

# 新生児・乳児への光脳機能イメージングの臨床応用

香川大学医学部小児科 磯部健一

## はじめに

near-infrared spectroscopy (NIRS)による未熟児・新生児の脳機能測定は、未熟児、新生児の頭部が成人と比較し頭皮、頭蓋骨の層構造が薄いため、得られた情報に含まれる脳以外の外部情報が比較的少なく、新生児医療の領域特有の診断技術と成り得ると考えられる。そのためNIRSは新生児期における脳障害の低酸素性虚血性脳症、脳室周囲白質軟化症、無呼吸発作や頭蓋内出血など神経学的予後不良な疾患の病態生理の解明や予防と管理、治療法の開発を行うための脳循環代謝検査および脳構造の発達評価に利用できると考え、我々はfull spectrum NIRS、時間分解分光装置、多チャンネルNIRSを用いて新生仔豚による基礎研究や新生児・乳児を対象とした臨床研究を行ってきた。

脳機能モニターとして、すでにfunctional MRI (fMRI)やPETなどによる局所脳代謝、循環動態の評価が臨床応用されているが、新生児医療の現場でのreal timeな測定は困難である。近年、NIRSによる非侵襲的脳機能評価が注目され、二次元画像計測が可能な多チャンネルのNIRSが、種々のタスクによる脳活動の評価に応用されている。我々は日立メディコと島津製作所より市販されている多チャンネルNIRSを用いて、新生児・小児の脳機能の発達の評価や局所脳血流評価の臨床研究を行ってきたので、その研究の一部を紹介する。

## 1. 運動感覚野の評価

【対象】7例の神経学的異常を認めない新生児・乳児(在胎25-39週、測定日齢3-60)、【刺激方法】体動の影響を避けるためチアミールナトリウム(5-10mg/kg, iv)にて鎮静し、15秒間の肘および膝関節の屈曲伸展運動刺激(10回の屈曲伸展)と30秒間の休止を10回繰り返した。【測定部位】両側の頭頂側頭部【NIRS装置】24ch光トポグラフィ(780, 830nm, 投光受光部間距離2cm、6×6cmプローブ、日立メディコETG-100)

運動刺激によって、反対側の感覚運動野におけるoxyHbおよびtotal Hbが局所的に著しく増加し、さらにdeoxyHbの局所的な減少がこれらの変化より遅れて認められた。一方、同側の感覚運動野の反応はoxyHbおよびtotal Hbの変化が反対側の約30%であった。またoxyHbおよびdeoxyHbの変化がピークに達する時間を成人の報告例と比較すると反応時間が遅れるという結果が得られた。特に興味深い結果として、膝関節刺激と比較すると肘関節刺激によって得られる反応はヘモグロビンの反応時間に有意差を認めないが、その反応の範囲がより狭い傾向を示した。

## 2. 視覚野の評価

【対象】正常成人5例と乳児5例(修正在胎週数33-43週)、【刺激方法】成人は座位または側臥位でnon-REM睡眠時、新生児は仰臥位または腹臥位で静睡眠時に、15秒間の8Hzフラッシュ光と45秒間の休止を8-10回繰り返した。【測定部位】後頭部の後頭隆起を中心に24chのプローブ(投光受光部間距離を成人3cm、新生児2cm)を装着【NIRS装置】多チャンネル近赤外光測定装置OMM-2000(776, 804, 828nm 島津製作所製)

新生児の全例において、刺激時には有意なoxyHbの減少とdeoxyHbの増加が認められた。一方、成人においては5例中4例にoxyHbとtotal Hbの有意な増加が認められたが、deoxyHbは殆ど変化しなかった。以上の結果より、睡眠中の光刺激による新生児と成人の視覚野の血行動態反応パターンは異なっており、脳機能の発達による反応の変化があると考えられた。

## 3. 言語野の評価

【対象】5例の早産児(在胎31-34週、測定:修正在胎38-41週)6例の正期産新生児(測定:日齢1-10)、7例の乳児(生後3-6ヵ月)、【刺激方法】童話「桃太郎」を15秒間かせ30秒休止する

タスクを 10 回行った。早産児と正期産新生児は静睡眠時に乳児は覚醒時に測定した。【測定部位】両側側頭部にフラット型 12ch のプローブ ( 投光受光部間距離 2 cm ) を装着【NIRS 装置】24ch 光トポグラフィ ETG-4000 ( 695, 830nm, 日立メディコ製)

早産児は全例で右側の側頭部下で oxyHb が大きく増加した。正期産新生児では、3 例の右側、3 例の左側が大きく増加し、言語野の左優位性は認められなかった。早産児全例における右側優位の oxyHb 増加は、子宮内環境と異った保育器内で生育したことによる脳機能発達への影響を示唆すると考えられる。一方、3—6 ヶ月の乳児 7 例のうち 4 例において、左側での反応が大きく増加した。我々と同様の研究を、イタリアの Pena らが日齢 2 から 5 の正常な正期産新生児を対象に行い、backward と無声との比較で、我々の成績とは異り、左半球が右半球より優位に活性化されることを見出し、新生児の脳は普通の言葉に特異的に反応することを報告した。新生児・乳児の言語優位半球の発達についての人種差を含めた更なる研究が必要である。

#### 4. 局所脳血流 ( rCBF ) の測定

近赤外線領域に特異的な吸収ピークを有するインドシアニングリーン ( ICG ) をトレーサーとして使用することにより、放射性同位元素を使用せず、ベッドサイドでの測定が可能となる。多チャンネル NIRS と、動脈血中の ICG 濃度をパルスオキシメーターの原理を応用して測定可能な pulse dye densitometry を組み合わせ、脳内 ICG 濃度と動脈血中 ICG 濃度の変動を同時測定すれば、rCBF イメージングがベッドサイドで測定できる。

【対象】15 例の神経学的に異常のない新生児 ( 在胎 24-37 週、測定日齢 0-79 ) と 1 例の左側側頭後頭部の脳梗塞症例【測定部位】前頭側頭部、側頭部、側頭後頭部 ( 投光受光部間距離 2cm )【NIRS 装置】24ch 光トポグラフィ ETG-100 ( 780, 830nm, 日立メディコ製)

3 カ所の rCBF の平均は  $14.5 \pm 3.1$  ml/100g/min で、従来の PET による測定と殆ど同様の値が得られた。一方、脳梗塞症例での測定では、健側 ( 反対側 ) の rCBF は 24.1 ml/100g/min であったが、梗塞部位では 7.0 ml/100g/min と著明に低下していた。得られた脳血流量イメージング像は MRI の画像から位置の確認を行い、同日測定した SPECT の所見と比較し、SPECT による局所脳血流量の低下した所見と一致した結果が得られた。

#### おわりに

脳の代謝・循環と機能の評価には、PET、MRI、SPECT、 $^{133}\text{Xe}$  などが使用されているが、これらの検査には検査室への移動や体動を防ぐための抑制が必要であり、新生児・未熟児や乳児において自然の状態での測定が困難である。これらの検査に代わって、多チャンネル NIRS は非侵襲的かつ比較的簡便にベッドサイドで使用できるので、小児の脳機能の発達の評価や局所脳血流評価への利用が期待される。

#### 参考文献

- 1) Isobe K, Kusaka T, Nagano K, et al. Functional imaging of the brain in sedated newborn infants using near-infrared topography during passive knee movement. *Neurosci Lett* 2001; 299: 221-224.
- 2) Nagano K, Kusaka T, Okubo K, et al : Functional imaging of the brain in infant under sedated sleep using near infrared topography. *Excerpta Medica International Congress Series* 2001; 1232 : 461-464.
- 3) Kusaka T, Isobe K, Nagano K, et al: Estimation of regional cerebral blood flow distribution in infants by multichannel near-infrared spectroscopy with indocyanine green. *Proc SPIE* 2001; 4250: 301-305.
- 4) Kusaka K, Isobe K, Nagano K, et al: Estimation of regional cerebral blood flow distribution in infants by near-infrared topography using indocyanine green. *NeuroImage* 2001; 13: 944-952.
- 5) Pena M, Maki A, Kovacic D, et al: Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:11702-11705.
- 6) Kusaka T, Kawada K, Okubo K, et al: Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants. *Hum Brain Mapp* 2004; 22:122-32.

# 聴覚言語機能の発達と障害

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所 森浩一

言語音を弁別できることと言語として聴取できることは、必ずしも一致しない。しかし言語聴取に特化した皮質の活動が出現すると、局所脳反応はしばしば側性化する。そこで聴覚言語反応の側性化を主な指標とし、その発達と各種障害による変化を調べた。

脳反応の記録手段として多チャンネル近赤外分光法脳オキシメータは、新生児期から成人まで無侵襲に皮質の局所反応を感度よく検出でき、防音室内での検査が可能のため、音声を用いる実験に向く。光プローブを側頭部に 3 cm 間隔の格子状に配し、左右で 24 ヶ所から同時記録した。音刺激は主に分析合成音で、音韻・抑揚等の変化（対比）をつけた 2 単語を約 1 秒に 1 回の割合で疑似ランダム順に 20 秒間提示し、一方の単語のみを繰り返し聞かせる直前のブロックと比較してヘモグロビンの反応ピークを聴覚野近傍に求め、違いの聴取に関連する応答の有無と左右差を検定した。

音韻対比と抑揚対比の反応を側化指数  $\text{Laterality Index (LI)} = (\text{L}-\text{R})/(\text{L}+\text{R})$  で見ると、右利き健聴成人では 85% の被検者で音韻対比の LI が抑揚対比の LI より有意に左に寄っていた[1]。非右利き成人は 2 群の混交のようであり、全体としては統計的有意差はなかった。

乳幼児では、生後数ヶ月ですでに音韻や抑揚の変化それぞれに対する反応が有意に得られる。しかし、これらの反応間に側性化の違いが有意に認められるのは、11-12 ヶ月齢群以降であった[2]。言語音処理に特化した皮質の活動が満 1 歳頃前から前面に出てくるものと思われる。ダウン症例では聴覚野の反応の側性化が数ヶ月遅れていることが観察され、行動観察より早期に聴覚野ないし聴覚連合野の発達段階が推定できた。

人工内耳装用者では、脳反応の有無と弁別の可否がよく対応していた。抑揚の違いを音韻の違いとして異聴すると、脳反応の側化指数も左へシフトした。先天難聴小児では弁別可能になる前から脳反応は有意であり、音韻弁別が可能になる時期は反応が増大し、側性化が安定する時期に一致した[3]。

吃音者群では幼児から成人まで音韻・抑揚対比の反応に LI の有意差を認めず[4,5]、成人では重症度と音韻対比の LI に逆相関が見られた[4]。音声の聴覚情報処理局在の異常が吃音の病態と密接に関連していることが示唆される。

## <参考文献>

1. 古屋泉, 森浩一: 左右聴覚野の音声言語処理における機能分化: 多チャンネル近赤外分光法(NIRS)による検討. 脳と神経 55(3), 226-231, 2003.
2. 佐藤裕, 森浩一, 古屋泉, 林良子, 皆川泰代, 小泉敏三: 乳児の音声言語処理における左右聴覚野の発達—近赤外分光法による検討—. 音声言語医学 44(3), 165-171, 2003.
3. 下斗米貴之, 田中章浩, 森浩一, 田内光: 人工内耳装用児の音声弁別と脳反応. Audiol. Jpn. 47, 515-516, 2004.
4. 佐藤裕, 森浩一, 小泉敏三, 皆川泰代, 田中章浩, 小澤恵美: 吃音者の聴覚言語処理における左右聴覚野の優位性—近赤外分光法脳オキシメータによる検討—. 音声言語医学 45(3), 181-186, 2004
5. 佐藤裕, 森浩一, 小泉敏三, 皆川泰代, 田中章浩, 小澤恵美, 若葉陽子: 吃音児の聴覚言語処理における左右聴覚野の優位性. 第 49 回日本音声言語医学会総会予稿集 p.85, 2004.

この研究は厚労省科研費の補助による (H10-感覚器-011, H13-感覚器-017, H14-こころ-001, 15130801)。

# NIRS データの空間的標準化

独立行政法人食品総合研究所 檀 一平太

(dan@nfri.affrc.go.jp)

近赤外分光分析法 (NIRS) <sup>(1)</sup> は頭表上に設置したプローブから脳の活動状態を計測する方法である。従来より脳機能測定に使用されている PET (陽電子断層装置)、fMRI (機能核磁気共鳴断層装置) 等に比べてはるかに拘束性が低く、また小規模な装置しか要さないため、研究・臨床への応用が期待されている。近年、NIRS のマルチチャンネル化が進み、脳イメージング法としての機能は格段に上昇した。しかし、NIRS には頭表上から脳表上の活性を測定するという原理に伴う問題点があった。すなわち、NIRS を用いて脳機能マッピングをおこなう際には、他のイメージング法によって予め脳の構造を知る必要があった。これは NIRS 測定の簡便性を著しく損ねる欠点であった。そこで、我々は、NIRS 単独での脳機能マッピングを可能にするために、頭表上のランドマークを利用して、測定データを脳表上に位置づける方法を開発中である。

推定した脳表上の測定点の記述には、2つの方向性がある。第一は、標準脳座標による記述である。この方法では、頭表上の NIRS 計測点の直下の脳表を、MNI (Montreal Neurological Institute) または Talairach 標準脳座標系の座標値として記述する。一般的に、fMRI、PET のデータはこれらの標準座標系に表現される。最近では、MEG、ERP、EEG データを、標準脳座標系に変換するツールも充実しつつある。共通座標系でのデータ表現によって、複数の被験者のデータ統合によるグループ解析と、その結果の他の研究結果との比較が容易に行える。

第二は、解剖学的構造に基づく記述である。この方法では、頭表上の計測点の下に脳のどの回、領域、ブロードマン領域があるかを推定する。臨床、ケース・スタディーにはこの方が適している。また、標準座標系が確立していない子供の脳研究についても、現状では解剖学的推定を用いるのが適切である。

これまでに、我々は NIRS 測定のみで脳機能マッピングを行うための確率的脳表 - 頭表投影法を実現するため、以下の研究を行なった。

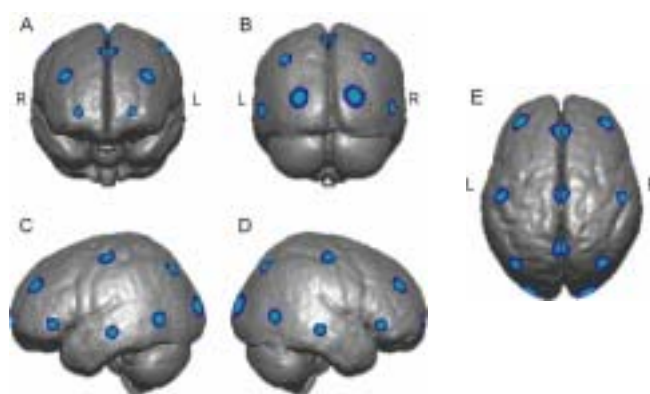
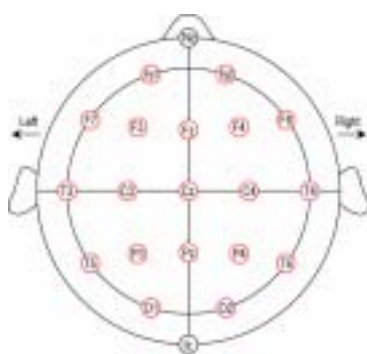
- (1) 脳波計測国際 10-20 システムの 19 基準点における頭表-脳表対応基本データを取得し、これらの基準点位置を MNI、Talairach 標準脳座標軸上で表現し、確率分布として表した。これらのデータを基に、参照脳データベースを構築した。<sup>1)</sup>
- (2) 10-20 システム基準点について、直下の脳表における解剖学的構造の確率分布を得た。<sup>1)</sup>
- (3) 被験者の MRI 画像がある場合に、頭表測定点を脳表上に投影するアルゴリズムを確立した。<sup>2,3)</sup>
- (4) 上述の参照脳データベースと、3D デジタイザーによる 10-20 システム基準点及び

NIRS プローブ位置測定データとを用いて、被験者の MRI 画像がない場合にも、測定位置の MNI 座標推定、ならびにその誤差情報を得られる方法を開発した。<sup>4)</sup>

(5) 参照脳データベースを拡張するために、MRI 画像上での 10-20 システム基準点計測を自動的に行えるアルゴリズムを確立した。<sup>5)</sup>

上記の方法によって、我々の研究室では、被験者の脳構造画像がない場合でも NIRS の測定位置を MNI 標準脳座標系上に推定するという作業を、日常的に行なっている。

今後は、デジタイザーなしでの標準脳座標位置予測、解剖学的予測の拡充、参照脳データベースの拡充、使いやすいソフトの開発を進め、全ての NIRS ユーザーが単独でも脳機能マッピングを行なえるようなツールを提供することを目指していく。なお、本発表で紹介したソフトウェア (Matlab 版) は準備が整い次第、<http://www.brain.job.affrc.go.jp/> に公開する予定である。



国際 10-20 システム基準点

MNI 標準脳座標上での国際 10-20 システム基準点脳表投影点の確率分布

#### 参考文献

- 1) Okamoto, M. et al. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage* **21** 99-111 (2004)
- 2) Okamoto, M. et al. Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *NeuroImage* **21**, 1275-1288, Front cover (2004)
- 3) Okamoto, M. and Dan, I. Automated cortical projection of head-surface locations for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*, **26**, 18-28 (2005).
- 4) Singh, A. et al. Spatial Registration of multichannel multi-subject fNIRS data to MNI space without MRI. *NeuroImage*, in press (2005).
- 5) Jurcak, J. et al. Virtual 10-20 measurement on MR images to facilitate inter-modal trends in functional brain imaging. *NeuroImage*, in press (2005)

## NIRS 計測の標準化について

### 医用光生体計測標準化の活動

独立行政法人 産業技術総合研究所 谷川ゆかり

独立行政法人 情報通信研究機構 江田 英雄

#### <はじめに>

NIRS 計測は無侵襲で生体組織の酸素化度を計測できるという特長を有し、手術室等におけるモニターから、脳機能計測、運動時の代謝計測等、広い分野に普及してきている。一方、これらの装置は、計測単位、用語、較正方法、呼称など、メーカーあるいは研究機関独自のものが使用され、比較基準も確立していない。(社)電子情報技術産業協会 医用電子機器標準化委員会 医用光生体計測標準化 PG では、世界に先駆けて NIRS 計測装置のための用語、安全性、キャリブレーション等の日本工業規格 (JIS) 化を目的として、メーカー 4 社からの委員 5 名、大学・研究機関の客員 3 名、オブザーバー 1 名のメンバーにより発足、標準化への活動を行なっている。本件では現在までの活動内容について報告する。

#### <規格化までの流れ>

医用光生体計測標準化 PG において作成するのは、規格原案である。この原案は JEITA 内の JIS 原案作成 PG による審議・修正等を経て JIS 原案として経済産業省に申請、経済産業省の JIS 委員会による審議・修正等を経て、JIS 規格となる。また、国際規格 IEC についても、原案申請、委員会の審議の後、IEC 規格となる。

#### <現在までの主な活動>

1. 2003年10月10日 第1回 医用光生体計測標準化 PG 開催
2. 改正薬事法対応 JEITA 第三者認証基準原案作成委員会に対する機能検査オキシメータ基準の作成援助
3. 医用光生体計測に関する標準化項目の検討  
生体計測、光、医用機器など、関連する JIS をすべて調査した。構成要素の刷り合わせ、試験項目の選定など、標準化項目を大きく 3 つに分け、用語を含めた検討を開始した。
  - (1) 性能 / 試験サブグループ：性能試験項目の洗い出し、選択など
  - (2) 構成 / 構造サブグループ：構成要素・表示用語の刷り合わせなど
  - (3) ファントムサブグループ：用語の検討、素材・構造の検討などまた、産総研内部予算にて拡散光イメージング装置用ファントム TS 原案を作成、提出した。この TS 原案に使用した吸収・散乱係数など光学特性関連用語案については日本光学会生体医用光学研究グループ ML のご協力をいただいた。この場を借りて深く御礼申し上げます。
4. 海外の光生体計測研究会への参加  
2004 年 4 月の OSA の会議にて山田客員が MEDPHOT (Optical Methods for Medical Diagnosis and Monitoring of Diseases) メンバーと NIRS 装置の標準化について情報交換を行なった。2004 年 5 月には江田客員が MEDPHOT の Workshop に参加、EU における標準化動向調査を行なうと共に、日本での標準化の状況を報告した。

#### <おわりに>

標準化の活動は工業標準用語をはじめ、試験方法、構成要素の規定についても、未だ検討中のものがほとんどです。関係各位からのご助言、ご協力を切にお願い申し上げます。御意見・御要望等は主査市川祝善氏 / JEITA・医用光生体計測標準化 PG までお願い致します。

# ワーキングメモリの評価と学習障害児

東京学芸大学 特別支援科学講座

小池 敏英

ワーキングメモリは、現在の状況に合わせて記憶を活性化させ、情報を保持しながら処理するなどのダイナミックな記憶機能を可能とする（苧坂、苧坂；1994）。学習障害児は、ワーキングメモリに問題を持つといわれている（竹田ら、1997）。河村ら（2004）はワーキングメモリの音韻ループ、中央実行系、視空間メモリパッドの各機能を反映する課題を構成し、学習障害児について検討した結果、音韻ループの成績が低い子ども、音韻ループの成績は高いが中央実行系が低い子どもが認められることを指摘した。ワーキングメモリの構成機能の特徴が、学習障害児の事例に即して明らかにすることができるならば、学習支援および教材開発に有効である。そこで、本研究では、非侵襲的に測定する近赤外線分光測定法（NIRS）を用いて、ワーキングメモリ課題遂行中の前頭前野の脳血流動態を測定し、検討することを目的とする。

## 方法

対象：健常成人 16 名、学習障害児 1 名（小学 4 年、男児）  
手続き：光トポグラフィー装置を（ETG-100）を用いた。測定部位間は 1 cm（プローブ間距離 2.5cm）になるようにプローブを装着し、16 部位について測定をおこなった。測定領域は前頭前野とした。成人課題：5桁の数唱（順唱課題、逆唱課題）を行った。記憶材料（5桁の数字が1文字ずつ提示）と、

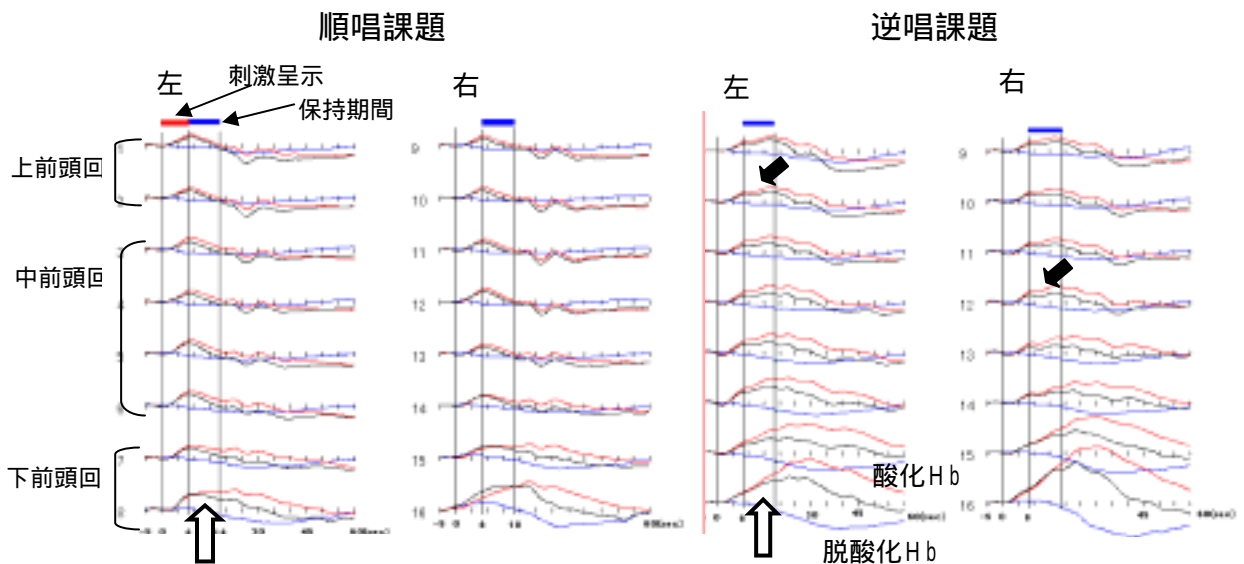


図1 順唱課題と逆唱課題の測定結果（成人）

指示文（順唱ないしは逆唱）が提示され、保持期間（8 秒）の後に反応開始合図が提示され、対象者は口頭で再生をした。順唱課題と逆唱課題はランダムに呈示し、計 10 試行の測定を行った。刺激は、パソコン上にて提示した。LD 児課題：3 桁の数唱課題（順唱・逆唱）を 10 試行行った。数字が提示された後、保持期間（8 秒）の後に、口頭で再生を求めた。刺激は、口頭で提示した。

### 結果と考察

#### （1）成人について

順唱・逆唱両課題では、下前頭回周辺（9，16ch）における酸化 Hb 濃度変化の増加が認められた（図中、白矢印）。逆唱課題では、順唱課題と比べて上・中前頭回周辺においても酸化 Hb 濃度変化の増加が認められた（図中、黒矢印）。

しょうゆ	やっきよく
しゅうよゆう	やっきよく

図 1 LD 児の書字結果（指導開始時）

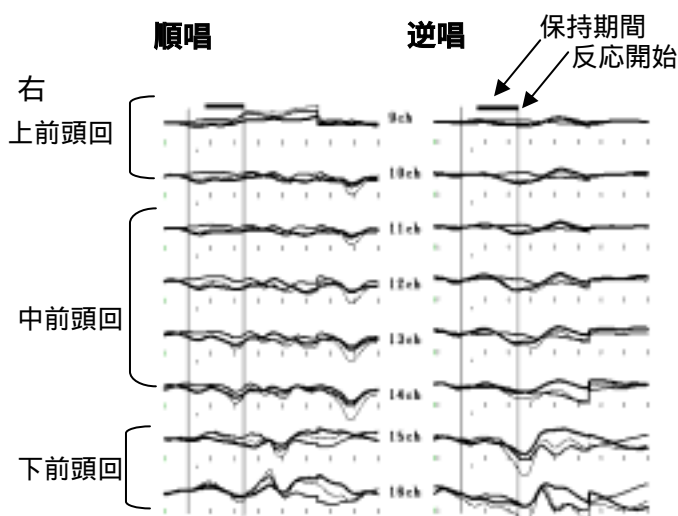


図 2 LD 児の順唱・逆唱課題遂行中の右前頭前の Hb 濃度変化。12 秒地点は反応開始を示す。太線：脱酸素化 Hb 中線：酸化 Hb 細線：総 Hb

#### （2）LD 児について

LD 児は、小学 4 年。言語性 IQ、動作性 IQ ともに 90 以上あった。ひらがな特殊音節に読み書きの障害があり、漢字書字は 1 年漢字の程度であった。

図 1 は対象児の書字結果である。

LD 児の測定の結果（図 2）、順唱課題の下前頭回において脱酸化 Hb 濃度変化の増加が認められた。一方、操作の加わった逆唱課題において、成人の結果では、上・中前頭回の賦活が認められたが、LD 児では上・中前頭回周辺の賦活が認められなかった。この結果から、対象児のワーキングメモリの機能がうまく働いていないことが推測され、そのために書字学習に困難を示していると考えられる。



## NIRS 信号と BOLD 信号の比較

日本大学医学部脳神経外科 酒谷 薫

現在、脳機能イメージングには BOLD 信号 ( $T_2^*$ ) を計測する functional MRI (BOLD-fMRI) が幅広く使用されている。一方、NIRS などの脳機能光イメージングは BOLD-fMRI より空間分解能が低いが、時間分解能が高く、また脳酸素代謝変化をより詳細に計測できる利点がある。このように BOLD-fMRI と NIRS は補完し合える関係にあり、NIRS 信号と BOLD 信号を比較することにより BOLD-fMRI の脳機能イメージングを正確に評価することができる。

脳腫瘍や脳虚血等の脳疾患例を対象とした研究によると、脳疾患例の中には、神経活動時の脳酸素代謝が正常成人例と異なり、神経活動部位の脱酸素化 Hb が低下しない症例が存在する [2, 4-6]。このような活動部位では局所脳血流が上昇するにもかかわらず、BOLD 信号は変化しないか低下する [5]。神経活動時に脱酸素化 Hb が上昇する例は新生児で認められ [3, 7]、同部における BOLD 信号は低下することが報告されている [1]。神経活動時の脱酸素化 Hb の濃度変化は、酸素の需要と供給のバランスにより決定されるが、脳疾患例や新生児の需要供給バランスは正常成人と異なる（酸素供給の不足もしくは酸素需要の亢進）ことが示唆される。BOLD-fMRI による脳機能イメージングを正確に評価する上で、NIRS は重要な情報を提供すると思われる。

### 参考文献

1. P. Born, E. Rostrup, H. Leth, et al. Lancet, 347 (1996) 543.
2. N. Fujiwara, K. Sakatani, Y. Katayama, et al. Neuroimage, 21 (2004) 1464-1471.
3. J.H. Meek, M. Firbank, C.E. Elwell, et al. Pediatr Res, 43 (1998) 840-843.
4. Y. Murata, K. Sakatani, Y. Katayama, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 73 (2002) 182-184.
5. Y. Murata, K. Sakatani, Y. Katayama, et al. AJNR, 25 (2004) 1242-1246.
6. K. Sakatani, Y. Xie, W. Lichty, et al. Stroke, 29 (1998) 1299-1304.
7. K. Sakatani, C. Saying, L. Wemara, et al. Early Hum Devel, 55 (1999) 229-236.

## 安静時に見られる Hb の Fluctuation

東京都精神医学総合研究所脳機能解析研究部門 星詳子

通常、NIRS による脳賦活試験ではコントロールとして安静状態(できるだけ外的刺激を除去した状態:例えば、薄暗い静かな部屋で何もしないでじっとしている状態)を計測するが、このような状態でも Hb の値は一定でなく、比較的遅い周期(通常は 1 分以上の周期)で変動する。この Hb の変動周期ならびに変化の方向(増加、減少)に決まった傾向はなく、開・閉眼による影響を受けず、また計測部位によっては非同期性で、心拍や血圧の変動とは相関が認められない。このような変動は、BOLD fMRI や経頭蓋骨ドップラー血流計測でも報告されており、後者の研究からは脳の arteriole の収縮・拡張によると考えられている。その収縮・拡張がどのようなメカニズムで生じているのかについては十分な検討はなされていないが、安静時における何らかの脳活動を反映していることを示唆するデータがある。ここでは、局所脳血流変化を最も良く反映する oxy-Hb と脳波の関係を調べた研究を紹介するが、局所脳血流変化と Hb 信号 (oxy-Hb, deoxy-Hb, t-Hb) の関係についても簡単に触れたい。

Hb の fluctuation は成人のみならず、計測しえた最年少の在胎 24 週の超低出生体重児でも認められたが、重症仮死の満期成熟児では観察されなかったことから、脳の機能状態を評価する指標としての可能性を持つ。この fluctuation の振幅は、脳賦活に伴う Hb 変化の振幅を上回ることがあり、データの解釈には注意が必要である。しかし、単純にノイズ信号とみなしてベースライン補正をすることの妥当性についてはさらに検討が必要で、現時点での fluctuation 対策としては、変動が殆どみられない期間をベースラインとみなすか、あるいは適切なデータ解析法の選択(サブトラクション法など)が挙げられる。

## 光機能画像法の基本原理と光機能画素の精度

加藤俊徳 濱野生命科学研究財団 小川脳機能研究所

画素の定義は、位置情報を持った無限素である。1画素の形状が、立方体や四角形である必要はかならずしもない。1991年、国立精神神経センターの我々が発見した光機能画像法（NIRS-Imaging）の基本原理は、「2つのプローブの位置情報と計測対象の局所反応性による質情報によって時系列をもった境界不鮮明な光機能画素をサンプリングする方法」である。すなわち、位置情報の不確定な光を利用して位置情報を決める常識破りの発想から生まれた技術でもある。NIRS-Imagingの計測原理によって得られる光機能画素は、位置情報を持った時系列データで、その形は、立方体や四角形ではない。我々は、その後、fMRI、PETの脳血流計測法がよりどころとしてきた、110年来の仮説モデルには50%の欠落があることを解明して、「神経毛細血管内酸素交換モデル」の構築により、光路長に依存しない定量的酸素交換指標の画像化を実現した。

このNIRS-Imagingから得られる信号を誤りなく理解し、脳機能誤診をしないためには、事前に、以下の3項目を、最低限十分に理解する必要がある。ただ、計測プローブを並べるだけでは、光機能画素の精度のよいサンプリングはできない。我々の開発実験から13年が経つにもかかわらず、光機能画素の計測精度が装置開発とともに劣化してきた珍しい分野でもある。今、もう一度、光機能画像法の原理を深く考えなければならぬ。この新技術の原理上の本質が、まだ十分に普及されていないので記述する。

- (1) NIRS-Imagingは、直線光を用いてカメラのように位置情報を画像化するJobsisの光CT法とは、全く正反対の原理である
- (2) NIRS-ImagingとPET、fMRIは、同じ血液反応を計測していながら、血管感度領域が異なる全く正反対の生理的計測法である。
- (3) NIRS-Imagingのデータは、1890年のRoy & Sherrington以来の神経脳血流増加モデルでは、説明できない。「神経毛細血管内酸素交換モデル」の構築が必要である。

光機能画素は、境界不鮮明なぼやけた画素であり、これを並べれば、頭皮から、異なった時系列データをサンプリングして、多様に描画できる。画像は画素の集まりである。その配列パターンは無限である。この計測原理は、1チャンネル計測でも、2チャンネル計測でも、その光機能画素のサンプリング数には依存しない。当然の

ことながら、平面状に配列すれば、光機能画素間の相互関係が描画され、直線的に配列すれば、時空間画像が表示されて画素間の相互関係がより見やすくなる場合がある。あたかも最初から多点計測で検出すると脳反応の絵ができるかと理解されかねないが、歴史的に誤りである。光 CT 法と局所反応の生理的特性を備えた光機能画素を定める NIRS-Imaging とは、全く逆の原理である。1989 年、米国の Barbour らは、散乱拡散光による 3 次元画像法（特許）を提案している。しかし、並べただけでは、機能特性を持たない。1977 年 Jobsis は、機能テストと記載して過換気課題の脳機能計測法を実行している。しかし、過換気課題は、あくまでも脳の酸素モニターとしての課題で、局所反応の計測を目的としたものではなかった。重要な点は脳局所反応を利用した画像法原理の誕生である。まさか、頭皮上から脳局所反応が検出できると想像もできなかった時代であった。局所反応を利用することで、入射光と受光のペアの頭皮上の距離を従来のシミュレーションよりも 40% 短縮した 2.5cm で、光機能画素のサンプリングが実現したのである。この常識を破った発想の延長で、さらに 1cm x 2.5cm の高密度画像を実証してきた。

当時、我々に幸運をもたらしたのは、NIR01000 装置（浜松ホトニクス）の光の精度とファイバー径の太さである。我々は、何種類かのファイバー径とそれによる時系列の相違やファイバー間距離による S/N を検討してから、最初の時系列データを報告した。しかし、この開発実験とは逆に、その後追随したグループの多くの光機能画素データは、ファイバー径が細く、さらにプローブ距離も局所反応を目的としていなかった Jobsis の用いたプローブ距離をそのまま用いて計測されていた。その結果、多くの発表されてきた時系列データは、我々が最初に、静脈由来や頭皮由来の下水道効果と考えたものであったと考えれば、突然変異の時代を理解できるだろう。この計測精度の悪さに拍車をかけた事例が 3cm x 3cm の細いファイバー径のプローブ間距離均等格子状配列である。この配列では、脳の構造は無視され、我々が精度よく行った脳回選択計測法からさらに光機能画素の精度が劣化しやすくなる。

NIRS-Imaging の原理からくる最大の欠点は、ヘモグロビン量の小さい光機能画素の大きな揺らぎに強く引かれて画像表示がゆがみ、不均一な絵の単なるマップ遊びになりかねないことである。マップ遊びは楽しい。マップ遊びはうれしい。しかし、安易なマップ遊びは、脳機能誤診の源流になっていることに気がつかなければなら

ない。不均一な脳機能画像の汎用は、脳科学の素人も玄人化し、玄人は素人化する有毒な産物でもある。散乱拡散光を利用している限りは、光路長に依存した画像はすべて不均一画像である。これは、原理上からくる結果である。細いプローブの意義は、1cm x 2.5cm などの高選択性配列で FORCE( fast-oxygen response in capillary event )効果の検出によってはじめて、従来技術を上回る精度で光機能画素が計測されたことが証明できる。

サンプリングされた光機能画素の意味する位置情報とその構成要素の意義は、重要である。1994年 Grattonらは、光機能画素の構成要素の中に、誘発電位と同等な神経細胞の活動性浮腫に由来する (EROS)を検出することで、スローな血液反応成分よりも位置情報を的確に捉えたと考えた。散乱・拡散光を利用する限り、光機能画素は、質量すなわち、あるヘモグロビン量をもつ。しかし、いくら光機能画素の配列を高密度にしても境界不鮮明なぼやけた形状で、質量の異なった画素の集まりであることに変わりはない。これは、一見、欠点に見える。しかし、これは、次の我々の発見と新理論によって、最大の利点に変わった。その鍵は、T2\*-強調 fMRI と NIRS-imaging の対比研究にあった。1993年から、この対比研究を国際 MR 学会に報告した。1990年 T2\*-強調 fMRI の原理の発端になった Ogawaらは、MRI のラット低酸素実験では、毛細血管感度が静脈に比べて、かなり低いことに気がついていた。これを改善するのは超高磁場であると考えられてきたが、原理上あまり解決にはならない。理由は、MRI 機能画素は、立方体で、その1画素の中のより大きな静脈反応(下水道効果)に依存する。高磁場では、静脈の下水道効果がさらに増加し、毛細血管に近づけば Non-BOLD 効果が起こって脱酸化 Hb 量をさらに反映しなくなる。光機能画素は、立方体でないことが幸いして、吸収されないより細い毛細血管からの信号を選択してくるのである。これは、大きな利点である。毛細血管内にしか起こらない酸素交換現象(FORCE 効果)を検出すれば、“ ベッドサイド非侵襲脳機能微小循環計測法 ” を実現することができる。このように考えると光機能画像法は、まったく、PET, fMRI, 直線反射光 CT とは、計測原理を異にする。

毛細血管内にしか起こらない現象は、誰も非侵襲にも、検出していなかったといっ  
てよい。その理由は、1890年 Roy & Sherrington の実験から神経活動依存性脳血流  
増加モデルが 110年もの間、まかりと通って来たからである。脳血流の増加は、毛

細血管でも静脈でも起こる。神経細胞は、毛細血管からグリア細胞を介して酸素を受け取る。静脈の下水道効果は、神経活動にとって、アーチファクトである。しかし、これが、PET, fMRI の機能画素の構成成分に大きく関与する。脳血流増加モデルの 50%の不完全性に気がつき、”神経毛細血管内酸素交換モデル“を構築した。毛細血管内にしか起こらない現象は、神経活動と強くリンクした酸素交換現象であると考え、酸素消費に伴う FORCE 効果を検出すればよい。酸素供給に伴う Watering-the-garden 効果や老廃物を回収する静脈における下水道(Sewage)効果では、毛細血管との区別が困難である。新しい神経毛細血管内酸素交換モデルから算出される酸素交換指標の一つには、光路長に依存しない新しい局所脳機能を表す定量指標がある。この酸素交換指標の発見に伴って、ベッドサイドで、非侵襲に、肉眼では見えない毛細血管内における、局所脳酸素交換機能を NIRS-Imaging の原理を使って画像計測することができる。毛細血管内酸素交換指標イメージングは、生体の酸素交換活動を非侵襲に計測するので、今後の応用性は脳以外の臓器でも、無限に展開すると予測される。逆転の発想、突然変異によってなった NIRS-Imaging の意義が、ここにある。従来のモデルは、FORCE 効果が検出できず、Watering-the-garden 効果と下水道(Sewage)効果の区別が困難で、脳機能誤診を起こす原因になってきた。

**EROS 効果か？ FORCE 効果か？ Watering 効果か？ Sewage 効果か？そして、非侵襲脳微小循環計測と酸素交換指標の画像化への挑戦に、この分野の興味と発展は尽きない。**

**参考：**加藤、小池ほか：高選択性近赤外分光機能画像NIRS-Imagingによるブローカ野の脳血流動態と局在化に関する検討—単語復唱課題遂行時の特徴について—。臨床脳波，46: 20-32, 2004.

Kato T. Principle and technique of NIRS-Imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. International Congress Series. Frontiers in Human Brain Topology. The Proceeding of ISBET 2004- Edited by M. Nakagawa, K. Hirata, Y. Koga and K Nagata. Vol.1270C, pp88-99, 2004

加藤俊徳：海馬回旋遅滞症による広汎性発達障害，”6:神経毛細血管内酸素交換モデルの構築”。Brain Medical (メディカルビュー社) 12月号(in press) 2004.

Yamamoto T, Kato T. Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. *Phys. Med. Biol.* 47: 1121-1141, 2002

## 「姿勢などによる信号変化について」

灰田宗孝、<sup>1</sup>藤原 倫行、<sup>1</sup>市川 祝善  
東海大学医学部、<sup>1</sup>日立メディコ

目的 光トポグラフは近年、脳機能の測定に広く用いられ始めている。

しかし、実際の測定においては、種々の原因によるアーチファクトが生じる。そこで、今回は光トポグラフ測定中の身体の動きが、光トポグラフ信号にどのような影響があるかを検討した。

対象 健康男性5名(平均年齢 36 歳)

使用装置:日立メディコ製 ETG-7000、96 チャンネル



図 1 日立メディコ ETG-7000

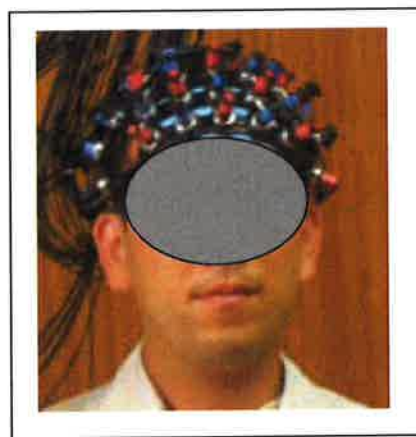


図 2 プローブ装着状況

測定方法 下図の様に1分間レストと1分間のタスクを交互に加えたブロックデザイン

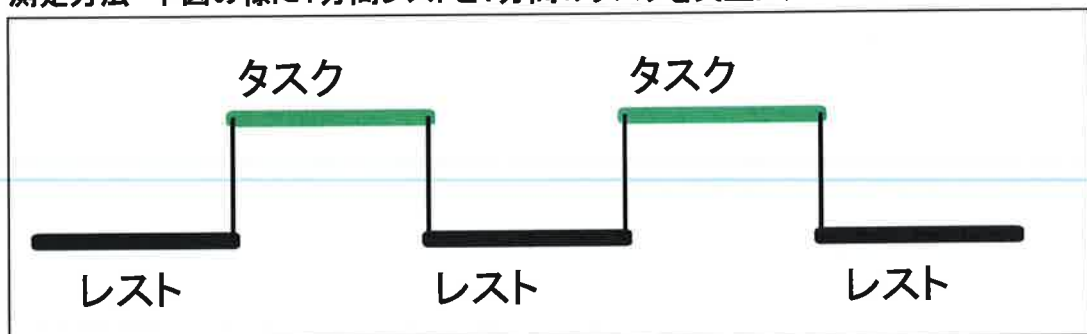


図 3 タスク



具体的タスクは下記のものを用いた

- 1.首の左右曲げ:15°、30°
- 2.首の前後曲げ:軽度、極限
- 3.ひもで頸部圧迫(頭表の静脈の圧迫)左右
- 4.頸静脈圧迫(左右)
- 5.首の回転:軽度、極限(左右)
- 6.発声
- 7.頸動脈圧迫(左右)
- 8.外頸動脈圧迫(左右)
- 9.瞬き:強く、弱く
- 10.水を飲む、
- 11.舌をつかった唇なめ
- 11.咳

これらについて2回のタスクを積算しレストとの差を取って表示した。その結果、上記の殆どのタスクに対し、光トポグラフ信号が得られた。

首の左右曲げにおいては、曲げた側の信号は増加し、反対側は低下した。傾ける角度の大きい方が信号変化も大きくなった。これらの変化の一例を図4に示す。

#### まとめ

光トポグラフ測定中に首を動かしたり、口を動かすこと、発声など、何れもアーチファクトの原因になる可能性がある。そのときのパターンは、実際の脳の活性化に見られるパターンつまり oxy-Hb、total-Hb が増加し、deoxy-Hb が低下するパターンと異なる。しかし、まれに脳の活性化と同様の信号変化をする場合もあるので注意を要する。

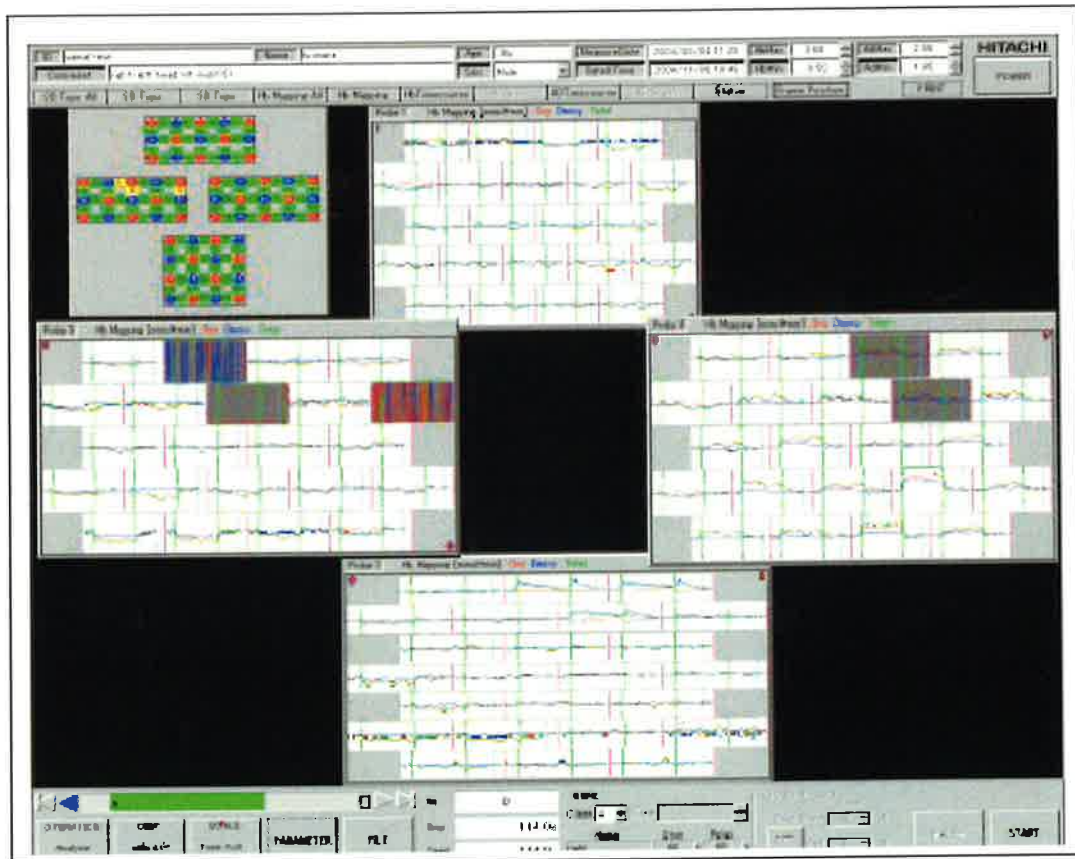


図4 首右傾け15°の結果。

以上のタスクの中で首の軽度の前屈が一番信号変化が少なかった。

歩行・走行に関連した NIRS 信号の変化について  
特定医療法人大道会 ボバース記念病院  
神経リハビリテーション研究部  
宮井一郎

市販の多チャンネルNIRS装置（島津OMM-2001）を用いて測定した、歩行・走行時の大脳皮質運動関連領域を中心とした酸素化ヘモグロビン(oxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)、総ヘモグロビンの変化について、測定者の立場から具体的な測定波形を供覧しながら問題点を議論する。

#### 歩行・走行中の基本的なNIRS信号変化

一次運動野のうち、下肢の運動に関わる部分は、中心前回の内側に分布するので、入光ファイバーを正中に配置して、入光-受光ファイバー間隔を3cmとし、30から42チャンネルの測定をおこなっている。このような配列で歩行時の測定を行った場合、感覚運動野内側付近のoxyHbの変化が主体で、deoxyHbはあまり変化しない。しかし、同配列で手の運動などのタスクでは、歩行によって信号変化が見られるよりも外側の感覚運動野付近にoxyHb増加とdeoxyHb減少が認められる。

#### 運動中のアーティファクト

トレッドミル上で歩行走行中のNIRS測定を行う場合、weight balancer等である程度、上下運動をキャンセルしてやれば、十分測定可能である。一般的によくみられるartifactは被験者が下を向いたときに前頭部のファイバーが引っ張られることに起因するものである。キャップの不適合や側頭筋の動きによるものは、タスクに限らず見られる可能性がある。このような動的な課題の場合、光ファイバー破損にも注意する必要がある。

#### 走行中のNIRS信号変化（時間的経過）

運動中のNIRS信号変化の個人差も存在する。必ずしもタスク中、oxyHbが上昇したままではなく、途中で低下してくる例がある。さらに、このような傾向は特に運動のタスク時間を60秒以上に長くした場合に検出されやすく、歩行よりも走行で目立つ傾向にある。歩行・走行制御の神経機構の階層性の問題なのか、neurovascular couplingの個人差によるものかどうかは、不明である。

#### 運動準備中の変化

NIRSにおいてブロックデザインでタスクを組む場合、運動開始より前に信号変化が表れることがある。同様に特に前頭前野領域においては、本来タスクとは関係のない環境変化や注意により、信号が変化するので、認知に関連したタスクでも留意する必要がある。

#### 定量的解析の問題点

連続光型の装置では得られるデータは濃度変化と光路長の積であるため、NIRS信号の異なる脳領域や個人間での比較に問題があることはよく知られている。計算的に光路長をキャンセルする比較的簡単な方法としては、effect sizeやlaterality indexを用いている。

#### 文献

1. Miyai I, Tanabe HC, Sase I, et al. Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. *Neuroimage* 2001; 14: 1186-92.
2. Miyai I, Yagura H, Oda I, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002; 52: 188-94.
3. Miyai I, Yagura H, Hatakenaka M, et al. Longitudinal Optical Imaging Study for Locomotor Recovery After Stroke. *Stroke* 2003; 34: 2866-2870.
4. Suzuki M, Miyai I, Ono T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *Neuroimage* 2004;23:1020-26.

# 高次脳機能を反映する NIRS 信号をどう見るか

群馬大学大学院医学系研究科・脳神経精神行動学 福田正人

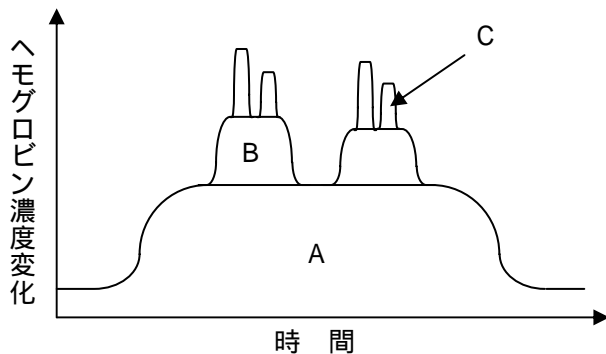
## NIRS による高次脳機能の検討

NIRS は、おもに大脳皮質におけるヘモグロビン濃度 ([Hb]) 変化を、頭皮上に投射した形で高い時間分解能で捉える方法論である。高次脳機能を反映する信号変化を検討するためには、[Hb]変化の有無の判断だけでは不十分で、課題の設定とデータの解釈に注意が必要である。具体的には、**信号変化の時間オーダー** **ベースラインの設定** **測定の反復による変化** **脳部位との対応** **得られた信号変化の意味**、の 5 点について検討が必要となる。

## NIRS 信号変化の時間オーダー

NIRS による測定は、時間分解能を 0.1 秒程度に高く設定することも、低く設定して長時間の連続測定を行うこともできる。この点は PET・SPECT・fMRI による脳血流測定にはない特徴であり、課題設定やデータ解釈にあたっては信号変化の時間オーダーの考慮が必要となる (図)。

時間単位の変化 (A, natural design) は脳血液量ベースラインそのものの変化で、睡眠やてんかん発作に伴う自発的な脳機能変化を反映する。分単位の変化 (B, block design) は課題を行うという事態に伴う変化で、注意・意欲・心理的構えなどに対応する。秒単位の変化 (C, event-related design) は個々の刺激の処理を行う脳機能変化を捉えたものである。



## ベースラインの設定

NIRS は Hb 濃度の変化を捉えるので、ベースラインの設定によりその信号が反映する脳過程が異

なる。例えば音読課題でベースラインを安静状態とすると、[Hb]変化は発声と音読の 2 つの過程を反映する。音読過程のみの検討には、無意味な発声をベースラインとするのが適切である。また、課題後の [Hb]が課題前レベルに戻る時間をどう想定するかにより、データ処理のベースライン設定が決まる。

## 測定の反復による変化

S/N 比改善のために同じ課題による記録を複数回反復し、データを加算平均する方法は、単純な感覚や運動を用いた課題では良い方法である。しかし高次脳機能の検討では、被検者の内的状態が変化しやすいこと、高次機能ほど反復による馴れが生じやすいことなどのために、同じ方法が適切でない可能性もある。測定反復によるデータ変化そのものに、馴れや学習の反映としての意義がある場合もある。

## 脳部位との対応

NIRS では[Hb]を頭表に投射した形でデータが得られるので、データが反映する脳部位について、(1)頭表のプロープ位置と脳構造の対応、(2)データは受光プロープまで達した光が通過してきた様々な光路の平均を表す、という 2 つの対応問題がある。

## 得られた信号変化の意味

大脳皮質の活動は、安静時の活動性と賦活に対する反応性の 2 つに分けて考えることができる。NIRS で測定できるのは後者の賦活反応性であり、これが前者の安静時活動性と並行するかどうかは明らかではない。安静時活動性については、PET など他の方法論から得られたデータでの検討が必要となる。

【参考】精神疾患の生理学における NIRS の意義 (臨床精神医学 33:787, 2004), 精神医学における NIRS 測定の意義 (脳と精神の医学 14:155, 2003)

<共同研究者> 三國雅彦・上原 徹・井田逸朗・伊藤 誠・須藤友博・亀山正樹・山岸 裕・佐藤利正