

特別講演

## 血液ガス分析法の歴史と自分史

諏訪邦夫  
帝京短期大学

### 要旨

血液ガス分析の歴史を、まず血液ガス用電極の原理が知られた 19 世紀末から 20 世紀前半まで、電極が開発され商品化される 1970 年頃まで、コンピュータ化されて分析法が確立普及するそれ以降の 3 つの段階に分け、それに自分自身のかかわりも加えて考察した。

初期にはダニールの観察、ヘイロフスキーによるポーラログラフィの開発と酸素の分析、ハーバーによるガラス電極の発明などが大きな端緒となっている。

1955 年前後には酸素電極と二酸化炭素電極がほぼ同時に、前者はクラークにより後者はストウによって開発された。二つの電極はその発明の重要性に気づいて種々のアプローチで血液ガス測定を確立し普及させたセブリングハウスの功績も重要である。

二つの電極がほぼ同時に開発されたのは単なる偶然ではなく、石油化学の普及によるプラスチック膜の開発が基礎にある一方で、心臓手術と体外循環装置の開発による酸素化装置の評価、ポリオの蔓延とその人工呼吸による血液二酸化炭素分圧測定欲求などによる「必要は発明の母」的な要素も加わっていたと推測する。

ここから血液ガス測定装置が商品化して、1960 年代は臨床研究の知見が蓄積して、医療の種々の領域で肺機能とガス交換の知識が生理学者から臨床医へと広がって行った。

さらに 1970 年代以降には血液ガス測定が全自動化されて普及し、酸素と二酸化炭素に関係する認識が深まり、病態の把握が推測ではなくて実測に基づく進展を支えたと言えるだろう。

### キーワード

血液ガス、歴史、研究、自分史

本稿は、2008 年 1 月、大阪府において開かれた第 23 回体液・代謝研究会での講演内容を要約したものである。機会を与えて下さった会長の福田篤久先生（大阪府立泉州救命救急センター検査室長）を始め、お世話いただいた各位に謝意を表す。

なお、本講演は当初「血液ガスの自分史」と予告したが、実際にはタイトルのように「血液ガス研究の歴史」の部分が多く取り入れたことをお断りする。また、その内容については血液ガスの歴史を描いた 2 書を大幅に引用している<sup>1,2)</sup>。

### I 電極の原理発見の時代：1900 年代前半まで

酸素電極の原理は 19 世紀末に、pH 用ガラス電極の原理は 20 世紀初頭には判明していたが、それが「電極」として完成する道をまずたどる。

#### I-1 酸素電極完成への道

##### I-1-1 酸素電極の原理

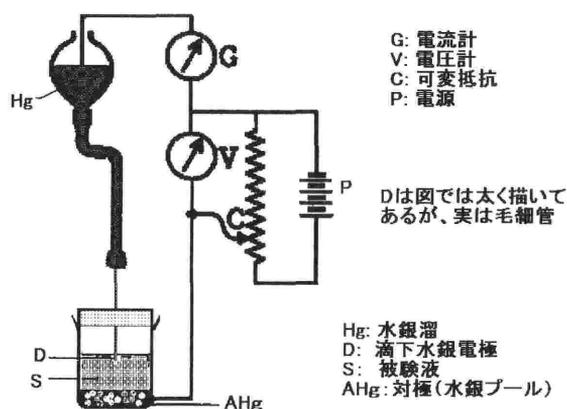
酸素電極の原理つまり「水溶液に電流を流して電気分解を凶る際に、酸素分子が存在すると電流が増加する」という事実は、19 世紀末の 1897 年にダニールが発見している。当時、「電流と  $P_{O_2}$  が比例する」と明言してはいないが、少なくとも「平行する」つまり「酸素量が多いと電流も多い」ことが記述されている。ダニールはネルンストの弟子で、このグループを含めて数多くの試みがなされたようだが、

結局ものになっていない。当時の測定は、電流も電圧もガルバノメータを使用しており、それには電流が小さすぎた故、ないし電極をよほど大きくする必要があつて、生物学的な液体の酸素量の測定は困難だった故と推測される。

### I-1-2 ポーラログラフィ：電極への先駆

1920年代に、チェコの研究者ヘイロフスキー (Heyrovski J:1890-1965) がポーラログラフィを開発した(1923)<sup>3,4)</sup>。ポーラログラフィは、各種溶液に電圧をかけて電流を測定し、その電圧と電流の関係から溶質の質と量を推測するもので、その研究結果が後の酸素電極の開発につながっている(図1)。

図1. ポーラログラフィの原理図

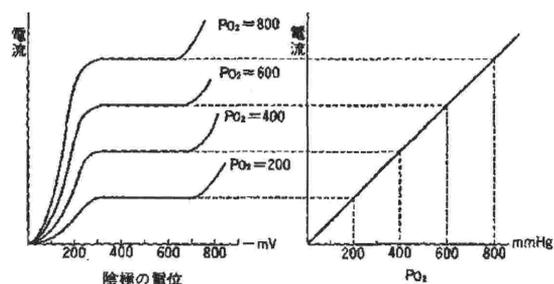


可変抵抗を動かして電圧を変えながら、それに対応する電流を記録していく。細管の先端からは数秒に一回の割合で、水銀滴が滴下して新しい金属面が露出するので、分極による電極の劣化が防止できる。

ポーラログラフィでは、水銀電極の先端から数秒に1回の頻度で水銀を滴下させて電極面に新しい金属を露出させることによって分極を防止した。この方法の原理はヘイロフスキーによるが、日本からの共同研究者志方益三氏(1895-1964)が自動描記法を開発して、ポーラログラフィ(描いた図はポーラログラム)と名づけており、ずっと後の1958年にヘイロフスキーがノーベル化学賞を受賞した際にも、

その受賞講演の中で志方氏の業績に触れている<sup>5)</sup>。図2は、水の溶存酸素のポーラログラムで、血液でも類似の図が得られる。これが、酸素電極の振る舞いを保証していると言えよう。

図2 酸素電極のポーラログラム



図の左が「酸素電極のポーラログラム」であり、300~600mVの間で、同一のPo<sub>2</sub>に対する電流量は電圧に依存せず一定となる。この範囲では、右図のようにPo<sub>2</sub>と電流が直線になる。したがって、酸素電極には、この範囲の電圧を採用する。

### I-2 pH電極とCO<sub>2</sub>電極完成への道

pHの測定は1900年頃に「水素電極」が開発され、起電力の大きかった故もあってしばらく使われた。しかし、ガス状の水素を使用する故に、他のガスの並存する血液ガスの測定に用いることは困難であった。

#### I-2-1 pH ガラス電極の創始：ハーバー

水素電極開発の数年後の1909年に、pH測定用のガラス電極が開発された。通常のリウムガラスがpHに応じて電位を発生する性質を利用しており、現在のpH測定用電極の原型だが、水素電極と比較すると出力が小さく実用化はずっと後のことである<sup>6)</sup>。

ガラス電極の開発者ハーバー教授(Haber F:1868-1934)は、それよりも少し後に「空中窒素の固定」(1913年頃)という偉大な業績を挙げ、これによって1919年にノーベル化学賞を受賞した。それまでは、窒素化合物は動植物の死骸や排泄物などから得ていたが、このハーバーの研究によって、窒素化合物の肥料や薬品が大量に製造できるようになった。

ハーバーは、自身が優秀な研究者だっただけでなく研究を組織する能力にも優れていた証拠が多々あるが、ユダヤ人だったのでヒットラーによって追放されて不遇な晩年を送ったという。現在、「プランク研究組織内ハーバー研究所」があって活発な研究活動を続けている。

#### I-2-2 ガラス電極の実用化

ハーバーがガラス電極を開発した 1909 年前後に、ようやく 3 極真空管が開発されたが、実際にこれを使って pH 測定が実用化されるのはずっと後の 1930 年以降である。

この頃スタンフォード大学教授だったベックマン氏(Beckman AO, 1900-2004)が、pH 電極の出力を真空管アンプで増幅して商品化して大成功を納め、ベックマン社を設立して大学人から実業家に転じた。ベックマン氏はその後もスタンフォード大学の理事を長期間にわたって努め、自らも多額の寄付を納めただけでなく、財界と大学との橋渡し役も務めた。大変な長寿を保ち、亡くなったのは 21 世紀に入ってからである。

この「ベックマンの pH メータ」は、化学や工学の領域で広範囲に使われたが、「血液の pH 測定」は困難であった。それが可能になるには、血液とのインターフェースの問題の解決が必要であった。

#### I-2-3 血液 pH の測定：塩橋の採用

血液の pH 測定には、分極を避ける目的の不十分電極(比較電極)の他に、「塩橋」が必要であった。これは血液と血清が複雑なイオン組成をもつ故で、pH の読みがそうしたイオンの差に影響を受けるのを避ける必要がある故である。塩橋の使用はすでに 1900 年頃にネルンストが示唆していたというが、実際に採用されたのは 1950 年頃でブジェールム(Bjerrum, N. 1879-1958)の功績である。

塩橋には KCl の飽和溶液が使用された。理由は  $K^+$  と  $Cl^-$  のイオンサイズがほぼ等しく、それ故に拡散速度がほとんど等しくて他の因子の影響を受けにくい故である。質量数だけならカリウムの 40 と塩素の 35.5 とはやや離

れているが、イオンでは  $K^+$  は電子を失って小さく、一方  $Cl^-$  は電子を加えて大きくなるので、拡散速度の差が極端に小さいことがすでに判明していた。

これによって、血液 pH が安定して測定できるようになった。

#### I-2-4 アストラップ法:pH 電極で $P_{CO_2}$ 測定

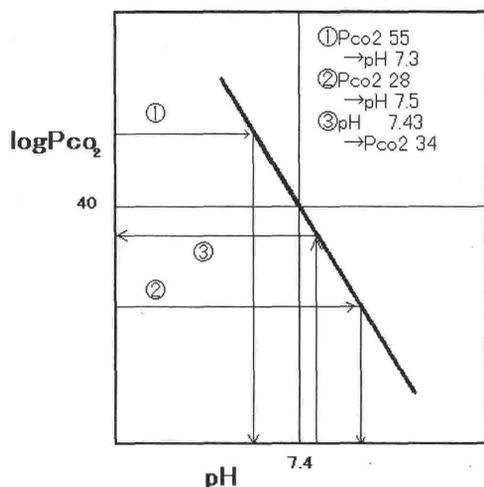
1950 年代の半ば、 $CO_2$  電極の発表とほぼ時を同じくして、「pH 電極のみで血液  $P_{CO_2}$  を測定する方法」が提案された。いわゆる「アストラップ法」である。この方法は、血液サンプルを三つに分け、そのうちの二つを既知濃度の  $P_{CO_2}$  ガスで平衡させて、各々 pH を測定する。これによって、pH- $P_{CO_2}$  曲線上の 2 点が定まる。血液の pH- $P_{CO_2}$  ペアは、pH- $\log(P_{CO_2})$  座標上で曲線ではなく、ほぼ正確な直線となることが当時すでに実験的に確認されていたので、これで血液の pH- $\log(P_{CO_2})$  直線が定まる。三つ目のサンプルの pH を測定すれば、対応する  $P_{CO_2}$  が血液の  $P_{CO_2}$  である<sup>7)</sup>。

この方法は、後述の  $CO_2$  電極と実によく似ている。しかし、トノメトリーを必要とする点で原理的には一見  $CO_2$  電極に及ばないように考えられる。ところが、実際には優秀なマイクロトノメータが開発されて、 $P_{CO_2}$  平衡が 3 分程度で達成され、サンプル量も少なく済んだ点、初期の  $CO_2$  電極が原理的に遅かったなどの理由で、1965 年頃までは  $CO_2$  電極より一部の領域で優位にあって頻用された。

アストラップ教授(Astrup P:1915-2001)は、血液 pH 測定法を確立し酸塩基平衡の概念の進展にも功績が大きい。1950 年前後に起ったポリオの流行をきっかけとして、それまでの生化学者の立場を離れて、デンマーク最初の臨床化学の教授となった。

図3 pH電極のみで血液Pco<sub>2</sub>を測定するアストラップ法の原理を示す図。

アストラップ法によるPco<sub>2</sub>測定の原理



血液サンプルを三つに分け、そのうちの二つを既知濃度の Pco<sub>2</sub> ガスで平衡させて、各々 pH を測定する。血液の pH-Pco<sub>2</sub> ペアは、pH-log(Pco<sub>2</sub>) 座標上で正確な直線となることが当時すでに実験的に確認されていたので、これで血液の pH-log(Pco<sub>2</sub>) 直線が定まる。三つ目のサンプルの pH を測定して、血液の Pco<sub>2</sub> が直読できた<sup>7)</sup>。

II 電極発見と確立の時代:1950年代半ば

前の章では、pH電極の発明と、酸素電極とCO<sub>2</sub>電極に至るまでの道を検討した。本章では、Po<sub>2</sub>電極とPco<sub>2</sub>電極の開発の状況を探る。

興味深いことに、この二つの電極はいずれも1955年前後に開発されている。基礎の事実として、一つは石油化学の発展によって電極膜をはじめとして各種の工作技術が進んだ点であり、もう一つは、「血液ガス測定」の需要・欲求が増して「必要は発明の母」的な意義が大きかったと推測される。

酸素電極もCO<sub>2</sub>電極も、開発者はいずれも自分の仕事の重要性を認識せず、論文を書かないままにしたり、又はあまり読まれることのない雑誌に発表している。

II-1 酸素電極の創始

酸素電極はクラーク(Clark LC:1918-2005)

が創始した。すでに、ヘイロフスキーのポーラログラフィによって、酸素量(酸素分圧)と印加電圧と電流との関係は解析が済んでいた。ダニールの時代から50年以上を経て、微弱な電流信号を取り出す電子技術も完成に近づいていた。実際、当時ハダカの電極を組織内に突っ込んで「酸素の量の多寡を評価する」研究報告は少なくなかった。しかし、大きな問題が二つ残っていた。一つは、電極先端での分極による動作不安定の問題でこの点は特に血液を対象にした場合に重大であった。もう一つは正確な較正をいかに達成するかである。

クラークはこの二つの問題を同時に解決した。一つは電極先端にプラスチック膜を貼ることによって、電極先端と血液の直接の接触を防止して分極を防ぎ、同時に電極のサイズをきっちり決めて「較正可能」を実現した。

酸素電極は、対面する血液のPo<sub>2</sub>と白金電極先端の間に酸素分子が移動する。白金電極のサイズや膜の厚さ・酸素の透過性の性質などを調整すると、白金電極先端のPo<sub>2</sub>はほぼゼロにすることができるから、血液Po<sub>2</sub>と電極端の分圧勾配は即ち血液Po<sub>2</sub>であり、電流の増加分は血液Po<sub>2</sub>に比例する。これが酸素電極の動作原理である。

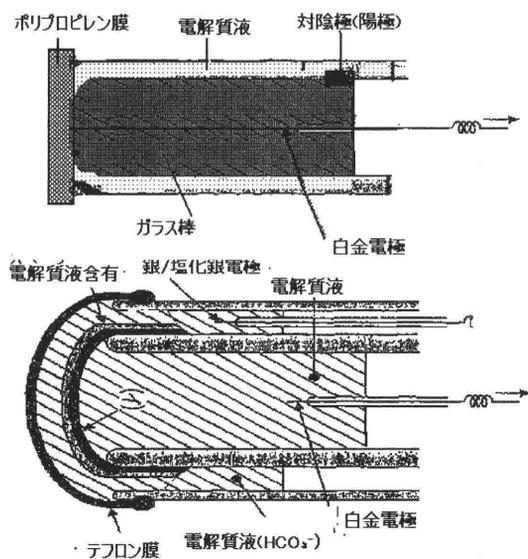
クラークは、人工心肺を使用する立場の技術者で当時人工肺の性能の改良に苦心していた。ちなみに、世界最初の人工心肺使用による心臓手術の成功は1953年のことで、電極の開発とほぼ同時であった。実際、このクラークの論文はその系統の雑誌に公表されており、通常の雑誌と少し異なってタイプライター印刷で、文章にも口頭発表の調子が残っていて、入手もあまり容易ではない。それでも、電極の構造を示す図は付いていて、動作を推測することは可能である<sup>8)</sup>。

II-2 二酸化炭素電極の原理

二酸化炭素電極(以後、CO<sub>2</sub>電極と書く)はpHに反応するガラス電極に「電極液」(重曹水)とプラスチック膜をおいて、「Pco<sub>2</sub>に感じる」装置に改変したものである。この装置は、pH-log(Pco<sub>2</sub>)の関係がかなり正確な直線となる。その直線性は、血液のpH-log(Pco<sub>2</sub>)

図4 酸素電極とCO<sub>2</sub>電極の原理図

酸素電極(上)と二酸化炭素電極の対比  
外見は似ているが中身は異なる



二つの電極は、外見は似ているが、中身の構造も動作原理も大幅に異なっている。内容は本文に詳しく解説した。

のそれよりもさらに優れている。アストラップ法が、 $\text{pH} - \log(\text{Pco}_2)$  関係を血液で分析したのに対して、CO<sub>2</sub>電極では重曹水で達成しているので、系が単純な故である。

ところが、その一方で初期の電極は動作が遅かった。これは  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons 2\text{HCO}_3^-$  という水和反応が遅い故である。電極には炭酸脱水酵素はないから、これは避けられない。この速度は化学反応として数秒を要するが、当時の電極のサイズと血液サンプルの関係では読みが安定するには1~3分ほど要した。

電極を開発したストウ博士(Stow RW: 1916-)は、医用工学面を追及していた生理学者で、当時赴任した内科物理療法教室にポリオで人工呼吸を受けている患者が何人もおり、 $\text{Paco}_2$  測定を願ってこの電極を作成したという。

全米の生理学会で発表されたので抄録はある<sup>9)</sup>が、論文自体は大学紀要(イリノイ大学のもの)に報告されており入手は極端に困難で私は読んでいない。

## II-3 血液ガス測定確立とセプリングハウス氏の役割

上に述べたように、クラークもストウも電極を開発しながら、それをさして重要視していなかったようである。クラークは人工臓器の雑誌に、ストウは自分の大学の大学紀要に報告した。いずれも読者が少なく入手のむずかしい雑誌で、後者を私は入手できていない。

ここで、血液ガス測定確立と普及にはセプリングハウス氏(Severinghaus JW:1922-)が大きな役割を果たしていることを説明する。彼の行ったことは主に下の二つである。

### II-3-1 電極を世に紹介

クラークは、1953年頃には酸素電極の基本形を開発していたらしい。しかし、それが世に出たのは1956年にアトランティックシティでの研究会だという<sup>10)</sup>。この町はニューヨークの南、フィラデルフィア東方に位置して、夏の海水浴場であったが、以前は春のイースターのシーズンに医学と生物学の連合学会(FASEB: Federations of American Societies of Experimental Biology)を開いていた。1956年のFASEBの際に、「血液ガス問題を解決する」と称する研究会が開かれ、そこでクラークが自分の作成した電極を発表した。それをセプリングハウス氏が聴いて、早速いろいろな研究を開始して世に広めたのであった。なお、このアトランティックシティは現在では賭博の町になっており、FASEBは別の都市で挙行されるようになった。

ストウの場合も状況は類似しており、1954年秋の生理学会で発表したところ、そこに出席していたセプリングハウスが早速(ストウの許可を貰って)自分でも製作した。その際に、重要な改変を一つ行っている。ストウの原発表では、電極液に蒸留水を使用した。セプリングハウスは蒸留水よりも重曹水が適切と洞察し、これがその後の標準となったのである。

セプリングハウス氏は、その直後から血液ガス測定とそれを使用した生理学的な研究の双方の論文を数本、主として当時の呼吸生理学者が読んでいた” Journal of Applied

Physiology”誌を中心に発表して、電極の構造・動作・用途などを世界に紹介している。氏は1922年生まれだから、当時30代前半だったことになる<sup>11-14)</sup>。

後でも説明するが、この人は研究者としても並外れた能力の持ち主ではあるが、それだけでなく議論好き・教えるのが好き・優れた業績を世に紹介するのが好きといった特殊な能力をもちしかも雄弁である。因みに、ずっと後のことであるが、パルスオキシメータの発明者が青柳卓郎氏であることを突き止めて、それを世界に紹介したのもやはりセブリングハウス氏であった<sup>15)</sup>。

### II-3-2 血液ガス装置の原型：1958

セブリングハウスの業績の一つとして、3本の電極を一体化して「血液ガス装置の原型」を作成したことを指摘しておこう。これは1958年に発表され、「アメリカにおける偉大な発明の一つ」としてその後ワシントンのスミソニアン博物館に展示されるようになった。そうして、それがすぐ後に続く「血液ガス装置商品化」の原型の役割も果たしていると言える。

すなわち、1950年代半ばから終りまでのほんの数年間の間に、酸素電極はクラークによって、二酸化炭素電極はストウによって開発され、それをセブリングハウスが改良し、すでに確立されていた pH 電極を組み合わせて「血液ガス測定装置として統合」したことができる。

### II-4 血液ガス測定装置の商品化

血液ガス分析装置は、この直後に商品化された。当初は三つの会社で、ラジオメーター社がまず既存の商品に酸素電極を追加したものを1959年に発表した。この会社の商品は1960年代になって日本では真興交易(株)(現在は医書出版を主に行っている会社)が扱うようになり、1990年頃まで担当していた。ついで、ベックマン社が pH 測定装置の実績を引っさげて、この領域に進出したが比較的早期に撤退してしまった。

三つ目は I.L. 社 (Instrumentation

Laboratory)で、この会社は1959年に血液ガス装置の製作販売を目的に設立され、1960年1号機を発売している。ちなみに、この装置を1962年に東大麻酔科が入手しており、日本ではごく早期に使用を開始している。もしかすると本邦1号機だったかも知れない。その直前の同じ年の4月に私はこの教室に入局しているが、私自身は装置の入手は知っていたものの自分では使用していない。

これから少し遅れてコーニングがやはりこの領域に進出した。コーニングはそもそもガラスの会社で、pH 電極用ガラスを提供していたが、自らこのビジネスに参入したと理解している。

### III 全自動化と臨床検査化

1972年の時点で、血液ガス分析装置はすべてアナログ機器で、わずかに数値の表示がデジタルという程度であった。

#### III-1 全自動型血液ガス装置

ところが、1973年に突然ラジオメーター社から全自動血液ガス装置が発売された。“ABL1”という機種である。この装置はすぐ前年の1972年、嶋正利氏が Intel 社で開発した「マイコン 4004」を組み込んでおり、おそらく世界最初の MPU(microprocessing unit)付き医療機器と推測できる。4004を作った嶋氏はもちろん天才であるが、血液ガス装置に4004を使った技師も多分天才だったのだろう。ずっと後に訊いたことだが、そもそも1960年代の終り頃にミニコンに馴染んでいたのも、「血液ガス装置にコンピュータを組み込んで制御し計算もさせたい」という意欲をもって、日本の会社がインテルに MPU 作成を依頼したというニュースを聞いて早速採用したということであった。ちなみに、この装置はこの4004の使用によって「デンマーク電子賞」を受けたという。

全自動化型血液ガス装置に、血液ガス装置に詳しい人たちはかえって当初冷淡だったかも知れない。管理の大変なことを知っている人たちほど、その部分の自動化に冷淡なのは血液ガスに限らずあらゆる領域で世の習いである。

一部の方々のそうした冷やかな対応を超えて、全自動血液ガス装置は熱狂的に受け入れられた。血液ガス分析装置はそれまでは「臨床研究用機器」のニュアンスが濃かったが、この全自動装置の登場ではじめて一般検査ないしモニタ機器となった。それにかかわる数値を表に示したが、手動装置から全自動装置への転換によって処理できるサンプル数は数倍～10倍にもなり、結果として血液ガス測定が臨床研究のパラメータからルーチンの臨床検査のパラメータへと確立していったと言える。

当然のことながら、他の血液ガス装置製作会社もこれに追随して数年の間に機器の中心はデジタル制御の全自動型へと移って行った。

特筆すべきは、最初の機器である ABL1 の完成度の高さである。これだけ斬新な手法を採用した場合、順調に滑り出すのには少し期間を要するのが通例だが、ABL1 にはそういった印象がなかった。

表 全自動装置の効果(数値は推測)

	手動機種	全自動機種
処理数	5 件/時	20 件/時
使用不能時間	30%	5%
	(較正, 滅菌, 計算など)	
訓練	1 月	1 日
片手間測定 (医師や看護師)	困難	容易
価格?	500 万円	1 千万円
結果	臨床研究	臨床使用

### III-2 血液ガス測定がもたらしたもの:病態の把握

血液ガス測定がルーチン化することは、単に「測定が容易になった」ことに止まらない。それによって、病態の把握が極端に容易になった。

すでに手術室と集中治療室での肺の病態の把握は、研究論文としては発表されていたが、

それが単に「論文を読んで理解する」ことに止まらず、実際に自らも測定して確認し、それを認識するようになった。

その結果はたとえば麻酔死の減少となって現れている。1950 年代には麻酔による死亡率は 2 千件に 1 件程度であったの対して、1990 年頃になると 2 万件に一件と一桁下の数値になっている。同じような意味で、救急と集中治療室でも血液ガスは最重要な指標として認識把握されるようになった。

手術室・集中治療室以外でも、一般検査として患者発見はもちろんだが、睡眠時呼吸障害・エコノミークラス症候群・在宅患者など各種の患者の病態把握に大きな役割を果たしている。

医療の外においてさえ、たとえば登山や高地トレッキングの普及には血液ガス測定とこの領域への認識の深まりが大きな役割を果たしている。

医療の現場においても、医療担当者はそれ以前の曖昧な、なんとはなしの行動から、「自信をもって行動」できるようになっている。たとえば、手術室・ICU においても「とりあえず酸素」という態度から「酸素が必要」とか、「とりあえず人工呼吸器」でなくて「人工呼吸の意義」を把握するようになった。つまり「儀式的医療」でなくて病態把握の医療へと転換している。

同じことは手術室や ICU の外の医療についてもいえる。睡眠時呼吸障害には酸素や鼻 CPAP を使うようになり、エコノミークラス症候群を診断すれば抗凝固薬を使用し、在宅患者は血液ガス分析に基づいて酸素を増減している。登山の場合も、明確な高山病なら治療し、さらに下山させるという方針が確立した。

### IV 2008 年の血液ガス装置

現代つまり 2008 年の血液ガスを概観しよう。

#### IV-1 装置面

全自動コントロールとコンピュータ制御・演算のコンピュータ化はもちろんである。さらに最近の特徴として、分光光度計組み込み

の普及がある。本来はまったく別系統の測定ではあるが、病態の把握の上では密接な関わりがあるので、組み込みは自然と言える。

一方、「電極」という意味で類似した技術として各種電解質とグルコースの分析などが血液ガス分析装置に組み込まれている。

一方で、極端な小型装置ないしはハンドヘルド型も普及してきた。

#### IV-2 2008年の血液ガス把握

一方、患者の「病態把握」という意味で、血液ガス分析も相変わらず重要な役割ではあるが、パルスオキシメータとカプノメータの役割が大きくなってきた。いずれも無侵襲・実時間・連続的という「モニタと安全確保」の面で理想的な機能を有しており、血液ガス測定に置き換わるとは言えないにしても、合い補い合って患者の病態なさらに詳細な把握を可能にしている。

#### V 血液ガス分析への個人的かかわり：自分史

ここで、私自身が血液ガス分析にかかわってきた歴史を簡単に述べておきたい。

私は1961年に医学部を卒業しているので、医師としての活動を開始した時点と血液ガス測定が普及し始めた時期とが一致している。後になって気づいたことではあるが、私が血液ガスに馴染むことになった要素の一つであったろう。

1962年に東大に導入された装置は、私自身は馴染む機会はなかった。

##### V-1. ボストン時代

そのすぐ後の1963年に私はボストンでレジデントを開始して3年余りを過ごした。たまたまこの教室(MGH 麻酔科)が血液ガス分析を使用した業績を挙げ始めた時期に一致していたので、血液ガスや肺ガス交換を詳しく学習することになった。簡単に言えば、「手術時の肺は著しいガス交換障害を受けており、 $P_{aO_2}$  は予想外に低く、 $P_{aCO_2}$  は予想外に高い」と判明してきていたのである。

血液ガス分析自体に直接はタッチすること

はなかったが、その基本となるパラメータの意味や肺機能などに関しては、教科書や論文を多数読んだり議論して学ぶことになった。

さらに、このMGHには当時先進的であった“Respiratory ICU”があり、麻酔科レジデントは2年の間に1ヶ月ずつのトレーニングを2回(合計2ヶ月)受けるルールであった。この経験が興味深かったので、レジデントを終わって3年目に研究と臨床を組み合わせる生活を送る際に、ICUでの業務をもう一度選択した。

当時、手術室でもICUでも「大換気量を使用する」のが常態となっていて過換気と低二酸化炭素血症が頻回に見られた。これに対して呼吸回路に死腔を加えて $P_{aCO_2}$ を上昇させる際に、 $P_{aCO_2}$ 上昇の度合いが換気条件と死腔のサイズから予測できるという理論を導き、それを実際の患者で確認した。この研究成果は、後に学位論文としてまとめてもいる<sup>16)</sup>。

ボストンでは3人の恩師に恵まれた。ベンディクセン(Bendixen HH:1922-2004)、ポントピダン(Pontoppidan H:1922-), レイヴァー(Laver MB:1926-1984)の3氏である。ポントピダン氏は呼吸管理面の師であるが、レイヴァー氏はこの後長い間血液ガスに関して教えを受けることになった。

##### V-2 カリフォルニア大学サンディエゴ校

1966年秋に日本に戻ったが、すぐに東大紛争が始まり研究室が封鎖されたりもした。1969年の初頭には安田講堂の爆撃騒ぎがあり、4月には東大病院の高圧タンク爆発という大事故があつて親友を失った。1969年に再渡米するまでの3年間は騒々しい時期であったが、研究室が封鎖されたのがコンピュータに手を染めるきっかけとなった。

すでにボストン時代の1966年に、自発呼吸と人工呼吸とで換気と血流との位相関係が異なるという事実に気づいていた。自発呼吸では肺血流が吸気時に増えて呼気時に減るのに対して、人工呼吸では肺血流が吸気時に減って呼気時に増えるのである。この位相関係の食い違いがガス交換に影響するという仮説をたて、肺ガス交換を往復換気で解きたいとい

う希望を持っていた。微分方程式はすぐでできたが解析的には解けず、コンピュータで解きたいと考えていたことに、大学紛争を機会に手をつけたのである。

1969年夏に、ボストン時代の恩師ベンディクセン先生がカリフォルニア大学サンディエゴ校の主任教授になって、その教室に招かれて12月に合流した。そこで先生は私を血液ガス検査室の担当者に任命してくれたので、装置の構造や使い方・電極のことなど詳しく学習し経験も積む機会を得ることになった。この検査室は順調に成長して、当初は麻酔科のそれとして手術室とICUの分析のみを担当していたが間もなく病院全体の血液ガス分析を担当するまでになった。

ここで実にありがたい偶然に恵まれて、セブリングハウス教授(Severinghaus JW:1922-)と個人的なかかわりを持つことになった。先生はカリフォルニア大学サンフランシスコ校、心臓血管研究所の教授で麻酔科医である。私の務めていたサンディエゴ校とは600キロも離れていたが、同じカリフォルニア大学同士なので直通電話でつながっており、交換台を通すことなく簡単に話すことができた。

先生と面識ができたのはサンディエゴに行ってからのものであったが、実はその前の1966年の時点で先生は私を知っていた。ボストンを離れる直前に私が論文を投稿したが、たまたま先生が主任編集者代行を務めていて東京に戻っていた私と手紙を何度かやり取りしており、顔は知らないまま私が何を考えているという人間かを知っていて、すぐに話が通じた故である。

先生は議論好きで、こちらが真面目に質問すれば知る限りを全部教えてくれるというありがたい気質と能力の持ち主で、3年間の間に学んだことの豊かさはたとえようもない。

大学紛争中に手をつけた往復換気による肺ガス交換の研究は、サンディエゴで完成させた。当初は二酸化炭素のガス交換のみを目指したのに対して、投稿先の査読者のサジェスチョンで酸素のガス交換も加えたのでモデルがずっと複雑になり、手間も完成までの時間

も永くかかった<sup>17)</sup>。しかし、この時に学んだヘモグロビンに対する酸素と二酸化炭素の相互作用の問題を含め、その後の血液ガスや肺ガス交換の知識やコンピュータプログラムにいろいろと役立った。ちなみに、1970年代初頭の複雑なプログラムが、10年後のパソコンでは簡単に動くようになったのに感心したものである。

私は1972年末に日本に戻ったが、その半年後にベンディクセン先生はニューヨークのコロンビア大学麻酔科の主任教授となり、さらに学部長・副学長を歴任している。血液ガスにしてもコンピュータにしても、技術的に詳しい知識を持っていたとは思えないにもかかわらず、私の仕事のサポートや学部のLANの確立への腐心など長期的な見通しに優れた才能をみせており、コロンビア大学でも私は4回ほど客員教授として活動させて貰い、その後のパソコンへの認識の深まりを助けて貰っている。

### V-3 日本に落ち着く

1972年末にサンディエゴを離れる時点での機器はアナログ装置のままで、間もなく全自動型の装置に切り替わるとは夢想もしなかった。

アメリカにいるうちに、一度だけ日本からの依頼で酸素解離曲線の総説を書いたが、日本に戻って間もなく本職の麻酔関係以外に、呼吸管理や血液ガスの原稿依頼を頻回に受けるようになった。

1974年には臨床肺機能講習会(現在の臨床呼吸機能講習会)の講師を勤めるようになって、血液ガスの知識への要求が強くなり、自分でもそれを教えることが楽しいことを認識した。

1975年、中外医学社の依頼で「血液ガスの臨床」を執筆して翌1976年に刊行した<sup>18)</sup>。若気の至りというか今読んでみるとむずかしい書き方をしているが、さいわいに読者を得て数多くの方々に読んで貰えた。まだワープロやパソコン以前のことで、原稿はもちろん手書きだったが、ありがたいことにルーズリーフ用紙に鉛筆書きを受け入れてもらえたのが滑らかに書けた要素の一つだったろう。こ

の本は多分世界最初の「血液ガスの教科書」で、それを39歳の時点で一人で書いたことによって本を書く楽しさを知り、その後いろいろな書物を著すきっかけとなった。この本は広く歓迎されたが、理由は装置の全自動化のお蔭で血液ガスが臨床に使われるようになった故だろうというのは、ずっと後になって気づいたことである。

#### VI O<sub>2</sub>電極とCO<sub>2</sub>電極の比較

本稿の最後に、O<sub>2</sub>電極とCO<sub>2</sub>電極を比較して述べたい。見かけ上はあまり変わらないようであるが、いろいろと差があり、しかも実に面白く対比できる故である。

##### VI-1 電流測定と電圧測定

O<sub>2</sub>電極は電流測定装置である。前に述べたとおり、電圧をかけて電気分解の電流を測定するのがこの電極の動作原理の故である。

一方、CO<sub>2</sub>電極は電圧測定装置である。こちらはpH電極と等しいが、電極自体は直接血液に接することがないので塩橋は不要で通常のAg/AgCl電極である。

##### VI-2 分子の流れ方

二番目は、O<sub>2</sub>電極は膜/電極液/電極端のPo<sub>2</sub>が全部違う点である。これは、O<sub>2</sub>電極では酸素が動きそれに応じて電流が流れる故である。さらに言えば、電極は酸素を消費して電極端のPo<sub>2</sub>がゼロであるからこそ、この装置で血液のPo<sub>2</sub>が測れるともいえる。

一方CO<sub>2</sub>電極は膜/電極液/電極端のPco<sub>2</sub>が全部等しい。こちらはPco<sub>2</sub>に応じてpHが変化し、そのpHを測定してPco<sub>2</sub>に換算するのが動作原理であるから当然のことである。

##### VI-3 電極膜の性質と意義

三番目は、電極膜の意味と性質がまったく異なる点である。O<sub>2</sub>電極の膜は、酸素をあまり透過しない材質を選んでいる。一般にポリプロピレン膜を選ぶ理由である。O<sub>2</sub>電極の膜は、血液から電極先端までの圧勾配を作るのに必要なものである。膜は分極を阻止する点が強調されるが、それだけではない。

一方、CO<sub>2</sub>電極の膜はCO<sub>2</sub>を自由に透過する。こちらは、水素イオンは透過せず二酸化炭素分子はよく透過するほどよい。もちろん、この電極が電極水(重曹水)のpHを測定するという動作原理から要求される性質である。

#### 参考文献

- 1) Astrup P, Severinghaus JW. History of Blood Gases, Acid and Bases. Munksgaard, Copenhagen. 1986
- 2) 諏訪邦夫: 血液ガスをめぐる物語 中外医学社. 東京. 2007
- 3) Heyrovsky J. Electrolysis with a Mercury Cathode. Part I. Deposition of Alkali and Alkali Earth Metals. Phil. Mag., 45, 303 (1923)
- 4) Heyrovsky J, Shikata M. Researches with the Dropping Mercury Cathode. Part II. The Polarograph. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 44, 469-499 (1925)
- 5) Heyrovsky J. Trend in Polarography. Nobel Lecture December 11, 1959
- 6) Haber F, Klemensiewicz Z. Ueber elektrische Phasengrenzkraefte. Z physik Chem: 77:385, 1909
- 7) Astrup P, A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in "separated" plasma at a fixed carbon dioxide tension (40mmHg). Scand J Clin lab Invest 8:33-43, 1956
- 8) Clark LC. Monitoring and control of blood tissue O<sub>2</sub> tensions. Trans Amer Soc Artif Intern Organs 2:41-48, 1956
- 9) Stow RW, Randall BF. Electrical measurement of the Pco<sub>2</sub> of blood (Abstract). Am J Physiol 179:678, 1954
- 10) 諏訪邦夫(インタビューと訳): インタビュー/血液ガス電極開発のいきさつなどー Severinghaus 教授に聞く 呼吸と循環 35:1227-1232, 1987
- 11) Severinghaus JW, Bradley AF. Electrodes for blood Po<sub>2</sub> and Pco<sub>2</sub> determination. J Appl

- Physiol 13:515-521,1958
- 12) Severinghaus JW. Oxyhemoglobin dissociation curve correction for temperature and pH variation in human blood. J Appl Physiol 12:485-486,1958
  - 13) Severinghaus JW, Stupfel M. Alveolar dead space as an index of distribution of blood flow in pulmonary capillaries. J Appl Physiol. 10:348-54,1957
  - 14) Severinghaus JW. Blood gas calculator. J Appl Physiol 21:1108-1122,1968
  - 15) Severinghaus JW, Honda Y. History of blood gas analysis. VII. J. Clin Monit. 3:135-138,1987
  - 16) Suwa K, Bendixen HH. Change in  $P_{aCO_2}$  with mechanical dead space during artificial ventilation. J Appl Physiol 24:556-563,1968
  - 17) Suwa K, Bendixen HH. Pulmonary gas exchange in a tidally ventilated single alveolus model. J Appl Physiol 32:834-841.1972.
  - 18) 諏訪邦夫. 血液ガスの臨床. 中外医学社. 東京.1976.(改訂3版.2006)
- Wasserstoffionenkonzentration bei enzymatischen Prozessen. Biochem Z. 1909. 21:131-304.
- Clark LC. Measurement of oxygen tension: A historical perspective. Crit Care Med 1981.9: 690-692.
- Siggaard-Anderson O. The Acid-Base Status of the Blood (4th Ed) Munksgaard, Copenhagen, 1974.
- Bunker J. Great trans-atlantic Acid-base debate. Anesthesiology 25:591-594.1965.
- Laver MB, Seifen A. Measurement of blood oxygen tension in anesthesia. Anesthesiology. 1965;26:73-101.
- Slater EM, Nilsson SE, Leake DL, Parry WL, Laver MB, Hedley-Whyte J, Bendixen HH. Arterial oxygen tension measurements during nitrous oxide-oxygen anesthesia. Anesthesiology 26:642-647.1965.
- 諏訪邦夫:医学の古典を読む 中外医学社. 東京. 2000.

Riley RL and Courmand A. "Ideal" alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs. J Appl Physiol 1: 825-847, 1949

(<http://jap.physiology.org/cgi/reprint/1/12/825>).

Riley RL and Courmand A. Analysis of factors affecting partial pressures of oxygen and carbon dioxide in gas and blood of lungs: theory. J Appl Physiol 4: 77-101, 1951

(<http://jap.physiology.org/cgi/reprint/4/2/77>).

Rahn H. A concept of mean alveolar air and the ventilation-bloodflow relationships during pulmonary gas exchange. Am J Physiol 158: 21730, 1949

(<http://ajplegacy.physiology.org/cgi/reprint/158/1/21>).

Soerensen SPL. Enzymstudien II. Mitteilung ueber die Messung und die Bedeutung der