

近赤外分光法による生体計測と臨床応用

北海道大学医学部小児科

星 詳 子

北海道大学応用電気研究所 生体物理 田 村 守

はじめに

近赤外分光法は、1977年Jöbsisが近赤外領域の光をヒトやネコの頭部に照射して透過する光の検出に成功し、その透過光量が動物の呼吸状態で変動する事を報告して以来、非観血的生体計測法として注目され開発が進められてきている⁽¹⁾。

近赤外領域とは、可視部と赤外領域の間で通常700～3000nmの波長をいう。この領域の光は、可視部の光に比べて散乱されにくく、生体物質による吸収減衰も少ないため、生体組織に対してかなり良い透過性を示し、ネコの頭程度の大きさの組織であれば十分に透過した光を検出することができる。しかもその透過光は、ヘモグロビン(Hb) ミオグロビン(Mb)の酸素飽和度、チトクロームオキシダーゼ(Cyt. ox.)の酸化還元状態によって変動する⁽¹⁾⁽²⁾。従って、近赤外光に対する生体組織の透過性の変化をモニターする事によって、組織内の酸素化状態を無侵襲的に把握することができる。本稿では、この近赤外光を用いた生体計測の実例を一部紹介し、今後の臨床応用への可能性を探りたい。

I. Hb, Mb, Cyt. ox. の分光学的特性

近赤外領域に特徴的な吸収帯を持つ物質は限られてお

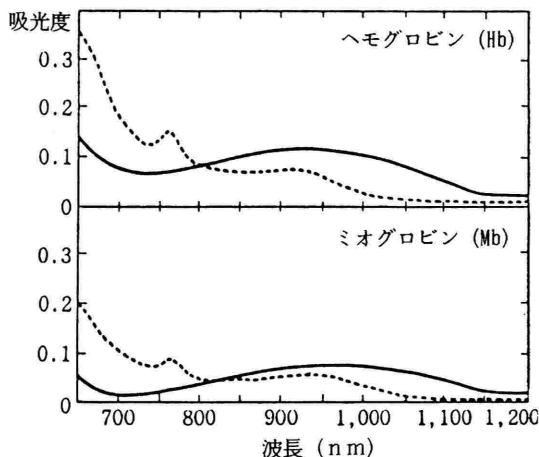


図1 Hb (0.37mM), Mb (0.15mM) の近赤外吸収スペクトル

り、“分光学的酸素濃度指示物質”として通常測定の対象となっているのは、Hb, Mb, Cyt. ox.である。図1にHb, Mbの近赤外領域の吸収スペクトルを示す。両者ともほとんど差がなく、酸素化型(oxy)は930 nmに吸収ピークを持つ。この吸収強度は可視部に比べてはるかに小さく、可視部の吸収ピークである578 nmの吸収の1/40以下である。脱酸素化型(deoxy)では、760, 905nmに吸収のピークがあり、このoxyとdeoxyでのスペクトルの変化が、Hb, Mbの酸素飽和度の測定に利用されている。また等吸収点(oxyとdeoxyの吸光度が等しくなる波長)近赤外領域では805nmの吸収は、しばしば全Hb量を測定するために用いられる。酸化型(メト型)も特徴的な吸収帯をこの領域に持つが、一酸化炭素型は吸収を持たない。

Cyt. ox.はミトコンドリア内膜に存在し、電子伝達系の末端に位置し、細胞内酸素消費の約95%をつかさどっている⁽³⁾。図2は、精製Cyt. ox.の酸化型および還元型の

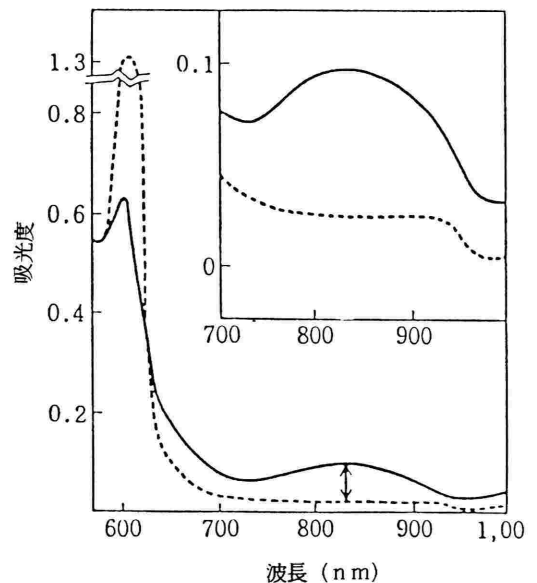


図2 精製Cyt. ox.の絶対スペクトル
実線：酸化型
点線：還元型

絶対スペクトルを示している。酸化型で830 nm付近に巾の広い吸収がみられるが、これはcyt. ox.の銅に由来している。この銅は酸化型 (Cu^{2+}) で830 nmに吸収ピークを持ち、還元される (Cu^+) と吸収がなくなる。(cyt. ox. のヘムa+a₃は還元型 Fe^{2+} が可視部に吸収ピークを持つ。) 従って、この銅の酸化型と還元型でのスペクトルの変化が、ミトコンドリア内酸素濃度の測定に利用されている。

これら“分光学的酸素濃度指示物質”の酸素濃度依存性を図3に示す。図から明らかな様にcyt. ox.の銅は、これらの中で最も高い酸素親和性を示す。

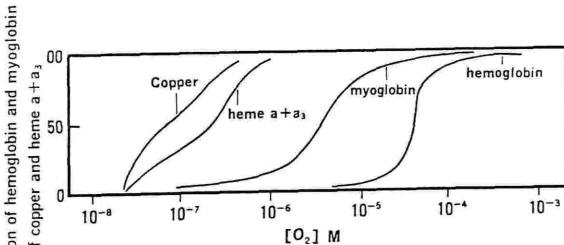


図3 cyt. ox.の酸化還元、Hb, Mbの酸素化脱酸素化の酸素濃度依存性
cyt. ox.の銅とヘムa+a₃はState 3の状態

II. ラット頭部の測定

実際の測定様式を図4に示す。雄のWistar系ラット(体重180-300 g)をウレタン(80mg/100g体重, ip)にて麻酔し、気管、大腿動静脈にカニューレを挿入し、呼吸は人工呼吸器にて管理する。直径5mm程度のライトパイプを用い、頭頂部に光を照射して口蓋より透過光を他のライトパイプで受けて、近赤外用分光光度計に導く。

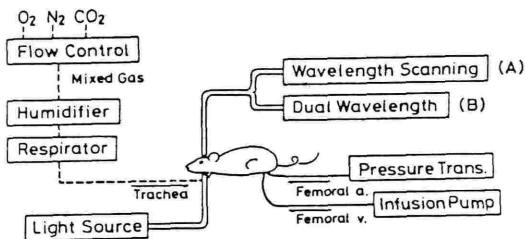


図4 測定様式

1. Hbの測定

図4の様式で得られる光の信号は脳組織全体の透過光量の変化である。従って、これより得られる血液についての情報は、動静脈の情報を分離する事が困難なため、ある平均的な値と予想される。

図5 (A) は、Hb溶液の酸素化-脱酸素化の差スペクトルである。oxy Hbを基線にとり、deoxy Hbの変化を波線

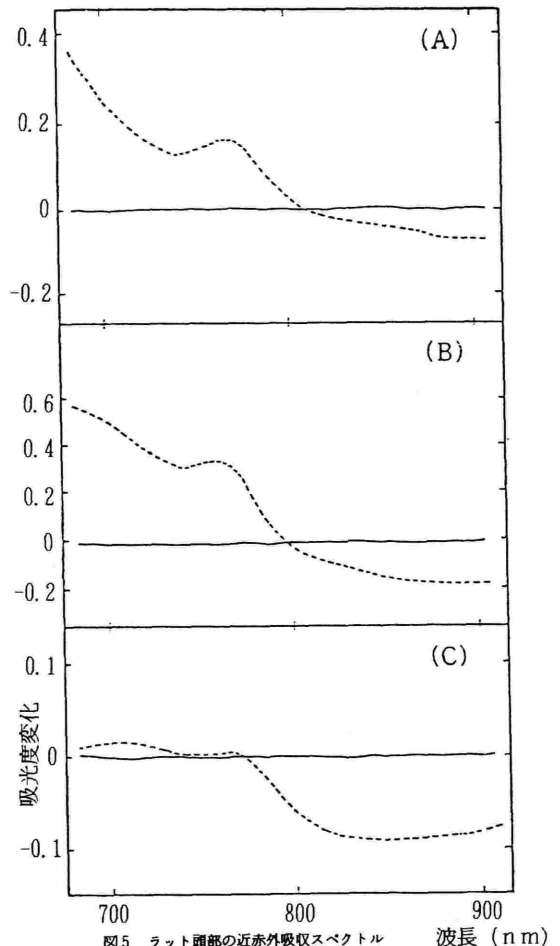


図5 ラット頭部の近赤外吸収スペクトル

- (A) Hb溶液
- (B) 正常ラット
- (C) フルオロカーボンで血液を置換したラット
(文献より引用)

で示している。805nmの等吸収点が認められ、短波長側での吸光度の増大、長波長側での吸光度の減少が観察される。図5 (B) はラット頭部の好気-嫌気差スペクトルを示している。ラットが95%O₂-5%CO₂を吸入している時(脳内Hbは動静脈とも強く酸素化されている。)を基線にとり、窒息死させた後のスペクトル変化を測定したものである。若干の違いは認められるものの、全体の形は図5 (A) によく似ている。次いで、ラットの全血液を人工血液であるフルオロカーボン懸濁液で置換し、図5 (B) と同様にして得られた差スペクトルが図5 (C) である。700~780nmの吸光度変化がほぼ完全に消失している事により、ラット頭部におけるこの領域の変化は大部分Hbに由来している事がわかる。一方、780 nmより長波長側の変化には、Hb以外にcyt. ox.の銅に由来する吸収変化が重なっている事がわかる。

700 ~ 780 nmの吸光度変化は、脳内Hbの情報である。そこで、この領域の吸光度変化よりoxy. Hb量, deoxy Hb量を計算できる。一例として、図6にラット頭部のoxy. Hb量, 全Hb量に対するCa⁺⁺拮抗薬（ニカルジピン）の作用を示す。ニカルジピンを静脈内に投与すると、oxy. Hb量の増大が認められ、これは、おそらく脳の血液量が増大した結果、動静脈間酸素濃度差が低下し、静脈血Hbの酸素飽和度が上昇した事を反映すると思われる。

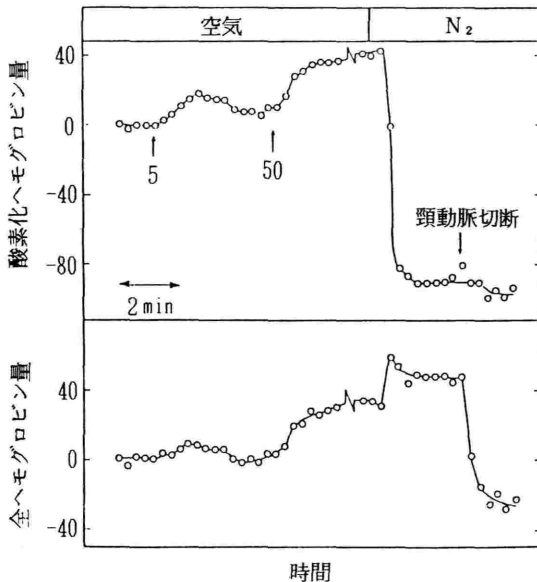


図6 ラットの頭部の酸素化に対するニカルジピンの効果

(A) 脳内oxy-Hb量

(B) 脳内全Hb量

95%O₂-5%CO₂で呼吸時のHb量を100%として計算

↑はニカルジピン（5または50 μg/kg）の投与を示す

（文献7より引用）

2. cyt. ox.の測定

Jobsis はヒトの頭部に近赤外光を照射し、反射光の805 ~ 840 nmの2波長吸光度差をモニターする事により、cyt. ox.の酸化還元の変化を測定した。⁽⁴⁾しかし、実際には血液のある条件ではHbの変化に伴うアーティファクトを除く事は2波長解析では困難であった。そこで、動物実験においては、フルオロカーボンで置換してHbの影響⁽⁵⁾⁽⁶⁾をとり除くか、あるいは、さらに多波長解析を行う事が試みられている。⁽⁷⁾⁽⁸⁾樫木は、700 ~ 780 nmの吸光度の変化は大部分Hbに由来し、780 nmより長波長側の吸光度変化は、Hbとcyt. ox.の変化が重なったものである事に着目し、前者からHbによる変化を計算した上で、後者から⁽⁹⁾cyt. ox.の変化分を算出するという方法を提案している。

図6にFio₂を順次変化させた時のoxy Hb量, cyt. ox.の酸化度の変化を上記の方法で測定した結果を示した。Fio₂10%以下でcyt. ox.の還元が始まるが、NMRと近赤外光との同時測定ではPCr/Piの低下はcyt. ox.の還元と⁽¹⁰⁾平行する事が報告されている。この事により、cyt. ox.の酸化還元をモニターする事によって、単にミトコンドリア内酸素濃度を知り得るだけでなく、脳内のエネルギー状態をも知る事ができるとと思われる。

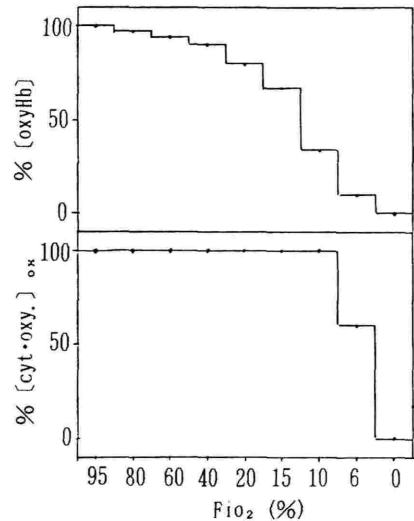


図7 脳内oxy-Hb量, 酸化型cyt. ox.量に対するFio₂の影響

III. ヒトでの測定

近赤外光は成人の頭部も透過しうるが、現在のところヒトでの測定の報告は少ない。Ferrari らは、片側の総頸動脈を圧迫した際に脳波に異常をきたす患者の頭部では、血液量の低下、Hb酸素飽和度の低下、Cyt. ox.の還元⁽¹¹⁾が観察される事を近赤外分光法によって示している。（図7）。

また、Jobsis らはNICUで治療を受けている低出生体重児（体重：890~1150g：在胎週数：26~29週）の頭部をモニターし、無呼吸発作や動脈管開存症などが脳の酸素化に及ぼす影響について報告している。⁽¹²⁾

頭部以外では、上腕のHbとMbの測定の実験がある。⁽¹³⁾図8は、成人の上腕二頭筋での測定を示している。右図は

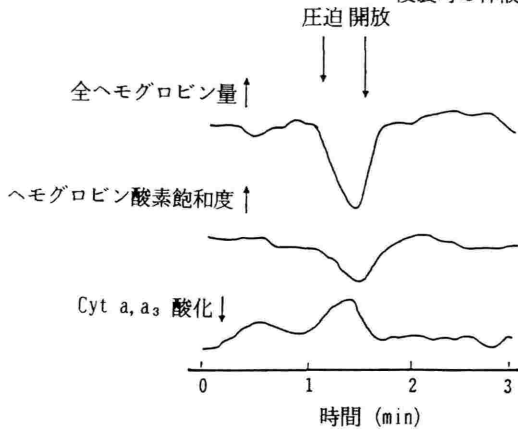


図8 脳血管障害患者
(総頸動脈圧迫にて脳波に異常を示す) 頭部の
酸素化に対する総頸動脈圧迫の影響
(文献(1')より引用)

上腕の近位端で駆血した場合で、うっ血による血液量の増加(830, 730 nm両波長の吸収の増加の比は同じ)が見られ、解放するとすみやかに戻る。左図は20kgの重りを20秒間持ち続けた場合で、830 nmと780 nmの吸光度の変化は平行せず、HbとMbの脱酸素化が一部血液量の増加と重なる事を示している。つまり、筋肉の仕事による酸素消費の増加に対して循環系からの酸素供給が追いつかない事を示している。同じ仕事負荷に対するHb, Mbの脱酸素化の程度、およびその回復過程は個人の運動能力によって大きく異なる。

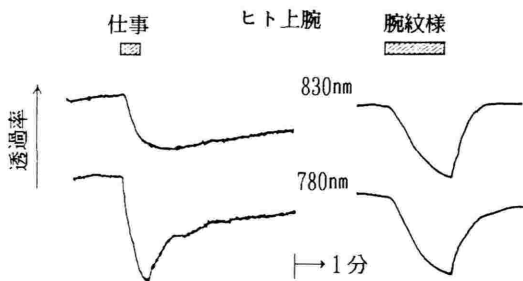


図9 成人の上腕二頭筋での近赤外測定
左: 20kgのおもりを20秒間持った時
右: 上腕の近位端を絞扼した時
(文献13より引用)

IV. 近赤外分光の臨床応用への可能性

近赤外分光によって、無侵襲的に組織の酸素化状態を把握する事ができる。従って、臨床への応用が大いに期待されるが、実際に応用するにあたっては、幾つかの問題点が残されている。まず安全性の問題であるが、現在使われている程度の光のパワーは、American National Standards Institute⁽¹⁴⁾での規定以下の値であるが、日本

では特に新生児についてはまだ確立された安全基準がない。次に、cyt. ox. の変化は、Hbの寄与が完全に取り除けないため、光の信号としてすぐには把握できず、演算の結果を待たなくてはならない事があげられる。さらに、最大の問題点として定量化が困難な事があげられる。これは、動物実験と異なり好気-嫌気に伴う最大変化量をヒトでは知る事が不可能なためである。現在、幾つかの研究所で定量化への試みがなされている。しかし、たとえ定量化ができなくても、他の情報(血圧、心拍数etc.)との関係づけがなされれば、モニターとして活用しうられると思われる。

おわりに

近赤外分光法は、無侵襲的かつ簡便という点、で臨床への応用が大いに期待される。今後、Hbやcyt. ox. のより定量的かつ高分解能の解析法の開発、あるいは、現在すでに使われている種々のモニターから得られるVital Sign との関係づけによって、新しい非観血的測定技術として発展していく事を期待する。

文 献

- 1) Jobsis, F. F. Science 1977; 198:1264-1267
- 2) Gianni, L., Ferrari, M., Carpi, A., and Fasella, P. Physiol. Chem. Phys. 1982; 14: 295-305
- 3) Caughey, W.S., Wallace, W.T., Volpe, J.A., and Yoshikama, S. In the Enzymes, Vol.13, 3rd. Ed. Boyer, P.D., ed, Academic Press, New York, 1976, PP299-344
- 4) Jobsis, F.F. Adv. Neurol. 1979; 26:299-318
- 5) Ferrari, M., Giannis, L., Carpi, A., and Fusella, P. Physical, Chem. Phys. Med. NMR 1983; 15:107-113
- 6) Wray, S., Cope, M., Pelpy D.T., Wyatt, J.S., and Reynolds, E.O.R. Biochemica et Biophysica Acta 1988 ; 933:184-192
- 7) Hazeki, O. and Tamura, M. J. Appl. Physiol. 1988; 64:796-802
- 8) Wyatt, J.S., Cope, M., Delpy, D.T., Wray, S. and Reynolds, E.O.R. Lancet 1986 ; ii:1063-

- 1066
- 9) Hazeki, O. and Tamura, M. Adv. Exp. Med. Biol. in press
- 10) Tamura, M., Hazeki, O., Nioka, S., Chance, B., and Smith, D.S. Chemoreceptors and reflexes in breathing. Lahiri, ed, Oxford Press, New York, 1988 PP 91-93
- 11) Ferrari, M., Zanette, E., Gianni, I., Sideri, G., Fieschi, C., and Carpi, A. In Oxygen Transport to Tissue, Vol. VIII. Longmuir, I.S. ed, Plenum Press, New York, 1986, PP 213-221
- 12) Braey, J.E., Darell, V.L., Mitnick, M.H., and Jobsis, F.F. Pediatrics 1985; 75:217-225
- 13) 田村守, 櫛木修, 精山明敏, 代謝 1986; 23:81-89
- 14) American National Standards Institute, New York, American National Standards Institute, Inc. publication No. Z136.1, 1976