅れ時間ののち、直線的に$tcPO_2$は低下すること、そして約 20 mmHg以下になると漸近的に低下すること、さらに血流回復時には停止時よりも$tcPO_2$の遅れ時間は短く、指数関数的に回復することである。また、成人と新生児・乳児との間の相違は遅れ時間が児の方が小さいこと、回復の時定数が成人の約半分になることがわかった。児を出生時体重別に３群に分けると、その間の相違が明確になった。特に２kg以下の低出生体重児は、それ以上の出生時体重の児と比較して大きな差が出ていることがわかった。

以上のようなＢＩＳテストによる応答波形の意味と生理学的な対応関係については第５章でモデルを利用して考察するが、今後、これらのパラメータと病態との関連といった、臨床的な方面からの検討がさらに必要であろう。

第Ｖ章　　酸素輸送モデル

５－１．皮膚組織・電極系のモデル

５－１－１．はじめに

経皮酸素電極による生体からの記録には、しばしば過渡的な非対称性が見られた[50,161,162]。また、第Ⅳ章の実験やこれまでの報告[163,164]から、成人や新生児・乳児に対する一過性の血流停止でも、顕著な非対称性があった。ところが第Ⅲ章の図３－７で示されたように、経皮酸素電極自体にはそのような非対称性は存在せず、生体の皮膚循環機構の持つ本質的な特性の一つと考えられる。また、これらの過渡応答波形は経皮酸素電極の電極設定温度などの物理的な要因や、生体側の年齢による変化など生理的な要因により変化する。さらに経皮酸素電極自身の性能によっても影響を受ける。

そこで、これらの経皮酸素電極に関する諸特性を統一的に取り扱い、生体の酸素に関する機能をパラメータ化することを目的として、皮膚組織および経皮酸素電極系に関する酸素輸送モデルを構成した。そしてこのモデルのパラメータを、生体の酸素に関する機能を測定するスケールとして定量化し、生理学的な対応関係を明らかにしようと試みた。

これまで提案された皮膚からの酸素拡散に関するモデルの１つに、２次元での拡散方程式を利用したものがある[165-167]。これは定常状態の酸素分圧についての解析から、皮膚の酸素拡散抵抗を求めるのに利用された[143]。また、Kroughに始まる、毛細血管からの酸素の拡散についての円筒モデル[168,169]を基礎としたものでは、皮膚組織での酸素分圧の温度およびヘモグロビン解離曲線の影響を調べる解析[170]が行なわれた。ところが第Ⅳ章で明らかになったＢＩＳ

テストに対する生体の反応を、tcPO$_2$電極も含めた計測システム全体として解析するには、これらのモデルではパラメータが多く、機能的にも複雑すぎる。そこで、ここでは酸素が毛細血管、皮膚組織、酸素電極と各区画に分れた構成要素を通過することに着目して、酸素の輸送に関するコンパートメントモデルを構成した。

5－1－2．モデルの構成

肺から血液中にとり込まれた酸素は、毛細血管を経て各組織に拡散する。皮膚部分でも同様に皮膚組織に拡散し、さらに皮膚表面に置かれたtcPO$_2$電極に達する。そこでモデルはtcPO$_2$電極近傍の微小皮膚組織と、電極とのなす酸素拡散系を一つの構成単位とした。この系での酸素の流れは、生体側では血流により運搬される酸素、および皮膚組織で消費される酸素、そして電極側へ拡散する酸素の三つで構成される。電極側では拡散された酸素を検出し、酸素量に比例する電解電流が流れる。図5－1は上記の系の概念図である。なおモデルではこの構成単位を、皮膚組織1cm^{3}を一つの単位体積とした集中定数系で表し、酸素量はmlO$_2$（Standard Temperature & pressure）で表した。

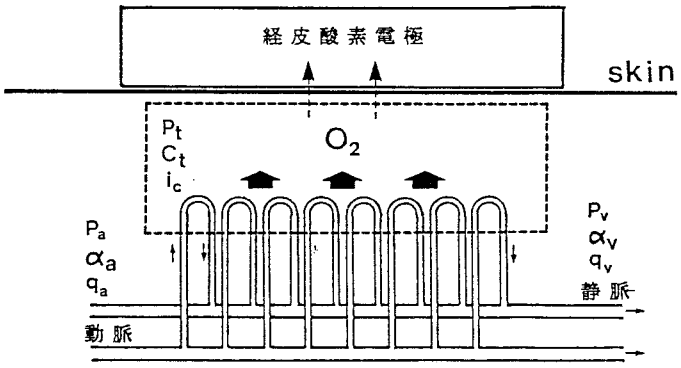


図5－1．経皮酸素電極による酸素測定の概念図

皮膚組織に酸素を供給する毛細血管系に関しては動脈と静脈を区分し、それぞれの酸素溶解度をα_a、α_v、酸素分圧をPa、Pv、血流量をq_a、q_vとした。皮膚組織に関しては酸素分圧をPt、この組織に分布する毛細血

管系を一つの区画と考え、その酸素容量をCbで表した。この毛細血管内の酸素は皮膚組織の状態により定まる定数で拡散する。これを酸素の拡散抵抗Rt、酸素拡散面積Abにより、Rt／Abと表した。皮膚組織に拡散した酸素の一部は組織に蓄積され、これを容量Ctで表した。さらに、一部は細胞の呼吸により消費されるので、これを酸素消費率icで表した。また、一部は表皮から生体外へ拡散するが、これはtcPO₂電極の電解電流として検出される。第Ⅲ章での検討から経皮酸素電極のモデル上での取り扱いは、簡単化のため酸素に対する入力抵抗Reだけで表わした。以上をまとめたのが表5－1である。

表5－1．酸素輸送モデルに関するパラメータ

symbols	determination		units
α_a	O_2 solubility	artery	$mlO_2/mmHg/ml$
Pa	O_2 tension	artery	mmHg
q_a	blood flow rate	artery	$ml/sec/cm^3$
α_v	O_2 solubility	vein	$mlO_2/mmHg/ml$
Pv	O_2 tension	vein	mmHg
q_v	blood flow rate	vein	$ml/sec/cm^3$
Pt	tissue O_2 tension	subcutaneous tissue	mmHg
Cb	capillary O_2 capacity	subcutaneous tissue	$mlO_2/mmHg/cm^3$
Ct	tissue O_2 capacity	subcutaneous tissue	$mlO_2/mmHg/cm^3$
i_c	O_2 consumption rate	subcutaneous tissue	$mlO_2/sec/cm^3$
Ab	O_2 diffusion area	subcutaneous tissue	cm^2/cm^3
Rt	O_2 diffusion resistance	subcutaneous tissue	$mmHg\cdot sec\cdot cm^2/mlO_2$
Φt	O_2 diffusion volume from capillary to tissue	subcutaneous tissue	$mlO_2/sec/cm^3$
Re	O_2 input resistance	$tcPO_2$ electrode	$mmHg\cdot sec\cdot cm^3/mlO_2$

血流により動脈から毛細血管、皮膚組織へ運ばれる酸素の流れについては図５－２に示した。毛細血管内での酸素分圧をｐとすると、そこでの酸素量の変動は以下の式で与えられる。

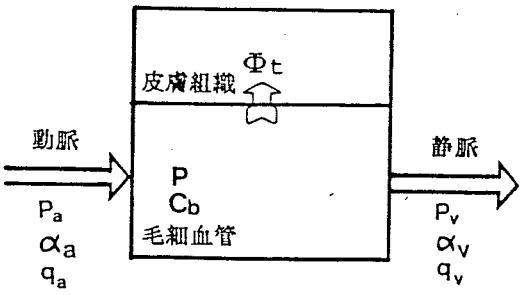


図５－２．皮膚における酸素の流れに関するコンパートメントモデル

$$Cb\frac{dP}{dt}=\alpha_a\cdot Pa\cdot q_a-\alpha_v\cdot Pv\cdot q_v-\phi_t$$

したがって定常状態において毛細血管内の血液から皮膚組織へ拡散する毎秒の酸素量ϕ_tは次式で与えられる。

$$\phi_t=\alpha_a\cdot Pa\cdot q_a-\alpha_v\cdot Pv\cdot q_v \qquad (5\text{-}1)$$

そして血流が何らかの原因で停止し$q_a=q_v=0$となった時、皮膚毛細血管網に残留する血液からの酸素の供給は、毛細血管内の血液が動脈血と仮定すると次式で表わせる。

$$\phi_t=-Cb\frac{dPa}{dt} \qquad (5\text{-}2)$$

また、このϕ_tは酸素分圧差Ｐａ－Ｐｔ、および毛細血管における酸素拡散面積Ａｂに比例し、酸素拡散抵抗Ｒｔに反比例すると考えられるため次式が成立する。

$$\phi_t=\frac{Ab}{Rt}(Pa-Pt) \qquad (5\text{-}3)$$

生体組織における酸素消費率は、ＢＩＳテストのような一過性の血流停止では変化しないと考え、皮膚組織中の酸素量の変動は、皮

膚組織の酸素消費率ｉｃを一定として次式を得る。

$$C_t \frac{dP_t}{dt} = \phi_t - i_c \qquad (5\text{-}4)$$

ここで理想的なtcＰＯ₂電極による測定を考えると、経皮酸素分圧測定値は皮膚組織酸素分圧Ｐｔに一致する。

５－１－３．定常応答

定常状態では式（５－１）、（５－４）から

$$P_t = \frac{\alpha_a}{\alpha_v} P_a - \frac{i_c}{\alpha_v \cdot q_b}$$

となる（ただしＰｔ=Ｐｖ、$q_a = q_v = q_b$とした）。この式は、皮膚組織酸素分圧Ｐｔが定常状態においては、毛細血管の酸素拡散面積に依存しないことを表す。これをグラフに表わしたのが図５－３で、（ａ）はＰｔが皮膚組織の酸素消費率ｉｃにより影響を受けることを示す。このことは4-2-3-3節で示されたように、皮膚の酸素消費率の大きな新生児・乳児では皮膚組織酸素分圧は低下し、その結果、経皮酸素分圧測定値も低い値を示す可能性があることが明らかになった。（ｂ）は皮膚組織の血流量q_bの影響を表わしたものである。これは血流量の低下、すなわちtcＰＯ₂電極近傍の血液循環の悪化により、酸素拡散面積にかかわらずtcＰＯ₂測定値の低下することを意味

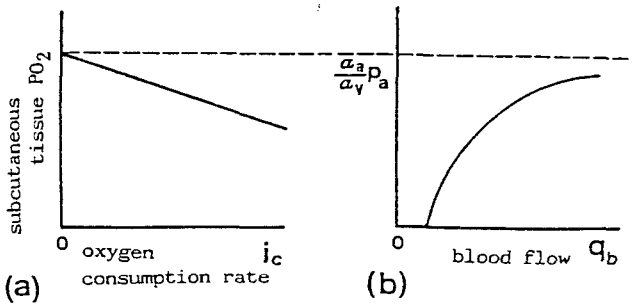


図５－３．酸素輸送モデルの定常解
(a)は皮膚組織酸素分圧の酸素消費率による影響、
(b)は同じく組織血流量による影響を示す。

する。したがって、血流回復後のtcPO$_2$の定常値が血流停止前の定常値よりも低下するのは、この血液循環の回復の不完全さによると考えられる。

5－1－4．過渡応答

以上述べた過程を電気的等価回路で置き換えると、酸素分圧－電圧、酸素流量－電流、酸素拡散抵抗－抵抗、酸素溶解度－電気容量という対応関係が成立する。図5－4はこの等価回路を示したものである。tcPO$_2$電極の入力抵抗はReで表され、これが等価回路に加わった結果、式（5－4）が次式にかわる。

$$C_t \frac{dP_t}{dt} = \phi_t - i_c - \frac{P_t}{R_e} \qquad (5\text{-}4')$$

ここで血流停止テストをこの等価回路モデルに応用し、過渡応答を解析した。これは動静脈の血流を一過性に停止させることで、図5－4においてスイッチS$_1$を解放することを意味する。この時、血流により運搬される酸素は供給されない。S$_1$のオン状態は血流の回復を意味する。

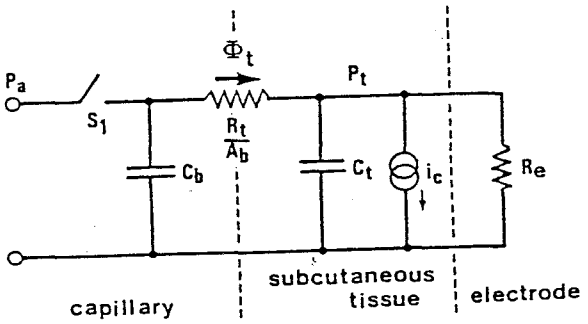


図5－4．酸素輸送モデルの電気的等価回路モデル

今、tcPO$_2$電極の入力抵抗を無限大、t＝0でスイッチS$_1$がオフ、t＝t$_1$でオンになるとし、初期条件をt＝0の時、Pt＝Pa－（Rt／Ab）・ic、t＝t$_1$の時Pt＝Pt$_1$とし、ic＝一定として解くと次式を得る。

$0 \leqq t \leqq t_1$の時

$$P_t = P_a - \frac{R_t}{A_b} i_c - \frac{i_c}{C_b + C_t} t + \frac{C_b C_t i_c R_t / A_b}{(C_b + C_t)^2} \{1 - \exp(- \frac{C_b + C_t}{C_b C_t R_t / A_b} t)\} \quad (5\text{-}5)$$

$t > t_1$の時

$$P_t = (P_a - \frac{R_t}{A_b} i_c - P_{t1}) \{1 - \exp(- \frac{t - t_1}{C_t R_t / A_b})\} + P_{t1} \quad (5\text{-}6)$$

これを図示したのが図５－５である（ただしＣｂ＜＜１とした）。血流を停止する（スイッチＳ$_1$＝オフ）と動脈血による酸素の供給は断たれる。しかし、毛細血管内の残留血液による緩衝作用により、皮膚組織の酸素分圧Ｐｔは遅れ時間を伴い、その後、皮膚組織の酸素消費により低下する。この低下率は、細胞内のミトコンドリアにおける酸素消費が酸素分圧に依存しないこと[159]から、時間関数ではなく一定値ｉｃをとるとした。また、血流の回復（Ｓ$_1$＝オン）と同時にＰｔは時定数Ｃｔ･Ｒｔ/Ａｂを持つ指数関数で回復する。この応答波形は第Ⅳ章で得られた生体でのＢＩＳテストによるｔｃＰＯ$_2$の応答波形をよくシミュレートしている。

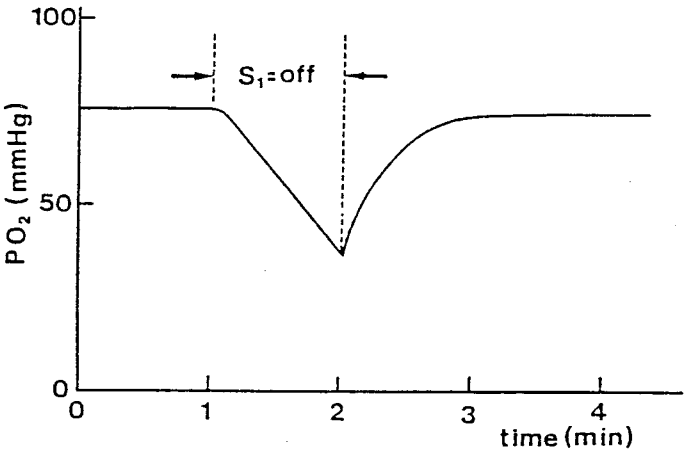


図５－５．皮膚組織酸素分圧の血流停止による過渡応答のシミュレーション

５－１－５．パラメータの推定

第Ⅳ章で得られたＢＩＳテストによるｔｃＰＯ$_2$の過渡応答を解析し

たデータから、等価回路モデルの各パラメータの推定が可能である。今、残留血液酸素容量Cbを0、tcPO$_2$電極の入力抵抗を無限大と仮定すると、皮膚組織の酸素分圧PtとtcPO$_2$は等しく、血流停止時のPtの変化を示す式（5－5）は次のように簡単化される。

$$Pt = Pa - \frac{Rt}{Ab} i_c - \frac{i_c}{Ct} t \qquad (5\text{-}5')$$

したがって、図4－10のパラメータの定義からb＝ic／Ctを得る。また、式（5－6）より血流の回復によるtcPO$_2$の回復の時定数はτ＝Ct・Rt／Abとなる。

ここでは電極温度43℃の場合のパラメータを推定する。皮膚組織の酸素容量としては、水の43℃での酸素溶解度 2.93×10^{-5} mlO$_2$/mmHg/cm^3、皮膚の酸素拡散抵抗は健康成人での質量分析法により得られたデータ、Rt＝8.16×10^{7} mmHg・s・cm^2/mlO$_2$[143]を代入すると、皮膚組織の酸素消費率ic、酸素拡散面積Abを以下のように求めることができる。

$i_c = 2.93\times10^{-5}$ mlO$_2$/sec/cm^3

$A_b = 1.12\times10^{2}$ cm^2/cm^3

新生児については、経皮酸素電極による二種類の電極膜の測定値の違いから、皮膚拡散抵抗を推定したデータ[146]より、満期産児での皮膚拡散抵抗 Rt=7.25×10^{7} mmHg・sec・cm^2/mlO$_2$を代入して

$i_c = 2.83\times10^{-5}$ mlO$_2$/sec/cm^3

$A_b = 1.74\times10^{2}$ cm^2/cm^3

となった。

tcPO$_2$電極に関するパラメータは式（5－3）、（5－4'）の定常状態における解

$$Pt=\frac{Re}{Re+(Rt/Ab)}\left(Pa-\frac{Rt}{Ab}i_c\right) \qquad (5\text{-}7)$$

にPt＝72.8mmHg、Pa＝95mmHgを代入し

$$Re=2.0\times10^{7}\,mmHg\cdot sec\cdot cm^{3}/mlO_2 \qquad (5\text{-}8)$$

を得た。

5－1－6．考察

tcPO$_2$の測定ではこれまで、生体の経時的なtcPO$_2$の変動を記録することから、BISテストにより過渡応答を定量的に解析し、PaO$_2$との相関だけでなく、酸素消費率といった酸素に関する機能を、ここで構成したモデルのパラメータを使い、推定できるようになった。以下では、このモデルにより明らかにされたパラメータと生理学的な対応関係、および今後の課題について考察する。

◎血流停止時の酸素分圧の変化

血流停止によりtcPO$_2$は第Ⅳ章図4－9、図4－16から明らかなように成人、新生児・乳児いずれもほぼ直線的に低下し、これを回帰直線で近似すると、相関係数は0.99以上となった。酸素輸送モデルでは、この現象をミトコンドリアにおける酸素消費が、酸素分圧に依存しないことと結びつけ、定電流源で表した。ここで得られた、電極温度43℃における酸素消費率 2.93×10^{-5} mlO$_2$/s/cm^{3}は、

Severinghauseらが求めた値[161]の約1/2である。この相違は彼らが100%酸素を吸入させた時の皮膚組織の酸素消費率を求めたことによると考えられる。

この酸素消費率は皮膚組織の代謝の速度を表わすものと考えられる。したがって、図４－１９で示されたように、出生時体重が増加するに従い酸素消費率が減少することは、皮膚組織の代謝が出生時体重の増加に伴い減少することを意味する。しかし、これの生理学的な意義、および臨床応用における利用は今後の研究に待たなければならない。

一方、血流停止によるtcＰO_2の直線的な低下後の曲線部の出現は、図４－２２に示すように、酸素消費率が大きな時や血流停止時間の延長などによって出現した。これは皮膚組織の酸素分圧の低下が大きい時、酸素をあまり消費しない別のシステムが働き出し、その結果酸素分圧の低下率が減少するものと考えられる。したがって、このモデルは酸素分圧が高い時の皮膚組織系の挙動を示すもので、低酸素状態では別のシステム構成要素を付け加える必要となる。この点に関しては今後の課題と考えられる。

◎遅れ時間に関して

第Ⅳ章の考察でも述べたように、血流の停止ならびに回復からの遅れ時間を発生する原因の中で、血液の酸素に対する緩衝能力によると考えられる遅れ時間は電極温度43℃の時2.7秒であった。

酸素輸送モデルでは、これは残留血液の酸素容量Ｃbにより発生すると考えた。血液１ml中の酸素容量α_aは、ヘモグロビンの酸素解離曲線から近似された酸素分圧－飽和度の関係式[171]から、酸素分圧が与えられれば求めることができる。皮膚組織の単位体積当りの残留血液量を１／ｋmlとすると

$$Cb = \alpha_a / k$$

となり残留血液の酸素容量Cbは計算可能となる。実験で明らかになったパラメータを式（5－5）に代入し、kを変化させた時、皮膚組織酸素分圧Ptが 0.5mmHg低下するまでの遅れ時間の変化を見たのが図5－6である。これからkが約1.5×10^2で実験値と一致した。よって、このとき残留血液量は6.7×10^{-3}mlとなる。

新生児・乳児でこの遅れ時間は、全体の平均で0.8秒であった。これを図5－6にあてはめ、遅れ時間を見るとkは約8×10^2となった。これは新生児・乳児では、残留血液量が1.25×10^{-3}ml/cm³と成人より少ないことを意味する。

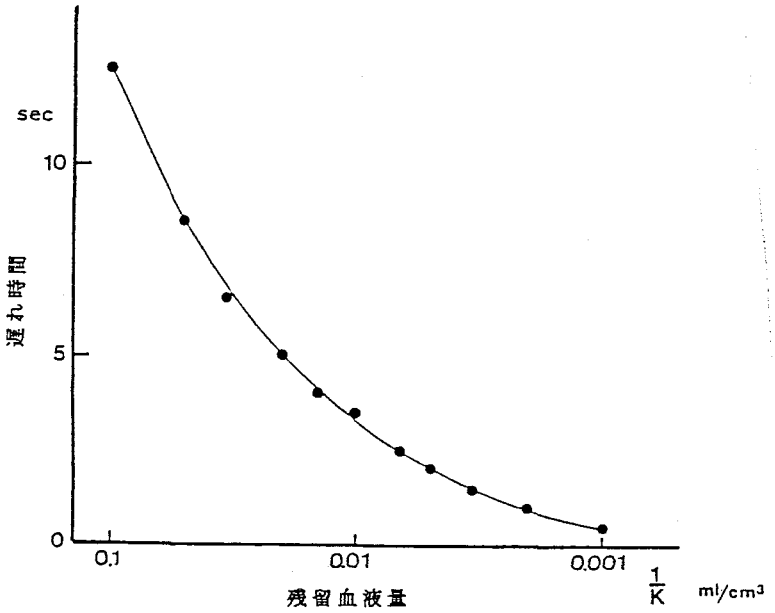


図5－6．毛細血管残留血液量と遅れ時間の関係

◎tcPO₂電極の測定値に及ぼす影響

tcPO₂電極が測定値に及ぼす影響は、定常状態については式（5－7）が関係する。ここでReはtcPO₂電極の酸素に対する入力抵抗である。実験に使用したリング型電極で電極温度43℃では式（5－8）に示したように、皮膚の拡散抵抗Rt／Abの27倍であった。このtcPO₂電極の測定値に及ぼす影響を調べるため、式（5－7）に抵抗比1としてtcPO₂電極の酸素に対する入力抵抗Reと、皮膚

の酸素拡散抵抗Ｒｔ／Ａｂの比を使用して、実験より求められたパラメータを代入し、抵抗比ｌの変化による皮膚組織酸素分圧Ｐｔの変化を見たのが図５－７の実線のグラフである。これは皮膚の拡散抵抗が一定であれば、抵抗比の低下つまり電極の入力抵抗が小さくなると、Ｐｔの定常値は低下することを表す。また、皮膚拡散抵抗Ｒｔを測定値の0.1倍から２倍まで変化させた時、Ｐｔの変化を破線で表した。Ｒｔが1／10減少すると、Ｐｔは約17mmHg上昇することがわかり、皮膚の拡散抵抗の変化がtcＰO_2測定に大きく影響することがわかる。今回の成人における実験では、ＰａO_2とtcＰO_2との差は24mmHg存在した。一方、新生児ではこの差は少なく、定常状態でのＰａO_2とtcＰO_2の関係を見ると、正常新生児では図３－１７に示されたように相関係数は0.969と非常に高い。また、ＢＩＳテスト前後の定常状態でのデータでも、成人のデータと比較して約10mmHg高い値を示し、皮膚の拡散抵抗の相違を反映していると考えられる。

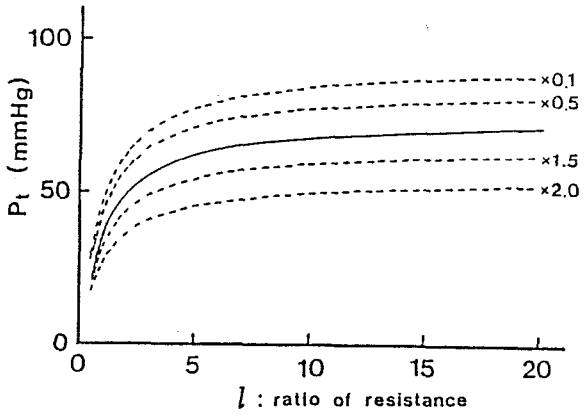


図５－７．電極入力抵抗と皮膚拡散抵抗の比ｌの変化による皮膚組織酸素分圧Ｐｔへの影響。
実線は拡散抵抗Ｒｔが一定の場合、破線はＲｔを0.1倍から2倍まで変化させた場合を示す。

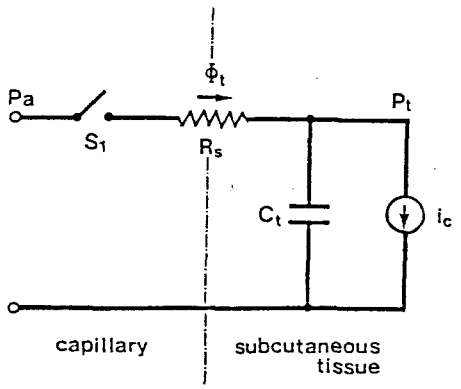
５－２．モデルの応用

５－２－１．はじめに

皮膚組織・経皮酸素電極系は５－１節の電気的等価回路モデルにより解析可能となった。そこで、これを使用して電極温度を変化させた場合の各パラメータの挙動、特に動脈血酸素分圧ならびに毛細血管血流量について検討を加えた。また患者に対する熱的侵襲を減少させる目的で、電極設定温の低温化によるtcＰＯ$_2$計測値の補正の可能性も検討した。

５－２－２．　モデルの単純化

tcＰＯ$_2$電極の酸素に対する入力抵抗は、前節において、皮膚組織の拡散抵抗にくらべ、比較的高いことがわかったため、測定されるtcＰＯ$_2$は皮膚組織酸素分圧Ｐtに一致するとした。また、皮膚組織毛細血管内に残留する血液は、血流停止からtcＰＯ$_2$低下までの遅れ時間の原因となること、そして毛細血管内の血液の輸送遅れによる血流回復からtcＰＯ$_2$回復までの遅れ時間が存在することは前節の考察で指摘した。しかし、これはモデルを複雑化するためこれを切り離し、モデルを単純化した。これを図５－８に示す。



Ｐａ：	動脈血酸素分圧	mmHg
Ｐｔ：	皮膚組織酸素分圧	mmHg
Ｒｓ：	酸素拡散抵抗	mmHg・sec・cm^3/mlO$_2$
ϕ_t：	酸素流量	mlO$_2$/sec/cm^3
Ｃｔ：	酸素容量	mlO$_2$/mmHg/cm^3
i_c：	酸素消費率	mlO$_2$/sec/cm^3

図５－８．皮膚組織の酸素に関する簡単化された等価回路モデル

成立する方程式は

$$C_t \frac{dP_t}{dt} = \phi_t - i_c \qquad (5\text{-}9)$$

$$\phi_t = \frac{P_a - P_t}{R_s} \qquad (5\text{-}10)$$

である。ただし前節と同様、Pa、icは時間変数を含まず、Rs＝Rt／Abとした。定常状態において、（５－９）、（５－１０）式より

$$P_t = P_a - R_s \cdot i_c \qquad (5\text{-}11)$$

を得る。ＢＩＳテストをこの等価回路モデルに適用すると、動静脈血流の一過性の停止はスイッチS_1の解放、血流の回復はS_1の導通を意味する。ｔ＝０でスイッチS_1をオフ、ｔ＝t_1でオンになるとし、初期条件をｔ＝０のとき$P_t = P_a - R_t \cdot i_c$、ｔ＝$t_1$のとき$P_t = P_{t_1}$とすると、

$t \leqq t \leqq t_1$のとき

$$P_t = P_a - R_s \cdot i_c - \frac{i_c}{C_t} t$$

$t > t_1$のとき

$$P_t = (P_a - R_s \cdot i_c) \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{t}{C_t \cdot R_s}\right) \right\} + P_{t_1}$$

となる。

この二つの式は、血流の停止（S_1＝オフ）により酸素の供給は断

たれ、Ｐｔは皮膚組織の酸素消費により、傾きｉｃ／Ｃｔを持つ直線として低下すること、そして血流の回復と同時に、時定数Ｃｔ・Ｒｓを持つ指数関数で回復することを表す。

５－２－３，動脈血酸素分圧の推定

電極設定温の変化はモデルにおいて動脈血酸素分圧Ｐａ、拡散抵抗Ｒｓ、皮膚組織酸素消費率ｉｃに影響を及ぼし、その結果、皮膚組織酸素分圧Ｐｔを変化させる。ここで、皮膚組織酸素容量Ｃｔを酸素の水に対する溶解度に等しいと考えると、温度変化１℃あたり約１％変化し、43℃でＣｔ＝2.93×10^{-5}mlO_2/cm^3/mmHgとなる。ＲｓはＢＩＳテストにおける回復の時定数をＣｔで割ったもので、ｉｃは酸素分圧の低下率とＣｔの積で求めることができる。これらを実験値から求め電極温度に関してまとめたのが、図５－９である。●印は酸素拡散抵抗Ｒｓ、▲印は酸素消費率ｉｃの電極温度による変化、縦線は被験者全体の平均±１S.Dを表す。皮膚組織の酸素消費率ｉｃは42℃までは温度に比例して大きくなるがそれ以上ではあまり増加しない。一方、拡散抵抗Ｒｓは温度にほぼ比例して低下する。

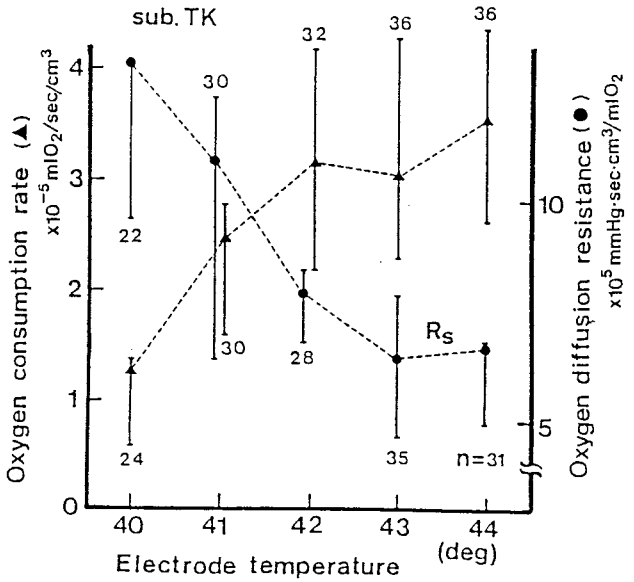


図５－９．実験値から推定した等価回路モデルの酸素消費率（ｉ$_c$）および酸素拡散抵抗（Ｒｓ）の温度依存性（縦線は平均±１S.D.）
●印は酸素拡散抵抗、▲印は酸素消費率を表す。
破線は一人の被験者の電極温度による変化を示す。

Ｒｓとｉｃが皮膚組織酸素分圧Ｐｔに与える影響は、式（５－１１）よりＲｓ・ｉｃでこれを図５－１０の■印で示した。電極設定温が40℃から41℃までは、平均で約12mmHgから21mmHgとなり、その後、約20mmHgとなった。これから皮膚組織酸素消費率と皮膚拡散抵抗による、経皮酸素分圧に及ぼす影響は、電極設定温が41℃以上ではあまり変化しないと考えられる。

以上のことから、動脈血酸素分圧Ｐａが計算可能となる。これを一人の被験者についてグラフにしたのが、図５－１０の●印で、縦線は被験者全体の平均±１S.D.を表す。電極温度の上昇に従い、Ｐａが上昇するのがわかる。特に、42℃近辺に変曲点がみとめられ、それ以上では温度にほぼ比例してPaO_2は上昇する。Ｐａは生体内では、皮膚組織に網状に分布する毛細血管内の血液の酸素分圧である。これが電極設定温の変化により変化するのは、毛細血管網の動静脈吻合が温度上昇に従って開かれ、血流量が増加し静脈血に動脈血が混合する割合が増加するため[172]と考えられる。

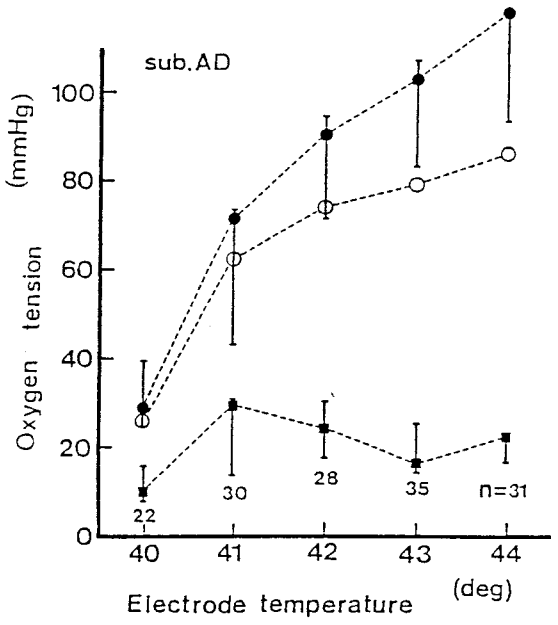


図５－１０．モデルによる各部の酸素分圧推定値の一例
●印は計算されたPaO_2値
○印は３７℃に換算されたPaO_2推定値
■印は皮膚組織による酸素損失量
破線は一人の被験者の電極温度による変化を示す。

さて、電極温度の上昇は毛細血管の血液温度の上昇をまねき、２－２－２節で述べたように、血中ヘモグロビ

ンの酸素解離曲線を右側へ変移させる。つまり37℃より温度の高い血液の酸素分圧は、37℃のそれに比較すると上昇する。この効果を知るために、Severinghausの温度補正式[171]を使用して、測定値を37℃の値に補正したのが図５－１０の○印である。これからヘモグロビンの酸素解離曲線の右側への変移によるPaO_2の上昇は、温度が上昇するに従い大きくなることがわかる。今回の結果では、電極設定温が44℃では推定PaO_2が全体の平均で108.4mmHg、これを37℃に補正すると72.5mmHgで33%、42℃では83.3mmHgと63.3mmHgで24%の減少を示した。したがって、$tcPO_2$測定値に及ぼす電極設定温の上昇の効果は、41℃から42℃以下では主に毛細血管の血流量の増加により、それ以上では主にヘモグロビン解離曲線の温度効果に起因すると考えられる。

５－２－４．血流量の推定

毛細血管血液から皮膚組織に供給される酸素流量ϕtは毛細血管の動脈血および静脈血の血流量qa、qbを等しくqとおき、静脈の酸素分圧を皮膚組織酸素分圧Ptと一致すると仮定すると、定常状態では（５－１）式より次式が成立する。

$$\phi_t = (\alpha_a Pa - \alpha_v Pt)\ q \qquad (5\text{-}12)$$

また、動脈血の酸素飽和度をSa、静脈血のそれをSvとすると、第Ⅱ章（２－１）式より

$$\alpha_a = \frac{0.211}{100} \cdot Sa \cdot \frac{1}{Pa}\ ,\qquad \alpha_v = \frac{0.211}{100} \cdot Sv \cdot \frac{1}{Pt}$$

が成立する。そのため式（５－１２）は

$$\phi_t = \frac{0.211}{100}(Sa - Sv)\ q$$

となる。φtは実験値から求まりSeveringhausの酸素分圧から、酸素飽和度を求める近似式[171]を使用すると、血液の酸素飽和度Ｓは酸素分圧Ｐが与えられると計算可能なので、血流量ｑが求まる。これから求められた各温度における皮膚組織血流量の１例を図５－１１に示す。ただし、縦線は全体の平均±１S.D.を表し、動脈血の温度は37℃で一定とした。また、毛細血管の温度と電極設定温の差は設定温が上昇するとともに大きくなり、45℃では２℃以上の差が報告されている[173]。そこで、ここでは静脈血の温度は電極設定温－２℃とした。

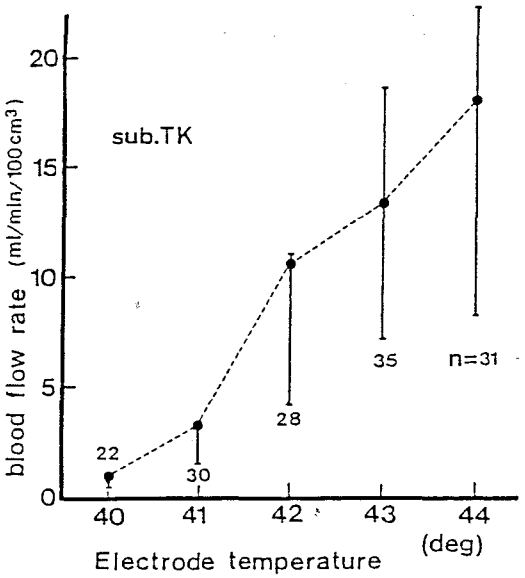


図５－１１.モデルから推定された皮膚血流量の温度依存性
破線は一人の被験者の電極温度による変化を示す。

ここで求めた皮膚血流量は、モデルを使用してtcＰＯ₂に関するデータだけで計算されたものである。この血流量を、tcＰＯ₂測定と同時に求める方法がいろいろと提案されている[174,175]。その中で、tcＰＯ₂電極の恒温化のためのヒータ加熱量は、皮膚組織以外の外部

環境への熱の放散を低下させることができれば、毛細血管血流による放熱を測定できる[163]。したがって、この方法は電極部に別のセンサを取り付ける必要がなく、現在のtcPO$_2$測定装置からヒータ加熱量を取り出すだけで実現するため有望と考えられる。

5－2－5．経皮酸素分圧計測法の改善

経皮酸素分圧が動脈血酸素分圧を、どれだけ反映しているかを見るパラメータとして反映度がある。これは（経皮酸素分圧／動脈血酸素分圧）で表され、経皮酸素電極の性能を示す一つの指標となる。しかしこの時の動脈血酸素分圧は動脈血サンプルによる離散的な値でtcPO$_2$測定個所と場所的に離れているため問題があるが、反映度を良好に保ち出来るだけ患者に対する熱的侵襲を減少させることがtcPO$_2$計測の課題である。

実験結果から定常状態のtcPO$_2$測定値は、第Ⅳ章図4－12に示されたように、電極温度40℃から44℃まで比例して上昇し、動脈血酸素分圧に近ずいた。このことから、電極温度の上昇が反映度をよくする上で必要なことがわかるが、定常状態だけでは温度変化によるtcPO$_2$の変化のメカニズムを明確にはできない。しかし、BISテストによるtcPO$_2$のステップレスポンスと、皮膚組織の酸素についてのモデルから、tcPO$_2$に影響を及ぼす生理学的パラメータが明らかになった。その中で、皮膚拡散抵抗Rsと皮膚酸素消費率icのPaO$_2$に及ぼす影響はRs×icで、図5－10より電極温度41℃以上では、温度に依存せずほぼ一定と考えられる。さらに、ヘモグロビンの酸素解離の温度依存性のPaO$_2$に対する影響も定量化できるので、以上のパラメータについての温度補正は可能である。

一方、皮膚組織血流量は図5－11からわかるように、温度依存性が非常に大きい。また、BISテストにおけるtcPO$_2$の変化は、

電極温度が一定の時には、tcPO$_2$が血流量に大きく左右されることを示している。電極近傍の皮膚組織毛細血管の酸素分圧は、体幹部の動脈から皮膚組織への血流量の増大に伴い、PaO$_2$に漸近するものと考えられる。電極温度の上昇は、電極近傍の毛細血管を拡張させ、いわゆる動脈化を引き起す。毛細血管の動脈化は体幹部の動脈からの酸素分圧傾斜を低め、またヘモグロビンの酸素解離の温度依存性とも相まって、PaO$_2$値とtcPO$_2$値とが測定上一致するものと考えられる。逆に、電極温度の低下は上記血流量を減少させ、ヘモグロビンの酸素解離をも低下させるので、PaO$_2$とtcPO$_2$の値は離反せざるを得ない。したがって、BISテストによる血流量の推定は、tcPO$_2$から体幹部PaO$_2$の推定に不可欠と考えられる。第Ⅳ章図4－11のように、血流停止時のtcPO$_2$の直線的下降、血流回復時の指数関数的回復を必ず示すのは、電極温度が42℃以上の場合であり、BISテストによる血流量推定は約42℃が下限であると考えられる。一方、局所温度を上昇させることによって、tcPO$_2$値のPaO$_2$値への接近を計るばかりでなく、広く電極装着部分近傍または全身表面の温度を上昇させて、皮膚毛細血管と体幹部の動脈との相対的距離を変更させることにより、さらに電極温度を低下できる可能性は残されている。

5－3．まとめ

皮膚組織一酸素電極系の酸素輸送モデルを使用することにより、経皮酸素電極を成人ならびに新生児･乳児に適用した場合の過渡応答をシュミレートできることを示した。そして、このモデルのパラメータを使うことにより、酸素に関する機能を数値化できることを示し、その生理学的な対応関係について検討した。

第VI章　結　論

本研究では、経皮的に動脈血酸素分圧を無侵襲、連続的に測定する経皮酸素測定において、これを生体も含めたシステムとしてとらえ、経皮酸素電極の改良に必用な条件を求めるとともに、これまでの経皮酸素分圧と動脈血酸素分圧との関連だけでなく、生体の酸素に関する機能を測定する方法の開発とモデルを利用した解析、および生理学的な対応関係を明確にすることを目的とした。

本研究の成果は次のように要約できる。

（１）経皮酸素電極の電解電流から電極の酸素消費率を導き、皮膚からの酸素透過量が経皮酸素測定の必要条件を満たすことを示した。さらに、電極の等価回路モデルから電極構成要素の中で、電極膜の酸素溶解度の重要性を示し、電極膜選定の指針を得た。

（２）血流を一過性に停止させ、経皮酸素分圧の過渡応答を測定するＢＩＳテスト（Blood Interruption Stress Test）により、低出生体重児と正常児および成人ではその応答波形が異なることを見い出し、これが皮膚組織の酸素消費率及び血液量の変化に対応することをモデルを利用して明らかにした。そして、動脈血酸素分圧、血流量の推定にはＢＩＳテストとこのモデルが不可欠であることを示した。

以下では本研究で明らかにされたことをまとめる。

第Ⅲ章では経皮酸素電極の基本構造から、その性能を左右すると考えられる、電極膜と陰極断面積の違いが性能に及ぼす影響を評価し、電解電流が測定値に及ぼす影響を明らかにした。この結果をもとに、電極の等価回路モデルを構成し、これが実際の経皮酸素電極とよく整合することを示した。そして、文献からのデータより、ヒトの皮膚を通して拡散する酸素量が、電極自身の酸素消費率より大

きく、経皮酸素測定の必要条件を満たすことを明らかにした。さらに、このモデルから経皮酸素電極の性能を決定するパラメータの中で電極膜の酸素容量の重要性を明らかにし、電極膜選定の指針を得た。また、このモデルで酸素の拡散に関する部分は、質量分析法による経皮ガス分析にも応用できる。

第Ⅳ章では、一過性の血流停止による経皮酸素分圧測定系のステップ応答を捉えるＢＩＳテストにより、経皮酸素分圧測定値の定常状態および過渡応答の性質を調べた。これによる経皮酸素分圧の過渡応答は、血流停止時にはある遅れ時間ののち直線的に低下した。これは皮膚組織での酸素消費率を測定していると考えられる。そして測定値が約20mmHg以下になると、曲線的に低下すること、さらに血流回復時には停止時よりも遅れ時間は短く、その後指数関数的に回復することがわかった。また、成人と新生児・乳児との間の相違は遅れ時間が児の方が小さいこと、回復の時定数が成人の約半分になることがわかった。低出生体重児と正常児との比較では、低出生体重児の方が血流停止時の遅れ時間が小さく、皮膚組織酸素消費率が大きいこと、血流回復時の$tcPO_2$の回復の時定数が小さいことが明らかとなった。

第Ⅴ章は前章で得られた生体でのデータと第Ⅲ章の経皮酸素電極のモデルをもとに、皮膚組織および経皮酸素電極系の酸素輸送モデルを構成した。このモデルによりＢＩＳテストでの$tcPO_2$の過渡応答をシュミレートできることを示し、モデルから生体の酸素に関する機能をパラメータ化できることを明らかにし、その生理学的な対応関係を明白にした。そして、このモデルを利用して生体の動脈血酸素分圧、血流量の推定をおこない、モデルの有用性を確認した。さらに、このモデルを利用した、動脈血酸素分圧の経皮酸素電極による測定方法の改善を示唆した。

謝　辞

本研究は筆者が大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程（物理系生物工学専攻）在籍中に田村博助教授の御指導の下に行なわれたものである。この間、本研究を行なう機会と場を与えていただくとともに、終始適切な助言をいただいた田村博助教授に慎んで感謝の意を表します。

本研究を遂行するにあたり多大の御助言をいただき、また、医学部での研究の場を与えていただいた、本学医学部産婦人科故竹村晃助教授に深謝するとともに御冥福を祈ります。

そして、日頃からさまざまな御助言をいただいた、本学医療技術短期大学部臨床放射線科の長谷川利典教授と、本学医学部公衆衛生学教室大湊茂先生に心から感謝いたします。また、本論文作製に於て有意義な御意見、御指摘を頂いた本学基礎工学部生物工学科鈴木良次教授に心から感謝いたします。

さらに、経皮酸素電極に関して御指導いただいた本学名誉教授の萩原文二先生、臨床的に御協力いただいた愛染橋病院小児科部長西村和彦博士とそのスタッフ、データ解析について御助言をいただいた福島県立医科大学第二生理学教室塚原進教授ならびに研究室のスタッフ、データ処理に御協力いただいた山下良蔵氏（現、株・アスキー・技術部長）、日頃ご討論いただく国立循環器病センター周産期治療科千葉喜英医長、そして本学医学部産婦人科第三研究室青木嶺夫先生ほか同科、各研究室の諸先生に深謝の意を表します。

なお、第三章の研究は中山敬止氏（現、株・ラムダインスツルメンツ取締役）との共同研究の成果であります。同氏ならびに研究を進めるに際したえず有益な御討論をいただいた、田村研究室諸氏に深く御礼申し上げます。

ここで述べた研究の一部は下記の論文および抄録に記載されています。

Ⅰ．原著

1) Hasegawa,T.,Ohminato,S.,Horio,H.,Kurachi,K., and Hiramoto,J.:"Quantitative analysis of relationship between $tcPO_2$ and local perfusion, Problems in perinatology; Proceedings of First Asia Oceania Congress of Perinatology, pp.452-458,MTP Press,England(1979)

2)堀尾裕幸，田村博，長谷川利典，大湊茂：”経皮酸素計測のための酸素輸送モデル” 医用電子と生体工学，22,1,pp.31-37(1984)

3)堀尾裕幸，田村博，長谷川利典，大湊茂：”経皮酸素計測における温度依存性の定量解析”，電子通信学会論文誌，J67-C,pp.892-899(1984)

Ⅱ．研究報告

1)中山敬止，堀尾裕幸，田村博，長谷川利典，竹村晃，倉智敬一，萩原文二，吉田健一平本順一：”経皮酸素電極並びにPO_2測定システムの時間応答と等価回路モデル”，電子通信学会技術研究報告　ＭＢＥ78-82,pp.69-76(1978)

2)堀尾裕幸，田村博，長谷川利典，大湊茂：”経皮酸素計測のための酸素および熱の皮膚輸送モデル”，電子通信学会技術研究報告　ＭＢＥ80-43,pp.31-38(1980)

Ⅲ．学会抄録

1)大湊茂，竹村晃，長谷川利典，萩原文二，中山敬止，八野芳巳，堀尾裕幸，吉田健一：”経皮PO_2モニタの開発とその臨床応用”,医用電子と生体工学,16-特別号,pp.64(1978)

2)Ohminato,S., Takemura,H., Hasegawa,T., Hagihara,B., Horio,H. and Nakayama,K.:"A newly developed transcutaneous PO_2 monitor of ring shaped cathode and its clinical application", 6th European Congress of Perinatal Medicine Abstracts,59 (1978)

3)Horio,H., Hasegawa,T., Takemura,H., Ohminato,S.,Nakayama,K.,Hiramoto,J. and Yoshida,K.: "A multi-micro-computer's system for perinatal research", 6th European Congress of Perinatal Medicine Abstracts,93(1978)

4)堀尾裕幸，長谷川利典，大湊茂，田村博，萩原文二，倉智敬一：”$tcPO_2$電極による$tcPO_2$および末梢循環状態の同時記録とダイナミックレスポンス”，医用電子と生体工学，18-特別号，pp.964-965(1980)

5)堀尾裕幸，長谷川利典，大湊茂，千葉善英，金昌権，萩原文二：”経皮酸素電極を用いた酸素計測におけるむだ時間とその成因”,医用電子と生体工学,19-特別号,pp.127(1981)

参考文献

(1) Usher,R.H.:"The special problems of the premature infant", Neonatology, ed. by Avery,G.B., 2nd ed., Lippincott,Philadelphia (1981)

(2) WHO Expert committee on maternal and child health:"public health aspects of low birth weight", WHO Techinical Report Series, No.217, Geneva(1961)

(3) WHO:"Manual of the international statistical classification of disease, injuries, and cause of death", 9th(1975) Rev.,Vol.1, Geneva(1977)

(4) 厚生省大臣官房統計情報部:"昭和５８年 人口動態統計", 厚生省大臣官房統計情報部, pp.78-79(1985)

(5) 石塚祐吾ほか:"わが国の主要医療施設における新生児死亡率", 日本新生児学会誌, 17, pp.698-703(1981)

(6) 小林登ほか:"新小児医学大系 ８Ａ 新生児学Ｉ",pp.336,中山書店 (1984)

(7) 小林登ほか:"新小児医学大系 ８Ａ 新生児学Ｉ",pp.68,中山書店 (1984)

(8) Avery, M.E. and Mead, J.:"Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease", Am. J. Dis. Child., 97, pp.517-523(1959)

(9) Smith, C.A. and Nelson, N.M.:"The physiology of the newborn infant", C.C.Thomas Pub., Illinois(1976)

(10) 仁志田博司:"低出生体重児の呼吸障害［Ｉ］ Respiratory Distress Syndrome（ＲＤＳ）", 産婦人科ＭＯＯＫ, 9,pp.109-130(1980)

(11) Gregory,G.A., Kitterman,J.A., Phibbs,R.H., Tooley,W.H., and Hamilton,W.K. :"Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure", N. Engl. J. Med., 284, pp.1333-1340(1971)

(12) 小林登ほか:"新小児医学大系 ８Ａ 新生児学Ｉ",pp.339,中山書店 (1984)

(13) Farrell,P.H. and Avery,M.E.:"Hyaline membrane disease",Amer.Rev. Resp. Dis.,111,pp.657-688(1975)

(14) Heath, P.:"Pathology of the retinopathy of prematurity:Retrolenal fibroplasia", Amer. J. Ophthalmol., 34, pp.1249-1259,(1951)
(15) 植村恭夫, 栃原康子: ”未熟児の眼科的管理の必要性について”, 臨床眼科,20,pp.667-674(1966)
(16) Silverman,W.A. :"The lesson of retrolental fibroplasia", Scientific American,236,6,pp.100-107(1977)
(17) Terry,T.L.:"Extreme prematurity and fibroplastic overgrowth of persistent vascular seath behind each crystalline lens. 1. Preliminary report", Amer. J. Ophthalmol.,25,pp.203-204(1942)
(18) Terry,T.L,:"Retrolental fibroplasia in the premature infant", Arch. Ophthalmol., 33, pp.203(1945)
(19) Campbell,K.:"Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolenal fibroplasia", Med. J. Aust., 2, pp.48-50(1951)
(20) Crosse, V.M. and Evans, P.J. :"Prevention of retrolenal fibroplasia", Arch. Ophthalmol., 48, pp.83-87(1952)
(21) Patz,A., Hoeck,L.E., De La Cruz,E.:"Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia: 1. Nursing observasions", Am. J. Ophthalmol., 35, pp.1248-1252(1952)
(22) Ashton,N.,Ward,B., and Serpell,G.:"Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia", Br. J. Ophthal.,37,pp.513-520(1953)
(23) Committee on the Fetus and Newborn Infant of the American Academy of Pediatrics:"Statement concerning the use of oxygen in the treatment of premature infants", Pediatrics,17, pp.167-168 (1956)
(24) Lucey,J.F., and Dangman,B.:"A reexamination of the role of oxygen in retrolental fibroplasia", Pediatrics, 73,pp.82-96(1984)
(25) Avery,M.E., and Oppenheimer,E.H.:"Recent increase in mortality from hyaline membrane disease",J. of Pediatrics,57,pp.553-559 (1960)
(26) McDonald,A.D.:"Cerebral palsy in children of very low birth weight", Arch. Dis. Child., 38, pp.579-588(1963)
(27) Patz,A.:"New role of the ophthalmologist in prevention of retrolental fibroplasia",Arch.Ophthalmol.,78,pp.565-568(1967)

(28) Committee on Fetus and Newborn of the American Academy of Pediatrics:"Oxygen therapy in the newborn infant",Pediatrics, 47, pp.1086-1087(1971)

(29) Lucey,J.F.:"Clinical uses of transcutaneous oxygen monitoring", Advances in Pediatrics, 28, pp.27-56(1981)

(30) Rao,M.H.K., and Elhassani,S.B.:"Iatrogenic complications of procedures performed on the newborn".Perinatol.Neonate,4,pp.25-27(1980)

(31) Pollitzer,M.J., Reynolds,E.O.R., Morgan,A.K., Soutter,L.P., Parker,D., Delpy,D.T., and Whitehead,M.D. :" Continuous comparison of in vitro and in vivo calibrated transcutaneous oxygen tension with arterial oxygen tension in infants",Birth Defects, 15, 4, pp.295-304(1979)

(32) Kennedy,S.K. and Wilson,R.S.:"Oxygen measurement",Clinical Aspects of Oxygen, ed. by Brodsky,J.B., International Anaesthesiology Clinics, 19, 3, pp.201-236(1981)

(33) Delpy,D. and Parker,D.:"Transcutaneous measurement of arterial blood-gas tensions by mass spectrometry",Lancet 1, pp.1016(1975)

(34) Clark Jr.,L.C.:"Monitor and control of blood and tissue oxygen tension", Trans. Amer. Soc. Art. Int. Org.,2,pp.41-48(1956)

(35) Abernethy,J.:"Surgical and Physiological Essays, Part II" London, pp.107-140(1793)

(36) Gerlach,J.V.:"Über das Hautathmen", Archiv für Anatomie, Physiologie und Wissenschaftliche Medizin, pp.431-455(1851)

(37) Baumberger,J.P. and Goodfriend,R.B.:"Determination of arterial oxygen tension in man by equilibration through intact skin", Federation Proc., 10, pp.10-11(1951)

(38) Evans,N.T.S. and Naylor,P.S.D.:"Steady states of oxygen tension in human dermis", Resp.Physiol., 2, pp.46-60(1966)

(39) Evans,N.T.S. and Naylor,P.F.D.:"The systemic oxygen supply to the surface of human skin", Resp. Physiol.,3,pp.21-37(1967)

(40) Huch,R. Lübbers,D.W. and Huch,A.:"Quantitative continuous measurement of partial oxygen pressure on the skin of adults and new-born babies", Pflügers Arch., 337, pp.185-198(1972)

(41) W.E.Nelson:"Textbook of Pediatrics", W.B.Saunders Company, Philadelphia(1979)

(42) Huch,A., Huch,R., Arner,B. and Rooth,G.: "Continuous transcutaneous oxygen tension measured with a heated electrode", Scand. J. Clin. Lab. Invest.,31,pp.269-275(1973)

(43) Huch,R., Huch,A., Albani,M., Gabriel,M., Schulte,F.J., Wolf,H., Rupprath,G., Emmrich,P., Stechele,U., Duc,G. and Bucher,H.: "Transcutaneous PO_2 monitoring in routine management of infants and children with cardiorespiratory problems", Pediatrics, 57, pp.681-690(1976)

(44) Cassady,G.: "Transcutaneous monitoring in the newborn infant", Pediatrics,103,6,pp.837-848(1983)

(45) Eberhard,P., Mindt,W., Jann,F. and Hammacher,K.:"Continuous PO_2 monitoring in the neonate by skin electrodes", Med. & Biol. Eng., 13, pp.436-442(1975)

(46) 萩原文二，中山敬止，倉智敬一，竹村晃，長谷川利典，大湊茂，長村俊彦：”経皮的酸素分圧測定電極の改良”，医用電子と生体工学，15－特別号，pp.172-173(1977)

(47) 萩原文二，西原哲夫，白石節子，小谷口浩人：”経皮酸素電極の改良”，医用電子と生体工学，19－特別号，pp.156(1981)

(48) 萩原文二：”動脈血組織成分のモニター電極”，医用電子と生体工学，19－特別号，pp.213-214(1981)

(49) 大湊茂，竹村晃，長谷川利典，萩原文二，中山敬止，八野芳巳，堀尾裕幸，吉田健一：”経皮PO_2モニタの開発とその臨床応用”，医用電子と生体工学，16－特別号，pp.64(1978)

(50) Takemura,K., Ohminato,S., Hasegawa,T., Kurachi,K., Hagihara,B., Hachino,Y., Nakayama,K., Yoshida,K., Fukai,T., and Nomura,K.: "Clinical experience using the Hagihara electrode $tcPO_2$ monitor", Birth Defects, 15, 4, pp.377-381(1979)

(51) Hagihara,B., Fukai,T., Hachino,Y., Nakayama,K., Ishibashi,F., Ohta,A., Ohminato,S., Takemura,H., Hasegawa,T., Kurachi,K., Okada,Y., Sugimoto,T., Nomura,K. and Yoshida,K.:"A new $tcPO_2$ electrode and its application to adults", Birth Defects, 15, 4, pp.75-90(1979)

(52) Al-Siaidy,W. and Hill,D.W.:"The importance of an elevated skin temperature in transcutaneous oxygen tension measurement", Birth Defects, 15, 4, pp.149-165(1979)

(53) Moritz,A.R. and Henriques Jr,F.C.,:"Studies of thermal injury", Am. J. Pathol., 23, pp.695-720(1947)

(54) Peabody,J.L., Willis,M.M., Gregory,G.A., Tooley,W.H. and Lucey,J.F.,; "Clinical limitations and advantages of transcutaneous oxygen electrodes", Acta anaesth. scand. Suppl., 68,pp.76-82(1978)

(55) Thunstrom,A.M., Stafford,M.J. and Severinghaus,J.W.:"A two temperature, two PO_2 method of estimating the determinants of $tcPO_2$",Birth Defects,15,4,pp.167-182 (1979)

(56) Severinghaus,J.W.,Stafford,M.J. and Thunstrom,A.M.:"Estimation of skin metabolism and blood flow with $tcPO_2$ and $tcPCO_2$ electrodes by cuff occlusion of the circulation",Acta anaesth. scand. Suppl., 68, pp.9-15(1978)

(57) Mapleson,W.W.:"Physical methods of gas analysis",Br.J. Anaesth., 34,pp.631-636(1962)

(58) Wilson,R.S. and Laver,M.B.:"Oxygen analysis", Anesthesiology, 37, pp.112-126(1972)

(59) Hill,D.W.:"Methods for the analysis of gas and vapours", ed. by Scurr,C. and Feldman,S., Scientific Foundations of Anaesthesia, pp.85-97,Yearbook,Chicago(1974)

(60) Hill,D.W.:"Electrode systems for the measurement of blood gas tensions, content and saturation",ed. by C.Scurr and S.Feldman, Scientific Foundations of Anaesthesia,pp.98-106, Yearbook, Chicago(1974)

(61) Kennedy,S.K. and Wilson,R.S:"Oxygen measurement" in Clinical Aspect of Oxygen, ed. by Brodsky,J.B., International Anaesthesiology Clinics,19,3,pp.201-236(1981)

(62) Van Slyke,D.D. and Neill,J.M.:"The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. I.", J. Biol. Chem.,61,pp.523-573(1924)

(63) Harington,C.R. and Van Slyke,D.D.:"On the determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurement. II.", J. Biol. Chem.,61,pp.575-584(1924)

(64) Haldane,J.S.:"Methods of air analysis",Griffin,London,1920

(65) Scholander,P.F.:"Analyser for accurate estimation of respiratory gases in one-half cubic centimetre samples",J. Biol. Chem.,167,pp.235-250(1947)

(66) Petering,H.G. and Daniels,F.:"The determination of dissolved oxygen by means of the dropping mercury electrode, with applications in biology", J. Am. Chem. Soc.,60,pp.2796-2802(1938)

(67) Baumberger,J.P.:"The accurate determination of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbon monoxide hemoglobin(or oxyhemoglobin) by means of a dropping mercury electrode(Abstract)", Am. J. Physiol.,129,pp.308(1940)

(68) Clark Jr.,L.C., Wolf,R., Granger,D. and Taylor,Z.: "Continuous recording of blood oxygen tension by polarography", J. Appl. Physiol.,6,pp.189-193(1953)

(69) Davies,P.W. and Brink Jr.,F.:"Microelectrodes for measuring local oxygen tension in animal tissues",Rev. Sci. Instr.,13, pp.524-533(1942)

(70) 萩原文二編:"電極法による酸素測定", pp.11, 講談社(1977)

(71) Laver,M.B. and Seifen,A.:"Measurement of blood oxygen tension in anesthesia",Anesthesiology,26,pp.73-101(1965)

(72) Severinghaus,J.W.:"Measurements of blood gases:PO_2 and PCO_2", Ann. NY Acad. Sci.,148,pp.115-132(1968)

(73) Crampton,S.A. and Hahn,C.E.W.:"Electrodes for the measurement of oxygen and carbon dioxide tensions", Br. J. Anaesth., 41,pp.731-741(1969)

(74) Bird,B.D.,Williams,J. and Whitman,J.G.:"The blood gas factor :A comparison of three different oxygen electrodes", Br. J. Anaesth., 46, pp.249-252(1974)

(75) 吉田稔, 関雅彦:"全自動血液ガス測定装置の限界", 呼吸と循環, 28, pp.1239-1246(1980)

(76) Acid-Base Laboratory:"User's handbook of ABL 2",Federal register USA,41,31(1976)

(77) Instrument Laboratory Meter:"Model 813,digital pH/blood gas analyser 取扱説明書",利根康商事K.K.(1979)

(78) Corning Medical:"Model 175 automatic pH/blood gas system instruction manual",Medfield,Massachusetts(1976)

(79) Holmes,P.L., Green,H.E. and Lopez-Majano,V.:"Evaluation of methods for calibration of O_2 and CO_2 electrodes", Am. J. Clin. Path., 54, pp.566-569(1970)

(80) Hill,D.W., and Tilsley,C.:"A comparative study of the performance of five commercial blood-gas and pH electrode analysers", Br.J. Anaesth.45,pp.647-654(1973)

(81) Selman,B.J. and Tait,A.R.:"Towards blood-gas auto analysis:An evaluation of the radiometer ABL 1", Br. J. Anaesth. 48, pp.487-494(1976)

(82) Minty,B.D., and Barrett,A.M.:"Accuracy of an automated blood-gas analyser operated by untrained staff", Br. J. Anaesth.,50,pp.1031-1039(1978)

(83) Jank,K., DeHemptine,J., Swietochowski,A., and Demeester,M.: "Continuous in vivo measurement of arterial PO_2 in humans", J. Appl.Physiol.,38,pp.730-735(1975)

(84) Paker,D., Delpy,D. and Lewis,M.:"Catheter-tip electrode for continuous measurement of PO_2 and PCO_2", Med. Biol. Eng. Comput., 16, pp.599-600(1978)

(85) Hagihara,B., Ishibashi,F., Sasaki,K., Kamigawara,Y.: "Cellulose acetate coatings for the polarographic oxygen electrode", Anal. Biochem., 86, pp.417-431(1978)

(86) Armstrog,R.F., Moxham,J., Cohen,S.L. and Vallis,C.J.: "Intravascular mixed venous oxygen tension monitoring", Br. J. Anaesth., 53, pp.89-96(1981)

(87) Whalen,W.J., Riley,J. and Nair,P.:"A microelectrode for measuring intracellular PO_2", J. Appl. Physiol.,23,pp.798-801(1967)

(88) Crawford,D.W. and Cole,M.A.:"Performance evaluation of recessed microcathodes:criteria for tissue PO_2 measurement", J. Appl. Physiol., 58, 4, pp.1400-1405(1985)

(89) Hersch,P.A.:"Trace monitoring in gases using galvanic systems", Anal.Chem.,32,pp.1030-1034(1960)

(90) Mackereth,F.J.H.:"An improved galvanic cell for determination of oxygen concentration in fluids", J. Sci.Inst.,41,pp.38-41 (1964)

(91) Baker,M.A.:"A galvanic cell suitable for monitoring cortical oxygen in man", Med. Biol. Eng., 13, pp.443-449(1975)

(92) Selman,B.J., White,Y.S. and Tait,A.R.:"An evaluation of the Lex-O_2-Con oxygen content analyser",Anaesthesia,30,pp.206-211 (1975)

(93) 三浦豊彦ほか:"新労働衛生ハンドブック", pp.173, 労働科学研究所 (1974)

(94) Weisbart,J. and Ruka,R.:"Oxygen gauge", Rev. Sci. Instrum., 32, pp.593-595(1961)

(95) Elliott,S.E., Segger,F.J. and Osborn,J.J.:"A modified oxygen gauge for the rapid measurement of PO_2 in respiratory gases", J. Appl. Physiol., 21, pp.1672-1674(1966)

(96) Sodal,I.E., Bowman,R.R. and Filley,G.F.:"A fast-response oxygen analyzer with high accuracy for respiratory gas measurement", J.Appl.Physiol., 25, pp.181-183(1968)

(97) Weil,J.V., Sodal,I.E. and Speck,R.P.:"A modified fuel cell for the analysis of oxygen concentration of gases", J.Appl. Physiol., 23, pp.419-422(1967)

(98) Hill,D.W. and Dolan,A.M.:"Intensive Care Instrumentation", Chap.6,Grune and Stratton,New York(1976)

(99) Riker,J.B. and Haberman,B.:"Expired gas monitoring by mass spectrometry in a respiratory intensive care unit", Crit. Care Med.,4,pp.223-229(1976)

(100) Hunter,H.A., Stacey,R.W. and Hitchcock,F.A.:"A mass spectrometer for continuous gas analysis", Rev. Sci. Instrum., 20,pp.333-336(1949)

(101)Fowler,K.T. and Hugh-Jones,P.:"Mass spectrometry applied to clinical practice and research", Br. Med. J., 1, pp.1205-1211(1957)

(102)Woldring,S., Owens,G. and Woolford,D.C.:"Blood gases: Continuous in vivo recording of partial pressures by mass spectrography", Science, 153, pp.885-887(1966)

(103)Brantigan,J.W., Dunn,K.L. and Albo,D.:"A clinical catheter for continuous blood gas measurement by mass spectrometry", J.Appl.Physiol., 40, pp.443-446(1976)

(104)McIlroy,M.B., Simbruner,G. and Sonoda,Y.:"Transcutaneous blood gas measurements using a mass spectrometer", Acta anaesth. scand. Suppl., 68, pp.128-130(1978)

(105)Parker,D., Delpy,D. and Reynolds,E.O.R.:"Transcutaneous blood gas measurement by mass spectrometry", Acta anaesth. scand. Suppl., 68,pp.131-136(1978)

(106)Andersen,O.S., Jorgensen,K. and Naeraa,N.:"Spectro-photometric determination of oxygen saturation in capillary blood", Scand. J. Clin. Lab.Invest., 14, pp.298-302(1962)

(107)Andersen,O.S.:"Experiences with a new direct-reading oxygen saturation photometer using ultrasound for hemolyzing the blood", Scand. J. Clin.Lab. Invest., 37(suppl.146), pp.45-50(1977)

(108)Shepherd,A.P. and Burgar,C.G.:"A solid-state arteriovenous oxygen difference analyzer for flowing whole blood", Am. J. Physiol., 232, pp.H437-H440(1977)

(109)Saunders,N.A., Powles,A.C.P. and Rebuck,A.S.:"Ear oximetry: Accuracy and practicability in the assessment of arterial oxygenation", Am. Rev. Resp. Dis., 113, pp.745-749(1976)

(110)Kirk,B.W.,Raber,M.B. and Duke,K.R.:"A simplified method for determining the P50 of blood", J. Appl. Physiol., 38, pp.1140-1142(1975)

(111)Frommer,P.L.,Ross,J.,Mason,D.T.,Gault,J.H. and Braunwald,E.: "Clinical applications of an improved, rapidly responding fiber optic catheter", Am. J. Cardiol., 15, pp.672-679(1965)

(112)Wilkinson,A.R., Phibbs,R.H. and Gregory,G.A.:"Continuous measurement of oxygen saturation in sick newborn infants", J. Pediatr., 93, pp.1016-1019(1978)

(113)Nunn,J.F.:"Hypoxia and oxygen transport",in General Anaesthesia, ed. by Gray,T.C., Nunn,J.F. & Utting,J.E., 4th ed.,pp.419-433, Butterworth & Co Ltd.,London(1980)

(114)W.F.Ganong著、松田幸次郎他訳:"生理学展望",pp.493,丸善株式会社(1977)

(115)高木健太郎、岡本彰祐編:"血液呼吸の生理学;生理学大系Ⅱ",pp.502,医学書院(1968)

(116)Sladen,R.N.:"The oxyhemoglobin dissociation curve", in Clinical Aspect of Oxygen, ed. by Brodsky,J.B., International Anesthesiology Clinics,19,3,pp.39-70(1981)

(117)Nelson,N.M.:"Respiration and circulation before birth",in the Physiology of the newborn infant, ed. by Smith,C.A. & Nelson,N.M.,4th ed.,pp.15,C.C.Thomas,Springfield,Illinois(1976)

(118)Hirota,T. and Brady,J.P.:"Newborn Intensive care",pp.22, C.C.Thomas,Springfield,Illinois(1977)

(119)小林登ほか:"新小児医学大系 8c 新生児学Ⅲ",pp.208,中山書店(1984)

(120)Heymann,M.A. and Rudolph,A.M.:"Effect of congenital heart disease on fetal and neonatal circulations", Prog. Cardiovasc. Dis.,15,pp.115-143(1972)

(121)Kock,G. and Wendel,H.:"Adjustment of arterial blood gases and acid base balance in the normal newborn infant during the first week of life",Biol.Neonate,12,pp.136-161(1968)

(122)Auld,P.A.M.:"Pulmonary physiology of the newborn infant",in Pulmonary physiology of the fetus, newborn and child, ed. by Scarpelli,E.M.,pp.140, Lea & Fibiger,Philadelphia(1975)

(123)Yamanouchi,I., Igarashi,I., and Ouchi,E.:"Incidence and severity of retinopathy of prematurity in low-birth-weight infants monitored by continuous oxygen monitoring", Retinopathy of Prematurity Conference syllabus, vol.2, Columbus, Ohio, Ross Laboratories,pp.505(1981)

(124)Kelley,D.H. & Shannon,D.C.:"Periodic breathing in infants with near-miss sudden infant death syndrome", Pediatrics, 63,pp.355-360 (1979)

(125)Daily,W.J.R., Klaus,M., and Meyer,H.B.P.:"Apnea in premature infants;Monitoring incedence, heart rate change and effect of environmental temperature", Pediatrics, 43, pp.510-518(1969)

(126)Peabody,J.L., Gregory,G.A., Willis,M.M., Philips,A.G.S., and Lucey,J.F.:"Failure of conventional monitoring to detect apnea resulting in hypoxemia",Birth Defects,15,,4,pp.275-284(1979)

(127)Long,J.G., Lucey,J.F., and Philip,A.G.S.:"Noise and hypoxemia in the intensive care nursery", Pediatrics, 65, pp.143-145(1980)

(128)Long,J.G., Philip,A.G.S., and Lucey,J.F.:"Excessive handling as a cause of hypoxemia", Pediatrics, 65, pp.203-207(1980)

(129)Raval,D., Yeh,T.F., Mora,A., and Pildes,R.S.:"Changes in transcutaneous PO_2 during tracheobronchial hygiene in neonates", Perinatol Neonatol., 4, pp.41-44(1980)

(130)Graham,G., and Kenny,M.A.:"Changes in transcutaneous oxygen tension during capillary blood-gas sampling", Clin.Chem., 26, pp.1860-1862(1980)

(131)Monin,P., Vert,P., Andre,M., and Vibert,M.:"Transcutaneous PO_2 monitoring($tcPO_2$) in the newborn during apneic spells convulsions ,cardiac catheterizations and exchange transfusions", Birth Defects, 15, 4, pp.469-491(1979)

(132)Bodefeld,E., Schachinger,H., Huch,A., Huch,R., and Lucey,J.F.: "Continuous $tcPO_2$ monitoring in healthy and sick newborn infants during and after feeding", Birth Defects, 15,4,pp.503-508(1979)

(133)Paludetto,R., Robertson,S.S., Hack,M., Shivpuri,C.R., and Martin,R.J.:"Transcutaneous oxygen tension during nonnutritive sucking in preterm infants", Pediatrics,74,4,pp.539-542(1984)

(134)Yamanouchi,I., and Igarashi,I:"Ductal shunt in premature infants observed by $tcPO_2$ measurements", Birth defects, 15, 4, pp.323-340(1979)

(135)Tateishi,K., and Yamanouchi,I.:"Noninvasive transcutaneous oxygen pressure diagnosis of reversed ductal shunts in cyanotic heart disease", Pediatrics, 66, pp.22-25(1980)

(136)Siassi,B., Emmanouilides,G.C., Cleveland,R.J., and Hirose,F. :" Patent ductus arterious complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome", J. of Pediatrics, 74, pp.11-19(1969)

(137)藤田恒太郎："人体解剖学"，２２版，pp.479，南江堂(1964)

(138)小林登ほか：新小児医学大系　４０Ａ　小児皮膚科学Ｉ"，pp.208，中山書店(1984)

(139)Behrendt,H. and Green,M.:"Developmental changes in structure and chemistry of the skin",in Patterns of skin pH from birth through adolescence, pp.3, C.C.Thomas,Springfield(1971)

(140)清寺慎ほか："基礎皮膚科学"，pp.586，朝倉書店(1973)

(141)Ryan,T.J.:"Structure, pattern and shape of the blood vessels of the skin",in Physiology and pathophysiology of the skin, vol.2, pp.577,Academic Press,London(1973)

(142)Scheuplein,R.J. and Blank,I.H.:"Permeability of the skin", Physiological Reviews, 51, 4, pp.702-747(1971)

(143)Hansen,T.N., Sonoda,Y., and Mcilroy,M.B.:"Transfer of oxygen, nitrogen, and carbon dioxide through normal adult human skin", J. Appl. Physiol.,49,3,pp.438-443(1980)

(144)Targett,R.C. Kocher,O. Muramatu,K. and Mcilroy,M.B.:"Skin gas tensions and resistances measured by mass spectrometry in adults" ,J. Appl.Physiol.,56,5,pp.1431-1435(1984)

(145)Versmold,H.T., Holzmann,M., Linderkamp,O., and Riegel,K.P.: "Skin oxygen permeability in premature infant", Pediatrics,62, pp.488-491(1978)

(146)Versmold,H.T., Tooley,W.H., Severinghaus,J.W.:"Increase in skin oxygen diffusion resistance with increasing birth weight", Birth Defects, 15, pp.271-272(1979)

(147)萩原文二："血液ガスの経皮測定電極"，医用電子と生体工学,21, pp. 524-530(1983)

(148)Yasuda,H. and Stannett,V.:"Permeability coefficients" in Polymer handbook, ed. by Brandrup,E.H., 2nd ed.,pp.III-229～III-240, Wiley, New York(1975)

(149) Shaw, L. A., Messer, A. C., and Weiss, S.: "Cutaneous respiration in man. 1. Factors affecting the rate of carbon dioxide elimination and oxygen absorption", Am. J. Physiol., 90, pp. 107-118 (1929)

(150) Shaw, L. A. and Messer, A. C.: "Cutaneous respiration in man. 2. The effect of temperature and of relative humidity upon the rate of carbon dioxide elimination and oxygen absorption", Am. J. Physiol., 95, pp. 13-19 (1930)

(151) Shaw, L. A. and Messer, A. C.: "Cutaneous respiration in man. 3. The permeability of the skin to carbon dioxide and oxygen as affected by altering their tension in the air surrounding the skin", Am. J. Physiol., 98, pp. 93-101 (1931)

(152) Fitzgerald, L. R.: "Cutaneous respiration", Physiol. Rev., 37, pp. 325-336 (1957)

(153) Horio, H., Hasegawa, T., Takemura, H., Ohminato, S., Nakayama, K., Tamura, H., Hiramoto, J., and Yoshida, Y.: "A multi-micro-computer's system for perinatal research", 6th European Congress of Perinatal Medicine, Abstracts, 93 (1978)

(154) Kimmich, H. P., Spaan, J. G., and Kreuzer, F.: "Transcutaneous measurement of PaO_2 at 37° C with a triple electrode system" Acta anaesth. scand. Suppl., 68, pp. 28-32 (1978)

(155) 高木健太郎、岡本彰祐編：”血液呼吸の生理学；生理学大系Ⅱ”，pp. 503，医学書院 (1968)

(156) Paulick, R.: "Der EinfluB der Epidermisdicke auf die transkutane PO_2-Messung", Z. Geburtsh. u. Perinat., 186, pp. 82-86 (1982)

(157) Versmold, H. T., Holzmann, M., Linderkamp, O., and Riegel, K. P.: "Skin oxygen permeability in premature infants", Pediatrics, 62, pp. 488-491 (1978)

(158) Versmold, H. T. and Severinghaus, J. W.: "Comparative skin barrier function: oxygen diffusion resistance", in Neonatal Skin, pp. 115-120, Marcel Dekker Inc., New York (1982)

(159) 萩原文二：”電極法による呼吸の測定”，蛋白質・核酸・酵素，10-16, pp. 67-80 (1965)

(160)Lübbers,D.W.:"Theoretical basis of the transcutaneous blood gas measurements", Critical Care Medicine, 9, 10, pp.721-733(1981)

(161)Severinghaus,J.W., Stafford,M.J., and Thunstrom,A.M.:"Estimation of skin metabolism and blood flow with $tcPO_2$ and $tcPCO_2$ electrodes by cuff occlusion of the circulation", Acta anaesth. scand.,Suppl. 68, pp.9-15(1978)

(162)Thunstrom,A.M., Stafford,M.J., and Severinghaus,J.W.:"A two temperature, two PO_2 method of estimating the determinants of $tcPO_2$", Birth Defects;Original Article Series, 15, 4, pp.167-182 (1979)

(163)堀尾裕幸、長谷川利典、大湊茂、田村博、萩原文二、倉智敬一："tcＰＯ$_2$ 電極によるtcＰＯ$_2$および末梢循環状態の同時記録とダイナミックレスポンス"、医用電子と生体工学、18一特別号, pp.964-965(1980)

(164)Hasegawa,T., Ohminato,S., Horio,H., Kurachi,K., and Hiramoto,J.: "Quantitative analysis of relationship between $tcPO_2$ and local perfusion", Problems in perinatology;Proceedings of first Asia Oceania Congress of Perinatology,pp.452-458, MTP Press, England (1979)

(165)Eberhard,P. and Severinghaus,J.W.:"Measurement of heated skin O_2 diffusion conductance and PO_2 sensor induced O_2 gradient", Acta anaesth. scand., Suppl. 68, pp.1-3(1978)

(166)Lübbers,D.W.:"Cutaneous and transcutaneous PO_2 and PCO_2 and their measuring conditions", Birth Defects;Original Article Series, 15, 4, pp.13-31(1979)

(167)渡辺吉雄、山本克之、三上智久："質量分析法による経皮的ガス分圧測定の応答改善"、医用電子と生体工学、19,3,pp.40-45(1981)

(168)Krogh,A.:"The number and distribution of capillaries in muscles with circulations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue", J. Physiol. 52, pp.409-415(1919)

(169)Kreuzer,F.:"Oxygen supply to tissues: The Krogh model and its assumptions", Experientia, 38, pp.1415-1426(1982)

(170)Grossmann,U.:"Simulation of combined transfer of oxygen and heat through the skin using a capillary-loop model", Mathematical Bioscience, 61, pp.205-236(1982)

(171) Severinghaus, J. W.: "Simple, accurate equations for human blood O_2 dissociation computations", J. Appl. Physiol., 46, 3, pp. 599-602 (1979)

(172) 東健彦、神谷瞭編："微小循環"、pp. 272-294、コロナ社、(1983)

(173) Jaszczak, P. and Poulsen, J.: "Capillary blood temperature in transcutaneous PO_2 measurements", Acta anaesth. scand., 25, pp. 487-491 (1981)

(174) Enkema, L., Holloway Jr, G. A., Piraino, D. W., Zick, G. L. and Kenny, M. A.: "Laser doppler velocimetry vs heater power as indicators of skin perfusion during transcutaneous O_2 monitoring", Clin. Chem. 27, 3, pp. 391-396 (1981)

(175) Jaszczak, P. and Poulsen, J.: "Estimation of blood flow in transcutaneous PO_2 measurements", Acta anaesth. scand., 27, pp. 174-180 (1983)