

第1回 光脳機能イメージング研究会

抄録集

開催日時：2004年3月20日(土) 13:10～18:30

会場：東京国際フォーラム G502 会議室 13:00～20:00

世話人

会長	渡辺英寿	東京警察病院
事務局長	酒谷 薫	日本大学医学部
	渥美義賢	国立特殊教育総合研究所
	岡田英史	慶應義塾大学工学部
	加藤俊徳	小川脳機能研究所
	灰田宗孝	東海大学医学部
	福田正人	群馬大学医学部
	星 詳子	東京都精神医学総合研究所
	宮井一郎	ポパーヌ記念病院
	山田幸生	電気通信大学

(五十音順)

後援： (株)日立メデイコ
(株)島津製作所

目 次

1) 会長挨拶 研究会趣旨説明 (13:10 ~ 13:20)

2) 講演

講演 1 司会 渡辺英寿 東京警察病院 (13:20 ~ 15:00)

近赤外分光機能画像法(NIRS-Imaging)原理の発見と歴史

加藤俊徳 小川脳機能研究所

時間分解法による拡散光断層イメージングの現状と展望

山田幸生 電気通信大学

光脳機能イメージングの可能性 - シミュレーションによる検討 -

岡田英史 慶應義塾大学理工学部

光による脳機能測定

灰田宗孝 東海大学医学部

脳機能異常例における神経活動時の脳酸素代謝

光脳機能イメージングと BOLD- fMRI の比較

酒谷 薫 日本大学医学部

講演 2 司会 酒谷 薫 日本大学医学部 (15:10 ~ 16:50)

光脳機能イメージングの睡眠研究への応用

渥美義賢 国立特殊教育総合研究所

光脳機能イメージングの有用性と問題点

星 詳子 東京都精神医学総合研究所

精神疾患における光脳機能イメージングの可能性

福田正人 群馬大学医学部

光脳機能イメージングの神経リハビリテーション領域での応用

宮井一郎 ボバーズ記念病院

KL 解析を用いた光トポによる言語優位半球の同定

渡辺英寿 東京警察病院

3) ハンズオンセミナー (17:10 から 18:30)

言語優位半球の同定

渡辺英寿 東京警察病院

運動タスク時の脳活動

宮井一郎 ボバーズ記念病院

近赤外分光機能画像法(NIRS-Imaging)原理の発見と歴史

財団法人濱野生命科学研究財団 小川脳機能研究所 加藤俊徳

科学上の新奇性は、その基本原理へのアクセスによって生まれる。光機能画像法の基本原理の誕生も、同様であった。光脳機能画像法の原理は、Jobsis の光 CT 法へのアンチテーゼとして 1977 年から 14 年ぶりに見つかった。以来、我々は、光機能画像法の原理をより深く探求してきた。光機能画像法の原理の誕生を象徴しているのが、プローブ間距離 2.5cm の設定である。1991 年の 7 月まで、光のイメージングといえば、Jobsis の特許(1980)に記載されている透過光を利用した光断層撮影法(光 CT)の原理を実現する装置の開発が、日本国内でも支配的であった。Jobsis の特許は、散乱・反射光による画像法の原理ではない。Jobsis は、散乱・反射光ではプローブ間距離を 4.25cm 以上に設定することで脳組織からの反射成分をより検出できると記載している。日本の研究者もこの 4.25cm の影響を受けていた。したがって、光機能画像法の基本原理は、この 4.25cm を短縮できる原理と実証といっても過言ではない。

私の考案した原理は、2つのプローブの位置と計測対象の局所反応性によって、「時系列を持った辺縁不鮮明な光機能画素」の時空間情報を決める。いわば、位置情報の不確定な光を使って、位置を決める逆転の発想による光機能画像法である。光 CT 法に比べれば、明らかに邪道な方法である。光の位置情報を不明確にしている散乱・反射光によって、位置情報を得ようとする動機が、光の専門家には生まれにくい。1991 年の 7 月、国立精神神経センターへ赴任すると、1987 年に世界で始めて市販された NIRO-1000(浜松ホトニクス、6 波長)が設備されていた。この 7 月、共同研究者から NIRS の概要を聞くなり、即座に散乱・反射光による光機能画像法の原理を発案した。振り返ると私の邪道な発案は、明確な動機とその解決方法のヒントをすでに身につけていた。無かったのは NIRS の知識だけだった。光 CT 法は、計測に時間がかかる。骨の分厚い大人には適応しにくい。散乱・反射光による脳酸素モニターを新生児に利用しようとしても、動きに弱い。新生児医療専門の医局で教育されたので、脳酸素モニターとして限界があることにはすぐ気が付いた。そこで、時間を限定された検査装置としてならば適応可能と考えた。

光機能画像法の発明は、fMRI よりも先に誕生した。脳発達の SPECT、MRI、表面コイルを用いた MRS、新生児医療の最新の知識が必要であった。表面コイルを用いた MRS は、選択領域の境界が不鮮明な非侵襲の脳代謝計測法である。この表面コイルをいくつも並べた光機能画像法を私は考えた。しかし、並べただけでは、脳酸素モニターの既成概念を打破することができない。1988 年から新生児からの脳発達を学位論文のテーマとしていて、脳の髄鞘形成と脳血流分布の発達パターンは一致することがわかっていて、そこで、新生児の脳酸素モニターは不均一な脳血流分布に対して、脳部位別に酸素状態が異なっている仮説を立てた。さらに、どこを計測しているかわからなかった NIRS に位置情報を与えて、NIRS-Imaging とする発想と実証が必要であった。そこで、当時 PET の研究からもっとも脳血流が、上昇しかつ、賦活部位が独立している場所を探すと、光刺激によって、後頭葉の第一次視覚野の脳回を選択し賦活するしかないという結論に達した。運動野や前頭葉では、負荷依存性でかつ周囲の脳組織と独立した反応を示すためには不十分であった。NIRS を、NIRS-Imaging とするために脳の局所賦活実験を行ったのである。それが、すぐ成功し、プローブ間距離を短縮する技術にもつながり、光脳機能画像法原理の誕生となった。

光機能画像法の原理が確立されれば、計測原理にもっともふさわしい理想の装置を求めることになった。1チャンネルの光機能画素のサンプリングによっても位置情報の特定が可能となった。さらに、2チャンネル以上のサンプリングになると表面コイルの MRS と同様に、光の定性的及び定量計測のいずれにおいても、サンプリング対象間の不均一性が、計測原理上から生ずることになる。しかし、光脳機能画像法は、その原理をよく理解し適応するならば、脳微小循環をベッドサイドで計測することが出来る。理想的な装置の構築まであと最低 10-15 年はかかるだろう。現存の装置は、未来の装置を 100%とする 10%程度の段階的な装置だと思われる。計測被験者の健康や福祉に直接かかわる臨床的応用性を1つ1つ確立していきながら未来形の装置を完成すべきであろう。最近、我々は、光機能画素の選択性を 2.5cm

から、さらに 1cm に向上させた(参照:臨床脳波 46: 20-32, 2004)。プローブ間距離を 4.25cm から 1cm までに狭める技術になんと約 25 年が費やされているのである。光機能画像法の原理の発見以来、本格的な研究会ができるまで 13 年かかった。今後の応用の広がりを考えれば、遅すぎたぐらいである。脳機能生理学研究からの福祉や社会貢献を考えると本学会の役割は重いと思われる。1991 年に私たちの論文の読んでいるイタリアのフェラーリ博士がある学会で日本の光 CT 研究者たちになぜ研究をやめたの?と質問していた。アンチテーゼの光脳機能画像法の原理についてテーゼの光 CT 法のグループと大いに議論したい。それが、光脳機能計測の発展につながると考える。

時間分解法による拡散光断層イメージングの現状と展望

電気通信大学 山田幸生

1. はじめに

拡散光を用いた生体組織のイメージングは、近赤外光の浸透深さを利用して深さ数 cm 程度までの生理学的および解剖学的情報を画像化することができるようになってきた。この技術は発展段階にあり、今後急速に高度化と実用化が進むと考えられる。本報告では、特に、拡散光イメージングの最も高度な画像化と考えられる断層イメージングについて、ピコ秒時間分解計測法による測定データから逆問題解析法により画像再構成を行う手法について現状と展望を述べる。

2. 拡散光イメージングの現状

拡散光イメージングは、深さ方向の情報を含まず、修正 Beer 則に基づいて画像化するマッピング(トポグラフィ)と、深さ方向の情報も含む断層イメージング(トモグラフィ)に分けられる。マッピングはその簡便さのため実用化が進んでいるが、断層イメージングはまだ発展段階にある。

断層イメージングの概念は次のようである。仮定した内部の光学特性値分布に基づいて光伝播を表すモデルにより計算される測定結果と実測結果とが一致すれば、仮定した光学特性値分布を解として画像が再構成されたとする。これは数学的には逆問題法として知られる解法であり、一つの学問分野を形成している。再構成画像を得る数学的プロセスはアルゴリズムと呼ばれ、拡散光断層イメージングのアルゴリズムについては多くの手法が研究されている。

断層画像を得ることは多くの未知数に対する解を求めることとなるため、多くの独立な実測データを必要とする。しかし、実際には対象物の表面でしか計測できないため、一般に未知数の方が実測データの数よりもずっと多くなる。連続光を用いる場合には、実測データの数は測定点の数に限られる。ピコ秒パルス光を用いる時間分解計測法によれば、測定点よりもずっと多くの独立な実測データを得ることができる。従って、時間分解計測法により測定データを取得し、時間依存の光伝播モデルを用いた逆問題手法のアルゴリズムを開発すれば、質の高い断層画像が得られるものと期待される。

図1は、連続光を用いた場合の画像と時間分解法を用いた場合の画像の差をシミュレーションにより調べた結果である。対象は直径 80mm の円柱であり、内部に直径 10mm の2本の円柱状吸収体が中心間距離で 16mm 離れて存在している。主円柱の光学特性値は生体に近い値 ($\mu_s' = 0.8 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_a = 0.004 \text{ mm}^{-1}$) であり、2本の吸収体は大きな吸収 ($\mu_s' = 0.8 \text{ mm}^{-1}$, $\mu_a = 0.02 \text{ mm}^{-1}$) を持つ。図1の左上の画像は連続光(CW)を用いた場合の結果であり、右下の画像は時間分解(TR)データを全て活用したアルゴリズムによる結果である。その他の画像は、時間分解データがあっても、その中から平均飛行時間 $\langle t \rangle$ やその分散 $\langle t^2 \rangle$ など、計算時間を減らすために時間分解曲線を特徴付ける抽出データを用いた場合である。連続光や平均飛行時間などを用いた場合には区別できなかった2本の吸収体が、時間分解データを全て活用した場合には明瞭に区別できることが分かる。また、吸収体の吸収係数の絶対値も真の値に近くなり、時間分解データを全て活用すれば高品質な拡散光断層画像が得られることが示された。

時間分解法の有効性が示されたため、図2のようにヒト前腕を対象として *in vivo* 測定を行い、拡散光断層画像を取得した。アルゴリズムは時間分解データをラプラス変換する一般化パルススペクトル法に基づいており、画像の質を保ちながら計算時間を大幅に短縮することができる。散乱と吸収に関する画像を別個に、波長や生理的状況の変化に対して得ることができる。前腕のMR画像と比較すると、散乱の画像は骨の位置を明瞭に示していることから、散乱の画像は解剖学的情報を与えることが分かった。一方、3波長(759 nm, 799 nm, 834 nm)に対する安静時と運動時の吸収に関する6つの画像が得られ、酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの吸収スペクトルを用いると、それぞれの濃度とその合計としての血液量に関する高品質な断層画像が図2のように求められた。領域Aは筋肉に、領域Bは太い血管に対応していると考えられる。

図2のような透過型は成人頭部では困難であり、現在、反射型の拡散光断層画像に関する研究開発が行われている。

3. 拡散光イメージングの将来

現在，連続光を用いたマッピングで課題となっている深さ方向の情報の欠落や絶対値の不確実性などは，原理的には時間分解法を用いた拡散光断層像（トモグラフィ）により解決されることが示されつつある．時間分解法の課題は，装置がやや大型になり高価であることと測定時間が少し長いこと，画像再構成の計算に時間がかかることである．時間分解法の簡便・安価・高速化をハードウェアとソフトウェアの面から継続的に追求すると同時に，連続光と時間分解法の長所を活かしたハイブリッド利用法が考案されると考えられる．

「参考文献」

- 1 . 山田幸生，「拡散光トモグラフィ（光 CT）の研究開発」，BME, Vol. 17, pp. 35-43 (2003)
- 2 . F. Gao, et al., Applied Optics, Vol. 41, No. 4, pp. 778-791, (2002)
- 3 . H. Zhao, et al., JSME Int. Journal, Series C, Vol. 45, No. 4, pp. 1033-1039 (2002).

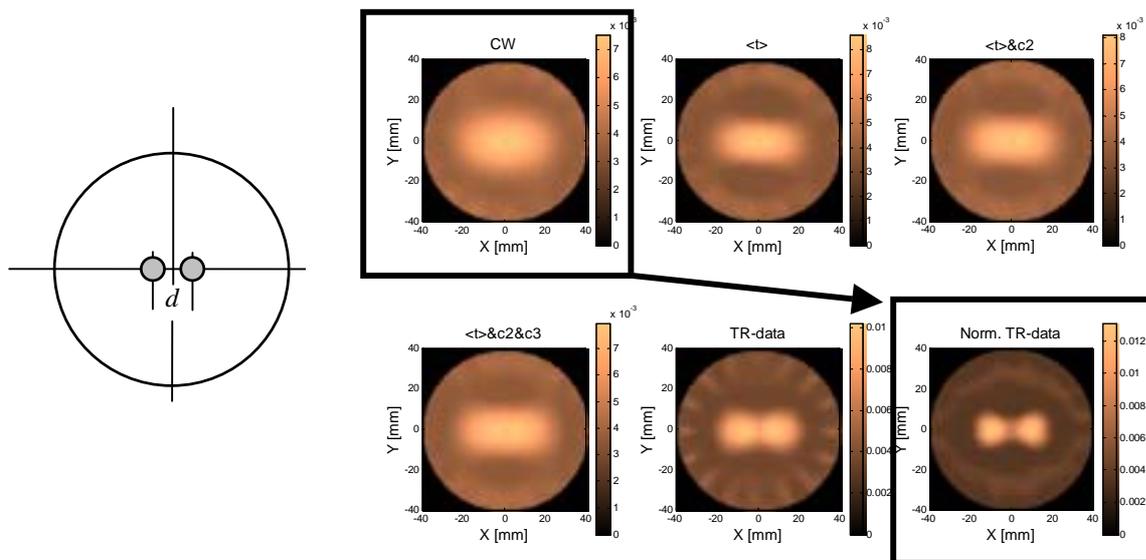


図 1 . 連続光を用いた画像と時間分解法を用いた画像の違いに関するシミュレーション結果 .

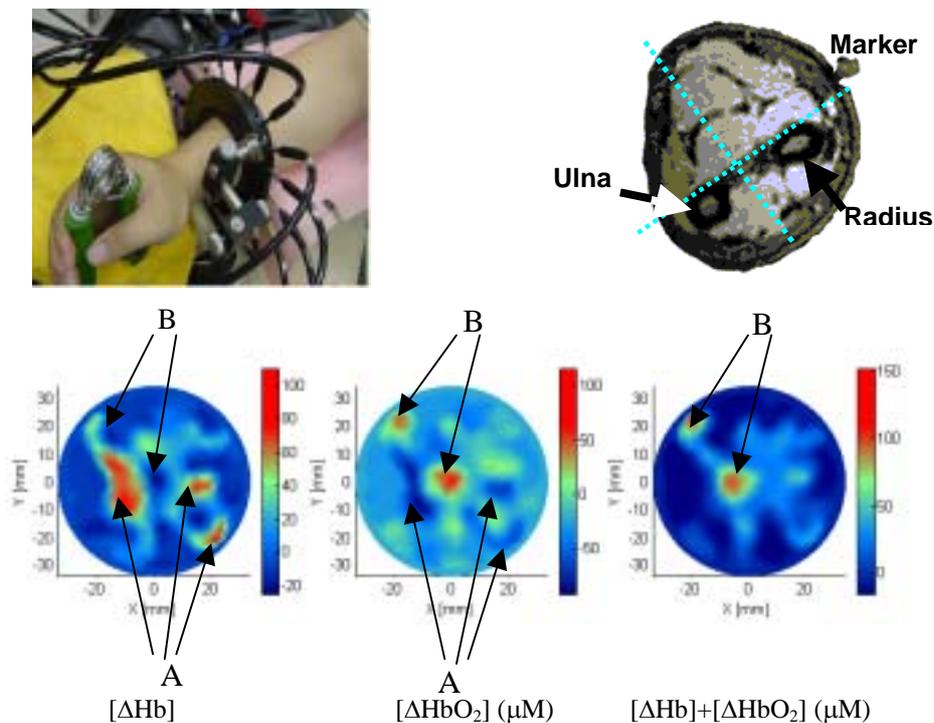


図 2 . 時間分解法によるヒト前腕の拡散光イメージング . 測定状況 , MRI および拡散光断層像 .

光脳機能イメージングの可能性 シミュレーションによる検討

岡田 英史 (慶應義塾大学理工学部電子工学科)

1. はじめに

近赤外光を利用した脳機能イメージング, とくに頭部に複数の入射・検出ファイバを格子状に配置して大脳皮質表面の賦活領域を画像化する光脳機能トポグラフィ法¹⁾は, 医学, 心理学など多くの脳科学に関係する分野で実用化が進みつつある. 光を利用した生体計測における最大の問題は組織散乱であり, 光脳機能イメージングでは組織散乱の影響は画像の空間分解能を低下させる原因となる. 光脳機能トポグラフィにおける組織散乱の影響とその対策について, 頭部組織モデルの光伝播シミュレーションによる検討結果を述べ, 光脳機能イメージングの可能性を展望する.

2. 光脳機能トポグラフィと光伝播シミュレーション

光脳機能トポグラフィでは, 頭部に複数の入射ファイバと検出ファイバを配置するが, 個々のファイバペアが捉えることができる脳機能の範囲を実測から求めることはできない. 図1は, 頭部組織を単純化した平行平板モデル内における光伝播をモンテカルロ・シミュレーションによって解析し, 入射, 検出ファイバに対する脳表面の感度分布を求めた一例である.²⁾ 等感度線は, 入射, 検出ファイバの midpoint にある最大感度点に対して, 50, 10, 1%の感度となる部位を示している. 一組のファイバペアが検出する脳機能の範囲が皮質表面上に広く分布していることが分かる. この空間感度分布は, 現在一般に用いられている 30mm 間隔で格子状に入射, 検出ファイバを配置する方法をとることで, 格子内で生じた脳機能の賦活をいずれかのファイバペアが検出できることを示している. その反面, 空間感度分布が広いということは, 脳機能を画像化するさいの空間分解能が低下することを示唆している. モンテカルロ・シミュレーションとファントム実験の結果から, 30mm 間隔で格子状に配置したファイバによって取得したデータをマッピングして補間することで脳機能画像を作成した場合, 位置精度については比較的良好な結果が得られるが, 賦活の範囲については直径が 25mm より小さい賦活については分解能が著しく低下することが分かっている. この現象は, ファイバ配置の密度を高めることで改善することが可能であるが, ハードウェアのみによる改善には限界がある.³⁾

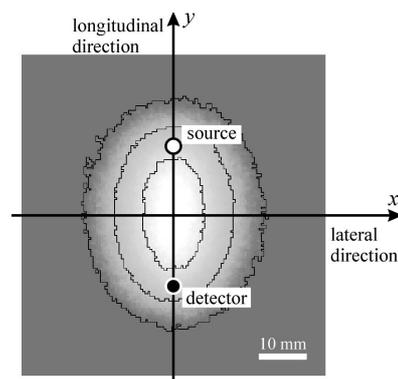


図1 光脳機能トポグラフィにおけるファイバペアの空間感度分布.

3. 空間感度分布を用いたトポグラフィック画像の再構築

ファイバ配置を高密度化するハードウェアによる改善に対して, トポグラフィック画像を作成するさいに空間感度分布の情報を利用するソフトウェアによる改善も検討が行われている. 光トモグラフィで用いられている画像再構築法と同様に, 空間感度分布を利用して逆問題を解くことによってトポグラフィック画像を作成することで, 小さい賦活領域についても高い空間分解能の画像を得ることができる.⁴⁾ 空間感度分布を用いた画像再構築法は, ファイバの配置密度を高めて取得したデータに対して特に有効であった. 空間感度分布は, 頭蓋骨の厚さや組織の光学特性によって変化し, 実測できないため, 正確な空間感度分布を求めるための頭部組織光伝播モデルを作成することが重要となる.

4. おわりに

光脳機能トポグラフィは, 現状では空間分解能が低い点が問題とされている. しかし, 入射, 検出ファイバの高密度配置と空間感度分布を用いた画像再構築アルゴリズムの適用によって, 10mm 以下の賦活領域を高い空間分解能で画像化する可能性を有することがシミュレーションの結果から示唆された. 今後, 実用上の様々な技術的問題を克服することで, 実際の脳機能計測において高分解能計測を達成することが期待される.

参考文献

- 1) A. Maki *et al.*, Med. Phys. Vol. 22, pp. 1997-2005 (1995).
- 2) E. Okada *et al.*, Appl. Opt. Vol. 42, pp. 2915-2922 (2003).
- 3) T. Yamamoto *et al.*, Phys. Med. Biol. Vol. 47, pp. 3429-3440 (2002).
- 4) H. Kawaguchi *et al.*, Proc. SPIE Vol. 5138, pp. 249-257 (2003).

光による脳機能測定

東海大学医学部 灰田 宗孝

近赤外光は生体内を透過しやすく、ヘモグロビンの酸化状態により、その吸収量が変化することから、頭蓋骨の外部から光を照射し、その反射光を検出することで、脳での血液量変化を検出することができる。光トポグラフィはこれら光の吸収を多チャンネルで測定し、それを画像化したものである。今回、日立メディコ製 ETG-100 を用いた脳機能測定の例を紹介する。片側9本(両側で 18 本)の光ファイバーを専用のホルダーで頭部に固定し、1 分間のタスクを 1 分間のコントロールを挟んで2回施行し、その平均をとり、タスクとコントロールの値の差をとり、表示する。タスクとして、手の把握運動を用いた。

functionl MRI(f-MRI)との同時測定により、f-MRI 信号と oxy-Hb と total-Hb とは統計学的に有意な相関を示したが、deoxy-Hb とは相関が認められなかった。光トポグラフィを用いて、f-MRI と同様、脳機能が測定できることが示されたが、分解能は光トポグラフィの方が劣る。しかし、装置が MRI より遙かに小型であり、容易にベッドサイドにも移動できることから、生理学的検討あるいは臨床的検討にはその点が有利であると考えられる。光トポグラフィの正常時の反応としては、負荷時に oxy-Hb と total-Hb が上昇し、deoxy-Hb が低下することが認められている。deoxy-Hb は運動負荷時にはむしろその産生は増加しているはずであることから、この現象を説明するためには、近赤外光で検出している血管は細い血管であること、脳血流が増加する際血流速度が増加することで、deoxy-Hb が検出される体積が減少することが予想されるなどを仮定する必要がある。実際の応用例では運動野での運動の検出、視覚野での検出、前頭部での言語活動、精神活動等を検出することができている。海馬の変化など、脳深部の検出は不可能と考えている。さらに、潜在的な頸動脈閉塞症や多発脳梗塞患者における手の把握運動に対する信号変化では、正常パターンと異なり、deoxy-Hb の上昇などが認められ、潜在的な脳循環障害の検出にも応用できる可能性が示されている。更に、妊娠末期の妊婦の腹部児頭部に光トポグラフィのプロープを設置し、腹部にプラスチック製のドームをかぶせ、その中のスピーカーから単音を 100dB で聞かせ、そのときの光トポグラフィ信号を検討した。音を聞かせたとき成人と同様の oxy-Hb と total-Hb の上昇、deoxy-Hb の減少のパターンが認められ、胎児が音を認識したと考えられた。以上より胎児の聴力検査にも応用可能である。

脳機能異常例における神経活動時の脳酸素代謝:

光脳機能イメージングと BOLD-fMRI の比較

日本大学医学部脳神経外科 酒谷 薫

神経活動時には局所脳血流は50%程度上昇するものの酸素消費量は数%程度の上昇に留まり、酸素摂取率は低下する。これは脳組織が必要とする以上の酸素が活動部位に送り込まれる Luxury perfusion の状態にあることを意味している。このため静脈側の血管内では酸化型ヘモグロビン(Hb)が増加し、還元型 Hb は washout され静脈内の濃度は低下する。BOLD-fMRI は、この還元型 Hb の低下 (BOLD 信号の上昇) をとらえることにより活動部位をイメージングしている。近年、BOLD-fMRI は、脳腫瘍あるいは脳卒中などの病的脳でもこのような脳循環代謝変化を示すとの前提に立ち、脳疾患例の脳機能イメージングに応用されている。しかしながら、前述の脳循環代謝変化は正常成人で調べられたものであり、異常脳の活動部位がどのような変化を示すのか未だ明らかではない。

我々は、脳腫瘍や脳虚血等の脳疾患例における神経活動時(運動負荷)の脳酸素代謝を脳機能光イメージングにより計測し、BOLD-fMRI のイメージングと比較してきた。結果をまとめると以下ようになる。

- 1) BOLD-fMRI は脳疾患例の活動部位を正確にイメージングしないことがあった。
- 2) このような false negative imaging 例では活動時に還元型 Hb が減少せず、逆に上昇するか有意の変化を示さなかった。
- 3) 還元型 Hb が上昇する例では、BOLD 信号が低下していた。
- 4) 酸化型 Hb は上昇しており、局所脳血流の上昇はある程度保たれていた。
- 5) Diamox による血管拡張反応は低下していた(脳虚血例)。

脳疾患例の中には、神経活動時の脳酸素代謝が正常例と異なり、神経活動部位の還元型 Hb が低下しない症例が存在する。神経活動時の還元型 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ているが、脳疾患例は正常の需要供給バランスと異なる(酸素供給の不足もしくは酸素需要の亢進)が示唆される。BOLD-fMRI は、このような症例の活動部位を見逃す可能性がある。

光脳機能イメージングの睡眠研究への応用

国立特殊教育総合研究所 渥美義賢

<はじめに>

ヒトは REM 睡眠期には視覚的に明晰でストーリー性のある夢を見ていることが知られている。このことは、REM 睡眠期には視覚野が活性化示唆しているが、通常覚醒時にものを見ている時のように外界から視覚刺激が入力されている訳ではない。内発的な視覚体験である夢について脳科学的に明らかにすることを目的とし、本研究では視覚野の活性について光脳機能イメージングを用いて調べた。

<対象と方法>

対象は 19 歳から 47 歳の右利きの健常成人 12 名で、全被験者に本研究の趣旨と考え得るリスクについて説明し、文書による承諾書を得て実験を行った。22 チャンネルの光脳機能イメージングを用いて後頭部の血行動態を一夜にわたって記録し、同時に終夜睡眠ポリグラフィーを行った。また、視覚野の賦活について日中の覚醒時に視覚刺激を与えた時と比較するため、同心円型の白黒反転図形による視覚刺激時の光脳機能イメージングの記録も行った。後頭部に光ファイバーを装着したまま仰臥位で眠れるように、専用の東武固定装置を開発して記録に用いた。全 12 夜の光脳機能イメージング記録を行ったが、安定した睡眠が得られ、アーティファクトの少ない 6 夜について解析を行った。光ファイバーの装着位置については、実験後に MRI の撮影を行って一次視覚野の位置を確認した。

<結果>

解析に用いた 6 夜の記録には 21 の REM 睡眠期が記録され、その中の 17 の REM 睡眠期において、前後の NREM 睡眠期と比べて明らかな酸化ヘモグロビンの増加がみられた。また、酸化ヘモグロビン量は各 REM 睡眠期内においてもかなり大きな変動を示していた。この後頭部における酸化ヘモグロビンの増加についてトポグラフィーによる検討を行ったところ、左側の一次視覚野での増加が右側の一次視覚野よりも大きいことが多かった。各 REM 睡眠期内における酸化ヘモグロビンの変動をみると、左側の一次視覚野優位の増加がみられる時期と、外線状皮質優位に増加がみられる時期とがあった。

<考察>

大部分の REM 睡眠期において酸化ヘモグロビンの増加が視覚野で認められたことは、外界からの視覚刺激がなくとも、自覚的に明晰な視覚体験があれば視覚野が賦活されることを示唆している。ただし、その視覚野内における優位な賦活部位は、覚醒時の視覚刺激による賦活部位とは異なり、一次視覚野よりも外線状皮質の方が優位に賦活されている時期があった。以上のことから、内発的な視覚体験である夢体験には視覚野が大きく関与していることを示唆しているものと推測され、特に外線状皮質が強く関与している可能性が示唆された。

光脳機能イメージングの有用性と問題点

東京都精神医学総合研究所 脳機能解析研究部門

星詳子

近赤外線スペクトロスコピー(near-infrared spectroscopy, NIRS)は、1977年にDuke大学のJobsisによって非侵襲的に生体組織の酸素化状態を計測する方法として紹介され、以後手術室や集中治療室などで用いるモニター法として研究・開発が進められてきた。一方、1993年に我々を含めた3つの研究施設がNIRSを用いることによって脳の活動状態を捉えることができることを相次いで報告して以来、本法は新しい脳機能計測法として注目されている (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)。

PETやfMRIなどの他の神経イメージング法と比較してfNIRSの利点は、脳循環動態の時間的・空間的変動をリアルタイムで観察できる点と、生理的(年齢など)ならびに物理的(運動負荷中の計測など)にPETやfMRIによる計測が難しい対象にも用いることができる点が挙げられる。PETやfMRIなどによる計測では測定環境が特異であるために被検者の緊張感や不安感を招き易く、また体動制限が厳しいため小児や精神神経疾患患者に応用することは難しいが、fNIRSは特殊な検査室を必要とせず、ある程度のスペースがあれば装置を運んで何所でも検査をすることができ、また測定時の体動制限が少なくごく自然な状態での計測が可能である。

NIRSの持つ様々な利点は、PETやfMRIとは異なる脳機能研究、診療を可能にすると思われるが、本法は開発が始められてから25年以上の歳月が流れたにも関わらず、まだ改良、発展の余地が充分に残されていることも事実である。根本的な問題として、NIRS信号が脳組織のみならず脳外組織の情報も合わせ持ちその分離が困難で、また頭皮上に照射された光が再び検出されるまでのフォトン組織中での振舞い(伝播経路)が充分に解明されていないことが挙げられる。現在市販されている装置の殆どは連続光を光源とし、modified Beer-Lambert則に基づいてHbの濃度変化を計測しているが、この方法では変化量の絶対値を求めることができず、得られる値をそのまま個人間、部位間で比較することができないという最大の欠点がある。NIRSの開発当初からこれらの問題を解決するための研究も進められ、時間分解分光法、周波数分解分光法、そして空間分解分光法などが考案されてきたが、未だ完全解決には至っていない。

上記の問題から生じる本法の限界を充分把握し、その限界を打ち破るための地道な研究を続けることが、fNIRSの脳機能イメージング法として発展の鍵を握ると考える。

精神疾患における光脳機能イメージングの可能性

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

精神疾患の臨床症状

精神疾患で認める臨床症状(精神症状)は、高次脳機能である知情意の3領域にわたる。知の領域の症状は幻覚(知覚の障害)や妄想(思考の障害)など、情の領域の症状は躁と鬱(気分の障害)や衝動性(情動の障害)など、意の領域の症状は発動性低下(意欲の障害)や制止(行動の障害)などである。

こうした高次脳機能障害の背景をなす脳部位としては、前頭葉が重要である。前頭葉損傷による頭部外傷後遺症で認める精神症状には、dysexecutive type(背外側面)・disinhibited type(眼窩面)・apathetic type(内側面)が知られている。これらはそれぞれ、知・情・意の障害に相当すると考えられる。

精神疾患の脳機能

精神疾患についての脳画像研究からは、それぞれの疾患ごとに脳の構造異常(CT・MRI 研究)や血流・代謝異常(PET・SPECT・fMRI 研究)が指摘されており、前頭葉と側頭葉についての報告が多い。例えば、統合失調症の前頭葉については背外側面と内側面の体積減少・細胞構築異常・機能低下が指摘されており、うつ病の前頭葉については背外側面の機能低下と眼窩面の機能亢進および内側面の構造異常が知られている。このように精神疾患において前頭葉の障害が認められることは、前頭葉が「精神の座」とされることに合致するものである。

精神疾患と NIRS

近赤外線分光鏡(near-infrared spectroscopy NIRS)を他の脳機能画像検査法と比較すると、データの空間分解能が低い(2~3cm)、高い時間分解能(0.1秒)、大脳皮質における、Hbの変化量を測定できるという特徴があり、これはNIRSが心理精神機能を支えている広がりのある大脳皮質ネットワークの賦活を捉えるのに適していることを示している。また、小型の装置で、非侵襲的に、低廉なコストで測定できると

いう利点は、精神疾患の診断・治療のための臨床検査としての有用性に道を開くものである。

群馬大学でのデータ

前頭葉賦活課題である語流暢課題を用いて前頭部での[oxy-Hb]変化を検討すると、健常者では課題初期に急速に増加してピークをなし、課題遂行中は増加を保ち、課題終了後に徐々に基線に復するパターンを示すが、精神疾患では以下のような異なるパターンを示した：うつ病：課題初期のピークが小さく、その後も増加が乏しいままに推移する、双極性障害(躁うつ病)：課題による増加は大きい、初期の増加が遅くピークが課題後半に位置する、統合失調症(精神分裂病)：課題遂行中の増加は小さいが、課題終了後も増加が持続する。これらの所見は、それぞれの精神疾患における前頭葉機能の賦活反応性の特徴を反映するものと考えられた

このようにNIRSデータの時間的変化パターンを検討する方法は、光路長の個人差や部位差に影響を受けない方法であり、今後の応用が期待できる。

精神疾患の NIRS についての参考文献

福田ら：近赤外線分光鏡による脳機能イメージング(臨床精神医学 30:937, 2001)

福田ら：精神医学における近赤外線分光鏡によるNIRS測定の意義(脳と精神の医学 14:155, 2003)

福田ら：うつ病の新しい診断法の開発(日本臨床 61:1667, 2003)

Suto *et al.*: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia. (*Biol Psychiatry* 55:501, 2004)

<共同研究者> 群馬大学大学院医学系・脳神経精神行動学：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 前・群馬大学医学部医学科：滝沢龍・川上礼子

光脳機能イメージングの神経リハビリテーション領域での応用

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

はじめに

脳卒中による運動麻痺や感覚障害などの機能障害はいうまでもなく脳損傷から生じたものである。近年の脳機能画像の進歩により、脳卒中後の機能回復に伴って損傷を受けた神経ネットワークの再構成が起こることがわかってきた。脳損傷部位がつかさどっていた機能が残存する神経ネットワークで代償されることが機能回復に関連すると考えられる。どのような再構成が機能回復に結びつか明らかなければ、具体的な訓練方法の効果を現実的な機能予後と脳内メカニズムを関連づけながら検証できる。

上肢機能回復の脳内メカニズムと神経リハビリテーション(リハ)

PET や fMRI などを用いた研究により、回復した麻痺側手指の運動時の脳賦活は健常人や健側の運動時と異なることが示された。共通した所見は、1) 麻痺と同側(非病変半球)の一次運動野の賦活、2) 運動前野や補足運動野などの運動関連領域の賦活、3) 皮質病変では病変周囲の賦活である。縦断的には訓練後の機能改善と病変側運動野の非病変側に対する相対的な賦活増加の関連が示唆される。磁気刺激研究では、麻痺側上肢の強制使用(constraint induced movement)訓練後に、病変半球で運動誘発電位が出現する領域が広がることが示された。これはサルで訓練による機能改善に伴い、一次運動野の手の領域が広がることに対応する。

歩行機能回復の脳内メカニズムと神経リハ

脳卒中患者の社会復帰への鍵は歩行である。PET や fMRI は歩行時の脳賦活を調べることに適さない。私たちは健常人で近赤外線光を用いた光脳機能イメージング装置で、健常人の歩行に関連した大脳皮質活動を測定した(10)。酸素化ヘモグロビンの変化を指標とすると健常人ではトレッドミル上の歩行時に内側感覚運動野と補足運動野を中心に賦活を認めた。脳卒中患者の片麻痺歩行時には、感覚運動野の賦活が病変半球で減少し、病変半球の運動前野賦活が増加していた。興味のあることにリハの方法により脳賦活パターンが異なった。麻痺下肢の振り出しを補助する際に、セラピストが麻痺足をもって機械的に介助する方法より骨盤部を徒手的に回旋、後傾させて足部の筋活動を促進させる手技の方が、病変半球の運動前野賦活が増加した。中大脳動脈領域の広範な脳梗塞で運動前野に病変が及ぶと、移動に関する機能予後が不良であることから、歩行改善におけるこの領域の役割は大きいと考えられる。実際にどのような脳賦活が機能回復促進につながるのか、real-world outcome との関連づけが必要である。実際に、経時的に経過を観察すると、歩行機能の改善と、感覚運動野賦活の対称化や病変半球の運動前野の賦活が関連していた。

歩行訓練のひとつである Body weight supported treadmill training は、もともと脊髄損傷による対麻痺の訓練として考案されたもので、パラシュートのジャケットを装着して、体重支持装置で体重の一部を免荷し、トレッドミル上で訓練を行うものである。脳卒中に対してはカナダで RCT が行われ、6 週間の免荷下のトレッドミル訓練は免荷しないトレッドミル訓練に比較して、歩行速度、バランス、下肢麻痺、歩行可能距離を有意に改善することが示された。この訓練は免荷度、トレッドミル速度、訓練時間、回数などを定量化できるため、どの施設でも再現可能である。有効性の機序はまだ不明であるが、光脳機能イメージングを用いることにより脊髄の central pattern generator や大脳の運動関連領域の賦活が関連することが示唆された。

まとめ

光脳機能イメージングの、歩行などのダイナミックな動きのタスクや安静が難しい小児での測定ができるという特性を生かし、リハの方法論を脳科学の立場から検証することが可能である。リハを行いながら脳賦活をリアルタイムに評価したり、機能転帰と脳賦活評価を関連づけることにより、個々の患者へのリハ介入を最適化することも現実のものとなりつ

つある。

文献

1) Miyai I, et al. In Cerebrovascular Disease: Pathology, Diagnosis, and Management. Blackwell Scientific Publications, Malden, 1998, 2043-56. 2) Miyai I, et al. Neurology 1998;51: 1613-16. 3) Miyai I, et al. Stroke 1999;30:1380-83. 4) Miyai I, et al. Arch Phys Med Rehab 2000;81:849-52. 5) Miyai I, et al. J Stroke Cerebr Dis 2001;10:210-16. 6) Miyai I, et al. Neuroimage 2001;14:1186-92. 7) Miyai I, et al. Ann Neurol 2002;52:188-94. 8) Miyai I, et al. Stroke 2003;34:2866-70. 9) Miyai I. In Neurobehavioral determinants of interlimb coordination, Kluwer Academic Publishers, MA, 2004, 109-128.