

厚生科学研究補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

近赤外線酸素モニタ装置による微量化学物質負荷の
生体モニタリングの有用性

主任研究者 石川 哲 （社）北里研究所・北里研究所病院・
臨床環境医学センター長

研究協力者 宮田幹夫、坂部 貢 （社）北里研究所・北里
研究所病院・臨床環境医学センター

研究要旨

多くのシックハウス症候群患者では自律神経系機能に異常が認められ、脳血流が一定に保てないこと、さらには化学物質負荷時の脳血流量測定の有用性について平成12年度は報告した。平成13年度は、シックハウス症候群患者に特定の化学物質を負荷した場合に生じる脳血流量を測定し、シックハウス症候群患者特有の特徴を捉えることができるかについて詳しく分析し検討することを目的とした。その結果、酸化ヘモグロビン O_2Hb の変動が、ホルムアルデヒド負荷では平均 $0.54 \mu\text{mol/L}$ の変動が認められ、トルエン負荷では平均 $0.26 \mu\text{mol/L}$ の変動が認められた。また、フーリエ解析においては、血流量の Total Power が経時的に増加傾向を示すことがわかった。しかしながら、サンプルタイムが2秒であったことから、本症候群に特定の周波数成分を含む傾向は確認できなかった。シックハウス症候群患者では自律神経機能障害により頸動脈小体での脳血流調節機構が円滑に働いていない可能性があり、極微量の化学物質負荷でも脳血流の変動が大きく認められることが分かった。今後心拍・血流を直接測定し、それらのデータを総合的に比較検討し、サンプルタイムをより短く設定し精度の高い客観的診断法を確立させる必要があると考えられる。

A. 研究目的

シックハウス症候群の患者の多くは自律神経系に異常を来たしており自律神経機能の評価は有用である。脳血流量・末梢血流量共に、自律神経機能の大きな影響を受けている。そこで、平成12年度（昨年度）は、ガス負荷試験（ブーステスト）時における脳血流・末梢血流の変動について検討し、興味ある結果を報告した。平成13年度（本年度）は、NIRO-300によって得られた酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、総ヘモグロビンなどの諸パラメーターをフーリエ解析などを用いて詳しく解析し、NIRO-300によりシックハウス症候群の特徴を捉えることができるかどうかについて詳細に検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 測定装置の概要（NIRO-300の概要）

光を使って生体機能を測定する方法の中で、生体に影響を与えずに測定する方法として近赤外線を用いたいくつかの方法が一般的に使われる。代表的なものには、

- * MBL法（ベアーランバート法）——— 生体計測の基本。
- * SRS法（空間分解分光法）— 新しい測定方式。生体の散乱係数は測定できない
- * フェーズ法（位相分解分光法）— 高度な測定方式。連続測定には不向き
- * TRS法（時間分解分光法）— 高度な測定方式。生体の散乱係数まで測定できる。

NIRO-300はこのうちベアーランバート法とSRS法（空間分解分光法）の2つの測定方法を1台に集約した装置である。ベアーランバート法は、光の吸光度を計測することで（ヘモグロビン）濃度を測定する方法で変化量を測定するのに優れている。生体に入射した光ががどのくらい減衰してでてくるかを測定してヘモグロビン濃度を測定する方法である。減衰する光の量から濃度を算出するため、ベースとなる血液（ヘモグロビン）量は測定できない。また変化量の算出にお

いて平均光路長という係数を入力しないと変化量が算出できない。上記の欠点を克服するため考えだされたのが SRS 法（空間分解分光法）である。SRS 法は、複数のセンサーに入ってくる光量の差から（ヘモグロビン）濃度を測定する方法である。こちらは平均光路長の入力を必要としなく、大まかな絶対値量を計測する事ができる。TOI（組織酸素飽和度）、THI（総ヘモグロビンインデックス）はこの方法から算出している。これらの 2 つの測定方法を同時に使い反応の早い変化量と再現性の高い TOI、THI を測定するのが NIRO-300 である。

<仕様>

* 測定項目・・・濃度変化

ΔO_2Hb （酸素化ヘモグロビン）

ΔHHb （脱酸素ヘモグロビン）

ΔcHb （総ヘモグロビン）

$\Delta ctOx$ （酸化－還元チトクロム aa_3 ）

組織酸素化指標 TOI（= O_2Hb / cHb ）

* 測定単位・・・濃度変化

$\mu mol/l$ （平均光路長入力時）

$\mu mol/l \cdot cm$ （平均光路長非入力時）

組織酸素化指標 %

* 光源・・・・・・・・・・・・レーザーダイオード（4 波長）

* 光検出器・・・・・・・・・・・・フォトダイオード

* 測定プローブ・・・・・・・・・・約 2m

* 測定チャンネル数・・・・・・・・最大 2ch（オプション）

* 出力信号・・・・・・・・デジタル出力—RS232C

アナログ出力—濃度変化信号：±10V

TOI 信号：0～1V

（1ch 時、5 信号；2ch 時 10 信号）

プリンタ出力—指定プリンタによる
表示画面のハードコピー

* 測定サンプル時間・・・・・・・・0.5、1,2,5,10,20,30,60 秒
で可変

* 電源・・・・・・・・・・・・AC100V、50/60Hz

- * 消費電力・・・・・・・・・・150AV 以下
- * 寸法・重量・・・・・・・・・・表示ユニット
 - 約 390（幅）×250（高さ）
 - ×340（奥行き）mm
 - 約 13.5kg
 - 測定ユニット
 - 約 140（幅）×255（高さ）
 - ×340（奥行き）mm
 - 約 2kg

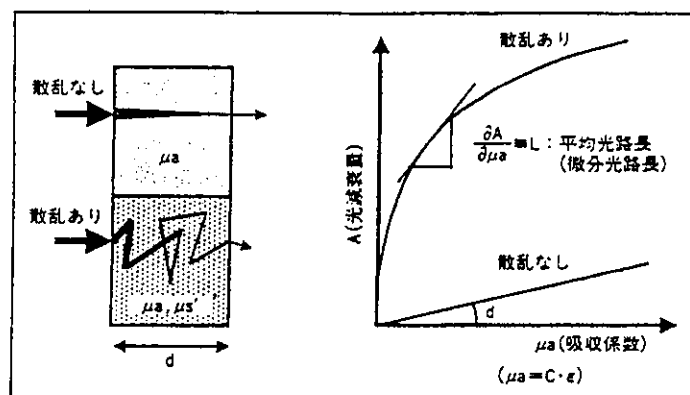
< 構成 >

- * 表示ユニット（DU）・・本体
 - 電源ケーブル
 - スペアヒューズ
- * 測定ユニット（MU）・・本体
 - MD・DU 接続ケーブル
- * プローブ・・・・・・・・・・光照射プローブ
 - 光検出プローブ
 - プローブホルダ
- * 追加項目・・・・・・・・・・組織ヘモグロビン指標 THI
- * 測定サンプル時間・・・・1/6 秒

NIRO-300 の測定原理

脳内酸素モニタリング法として内頸動脈酸素飽和度測定法や近赤外線酸素モニター法があげられるが、後者では前額部にセンサーを装着させるのみで、簡便に非侵襲的なモニターが可能である。近赤外線酸素モニターは従来、酸素・還元ヘモグロビン量の経時的変化を観察することによる相対的評価が主体であったが、NIRO-300（浜松ホトニクス社製）では従来の頭蓋内酸素状態の相対変動に加え、新たな技法として空間分解法により絶対的な組織酸素化指標である TOI（tissue oxygenation index＝酸素化 Hb／総 Hb）の連続モニターが可能になった。

一般に、直進した光が吸光物質によって吸収・減弱の程度（吸光度）は物質の濃度と距離に比例する（下図）。



吸収係数と光減衰量の関係

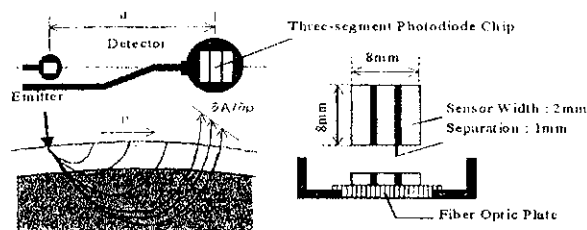
つまり、入射部位と測定部位間も距離が既知の場合には、濃度変化と吸光度変化は直線的関係にあるため、吸光度変化から濃度を測定可能となる MBL 法（ベアーランバート法）。一方、生体組織のように不透明な組織では、入射した光は直進せずに散乱を生じる。入射部位から測定部位までの直線距離に比較して、光の通過した距離は散乱によって大幅に延長する。組織あるいは個体ごとに散乱の程度が異なること、組織内に構造上の境界がある場合には界面で反射や屈折が生じることなどから、実際の光路長は複雑な影響を受ける。直線距離と実際の光路長とも比率についてはいくつかの検討が行われている。距離の絶対値は成人の頭蓋で 6.26 倍（±18.8%）、上肢で 4.16 倍（±18.8%）とされている。つまり、組織内濃度の絶対値測定を行う際には、組織ごとに光路長絶対値の測定が必要となる。さらに光は散乱によって失われ、入射光の一部しか測定部位に届かない。つまり、散乱によって失った程度と吸光によって減弱した程度によって、測定値は影響される。これらの問題のために MBL 法（ベアーランバート法）は酸素化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの相対変化を表すことになる。

上述した問題をふまえて、新たな測定装置として SRS 法（空間分解分光法）がある。MBL 法では濃度相対変化が測定可能であり、SRS 法（前出）では濃度相対値が求まる。つまりこの 2 者の利点を応用した装置で、MBL 法を用いて相対的濃度変化（酸素化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、総ヘ

モグロビン、酸化－還元チトクロム)、SRS 法を使って組織酸素飽和度に近似したパラメータ TOI(組織酸素化指標)を測定している。

近赤外光は、可視光に比べ生体での透過性が高く、頭蓋を透過し内部情報を捉えることができる。脳は頭皮・頭蓋の下にある深部組織で、これをより高い信頼性で測定するためには、照射点と検出点の間隔をできるだけ長くすることで深部組織(脳)を通ってくる光の割合が大きくなり、より高い信頼性を得ることができる。

検出領域(8×8mm)は照射点からの距離(～50mm)に比べてかなり短く狭いため、頭部の形状や表層での不均一状態の影響を受けにくくなっている。また、より正確な測定をするため皮膚から出てきた光の空間的な分布を、歪ませることなくセンサに導き正確な変化率を測定するために、入射窓には光ファイバプレートを使用している。



測定原理とプローブの構造

組織酸素化指標を測定するため上図の様なプローブを使用した。光ファイバー製の照射プローブからレーザー光を照射し、数cm離れた所の検出プローブにより組織を通過してきた微弱な光を検出する。検出プローブには上図のように3分割された光センサ(フォトダイオード)が使用されている。ここでは中央のセンサで検出される光量の変化分から濃度変化が計算され、3個のセンサでの検出光量の変化率(照射点からの距離 ρ の対する傾き)から組織酸素化指標 TOI(= O_2Hb/cHb) が計算される。

2. 対象

平成13年6月～12月に北里研究所病院・臨床環境センターを受診し、シックハウス症候群と診断を受けた10名を対象とした。測定対象の内訳を下表に示す。なお、すべての被験者に対して予め検査に関する十分な説明と同意を得た上で、微量化学物質を負荷し、脳血流・上腕血流量の変動評価を行った。

表) 測定対象			
対象者	性別	人数	平均年齢
患者	男	2	42.5±4.95
	女	8	29.3±7.99
合計		10	31.9±9.14

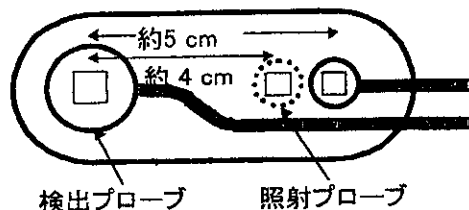
上記の表にまとめたように、今回の実験の被験者は患者10名（うち男性2名、女性8名）である。そのうち5名にホルムアルデヒド負荷、5名にトルエン負荷を施行した。ホルムアルデヒド負荷の患者の平均年齢は29.4±9.52、トルエン負荷の患者の平均年齢は32.4±8.87である。

3. 条件

対象者の条件としては、他の疾患が除外されているシックハウス症候群患者で、神経学的検査により、中枢神経系・自律神経系に何らかの機能異常が認められる外来患者6名と入院患者4名である。また検査前にはクリーンルーム内で60分安静にし、マスキングを十分に取りはらい、クリーンルーム内の環境に適応してから負荷試験を開始した。近赤外線酸素モニター装置・N I R O-300の測定条件としては、サンプルタイム (Sample Time) を2 sec に設定し、照射点から検出点までの光の到達距離である Pathlength を27(um*cm)とした。

4. 方法

クリーンルームの環境に馴化してから気密性が保たれた部屋に患者をブース検査室に入室させた。照射・検出プローブをホルダにセットし照射・検出間の距離は約5cmにした。光照射面や光検出面が見えるようにセットしプローブホルダの上から弾力包帯で頭部と腕に固定した。



測定原理上、毛髪など光の吸収が多い物質は測定の妨げとなるので前額部分にプローブの距離関係装着した。この時脳血流の変動を避けるために頭部は動かさない様に安静にさせた。測定前に、血圧、酸素飽和度、体温を測定した。頭部と腕の2CH同時表示にして、サンプルタイムを2secに設定した。サンプルタイムは、内部データの積算時間で、データはサンプルタイムごとに平均化した値が表示される。測定を開始し、別室でコンピューターに送られてくる酸化ヘモグロビン・還元ヘモグロビン・総ヘモグロビン・酸化一還元チトクロムオキシターゼ濃度変化の観察をした。血流が安定するのを確認し、安定した状態で約5分間測定した後、ブース室に対象物質を注入した。負荷したガスの量は、ホルムアルデヒドは40ppb トルエンは130ug/m³である。このとき精神的な影響を取り除くため、患者には注入を開始した時間は知らされていない。注入負荷は10分間行い血流量の変化を測定した。その後注入を止め5分間経過を測定し検査を終了した。

C. 結果

1. 化学物質負荷でのヘモグロビン変動の評価

ホルムアルデヒドの負荷

(a) 頭部・上腕部での評価

図1と図2に被験者aに対するホルムアルデヒド負荷時ヘモグロビン濃度の経時変化を示す。図5.1は頭部でのヘモグ

ロビン経時変化、図 2 は上腕部でのヘモグロビン経時変化である。横軸に時間 (秒)、縦軸に変化量 ($\mu\text{mol/L}$) をとった。図 1 はホルムアルデヒド吸入時から酸化ヘモグロビンの減少傾向が認められ、還元ヘモグロビンは吸入時からの増加傾向が認められる。図 2 では、酸化ヘモグロビンの増加が少し認められたが、還元ヘモグロビンは変動が認められなかった。

図 1 頭部でのヘモグロビン相対変化

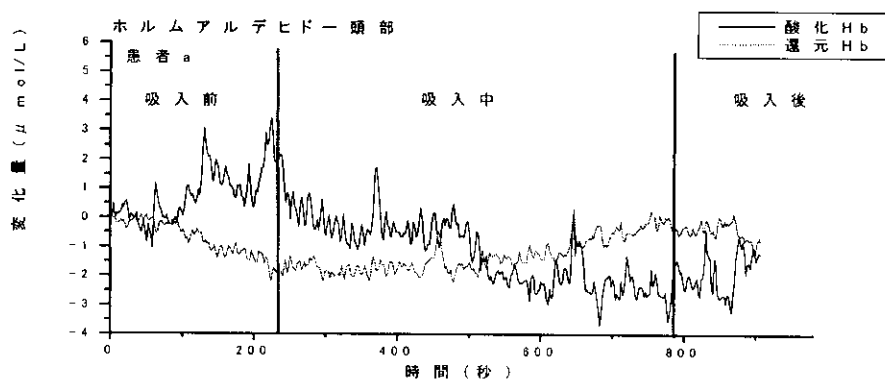
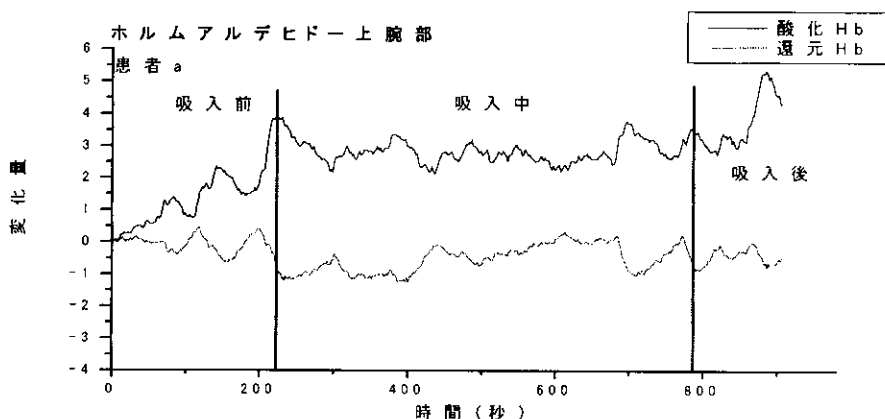


図 2 上腕部でのヘモグロビン相対変化



(b) 吸入前・中・後での評価

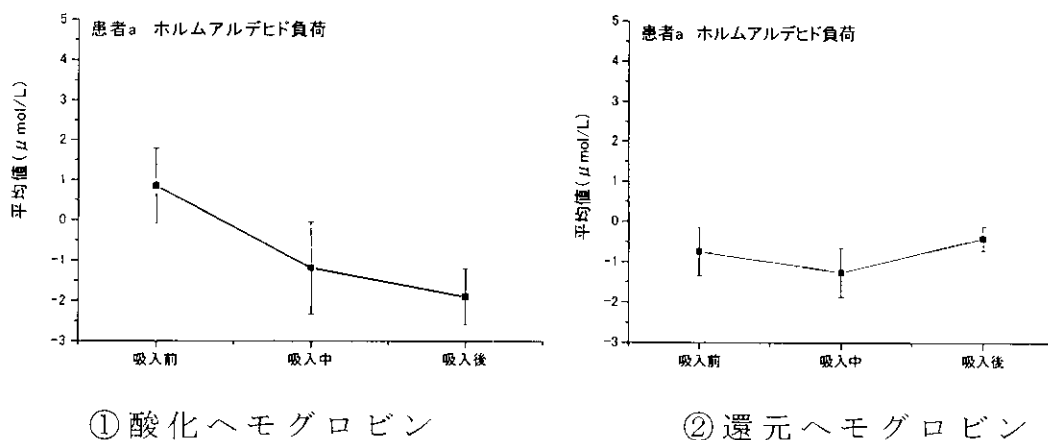


図 3 頭部での変化量の平均値と標準偏差

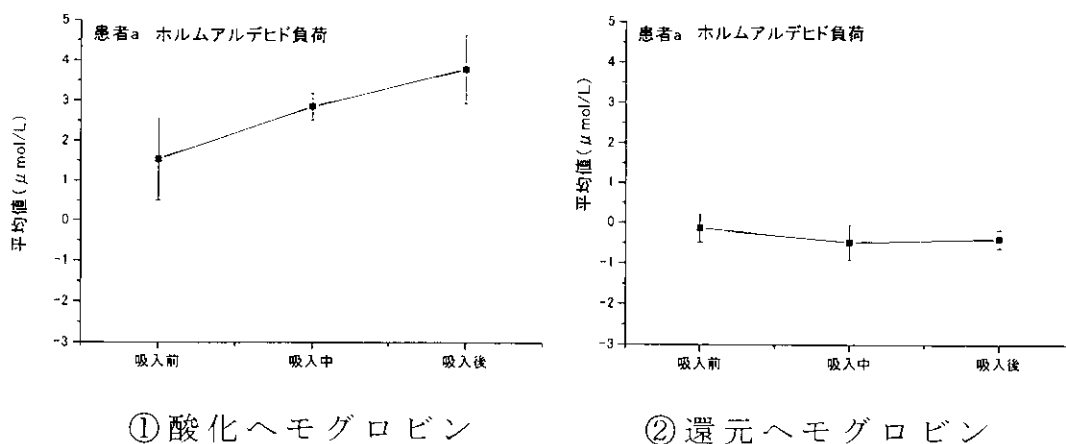


図 4 上腕部での変化量の平均値と標準偏差

図 3 と図 4 は、ヘモグロビン濃度の経時変化を吸入前・吸入中・吸入後の 3 点に分け、それぞれのヘモグロビン変化量の平均値と標準偏差を示したものである。図 3 は頭部でのヘモグロビン濃度変化を①酸化ヘモグロビン②還元ヘモグロビンに分けたものを示す。図 4 も同様に上腕部についてのヘモグロビン濃度変化を示した。図 3 では酸化ヘモグロビンは減少傾向にあり、吸入前・吸入中・吸入後において $P < 0.01$ と

有意差が認められた。また、図 4 では、酸化ヘモグロビンは増加傾向にあり吸入前・吸入中・吸入後においても $P < 0.01$ と有意差が認められた。還元ヘモグロビンに関しては、図 3、図 4 両者ともグラフ上では大きな変動は見られなかったものの $P < 0.01$ と有意差が認められた。

(c) 患者全体での総合的評価

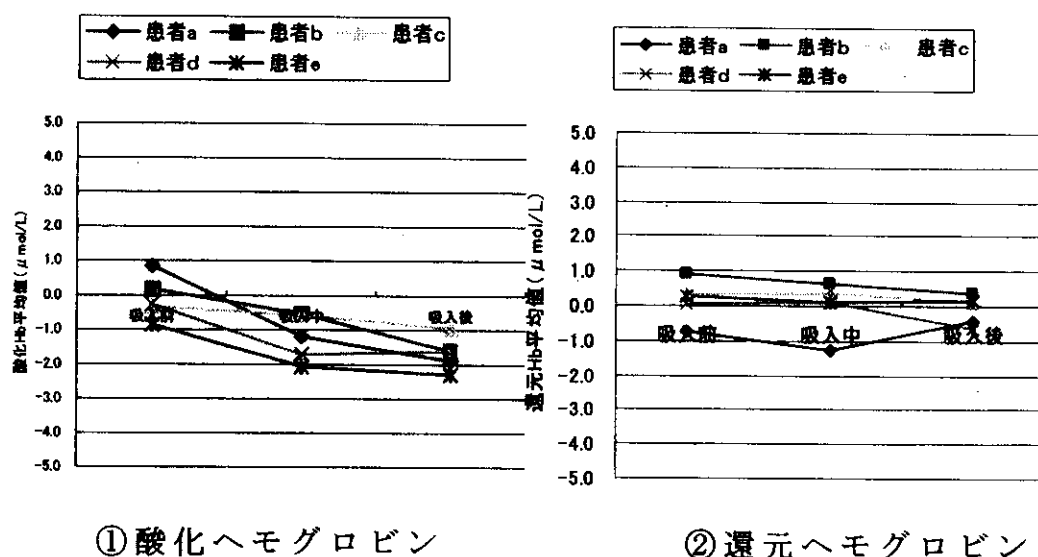


図 5 頭部での変化量の平均値

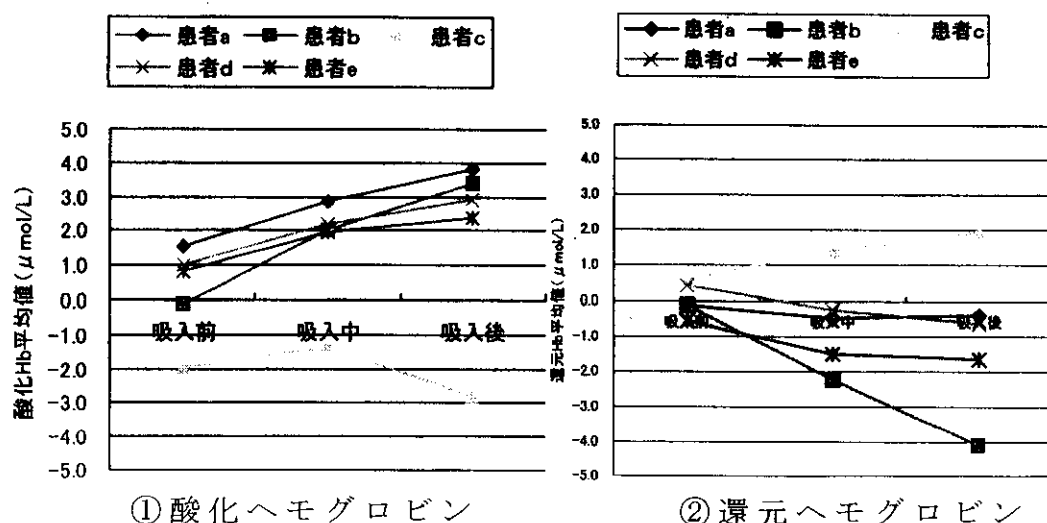


図 6 上腕部での変化量の平均値

図 5 と図 6 では 5 名それぞれのヘモグロビン濃度変化量の平均値を比較した。図 5 は頭部でのヘモグロビン濃度変化、図 6 は上腕部でのヘモグロビン濃度変化を示す。図 5 では酸化ヘモグロビンは全員、減少傾向が認められたが、還元ヘモグロビンは全員大きな変動はみられなかった。図 6 では、酸化ヘモグロビンは患者 c を除いて増加傾向が認められる一方で、還元ヘモグロビンは減少傾向が認められた。次に 5 名の吸入前、吸入中、吸入後のヘモグロビン濃度変動の平均値を加算したものを示す。

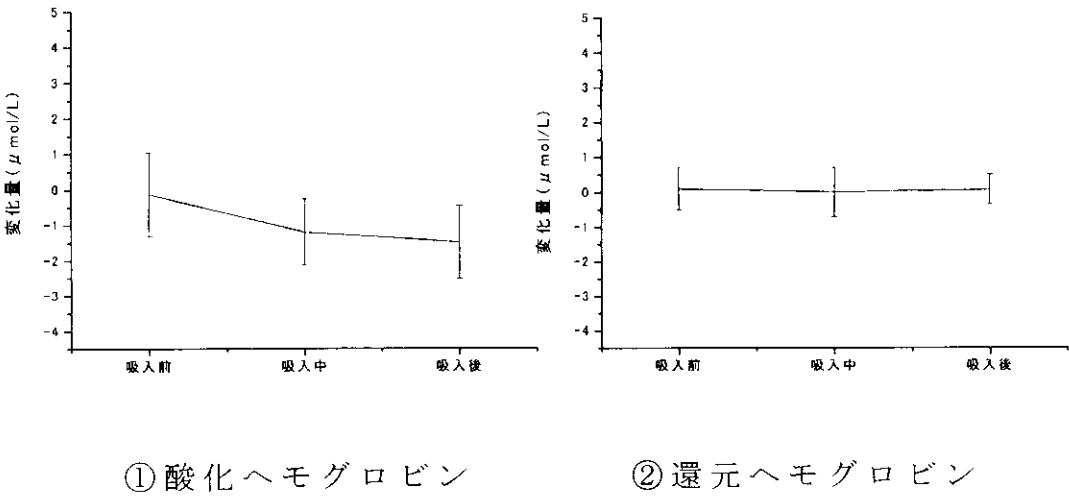


図 7 5 名全体の頭部での変化量の平均値

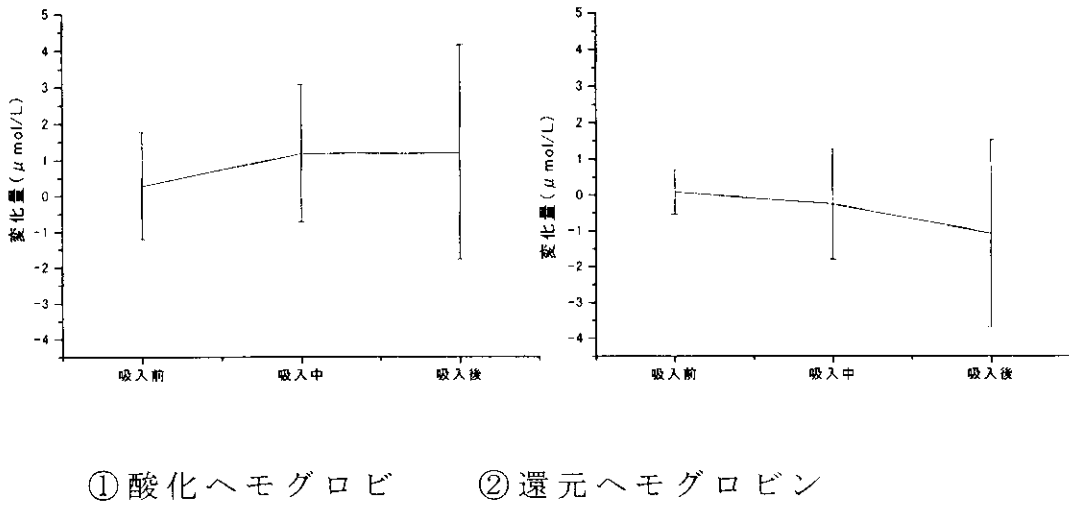


図 8 5 名全体の上腕部での変化量の平均値

図 7 と図 8 はで 5 名全体のヘモグロビン濃度変化量の平均値を加算したものを示した。図 7 は頭部について、図 8 は上腕部について示した。

図 7 で酸化ヘモグロビン減少傾向にあり、吸入前・吸入中・吸入後において $P < 0.01$ と有意差認められた。還元ヘモグロビンについては、グラフ上では変動は見られなかったが吸入前・吸入後の $P = 0.24$ 以外は、 $P < 0.01$ と有意差が認められた。図 8 で酸化ヘモグロビンは、増加傾向にあり、吸入間・吸入後の $P = 0.90$ を除いては $P < 0.01$ と有意差が認められた。還元ヘモグロビンは図 3 ではバラツキがみられたものの 5 名を平均すると、減少傾向にあり、 $P < 0.01$ と有意差が認められた。

トルエンの負荷

(a) 頭部・上腕部での評価

図 9 と図 10 に被験者 f に対するトルエン負荷時ヘモグロビン濃度の経時変化を示す。図 5.9 は頭部でのヘモグロビン変化、図 10 は上腕部でのヘモグロビン変化である。横軸に時間（秒）、縦軸に変化量（ $\mu\text{mol/L}$ ）をとった。図 9 は、トルエン吸入時から酸化ヘモグロビンの減少がわずかに認められる一方、還元ヘモグロビンの変動は認められなかった。図 10 でも酸化ヘモグロビンは全体を通してみると減少の傾向がみられ、対照的に還元ヘモグロビンは増加の傾向が認められた。

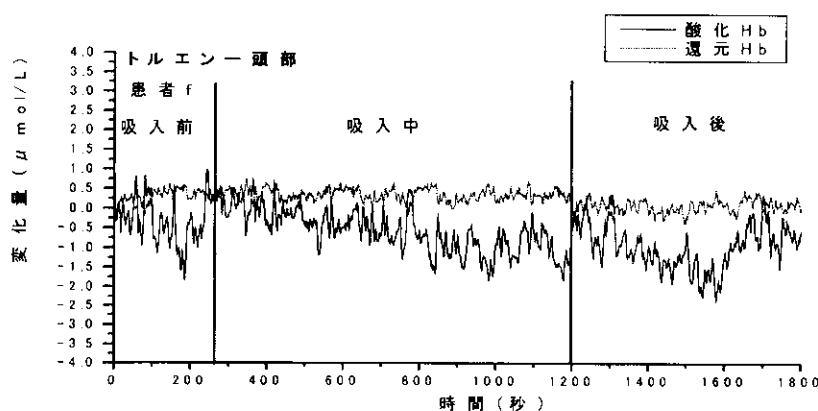
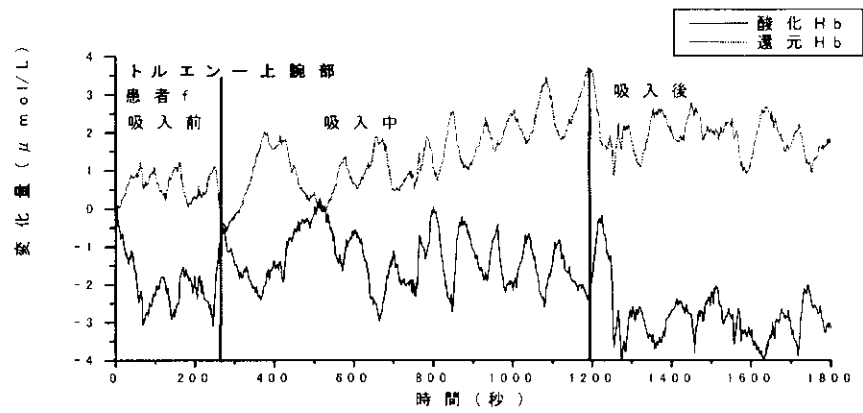
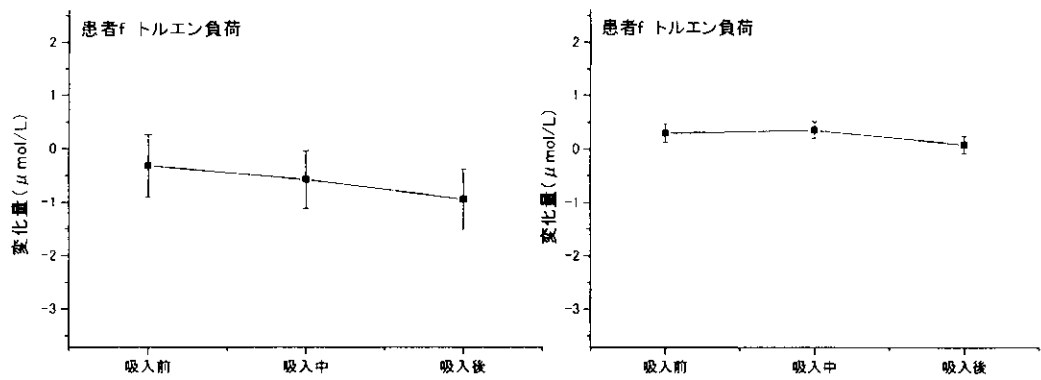


図 9 頭部でのヘモグロビン相対変化

図 10 上腕部でのヘモグロビン相対変化



(b) 吸入前・中・後での評価



① 酸化ヘモグロビン

② 還元ヘモグロビン

図 11 頭部での変化量の平均値と標準偏差

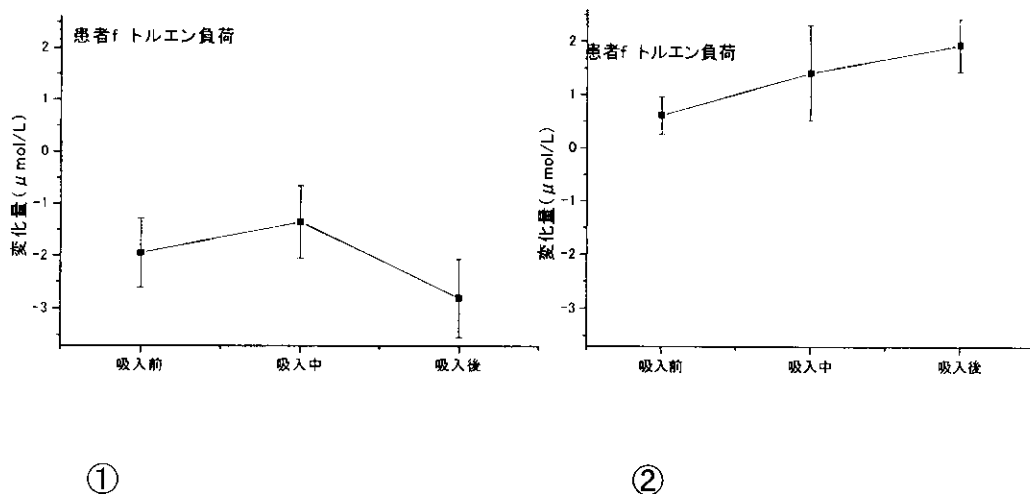


図 12 上腕部での変化量平均値と標準偏差

図 11 と図 12 は、ヘモグロビン濃度の経時変化を吸入前・中・後の 3 点に分け、図 3 と図 4 と同様にそれぞれのヘモグロビン変化量の平均値と標準偏差を示したものである。図 13 では酸化ヘモグロビンは減少傾向にあり、吸入前・吸入中・吸入後において $P < 0.01$ と有意差が認められた。還元ヘモグロビンに関してグラフ上では大きな変動は見られなかったが $P < 0.01$ と有意差が認められた。

図 12 でも、酸化ヘモグロビンは全体を通してみると、減少の傾向にあり、 $P < 0.01$ と有意差が認められた。一方、還元ヘモグロビンに関しては増加傾向にあり、これも $P < 0.01$ と有意差が認められた。

(c) 患者全体での総合評価

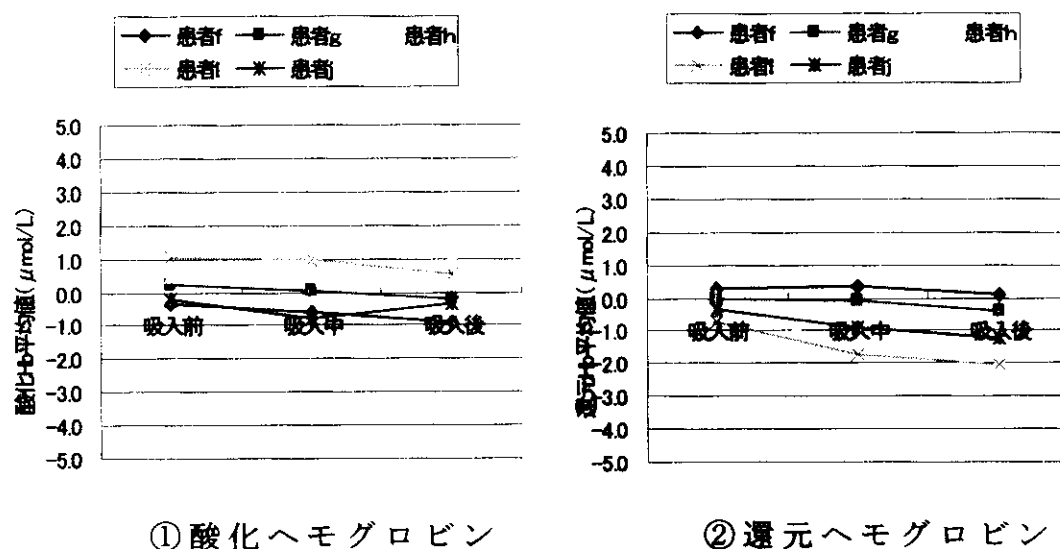


図 13 頭部での変化量の平均値

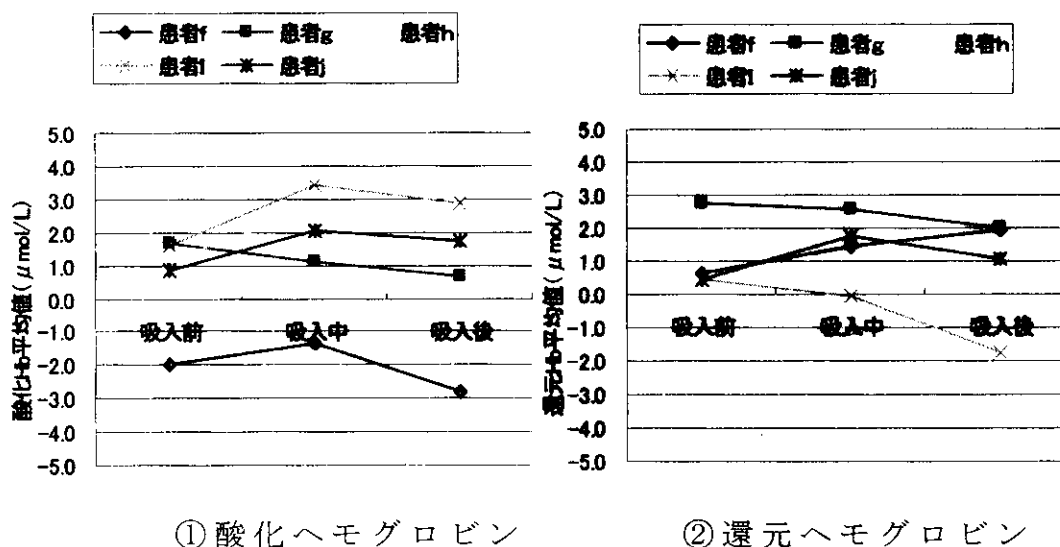
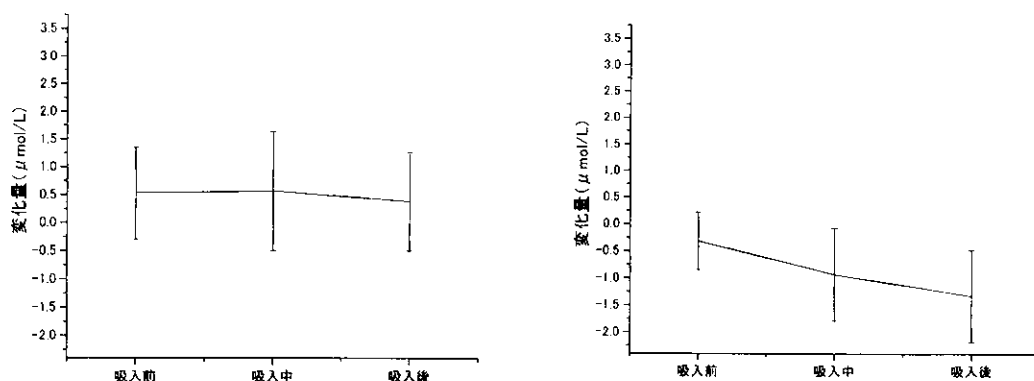


図 14 上腕部での変化量の平均値

図 13 と図 14 では、図 5 と図 6 と同様に 5 名それぞれのヘモグロビン濃度変化量の平均値を比較した。図 13 では酸化ヘモグロビンはバラツキが少なく、顕著な変動はなかった。還元ヘモグロビンもバラツキが少ないが、少し減少傾向にあった。図 14 では酸化ヘモグロビンはバラツキがみられたものの患者 g 患者 f を除いて 3 名増加の傾向が認められた。還

元ヘモグロビンバラツキが多く統一性がなかった。

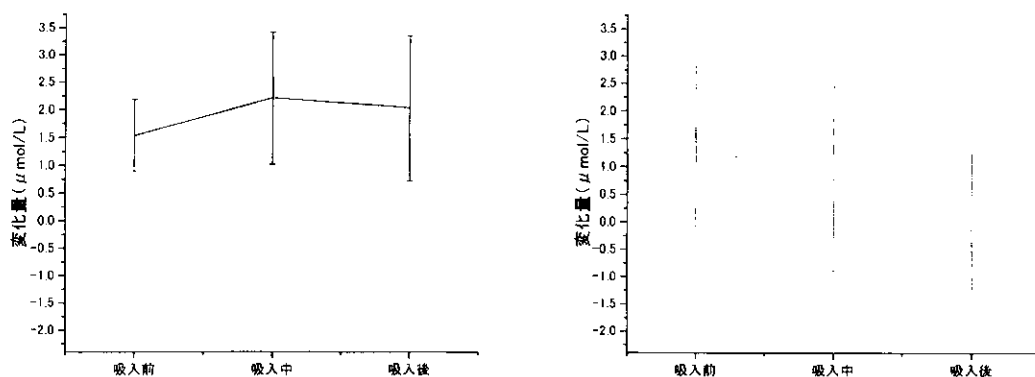
次に5名の吸入前、吸入中、吸入後のヘモグロビン濃度変動の平均値を加算したものを示す。



①酸化ヘモグロビン

②還元ヘモグロビン

図 15 5名全体の頭部での変化量の平均値



①酸化ヘモグロビン

②還元ヘモグロビン

図 16 5名全体の上腕部での変化量の平均値

図 15 と図 16 では図 7 と図 8 と同様に 5 名全体のヘモグロビン変化量の平均値を加算したものを示した。図 15 で、酸化ヘモグロビンはグラフ上では大きな変動はみられなかったが、吸入前・吸入間の $P=0.55$ 以外は $P<0.01$ と有意差が認められた。還元ヘモグロビンも減少傾向が見られ、 $P<0.01$ と有意差が認められた。図 16 で、酸化ヘモグロビンは、吸入前—吸入中の間で増加が見られ、その後吸入中—吸入後にかけて減少の傾向が見られた。また吸入前、吸入中、吸入

後の間で $P < 0.01$ で有意差が認められた。還元ヘモグロビンにおいては、減少傾向が見られ、 $P < 0.01$ と有意差が認められた。

フーリエ解析

ホルムアルデヒドの負荷

(a) 測定波形のフーリエ解析

測定波形

フーリエ解析

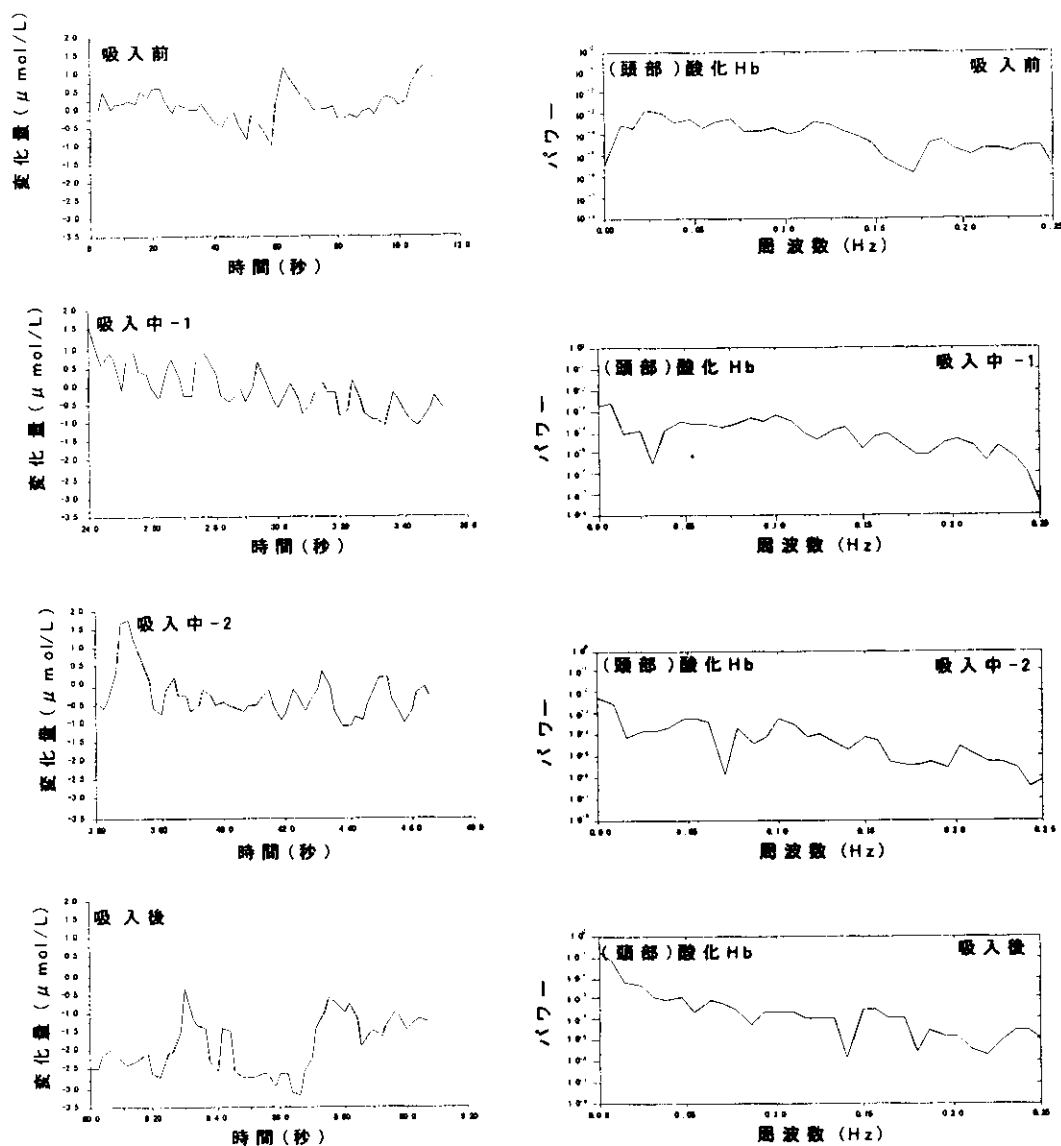
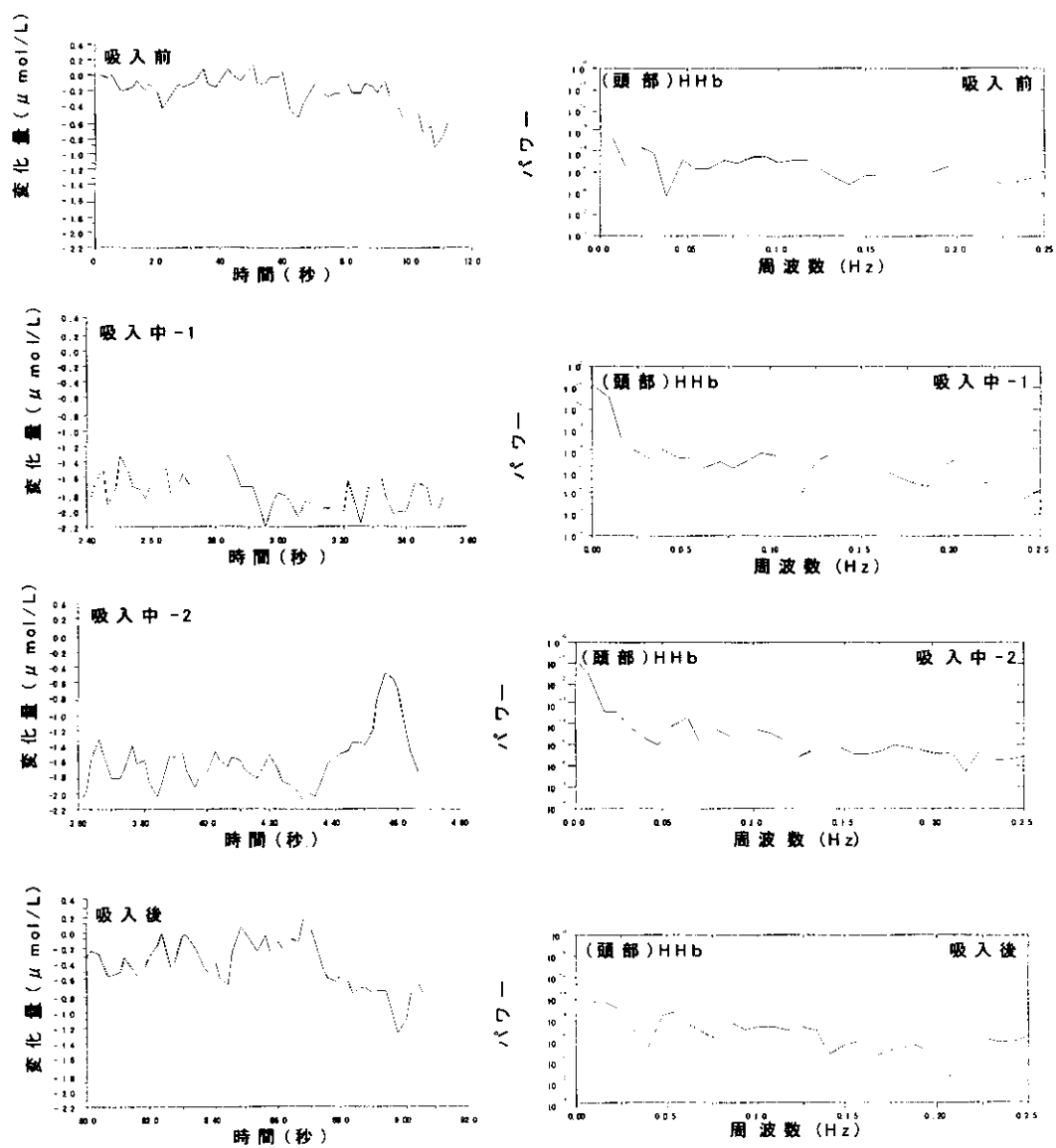


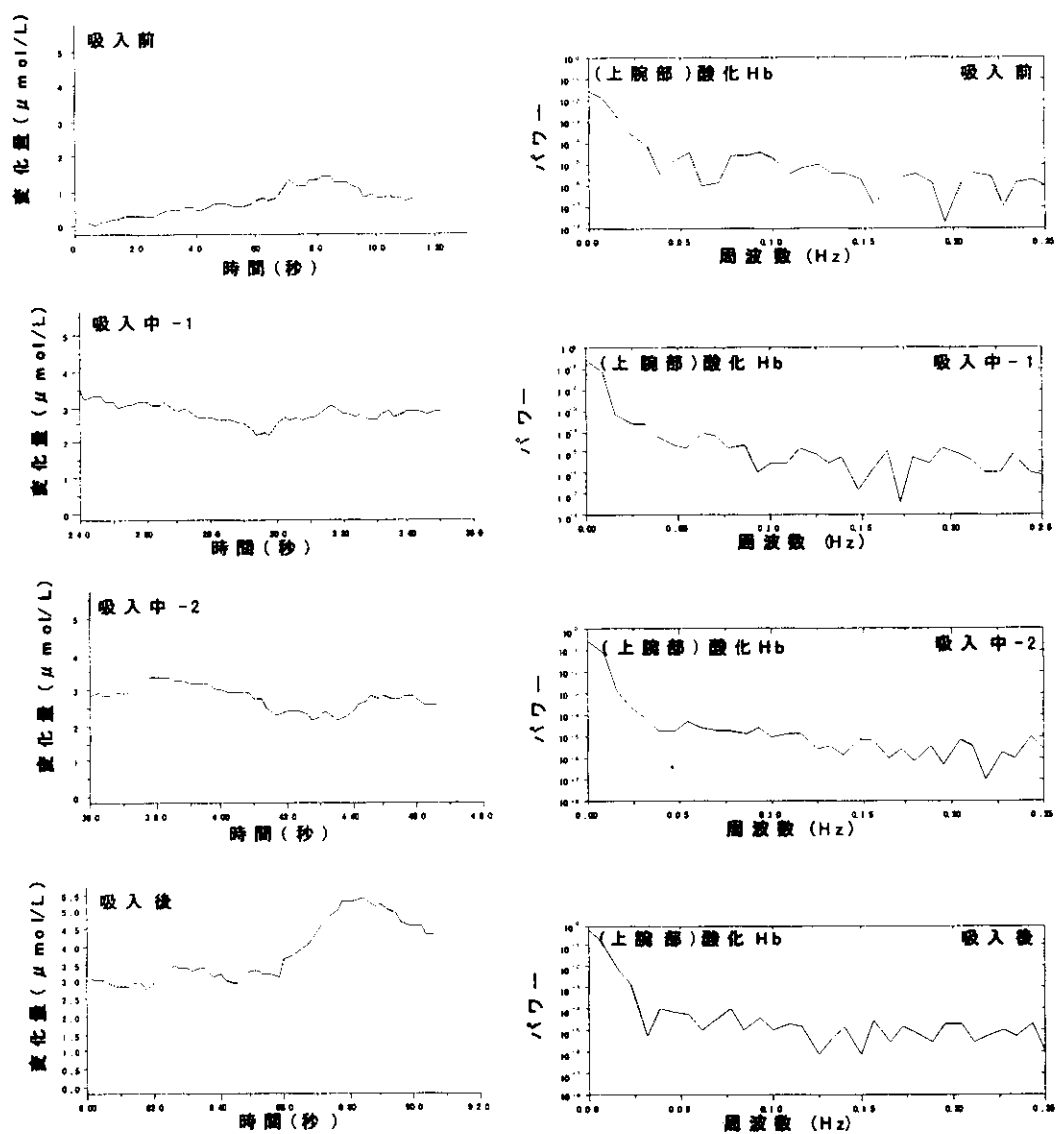
図 17 患者 a のフーリエ解析 ①頭部・酸化ヘモグロビン



測定波形

フーリエ解析

図 18 患者 a のフーリエ解析 ② 頭部・還元ヘモグロビン



測定波形

フーリエ解析

図 19 患者 a のフーリエ解析③上腕部・酸化ヘモグロビン