血液の酸素解離度を考慮した生体内温度変化の解析*

山田 幸生^{*1}, 菅 原理 裕^{*2}, 河 村 洋^{*3}Analysis of Tissue Temperature Variation
Considering Blood Oxygen Dissociation Curves

Yukio YAMADA, Michihiro SUGAHARA and Hiroshi KAWAMURA

When blood flow is partially blocked by external pressure, heat transport by blood flow is reduced proportionally to the blood flow rate. However, heat generated by metabolism is not reduced as that of the heat transport by blood flow because hemoglobin releases more oxygen to tissues due to the shift of the oxygen dissociation curve which is induced by changes in the tissue oxygen content, pH and temperature. The temperature variation of tissues subject to such reduction of blood flow rate is analyzed numerically using the Pennes' bio-heat equation. In the equation, the heat transport by blood flow and the metabolic heat generation are assumed to be proportional to the blood flow rate, and the metabolic heat generation is estimated from the existing oxygen dissociation curve. As the result, the difference between the decrease of heat transport by blood flow and that of oxygen release by hemoglobin has been found to result in the shift of the equilibrium tissue temperature to a higher temperature when the tissues are thermally insulated from outside.

Key Words: Bio-Heat Equation, Oxygen Dissociation Curve, Metabolic Heat Generation, Blood Flow Rate, Tissue Temperature, Heat Transport

1. 緒 言

手術中の麻酔された患者は、麻酔による体温調節機能が低下することおよび手術室内が常温に保たれていることのため体温が低下しやすい。そこで、正常な体温を維持するために、患者と手術台の間に温水マットを置いて麻酔された患者を保温する予防策がとられる。しかし、温水温度をたんぱく質の変性温度(42°C)以下の適切な温度に保ったにもかかわらず保温マットに接触していた部位に低温熱傷を発生することが報告されている⁽¹⁾⁽²⁾。

この低温熱傷の発生機構を解明するため以前の報告⁽³⁾⁽⁴⁾では Pennes の生体伝熱方程式に基づき、圧迫により血流が阻害されてもある程度代謝が維持され生体組織が外部から断熱されていれば、代謝による産熱のために組織温度が上昇し、たんぱく質変性を引き起こす可能性が論じられた。しかし、この計算では血流量と血流による熱輸送の関係はほぼ妥当な仮定を行っているものの、血流量と代謝による産熱が独立という

現実には考えにくい仮定が設けられていた。そのため血流が完全に阻害されても代謝による産熱が持続し、組織温度が上昇し続けるという非現実的な結果も得られている。一方、麻酔された豚を用いた実験⁽⁵⁾では、圧迫部位の組織温度が体深部温度と考えられる直腸温度よりも約1°C上昇することが実際に観測された。

本研究は、以前の報告⁽³⁾⁽⁴⁾で用いた代謝による産熱と血流量が独立という仮定をより現実的なものとするため、代謝による産熱を血流量と関連づけ、豚を用いた実験結果を参考にして圧迫部位の温度変化を解析することを目的とする。特に、ヘモグロビンの酸素解離曲線に着目し、血流量が減少したときに血液から組織への酸素輸送が変化する効果が、産熱、ひいては温度変化に与える影響を詳しく調べる。

2. 圧迫部位の熱的挙動解析のモデル

2・1 生体および生体と保温マットの間の熱移動モデル 外部からの圧迫等により血流量が減少した部位の熱的挙動を解析するためのモデルは以前の報告⁽³⁾⁽⁴⁾と同様に図1のような非定常で次元とし、計算は Pennes⁽⁶⁾の生体伝熱方程式(1)を基礎とする。

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \rho_b C_b W_b (T_a - T) + Q \cdots (1)$$

* 原稿受付 平成6年1月18日。

*¹ 正員, 工業技術院機械技術研究所 (〒305 つくば市並木1-2)。*² 東京理科大学学生 [現: (株)テルモ]。*³ 正員, 東京理科大学工学部 (〒278 野田市山崎2641)。

ここで ρ, C, k, T はそれぞれ生体組織の密度, 比熱, 熱伝導率, および温度であり, ρ_b, C_b は血液の密度および比熱, W_b は血流量, T_a は動脈血温度, Q は代謝による産熱である。境界条件と初期条件は式(2), (3)で与えられる。

$$-k \frac{\partial T}{\partial y} = h(T_w - T) \text{ at } y=0,$$

$$\frac{\partial T}{\partial y} = 0 \text{ at } y=R \dots\dots\dots (2)$$

$$T = T_s \text{ at } t=0 \dots\dots\dots (3)$$

ここで T_w は温水温度, h は温水と組織表面の間のマットの熱伝導を含む熱伝達率, T_s は組織全体の初期一様温度であり, R は圧迫の影響が十分に無視できる組織深さである。組織温度 T を式(1)により時間 t と空間座標 y に対して条件(2), (3)の下で求める。

代謝による産熱 Q は血液から組織への酸素輸送量に比例すると考え, 次の式(4)で与えられるとする。

$$Q = \frac{W_b}{W_{bs}} \frac{\Delta S(\text{pH}, T, P_{\text{CO}_2}, P_{\text{O}_2})}{\Delta S_s} Q_s \dots\dots\dots (4)$$

ここで添字 s は基準状態, 例えば安息時を意味し, ΔS はヘモグロビンの動脈血と静脈血における酸素飽和度の落差を表す。動脈血は毛細管を通過する間に動脈血と組織の酸素分圧の差により, 組織に酸素を放出するが, その物質輸送が完了する長さは毛細管の長さよりも極めて短いため, 毛細管を出た後の静脈血の酸素分圧は通常, 組織と平衡である。したがって, 組織への酸素輸送量は血流量 W_b に比例し, ヘモグロビンの動脈血中と静脈血中の酸素飽和度の差 ΔS に比例すると考えることができる。この ΔS は組織の pH, 温度 T , 酸素分圧 P_{O_2} , 炭酸ガス分圧 P_{CO_2} などに依存する。なお, 基準状態では Q_s は W_{bs} と ΔS_s の積に比例すると考えられるため, Q_s が W_{bs} と ΔS_s に独立とすることは通常は考えにくいことではあるが, 炎症等の障害により通常とは異なった産熱の可能性も否定できない

ため, 本研究では Q_s は W_{bs} と ΔS_s に独立とした。

2・2 ヘモグロビンの酸素解離曲線と酸素飽和度

ヘモグロビンの酸素飽和度の落差 ΔS はヘモグロビンの酸素解離曲線を考慮することにより求めることができる。図2はそれを模擬的に図示したもの⁽⁷⁾⁽⁸⁾であり, 横軸は血液中または組織の酸素分圧 P_{O_2} , 縦軸はヘモグロビンの酸素飽和度 S_{O_2} である。点aの動脈血(正常時: pH=7.4, $T=37.0^\circ\text{C}$, $P_{\text{O}_2}=100\text{ mmHg}$, $P_{\text{CO}_2}=40.0\text{ mmHg}$, $S_{\text{O}_2}=0.98$)は, 血流によって基準状態の組織点b(正常時: pH=7.4, $T=37.0^\circ\text{C}$, $P_{\text{O}_2}=40.0\text{ mmHg}$, $P_{\text{CO}_2}=40.0\text{ mmHg}$, $S_{\text{O}_2}=0.75$)に達し, 組織と平衡となるため酸素を解離して組織に与え, 静脈血となって肺へ戻る。このとき組織が得た酸素はヘモグロビンの酸素飽和度の落差 $\Delta S_s = 0.98 - 0.75 = 0.23$ に比例し, 代謝による産熱も ΔS_s に比例すると考えてよい。酸素解離曲線は pH, T , P_{CO_2} により移動し, 例えば pH=7.0 のときには図2の点線のようなようになる。このような組織の酸性化(アシドーシス)は, 血流が一部阻害され, 酸素不足, 炭酸ガス過剰の状態が発生する。豚を用いた実験⁽⁵⁾でも圧迫により血流が阻害された部位で pH の低下が実際に測定されている。つまり, 血流が一部阻害された組織では, P_{O_2} , pH とともに低下し, 図2中の点cの状態となる。したがって, このとき血液中のヘモグロビンの酸素飽和度は点aから点cまで低下し, その量 ΔS は基準状態での落差 ΔS_s よりも大きく, ヘモグロビンはいわゆる Bohr 効果⁽⁹⁾により酸素を解離しやすくなることがわかる。なお, 酸素解離曲線は温度が上昇しても, また, 炭酸ガス分圧 P_{CO_2} が上昇しても右方に移動するため, 本研究で対象とするような血流不足の条件ではヘモグロビンが酸素をますます解離しやすい方向へ進むことがわかる。

本研究では酸素解離曲線は Kelman⁽¹⁰⁾ により導かれた式(5)を計算に用いた。

$$x = P_{\text{O}_2} \times 10^{[0.024(37 - T) + 0.40(\text{pH} - 7.4) + 0.06(\log 40 - \log P_{\text{CO}_2})]}$$

図1 生体内および生体とマット間の熱移動モデル

図2 ヘモグロビンの酸素解離曲線と酸素輸送

(a) 酸素解離曲線の pH による変化

(b) 酸素解離曲線の温度による変化

図 3

$$S_{O_2} = \frac{a_1x + a_2x^2 + a_3x^3 + a_4x^4}{a_4 + a_5x + a_6x^2 + a_7x^3 + x^4} \quad \dots\dots\dots (5)$$

ただし, $a_1 = -8\,532.2$, $a_2 = 2\,121.4$, $a_3 = -67.074$, $a_4 = 935\,961$, $a_5 = -31\,346$, $a_6 = 2\,396.2$, $a_7 = -67.104$ である。この式により酸素解離曲線に与える pH および温度の影響を示したのが図 3(a), (b) である。式(5)は P_{O_2} が零付近では負の S_{O_2} を与えるが他の領域では妥当な値を与えることが知られている⁽⁷⁾。なお、炭酸ガス分圧の影響は pH や温度の影響よりも小さいため、以下では P_{CO_2} は基準値のみとし、変化させなかった。

3. 計算結果

3.1 定常かつ一様温度分布での平衡温度 非定常で生体内部に温度分布が存在する場合を調べる前に、定常状態で一様温度分布の条件における温度、つまり平衡温度が pH や P_{O_2} でどのように変化するかを調べた。この場合、式(1)は式(6)のように簡単化され、血流量 W_b の変動には陽に依存しないことがわかる。

$$T - T_a = \frac{Q_s}{\rho_b C_b W_{bs}} \frac{\Delta S(pH, T, P_{CO_2}, P_{O_2})}{\Delta S_s} \quad \dots\dots\dots (6)$$

表 1 基準条件と物性値

Temperature of arterial blood, T_a	37.0°C
Blood perfusion rate at rest, W_{bs}	$1.175 \times 10^{-3} \text{ m}^3/\text{m}^3\text{s}$
Basal metabolic rate, $Q_s = 0.055 Q_m$	$1.08 \times 10^3 \text{ W/m}^3$
Maximum metabolic rate, Q_m	$2.16 \times 10^4 \text{ W/m}^3$
Normal pH of tissue	7.4
O_2 pressure of arterial blood, $P_a O_2$	100 mmHg
O_2 pressure of normal tissue, $P_v O_2$	40 mmHg
CO_2 pressure of normal tissue, P_{CO_2}	40 mmHg
O_2 saturation of arterial blood, S_a	0.975
O_2 saturation of venous blood, S_v	0.741
Normal drop of O_2 saturation, ΔS_s	0.234
Initial tissue temperature, T_s	37.0°C
Tissue density, ρ	$1.00 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$
Blood density, ρ_b	$1.06 \times 10^3 \text{ kg/m}^3$
Tissue specific heat, C	$4.20 \times 10^3 \text{ J/kgK}$
Blood specific heat, C_b	$3.86 \times 10^3 \text{ J/kgK}$
Tissue thermal conductivity, k	0.536 W/mK
Water temperature, T_w	37.0°C
Heat transfer coefficient between tissue surface and water, h	200 W/m ² K

(a) 平衡温度上昇の pH と組織温度による変化

(b) 平衡温度上昇の基礎産熱量 pH による変化

図 4

しかし、実際には血流量が減少すると組織の pH や P_{O_2} も減少し、一方 P_{CO_2} は増加する。血流量と組織の pH, P_{O_2} および P_{CO_2} の関係は定量的には求められていないため、本研究では豚を用いた実験結果⁽⁵⁾を参考にそれらの変動範囲を推定し、その範囲内で組織の平衡温度がどう変化するかを計算した。計算の基準条件および物性値は以前の報告⁽⁴⁾と同様に表1のように与えた。

図4(a), (b)は、基準状態から各パラメータが変化したときの平衡温度の変化について計算結果を示したものである。図4(a)は、組織の pH が変化したときの平衡温度の変化を組織の酸素分圧 P_{O_2} に対して示している。また、深部温度すなわち動脈血温度 T_a の違いによる変化も示されている。式(6)中のその他の量については表1の基準値を用いた。組織の P_{O_2} が下があればヘモグロビンの酸素放出量が多くなるため平衡温度は最大で1°C前後上昇する。豚を用いた実験結果⁽⁵⁾では、圧迫部位の温度、pH、血流量、組織の酸素化度をモニタしていた。これらのデータによれば圧迫の結果、変動はあるものの pH は最低で7.0となり、血流量も基準状態の10%以下、酸素化度も大幅に低下していた。本研究の計算条件はこれらの実験状況をよく模擬しており、約1°Cの温度上昇という計算結果は観測された0.9°Cの温度上昇とよく一致している。

温度上昇の程度は pH が小さいほど、また、 T_a が低いほど大きくなっている。平衡温度上昇の最大値は動脈血温度 T_a に依存し、pH には依存していないが、これは体深部では体温が変化しても動脈血の pH は基準値7.4となっているとしているため、 ΔS の最大値つまり動脈血の酸素飽和度 S_a が温度のみに依存するからである。なお、 $T_a=35, 37, 39^\circ\text{C}$ において動脈血酸素飽和度 S_a 、静脈血の基準酸素分圧($P_{O_2}=40\text{ mmHg}$)における酸素飽和度 S_v 、および、それらの差 ΔS_s は

それぞれ、 $S_a=0.980, 0.975, 0.968$, $S_v=0.801, 0.741, 0.676$, $\Delta S_s=0.180, 0.234, 0.292$ となっている。図4(a)を見る限り、組織の温度上昇は最大で1°C前後であるためたんぱく質が変性するほどの温度上昇は考えられない。

図4(b)は基準産熱量 Q_s の効果を調べた結果を示している。動脈血温度は $T_a=37^\circ\text{C}$ に固定した。式(6)からわかるように平衡温度の上昇は基準産熱量 Q_s に比例し、図4(b)に示されるように Q_s を Q_m の5.5%の2, 4, 8倍とすると平衡温度上昇の最大値も2, 4, 8倍となり、 $Q_s/Q_m=0.44$ では7.0°Cを超える。 $T_a=37.0^\circ\text{C}$ では温度上昇が5.0°Cを超えると組織温度はたんぱく質の変性温度42°Cを超えるため熱傷となるおそれが生じる。炎症などにより組織の Q_s が大幅に増加することもあるため、血流が阻害された結果、組織の温度が上昇して熱傷に至る可能性も否定できないことがわかる。なお、式(6)から、平衡温度上昇は基準状態における血流量に反比例することもわかるが、健常時になんらかの原因で血流量が少ない状態にある場合には血流阻害による温度上昇が大きくなるといえる。

3.2 非定常・非一様状態の温度分布

3.1節では組織は一様温度分布で外部との熱のやり取りはなく、定常状態とした。実際には組織は体表面を通して外部との熱交換を行い、また、非定常状態の場合が多く、さらに、血流分布が存在する。そこで式(1)を解いて非定常温度分布を求める際に式(2)から式(5)を用い、さらに、血流分布が存在する場合の結果を以下に示す。温水の温度は $T_w=37.0^\circ\text{C}$ とし、組織表面とマット中を流れる温水の間の熱伝達率は以前の報告⁽³⁾⁽⁴⁾と同じく、温水が十分に流れている状態では $h=200\text{ W}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$ であるが、圧迫などにより水流が一部ブロックされていると考え、 $h=20\text{ W}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$ とした。血流

図5 血流、pH、 P_{O_2} 分布のモデル

図6 $R=200\text{ mm}$, $h=20\text{ W}/(\text{m}^2\cdot\text{K})$, $Q_s/Q_m=0.22$ とし、血流減少深さ y_1 を0 mmから100 mmまで変化したときの深さ50 mmでの温度の時間変化

図7 図6と同じ条件下での定常状態における温度分布

分布は図5に示すようにマットに接触した体表面 $y=0$ から深さ $y=y_1$ までは基準値の10% ($W_r = W_b/W_{bs} = 0.1$) とし、それよりも深い組織ではステップ状に変化して基準値 ($W_r=1.0$) になるものとした。また、血流の変化に対応して P_{O_2} が10 mmHg から40 mmHg に、pH が7.0 から7.4 にやはりステップ状に変化するとした。これは外部からの圧迫により、ある深さまで血流が阻害されたことを模擬している。

図6は、 $R=200$ mm, $h=20$ W/(m²·K), $Q_s/Q_m=0.22$ とし、 y_1 を0 mm から100 mm まで変化させたときの深さ50 mm での温度の時間変化を示したものである。血流減少深さが小さいときは血流による熱輸送の効果が大きく、早い時間に一定温度に落ち着くが、 y_1 が大きくなるにつれて、定常までに要する時間が増加し、 $y_1=100$ mm では5 h 以上となる。

図7は図6と同じ条件下での定常状態における温度分布を示したものである。血流減少部分の増加に伴い温度上昇が起こる。しかし、血流の流れが正常になる領域では血流による熱輸送が十分に行われるため温度上昇は小さく、その結果、ある深さで温度分布はピークをもつこととなる。したがって血流減少深さ y_1 が大きいほど体表面と基準血流領域から遠い部分が増えるためピーク温度は高くなり、 $y_1=100$ mm では深さ50 mm 付近で最大値が約40.1°C、温度上昇で約3.1°Cとなっている。この値は、図4(b)における平衡温度の上昇、約3.8°Cよりは低い、それに近い値となっている。図4(a), (b)の平衡温度上昇値は温度上昇の上限を示していることは明らかである。内部に温度のピークが生じる現象は、マットによる熱傷や低温熱傷の場

合に、体表面ではそれほどひどい症状ではなくとも内部にまで熱傷が及んで治ゆしにくいという症状をよく説明するものと考えられる。

図6, 7から、なんらかの原因で代謝量が増加しているときに血流が阻害され、かつ、長時間経過すると、局部的に組織の温度が上昇して熱傷に至る可能性もあることがわかる。

4. 結 論

生体内および生体と外部との熱移動に対して、Pennesの生体伝熱方程式を適用し、代謝による産熱を血流量、pH、組織の酸素分圧、温度などの関数として与え、組織が一様・定常状態にある場合の平衡温度、および、外部との熱交換や血流分布が存在する場合の非定常温度分布を解析により求め、次の結論を得た。

(1) 血流量が減少するとpHが低下し、酸素分圧が減少するため、ヘモグロビンの酸素飽和度落差が大きくなり、その結果として組織の平衡温度は上昇する。

(2) 平衡温度の上昇は基準状態にあるときの代謝による産熱量に比例し、基準状態の血流量に反比例する。通常の安息時産熱量の場合には、平衡温度の上昇は1°C前後であり、実験結果とよく一致している。なんらかの原因で基準状態産熱量が大きくなると、平衡温度上昇は大きくなり、5°Cを超える可能性も否定できない。

(3) 体表面における熱移動が小さく、血流が阻害された部分が存在すると、内部に温度のピークが生じることがある。そのピークは血流阻害部分が広いほど、また、長時間経過するほど高くなるが、平衡温度上昇値がその上限である。

文 献

- (1) Crino, M. H. and Nagel, E., *Anesthesiology*, **29**(1968), 149.
- (2) Scott, S. M., *Arch. Surg.*, **94**(1967), 181.
- (3) 田中・ほか5名, 機論, **55**-515, B(1989), 2018.
- (4) 石黒・ほか5名, 機論, **56**-525, B(1990), 1457.
- (5) 山田・ほか4名, 医用電子と生体工学, **31**-1(1993), 68.
- (6) Pennes, H. H., *J. Appl. Physiol.*, **1**(1948), 93.
- (7) 入来・外山編, 生理学, (1986), 345, 文光堂.
- (8) 諏訪, 血液ガスの臨床, (1991), 6, 中外医学社.
- (9) 諏訪, 血液ガスの臨床, (1991), 163, 中外医学社.
- (10) Kelman, G. R., *J. Appl. Physiol.*, **21**(1966), 1357.