

### 第3章 健康な暮らしに寄与する光

#### 1 照明光に対するヒトの適応能 — 生理人類学からのアプローチ —

九州大学大学院芸術工学研究院長 安河内 朗

##### 1 - 1 生理人類学的背景

生理人類学は、主として現代の科学技術文明によって創り出された生活環境に住む人間を対象に、その環境への適応能を研究する分野である。中でも特に注目するのは、人類の進化史において適応の対象となる環境の違いである。現代のような文明化のきっかけをつくった農業の発明は今から約一万年前から考えられる。人類史を 500 万年とするとその内 99.8% 以上は狩猟採集時代の生活環境が占めることになる。生物は一般に長い年月をかけて環境にうまく適応できたものだけが生き残ってきた。私たち人類も種々の環境要因に適応してきたはずである。そしてその適応の対象となった環境は、まさに狩猟採集時代の環境といえる。すなわち、私たちは生物学的には氷河時代のネアンデルタール人とほとんど同じ身体と機能をもって現代に至ったといえる。一方で、残り 0.2% のうちに生活環境をアッという間に激変させ、文化的適応に強く依存しながらこれが当然のように生きている現代人の姿がある。人類に備わった高い知性は便利なモノを次々に生み出し、その結果私たちの身体が馴染んできた環境とは全く異なる環境を自ら造り出すことになった。このように、本来狩猟採集の生活環境に馴染んだはずの私たちの身体は、全く異なる人工環境下でときからだが悲鳴をあげていることにも気づかずに余分な緊張を抱えたまま生活している可能性がある。私たちが、「脳の欲求に身体が無理なくついてゆけるか」を評価するために、意識にのぼらない”余分な緊張”に注目する理由がここにある（図1）。



図1 脳と身体反応のバランス

以上のような背景を踏まえて、ここでは科学技術が創り出した照明光を取り上げ、後述のように人工光に対するヒトの適応能という観点から照明の生体への非視覚的影響をみることにする。

## 1 - 2 余分な緊張の評価法

“余分な緊張“という考え方自体がこれまでなかったものだから、その生理的評価方法として確立されたものはない。しかしながら、これまでの一般的に知られている生理反応からいくつかのアプローチを試みることができる。以下に3つの方法を紹介する。

### (1) 中枢神経系からのアプローチ

大脳新皮質の全体的な覚醒水準と作業効率との間には理論的に逆U字の関係にあることが知られている。覚醒水準が低い状態から上昇するにつれて作業効率は増大する。しかしある水準を超えると作業効率は下降してくる(図2)。この作業効率が下降する相は、脳の覚醒が強く、イライラしたり怒っているときなど興奮した状態に相当する。この相の初期の部分は、意識下の余分な緊張が生じている状態と見なすことができる。

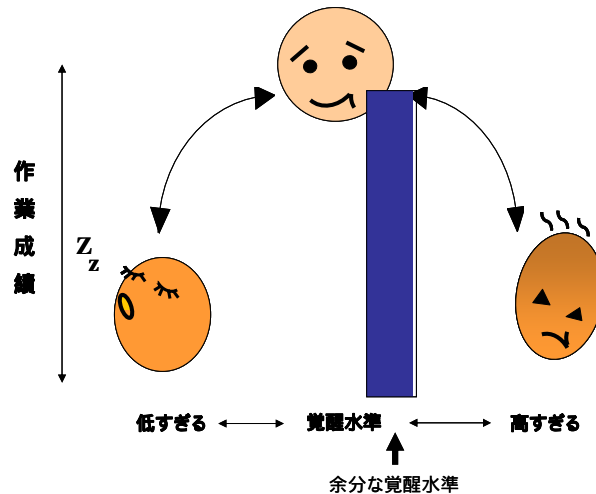


図2 脳の覚醒水準と作業成績の逆U字関係

脳波の事象関連電位の一つである随伴性陰性変動 (CNV : Contingent Negative Variations) は、この逆U字関係をみる良い手法のひとつである。CNVの短期成分は脳の覚醒水準を反映し、CNVを測定する中で反応時間も同時に得られる。例えば、蛍光灯の電球色と昼光色のそれぞれの光に曝露しているときのCNVを測定した実験(岩切ら, 1997)では、昼光色条件のCNV短期成分は電球色条件より統計的に有意に大きく覚醒水準が高くなっている

と考えられた。このとき同時に測定された反応時間は覚醒水準の高い昼光色条件の方が有意に遅くなり、覚醒水準における余分の緊張が存在すると考えられた（図3）。

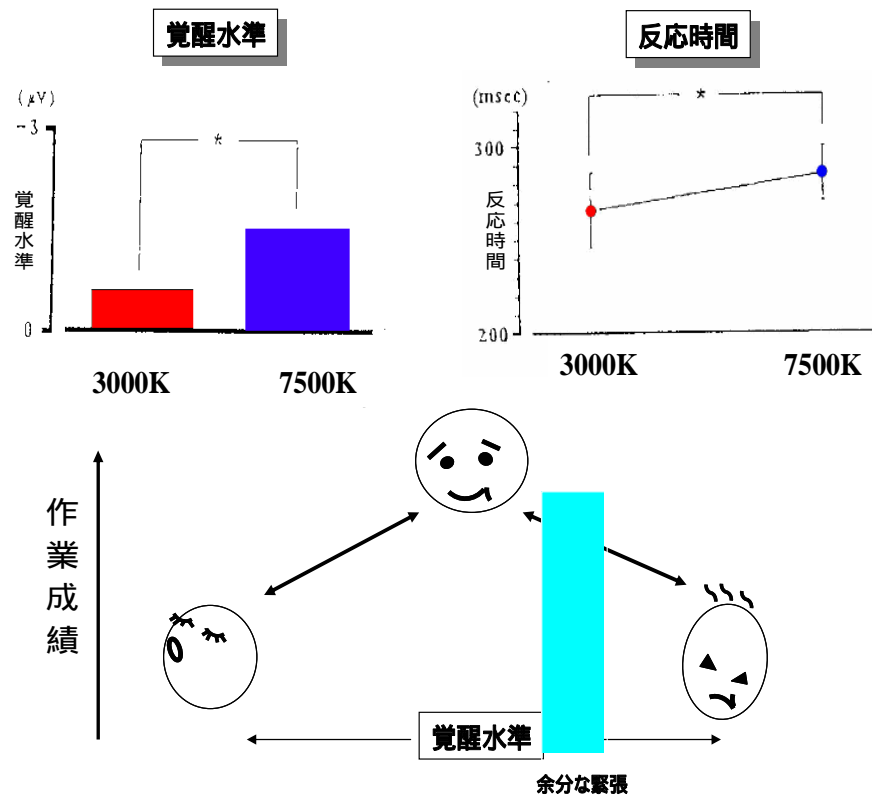


図3 脳の覚醒水準にみられる余分な緊張の存在

## (2) 自律神経系からのアプローチ

自律神経系は臓器の諸機能を交感神経及び副交感神経の二つの拮抗する活動によって制御している。心拍数を例にとると、副交感神経活動が交感神経活動に対して優位に働けば心拍数は減少し、逆に交感神経活動が優位なときは増大する。通常安静時の心拍数は副交換神経活動の増減によって制御されているが、精神的もしくは身体的ストレスが生じた場合には交感神経活動が優位となり心拍数は増大する。心拍数を制御する副交感神経と交感神経の両活動のバランスにおいて、精神的もしくは身体的ストレスを感じない状態で交感神経活動が優位になる初期の段階は自律神経活動における余分な緊張とみなすことができる（図4）。

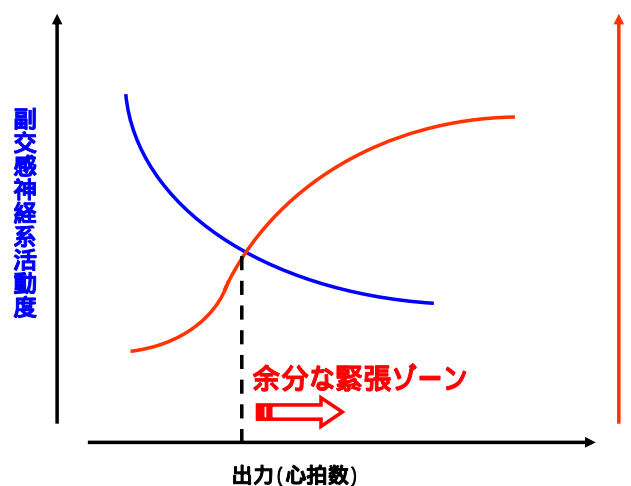


図4 自律神経系活動度からみた評価

夜のリビングを想定した蛍光灯照明光の実験(Tsutsumi et al.,2002)では、昼光色曝露条件では、昼白色、電球色条件よりも心拍変動から求められた交感神経活動指標は有意に高くなることが認められ、夜の照明光としての昼光色は余分な緊張をもたらすことが示唆されている。

### (3) 生体リズム(biological rhythms)からのアプローチ

体温をはじめとする自律神経機能、ホルモン分泌、免疫反応など多くの生理反応には約24時間周期のいわゆる概日リズム(circadian rhythms)が存在する。光の明暗は概日リズムの主たる同調因子になるため、照明光の生体への影響をみるにあたって、概日リズムは適した評価法になる。この概日リズムはその周期と振幅によって特徴づけられる。したがって、照明の条件によって振幅やリズムの位相(あるいは周期のピーク時間)が通常の数からどの程度影響を受けるかが評価されることになる(図5)。

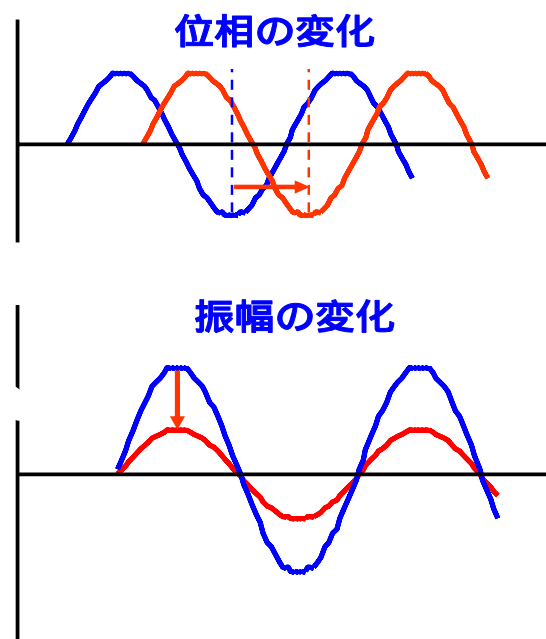


図5 生体リズムの位相と振幅からみた評価

夜の寝室の蛍光灯照明を評価した実験(Tsutsumi et al.,2002)では、就寝の前まで曝露されていた光が昼白色もしくは昼光色るとき、睡眠中の直腸温(深部体温)の低下勾配が抑制され、直腸温の概日リズムの振幅が小さくなる(図6)という点から昼光色は余分の緊張を生じさせることが示唆された。

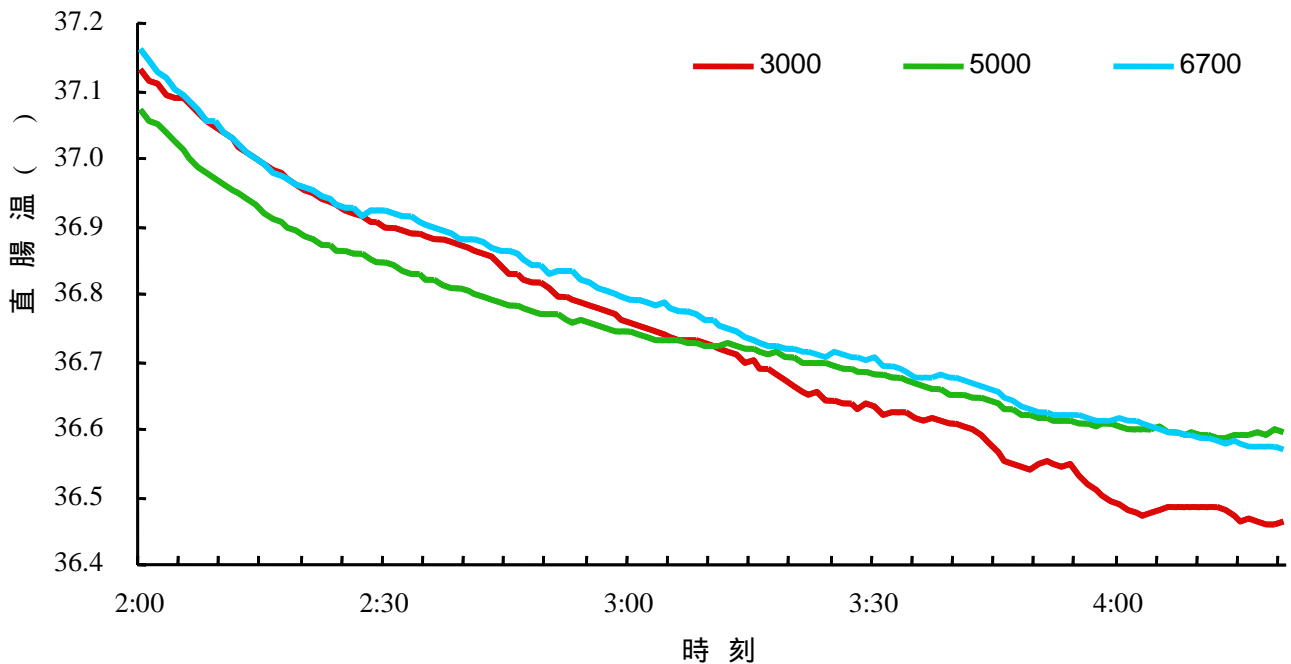


図6 消灯前の色温度が睡眠前半期の直腸温(深部体温)に及ぼす影響

### 1 - 3 生体に影響する光の物理的条件

どのような光が生体に影響するかその光の条件を知る必要がある。

光は波長が 380-780nm の範囲の電磁波で構成され、自然光(太陽光)の強さや波長の構成は一日の時間帯や季節によって変化する。したがって、光の照度や分光分布が生体の機能に影響する主たる光の要素になると考えられる。その他、光曝露の時刻、曝露時間、あるいは曝露の時刻と時間を組み合わせたパターンなども重要な光刺激の要素となる。

人工照明について考えると、自然光に比べてはるかに照度は低く、一般的な蛍光灯や白熱灯の分光分布も全く異なる構成となっている。さらに照明光への曝露開始時刻やその時間やパターンも不定期であることから、人工照明光の生体への影響には注目する必要がある。特に蛍光灯の分光分布については赤、緑、青の各波長帯で強いエネルギーをもつ三波長形になっており、赤と青のエネルギーの相対比によって青っぽい光を放つ昼光色、白っぽい昼白色、赤っぽい電球色など、種々の相関色温度をもつ光源が一般に市販されていることから、色温度の生体への影響にも注目しなければならない。

### 1 - 4 光の非視覚的影響の予測

外界からの光刺激は網膜の光受容器を介して信号化され脳内に入ったのち、大きく二つの経路を通る；ひとつは外側膝状体を通して視覚野へいき視覚的イメージ化をはかる経路

と、ひとつは網膜視床下部経路を經由して松果体に達する非視覚的経路である。図7は、網膜から松果体に至るまでの光情報の伝達経路を示す。網膜に到達した光は、網膜視床下部経路を經由して視交差上核(SCN)、室傍核(PVN)を通り、そこから内側前脳束(MFB)、脳幹網様体(RF)を抜けていったん脳の外に出た後に上頸部交感神経節(SCG)を経て再び脳内に入り松果体へ達する (Klein et.al.,1983) 。この一連の経路の中で、視交差上核は生体リズムに、室傍核は心拍数や血圧などの循環系を制御する自律神経系、及びコルチゾール等を分泌する視床下部 - 下垂体—副腎皮質系に、内側前脳束は快や不快に関連する情動に、脳幹網様体は大腦新皮質の全体的な覚醒水準にそれぞれ関連することが知られている。また覚醒水準の変化は下行性の脳幹網様体賦活系、脊髓の運動神経を介して筋の緊張度にも影響する。松果体では、数種類のホルモンが分泌されているが、このうち光に対してはメラトニンに関する研究が最も多い。

このようなことから、照明光の明るさや分光分布に対する生体の生理的反應としては、中枢神経系、自律神経系、ホルモン分泌系、運動系の広い範囲にわたる反応系の関連が予測され、これらは光に対する非視覚的生理反應もしくは生物学的反應と呼ぶことができる。これらの反應は、明視性や色に対する嗜好性といった視覚による反應とは独立するものと考えている。これまで、照明光に対する非視覚的反應の研究は非常に少なかったが、1990年頃から当時の九州芸術工科大学（現九州大学芸術工学研究院）の生理人類学教室を中心として数多くの成果が報告されてきており(Yasukouchi, 2005)、以下にいくつか紹介する。

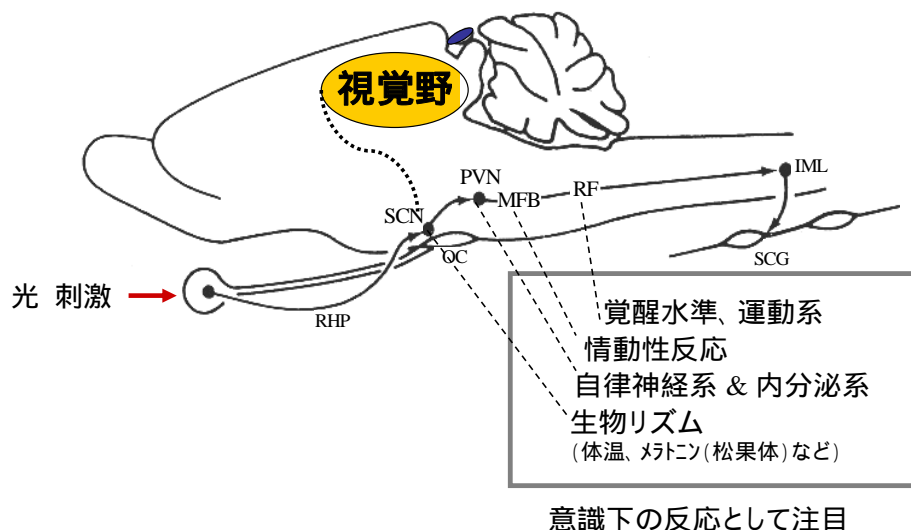


図7 ラットの脳における光の伝達経路 (Klein et al.1983)

## 1 - 5 余分な緊張としての照明光の非視覚的影響の検証

### ( 1 ) 中枢神経系からのアプローチ

照明光の明るさは大脳新皮質の覚醒水準に影響するが、同じ照度でも分光分布が変われば覚醒水準も変化することが示されている。われわれの実験では、RA88 の市販蛍光灯において、電球色や昼白色より昼光色の光が覚醒水準を高めるという結果を得ている。先の岩切ら(1997)の研究で示したように、通常の覚醒時においては、昼光色条件によって脳の覚醒がさらに高まっても作業効率は必ずしも向上しない、もしくは低下することさえあったことから(岩切ら、1997)、昼光色光は余分な緊張を引き起こす可能性があると考えている。この大脳新皮質の覚醒水準からみた余分な緊張は、事象関連電位のうち随伴性陰性変動 (Deguchi and Sato,1992) また音刺激によるオドボール課題(Inoue and Yasukouchi,1993)を用いた研究においても認められている。また覚醒水準の変化は脳幹網様体の下降性経路を経て筋の緊張度にも影響を与え、Yasukouchi and Ejima (1998)の実験では、覚醒水準と姿勢の体幹傾斜角度との間に有意な相関関係を示し、高色温度では低色温度条件より回帰直線の傾きが大きくなることを示している。

### ( 2 ) 自律神経系からのアプローチ

昼光色光は、心拍変動から解析される自律神経系の指標においても余分な緊張を与えると考えられている ( Mukae and Sato,1992 )。また昼光色光は、Tsutsumi et.al.,(2002) の例でも紹介したように、夜間においても交感神経系の活動を高める方向に作用する。

自律神経支配のうち、体温調節に対する光の影響はやや複雑である。被験者を 15 の部屋に軽装にて 90 分暴露する寒冷実験では、蛍光灯色温度によって直腸温 ( 深部体温 ) の低下度に違いがでることがわかっている ( Yasukouchi et.al.2000 )。電球色蛍光灯の光では寒冷による直腸温の低下が抑制され、身体表面からの放熱量の抑制がみられた。これは末梢血管の収縮活動の亢進によると考えられたが、50 の高温環境暴露後の常温下での直腸温復帰の経過をみる別の実験 ( Iseki and Yasukouchi,2000 ) においてもやはり電球色光は放熱量を抑制した。このことから、電球色光は寒さに対しては血管の収縮性にさらに緊張を与え、暑さに対しては血管収縮性の緩和に緊張を与えて拡張性を妨げたものと考えられた。つまり、寒さに対しても暑さに対しても放熱を抑制する方向に作用すると考えられる。ただし夜間の照明においては、結果が異なることが予想される。われわれの夜間実験では、電球色光は昼間とは逆に末梢からの放熱量を促進させ、消灯後の睡眠時の直腸温低下を妨げな

い方向に作用した。これは、夜間のメラトニン分泌に対する光の抑制度が電球色光において昼光色より弱く、その分メラトニンの体温低下への作用が強くてたものと考えている。この推測は、夜間の 5000 lux と 30 lux の照度条件下で観察された別の実験において、高照度によってメラトニン分泌が大きく抑制された個人ほど放熱量は抑制され直腸温の低下は妨げられたことから検証されている(有倉ら、未発表)。

### ( 3 ) 生体リズムからのアプローチ

有倉ら(未発表)の実験では、夜の 9 時 30 分から就寝直前の午前 2 時までの 4 時間 30 分の間に照度 30 lux と 5000 lux のそれぞれに曝露すると睡眠中の直腸温の低下度は前述のように高照度条件で小さくなったが、直腸温が最低値を示す時間も低照度条件に比べ平均で約 1 時間遅くなった。夜間の就寝前に浴びる光が強いと体温のリズム位相が後退することを意味する。

Tsutsumi ら(2002)の実験では、1000 lux の同一照度条件においても色温度が異なると睡眠中の直腸温の低下度が異なった(前述)。すなわち、就寝前の光が昼白色もしくは昼光色の条件では電球色に比べて体温のリズムの振幅が小さくなった。

生体リズムを形成する視交差上核の生物時計としての機能は、受胎後 32 週齢前後から働き出すといわれている(Mirmiran and Kok, 1991)。平均 27 週齢で誕生した早産の乳児 60 名を対象に Brandon(2002)は明暗のリズムを与える時期と体重増加率との関係を調べた。彼の研究では乳児を 3 つの群に分けて保育器で育てたが、A 群では明暗のリズムを 32 週齢から、B 群では誕生直後(32 週齢以前)から、C 群では 36 週齢からそれぞれ与えた。その結果、32 週齢より 4 週間遅れて明暗のリズムを開始した C 群においてのみ体重の増加率が他の 2 群より小さかった。通常母親のお腹にいるときの胎児のリズムは母親のリズムに同期している(Reppert and Schwartz, 1984)ことを考えると、母親の 1 日の行動はもちろんだが、夜間の照明条件にも注意を払うことが重要であるといえる。

## 1 - 6 最後に

生理人類学では環境への適応能の個人差、集団差の研究に注目している。光と健康を考えるにあたっては光への反応の個人差、性差、年齢差等を配慮した光計画が重要である。特に光とメラトニンの関係は、睡眠の質や位相の問題、季節性障害や不規則な生体リズムに対する光療法、癌との関係等で非常に重要な研究テーマになっている。年齢差でみると、高齢者の水晶体は白濁化が進み、短波長の光の透過性が若年者に比べると小さくなる。そ



のため夜間の昼光色光によるメラトニン分泌の抑制度は若年者より小さくなる（橋富ら、2005）が、一方で一日のリズムのメリハリ（振幅）も小さくなる。またわれわれの研究（Hashitomi and Yasukouchi,2006）では、女性は性周期によっても夜間の光によるメラトニン分泌の抑制度が異なり、卵胞期よりも黄体期においてメラトニンの分泌は抑制を受けにくいという結果を得ている。夜間の光によるメラトニン分泌の抑制度については、同じ個人でも夏季より冬季でより大きくなり（Higuchi et al., 2007）、また日中屋外で光りを多く浴びれば抑制度は小さくなる（鳥越ら,未発表）というように季節や個人の行動によっても異なる。個人差でみると、われわれの研究では 30 lux という低い照度でもメラトニン分泌の抑制を示すものが存在する。600 lux 程度の照度では瞳孔反応の小さい（瞳孔径が大きい）ものはメラトニン分泌の抑制度は大きくなるが、30 lux において生じる抑制は光に対する感受性そのものの違いに帰因する可能性が示されている(Yasukouchi et al.,2007)。

照明光に対する種々の非視覚的生理反応にみられる個人差、性差、年齢差、また場合によっては民族差までも含めて、今後の照明光の標準化や使用計画を検討するにあたって重要な検討課題になると考えられ、照明光への人間の適応能という観点からの今後のさらなる研究が待たれる。

## 参考文献

- Brandon DH, Holditch-Davis D and Belyea M (2002) Preterm infants born at less than 31 week's gestation have improved growth in cycled light compared with continuous near darkness. *J Pediatr* 2002;140:192-199
- Deguchi T and Sato M (1992) The effect of color temperature of lighting sources on mental activity level. *Ann Physiol Anthropol* 11:37-43.
- Hashitomi K and Yasukouchi A (2006) The Pupil Responses to Light Exposure during Menstrual Cycle.  
Proc 8th Int Congress Physiol Anthropol, p38
- 橋富加奈、野口朱里、小崎智照、安河内朗、2005 : 高齢者の日常生活において光がメラトニン分泌に与える影響について. 日本生理人類学会第 53 回大会要旨集 p.110-111
- Higuchi S, Motohashi Y, Ishibashi K and Maeda T (2007) Less exposure to daily ambient light in winter increases sensitivity of melatonin to light suppression. *Chronobiol Int*
- Inoue S and Yasukouchi A (1993) Effects of color temperature and ambient temperature on brain event related potentials. *Ann Physiol Anthropol* 12:110.
- Iseki T and Yasukouchi A (2000) Effect of color temperature of fluorescent lamps on rectal temperature during and after heat exposure. Proc of 44th Meeting on Physiol Anthropol:72-73.
- 岩切一幸、綿貫茂喜、安河内朗、梶原裕(1997) 光源色がその曝露中と曝露後に CNV の早期成分に及ぼす影響. 日本生理人類学会誌 2:31-37
- Klein DC, Smoot R, Weller JL, Higa S, Markey SP, Creed GJ and Jacobowitz DM (1983) Lesions of the paraventricular nucleus area of the hypothalamus disrupt the suprachiasmatic→Spinal cord circuit in the melatonin rhythm generating system. *Brain Research Bulletin*
- Mirmiran M and Kok JH (1991) Circadian rhythms in early human development. *Early Hum Dev* 26:121-128
- Mukae H and Sato M (1992) The effect of color temperature of lighting sources on the autonomic nervous functions. *Ann Physiol Anthropol* 11:533-538.
- Reppert SM and Schwartz WJ (1984) Functional activity of the suprachiasmatic nuclei in the fetal primate. *Neurosci Lett.* 46:145-149.
- Tsutsumi Y, Kitamura S, Kozaki T, Ueda S, Higashihara Y, Horinouchi K, Noguchi H, Ishibashi K and Yasukouchi A (2002) Effects of color temperature of lighting in the living room and bedroom at night on autonomic nerve activity. 6th Int Congress of Physiol Anthropol:36.
- Yasukouchi A, Hazama T and T Kozaki (2007) Variations in the light-induced suppression of nocturnal melatonin with special reference to variations in the papillary light reflex in humans. *J Physiol Anthropol* 26:113-121
- Yasukouchi, (2005) A physio-anthropological approach in evaluation of human adaptability to living environment: In the case of artificial light environment. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 24:307-312.
- Yasukouchi A, Yasukouchi Y and Ishibashi K (2000) Effects of color temperature of fluorescent lamps on body temperature regulation in a moderately cold environment. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 19:125-134.
- Yasukouchi A and Ejima H (1998) The effects of color temperature of light sources on the arousal level and postural change with different mental tasks. Proc of Second Int Conference on Human-Environment System :247-250.

## 2 光の治療的応用 光による生体リズム調節

滋賀医科大学医学部睡眠学講座教授 大川 匡子

### 2 - 1 はじめに

もともとヒトは昼行性の哺乳類であり、日の出とともに起床して、日中活動し、日が沈むと休息をとるという生活が生物としての本来の姿である。ヒトの生体リズムは24時間より長い周期を持っているが、脳にある生物時計がこの周期を外界の24時間の環境変化に同調させる働きをしている。外界の24時間の環境変化とは、主に昼夜の明暗環境の変化で、目から入った光信号は生物時計へ伝達され、昼間の明るい環境および夜間の暗い環境が正常な睡眠・覚醒リズムを保つ上で必須の条件となっている。

ところがこの1世紀の間に、電気が使われ始め、現代人は夜遅くまで強い照明を浴び、また交代勤務や時差勤務体制の増加に伴い、夜に活動して昼間に眠るなど自然の昼夜とは異なった明暗サイクルで生活する機会も増えた。このようなライフスタイルの変化が生物時計 (Biological Clock) の機能不全の引き金となり、生体リズム障害を引き起こす。代表的な病気がいわゆる「概日リズム睡眠障害 (Circadian Rhythm Sleep Disorders)」である。

### 2 - 2 眠りの進化

生物の進化に伴って、眠りも体を休ませる「休息」から、脳を休ませる「睡眠」へと進化している。昆虫などの無脊椎動物は眠っているというより、体を動かさないでただ休息している状態は見受けられる。魚類は脳が小さく、脳波を測定できないので、定義上は眠っていると言えないが、ヒレを体にぴったりとつ

表1 動物の種による睡眠時間

10時間以上	:ライオン、オオカミ、ネズミ
6～9時間	:ヒト、チンパンジー、ブタ
2～5時間	:ウシ、ヒツジ、ソウ

肉食動物、安全な巣を作れる動物は長く眠る  
肉食動物の餌になる草食動物は短い

#### 生物リズム

夜行性哺乳類	: 23.5～24.0時間
昼行性哺乳類	: 24.0～24.5時間

全く光にあたらないと夜行性はどんどん早起きになり、昼行性は宵っぱりになっていく

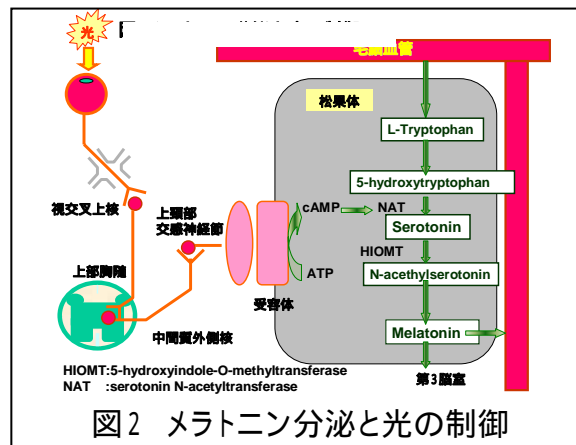
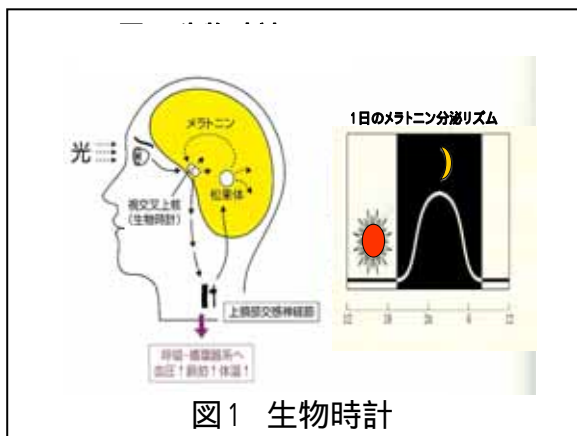
けてじっと動かずにいるなど特定の睡眠姿勢をとるものが多いことから、睡眠に近い状態と考えられる。爬虫類・両生類は脳波を測定できるが、活動期と休息期の脳波にほとんど変化がみられないことから、脳波のパターンによって睡眠を定義できないが、睡眠の原形の状態と考えられる。鳥類・哺乳類では脳の発達に伴い、脳波に明らかな変化がみられ、ノンレム睡眠とレム睡眠に分化し、真睡眠に分類される。鳥類はレム睡眠時に必ずしも急速眼球運動はみられず、レム睡眠時も目を閉じて眠らないこともある。多くの鳥はノンレム睡眠時に泳いだり、飛び続けたりといった単純な運動が可能である。

哺乳類で食物連鎖の最下位に位置するネズミは、身の安全を守るため昼間に眠り、夜間

に活動する、といった多くの動物とは逆転した生活をしている。1日の総睡眠時間は13時間にのぼるが、まとまった睡眠はとらず、小刻みに眠る。食物連鎖の上位に位置する百獣の王ライオンは1日14~16時間、無防備な姿勢でまとまった睡眠をとる。アフリカゾウはその巨体から天敵は人間くらいしかいないのに、1日3~4時間くらいしか眠らない。ゾウは草食動物であり、その巨体を維持するために多くの草を食べ続けないといけないからである。同様に草食性のウシも1日3時間くらいしか眠らず、うとうとした状態で反芻することができる(表1)。

これに対し、ヒトは今でこそ夜にも活動できるが、人間は本来、昼行性の動物である。夜には目も良く見えず、えさも取れず、収穫もできないので、その期間に体を休め、睡眠に充てていたという生物学的背景があるのであろう。

### 2 - 3 睡眠のメカニズム



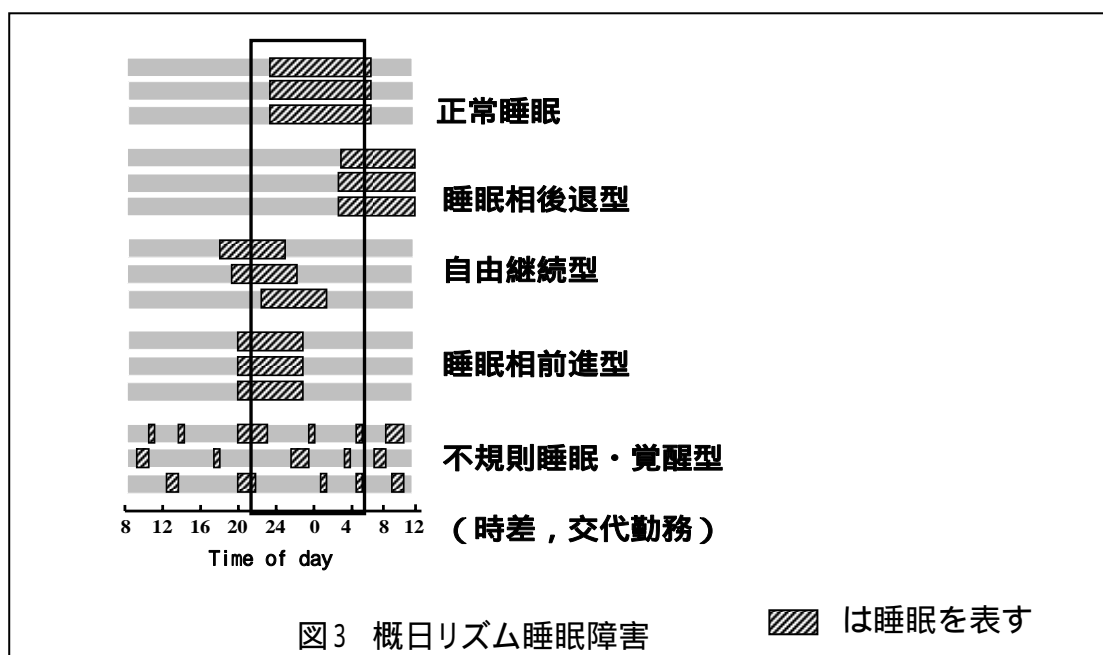
人の生体リズムは多くの動物と同じように生物時計によって駆動され、約25時間の周期(概日リズム)で活動と休息のリズム信号を出しているが、地球の自転により24時間周期で変化する外部環境とは約1時間のズレが生じる。生物時計はこのズレを修正し、概日リズムを24時間の環境変化に同調させる機能も持つ。通常、起床直後に太陽光が目から入ると、その光信号は視交叉上核(suprachiasmatic nucleus:SCN)、上頸神経節を經由して、松果体にたどり着く。すると、食事で摂取して血液中にあるトリプトファンというアミノ酸が分解されてセロトニンが産生され、メラトニンがつくられる。このとき、N-acetyltransferaseという酵素が活性化されてはじめてメラトニンが生合成されるのであるが、N-acetyltransferaseは光があると活性が抑えられ、この代謝が行われなくなっている。したがって、外界が暗くなったときに、N-acetyltransferaseが活性化されて、メラトニンができるのである(図1、図2)。

こうして生物時計によってリセットされた時刻から10~12時間は代謝が高められ、血

圧・体温も高めに保持され、覚醒して活動するのに適した状態になる。これが朝の光を浴びてから13時間くらい経過すると、松果体からメラトニンの分泌が始まり、手足の末端からの放熱も盛んになる。こうした放熱により深部体温が低下してくると、1~2時間のうちに自然な眠気が出現する。つまり、太陽光に対する生物時計のリセット機能により、朝起床して太陽光を最初に浴びた時刻に応じて夜に眠気が出現し、自然に眠くなる時刻が決定されるのである。朝の起床時に十分な太陽光を浴びなかったり、暗い部屋で昼過ぎまで眠っていると、こうした概日リズムのリセットが適切に行われず、その日の入眠時刻が遅くなる。一方、夕方から夜の時間帯に強い光を浴びると、昼の時間が延長することになり、休息への準備が遅れ、結果的に入眠時刻が遅れることになる。

## 2 - 4 概日リズム睡眠障害

概日リズム睡眠障害には、夜勤や時差の大きい地域への飛行などによる外因性の急性症候群（交代勤務と時差症候型）と、生物時計あるいはその同調機構の障害によって睡眠スケジュールを望ましい時間帯に合わせることが困難な内因性の慢性症候群（睡眠相後退型、事由継続型、睡眠相全身方、不規則睡眠覚醒肩）がある。



### (1) 時差型、交代勤務型 (Jet Lag Type、 Shift Work Type)

時差のある地域にジェット機で短時間に移動すると、到着後に睡眠・覚醒障害、頭痛、消化器の不調、めまいなど心身の不調が出現する。これが時差ぼけあるいは時差症候型と呼ばれる状態である。原因として、かつては機内の閉鎖的環境による心理的影響や、空気

の乾燥、長時間の座位、不規則な居眠りなどの影響が重視された。しかし、時差のない南北飛行ではこうした症状が起こらず、東向きと西向きでは症状の起こり方が異なることなどから、出発地の時刻に合っていた生物時計と到着地における睡眠・覚醒スケジュールがずれることにより起こることがわかってきた。

実際にジェット機で時差帯域を飛行し現地に到着すると、われわれは到着地の時刻に合わせて生活しようとする。しかし、生物時計が作り出す概日リズムは、容易には変化しないため、しばらくは飛行前の日本のリズムを刻み続ける。このため、到着地の夜には、概日リズムの機能によりまだ身体が活動に適した状態にあり、睡眠をとろうと試みてもぐっすり眠れない。一方、到着地の昼は、日本から持ち越した概日リズムにより、身体が休息状態にあるため、活動中に眠気や疲労感が生じやすい。たとえば、ニューヨークと日本のように地球の表裏の位置関係にある地域への移動である場合、到着地の生活リズムに適応するのに10日～2週間はかかると言われている。

交代勤務に関連した睡眠障害も同様の機序で生じると考えられている。

## (2) 睡眠相後退型 (Delayed Sleep Phase Type)

長い休暇で夜更かしをして遅くまで寝ている習慣がつくと、仕事を再開するとき朝なかなか目が覚めず、つらく感じる。これを我慢すると、通常は2～3日のうちに早くに寝つけるようになり、必要とされる時刻に起きられるようになるが、睡眠相後退型にはそれができない。患者は1)日中の行動や心理状態とかかわりなく朝方まで入眠できない、2)いったん入眠すると比較的安定した睡眠が得られ、遅い時刻まで起きられないが目覚めた際に不快感はない、3)長期間にわたり睡眠改善の努力をしてもうまくいかない、の3つの特徴がある。努力して無理に起床しても、午前中はぼんやりとした状態が続き、1～2日でもとの夜更かし・朝寝坊の生活に戻ってしまう。睡眠時間帯の遅れのために定刻に出勤・登校することが困難なため、社会生活に大きな支障を来す。

思春期から青年期に発症することが多く、夏休みなどの長い休暇中の昼夜逆転生活、受験勉強などが発症の誘因となる。臨床的にみても、睡眠相後退とともに、最低体温出現時刻やメラトニン分泌リズムが健常人に比べて遅れていることがわかっている。

他に睡眠時間帯が毎日およそ1時間ずつ遅れていく自由継続型、睡眠時間帯が通常より極端に早まり修正できず、20時ごろには起きていることが困難となる睡眠相前進型、高齢者に多く、睡眠と覚醒の出現が昼夜を問わず不規則になる不規則睡眠・覚醒型がある。不規則睡眠・覚醒型については後で詳述する。

## 2 - 5 概日リズム睡眠障害と光療法

先述した時差型の治療としては、高照度光を利用し、概日リズムが到着地の時刻に同調するのを促進させる方法がある。ヨーロッパへの西向き飛行後に速やかに生物時計を到着地時刻に合わせるには、到着地時刻での7時から15時の間（日本時刻の15時から23時）は、できるかぎり太陽光にあたるよう心がけて生物時計を遅らせるようにし、18時（日本時刻の2時）以降は、太陽光を避けることで概日リズムが早まるのを防ぐ。こうして概日リズムを遅らせるようにし、生物時計が持ち越している出発地時刻を速やかに到着地時刻に同調させる。アメリカへの東向き飛行後には、到着地時刻の7時から13時（日本時刻の24時から6時）までは、サングラスなどで太陽光を避け概日リズムが遅れるのを防ぎ、到着地の13時（日本時刻の早朝）以降はできるかぎり太陽光にあたり、概日リズムを早めるようにする。スポーツ選手が最高のコンディションで海外の大会に臨めるよう、スポーツ医学でもこれらのノウハウが取り入れられてきている。

睡眠相後退型の治療法としても、光療法が有効である。

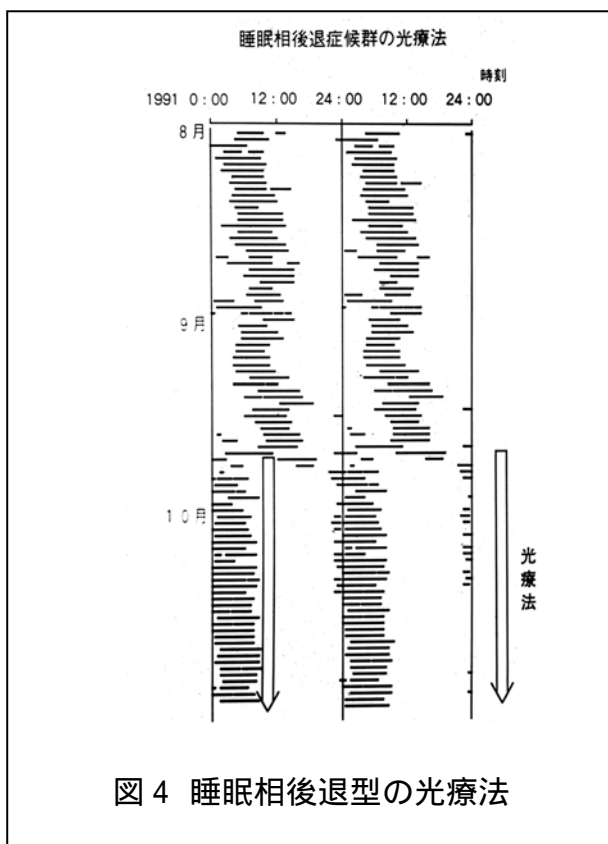


図4 睡眠相後退型の光療法

### 【症例1】50歳男性

中学時代より夜更かしがちな朝起きるのが困難になった。高校、大学と通じ遅刻も多かった。卒業後、企業に就職したが26歳頃より夜の入眠時刻が極端に遅れ、努力しても戻せなくなった。午前4～5時まで眠れず、午後1～3時にならないと起床できないようになったため、35歳で辞職し学習塾を始め、午後4～9時まで中学生の学習指導を行っていた。49歳で治療を希望して来院した。睡眠薬、ビタミンB<sub>12</sub>の投与では、ともに効果はなかったため、高照度光療法（照度3,000ルクスの光療法器を9～11時頃の2時間照射）を開始したところ、夜1時に入眠し、朝8時に覚醒できるようになった（図4）。

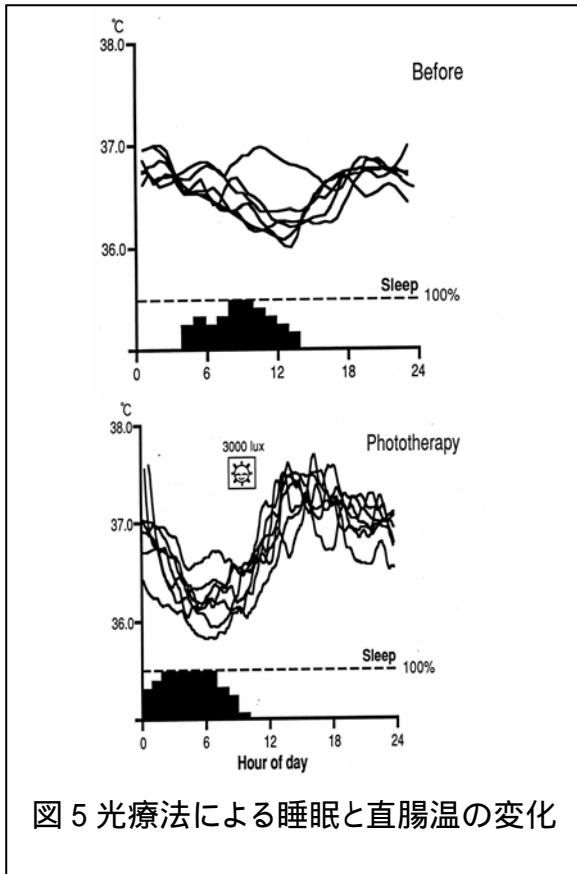


図 5 光療法による睡眠と直腸温の変化



図 6 携帯タイプの高照度光療法器

この男性の光療法前後の睡眠と直腸温の変化を示したのが図 5 である。光療法前は昼の 12 時頃に最低体温が現れているのに対し、光療法後は朝の 6 時頃に変化してきているのがわかる。また、光療法前には体温の振幅が 1 度程度であったのが、1.5~1.8 とかなり大きくなっている

のがわかる。患者さん自身も「もやもやして、ぼんやりしていたのが、すごく体調が良くなった」と感想を述べている。直腸温だけでなく、メラトニンリズムにも変化が現れ、3,000 ルクスの光を 2 日間照射するだけで、メラトニンリズムが前進した。したがって、この症例からもわかるように、光により睡眠相を含む生体リズムを変化させることが可能である。生体リズムの変化は、光を浴びる時間帯によっても異なり、夜に強い光を浴びると睡眠相は後退し、朝に光を浴びると睡眠相は前進する。

## 2 - 6 不規則睡眠・覚醒型(Irregular Sleep-Wake Type)

高齢者は、加齢により生体リズムに障害を来す。主な原因として、同調因子の変化があげられる。多くの高齢者は社会の第一線からは引退した状態であるため、外出の必要性が減り、光を浴びる機会も少なくなる(光同調因子の減弱)。対人交流も限られるので、日中の活動性が低下することで運動量も減少し、社会同調因子の低下が著しく、メリハリのない 1 日を過ごすことになる。さらに白内障や網膜・視神経も衰えてくるため、視覚機能が低下することも生体リズム障害の一因になると考えられる。視覚だけでなく、多くの感覚機能が低下していくために、同調因子が入ってきてもうまく受け取れないことも考えられる。



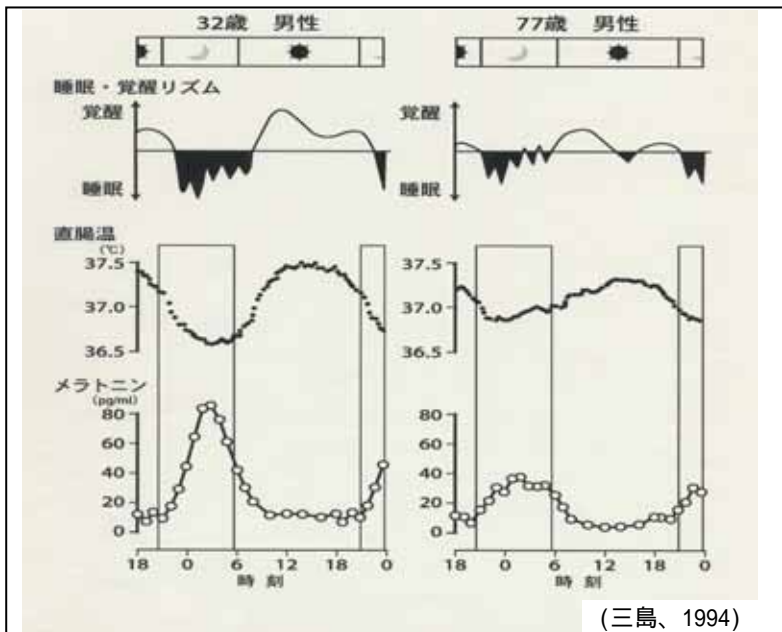


図7 一般男性と高齢者の生体リズムの比較

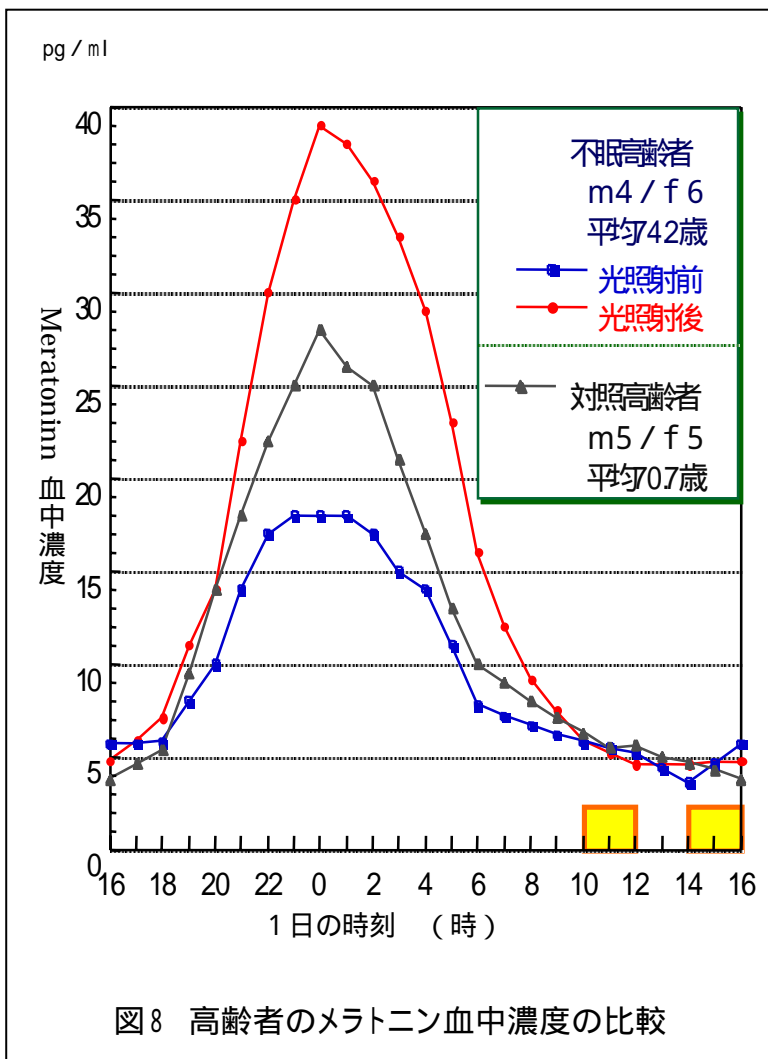
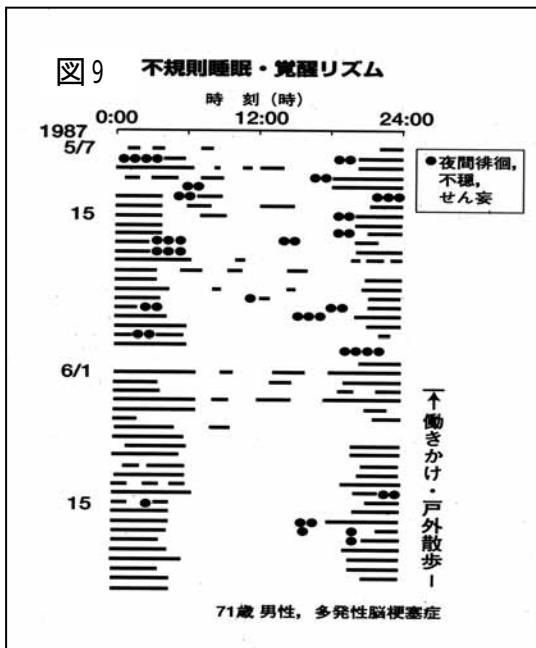


図8 高齢者のメラトニン血中濃度の比較

図8は健康な高齢者、不眠の高齢者、光照射を行った後の高齢者のメラトニン血中濃度を比べた図である。不眠で悩む高齢者が一番低いが、光療法を行った後は、健康な高齢者よりも高くなった。また、別のデータで、健康な高齢者と認知症の高齢者のメラトニンの血中濃度を調べた研究結果（Mishima,1999）があり、これによると図8と同様、健康な高齢者はメラトニンのピークが午前0時に来るが、認知症の高齢者ではメラトニンの分泌リズムに振幅の幅があまりなく、どこがピークなのか定かではない。これは、メラトニンの分泌機能の低下というよりも受光量が減少していることがメラトニンの分泌低下の原因となり、高齢者の不眠を引き起こしている可能性を示唆するものである。したがって、高齢者の不眠対策としては、いきなり睡眠薬を投与するのではなく、生活習慣を見直し、光を浴びることから始めるのが望ましいといえる。

図9は多発脳梗塞性認知症の患者さんの睡眠図で、睡眠と覚醒が昼夜を問わず現れ、不規則睡眠・覚醒型を示している。



### 【症例2】71歳男性

50歳頃より高血圧のため治療を受けていた。65歳頃より物忘れがひどくなり、また夜間に不眠がみられるようになった。夜間不眠時に外出し、睡眠中の近所の人々を起こしたり、ゴミ箱に放火するような行為が目立つようになり、70歳時に精神科の老人病棟に入院した。入院後にも昼間に眠っていたり、夜間に起きて病棟内を大声を出して歩き回ったり、部屋の中で放尿するような行為が目立った。睡眠・覚醒リズムは非常に不規則であった。この患者さん

に対し、看護スタッフが一緒に新聞を読んだり、戸外に散歩に連れ出すなど積極的に働きかけて、昼間に寝かさないようにケアを行うと、夜にしっかりと睡眠をとり、昼間には機嫌よく覚醒しているという睡眠・覚醒リズムが確立した。この症例からも生体リズムの同調因子である社会的な接触、受光量を増加させることで、健康的な睡眠・覚醒リズムを維持できるようになることがわかる。

## 2 - 7 気分障害

気分障害の中でも、季節性感情障害 (Seasonal Affective Disorder) は生体リズムの異常に関連した疾患で、欧米ではうつ病患者の10~30%が季節性をもつとの報告がある。日本では53の大学付属病院の精神科外来を受診した患者さんを調査した結果によると、うつ病患者の1~3%が季節性を持ち、東北や北海道といった緯度の高い地域に多いことが報告されている。これは、緯度の高い地域では天候が良くない日が続くため、日長時間、日照時間が短くなることが大きな原因と考えられる。白夜が存在する北欧では、この傾向はさらに顕著である。

この疾患は、10月頃より調子が悪くなり、気分の落ち込み、焦燥感、意欲減退、過眠、食欲増進、体重増加、炭水化物や甘いものがほしくなるなどを主訴とし、春先には症状が改善される特徴がある。

### 【症例3】24歳女性、季節性うつ病、睡眠相後退

秋田県で生まれ育つ。19歳頃より秋になると、特別な誘因もなく気分が滅入るようにな

った。秋、冬期の気分が滅入る時期には睡眠が長くなる傾向がみられ、朝なかなか覚醒できず、起床も昼近くになることが多く、会社を休むこともあった。何もやる気がせず、出勤してもぼんやりとして仕事をこなす速度が遅くなり、上司に注意されることもあった。23歳のころ、近医を受診し、抗うつ薬を処方されたが、効果はなかった。3月になるとうつ状態は自然に改善し、朝も早く目覚めるようになった。このような冬季の気分の低下と睡眠時間が長くなる傾向は毎年繰り返されるようになった。また、5～8月にはかなり気分が良く、睡眠時間も短い傾向がみられた。

24歳の頃、11月中旬、感情喪失感、焦燥感、離人感、脱力、疲労感、意欲減退などを主訴として、当院外来を受診した。昨年までの症状がさらに重症となり、会社を1週間ほど休んでいる状況であった。過食症状はみられなかった。入床時刻は23時ごろであるが、起床はほとんど正午近くになっていた。初診時でのハミルトンうつ病評価点は18点であった。1週間後より光療法を行ったところ、治療開始後3日目ごろより気分と意欲に明らかな改善がみられた。1週間後には起床時刻は7時となり、出勤も億劫ではなくなり、2週間後のハミルトン評価点は7点にまで低下していた。

このように季節性感情障害に対しても、光療法が有効であるという報告は多い。

## 2 - 8 おわりに

先述したように、高照度光には、1)朝の光は睡眠・覚醒リズムを前進させる働きがあり、ヒト本来が持っている約25時間の概日リズムを、朝、太陽光を浴びることで24時間にリセットすることができる、2)夕方の光は睡眠・覚醒リズムを後退させる働きがあり、夜間強い照明を浴びて、勉強や仕事をしていると睡眠相後退型の睡眠障害に陥る危険性が高まる、3)昼間に強い光を浴びると、睡眠・覚醒リズムと体温リズムの振幅を大きくし、メリハリのある生活ができるようになる、4)光は季節性感情障害を改善する、という作用があることがわかっている。睡眠障害やうつ病の治療に、他の治療法と高照度光を組み合わせることで、効果が高まることが大いに期待される。

## 引用・参考文献

1. Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, et al: Chronotherapy: Resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. *Sleep* 4, 1-21, 1981.
2. Uchiyama M, Mayer G, Meier-Ewert K: Effect of Vitamin B12 on circadian body temperature. *Jpn. J. Pshchiat. Neurol.* 48, 504-505, 1994.
3. 大川匡子：睡眠覚醒リズム障害のメラトニン療法．*神経研究の進歩* 45(5)、826-839、2001．
4. 井深信男：生物時計の仕組みと働き．高橋三郎、高橋清久、本間研一（編）：臨床時間生物学、朝倉書店、東京、1-18,1992．
5. 金圭子、内山真、大川匡子：不眠治療法のトピック - メラトニン、ビタミンB<sub>12</sub>と高照度光療法 - ．*精神科治療学* 14(4)、411-420,1999．
6. Czeisler CA, Allen JS, Strogatz SH, et al : Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of the sleep-wake cycle. *Science* 233: 667-71, 1986.
7. Honma K, Honma S, Wada T: Phase-dependent shift of free-running human circadian rhythms in response to a single bright light pulse. *Experientia* 43: 1205-7. 1987.
8. 高橋敏治、佐々木三男：生体リズムと時差ぼけ：川崎晃一（編）：生体リズムと健康、健康科学シリーズ 10、学会センター関西学会出版センター、大阪、129-48, 1999.
9. 高橋敏治、佐々木三男：時差ぼけ症状を克服する：堀忠雄（編）：眠りたいけれど眠れない．昭和堂、京都、133-61, 2001．
10. 大川匡子、内山真：睡眠覚醒リズム障害．*脳と神経* 55(1)、35-43,2003．
11. 内山真、尾崎茂、白川修一郎、概日リズム睡眠障害．*神経精神薬理* 18(2)、79-87, 1996.
12. 大川匡子：リズム障害と睡眠異常．*Medical Science Digest* 32(2)、21-25、2006.
13. Okawa M, Mishima K, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H: Sleep disorder in elderly patients with dementia and trials of new treatments-enforcement of social interaction and bright light therapy. *Sleep-Wakefulness*, 128-132, 1993.
14. Okawa M, Uchiyama M, Shirakawa S, Takahashi K, Mishima K, Hishikawa Y: Favourable effects of combined treatment with vitamin B12 and bright light for sleep-wake rhythm disorders. *Sleep-Wakefulness*, 71-77, 1993.
15. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K: Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with demenria. *Acta Psychiatr Scand* 89, 1-7, 1994.
16. 大川匡子、三島和夫：痴呆老年者の睡眠・覚醒リズム障害と時間生物学的治療．*神経治療学* 15、127-135, 1998.
17. Mishima K, Tozawa T, Satoh K, Matsumoto Y, Hishikawa Y, Okawa M: Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biol Psychiatry* 45, 417-421, 1999.
18. Mishima K, Okawa M, Hozumi S, Hishikawa Y: Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* 17(3), 419-432, 2000.
19. 大川匡子：高齢者の各種疾患と生体リズム 2)睡眠障害．*老年医学* 38, 365-370, 2000.
20. 大川匡子：高齢者の睡眠障害とその治療．*精神神経学雑誌* 103(11)、948-956, 2001.
21. Mishima K, Okawa M, Shimizu T, Hishikawa Y: Diminished melatonin secretion in the elderly caused by insufficient environmental illumination. *J Clin Endocrinol Metab* 86(1), 129-134, 2001.
22. 田中和秀、市村麻衣、森信繁、大川匡子：痴呆高齢者の睡眠障害とその治療．*Geriat. Med.* 41(4)、471-475, 2003.
23. 藤村俊雅、大川匡子：高照度光療法．*精神医学* 35 増刊号、551~558、2006.

#### 3 - 1 生体医用光学

生体医用工学の一分野として生体医用光学があり、生体内の光伝播現象の解明とその応用としての医用光学が研究開発されている。医用光学は、大きく光を用いた治療と生体診断に分けられる。本報告では光を用いた非侵襲生体診断について現状と将来について記述する。

まず、光が生体内を伝播する現象の物理を簡単に説明し、生体における光学的窓と呼ばれる近赤外光を用いた非侵襲生体診断に関する各種の技術について述べ、最後に今後の動向を記す。

#### 3 - 2 生体組織の光学的窓

光は波動性（光の干渉や偏光などの性質）を持ち、その伝播に伴いエネルギーが輸送される。光が生体組織中を伝播する際には、光は生体組織により強く散乱される。生体組織に照射した光がはじめに持っている波動性は、散乱を繰り返すごとに急速に失われ、生体組織内を数 mm も進めば光の波動性はほとんど無視することができる。その結果、生体内の光伝播に伴って単にエネルギーが輸送されていると考えることができる。そのような状況では、生体組織と光の相互作用は図 1 にように光の散乱と吸収によって記述することができる。従って、生体内の光伝播現象の理解には、生体組織の散乱と吸収に関する光学特性値の波長依存性、つまり、スペクトルが重要な要素となる。

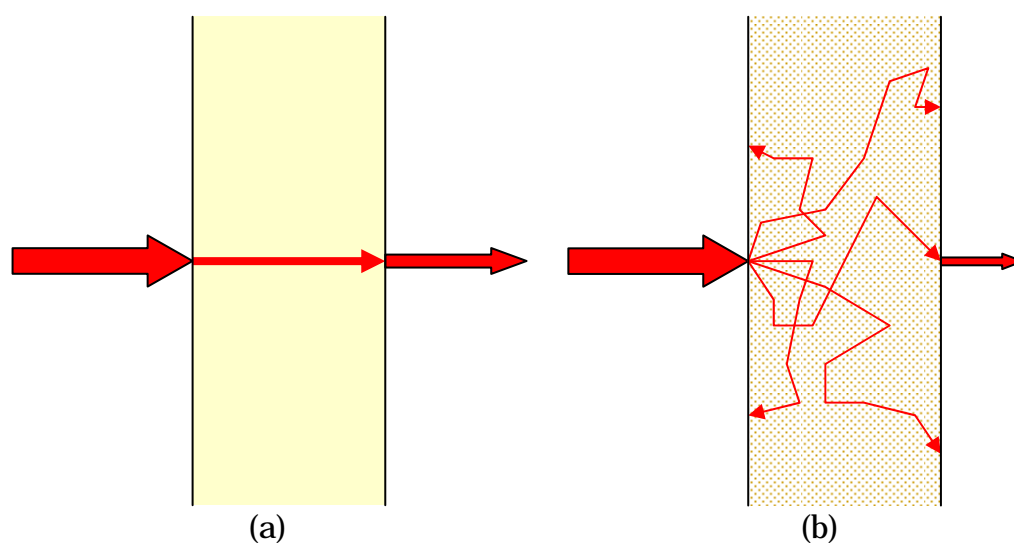


図1 生体組織による光の(a)吸収と(b)散乱

波長200  $\mu\text{m}$ から10  $\mu\text{m}$ までの光に対して、生体内に存在する主な光吸収物質は、水と血液中に存在する酸素輸送媒体のヘモグロビンであり、それらの吸収スペクトルは図2のように波長に強く依存する<sup>(1)</sup>。ヘモグロビンは700  $\mu\text{m}$ よりも波長が短い可視光に対して強い吸収を持ち、水は2  $\mu\text{m}$ よりも波長が長い中赤外光および遠赤外光に対して強い吸収を持つ。波長がおよそ700  $\mu\text{m}$ から2  $\mu\text{m}$ までの近赤外光に対してはヘモグロビンと水の吸収が弱いために近赤外光は生体組織に深く浸透する。このため、光を用いた生体診断には近赤外光が用いられることが多く、この波長域は生体の光学的窓とも呼ばれる。各種レーザー光の生体組織への浸透深さはおよそ図3のようになる。

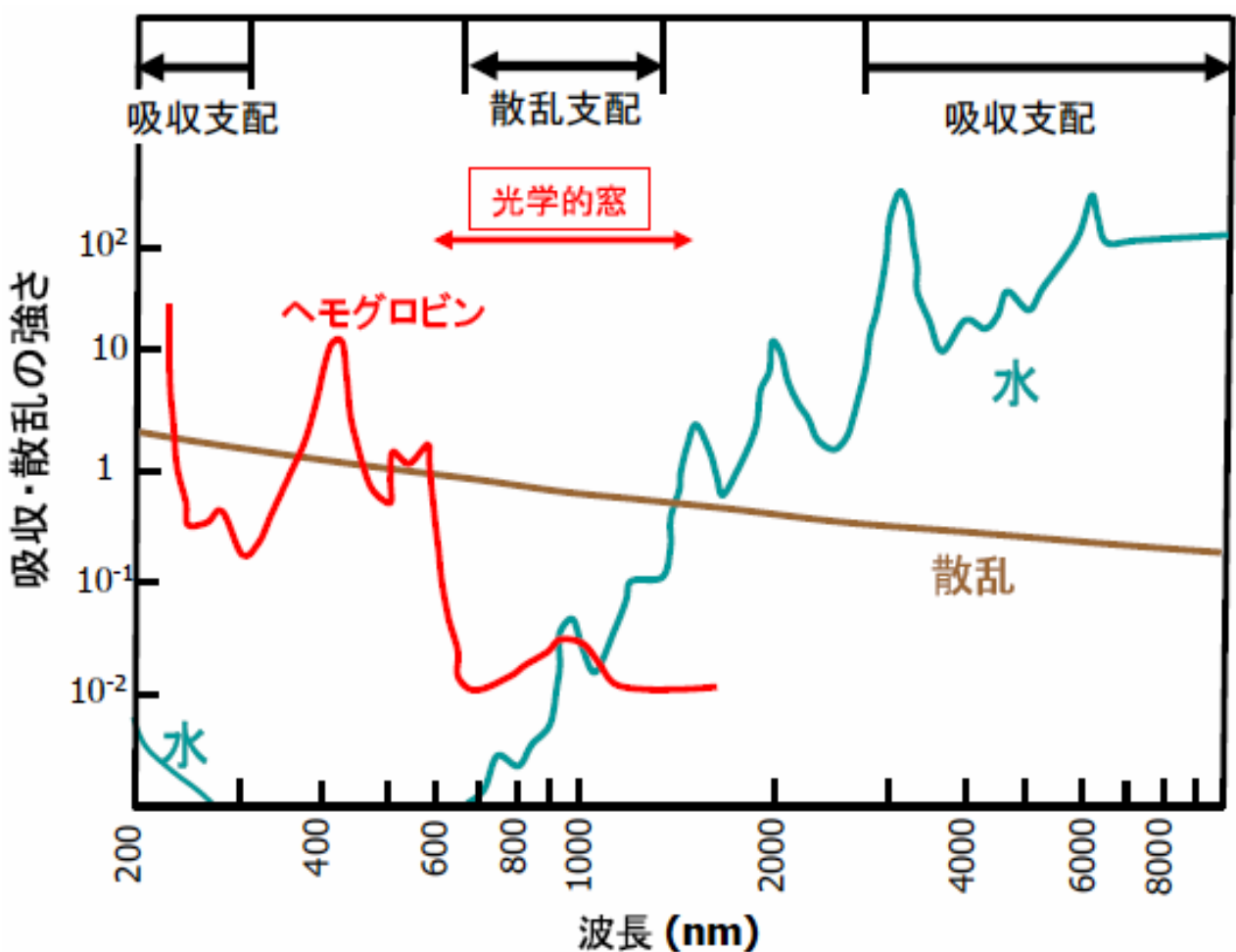


図2 生体組織による光吸収・散乱の波長特性

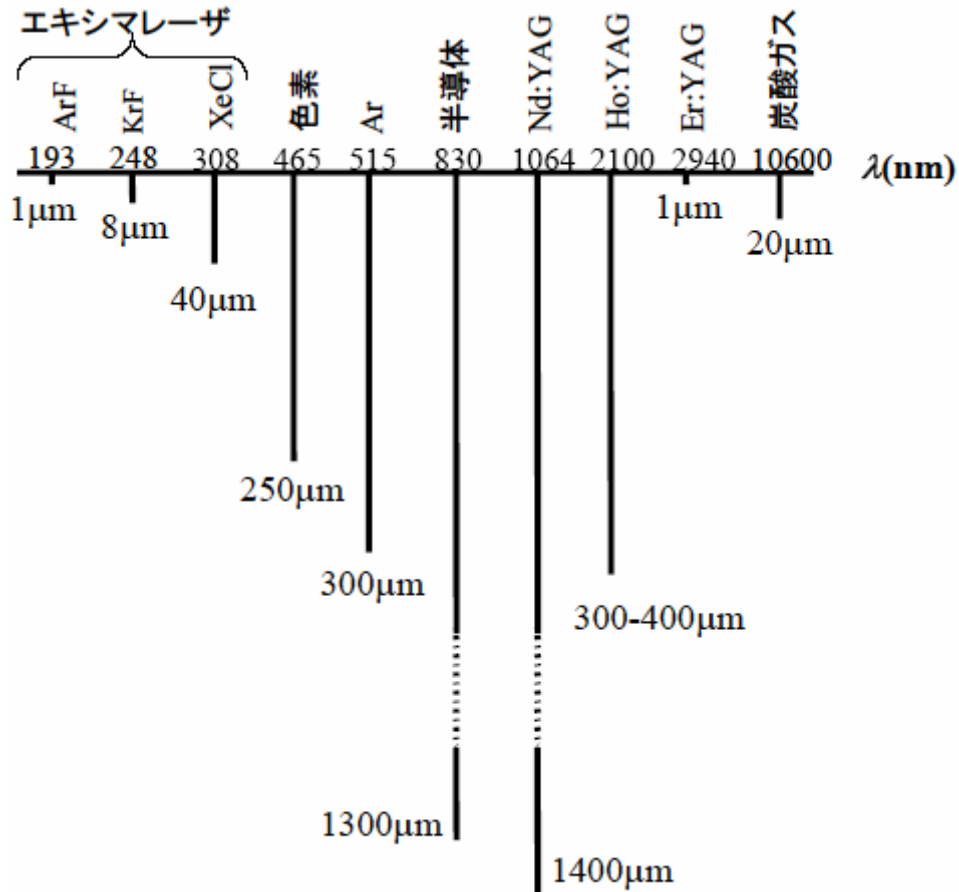


図3 各種レーザー光の生体組織への浸透深さ

一方、生体組織が光を散乱する強さは図2に示されるように波長が長くなるにつれて徐々に弱くなる。ヘモグロビンと水の吸収が強い波長では散乱よりも吸収が強い場合が多いが、近赤外光では吸収よりも散乱がずっと強い。散乱する媒体内の光伝播挙動は複雑なため、これまで定量的な扱いが難しかった。しかし、1990年代になり、散乱媒体中の光伝播挙動の理解が進み、計算機によるシミュレーションが可能となると共に、生体診断に近赤外光を用いる研究が行われ、かつ、新しい技術が開発されるようになった。

近赤外光を用いた生体診断として最も広く利用されている手法は血液あるいは生体組織中血液の酸素化度測定である。これは、図4に示されるヘモグロビンの酸素化および脱酸素化に伴う吸収スペクトルの変化、言い換えれば色の変化を検出し、ヘモグロビンの酸素飽和度および血液量の変化を測定する技術である。しかし、前述したように近赤外光に対する生体組織の散乱は吸収よりも10倍以上強いため、散乱によって歪められた光信号から微小な吸収の情報を引き出さねばならないため、各種の工夫が必要となる。

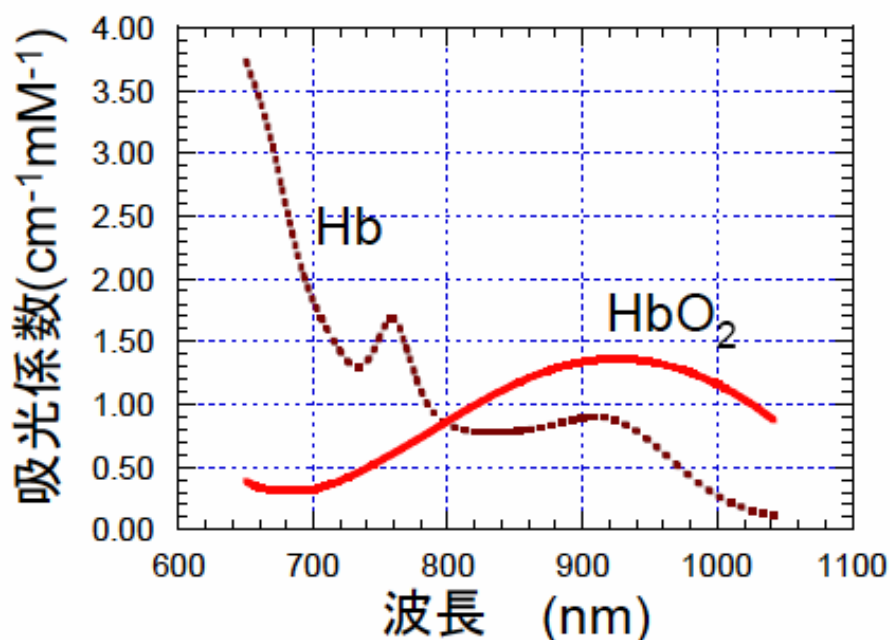


図4 酸素化ヘモグロビン(Hb)と脱酸素化ヘモグロビン(HbO<sub>2</sub>)の吸収スペクトル

近赤外光を用いる代表的な生体診断技術は次の7種類が挙げられる。

- ・パルスオキシメータ
- ・OCT (Optical Coherence Tomography : 光干渉断層画像)
- ・酸素モニター
- ・光マッピング(Optical Mapping、 or Optical Topography)
- ・拡散光トモグラフィー(DOT: Diffuse Optical Tomography)
- ・小動物の蛍光および生物発光イメージング
- ・非侵襲血糖値測定

これらの診断技術について以下に記述する。



### 3 - 3 パルスオキシメータ

パルスオキシメータは、動脈血の酸素飽和度と脈拍を極めて簡便に測定する装置である。1974年に青柳卓雄氏により開発されたパルスオキシメータの原理<sup>(2)</sup>は図5に示されている。指や耳たぶなど、10 mm程度の厚さの組織に近赤外光を照射し、組織内を散乱透過した光を検出すると、光の減衰（吸光度  $A = -\log(I/I_0)$ ； $I_0$ 、 $I$ は入射光および検出光強度）は脈拍に応じて変動する。減衰の変動成分は、組織内の動脈が心拍に伴って拡張と収縮を繰り返すために生じる。従って、変動成分は動脈血の情報を与える。入射光として近赤外光の2波長を用いると、図2のグラフから動脈血の酸素飽和度を知ることができる。パルスオキシメータは世界中で非常に広範に使用されており、日本発の誇るべき技術である。

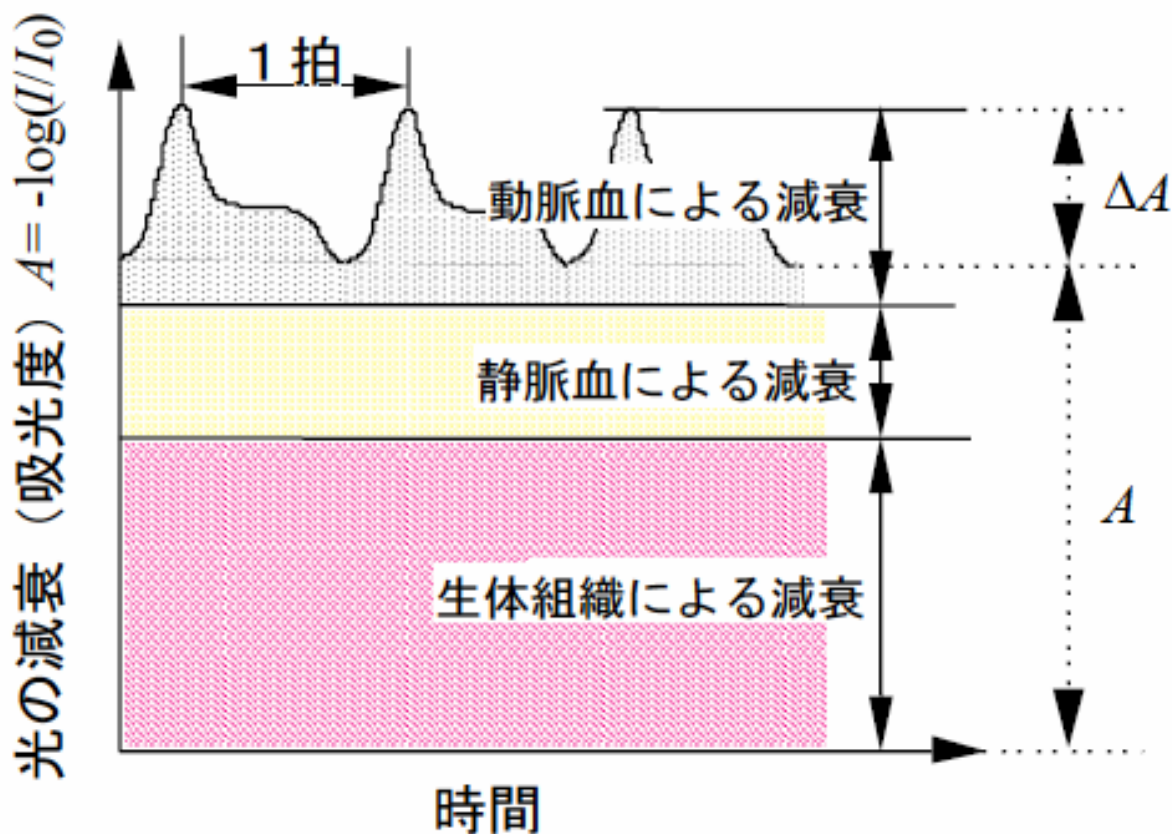


図5 パルスオキシメータの原理図

### 3 - 4 OCT (Optical Coherence Tomography : 光干渉断層画像)

この技術は、上記6種の技術のうち光の波動性を利用する唯一の技術であり、1990年代初頭に日本と米国でほとんど同時に開発された<sup>(3, 4, 5)</sup>。原理図は図6に示されている。1300 nm程度の低干渉性の光が発光ダイオードより出され、光ファイバーに導かれる。光は干渉計で2分岐され、一方の測定光は観察対象である生体組織へ、一方は参照光としてミラー

に導かれる。測定光は生体に照射されるとその一部が後方に散乱されて再び光ファイバーに入る。参照光もミラーで反射されて光ファイバーに戻る。戻ってきた測定光と参照光は再び干渉計に入り、両者の光路長差が半波長の整数倍かそうでないかによって干渉計を通った光が強まったり弱まったりする。従って、参照光ミラーを光軸に沿って波長オーダーの長さで精密に移動させることにより、生体組織から後方散乱によって戻ってきた光強度の深さ方向分布を知ることができる。測定光を組織の表面に沿って移動させながら参照光ミラーを光軸に沿って移動させれば、組織から後方散乱により戻って来た光強度の2次元分布いわゆる断層画像を得ることができる。組織により後方散乱された後の光が干渉性を維持していなければならぬため散乱回数が少ない浅い部分のみが対象となる。実際には、深さ1 mm程度が限界である。

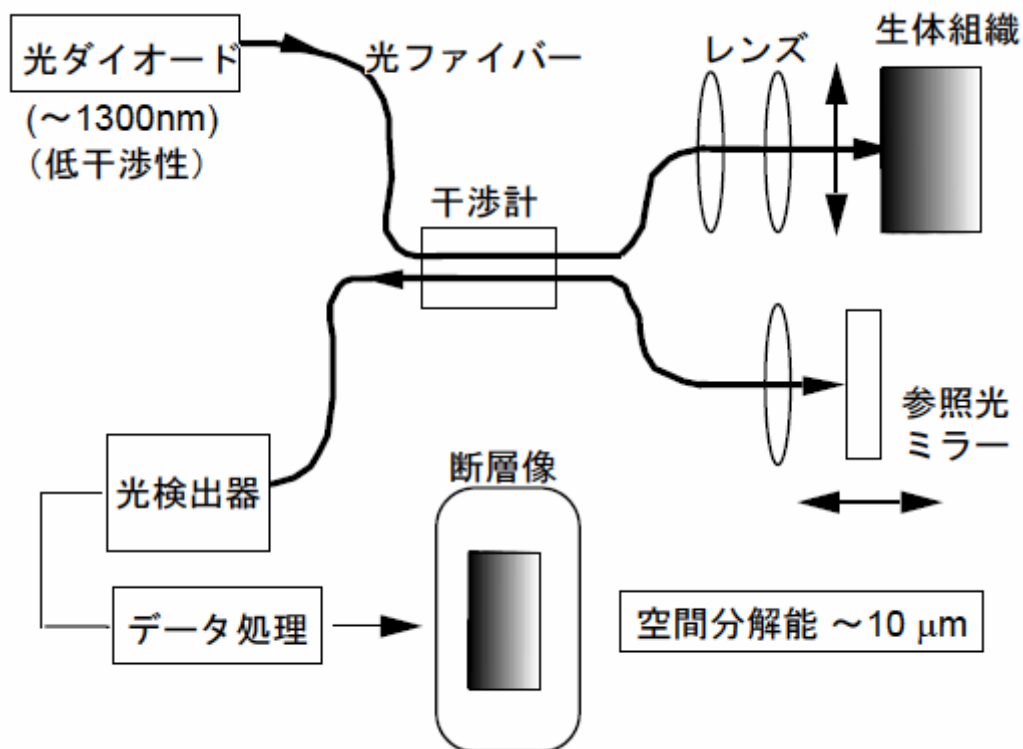


図6 OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層画像)の原理図

このようにして得られた網膜の断層画像の例が図7であり、網膜を構成する複数の薄い層が明瞭に分離して観察されている。空間分解能は数 $\mu\text{m}$ 程度である。図7では、網膜の中心部に存在する視力の最も良い場所である黄斑部に孔が開く病気によって生じた病変部（黄斑円孔）の断層像を描き出した画像である。網膜の厚さは200~300 $\mu\text{m}$ であるが、黄斑部は窪んでおり、50 $\mu\text{m}$ 程度の厚さである。病変部以外にも、網膜を形成する多くの層が見

分けられ、網膜の外側にある脈絡膜や、網膜と脈絡膜の境界にある網膜色素上皮が明瞭に観察されている。以前は、このような断層画像は摘出した眼球組織から網膜部分を切り出して染色して顕微鏡で観察するしかなかったが、*in vivo*（生きた状態）で観察可能となったことは画期的であり、現在では眼科領域で広く使われている。この技術は近年、高速化、高空間分解能化などを目指した数多くの研究開発が行われると共に、内視鏡への応用など各種医療分野への展開が期待されている。

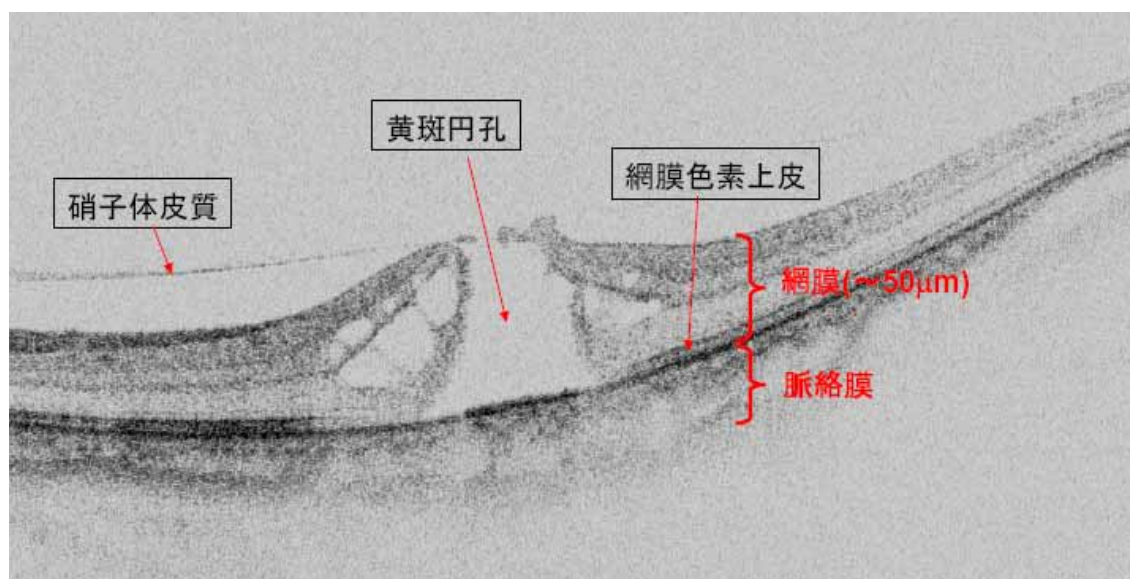


図7 網膜の黄斑部に発生した黄斑円孔の OCT 画像(筑波大学 谷田貝研究室 提供)

### 3 - 5 酸素モニター

酸素モニターは、パルスオキシメータとは異なり、動脈血ではなく、生体組織の平均的な酸素化度と血液量の変化を示す。2ないし3波長の近赤外光を皮膚に照射し、生体組織内で散乱反射して皮膚表面に戻ってきた光を検出し、ヘモグロビンによる吸収と組織による散乱を考慮した計算式を用いて、酸素化ヘモグロビン(HbO<sub>2</sub>)と脱酸素化ヘモグロビン(Hb)の濃度変化と、その合計であるヘモグロビン総量(血液量に比例)の変化を求めることができる。しかし、これらの絶対値を求めるには、光が進んできた平均の行路長(平均光路長)を必要とするが、それを測定することは困難であるため、得られた数値は測定開始時からの相対的な変化量である。従って、特定の被験者の特定部位における時間的な変化を知ることはできるが、別な被験者や同じ被験者でも異なる部位における測定結果を比較して論じることは適当ではない。

それにもかかわらず、この測定法は組織の酸素化度や血液量の変動を簡便に計測できる

ため、各種の情報を得ることができる<sup>(6)</sup>。例えば、被験者の前頭部に酸素モニターを装着し、記憶を必要とする課題を与えると、図8のように脳の前頭前野の活動をモニターすることができる。図8は、いわゆるworking memory task (一時記憶保存タスク)として、男子大学院生にn-back taskを課したときの結果である。n-back taskには各種の方式があるが、図8の場合は、画面に1から4までの数字のどれか一つが1.8秒ごとに合計40個現れ、1 back taskは一つ前に見た数字を、2 back taskは二つ前に見た数字を答えるタスクである。そのような課題を遂行している間に計測された脱酸素化ヘモグロビン濃度変化、 $\Delta[\text{Hb}\beta]$ 、酸素化ヘモグロビン濃度変化、 $\Delta[\text{HbO}_2]$ 、および総ヘモグロビン濃度変化、 $\Delta[\text{total-Hb}]$ の時間経過を表している。1 back task時には脳の活性化が認められず、2 back task時にはプローブが装着された背外側前頭前野で血液状態が変化し、脳が活性化した様子を知ることができた。しかし、これはある特定の被験者の結果であり、これが一般的であるとはかならずしも言えない。特に、この酸素モニターは1対の照射・検出プローブを用いており、前頭部の特定の領域のみの結果である。また、検出された近赤外光が脳のどの深さまで到達したかを知ることは困難であるが、光伝播シミュレーションなどの結果から皮膚表面からおよそ20 mmの深さまでは到達していると考えられている。

酸素モニターでは平均光路長を計測できないことが課題であると述べたが、平均光路長を測定するために時間分解計測法を採用した機器も開発されている。

近赤外光を用いた酸素モニターは、上記のような脳の高次機能の計測のみでなく、各種の刺激に対する脳活動の反応や、運動による筋肉組織中の血液状態の変動計測にも用いることができるため、臨床応用が広がっている。

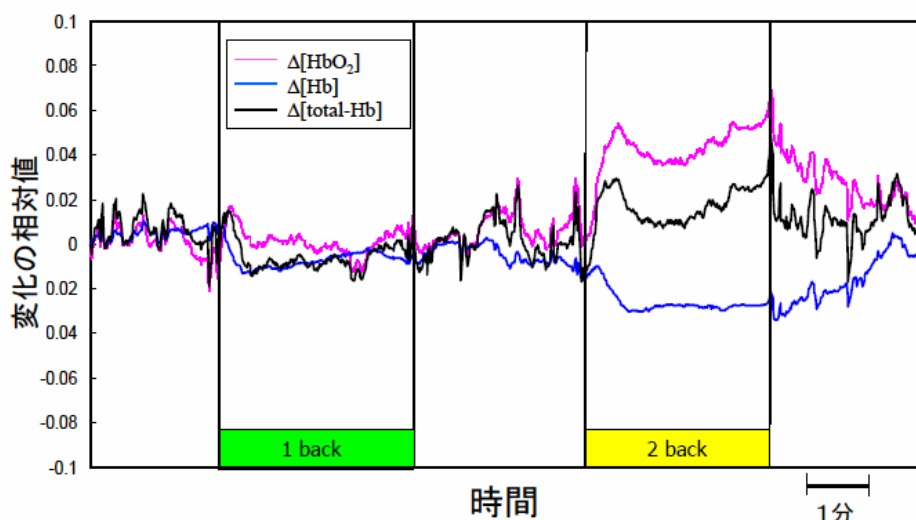


図8 酸素モニターによる前頭前野における working memory task(一時記憶保存タスク)遂行時の血液状態変動の計測結果(東京都精神医学総合研究所 星 詳子氏 提供)

### 3 - 6 光マッピング(Optical Mapping、 or Optical Topography)

光マッピング(あるいは光トポグラフィー)は、図9に示すように複数の酸素モニターを同時に用いることにより、血液状態の変化を生体表面に沿って2次元画像として描き出す技術<sup>(7)</sup>である。特に、ヒト頭部に多くのプローブを装着し、各種の刺激に対して脳がどのように活動するかを画像として見ることができるため、高次脳機能の研究や医学的応用が急速に広がっている。脳の高次機能を調べる装置として、fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging : 機能的磁気共鳴イメージング) やPET (Positron Emission Tomography : 陽電子放出トモグラフィー) 、MEG (Magnetoencephalography : 脳磁図) 、脳波イメージングがあるが、前3者は、脳の深部における活動も調べることが可能であるが、大きな装置を用い、被験者の動きを拘束した状態で計測する必要があり、被験者の自由な姿勢や運動は不可能である。脳波イメージングは、簡便ではあるが、電気的な雑音に弱く、信号の起源も明確でないため得られた画像の信頼性が低い。

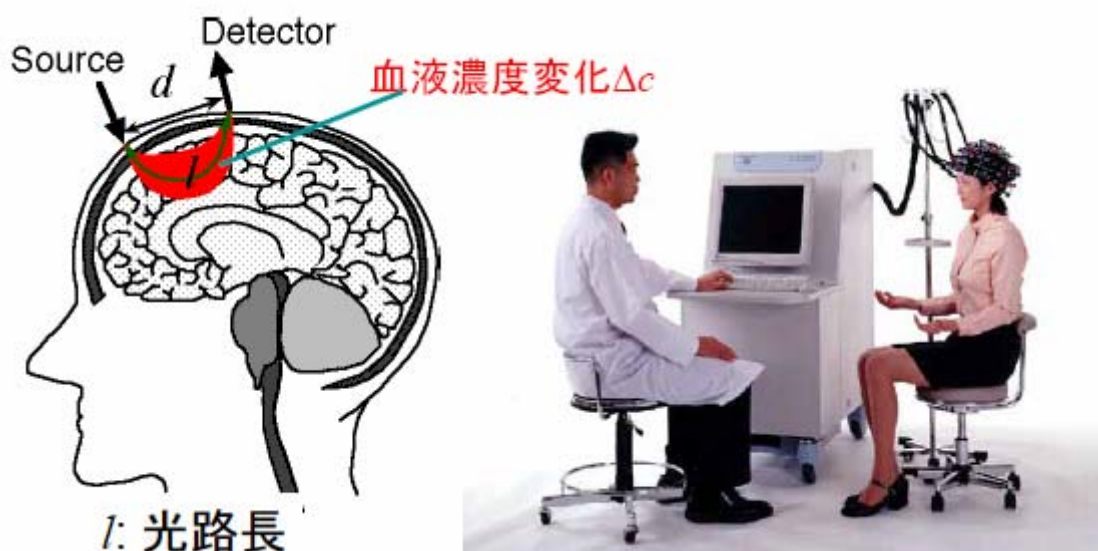


図9 光マッピング(光トポグラフィー)の原理図と実験風景(日立製作所 提供)

光マッピングは、酸素モニターと同様に、脳の表層部の情報しか得られないが、装置が簡便であること、被験者が比較的自由的な姿勢や動きが可能なことから、他の装置では行うことができない状況での脳活動を画像化することができるという利点を有する。そのため、現在、高次脳機能の研究のみでなく、リハビリの効果の確認や、各種刺激に対する脳活動の反応の研究、機械を脳における思考で動かす装置のインターフェイス (Brain Machine Interface) など、非常に幅広い分野で応用されつつある。

光ファイバープローブは、30 mm 間隔でほぼ正方形の領域に4個の入射用プローブと4

個の検出用プローブが交互に配置されており、800 nm 前後の 2 波長を用いて計測を行う。検出された光のデータを 30 mm 離れた入射点と検出点の midpoint (合計 24 点) に置き、24 個のデータを単純につなぐという簡単なアルゴリズムで次元画像が得られる。1 枚の画像を得るのに必要な計測時間は 0.1 s 程度であるため、時間応答が速く、脳活動の変化をリアルタイムで追うことができる。図 10 は、被験者に右手を運動させたときに、左の運動野が活動したことを示す光マッピングの画像を被験者の外形と脳の MRI 画像に重ね合わせて表示したものである。

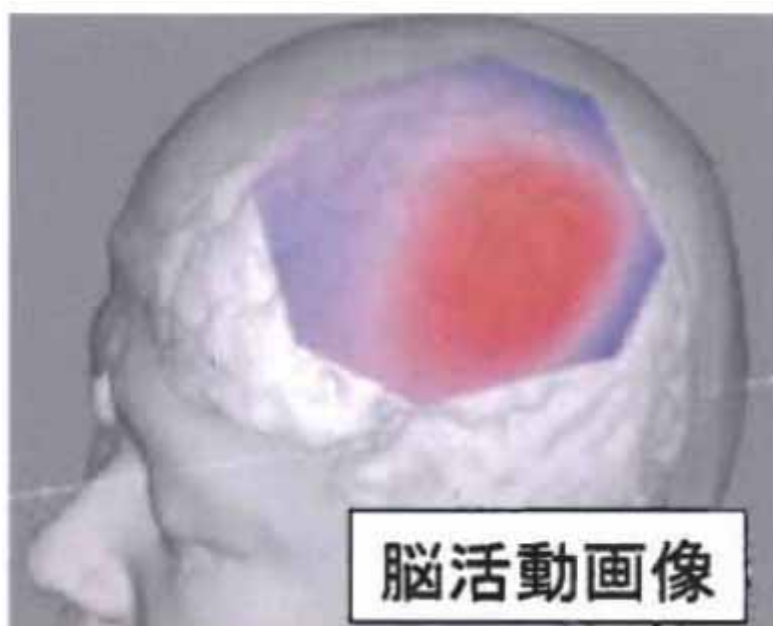


図 10 光マッピング(光トポグラフィー)による運動野の脳活動画像の例(日立製作所 提供)

光マッピング画像の空間分解能は低く、良くても 10 mm 程度であると考えられる。酸素モニターと同様な短所を持ち、脳の深部の情報は得ることができず、また、絶対値表示ができないため個人間の比較はできない。それにもかかわらず、簡便さのために前述したような多くの分野で応用され始めている。この技術も日本から発信した生体医用光学分野の新技术である。

### 3 - 7 拡散光トモグラフィー

拡散光トモグラフィーは、酸素モニターや光マッピングの短所である絶対値表示ができないという課題を解決し、近赤外光を用いて生体組織の断層画像を得る技術である。この技術における画像の構築(画像再構成)では、意味のある多くの測定データを収集するこ

とと、測定データから画像を再構成するアルゴリズムの開発が重要なテーマである。全体の概要は図11のように表され、データ計測部と画像再構成アルゴリズムに分けられる。

データ計測部では、対象とする生体表面のある1点に近赤外光を入射し、生体内で散乱・吸収を受けながら伝播して再度生体表面に現れた光を多くの点で同時に検出する。入射点を変えながら同様の計測を行い、多くのデータを収集する。この際、用いる光源は連続光でも良いが、データの数に限られてしまう。独立なデータの数を増やすため、ピコ秒のパルス光源とピコ秒の時間分解能を持つ検出計を有するピコ秒時間分解計測システムを用いるのが良いことが分かっている。

画像再構成アルゴリズムにおいては、生体の光学特性値（吸収係数と散乱係数）分布を仮定して生体内の光伝播モデルを数値的に解く（順問題）。その結果を計測データと比較して一致すれば仮定した光学特性値分布が正しいとして画像が再構成されたと考える。一致しなければ光学特性値分布を仮定しなおして再び順問題を解き、一致するまでこの操作を繰り返す（逆問題）。このアルゴリズムでは生体内の光伝播モデルが決定的に重要な役割を果たし、光拡散方程式が用いられることが多い。

得られた光学特性値分布を表す画像は、図4のヘモグロビンの吸収スペクトルを用いて血液状態の画像に変換される。

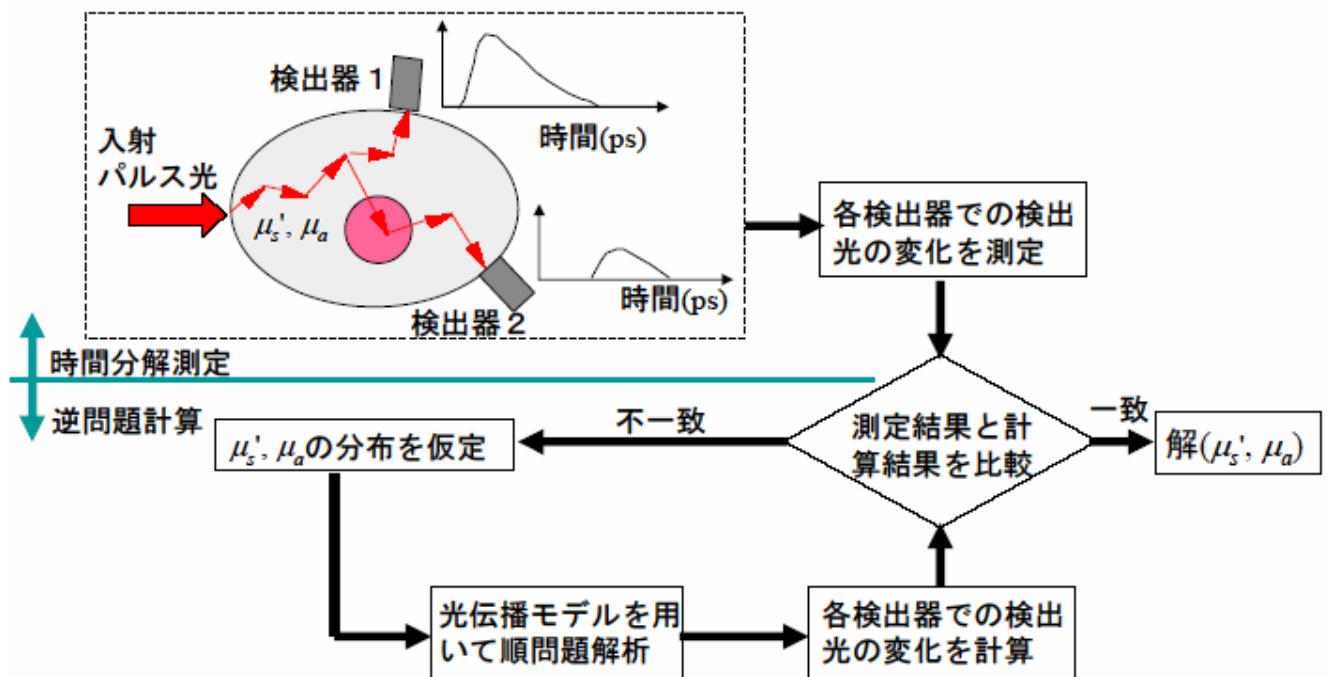


図11 拡散光トモグラフィー(DOT)のアルゴリズム概念図

図12は成人の手首に16本の光ファイバープローブを装着し、手のグリップ運動による血液状態の変化を画像化したときの様子である。測定方式は時間分解計測法を用い、得られた時間分解データは、ラプラス変換を利用する一般化パルススペクトル法を用いたアルゴリズムに入力され、画像が再構成された。

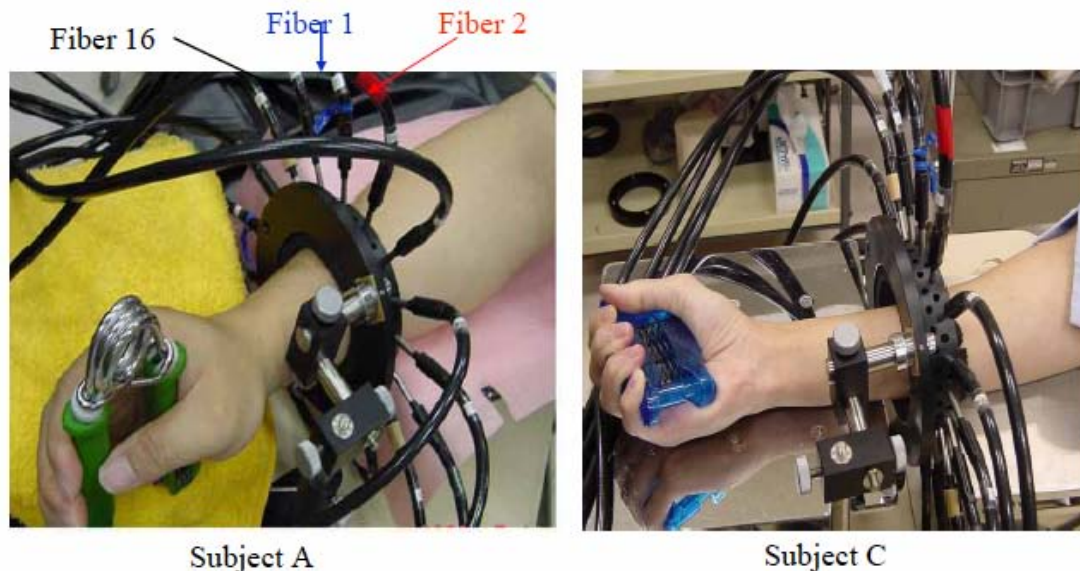
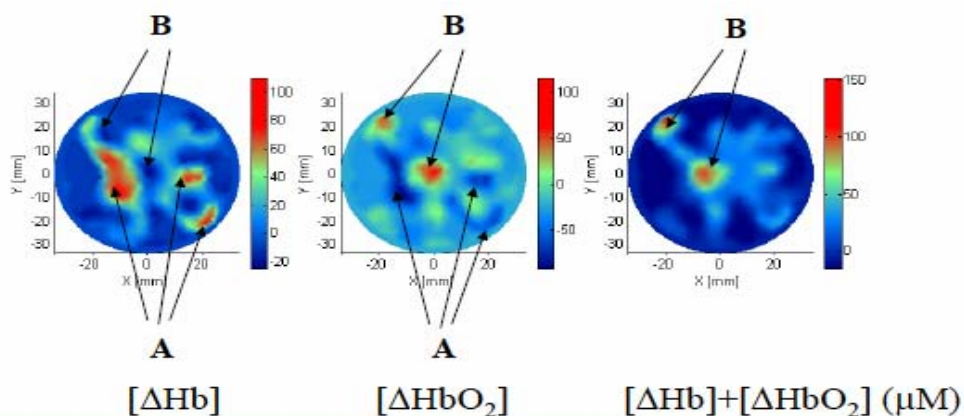


図12 前腕の運動負荷による筋肉活動に関する拡散光トモグラフィーの実験風景

図13は得られた血液状態の画像<sup>(8)</sup>であり、それぞれ脱酸素化ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、および総ヘモグロビンの運動前後の変化量(  $[\Delta\text{Hb}]$ 、 $[\Delta\text{HbO}_2]$ 、 $[\Delta\text{Hb}]+[\Delta\text{HbO}_2]$  )の分布が数mmの空間分解能で示されている。数値は酸素モニターや光マッピングのように相対的なものではなく、絶対値で表されている。これらの数値が正か負かによって、筋肉の部分や太い動脈の位置が特定され、それらの血液状態の変化が定量的に得られている。図12のように対象を透過した光が検出できる場合(透過型)には、このような品質の高い拡散光トモグラフィー画像を得ることができるが、直径10cmの大きさが限度である。低体重出生児の頭部などは透過型が適用できるが、成人頭部に対して透過型は不可能であり、光マッピングのように拡散反射光を検出する反射型を採用せざるを得ない。しかし、反射型では、深部の情報が欠けるため、画像再構成にはさらなる工夫が必要である。





**Regions A:**  $[\Delta\text{Hb}] > 0$  and  $[\Delta\text{HbO}_2] < 0$ , (筋肉)

**Regions B:**  $[\Delta\text{HbO}_2] > 0$  and total  $[\Delta\text{Hb}] + [\Delta\text{HbO}_2] > 0$ , (太い動脈)

図13 前腕の運動負荷による血液状態変化に関する拡散光トモグラフィー画像

精密な頭部形状の測定と適切な光伝播モデルの採用により、ドライビングシミュレータを操作したときの前頭部の脳内血液状態変化を反射型拡散光トモグラフィーにより画像化<sup>(9)</sup>した結果が図14である。頭部の形状画像と脳のMRI画像に拡散光トモグラフィー画像を重ね合わせてあり、脳活動の位置が断層像として明瞭に示されている。

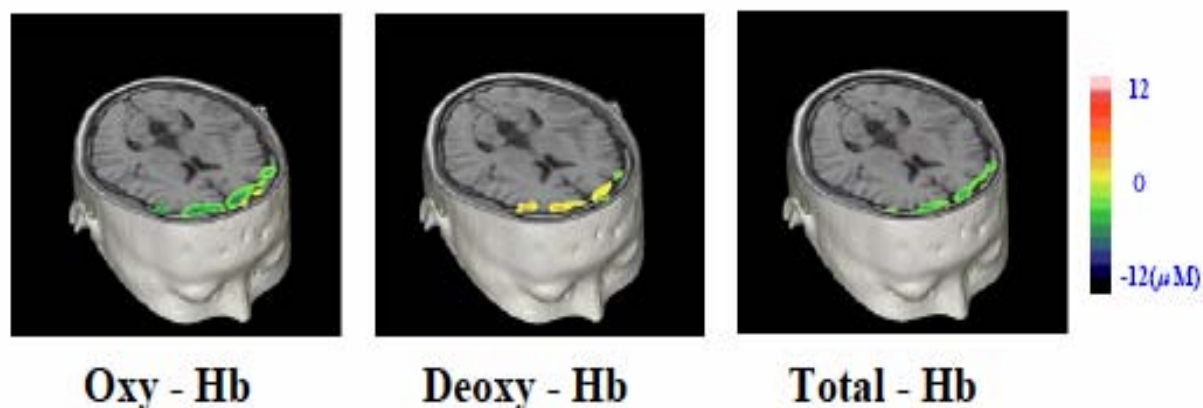


図14 反射型拡散光トモグラフィーによるビデオゲーム時の前頭前野の脳活動に伴う血液状態の変化(浜松ホトニクス 提供)

ピコ秒時間分解計測システムは質の高い拡散光トモグラフィーの画像を得るのに極めて有効であることが示されたが、このシステムは現状の技術では極めて高価である。もっと安価な時間分解計測システムも開発されつつあり、今後、時間分解計測法を用いた拡散光トモグラフィーの技術が進展することが期待される。

### 3 - 8 小動物の蛍光および生物発光イメージング

これまでに述べた光による生体イメージングは、生体に内在する色素であるヘモグロビンの酸素状態による光学特性値の変化を画像化するものである。しかし、内在する色素の光学特性値の時間的変動や空間的分布の変化は小さいため、得られた画像の品質はそれほど良くない。また、内在する色素の分布のみから、各種の生理学的・病理学的情報は得られない場合が多い。

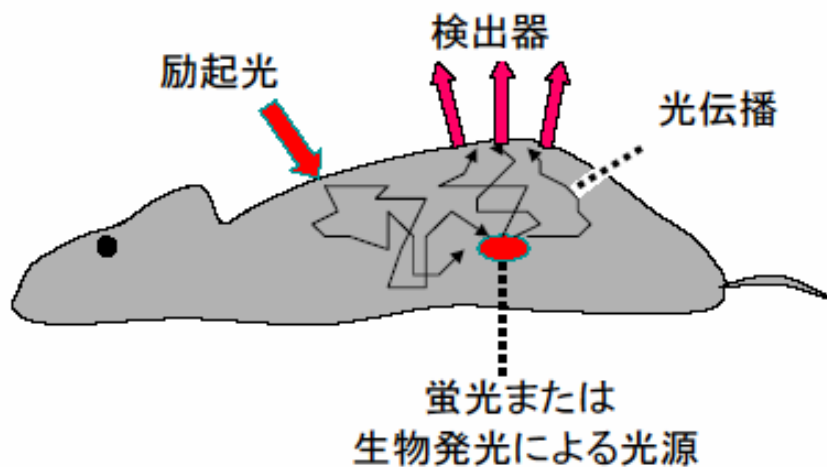
そこで蛍光や生物発光などを発し、かつ特定の生理学的・病理学的情報を与える物質を生体内に導入し、体表面で蛍光や発光を観測して内部の蛍光や発光物質の濃度分布や蛍光寿命などの特性を画像として求め、それらの画像から生理学的・病理学的情報を得ようとする技術が研究開発されている。

このような技術は、特に新薬開発や遺伝子発現研究などにおいて、小動物を用いた実験に利用することが容易であるため、分子イメージング<sup>(10)</sup>の光を用いた手法として最近急速に注目され発展している。なお、「分子イメージング(Molecular Imaging)」とは「生きた組織における細胞レベルでの生物学的プロセスの視覚的な表示・特性記述・定量化」と定義され、PET、fMRI、マイクロx線CT、超音波、光など、各種の手法がそれぞれ相補的に利用され、研究開発が行われている。ヒトへの応用は、乳房を対象とする場合や内視鏡を用いた手法以外は、体内に導入する薬剤の毒性の問題や、対象のサイズが大きいいため体内深部からの蛍光や発光の検出の困難性からまだ解決すべき課題が多く、将来のテーマと考えられている。

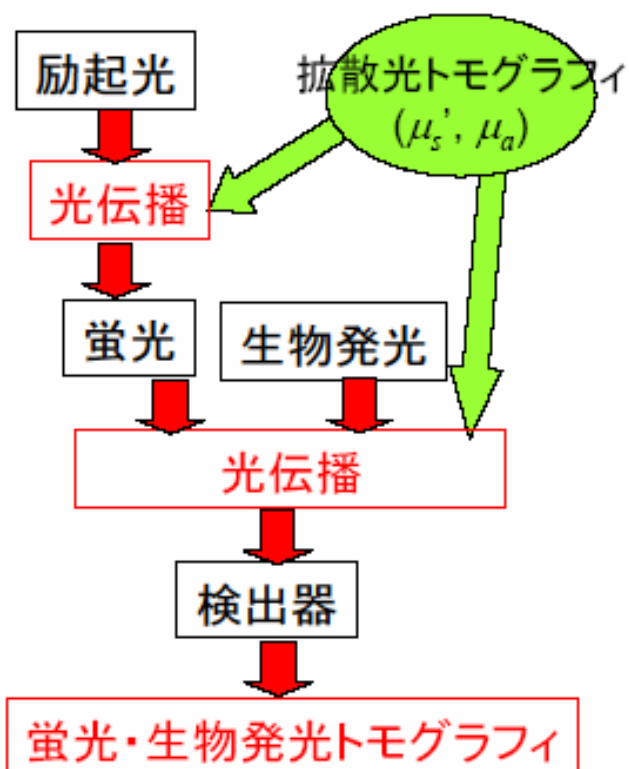
小動物を対象とした蛍光イメージング・生物発光イメージングは、概念図としては図15のように表される。蛍光イメージングでは、動物にあらかじめ蛍光特性を持つ薬剤を注入し、その後、蛍光を励起する励起光を照射して蛍光を発生させる。その蛍光を体表面で検出して画像化する。生物発光イメージングでは、生体内の特定の物質と結合することによって発光する特性を持つ薬剤を動物に注入し、その後、自ら発光したところでその生物発光を体表面で検出して画像化する。

蛍光および生物発光イメージングはその画像化の手法から大きく2つに分類される。一つは、体表面で検出された蛍光や発光強度を体表面に沿って画像化するいわゆる蛍光マッピングあるいは生物発光マッピングであり、もう一つは体表面で検出された蛍光や生物発光のデータからそれらの特性を断層像として描き出すいわゆる蛍光トモグラフィあるいは生物発光トモグラフィの技術である。これらは、それぞれ光マッピングおよび拡散光

トモグラフィーに対応すると考えて良い。



(a)



(b)

図15 小動物の蛍光または生物発光トモグラフィの(a)概念図および(b)プロセス

生物発光マッピングの装置は簡単なものであり、暗箱に試料台と高感度のCCDカメラがあつて、試料台に生物発光する薬剤を投与し、麻酔した小動物を載せて撮影するだけである。ヌードマウスなどを使い、ホタルの発光基質Luciferinと発光酵素Luciferaseが体内で反応するように処理を行い、生じた生物発光（波長はおよそ 480 nm）を生体表面で観察し、そのマッピング画像を事前に撮影した白色光による写真に重ね合わせるといった単純な操作で画像が得られる<sup>(11)</sup>。

しかし、生物発光マッピングにおいては発光源の深さを特定することが困難であり、そのため、発光の強さを定量的に示すことは困難となる。蛍光マッピングも同様に比較的容易に画像が得られるが、定量性に問題がある。定量性を確保するためには発光源の空間的位置と光源強度を断層像として描き出す生物発光・蛍光トモグラフィー技術を必要とする。これらのトモグラフィーは、前節の拡散光トモグラフィー技術の応用として実現が可能であり、近年、その研究の進展には著しいものがある<sup>(12-14)</sup>。

### 3 - 9 非侵襲血糖値測定

糖尿病患者の急速な増加に伴い、血糖値測定の重要性が増している。現在、血糖値は、指先などから微量の血液を採取して、電気化学的な手法で測定されているが、血液採取の侵襲性および1日数回が限度という課題があり、非侵襲で頻繁な測定が可能な血糖値測定技術が望まれている。その有望な手法として各種の光を用いる手法が研究され、これまで多くの研究機関や企業等で開発競争が行われてきたが、いまだに実用化された技術はない。血糖値つまり、血液中のグルコース濃度は正常時でもおよそ 100 mg/dl という微量であるため、光による非侵襲血糖値測定は分光分析を用いた微量分析の手法を採用するのが普通である。

分光分析による微量分析では、通常、事前実験を行い、被験者（あるいは患者）のある時点における血糖値とその時の光スペクトル（皮膚に照射した光の反射光あるいは透過光スペクトル）を同時に測定することを繰り返し、多くのデータを取得して血糖値と光スペクトルとの関係を検量モデル（校正曲線）として作成する。その後、光スペクトルを測定して、それを検量モデルに入力して血糖値を得る。しかし、グルコースの近赤外光吸収スペクトルは波長が 1500 nm付近にブロードで弱いピークがあるのみであり、グルコース濃度の変動による光スペクトルの変化は非常に小さい。しかも、グルコースのみでなく、たんぱく質、脂肪、尿素、水分、温度など他の生体成分濃度などが微量に変動しても、光スペクトルが変化する<sup>(15)</sup>。従って、事前実験によって測定した光スペクトルには、グルコー

ス以外の生体成分、いわゆる外乱要因の変動も含まれているが、それらの変動は簡便に測定することが困難であるため不明である。その結果、事前実験により作成された検量モデルは外乱要因の変動に極めて弱く、外乱要因の変動をグルコースの変動と捉えてしまう。結局、被験者や患者に大きな負担を強いる事前実験により作成された検量モデルに、事前実験で測定した光スペクトル以外の光スペクトルを代入すると全くおかしなグルコース濃度が算出されてしまう。これが、長い間、光を用いた非侵襲血糖値測定がうまく行かなかった理由である。

最近、この問題を解決するために、皮膚内の光伝播シミュレーションを用いて検量モデルを作成する手法<sup>(16)</sup>が研究開発された。皮膚内の光伝播は皮膚の光学特性値（吸収と散乱の特性値）によって支配され、皮膚中のグルコース、たんぱく質、脂肪、水分量、温度などの各要因の変動によりそれらの光学特性値がどのように変化するかを定量的に決定することができる。従って、各要因が独立に変動したときの光スペクトル（波長がおよそ 1300 nm から 1800 nm までの範囲）の変化をシミュレーションで予測することができる。その結果、グルコース濃度を含めて 6 個の要因が適当な範囲の上下限で変動したとすれば、2 の 6 乗 = 64 個のスペクトルが得られる。この 64 個のスペクトルとその時のグルコース濃度とのデータから、検量モデルを作成することができる。実際には、光スペクトルに個人差があるため、測定開始時に光スペクトルを測定し、それとシミュレーションによるスペクトル変動を足し合わせた 64 個の光スペクトルを合成し、それらを用いて検量モデルを作成する。

図 16 は健常な被験者に糖負荷試験を行ったときの本手法による血糖値推定結果と、採血による測定結果とを比較したものであり、本手法による結果が良好であることが分かる。この手法によれば、患者に多大な負担を強いる事前実験を行わなくとも検量モデルを作成することができるため、救急治療室（ICU: Intensive Care Unit）に運び込まれた患者でも血糖値を非侵襲で連続的に測定が可能となる。実際、ICU の患者で臨床試験を実施しており、良好な結果が得られている<sup>(17)</sup>。しかし、かならずしも 100% 良好な結果が得られるわけではなく、また、装置も大きいため、実用化に向けて改良を進める必要があるが、本手法は光による非侵襲血糖値測定分野に大きなブレークスルーをもたらした。本手法の原理を用い、装置の小型化、さらなる汎用性の追求、シミュレーション技術の高度化、などにより、光を用いた非侵襲血糖値測定技術が臨床応用される日も近いと考えられる。

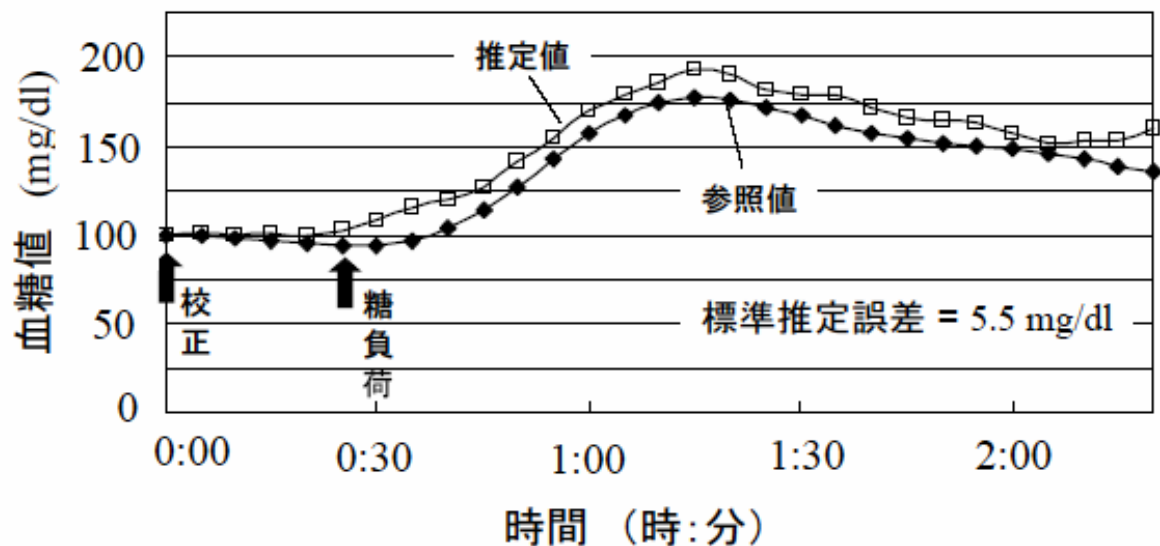


図16 シミュレーションにより作成した検量モデルから推定した血糖値と採血による参照血糖値との比較(被験者:45歳健常な男性)(松下電工 提供)

### 3 - 10 まとめと今後の生体医用光学

光、特に近赤外光を用いた生体診断技術について、特に上記7件の技術の現状を概観した。これらの技術はそれぞれ着実に進展しているが、特に今後大きく発展が予想される分野は、いわゆる分子イメージングに関連する技術であろう。OCT、光マッピング、拡散光トモグラフィー、蛍光・生物発光トモグラフィー、生体中微量成分の非侵襲測定は、それぞれの技術が個別に発展すると共に、分子イメージングに関連しながら融合的に進展していくと考えられる。また、ここでは取り上げなかったが、生体医用光学の重要な分野として光を用いた治療技術が挙げられる。治療技術としては、単純に光のエネルギーを利用するレーザーメスや組織凝固のような利用法から、光と反応して活性酸素を作り出す化学物質を導入して腫瘍を治療する光化学(光線力学的)治療(PDT: Photodynamic Therapy)、レーザー誘起応力波を用いた遺伝子導入技術、その他の技術が研究開発されつつある。

医用生体光学の分野は、日本では日本光学会の中に生体医用光学研究会が設立されて毎年活発な活動を行っており、世界的にも米国光学会(Optical Society of America)と米国光工学会(SPIE)が主導して毎年国際会議を開催しているが年々盛大になっている。また、世界の医学研究の中心である米国の国立衛生研究所(NIH: National Institute of Health)でも、定期的に生体医用光学の会議を開催し、今後、この分野が大きく発展すると予想されている。

## 参考文献

1. M. S. Patterson, et al., "The Propagation of Optical Radiation in Tissue. II: Optical Properties of Tissues and Resulting Fluence Distributions," *Lasers in Medical Science*, Vol. 6, pp. 379-390 (1991).
2. 青柳卓雄, 他, 「イヤピース・オキシメータの改良」, 第13回日本ME学会大会抄録集, pp. 90-91 (1974).
3. 丹野直弘, 他, 「光波反射像測定装置」, 日本特許第2010042号(出願1990年).
4. D. Huang, et al., "Optical Coherence Tomography," *Science*, No. 254, pp. 1178-1181 (1991).
5. Izatt, et al., "Optical Coherence Tomography for Medical Diagnostics," in *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*, Ed. G. Muller et al., SPIE Optical Engineering Press, Vol. IS11, pp. 450-472 (1993).
6. Y. Hoshi and M. Tamura, "Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man," *Neuroscience Letters*, Vol. 150, pp. 5-8 (1993).
7. A. Maki, et al., "Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography," *Medical Physics*, Vol. 22, pp. 1997-2005 (1997).
8. H. Zhao, et al., "Time-resolved diffuse optical tomographic imaging for the provision of both anatomical and functional information about biological tissue," *Applied Optics*, Vol. 44, pp. 1905-1916 (2005).
9. Y. Ueda, et al., "Reflectance Diffuse Optical Tomography: its application to human brain mapping," *Japanese Journal of Applied Physics Part 2*, Vol. 44, pp. 1203-1206 (2005).
10. T. F. Massoud and S. S. Gambhir, "Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light," *Genes & Development*, Vol. 17, pp. 545-580 (2003).
11. B. W. Rice, M. D. Cable, and N. B. Nelson, "In vivo imaging of light-emitting probes," *Journal of Biomedical Optics*, vol. 6, No. 4, pp. 432-440 (2001).
12. G. Alexandrakis, F. R. Rannou and A. F. Chatziioanno, "Tomographic bioluminescence imaging by use of a combined optical-PET (OPET) system: a computer simulation feasibility study," *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 50, pp. 4225-4241 (2005).
13. V. Ntziachristos, J. Ripoll, L. V. Wang, and R. Weissleder, "Looking and listening to light: the evolution of whole body photonic imaging," *Nature Biotechnology*, Vol. 23, pp. 313-320 (2005).
14. F. Gao, H. Zhao, Y. Tanikawa, and Y. Yamada, "A linear featured-data scheme for image reconstruction in time-domain fluorescence tomography," *Optics Express*, Vol. 14, pp. 7109-7124 (2006).
15. M. Tarumi, et al., "Simulation study of in vitro glucose measurement by NIR spectroscopy and a method of error reduction," *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 48, pp. 2373-2390 (2003).
16. K. Maruo, et al., "New Methodology to Obtain a Calibration Model for Noninvasive Near-Infrared Blood Glucose Monitoring," *Applied Spectroscopy*, Vol. 60, pp. 441-449 (2006).
17. K. Maruo, T. Oota, M. Tsurugi, T. Nakagawa, H. Arimoto, M. Hayakawa, M. Tamura, Y. Ozaki, Y. Yamada, "Noninvasive Near-infrared Blood Glucose Monitoring using a calibration model built by a Numerical Simulation Method -Trial Application to patients in an Intensive Care Unit (ICU)-," *Applied Spectroscopy*, Vol. 60, pp. 1423-1431 (2006).