

## 赤外線で人体を観る - 脂質, 糖, 酸素の振るまい

岐阜大学工学部生命工学科 吉田 敏

人体成分の化学的情報を得る、ということ

赤外線を使って観る、ということは、元々赤外線は人間の目では「見えない」ものであるから、赤外線のセンサー（検出器）を使って電気的に変換し、モニターに画像を出したりスペクトルとして表示して見ることである。例えば、医療現場でも使われているサーモビューワーなどの名前で知られている熱画像装置がある。一方、地球科学や環境科学の領域でリモートセンシング技術として、 $0.4\sim 15\ \mu\text{m}$ の可視領域から赤外領域の放射や反射光を用い、地表の鉱物や植物の分布の調査などが行われている。人体を「赤外線で観る」という場合は、どちらかというリモートセンシングの技術に近い。

赤外線を使う分光学的技術としては、透過光を使う透過吸収スペクトル法や、ATR（全反射測定）法や拡散反射法、光音響分光（PAS）法、レーザーラマン分光法、などが生体を測定する上で有力である。さらに、赤外発光のスペクトル解析法や、近赤外の蛍光物質を標識して調べる赤外蛍光法も有用である。

人体の化学的成分を赤外線で観る方法 - 特に脂質を中心に

赤外線で「観る」ことのできる情報としては、基本的に生体物質の分子振動由来の赤外吸収である（但し、波長  $2.5\sim 25\ \mu\text{m}$  の通常赤外では基準振動を、 $0.7\sim 2.5\ \mu\text{m}$  の近赤外では倍音や結合音の振動スペクトルを観測）。しかし、後のほうで述べる予定の、ヘモグロビンの酸素化などを検査する時に使われる  $700\sim 1000\text{nm}$  の領域の吸収スペクトルは、酸素を結合できるヘムや銅などの電子遷移由来の電子スペクトルであり（例えばポルフィリン 電子の鉄  $d$  軌道への遷移など）、分子振動とは種類が異なる。

この解説では主に臨床検査医学的な非侵襲的使用を目的にした技術を中心に述べるが、人体成分の対象としてまずトリグリセリド（TG）などの脂質について考えてみる。現在の臨床検査では、これらの脂質は血液を採取し（侵襲的）その中の脂質含量を酵素法などによって定量的に測定し、高脂血症等の診断に利用されている。

これを何とか非侵襲的に測定する方法はないか、ということで、フーリエ変換赤外分光法（FTIR）を適用するシステムの開発を著者がはじめたのは 1991 年頃であった。水を多く含んだ人体組織そのものを測定するので、ATR 法を用いて、測定対象として血液成分からの影響を受けやすいと考えた口腔粘膜表面を、*in situ* で測定できるシステムを作り上げた。多数のボランティアの協力を得て、口腔粘膜を測定して被験者の血中トリグリセリド量との相関を認め 1993 年発表した（1）。そこでは、ATR 法で口腔粘膜の表面から、せいぜい数  $\mu\text{m}$  以下の深さまでの赤外吸収を測定している（図 1）。したがって、粘膜組織表面は他の皮膚組織と比べたら、血管に近く透過性も高く物質代謝も活発であるが、この ATR

法では血管そのものを観測しているわけではない。このシステムは、現在装置の小型化可搬化やプローブの工夫、データ解析の高度化などを行って実用化を目指していて、不飽和脂肪酸やコレステロールなど生体組織の多様な脂質を区別して測定する多目的装置としても目指している。

体脂肪率のようにおおまかに「脂肪の付き方」を計測するというのであれば、近赤外線を使う方法は 1984 年ごろ報告されて、臨床用のシステムが市販されている。Futrex 社(アメリカ)の出している、Body Composition Analyzers として Futrex-5000 などの製品では、腕に近赤外線(940 nm 付近)を当てて反射を測定し体脂肪率と関連するデータを出している(<http://www.futrex.com>)。

人体の血糖の変化を観察すること、およびその課題

血糖値を非侵襲的に測定するシステムの実用化には、かなり前から社会的に強い要望があったこともあり、近赤外線を使ったシステムの開発が進んだ。

Biocontrol Technology 社の Diasensor1000 という製品では、近赤外線を利用し前腕部分に照射して、その吸収スペクトルの解析から血糖値を予想している(<http://www.bico.com/d1000pg.htm>)。また、ドイツの Arithmed 社も GluControl-GC300 という製品を出している(<http://www.arithmed.de>)。これは小型の装置で指を測定して、データ処理法をかなり工夫して血糖値を計算しているようである。これ以外の、赤外線を使う装置を紹介している URL を末尾にまとめた(2)。また赤外線を使う方法以外の、様々な技術(ラジオ波、磁気共鳴、など)を紹介している URL も末尾にまとめた(3)。このように非侵襲的な血糖測定装置は、様々な技術が発表されベンチャー企業が盛んに参入してきて、装置開発が進んできている。

これらは主に近赤外線を使った技術であるが、著者も通常赤外領域の FTIR を使って血清中のグルコースの変化も測定している。(4) ここでは、実際の血清グルコース量を病院検査部で酵素法で測定した値と、FTIR で血清を測定して糖由来の赤外吸収強度を比較したのだが、様々な人のデータを入れて比較しているため、全体的な相関はあまりよくなかった( $r=0.6$  以下)。血清中の糖以外の脂質や蛋白質などによる、 $1050\sim 1100\text{cm}^{-1}$  付近の赤外吸収への影響で、ばらつきが大きいと考えた。この場合、PLS (Partial Least Squares) 回帰分析法などのデータ処理法を使わないと、この程度の結果しか得られない。ドイツの Dr.Heise のグループは、下唇粘膜を近赤外線の拡散反射法で測定して、血糖値との相関を PLS 解析して良好な結果を得ている(図 2 に装置の紹介)。しかし、Dr.Heise と 1999 年フーリエ変換分光法国際会議でお会いして話を聞いた時は、実用にはまだかなり困難があるとのことだった。さらに彼らは、心拍と同期したスペクトルの時間分解データ解析を進めているようである。

体内酸素の動態を観る

酸素の量の変動（実際には酸素化ヘモグロビン量）を測定して体内細胞の活動の状態を画像として見ようとする研究は、近赤外線を使って盛んに行われ、臨床的には光 CT や光トポグラフィという形で既に実用化レベルにある。光 CT では、北大の田村守教授らのグループの努力により、光の生体組織中での多重散乱という困難な問題を解決しながら、定量的な酸素化ヘモグロビン量も計測可能な技術として、脳や筋肉の生理的な活動の計測に利用されている。(5, 6) また、光トポグラフィでは、大脳皮質の活動情報を頭皮上から検出している。(7) これらは、fMRI と比べても、可搬性などの上で様々なメリットがある。

シトクロム酸化酵素 ( $aa_3$ ) は、直接酸素と反応し細胞のエネルギー産生に関与しているので、 $aa_3$  の近赤外領域の変化を見ることができれば、もっと直接的に細胞の活動を観察できるはずであるが、実際には、 $aa_3$  のスペクトル変動はその領域ではあまり大きいものではないので、その活動を捉えるのは困難である。しかし、時間分解能を高めて、パルス的に酸素の光解離 - 再結合 -  $aa_3$  の酸化還元状態を捉えることを (8) 生体組織レベルで観察できるような装置ができれば、 $aa_3$  の変化から酸素代謝の大きさを直接観測することは可能かもしれない。

生体の化学的变化を観る今後の技術の発展に期待して

生体の化学的成分の変化を定量的にとらえ、単純な数字として示すことが一般の臨床検査では行われる。この場合、成分量を比較的特異性の高い方法で測定して表示する必要がある。しかし、今回紹介した振動分光法として赤外線を使う診断法では、多くの成分を一度に測定して、スペクトルの分解能を高めれば、極めて多くの情報を捉えていることになる。それを、糖や脂質などの特定の成分の量に対応させるために、一部のデータだけを使って数値化することは診断する上で必要なのだが、逆にいうと他の多くの情報を捨てていることになる。赤外分析で生体組織を多目的に測定して、一度にそれらの多変量データを解析対象として扱う方法は、使い方によっては、複雑な病態の診断の上で将来重要な役割を果たすかもしれない。

赤外線を使った生体組織の画像化ということでは、1997 年 MIT のグループによって報告された光エコー法とも謂うべき OCT (Optical coherence tomography) (9) がある。これは、0.1~1mm 程度の解像度があるので血管壁や網膜断面などの小さなものも断層画像化が可能、ということで、極めて短期間のうちに広範な医療診断領域で使われるようになった。

光 CT や OCT などの画像化技術は、確実に他の方面にも使われていくに違いない。ただ、赤外スペクトルデータを使って、詳細な波長依存性を考慮した画像化は、赤外顕微鏡での 2 次元マッピングのような手法はあるものの、生体組織のような 3 次元的なものでかつ時間的に変動するような対象の場合は、データ処理の上で大きな技術的な困難に突き当たることが予想される。しかし、この困難もいずれ解決されるだろうし、空間的な高解像度と時間的な高分解能をもちながら、通常赤外領域の高度な波長解析能をもって化学的な解析も

可能な、いわば5次元的な技術を個人でも扱えるような時代が来た時に、名医が患者の表情や体全体を触って見て診断するように、人体を赤外線で「観て」臨床診断できるようになるのだろうか？

(参考文献)

1. 吉田敏、酒井久美子、岡田恵子、竹下正純： 医学のあゆみ、 164(2), 147-148 (1993).
2. CME Telemetry社の GlucoNIR(<http://www.cmetele.com/diabetes.asp>)、Instrumentation Metrics社(<http://www.instrumentationmetrics.com>)、International Diagnostic Technologies社(近赤外のCD)(<http://www.idtscience.com>)、Rio Grande Medical Technologies社(<http://www.rgmt.com>)、LighTouch Medical社(レーザーラマン分光法)(<http://www.lighttouchmedical.com/index.html>) など。
3. Diabetex社(ラジオ波)(<http://www.diabetexintl.com/english>)、Magnetic Diagnostics社(磁気共鳴)(<http://www.mdihome.com>) など。
4. 吉田敏：分光学の医学応用 - 病態に対する分光学的アプローチ -(会沢、水野、西川、尾崎・編) pp.31-43、アイピーシー出版部 (1999)。
5. 田村守： O plus E、1990年5月から1991年9月まで連載。
6. <http://www.mel.go.jp/soshiki/tokatsu/News-t-2000/11yamada/yamada.html>  
(通産省工業技術院のページから)
7. 山下優一、牧敦、山本剛、小泉英明：分光研究、49(6)、275-281 (2000)。
8. Orii, Y.: J. Biol. Chem., 259, 7187-7190 (1984).
9. Tearney, G.J., Brezinski, M.E., Bouma, B.E., Boppart, S.A., Pitris, C., Southern, J.F., Fujimoto, J.G.: Science, 276, 2037-2039 (1997).

図1 . 口腔粘膜の FTIR.

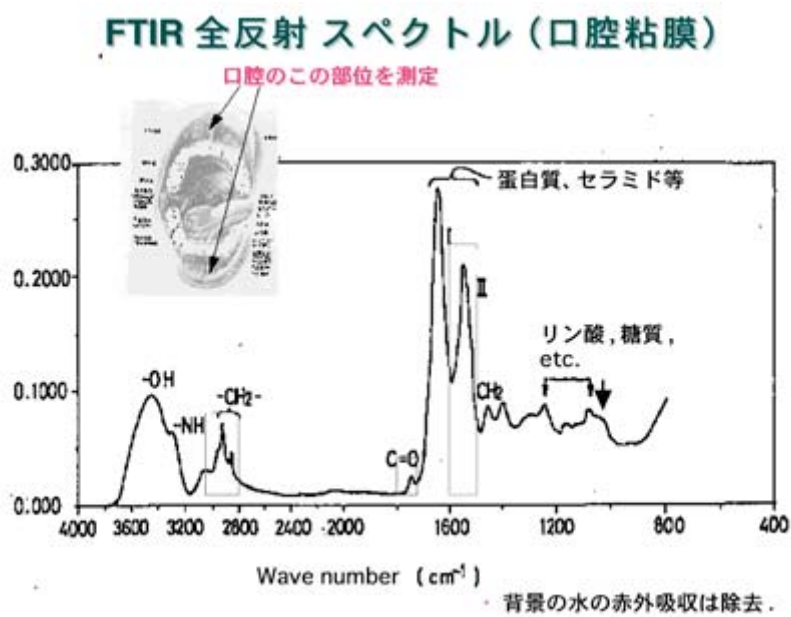


図2 . 市場に出ている無侵襲血糖測定装置の精度の一例(Biocontrol 社)。

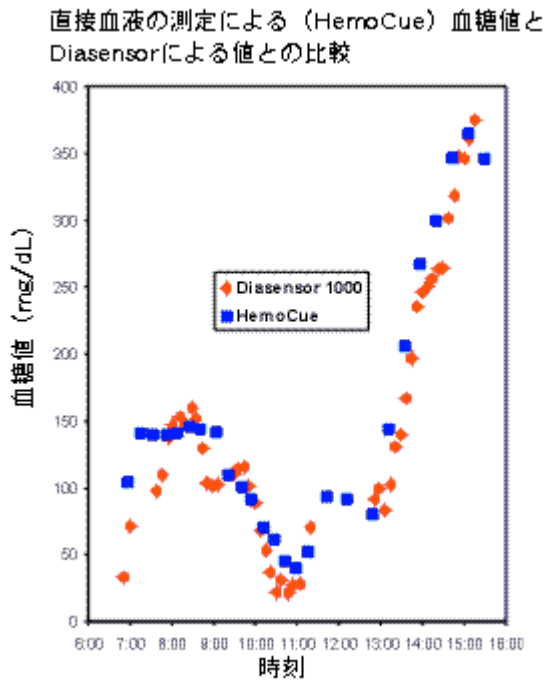


図3 . . . 下唇の拡散反射近赤外測定法による測定系 (Dr.Heise ; <http://www.ieee.org/organizations/pubs/newsletters/leos/apr98/nearinfrared.htm> より、引用)

