

第10回日本光脳機能イメージング研究会

平成20年12月13日(土)

大阪国際交流センター

大会長：岡田英史(慶應義塾大学理工学部)

日本光脳機能イメージング研究会

－プログラム－

- 9:30 - 受付開始
- 10:00 - 10:05 開会挨拶 酒谷薫（日本大学医学部）
- 10:05 - 10:50 大会長講演（座長：酒谷薫（日本大学医学部））
「NIRSにおける多重散乱とシミュレーション」
岡田 英史（慶應義塾大学理工学部）
- 10:50 - 11:40 特別講演（座長：岡田英史（慶應義塾大学理工学部））
「近赤外線スペクトロスコピーとそのsignalへの影響因子」
富田 稔（慶應義塾大学医学部神経内科）
- 11:40 - 12:00 総合討論
- 12:00 - 13:00 昼食
- 13:00 - 13:50 特別講演（座長：星 詳子（東京都精神医学総合研究所））
「脳活動と脳内酸素及び血流ダイナミクス」
正本 和人（電気通信大学，放射線医学総合研究所）
- 13:50 - 14:10 総合討論
- 14:10 - 14:40 コーヒーブレイク
- 14:40 - 17:20 教育セミナー（30分講演＋質疑10分）
（座長：福田正人（群馬大学医学部），岡田英史（慶應義塾大学理工学部））
・「光が捉える酸素交換の生理機序とその理論・技術 血流信号の1次元解析の限界と酸素調節の2次元位相イメージング」
加藤 俊徳（(株)脳の学校）
・「光トポ信号の意味」
灰田 宗孝（東海大学医学部）
・「fNIRSの脳神経外科分野における応用」
渡辺 英寿（自治医科大学脳神経外科）
・「fNIRSの臨床応用-神経リハビリテーション」
宮井 一郎（森之宮病院）
- 17:20 - 17:25 閉会挨拶（渡辺英寿（自治医科大学脳神経外科））

世話人

代表：渡辺英寿（自治医科大学脳神経外科） 事務局長：酒谷薫（日本大学医学部脳神経外科）
渥美義賢（国立特殊教育総合研究所） 岡田英史（慶應義塾大学理工学部）
加藤俊徳（(株)脳の学校） 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（森之宮病院） 山田幸生（電気通信大学）
(50音順)

後援：(株)島津製作所 ・ (株)日立メディコ

NIRS における多重散乱とシミュレーション

慶應義塾大学理工学部 岡田 英史

1. はじめに

近赤外分光法 (NIRS: Near Infrared Spectroscopy) の原理に基づいた脳機能イメージングは、頭皮上に約 30 mm の間隔で装着した照射・検出プローブペアで捉えた信号によって脳機能賦活に伴う血行動態の変化を測定している。NIRS は、その時間分解能や測定の自由度などの利点を生かし、脳機能計測法の一翼を担う技術になりつつある。NIRS の検出光は、生体組織で散乱されることによって様々な経路を伝播してきており、検出光強度は様々な部位における吸収・散乱現象によって変化する。脳機能の賦活と最終的に検出される光信号との間には、神経 - 血管カップリングの問題、血行動態と吸収・散乱パラメータの関係の問題、吸収・散乱パラメータと光信号の関係の問題等、複雑で未解決の問題が多く介在している。これらの問題を解決する基礎研究は、NIRS による脳機能計測の発展の上で重要かつ必要不可欠なものである。

今回の研究会では、NIRS における血行動態と吸収・散乱パラメータの関係の問題と神経 - 血管カップリングの問題について、それぞれ第一人者の先生方をお招きして貴重な知見を特別講演としてご紹介いただく機会を得た。これらの知識は、NIRS による脳機能計測や信号の解釈を行う上で極めて重要であると考えられる。大会長講演では視点を少々変えて、検出光の側から生体組織を眺め、複雑な情報が混在している信号から近似によって抽出される情報をどのように解釈すべきであるかという問題について論じてみたい。

2. 単散乱系と多重散乱系

吸収と散乱が混在する吸収係数 μ_a 、散乱係数 μ_s 、厚さ d の媒質中に光を照射して、照射光の光軸上で光を検出する場合を考える。散乱が少ないときの照射光強度 I_0 と検出光強度 I の関係は、

$$I = I_0 \exp(-\mu_a d - \mu_s d) \quad (1)$$

のように、吸収項 $\mu_a d$ と散乱項 $\mu_s d$ を分離して表すことができる。吸収と散乱の最も大きな違いは、吸収は光のエネルギーが熱などに変換されて失われるのに対し、散乱は光の伝播方向が変わるだけで光のエネルギーは失われないという点である。単散乱に近い系の場合、いったん散乱された光は検出されないため、散乱項と吸収項と同じ形で表現されている。検出される光はすべて直進光であり、光路長は d である。

一方、散乱が強い場合には、多重散乱された光が検出されるようになるため、照射光強度と検出光強度の関係は次式のようなになる。

$$I = I_0 \exp(-\mu_a \langle L \rangle - G) \quad (2)$$

ここで、 $\langle L \rangle$ は検出光が媒質内を伝播した平均実効光路長であり、 G は散乱による損失を表している。多重散乱された光が検出されることによって、平均実効光路長は長くなり、散乱による損失は減少する。検出光の平均実効光路長は散乱に依存するため、吸収と散乱に関する項 $\mu_a \langle L \rangle$ と散乱に関する項 G の和として表されることになる。

また、散乱の強弱は光伝播における散乱パターン（位相関数）にも影響する。生体組織における散乱は、前方散乱が強い散乱パターンを呈することが多い。したがって、単散乱に近い系の場合、光は照射された方向の強度が大きくなる散乱パターンを呈することになり、散乱パターンのわずかな変化は、検出光強度に直接影響を及ぼすことになる。一方、多重散乱系でも個々の散乱パターンをミクロ的に見れば、単散乱系との差異はない。しかし、何度も散乱されることで光の伝播方向がランダムになるため、照射位置からある程度距離が離れた点に着目して散乱パターンをマクロ的に見ると、最初の照射光の方向に依存しない等方的な散乱パターンを呈するようになる。これらのことは、単散乱に近い系では、吸収と散乱に依存する項である $\mu_a \langle L \rangle$ と比較して散乱のみに依存する項 G の影響が大きくなることを示している。これに対して、多重散乱系の場合、吸収と散乱に依存する項 $\mu_a \langle L \rangle$ の影響が大きくなり、散乱のみに依存する項 G の影響が小さくなっていく。

3. NIRS における散乱の取り扱い

NIRSによる脳機能計測では、脳機能賦活によって生じる信号 I_s のベースライン I_b からの変化を検出している。このとき得られる検出光強度変化は、次式で与えられる。¹⁾

$$\Delta OD = \ln\left(\frac{I_b}{I_s}\right) = \Delta\mu_a \langle L \rangle + \Delta G \quad (3)$$

ここで、 $\Delta\mu_a \langle L \rangle$ は吸収と光路長の積の変化分、 ΔG は散乱のみの変化分である。単散乱系では、 $\Delta\mu_a \langle L \rangle < \Delta G$ であるが、多重散乱系では $\Delta\mu_a \langle L \rangle > \Delta G$ となる。NIRSによる脳機能計測の対象は明らかに多重散乱系であるから、近似として散乱のみによる変化を無視し、さらに吸収変化が酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンのみで生じていると仮定すると、NIRSで一般に用いられている式が導かれる。

$$\Delta OD = \ln\left(\frac{I_b}{I_s}\right) = \Delta\mu_a \langle L \rangle = \Delta c_{oxy-Hb} \langle L \rangle \varepsilon_{oxy-Hb} + \Delta c_{deoxy-Hb} \langle L \rangle \varepsilon_{deoxy-Hb} \quad (4)$$

ここで、気をつけなければいけないことは、NIRSで測定している信号は、吸収変化と散乱に依存する検出光の平均実効光路長の積であり、吸収と散乱の両方の影響を受けている点である。最終的な測定結果は、複数波長で測定を行うことで、酸素化ヘモグロビン濃度変化 Δc_{oxy-Hb} に関する項と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化 $\Delta c_{deoxy-Hb}$ に関する項とを分離した形で得ることができる。しかし、得られた結果は「ヘモグロビン濃度変化」ではなく、ヘモグロビン濃度変化と散乱に依存する検出光の平均実効光路長の積（ $\Delta c_{oxy-Hb} \cdot \langle L \rangle$, $\Delta c_{deoxy-Hb} \cdot \langle L \rangle$ ）である「ヘモグロビン濃度長変化」である。したがって、NIRSの出力結果に単位をつける場合、mM・mm のように、濃度と長さの積の次元で表現する。ヘモグロビン濃度長変化

は、酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化の指標となる量ではあるが、分光光度計で測定されるヘモグロビン濃度や、弱い散乱系で測定されるヘモグロビン濃度変化とは直接定量的な比較をすることはできない量であることを忘れてはならない。

NIRS による脳機能計測における平均実効光路長とは、脳機能の賦活によってヘモグロビン濃度が変化した部位を検出光が伝播した部分的な光路長のことである。時間分解計測によって求めた頭部組織全体の平均実効光路長やそれをもとに算出された DPF などと比べると、部分的な平均実効光路長は短くなっている。

4. 脳機能イメージングにおける光路長の影響

脳機能イメージングは、頭皮上に装着した複数の照射・検出プローブペアが捉えた信号をマッピングすることによって画像を作成する。NIRSの測定しているのが「**ヘモグロビン濃度長変化**」であることを考えると、検出光が長く伝播している領域と短く伝播している領域では、同じヘモグロビン濃度変化が生じていても測定される値は異なるという現象が生じていることが分かる。また、比較的粗い間隔で装着した照射・検出プローブで画像を作成することによってどのような現象が生じるかということについても把握しておく必要がある。実際の脳機能計測では、脳機能賦活による脳組織の光学パラメータ変化の真値が分からないため、実測結果に基づいてNIRSの評価を行うことはできない。そこで、頭部組織をモデル化し、光伝播をシミュレーションすることでNIRSによる脳機能イメージングの評価が行われている。間隔が 30 mmの照射・検出プローブペアは、脳組織表面の約 40 mm×30 mmの範囲で生じたヘモグロビン濃度変化に対して感度を有しており、照射プローブと検出プローブの中点における感度が最も高くなっている。隣接する 4 つの照射・検出プローブの中間点が最も感度が低く、感度が最大の点の約 10% になっている。このことで、脳機能の賦活によって同一のヘモグロビン濃度変化が生じた場合でも、装着されたプローブとの位置関係によってヘモグロビン濃度長変化や画像中における賦活領域の範囲が異なってしまうという現象が生じることがシミュレーションによって示されている。²⁾ プローブ装着位置と賦活部位の位置関係の画像に対する影響は、賦活領域が大きい場合にはさほど顕著ではない。ただし、実際の賦活領域が小さい場合でも画像中の賦活領域の広がりが大きくなる傾向があるため、画像中における賦活領域の大きさから実際の賦活領域の広がりを判断することは難しい。これらの問題は、照射・検出プローブペアの密度を増すことや³⁾、画像再構成のアルゴリズムを工夫することなどによって改善することが示されている。⁴⁾

5. おわりに

NIRS による脳機能計測における吸収・散乱現象の影響と信号の解釈における近似の考え方について概説した。NIRS による脳機能イメージングを行う上で、脳機能の賦活と NIRS 信号の間には複雑で未解明の問題が残っているという事実と、どのような仮定や近似を前提として NIRS 信号の解釈が行われているかという知識は非常に重要である。

参考文献

- 1) D. T. Delpy et al.: Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement, *Phys. Med. Biol.*, 22, pp. 1433-1442 (1988).
- 2) H. Kawaguchi et al.: Effect of probe arrangement on reproducibility of images by near-infrared topography evaluated by a virtual head phantom, *Appl. Opt.*, 46, pp. 1658-1668 (2007).
- 3) T. Yamamoto et al.: Arranging optical fibres for the spatial resolution improvement of topographical images, *Phys. Med. Biol.*, 47, pp. 3429-3440 (2002).
- 4) H. Kawaguchi et al.: Theoretical evaluation of accuracy in position and size of brain activity obtained by near-infrared topography, *Phys. Med. Biol.*, 49, pp. 2753-2765 (2004).

近赤外線スペクトロスコピーとその signal への影響因子

慶應義塾大学医学部神経内科 富田 稔

1. はじめに

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は臨床的に患者に苦痛を与えることなく、脳内の「神経細胞賦活に関連する脳循環代謝の変化」を映像あるいはグラフとして表示して、潜在的には素晴らしい装置である。その映像はしばしば脳の酸素代謝を表すものとして解釈され、それらを土台とした推論が論じられ、多くの論文が図書館に蓄積されている。しかしそれらの解釈の土台となる単純化した仮説がもし否定されるならば、それから展開された理論は砂上の楼閣となり、論文は意味のないものとなる。現状ではその映像あるいはグラフが何を意味しているのか、まだ明確に説明されていない。

演者は長年、光を用いて脳の血流測定の実験に携ってきたが、脳組織あるいは血液を通過する光が組織内のいろいろな因子により影響されることを観察し、それから推論して近赤外線スペクトロスコピーの signal が Oxy-Hb、Deoxy-Hb のみを反映するという短絡的な解釈に疑問を感じていた。そこにはあまりにも多くの因子があることを演者の過去のデータは物語っていたからである。

2. Flow effect

その中でも "flow effect" は NIRS のシグナルに大きく影響するものであり、最近その間の事情をまとめて誌上に報告した(1,2,3)。要約すると、脳組織内において赤血球は major chromophore であり、赤血球自体の挙動による光学的な変化は直接的に NIRS のシグナルに影響し、時には赤血球の Oxy-Hb、Deoxy-Hb に由来するシグナルをはるかに上回ることもあることを指摘した。この flow effect は赤血球の flow-dependent の aggregation によるものである。この現象は reversible かつ reproducible で生理的にも主として静脈側で起こり、赤血球がお互いに引き合おうとする力と血流の shear でばらばらにしようとする力の兼ね合いでその程度が決まる。この flow effect は NIRS のシグナルに大きく貢献する。神経細胞の活動は時々刻々と変化しており、それとともに血流も、NIRS のシグナルも大きく変化している。例えば指を動かしたときには関連する脳領域で神経細胞は活性化されて、その代謝は増加する。血流ももちろん増加するので NIRS の映像はその両者を反映する。その血流/代謝の量比を測ることは、量比自体も時々刻々と変化しているためにその区画化は至難の業である。Flow effect の現象の本質は Bose Einstein condensation と類似のものと演者は考えている。これは系のエネルギーの減少 (温度の低下) のときに分子が粒子に凝集することであり、それに類似して血液は血流が低下 (系のエネルギーの減少) したときにばらばらの赤血球が凝集塊として凝集することと理解している。これは血液の光学的密度に大きく影響し、あたかも赤血球の濃度が減少したかのように見える。死人がなぜ白く見えるか。これは血流がゼロ (系のエネルギーの消失) になるとともに赤血球濃度が大きく減少したかのように見えるためであろう。光学的にヘモグロビン濃度の測定を試みるときに、血流が低下すると赤血球が凝集し、光の赤血球を通過する頻度が減少するため、得られた濃度は大きな誤差を伴う。

2. 赤血球膜による光散乱

次の大きな因子は血液が単純なヘモグロビン溶液ではないことである。ヘモグロビンは赤血球の膜に包み込まれている。組織内に分散する赤血球の中のヘモグロビン濃度はほぼ一定であるのでその濃度変化は赤血球の数を測定することになり、これは容易なことではない。これは全血と赤血球を溶血した血液とで、光透過性を比較するとよくわかる。同じヘモグロビン濃度の血液にもかかわらず、膜がない場合は散乱がなくなり、光透過性は数倍になる。しかしこの場合、ヘモグロビンがプラズマにより希釈される。一般に蛋白質あるいはコロイド溶液の colligative property が非直線的に減少するので、光による濃度測定は容易なことではない。

3. その他の因子

そのほかにも幾つかの NIRS の signal へ影響する因子がある。NIRS は組織毛細血管内の赤血球をターゲットにして測定されていることになっている。毛細血管の中の赤血球の数は絶えず変化している。これは CBV の変化とは必ずしも一致しない。虚血および cortical spreading depression の際には赤血球が毛細血管から消失する。しかし静脈には血液はある。さらに厄介なことがある。神経細胞は脱分極を起こすと、その細胞表面での光反射が減り、光透過性が良くなる。したがって脳皮質全体としても透過性が良くなる(4)。虚血病巣での CBV は減少に脳賦活に伴い、静脈血の arterialization が起こる。これは thoroughfare channel を介する動脈血の静脈側への直送によるものであり、これは脳血管の中で 60% 以上も占める静脈血へと酸素が直接送られることである。したがって組織全体の酸素化を測定しても必ずしも脳代謝を反映しないことになる。この thoroughfare channel の数は一定でなく、病態によって大きく変化するとされる。

3. Lambert-Beer の式

以上いろいろと述べてきたが、今一度 Lambert-Beer の式を考えてみたい。まずヘモグロビンの吸収係数 (ϵ) がある。組織で赤血球濃度のある角度 (入射角に対して) をもって定量化する場合、赤血球の膜も含めた方向性のある消滅係数 (extinction coefficient) E を使わなくてはならず、もし ϵ を使うならば赤血球の膜の状態 (変形、分極、酸化度) による変化、すなわち膜自体による散乱を定量化しなくてはならない。また光路長 L は脳の機能に従って散乱が変わるため常に未知数であり、その散乱によって大きく変化するために、これは単純なファントムでは測定しきれない変数である。またゴミ箱みたいな散乱項 (S) がついている。散乱は組織の固定部分だけでなく、時々刻々変化する flow effect、変形する赤血球自体の膜による散乱、あるいは神経細胞の分極-脱分極に伴う細胞膜表面での散乱があり、またミトコンドリアとか他の顆粒の生物学的な変化を含み、実に複雑な変数である。したがってたとえ幾つかの波長を使って連立方程式を組み立てても、 S 自体が波長依存性に变化するために定数として差し引くことはできず、濃度 (c) の“解”を得ることは難しい。また得られたヘモグロビンの値はモルではない。

4. 展望

しかし現実に動物実験の脳（あるいは人の脳手術中に）を見ていると、脳が活性化（あるいは動脈の再貫通）されると組織は生き生きと赤みを帯びてくる。静脈を閉塞して組織にうっ血をきたすと、脳はどす黒くなってくる。また虚血を起こすと脳は白く貧血様になり、また浮腫を起こすとテカテカパンパンに膨れ上がって光ってくる。これが光学的に測れないはずはないように思われる。これらの状態が臨床的に径頭蓋的非侵襲的に測定できるとしたら、どんなにか臨床家も脳内の病態生理を知る上で参考になり、患者も助かることであろうか。いまこれらを難しく考えなくても、組織で多重散乱が起こり散乱した光もまた赤血球を通過して（これを演者は photon mixing と呼んでいる）繰り返し、最終的には方向性をもたない scalar の光密度という量に収斂するであろう。これは光であるから瞬時に起こる。これを何らかの形で測定し、Oxy-HB、Deoxy-HB の絶対量としてではなく、「比」として表現できれば充分とも思われるが、これは門外漢の勝手な想像と要求であろうか。

参考文献

1. Tomita M et al. Contribution of the flow effect caused by shear-dependent RBC aggregation to NIRS spectroscopic signals. NeuroImage 33:1-10, 2006
2. Tomita M. Flow effect impacts NIRS, jeopardizing quantification of tissue hemoglobin. Neuroimage. 2006; 33: 13-16
3. 富田稔, 近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)による脳の酸素代謝の測定は可能か。認知神経科学 9 (3), 301-311、2007
4. Tomita et al. Depolarization increases cellular light transmission. Nature Precedings, <http://hdl.handle.net/10101/npre.2008.2001.1>

脳活動と脳内酸素及び血流ダイナミクス

電気通信大学先端領域教育研究センター・特任助教
放射線医学総合研究所・客員研究員
正本 和人

1. はじめに

局在化した脳機能活性に対して、大脳皮質では脳神経活動後数秒以内に脳内血液が賦活部位に分配される。賦活部位における脳血液量の増加は、酸素や二酸化炭素など血液と組織のガス交換を促進すると考えられる。一方、脳活動によって誘発される脳局所血液循環調節の生理学的機構は完全にはわかっていない¹。したがって脳血管ネットワークが、時間空間的に展開する脳特有の機能活性に対してどのような機能的役割を果たしているのかは明らかでない。これまでに計測された脳活動時の脳血管内及び脳組織中の酸素分圧動態の結果は、脳賦活に誘発される脳血管反応が必ずしも脳組織酸素分圧に調節されるとは限らないことを示している。また、脳活動によって引き起こされる脳血管反応は、脳内酸素代謝率の変化とは独立的に生じることを示唆している。これらの結果は、脳賦活に誘発される脳血管反応が、脳賦活によって生じる脳内酸素代謝率変化とは異なる神経科学的背景に起因もしくは調節されうること示唆する。本抄録では、脳神経活動に誘発される脳血管反応と脳内酸素代謝率の時間空間的關係及び定量性について概説する。

2. 脳賦活に対する脳血管反応と脳内酸素代謝率変化

2. 1 時間的關係

脳血流及び脳組織酸素分圧のレーザドップラフローメトリ法(LDF)とポーラログラフィ法による同時計測実験によって、これまでに脳活動に伴う脳酸素代謝率と脳血管反応の詳細な時系列変化が明らかになっている²⁻⁴。LDF及び微小酸素電極の計測における時定数は各々0.03秒及び0.2秒程度であり、測定対象の生物学的応答時間に対して十分小さいため高時間分解能での計測を可能にする。その結果、げっ歯類の体性感覚野において脳酸素代謝率変化は脳賦活後0.5秒以内に、脳血管反応はやや遅れて0.5~1秒以内に開始され、応答ピークまでの時定数は脳血管反応の方が脳酸素代謝率変化よりも短いことが明らかにされている。これらの結果は、内因性光計測による報告ともよく一致しており⁵、脳賦活時の酸素代謝率変化が脳血管反応よりも先行して生じることを強く示唆する。一方、組織中における酸素の輸送には、脳血管反応よりもさらに1~2秒遅れることが示されている³。これは、主に組織中の酸素拡散に要する時間と考えられる。このわずかに先行した酸素代謝率の変化あるいは、組織酸素分圧の減少が脳血管反応を直接誘発すると説明できるのかは、さらに決定的な実験が必要である。

2. 2 空間的關係

脳活動信号の空間的特異性に関しては、血中ヘモグロビン濃度が変化する血管分布に内

在的に依存するため必ずしも検出された活動領域が脳神経活動領域と一致するとは限らないという報告がある⁶。確かに、大脳皮質表面からの光計測法では脳機能カラム構造に局在した酸素代謝率変化に対して広範囲な脳血管反応領域が報告されている⁷。一方、高空間分解能の内因性光計測法や機能的MRIを用いた大脳皮質内の機能イメージングでは、脳酸素代謝率変化及び脳血管反応が共にサブミリメートルオーダの空間精度で脳機能カラム領域に局在することが明らかにされている⁸。これらの違いは、大脳皮質表面の動脈血管と大脳皮質内の動脈血管の反応性の違いを反映していると考えられる。特に賦活部位へ供給する大脳皮質表面の動脈血管は局在した脳神経活動にも関わらず、脳賦活部位から数ミリに渡る広範囲な領域での血管拡張反応が観察されている⁹。一方で、大脳皮質内の動脈血液量変化は脳賦活部位に一致した局在性が示されていることから¹⁰、脳賦活による動脈血管反応は脳表血管ネットワークと大脳皮質内では異なる可能性が示唆される。さらに、脳賦活部位から上流への逆行性血管拡張を引き起こす血管調節機構の解明と信号伝達因子の同定が必要である。

2. 3 定量性

脳活動によって誘発される脳酸素代謝率変化と脳血管反応との定量的関係は、未だに一致した見解が得られていない。一方、酸素電極とLDFによる計測では、脳賦活による 10% 酸素代謝率増加に対し 50%の脳血流増加が見られた⁴。このとき組織への酸素供給は消費される酸素に対して約 2.5 倍過剰に供給されており、組織への過剰な酸素供給は大脳皮質表層の動脈血管反応性の大きさに説明できることが数学的モデルによって示されている¹¹。脳神経活動との定量的比較では、脳酸素代謝率及び脳血管反応共に神経活動の一試行毎のゆらぎと強い相関関係が見られたが、個々の動物間の比較では酸素代謝率と神経活動の再現性ある強い相関関係に対し、神経活動と脳血管反応の間には良い相関関係が見られなかった⁴。このことは、脳血管反応が動物個々の麻酔深度や生理状態などの全身状態のばらつきに影響されやすいためと考えられる。一方で、これらの結果は、脳賦活による脳酸素代謝率変化と脳血管反応が細胞タイプや神経伝達物質、また活性化される受容体の違いなどに依存して独立に引き起こされる可能性を示唆する¹²⁻¹⁴。

謝辞：科研費（若手研究スタートアップ）・上原記念生命科学財団

参考文献

- 1) Iadecola C. "Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease." *Nat Rev Neurosci* 5:347-360 (2004)
- 2) Masamoto K, Omura T, Takizawa N, Kobayashi H, Katura T, Maki A, Kawaguchi H, Tanishita K. "Biphasic changes in tissue partial pressure of oxygen closely related to localized neural activity in guinea pig auditory cortex." *J Cereb Blood Flow Metab* 23:1075-1084 (2003)
- 3) Masamoto K, Kershaw J, Ureshi M, Takizawa N, Kobayashi H, Tanishita K, Kanno I. "Apparent Diffusion Time of Oxygen from Blood to Tissue in Rat Cerebral Cortex: Implication for Tissue

- Oxygen Dynamics during Brain Functions." *J Appl Physiol* 103:1352-1358 (2007)
- 4) Masamoto K, Vazquez A, Wang P, Kim SG. "Trial-by-trial Relationship between Neural Activity, Oxygen Consumption, and Blood Flow Responses" *NeuroImage* 40:442-450 (2008)
 - 5) Shibuki K, Hishida R, Murakami H, Kudoh M, Kawaguchi T, Watanabe M, Watanabe S, Kouuchi T and Tanaka R. "Dynamic imaging of somatosensory cortical activity in the rat visualized by flavoprotein autofluorescence." *J Physiol* 549: 919-927 (2003)
 - 6) Iadecola C, Yang G, Ebner TJ, Chen G. "Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex." *J Neurophysiol* 78:651-659 (1997)
 - 7) Weber B, Burger C, Wyss MT, von Schulthess GK, Scheffold F, Buck A. "Optical imaging of the spatiotemporal dynamics of cerebral blood flow and oxidative metabolism in the rat barrel cortex" *Eur J Neurosci* 20:2664-2670 (2004)
 - 8) Moon CH, Fukuda M, Park SH, Kim SG. "Neural interpretation of blood oxygenation level-dependent fMRI maps at submillimeter columnar resolution." *J Neurosci* 27:6892-6902 (2007)
 - 9) Erinjeri JP, Woolsey TA. "Spatial integration of vascular changes with neural activity in mouse cortex." *J Cereb Blood Flow Metab* 22:353-360 (2002)
 - 10) Kim T, Hendrich KS, Masamoto K, Kim SG. "Arterial versus total blood volume changes during neural activity-induced cerebral blood flow change: implication for BOLD fMRI." *J Cereb Blood Flow Metab* 27:1235-1247 (2007)
 - 11) Vazquez A, Masamoto K, Kim SG, "Dynamics of Oxygen Delivery and Consumption During Evoked Neural Stimulation Using a Compartment Model and CBF and Tissue PO₂ Measurements" *NeuroImage* 42:49-59 (2008)
 - 12) Hoffmeyer HW, Enager P, Thomsen KJ, Lauritzen MJ. "Nonlinear neurovascular coupling in rat sensory cortex by activation of transcallosal fibers." *J Cereb Blood Flow Metab* 27:575-587 (2007)
 - 13) Gsell W, Burke M, Wiedermann D, Bonvento G, Silva AC, Dauphin F, Bührle C, Hoehn M, Schwindt W. "Differential effects of NMDA and AMPA glutamate receptors on functional magnetic resonance imaging signals and evoked neuronal activity during forepaw stimulation of the rat." *J Neurosci* 26:8409-8416 (2006)
 - 14) Caesar K, Offenhauser N, Lauritzen M. "Gamma-aminobutyric acid modulates local brain oxygen consumption and blood flow in rat cerebellar cortex." *J Cereb Blood Flow Metab* 28:906-915 (2008)

光が捉える酸素交換の生理機序とその理論・技術

血流信号の 1 次元解析の限界と酸素調節の 2 次元位相イメージング

(株)脳の学校 (<http://www.nonogakko.com>) 代表 加藤俊徳

1. 神経活動を反映する脳の活性化とは？

頭皮上から NIRS を利用して、信号を検出している場合、以下の条件のいずれかを満たしていることが多いのではなからうか。

プローブ間距離は 3 センチメートルの格子状配列である

適当に頭皮上にプローブを載せる

実験デザインは、ブロックデザインである

課題提示期間は 10 秒以上である

指標は酸化ヘモグロビンの変化しかみていない

指標は総ヘモグロビンの変化しかみていない

解析では、意図的にゼロを起点と課題後ゼロとして設定する

(時系列データがゼロからはじまりゼロでおわる設定)

酸化ヘモグロビンの変化の強弱と脳の活性化を正の相関で扱う

安静時(レスト)と課題時(タスク)の 2 つの状態を差分して脳活性を判断する

もし、上記の要件に 1 つでも当てあまる場合、NIRS で毛細血管内反応を議論するには到底及ばない。したがって、毛細血管内での血球動態を考える血球の連鎖や凝集を議論する計測レベルにはない。つまり、上記 NIRS の一連の計測要件では、静脈に流れ込む動脈血の影響を検出している fMRI の原理と同様に、血管拡張反応にともなう Watering-the-garden effect と脳組織外の 2 次的、3 次的な血流反応としての静脈性下水道効果 (Venous sewage effect) を結果的に観察していると考えられる。脳微小循環を計測対象としていない NIRS や fMRI では、ほとんど似たような静脈性下水道効果を見ているとみなすことができる。

2. 血流信号の 1 次元解析の限界

では、従来の NIRS や fMRI では何が原因で、結果的に、静脈性下水道効果を見ていることになっているのか？

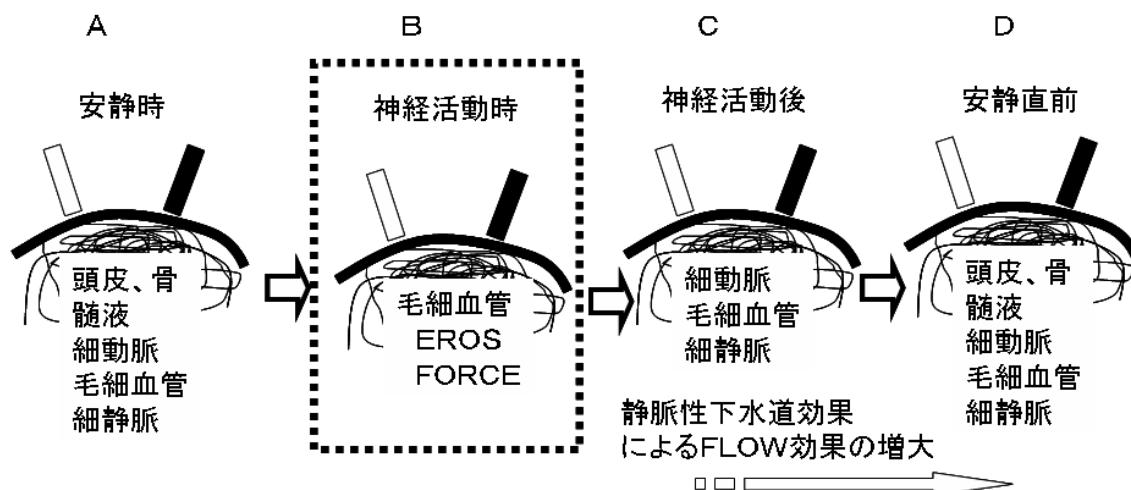
その光脳計測過程を時間軸で考えて見る。

1989 年から 1990 年にかけて、米国の Barbour らは、光の散乱・拡散を利用したヘモグロビン濃度の分布画像法を提案している。彼らの技術提案は、Jobsis が 1979 年から 1980 年にかけて提案した直進光を用いた光 CT とは異なったアイデアというだけでなく、頭皮の信号を排除する提案を行っている。しかし、Barbour らのヘモグロビンの分布画像はあくまでも図 1 A の安静時の状態を反映していた。

この安静状態では、光が透過する骨、髄液、頭皮内血管、細動脈、細静脈、毛細血管内のいずれの成分も光を減衰させる要因となっている。

そこで、1991 年から 1992 年初頭に講演者の Kato らは、ヒトの頭皮上から課題に対応しておこる局所の脳部位(あるいは、脳番地と言ってもよい)のヘモグロビンの反応を抽出することで、光機能信号を計測することができる提案をおこなった。この単純な脳機能マッピング法が現在も fNIRS として用いられている。この提案によって、1890 年 Roy and Sherrington が提唱した「脳血液供給の内因性機序」を光脳計測でも研究することが可能になった。

図1 光を用いて、どの時間帯を脳計測しているのだろう？



ところが、この光脳機能マッピング法には、血液を利用した脳機能イメージング法である PET, fMRI と同様の問題点が内在していた。すなわち、図 1 の C、D に示す静脈性下水道効果ともいえる、ゆっくりとした脳血流反応が引き起こす神経活動後の脳血管反応が大量に混じることである。図 1 の状態 A と状態 B、C を区別できたが、状態 B を選択的に抽出して計測対象とするまでには到っていなかった。

この Kato らが提唱した光脳機能計測法は、重大な問題点を抱えたまま、「1. 神経活動を反映する脳の活性化とは？」で示した 9 つの条件下で使用される時、図 1 C、D の光機能信号を容易に、かつ、優位に検出しているといえる。

すでに、高速計測が行えない PET や静脈性下水道効果をむしろ強調して検出することを BOLD 信号と称している fMRI では、この脳機能マッピングの精度を著しく低下させている静脈性下水道効果の問題を回避することが困難である。

1945 年 Kety と Schmidt は、初めてヒトの脳血流の計測に成功している。この研究は、Roy and Sherrington が提唱した「脳血液供給の内因性機序」を実証した研究と評価されている。

しかし、脳への血液供給のみを扱うために、約 50 年が経過しても 1 次元的にその動態を追跡する以外なかった。

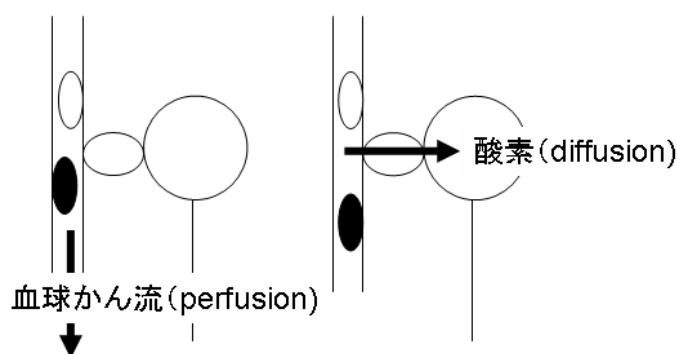
3. 歴史が見逃した酸素交換現象 COE

従来の非侵襲および侵襲の脳計測のいずれでも計測することができなかった生理現象があった。神経活動に連動する Cerebral Oxygen Exchange(COE)現象、酸素消費現象である。COE は、毛細血管内から神経細胞へ移動する酸素輸送である。講演者の加藤は、この酸素輸送を適切に計測

することで、1890 年以来、脳血流を重点的に計測して、それでも飛躍的な結論に足らない「脳血液供給の内因性機序」の正体を全く違う次元で捉えることができると考えた。すでに PET を使った酸素代謝の研究者である Gjedde は、PET の計測技術では秒単位の COE を扱っていないと述べている。

NIRS を用いることで、図 2 に示す血球のかん流と酸素の移動を同時に計測する技術を発明した。すなわち、毛細血管内の血球かん流と酸素交換現象、すなわち、局所 CBV と局所 COE を同時に 2 次元ベクトルで扱う技術である。1890 年頃より脳への血流供給を研究していたが、毛細血管内の酸素消費現象を計測することができなかった。多くの場合、組織といえば、毛細血管と細胞の両方を含んだ概念であり、神経細胞と毛細血管を区別して扱った理論ではなかった。

血流現象(CBF, CBV) 酸素交換現象(COE)



血流を見ても動脈血の素通り率？

図 2 毛細血管内の血球かん流現象(CBV or CBF)と酸素交換(COE)現象

図 2 の血流現象で明らかなように、血流を見ても新鮮な動脈血が何パーセント、酸素消費されずに毛細血管を素通りしたかは全くわからない。よって、脳血流が上昇して、酸素濃度が上昇するような計測値が得られたとしても、酸素消費されず毛細血管内を素通りした現象を「神経細胞内の酸素濃度が上昇したのか？」のように誤認してきた可能性がある。

このことは、脳血流信号を脳機能信号と 1 次元的な正相関として検出してきた脳機能イメージングの脳賦活計測結果の生理的基盤を揺るがす事実かもしれない。

4. ヘモグロビン・酸素交換の 2 次元平面直交カップリング

脳血流に対して脳酸素交換 COE が同時に計測されてこなかったことによって、我々は、脳血流を 1 次元的な変化で追跡する以外に方法が無かった。しかし、NIRS から COE 計測をすることが可能になった。CBV と COE を同時に扱う理論も完成している。

光によって計測可能な脳機能指標には、

局所酸化型 Hb、局所脱酸化 Hb、局所総 Hb の変化量とその時系列変化

(1992 Takashima et al. ; 1993 Kato, et al)

EROS: Event Related Optical Signal (1994, Gratton et al. 2001, Rector et al)

FORCE: fast-oxygen response in capillary event (1994 Kato)

K 比 (酸素交換比) = D/O (局所脱酸化 Hb/脱酸化 Hb の変化量) (2000 Kato)

K 角 (酸素交換度) (2003, 2004 Kato)

L 値(ヘモグロビン交換量) (2003, 2004 Kato)

などが報告されている。特に重要なことは、**図1B**を精度良く検出する理論と技術である。**図1B**を精度良く検出計測段階において、毛細血管内での血球動態を考える血球の連鎖や凝集を議論する価値を見出すことができるかもしれない。

何故、血球の数を調節することと、酸素交換現象が同時に調節されているのであろうか？

この直交カップリングは、酸素を消費する側の神経細胞と、酸素を供給する側の毛細血管側との酸素調節に起因していると考えられる。そのためには、酸素交換波動方程式を**図3**に示す。酸素交換絶対平面上のある計測点を起点ゼロとする。その任意の計測点を起点として、酸素交換平面を構築できる。

現在、DOT、fNIRS、光トポグラフィーと呼称し市販されている光計測技術は、光の散乱、拡散技法の種類に関係なく、血流反応における血管構築を全く考慮していない。すなわち、**図1**のC, Dが主な信号ソースとなっている。COEは、血管構築と反応性を考慮して、酸素消費を越す毛細血管反応を優位に選択する技術である。加藤がNIRSにより脳機能計測の原理的問題点を解決し、国際特許となっている。EROSと呼ばれる810nmの光機能信号とFORCE信号との関連性が現在問題になっている。現在では非侵襲的COE計測によって、侵襲的光脳計測と同程度の時間分解能とfMRI以上の脳番地機能選択性を示す結果が得られている。

酸素交換波動方程式と酸素交換理論

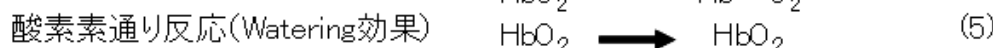
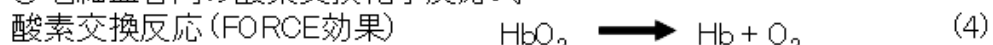
①酸素交換波動方程式

$$\text{波動関数 } \Psi = f(t) \cdot g(t) = L \cdot e^{\pm ik} = L(\cos k \pm i \cdot \sin k) \quad (1)$$

$$\text{波動振幅 (ヘモグロビン交換量, L値)} L = f(t) = [(\Delta \text{HbO}_2)^2 + (\Delta \text{Hb})^2]^{0.5} \quad (2)$$

$$\text{波動位相 (酸素交換度, k角)} g(t) = e^{\pm ik} = \cos k \pm i \cdot \sin k \quad (3)$$

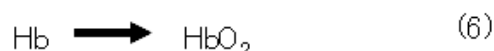
②毛細血管内の酸素交換化学反応式

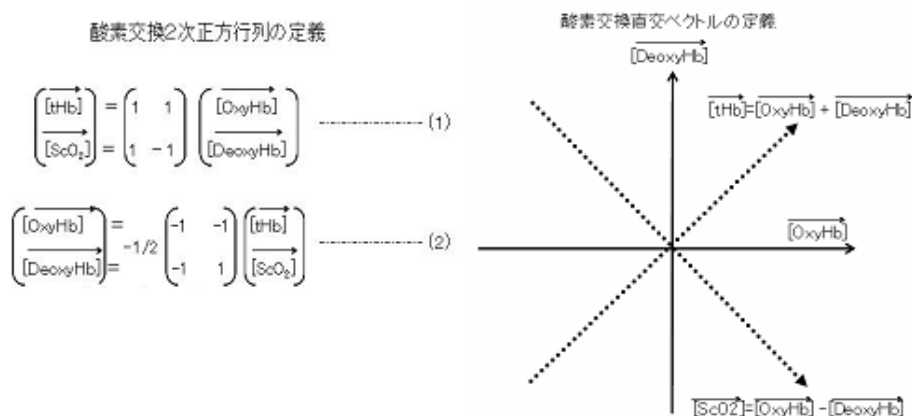


③静脈内の酸素交換擬似化学反応(静脈性下水道効果)

毛細血管内の素通り反応の結果、動脈新鮮血が静脈血にそのまま流れ込み静脈が酸素化されるので、脱酸化ヘモグロビンが酸素を取り込んで、酸化ヘモグロビンに変化したように見える。実際の酸素結合はない。

静脈性下水道効果を検出した脳機能検査は、機能誤診を起こしてきたアーチファクトイメージングの元凶である。





臨床脳波.48: 41-50, 2006

図3 2次元平面上のヘモグロビン・酸素交換の直交カップリングの幾何学的理論

参考文献

最初の光拡散イメージについて

- Barbour, R. L., H. L. Graber, et al. (1990). Model for 3-D optical imaging of tissue. Int. Geosci. and Remote Sensing Symp. (IGARSS) 2: 1395-1399.
- Aronson, R., R. L. Barbour, et al. (1991). Application of transport theory to infra-red medical imaging. Operator Theory: Advances and Applications 51: 64-75.

最初のNIRS脳機能計測の報告

- Takashima S, Kato T, Hirano S, Mito T (1992) Observation of variation in local brain blood flow by means of near-infrared spectroscopy. Comprehensive Research Report Concerning Medical Care for Children (People) with Disabilities (Japan Ministry of Health and Welfare) [in Japanese]: 179-1811)
- Kato T, Kamei A, Takashima S, Ozaki T. (1993) Human Visual Cortical Function During Photic Stimulation Monitoring by Means of Near-Infrared Spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab: 13: 516-520.

FORCEについて

- Kato T. (2004) Principle and technique of NIRS-Imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. International Congress Series. Frontiers in Human Brain Topology. Proceedings of ISBET 2004 , 1270: 88-99.
- Kato T, Stancak A (2005) Distinction of regional cerebral FORCE (fast-oxygen response in capillary event) effect by unilateral and bilateral finger movements. NueroImage Vol26: S1 W-PM 1582.
- Akiyama T, Ohira T, Kawase T, Kato T. (2006) TMS Orientation for NIRS-Functional Motor Mapping. Brain Topography 19:1-9

EROSについて

- Gratton G, Fabiani M, Corballis PM, Hood DC, Marsha R, Wood G, Hirsch T, Kim K, Friedman D, Gratton E (1997) Fast and Localized Event-Related Optical Signals (EROS) in the Human Occipital Cortex: Comparisons with the Visual Evoked Potential and fMRI. *NeuroImage* 6:168-180.
- Rector DM, Rogers RF, Schwaber JS, Harper RM, George JS (2001) Scattered-light imaging in *Vivo* track fast and slow processes of neurophysiological activation. *NeuroImage* 14: 977-994.
- Gratton G, Goodman-Wood MR, Fabiani M. (2001) Comparison of neuronal and hemodynamic measures of the brain response to visual stimulation: an optical imaging study. *Hum Brain Mapp.* May;13(1):13-25.
- Gratton G, Corballis PM, Cho E, Fabiani M, Hood DC. (1995) Shades of gray matter: noninvasive optical images of human brain responses during visual stimulation. *Psychophysiology.* Sep;32(5):505-9.

COEについて

- 加藤俊徳: COE 装置 (脳酸素交換機能マッピング) -酸素交換波動方程式の応用- 日本機械学会誌.108: 877, 2005
- 加藤俊徳: COE(脳酸素交換機能マッピング) 光機能画像法原理の利用- 小児科 46:1277-1292, 2005
- 加藤俊徳: COE (脳酸素交換機能マッピング) -酸素交換度と酸素交換直交ベクトルの利用- 臨床脳波.48: 41-50, 2006

酸素代謝と血流のミスマッチについて

- Thompson J, Peterson M, Freeman R (2003) Single-Neuron Activity and Tissue Oxygenation in the Cerebral Cortex. *Science* 299:1070-1072.
- Thompson J, Peterson M, Freeman R (2004) High-resolution neurometabolic coupling revealed by focal activation of visual neurons. *Nature Neuroscience* 7(9):919-920.
- Vanzetta I, Grinvald A (1999) Increased Cortical Oxidative Metabolism Due to Sensory Stimulation: Implications for Functional Brain Imaging. *Science* 286: 1555-1558.
- Vanzetta I, Hildwsheim R, Grinvald A (2005) Compartment-resolved imaging of activity-dependent dynamics of cortical blood volume and oximetry. *J Neurosci* 25: 2233-2244.

脳血流供給研究の歴史

- Friedland RP, Iadecola (1991) C Roy and Sherrington (1890): a centennial reexamination of "On the regulation of the blood-supply of the brain". *Neurology.* Jan;41(1):10-4.
- Roy C, Sherrington C (1890) On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J. Physiol.* 11:85-158.
- Kato T (2008) Phase Imaging System of Oxygen Transport using Oxyhemoglobin and Deoxyhemoglobin -new index and phenomenon of brain function-. *NeuroImage* 41 S1: TH-PM 332.

fMRIとfNIRSのミスマッチの理論と実際

- 加藤俊徳, 小川誠二 (1999) fMRI: a new aspect of temporal response. 臨床精神医学講座 24 : 302-315. 精神医学研究方法, 中山書店, 東京.

- ・加藤俊徳 (2000) 1.5T と4T における fMRI の原理と測定法. 臨床精神医学講座 10: 精神科臨床における画像, 47-78.中山書店, 東京
- ・加藤俊徳 (2002) 脳機能の局在化と fMRI の決定力. 脳神経外科, 30:685-700 医学書院, 東京
- ・加藤俊徳 (2005) Functional MRI, リハビリテーション MOOK 10.神経疾患とリハビリテーション, 53-70

PETと酸素代謝

- ・Gjedde A (2005) The pathways of oxygen in brain. I. Delivery and metabolism of oxygen. Adv Exp Med Biol. 566:269-75
- ・Gjedde A, Marrett S, Vafaee M. (2002) Oxidative and nonoxidative metabolism of excited neurons and astrocytes. J Cereb Blood Flow Metab. Jan;22(1):1-14.

BCI - fNIRSの可能性

- ・Matthews F, Pearlmutter BA, Ward TE, Soraghan C, Markham C. (2008) Hemodynamics for Brain-Computer Interfaces. IEEE signal processing magazine 87-94, January

脳番地について

- ・加藤俊徳 脳は自分で育てられる (光文社, 2008)
- ・加藤俊徳 脳番地を鍛える (角川 SSC 新書, 2008)
- ・加藤俊徳 脳番地を強くする (日本実業出版社, 2008)

COE 計測に関する研究会

「脳リサーチフォーラム 2009」参加者・公募演題 募集中

2009年2月28日(土)～3月1日(日) 会場:エッサムホール(東京・神田駅すぐ)

総合テーマ:脳と社会～1億人の脳の個性を磨く～

第1部 社会化される脳科学

～脳の形と酸素から新しい研究の方向性を考える～(2月28日)

各界でご活躍される専門医師の招待講演が多数あります。

キーワード:脳解剖・脳病理・脳卒中・脳外科・リハビリテーション・光計測・COE

第2部 脳トレの近未来

～脳番地を伸ばす教育と老化防止の脳ハウ～(3月1日)

多方面からの社会に役立つ研究発表があります。

キーワード:生活習慣病と脳・胎児/障害児/健常児の脳成長・嗅覚と脳・歯科と脳など多数

今年も脳科学フォーラムの募集を開始しました。NIRS や COE についての基礎講演・応用発表などもあります。 プログラムはこちら

<http://www.nonogakko.com/information/brf2009.html>

定員あり・先着順・完全予約制です。お早めどうぞ

光トポ信号の意味

東海大学医学部 基礎医学系 教授 灰田 宗孝

光トポグラフ (fNIRS) は近赤外光を利用した脳機能測定装置である。脳機能測定装置には、神経活動を直接測定する脳波や脳磁図の他、脳の神経活動の亢進にともなう脳血流の増加を測定する PET (positron emission tomography)、SPECT (single photon emission computed tomography)、fMRI、NIRS がある。その中で、NIRS は空間分解能は低いものの、装置が比較的安価であり、生体に対し安全な近赤外光を用いた NIRS による脳機能測定が近年注目されている。

NIRS は近赤外領域でのヘモグロビンの吸収の波長依存性を利用して、脳内のヘモグロビンの状態、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb)、全ヘモグロビン (total-Hb) 量の変化を相対的に推定するものである。つまり、異なった波長、例えば 640nm と 830nm の近赤外光を用いることにより、脳内の oxy-Hb と deoxy-Hb、そしてその和である total-Hb 量を連立方程式を解くことで求めるのである。この場合、散乱による影響を、散乱係数が使用した波長の範囲で変化しないとの仮定をおいて求めることが多い。散乱が無い場合、通常の分光装置では、強度 I_0 で入射した光が生体を通過し、検出強度 I で検出されたとき、式により吸収係数 μ が求められる。

$$\mu L = -\log(I/I_0) \cdot \dots \cdot \dots \cdot \dots \cdot \dots \cdot \dots$$

ここで L は実際に光が進んだ距離 (光路長) である。しかし、脳の光機能計測の場合、生体は強い散乱体であるために、入射した光が生体内で散乱し、どのくらいの距離を伝わったかの光路長を、特殊な工夫をしないと求めることができない。そのため、現在使われている装置は、 μL の積の形で求められているものが多い。このことから、定量性が無いといわれ、単位に mol/L をつけての表示はできず、mol/L · cm といった、光路長を含んだ表示をしている。近赤外光による機能測定において、通常タスク時の変化は筋肉と脳とは全く異なる。図 1 に筋肉におけるヘモグロビン変化を、図 2 に脳におけるヘモグロビン変化を示す。両者には大きな違いが見られる、つまり図 1 の筋肉においてはタスク時に deoxy-Hb が上昇し、oxy-Hb が低下する。これはその局所で酸素が消費されるが血流変化は少ないこと、ミオグロビンが存在すること、筋肉は赤色であり、すべての血管内のヘモグロビンが検出されているなどの特徴がある。しかし、脳における信号変化は筋肉と全くことなり、タスク時に oxy-Hb と total-Hb が上昇し、deoxy-Hb が低下するパターンに成ることが多い。その理由は、脳の賦活化時、代謝の増加よりも脳血流の増加が多いこと、脳は通常白色に近いこと (血管の密度が筋肉に比べ極端に低いこと)、散乱の影響が強いこと、脳血流増加で流速の増加による要素が大きいことなどがあげられる。脳血流変化を血管床の変化 (S) と速度 (v) の変化の積と分解して考えると、 v の増加を考えると、近赤外光による測定では、脳がほぼ白色に近いことから、太い血管が見えないと考えることにより、タスク時に deoxy-Hb の低下を説明できる。また、太い血管が見えないことから、aggregation など、太い血管でみられる現象の影響を受けにくいと考えられる。

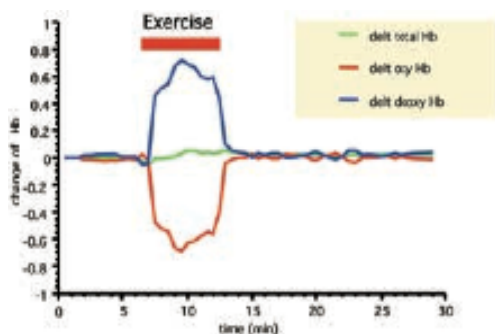


図 1 筋肉でのヘモグロビン変化

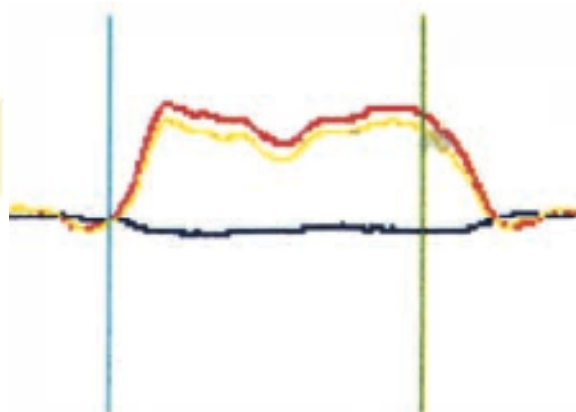
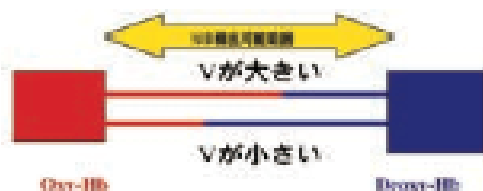


図 2 脳におけるヘモグロビン変化



1. 観測しているHbが、細い血管のみに限定されているとすると、Total-Hbは血管床の増加のみを反映し、速度 v の変化は反映しない。
2. Oxy-Hbは血管床と速度 v の増加を反映する。
3. Deoxy-Hbは血管床の増加より速度 v の増加を強く反映する。

図 3 光トポ信号の考え方

講演では、散乱の強い状況下での光測定について詳しく説明する。

fNIRS の脳神経外科における応用

自治医科大学脳神経外科 渡辺英寿

はじめに

脳の活動している状態を生きたまま計測することは、長い間動物でしか行うことができなかったが、近年のテクノロジーの急速な発展に伴って、ヒトにおいても現実的なものとなってきた。fMRI や fNIRS[2]がそれにあたり、特に fNIRS は fNIRS の利点は 手軽に非侵襲的に どんな姿勢でも計測できる点であり、てんかん発作中の計測などを始め幅広い臨床的な場面で使用することが可能である。脳神経外科における応用を概説する。

fNIRS の臨床応用

運動に対する脳活動

指の運動刺激に対する局所脳循環の変化を観察する[4]。30秒間一側の母指と他指をランダムな順序と速さで対向運動を繰り返させる。10チャンネルのNIRSを用い、各チャンネルで[HbOxy]と[HbR]を記録したところ、図1のように中心溝を中心として指の運動に同期して[HbOxy]の増加と[HbR]の軽度減少が見られた。下段に示すように、局所脳血液量は指の運動開始直後から上昇し始め、約8秒でピークに達し、運動終了直後すみやかに低下した[4]。この[HbTotal]の増加は脳灌流の増加を意味するが、その分布図をMRI画像上に投射すると、中心溝周辺で局所脳血液量が増加していることが確認される。このように本方法は、時間経過からも空間的配置からも指の運動に伴う神経活動にリンクした信号と考えられる。

このような静かな環境のみならず、歩行中の脳機能を計測することも可能である。宮井ら[3]はリハビリテーション中にトレッドミル上を歩行しているときの計測が可能であることを報告している。

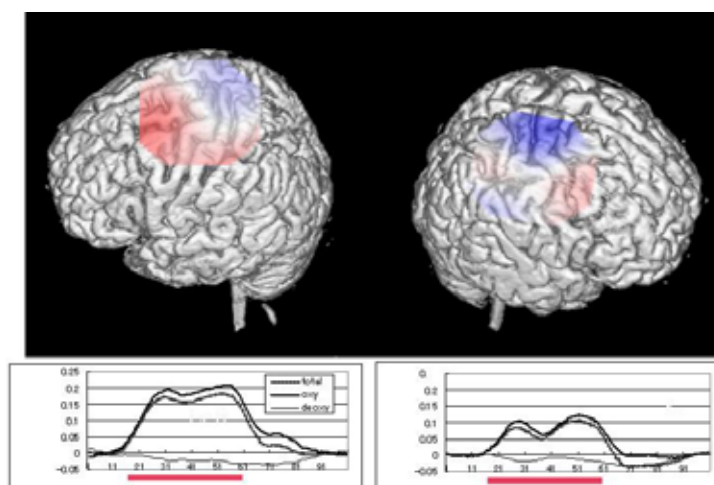


図 1：右指運動時の fNIRS。左一次運動野を中心に活性が見られる。

言語優位半球の同定

ヒトのさまざまな高次脳機能は言語機能の偏在に深く関連して偏在していることは周知の事実である。したがって、脳外科の手術においては、高次機能の障害を少しでも避けるために手術に先立って言語優位半球を同定することが非常に重要となる。優位半球を決定するために従来は内頸動脈にアマタールを注入することにより、一過性に大脳半球の機能を抑制して、その間の言語機能を観察するアマタールテスト（和田法）が唯一の診断方法であった。しかし、この方法は侵襲的であり、さらにアマタール製造が中止になったことため、代替法が求められ、fNIRS もその候補として検討されている。結果を示す。言語タスクとしては語想起課題を 15 秒間、30 秒の休止時間をはさんで 5 回加算する。その結果を図 2 に提示する [6]。明らかに左下前頭回を中心にタスクに同期した局所脳血液量の増加が認められた。アマタールテストを行なった症例で fNIRS の結果と対照させたところ 27 例中約 85% の症例でアマタールテストでの優位側と fNIRS での優位側が一致を示した。このように N I R S は非侵襲的に言語優位半球の同定する方法として大変有力な手段と考えられた。

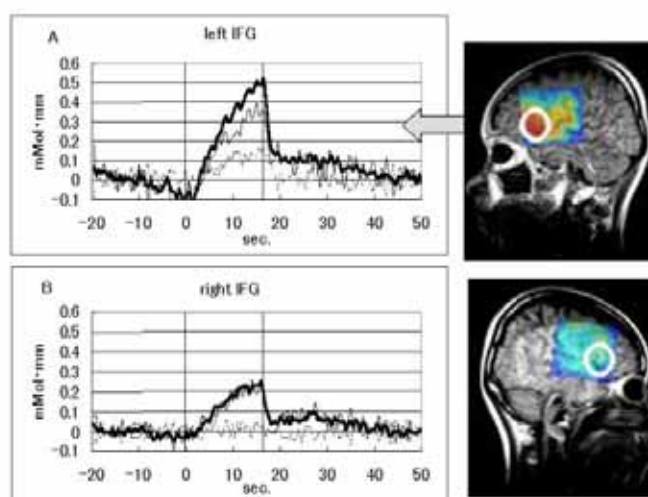


図 2：右利き健常成人の言語刺激時の fNIRS

言語機能回復過程の計測

右利きの 98% が左半球に言語優位性を持つが、右半球が言語活動に関していかなる役割を担っているかは古くから多くの関心をもたれている。我々は fNIRS を使用して失語症が回復しつつある症例において言語機能を fNIRS で計測し、回復過程における右半球の関与を計測し、その経時的变化も検討している [7]。脳卒中後に失語症となり、回復期に入って、ある程度の言語タスクが可能となった症例を示す。発症時から全失語を示したが、その後急速に失語は回復し、6 ヶ月後には軽度障害となり、11 ヶ月後にはさらに改善した。16 ヶ月目に fNIRS を行ったところ図 3 A のように右の前頭葉中前頭回を中心に言語刺激に際して強い活動が認められ、左にはほとんど活動が見られなかった。22 ヶ月目の fNIRS では図

3Bのように右前頭葉に活動が見られたが、同時に左前頭葉にも広い範囲に軽度の活動が見られた。28ヶ月目には図3Cのように既に患者自身も発語に不満がなくなっており、言語リハを終了とした。33ヶ月目のfNIRSでは左に下前頭回に健常の活動とほぼ同様の強い活動が見られた。右は前頭葉に軽度の活動はあるものの16ヶ月の時点に比べて低下し、さらに明らかな局所的な活動とはいえない状態となった。この症例では、失語症回復初期には右前頭葉が活動し、失語の回復とともに次第に左前頭葉に切り替わってゆく様子が観察された。

計測した17例すべての症例でfNIRSで左右いずれかの前頭葉に何らかの言語活動が認められた。

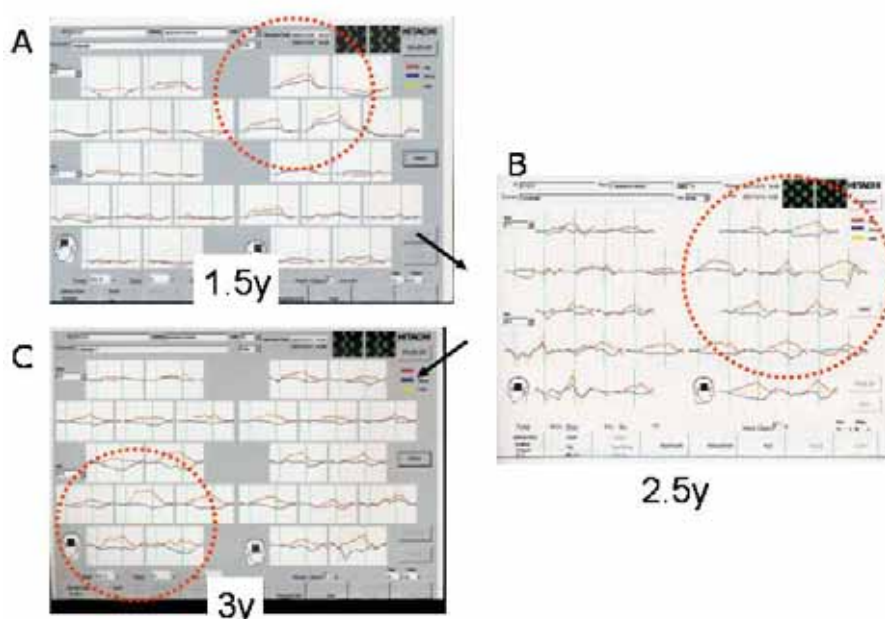


図3：失語症回復期の言語刺激fNIRSの経時変化。

A:発症後1年、B:発症後1.5年、C:2.5年の結果である。

観察された活動は大きく以下の3つのパターンに分けられる。

パターン1：左下前頭回に活動が見られる

パターン2：左前頭葉に言語刺激時に一致してヘモグロビンが低下する異常な反応が見られる。

パターン3：右前頭葉に活動が見られる。

これらの3つのパターンが時期と症例とを異にして様々な程度で出現した。

まず、7例では、いずれかの時期に言語刺激時にヘモグロビンが低下する異常な反応(パターン2)を示した。このうちfNIRS計測を繰り返した3例では全例で後続の計測で正常な上昇方向の反応(パターン1)に改善した。

すべての時期を通して一回でも右に活性(パターン3)が認められたのは7例である。このうち4例ではその後の計測で左(パターン1)に移行した。3例は一回の試行のみであり、

その後の変化は不明である。いずれにしても、複数回計測したものではありません（パターン 1）に移行している点が注目される。

fNIRS を複数回計測した症例：

左のみに活動があり、これが正常に改選したのが 3 例。正常復帰した時期は 3,7,10 ヶ月であった。4 例では右から左へ活性が移行した。移行の時期は 5 ヶ月、30 ヶ月、50 ヶ月以降、60 ヶ月以降であった。

脳卒中後に生ずる失語症の言語機能が再獲得される機構には多くの仮説が提案されている。機序として 左半球言語野の機能回復 左半球言語周辺野の代償 右半球による代償の 3 つであるが、今回われわれが fNIRS で計測した結果では、これら 3 つのパターンはいずれもほぼ同じ頻度で起こっているように考えられる。また、この 3 つのパターンは症例による差のみならず回復過程の時期によっても移り変わってゆくことが確認された。

てんかん焦点の同定

薬剤によっても発作が抑制されないいわゆる難治性のてんかんはしばしば焦点切除の対象として検討される。このために最も重要な焦点の診断は、脳波が中心とされ、中でも頭蓋内電極を用いた脳波モニタリングが最も信頼できる方法とされている。しかし、侵襲的であることが大きな欠点で、侵襲がより少なく、広い範囲の俯瞰ができるマッピング法を行って、疑いのある領域を絞り込んだ後に頭蓋内電極を留置することが必要となる。発作時には焦点部位で局所脳血流が増加することが PET で発見され、これを利用して発作時の SPECT が盛んにつかわれるようになった。fNIRS でも計測した[5]。17 例は側頭葉、2 例は頭頂葉に焦点が確認された。全例において fNIRS で、発作後 5-10 秒で局所的な血液量の増加がみられ、増加部位は側頭葉てんかんでは焦点側の側頭葉に、頭頂葉てんかんでは焦点位置を中心とする部位に一致していた。図 4 に側頭葉てんかんの症例での発作時の fNIRS を示す。

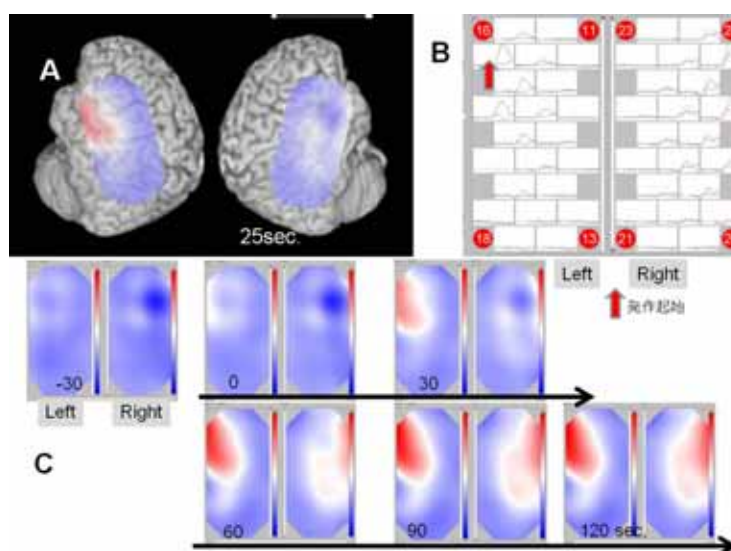


図 4：左側頭葉てんかん症例の発作時の fNIRS。A: 発作起始 25 秒時点での fNIRS マッピング B:ヘモグロビン濃度の経時変化 C 酸素化ヘモグロビンマップの経時変化。左側頭葉に血液量の増加が見られて 60 秒後に遅れて右側も増加している。

てんかん発作時に焦点を中心に局所灌流が増加することはPET検査中に偶然おこった発作が観察されて初めて実証された。発作中の脳局所血液分布のパターンがどのようになっているかについては解明すべき点が多いが、その後多数行われた発作時SPECTの所見では少なくとも焦点近傍の局所血流が増加することは明らかで、診断的な価値は大きいと考えられる。

脳虚血の診断

次にfNIRSを脳虚血の診断に応用する試みを紹介する。fNIRSの最大の欠点は絶対値計測ができない点であり、このため、虚血の部位診断は基本的には無理と考えていた。しかし、酸素化ヘモグロビンをトレーサーとしてdiffusion studyを行うと、虚血の部位診断は可能となりつつある[1]。脳虚血に対する脳血流の評価は、SPECTや脳血管撮影等の方法で行われている。しかしこれらの検査方法は、検査時間が長い、検査中に患者の拘束度が高い、リアルタイムに測定できない、患者を病室から検査室まで移動させなければならず重症患者では検査し難い、緊急時に即座に対応できない、設備が大掛かりで高額である等が多くの欠点がある。この点、fNIRSは、簡便で被験者に無侵襲非拘束であること、ベッドサイドで繰り返し測定が可能であることなどの利点があり、虚血診断ができれば大きな臨床上のメリットがある。

fNIRSを両側の前頭・側頭部を覆うように左右に配置した。患者にマスクで圧縮空気を送気しておき、fNIRSを測定し、圧縮空気から瞬時に純酸素へ切り替える。2分後に再び酸素から圧縮空気に切り替える。手指で末梢の酸素飽和度(SpO₂)を同時に測定する。SpO₂は台形波状に変化するが、それに伴う脳組織中のoxy hemoglobinの濃度変化をfNIRSで測定してSpO₂と比較すると、虚血部位にはSpO₂の波形が伝播しにくいことを突き止めた。これを主成分解析を行って、重み値マップを作成すると、虚血の程度がマップされることがわかった。IMP-SPECTの所見と比較検討した。頸部内頸動脈狭窄症例で、頸部内頸動脈拡張術(CAS)を施行した症例でCAS前後でSPECTとfNIRSの所見を比較した。SPECTではCAS後に著明な血流の改善効果を認め、fNIRSでもCASを行った側で酸素投与に伴うoxy hemoglobinの増加の速さやピークの高さがCAS前と比較して増加し、主成分分析では全例で重み値の改善を認めた。代表例を図5に提示する。CAS前は左半球において酸素吸入に伴うoxy hemoglobinの上昇が対側と比べて遅延しピークも低かったが、CAS後は左側でoxy hemoglobinの上昇が増し、CAS前に見られたoxy hemoglobinの上昇の左右差はCAS後には見られなくなった。これらの所見はCAS後にSPECTで患側の血流改善が見られた所見に一致した。今回試みた虚血の測定方法は、従来の生理的刺激を行って脳血液量変化を調べる方法とは異なり、安静時に酸素をパルス状に投与することによって脳組織中のoxy hemoglobin濃度が変化する状態を計測するもので、脳組織への酸素運搬および拡散の効率の違いを検出しようとする方法である。虚血により酸素の運搬・拡散が低下した脳組織においては、oxy hemoglobinの増加の程度が低く、かつ時間的にも遅延すると考えられる。今回の解析で脳虚血と判定した部位とSPECTの所見が一致したのは76.7%であり、実用レベルの検出率であると考えられる。今回観察した結果では、外頸動脈系の成分の混入の可能性をどこまで排除できるかが重要な観点である。CASの症例では、血流が改善すると期

待されるのはCASが行われた内頸動脈系の血流のみであり、外頸動脈系の血流は変化しないはずである。従って、CAS前後でのfNIRSの所見の差は、内頸動脈の血流変化に由来するものであり、外頸動脈系の血流変化の影響はないものと考えて良いと思われる。

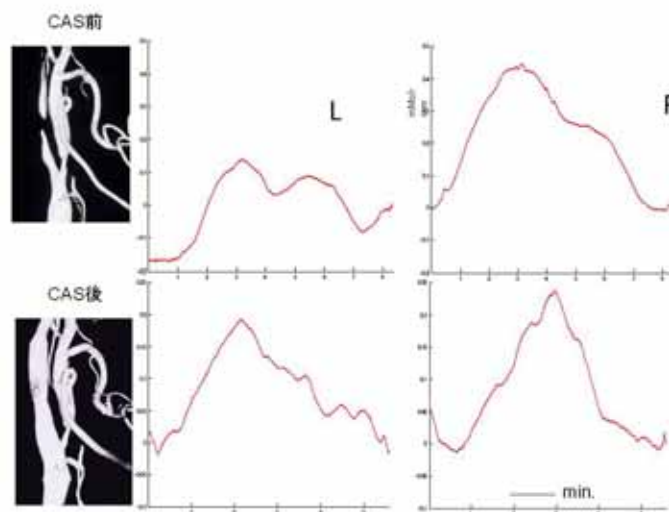


図 5 : 左内頸動脈狭窄症に対して拡張術 (CAS) を行った症例の CAS 前後の血管撮影と、酸素吸入時の fNIRS の結果を示す。左右半球の代表的な対応する 2 チャンネルを提示した。

文献

1. 海老原彰, 田中裕一, 渡辺英寿, 小幡亜希子, 市川祝善, 酸素吸入光トポグラフィーによる脳虚血診断法の開発, BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩; 60 巻 5 号, pp547-553, 2008
2. Maki A, Yamashita Y Ito Y Koizumi H. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 22, 1997-2005. 1996.
3. Miyai I, Yagura H, Hatakenaka M, Oda I, Konishi I, Kubota K, Longitudinal Optical Imaging Study for Locomotor Recovery After Stroke. *Stroke*, 34; 2866-2870; 2003.
4. Watanabe E, Yamashita Y Maki A Ito Y Koizumi H. Noninvasive functional mapping with multi-channel near infrared spectroscopic topography in humans. *Neurosci Lett* 205, 41-44. 1996.
5. Watanabe E and Mayanagi Y. Non-invasive Cerebral Blood Volume Measurement During Seizures Using Multi-Channel Near Infrared Spectroscopic Topography. *J.Epilepsy* 11, 335-340. 1998.
6. Watanabe E, Maki A Kawaguchi F Takashiro K Yamashita Y Koizumi H Mayanagi Y.) Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 256, 49-52. 1998.
7. 渡辺英寿, 室田由美子, 中島千鶴: 近赤外線 fNIRS を用いた失語症回復過程の計測. *高次脳機能研究* 25(3): 215-223, 2005.

fNIRS の臨床応用-神経リハビリテーション-

特定医療法人大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
宮井 一郎

脳損傷後の機能回復や運動技能の獲得が脳の機能的・形態的再構成と関連し、そのような可塑的变化は麻痺肢などの使用経験に依存することが明らかになってきた。それに伴い実際の機能転帰に加えて、脳機能の変化の指標を評価することで、神経リハビリテーション(リハ)の方法論を多角的に検証することが試みられている。リハ介入のターゲットである日常生活動作(ADL)の障害には手指機能だけでなく、姿勢の保持が必要な到達運動や起立・歩行などの基本動作が含まれ、これらの運動を課題にする場合、安静臥位が必要な fMRI や PET では評価することが困難である。ここでは光脳機能イメージング (fNIRS: functional near-infrared spectroscopy) 研究から示唆される、ヒトの歩行や姿勢の大脳皮質における制御機構、脳卒中後の運動機能回復の神経機構やリハ介入の影響について言及したい。fNIRS 測定における脳活動の指標としては修正 Lambert-Beer 則にもとづいて算出された oxyHb 信号の相対的变化を、time-line analysis, laterality index, effect size, general linear model 等を用いて解析している。

1. 健常人における基本動作時の fNIRS 解析 (歩行・走行、姿勢保持)

大脳皮質・脳幹・小脳・脊髄の階層的な歩行制御の一端を fNIRS で調べることができる。

歩行速度の影響

歩行速度が上がるにつれ、加速期には前頭前野や運動前野の活動が増加し、定常速度になると次第に低下する(1,2,3)。

運動準備の影響

歩行開始前から補足運動野や運動感覚野の内側部分の活動がおこる(4)。

年齢の影響

高齢者においては歩行能力が低いと、歩行速度の増加に伴い、前頭前野活動が増加しやすい(5)。

姿勢保持における外乱の影響

外乱に伴い前頭前野が活動するが、外乱の予告をしないとしない場合に比較して補足運動野や右頭頂葉の活動が増加する(6)。

2. 脳卒中患者の歩行機能回復に関する fNIRS 解析

病変部位、大きさや重症度に応じて活動のパターンが異なることが示唆される。

片麻痺歩行時の fNIRS 所見の特徴

皮質下の比較的小さな病変では感覚運動野の活動が病変半球で低下し、歩行機能回復に伴って非対称性が改善する。皮質と皮質下を含む大きな病変では機能回復に伴って病変半球の運動前野活動が増加する(7,8)。

感覚運動刺激の影響

促通手技によって誘導された随意的な麻痺側下肢の運動に伴い、病変半球の感覚運動野や運動前野の活動が増加する(7)。

体重免除の影響

適当な体重免除による歩行努力の減少に伴って感覚運動野活動が低下する(9)。

失調性歩行

小脳病変により失調性歩行を呈する患者では定常速度の歩行でも前頭前野活動が低下しない(10)。

3. 脳卒中患者の上肢機能回復に関する fNIRS 解析

運動課題のパフォーマンスと対応して NIRS 信号の変化を解析することにより個々に最適なりハ介入の方法を検証できる可能性が示唆される。

到達運動

近位優位の上肢麻痺を呈する患者(11)の到達運動時に適当な麻痺側上肢の免荷を行うと感覚運動野の活動がより限局化する。

リハ介入と運動学習

回転板を用いた運動学習課題では、健常人では課題の習熟に伴い、前頭前野活動が低下し、補足運動野の活動が増加する。フィードフォワードな運動制御の獲得との関連が示唆されるが、脳卒中患者では学習効果はあるものの非麻痺側上肢での課題遂行においても前頭前野活動が遷延し、習熟のためにはより多くの繰り返しが必要であると考えられる(12)。

文献

1. Miyai I, Tanabe HC, et al. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
2. Suzuki M, Miyai I, 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.
3. Kohno S, Miyai I, et al. Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis. *J Biomedical Optics* 2007;12: 062111-1-9.
4. Suzuki M, Miyai I, et al. Activities in the frontal cortex and gait performance are modulated by preparation. An fNIRS study. *NeuroImage* 2008;39:600-607
5. Harada T, Miyai I, et al. Cortical activation during locomotion in the elderly. *Exp Brain Res*, in press.
6. Mihara M, Miyai I, et al. Role of the prefrontal cortex in human balance control. *NeuroImage*, 2008;43:329-336
7. Miyai I, Yagura H, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002;52:188-194.
8. Miyai I, Yagura H, et al. A longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke. *Stroke* 2003;34:2866-2870.
9. Miyai I, Suzuki M, et al. Effect of body weight support on cortical activation during gait in patients with stroke. *Exp Brain Res* 2006; 169:85-91.
10. Mihara M, Miyai I, et al. Sustained prefrontal activation during ataxic gait: A compensatory mechanism for ataxic stroke? *Neuroimage* 2007;37:1338-45.
11. Hatakenaka M, Miyai I, et al. Proximal paresis of the upper extremity in patients with stroke. *Neurology* 2007;69:348-355.
12. Hatakenaka M, Miyai I, et al. Frontal regions involved in learning of motor skill -A functional NIRS study-. *NeuroImage* 2007;34:33-39.