

カルボキシヘモグロビンが存在する場合の低濃度酸素吸入時における局所脳酸素動態の各パラメータ相互の関係 - 数値計算モデルの作成と喫煙者に対する禁煙実験 -

新岡 正 齊藤 裕樹

要 旨：われわれは、これまで連続光方式近赤外分光法による脳酸素動態の非侵襲計測において、低濃度酸素吸入時に、喫煙者と非喫煙者での酸素動態の違いを検出できると考えられることを見出した。本研究では、その酸素動態の違いを定量的に説明するために、カルボキシヘモグロビンが存在する場合の酸素動態に関する数値計算モデルを作成した。また、モデルの応答を実験データと照合し、モデルの妥当性を検討した。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 81-86)

Key words: carboxyhemoglobin, cerebral oxygenation, hypoxia, modeling, near-infrared spectroscopy

はじめに

われわれは、先行研究において、喫煙者と非喫煙者で低濃度酸素吸入時の脳酸素動態の各パラメータ相互の関係が異なると考えられることを、連続光(CW)方式による近赤外分光法を用いた解析で明らかにした¹⁾。これを定量的に説明するために、本研究では、カルボキシヘモグロビン(COHb)が存在する場合の酸素動態に関する数値計算モデルを作成した。また、これを実験データと照合し、その妥当性を検討した。

低濃度酸素吸入時の局所脳酸素動態

(1) 方法

数値計算モデル作成に先立ち、10名の非喫煙男子大学院生を対象として低濃度酸素吸入実験を行った。各被験者に対して、研究の目的、手順、実験に伴う危険性、およびいつでも実験の中止が可能であることをあらかじめ説明し、実験参加の同意を得た。なお、被験者は全員、貧血を含めて健康に問題がないことを、自己記入式質問票で確認した。

吸入ガスとしては一方向弁付きT字型マウスピースをくわえて、4分間、通常空気を吸入後、5分間、10%酸素(+90%窒素)を吸入した。

用いた近赤外分光装置はCW方式2波長システム(オムロン社製HEO-200, アルゴリズム 3 LINE.COM Ver 1.0²⁾)であり、これにより、脳酸素動態のパラメータ、すなわち酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度およびそれらの和(=酸素化ヘモグロビン+脱酸素化ヘモグロビン)の相対的变化(それぞれ以下 $\Delta\text{oxy-Hb}$ 、 $\Delta\text{deoxy-Hb}$ および $\Delta\text{total-Hb}$)が、左前額部に装着されたプローブ(光源-受光部間隔4cm)の2波長の近赤外光(760nmおよび840nm)の受光強度から得られた。ここでtotal-Hbは後述する全ヘモグロビンとは異なる。

低濃度酸素吸入時5分間の脳酸素動態については、0.5秒ごとに得られる測定値の1分間平均値を求め、それをそれぞれ1ブロックとして5ブロックを解析に供した。一方、空気吸入時については、最後の2分間の測定値の平均値を1ブロックとしてベースラインとした。したがって、合計6ブロック(7分間)のデータについて解析し、相関分析および回帰分析を行った。なお、各ブロックのデータは独立ではなく互いに関連しているなどのため、本研究における相関係数の有意性検定は、相関分析における本来の意味の有意性検定とは異なり、参考として行ったものである。

北海道大学大学院地球環境科学研究科環境情報医学講座

2004年5月11日受付 2005年1月14日受理

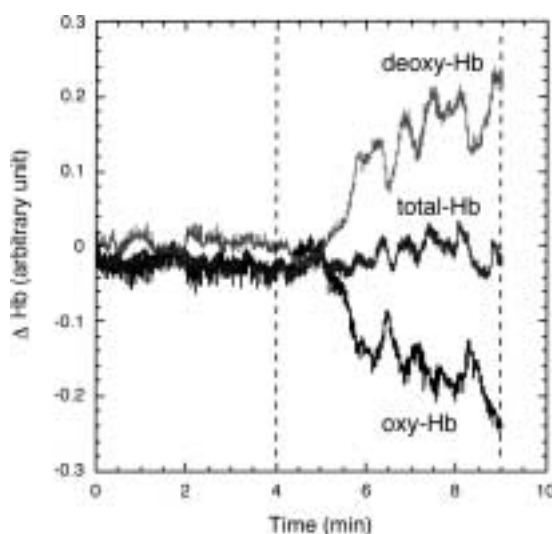


Figure 1 Representative time course of relative changes in oxy-Hb, deoxy-Hb, and total-Hb during inhalation of 10% oxygen for 5 min after breathing air for 4 min in a non-smoker. Broken lines denote an interval of 10% oxygen supply.

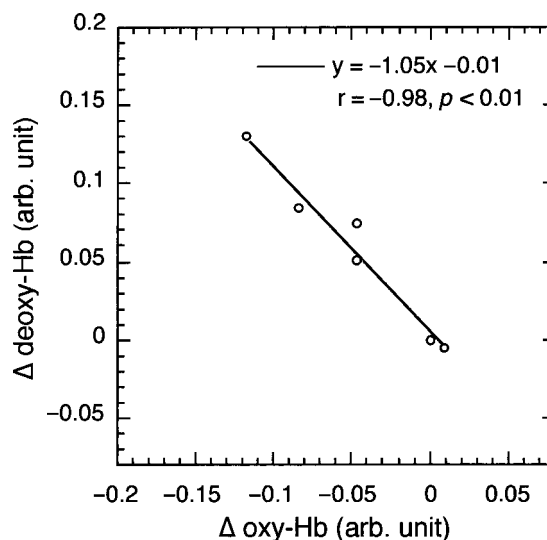


Figure 2 Relationship between Δ oxy-Hb and Δ deoxy-Hb at a 10% inspired oxygen concentration based on representative data in a non-smoker.

(2) 成績

10%酸素吸入時に、oxy-Hbは時間とともに減少し、一方、deoxy-Hbは増加した。暗算、その他の思考作業を課した場合には、より複雑な変化を示すが^{3,4)}、本研究ではoxy-Hbとdeoxy-Hbの関係は、明確に、一方が減少すると他方が増加した。そして、両者の和であるtotal-Hbではそれらの変化が打ち消され変化は小さかった。これらはわれわれが先行研究で吸気酸素濃度を約8~85%の間で変化させて得られた結果と同様であった¹⁾。時間経過の一例をFig. 1に示す。

Δ oxy-Hb、 Δ deoxy-Hbおよび Δ total-Hb相互の関係を詳しく検討するために、6ブロックデータを用いて、 Δ oxy-Hbと、 Δ deoxy-Hbあるいは Δ total-Hbとの散布図を被験者ごとに求めた。その結果、すべての被験者において Δ oxy-Hb対 Δ deoxy-Hbの間には非常に強い負の相関関係が存在した(相関係数 $-0.94 \sim -1.00$, $p < 0.01$)。また、回帰直線の係数は -1.07 ± 0.07 (平均値 $\pm$ 標準偏差)であり、ほぼ -1 に近い値が得られ、かつ、被験者間のばらつきも非常に小さかった。したがって、 Δ oxy-Hbと Δ deoxy-Hbの間には非常に安定した関係が存在することが明らかとなった。一例をFig. 2に示す。一方で、 Δ total-Hbはほとんど変化せず、 Δ oxy-Hbに対する Δ total-Hbの回帰係数は、ほぼ0に近い値となった。

数値計算モデル(COHbが存在する場合の低濃度酸素吸入時の局所脳酸素動態)

メトヘモグロビン(Met-Hb)、グリコヘモグロビンおよびスルホヘモグロビンを無視すると血中の全ヘモグロビン(全Hb)は、oxy-Hb、deoxy-Hbおよび喫煙等によって生じるCOHbから成る。低濃度酸素吸入時の各パラメータに関する数値計算モデルを作成するにあたり、われわれのこれまでの実験結果¹⁾および本研究での低濃度酸素吸入実験結果に基づいて、また、モデルの単純化を考慮して、以下の5つの仮定を設けた。

仮定 低濃度酸素吸入時、oxy-Hbの単位組織当たり含量(oxy-Hb con)が臨界値(oxy-Hb conLL)以上であれば、そのとき全Hbの単位組織当たり含量(全Hb con)の変化はない。

仮定 低濃度酸素吸入時、oxy-Hb conがoxy-Hb conLLを下回れば、全Hb conが増加することによって、oxy-Hb conをoxy-Hb conLLまで引き上げる。

仮定 空気吸入時と低濃度酸素吸入時で、全Hb conに占めるCOHbの単位組織当たり含量(COHb con)の割合、すなわちCOHb濃度は変化せず一定である。

仮定 低濃度酸素吸入状態でのoxy-Hb conとdeoxy-Hb con(deoxy-Hbの単位組織当たり含量)の比率はCOHb

濃度に依存せず、一定である。

仮定 空気吸入時の全Hb conおよびdeoxy-Hb conはCOHb濃度によらず一定である。

ここで、仮定 については、非喫煙者は低濃度酸素吸入時に一般に局所脳total-Hb量の変化は少ないことから、たとえ低濃度酸素状態であってもoxy-Hb conが一定値以上であれば、そのとき全Hb conの変化はないと考えた。一方、仮定 では、喫煙者は、低濃度酸素吸入時に若干の息苦しさを訴えることが多く、このとき心拍数の増加も大きく、また、非喫煙者に比べて局所脳total-Hb量が増加すると考えられる¹⁾ことから、喫煙者などでは低濃度酸素吸入時に全Hb conが増加していると考えた。そしてこれは、oxy-Hb conがある一定値を下回った場合に生じると考え、そのoxy-Hb conの一定値(臨界値)の存在を仮定し、それをoxy-Hb conLLとした(および)。また、仮定 において、oxy-Hb conが低下しoxy-Hb conLLを下回った場合に、全Hb conが増加することによってoxy-Hb conが増加に転じた場合、oxy-Hb conLLに達すると、仮定 によりoxy-Hb conの増加はなくなるため、たとえoxy-Hb conの増加が生じた場合でもそれはoxy-Hb conLLまでであるとした。なお、仮定 および については、ともにモデルを単純化するための仮定であるが、厳密な計算式の導出を目指す場合には再検討を要すると思われる。

また、血中にCOHbが存在しない場合の、空気吸入時およびoxy-Hb conLLに対応する組織酸素飽和度(StO_2)をそれぞれ98%と75%とした。これらの値はこれまでの低濃度酸素吸入実験での動脈血酸素飽和度値で代用したもので、本来の値はこれより10%程度低い値であると思われる。 StO_2 は必ずしも動脈血酸素飽和度と対応しては変化しないと考えられ、また、このモデルにおいても StO_2 が動脈血酸素飽和度と対応して変化することを仮定していない。あくまで、COHbが存在しない場合の、空気吸入時とoxy-Hb conLL状態とにそれぞれ対応する StO_2 の具体的な数値を考えるうえで、モデリングにおける、いわゆる境界条件としてこれらの値を用いた。これらの数値は、数値計算モデルの振る舞いのうえで、定性的変化には影響しないが、定量的変化には影響を与える。したがって、これらの数値も、厳密な計算モデル式の導出を目指す場合には再検討を要する。

これらの仮定および数値を用いることによって、以

下の低酸素状態での $\Delta deoxy-Hb\ con/\Delta oxy-Hb\ con$ (以下 $\Delta D/\Delta O$)および $\Delta total-Hb\ con/\Delta oxy-Hb\ con$ (以下 $\Delta T/\Delta O$)を導いた(付録参照)。

$$\begin{aligned} \Delta deoxy-Hb\ con/\Delta oxy-Hb\ con \\ = 23/(\text{COHb con}(\text{NOR})-23) \end{aligned}$$

また、

$$\begin{aligned} \Delta total-Hb\ con/\Delta oxy-Hb\ con \\ = \text{COHb con}(\text{NOR})/(\text{COHb con}(\text{NOR})-23) \end{aligned}$$

ここで、 Δ はそれぞれのパラメータの空気吸入時からの変化分を表す。また、 $\text{COHb con}(\text{NOR})$ は空気吸入時のCOHb conである。また、total-Hb conは前述したようにoxy-Hb conとdeoxy-Hb conの和である。

低濃度酸素吸入時の局所脳酸素動態の禁煙による変化

COHb濃度が変化した場合に、実際に、 $\Delta D/\Delta O$ および $\Delta T/\Delta O$ がどのように変化するかを知るため、喫煙者に対し、禁煙を課し、禁煙前後で低濃度酸素吸入時におけるこれらの値がどのように変化するかを確認した。被験者(23歳男性、1日約20本の紙巻きタバコを喫煙)は、実験初日に15本の紙巻きタバコを喫煙後、21時間禁煙し、その禁煙前後に前述の10%酸素吸入実験を1回ずつ、計2回行って局所脳酸素動態を測定した。その結果、Table 1に示すとおり、禁煙前後で、 $\Delta D/\Delta O$ の回帰直線の傾きは、-1.49から-1.09へ、また、 $\Delta T/\Delta O$ については、-0.49から-0.09へと変化した。すなわち、禁煙前には、低濃度酸素吸入時のtotal-Hbの変化(増加)はoxy-Hbの変化(減少)を基準にとると49%の変化であったが、禁煙21時間後では9%の変化にとどまった。なお、 $\Delta oxy-Hb$ と $\Delta deoxy-Hb$ との関係について、禁煙前後の変化はFig. 3に示すとおりである。

考 察

Table 1において、禁煙前の $\Delta D/\Delta O$ および $\Delta T/\Delta O$ は、数値計算モデルから、COHb濃度が7.6%に相当する。この値は、1日20本程度の喫煙者の血中COHb濃度(全Hbに占めるCOHbの割合)が数%であると報告されていることにほぼ一致している⁵⁾。また、21時間の禁煙によって、 $\Delta D/\Delta O$ および $\Delta T/\Delta O$ の値が非喫煙者の値と同程度(それぞれ約-1.1および約-0.1)となった。COHbの半減期は、5時間程度といわれており⁵⁾、21時間の禁煙によって、COHbの血中濃度が、大幅に低下したと予

Table 1 Regression coefficients in a smoker and a computational model. The former were obtained by regional cerebral hemodynamic response under hypoxic condition and were changed by cessation of smoking; the latter were the results from the computational model developed and were altered according to carboxyhemoglobin (COHb) concentration.

	Smoker No smoking for 21 hours		Computational model COHb concentration	
	Pre	Post	7.6%	0%
$\Delta D/\Delta O$	-1.49	-1.09	-1.49	-1
$\Delta T/\Delta O$	-0.49	-0.09	-0.49	0

$\Delta D/\Delta O$, regression coefficient of Δ deoxy-Hb on Δ oxy-Hb; $\Delta T/\Delta O$, regression coefficient of Δ total-Hb on Δ oxy-Hb. Pre and Post denote measurements before and after refraining from smoking for 21 hours, respectively. The hypoxic condition was induced by inhalation of 10% oxygen. The smoker was consuming about 20 cigarettes per day.

想される。したがって、これを反映して、 $\Delta D/\Delta O$ および $\Delta T/\Delta O$ が非喫煙者の値と同程度となったと考えられる。また、数値計算から導かれる結果と矛盾しないことから、数値計算で用いた仮定はほぼ妥当であったと考えられる。これらより、低濃度酸素吸入時にtotal-Hbが増加することは - したがって全Hbが増加することは - 全Hbに占めるoxy-Hbの割合、すなわち酸素飽和度が、COHbが存在しない場合に比べて低いことを示している、と考えられよう。あるいは、酸素運搬能を欠くヘモグロビンであるCOHbが存在する場合、低濃度酸素吸入時には血液量を増加させることによって不十分な酸素運搬能を代償していることを検出できている、と考えることができよう。さらに、CW方式近赤外分光法によって、COHbばかりでなく、Met-Hb等も含めて酸素運搬能を持たないヘモグロビンの存在を $\Delta D/\Delta O$ 等を指標として非観血的かつ半定量的に測定可能であることを示していると考えられるであろう。

なお、高精度の計算モデル式の作成には、今後、血中COHb濃度の実測実験データを得ることが必要となる。

まとめ

CW方式の近赤外分光法を用いて、カルボキシヘモグロビンが存在する場合の酸素動態に関する数値計算モデルを作成し、実験データと照合することによって、このモデルが妥当であると考えられることを示した。また、得られた結果より、喫煙などによる組織への酸素供給能の低下、および、それらを代償するため

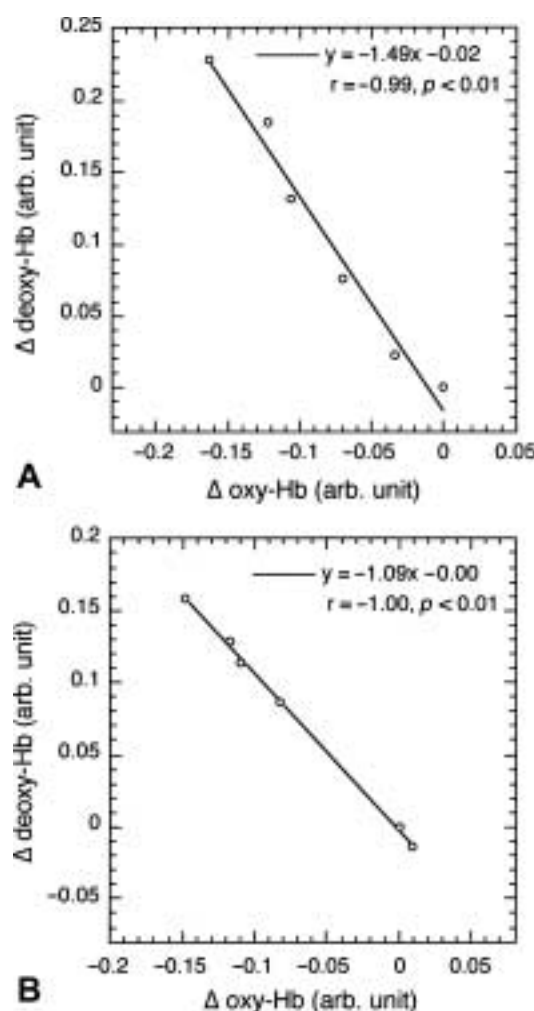


Figure 3 Changes in relationship between Δ oxy-Hb and Δ deoxy-Hb at a 10% inspired oxygen concentration before (A) and after (B) refraining from smoking for 21 hours based on representative data in the smoker mentioned in Table 1.

の循環系への負荷の増大を，間接的にはあるが，CW方式の近赤外分光法を用いて，非侵襲的に見出すことが可能であることが示唆された。

付 録

$$\begin{aligned} \text{全Hb con} &= \text{oxy-Hb con} + \text{deoxy-Hb con} + \text{CoHb con} \\ &= \text{total-Hb con} + \text{CoHb con} \quad \text{式(1)} \end{aligned}$$

ここで，conはそれぞれ単位組織当たり含量を表す。また，空気吸入時の全Hb conを100(単位任意)とする。

低濃度酸素吸入による変化は，

$$\begin{aligned} \Delta \text{oxy-Hb con} &= \text{oxy-Hb con(LOW)} - \text{oxy-Hb con(NOR)} \\ \Delta \text{deoxy-Hb con} &= \text{deoxy-Hb con(LOW)} - \text{deoxy-Hb con(NOR)} \quad \text{式(2)} \end{aligned}$$

ここで， Δ はそれぞれ空気吸入時からの変化分を表す。また，LOWおよびNORはそれぞれ低濃度酸素吸入時および空気吸入時の値を表す。以下同じ。

仮定 ， および などから，

$$\begin{aligned} \text{oxy-Hb con(LOW)} &= 75 \\ \text{deoxy-Hb con(LOW)} &= 25 \end{aligned}$$

また，仮定 などから，

$$\text{deoxy-Hb con(NOR)} = 2$$

また，

$$\begin{aligned} \text{oxy-Hb con(NOR)} &= 100 - \text{COHb con(NOR)} - \text{deoxy-Hb con(NOR)} \\ &= 98 - \text{COHb con(NOR)} \quad \text{式(3)} \end{aligned}$$

これらを仮定 を考慮して式(2)に代入することに

よって，

$$\begin{aligned} \Delta \text{deoxy-Hb con} / \Delta \text{oxy-Hb con} \\ = 23 / (\text{COHb con(NOR)} - 23) \end{aligned}$$

および，

$$\begin{aligned} \Delta \text{total-Hb con} / \Delta \text{oxy-Hb con} &= (\Delta \text{oxy-Hb con} + \Delta \text{deoxy-Hb con}) / \Delta \text{oxy-Hb con} \\ &= \text{COHb con(NOR)} / (\text{COHb con(NOR)} - 23) \quad \text{式(4)} \end{aligned}$$

を得る。

文 献

- 1) 新岡 正：吸気酸素濃度が変化した場合の局所脳酸素動態の各パラメータ相互の関係．脈管学，2002，42：83-85.
- 2) Shiga T, Yamamoto K, Tanabe K et al: Study of an algorithm based on model experiments and diffusion theory for a portable tissue oximeter. J Biomed Opt, 1997, 2: 154-161.
- 3) Niioka T, Shiraiwa M, Hasegawa K: Changes in the regional cerebral blood volume and oxygenation during a mental arithmetic task and their relationships to personality and stress coping traits. Ther Res, 2001, 22: 2004-2007.
- 4) Niioka T, Sasaki M: Individual cerebral hemodynamic response to caffeine was related to performance on a newly developed Stroop color-word task. Opt Rev, 2003, 10: 607-608.
- 5) Stewart RD, Baretta ED, Platte LR et al: Carboxyhemoglobin levels in American blood donors. J Am Med Assoc, 1974, 229: 1187-1195.

Relationships Between Variables in Regional Cerebral Hemodynamic Response at a Low Inspired Oxygen Concentration in the Presence of Carboxyhemoglobin: Comparison between Results from Computational Modeling and No-smoking Experiment

Tadashi Niioka and Yuki Saito

Department of Environmental Medicine and Informatics, Graduate School of Environmental Earth Science,
Hokkaido University, Hokkaido, Japan

Key words: carboxyhemoglobin, cerebral oxygenation, hypoxia, modeling, near-infrared spectroscopy

A computational model for hemodynamic response at a low inspired oxygen concentration in the presence of carboxyhemoglobin (COHb) has been developed, and was compared with our experimental data. Changes in relative concentrations of oxygenated hemoglobin ($\Delta\text{oxy-Hb}$), deoxygenated hemoglobin ($\Delta\text{deoxy-Hb}$), and total hemoglobin ($\Delta\text{total-Hb}$) in the brain were measured noninvasively using continuous-wave near-infrared spectroscopy (CWS) as variables in regional cerebral hemodynamic response. Regression coefficient of $\Delta\text{deoxy-Hb}$ or $\Delta\text{total-Hb}$ on $\Delta\text{oxy-Hb}$ was subsequently calculated based on the experimental data. In order to validate the model, effects of refraining from smoking for 21 hours on the regression coefficients were examined in a smoker consuming about 20 cigarettes a day. The results suggest that the computational model developed can quantitatively explain increases according to COHb concentration in the slopes of regression lines. In addition, the regression coefficients based on measurements by CWS were considered to reflect the body's ability to supply oxygen to tissues.

(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 81–86)