

第8回日本光脳機能イメージング研究会

平成19年12月8日(土)

大阪コロナホテル

大会長：灰田宗孝(東海大学医学部)

日本光脳機能イメージング研究会

- プログラム -

- 10:00 - 10:10 大会長挨拶 (灰田宗孝)
- 10:10 - 12:10 教育セミナー初級コース (座長：灰田宗孝、酒谷薫)
(30分×4) 光脳機能イメージングの原理 (山田幸生)
光脳機能計測法の実践と注意点 (加藤俊徳)
認知科学への応用 (渥美義賢)
臨床医学への応用 (渡辺英寿)
- 12:10 - 12:40 昼食
- 12:40 - 13:20 企業ランチョンセミナー (座長：宮井一郎)
(20分×2)
- 13:20 - 14:10 特別講演 (座長：加藤俊徳)
「テレビゲームを題材とした脳機能計測」(松田剛) 東京大学教養学部
- 14:10 - 15:00 特別講演 (座長：星詳子)
「認知神経科学における実験手法」(森岡周) 畿央大学大学院健康科学研究科
- 15:00 - 15:30 コーヒーブレイク
- 15:30 - 16:20 大会長講演 (座長：岡田英史)
「脳と筋の光計測の違い」(灰田宗孝)
- 16:20 - 17:40 特集「測定・解析のピットフォール(落とし穴)」(座長：渡辺英寿)
(20分×4) 臨床医学の立場から (酒谷薫)
リハビリテーションの立場から (宮井一郎)
認知科学の立場から (星詳子)
工学の立場から (岡田英史)
- 17:40 - 18:00 総合討論
- 18:00 - 18:10 閉会挨拶 (渡辺英寿)

主 催：日本光脳機能イメージング研究会 <http://jofbis.umin.jp>

共 催：日本生体医工学会・専門部会 (医療福祉分野におけるヒューマンインターフェイス研究会)

世話人

代表：渡辺英寿 (自治医科大学脳神経外科)

渥美義賢 (国立特殊教育総合研究所)

加藤俊徳 (株脳の学校)

福田正人 (群馬大学医学部)

宮井一郎 (森之宮病院)

(50音順)

事務局長：酒谷薫 (日本大学医学部脳神経外科)

岡田英史 (慶應義塾大学理工学部)

灰田宗孝 (東海大学医学部)

星詳子 (東京都精神医学総合研究所)

山田幸生 (電気通信大学)

後 援：(株)島津製作所 ・ (株)日立メディコ

日 時：平成 19 年 12 月 8 日 (土)

場 所：大阪コロナホテル

光脳機能イメージングの原理

電気通信大学 山田幸生

1. はじめに

基本的に近赤外分光法による脳機能イメージングは生体組織の血液状態に強く関連している吸収係数の測定に基づいている。イメージング法はそれがBeer則に依存するか否かで大きく2つに分けられる。Beer則に依存するイメージング法は、光マッピングあるいは光トポグラフィ¹⁾と呼ばれ、血液状態の定量化のためには実効光路長の情報を必要とする。一方、Beer則に依存しないイメージング法は、拡散光トモグラフィ²⁾と呼ばれ、血液状態の定量的な情報を与える可能性を持つ。これらの2種類のイメージング法の原理を以下に述べる。

2. 光マッピング

近赤外光による脳機能計測は、基本的には脳内血液状態の計測に基づいている。可視光および近赤外光を吸収する主な生体物質は、水およびヘモグロビンであり、それらの吸収は波長がおおよそ700nmから1200nmにおいて小さく、吸収されにくいために「生物学的な窓」と呼ばれている³⁾。この波長範囲の光であれば生体内を散乱されながらも数十cm進んだ光を検出することができる。特に、血液中のヘモグロビンはオキシ（酸素化）ヘモグロビン（HbO₂, oxy-Hb）とデオキシ（脱酸素化）ヘモグロビン（Hb, deoxy-Hb）では吸収の強さが異なるため、2波長測定により、ヘモグロビン濃度などの血液状態が得られる。

生体のような光散乱体に照射された光（連続光：CW光）の減衰は拡張Beer則により、吸光度 A で式(1)のように表される。

$$A = \mu_a L + B = -\ln(I_r / I_0) \quad (1)$$

ここで μ_a [mm⁻¹]は吸収係数、 L [mm]は実効光路長、 B は散乱により検出器で検出されなかった光の損失、 I_0 , I_r [W/m²]は入射光および検出光の強度である。吸収係数 μ_a は、吸収体のモル吸光係数 ϵ [mm⁻¹mM⁻¹]とモル濃度 C [mM]の積で $\mu_a = \epsilon C$ と表される。実効光路長 L は入射点と検出点の間の距離よりもずっと長く、散乱体の吸収および散乱の強さ（吸収係数 μ_a [mm⁻¹]と散乱係数 μ_s [mm⁻¹]）、媒体の厚さ、入射・検出間距離に依存する。生体組織に近赤外光を入射すると、実効光路長 L は、入射・検出間距離が約30mmの場合にはその5~10倍と考えられている。実効光路長 L はピコ秒時間分解計測法を用いて測定することができる。散乱による損失 B も実効光路長 L と同様に各種パラメータに依存する。

血液がある状態から他の状態に変化したときの2波長 λ_1 , λ_2 における吸光度の変化 $\Delta A(\lambda_1)$ と $\Delta A(\lambda_2)$ を用いると $\Delta[\text{Hb}]$ （デオキシヘモグロビン濃度変化）、 $\Delta[\text{HbO}_2]$ （オキシヘモグロビン濃度変化）、 $\Delta[\text{t-Hb}]$ （総ヘモグロビン濃度変化）は次式のように得られる。ただし、実効光路長 L が不明なため、これとの積でしか求まらない。

$$L \cdot \Delta[\text{Hb}] = \frac{\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1) - \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2)}{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (2)$$

$$L \cdot \Delta[\text{HbO}_2] = \frac{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1)}{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (3)$$

$$L \cdot \Delta[\text{t-Hb}] = L \cdot \Delta[\text{HbO}_2] + L \cdot \Delta[\text{Hb}] \quad (4)$$

ヒト頭部内の光伝播を利用する光マッピング画像の数値はこの積を示している。\$L\$を知ることは困難であるため、濃度変化量の絶対値を得ることはできないが、\$L\$が一定と仮定すれば、濃度変化量の相対的な変動を知ることができる。

光マッピングは、光源と検出器の対で測定される \$\Delta A\$ のデータを光源点と検出点の中点（データ点）に与え、多数の光源・検出の組み合わせにより得られる複数のデータ点における \$\Delta A\$ のデータを2次元的に内挿して画像を得る。画像を得るアルゴリズムは極めて簡便である。測定された \$\Delta A\$ が、脳表面における血液状態の変動に起因すると考えられるため、脳活動が画像として表示されていると解釈される。

ヒト頭部は、皮膚、頭蓋骨、脳脊髄液層、灰白質、白質などの層構造をしており、各層の厚さも個人により異なり、同一個人でも部位によって異なる。つまり、\$L\$は頭部の同一部位であっても個人間で異なり、また同一個人でも部位によって異なる。従って、個人間の比較や、同一個人でも異なる部位における光マッピング画像の定量的な比較は適当でないことは明らかである。逆に、酸素モニター（プローブ数が少ない場合）や光マッピングにおいて、頭部表面に取り付けられたプローブの位置が計測時間中は固定されており、一定の解剖学的構造に対して計測が行われていれば、実効光路長 \$L\$ がほぼ一定であると考えて、その部位の脳内における血液状態の変化、\$\Delta[\text{HbO}_2]\$、\$\Delta[\text{Hb}]\$ および \$\Delta[\text{t-Hb}]\$ が相対値ではあるが得られ、脳機能が画像化されたと考えることができる。近年、このような考えのもとで光マッピング法が実用化され、fMRI (functional Magnetic Resonance) や PET (Positron Emission Tomography) のような大型の装置を用いずに、より簡便かつ安全に、また被験者をより低い拘束のもとで脳活動をリアルタイムで画像化することができるようになり、脳機能の研究に新しい知見をもたらしている。

さて、式(2)~(4)の導出においては、生体組織内の実効光路長 \$L\$ は波長に依存せず、また血液状態の変化の前後でも変動しないと仮定している。しかし、厳密には \$L\$ は、媒体の散乱係数と吸収係数に依存するため、それらの光学特性値の波長依存性や血液状態による変化により変動する。従って、光マッピングにおいて、頭部表面に取り付けられたプローブの位置が計測時間中は固定されており、一定の解剖学的構造に対して計測が行われていれば、実効光路長 \$L\$ が一定であるとの考えは厳密には正しくない。

また、実効光路長 \$L\$ は後述する時間分解計測法を用いれば測定することができる⁴⁾。しかし、得られる値は光源点と検出点の間の頭皮、頭蓋骨、脳脊髄液層、灰白質、白質を含む全実効光路長である。脳活動を知るためには脳以外の層を通る光路長は除く必要があるが、これは非常に難しいため、時間分解計測法を用いても脳内の実効光路長 \$L\$ を測定することは実用的には不可能と言って良い。

いずれにしても、連続光を用いる光マッピングにおいては、血液状態などの変化を拡張 Beer

則に基づいて求めようとしており，そこで必要とされる実効光路長 L の情報があいまいであることが定量性に欠けることの根源である．

3 拡散光トモグラフィ

拡張Beer則に基づかない手法は，拡散光トモグラフィ (Diffuse Optical Tomography: DOT) と呼ばれ，光学特性値の生体内分布を断層画像として表す技術である．近赤外光は生体組織により強く散乱され，弱く吸収されるため，生体内伝播は拡散現象で近似される．ピコ秒パルス光などを光源とする場合に，その生体内光伝播を表す数学モデルは式(5)の光拡散方程式で表される⁵⁾．

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot [D(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}, t)] - \mu_a(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t) \quad (5)$$

ここで， $\phi(\mathbf{r}, t)$ は生体内部の位置 \mathbf{r} ，時刻 t における光強度 (積分強度)， c は光速， $D(\mathbf{r}) = 1/3\mu_s'(\mathbf{r})$ は拡散係数， $\mu_s'(\mathbf{r})$ は換算散乱係数， $\mu_a(\mathbf{r})$ は吸収係数， $Q(\mathbf{r}, t)$ は生体内部の光源である．光源が連続光の場合は式(5)の左辺は 0 となる．拡散光トモグラフィは，光マッピングと同様な測定データから式(5)中の換算散乱係数と吸収係数の分布 ($\mu_s'(\mathbf{r})$ と $\mu_a(\mathbf{r})$) を求める技術である．吸収係数分布が求めれば，実効光路長 L を必要とせず式(6)-(9)により，血液状態の断層画像を得ることができる．

$$[\text{Hb}] = \frac{\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2)\mu_a(\lambda_1) - \varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)\mu_a(\lambda_2)}{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (6)$$

$$[\text{HbO}_2] = \frac{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\mu_a(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\mu_a(\lambda_1)}{\varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \varepsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\varepsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (7)$$

$$[\text{t-Hb}] = [\text{HbO}_2] + [\text{Hb}] \quad (8)$$

$$S_{\text{O}_2} = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{Hbt}]} = \frac{[\text{HbO}_2]}{[\text{HbO}_2] + [\text{Hb}]} \quad (9)$$

通常， $\mu_s'(\mathbf{r})$ と $\mu_a(\mathbf{r})$ を求める問題は多くの未知数を含むため，連続光測定で得られる限られた数の測定データからは質の低い画像しか得られず，脳機能計測には不十分である．測定データの数を増やすためにはピコ秒時間分解計測法が用いられる．式(5)を $\phi(\mathbf{r}, t)$ について適当な境界条件の下で解いた結果から，検出光強度の計算値 $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t)$ は検出点 \mathbf{r}_b における時刻 t での $\phi(\mathbf{r}, t)$ の流束を用いて $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t) = -D(\mathbf{r}_b) \partial \phi(\mathbf{r}_b, t) / \partial n$ (n は検出点で表面に垂直な方向) により求められる．

この計算値 $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t)$ が測定値 $\Phi_m(\mathbf{r}_b, t)$ に等しくなるように，逆問題解法により $\mu_s'(\mathbf{r})$ と $\mu_a(\mathbf{r})$ を決める．従って，拡散光トモグラフィは，光マッピングに比べ，画像を得るアルゴリズムは格段に複雑であり，高度な数学的処理⁴⁾を必要とする．

高度な測定系と数学的処理を必要とするにもかかわらず，拡散光トモグラフィは前述したように拡張Beer則によらないため，実効光路長に依存せずに血液状態の画像化が可能⁶⁾となり，光を用いた究極の生体の画像化手法と考えられ，地道ではあるが着実に研究開発が進展している⁷⁾．

参考文献

- 1) A. Maki, et al., Med. Phys., vol. 22 (1995), pp. 1997-2005.
- 2) H. Zhao, et al., Appl. Opt., vol. 44 (2005), pp. 1905-1916.
- 3) M. S. Patterson, et al., Lasers in Medical Sciences, vol. 6 (1991), pp. 379-390.
- 4) H. Zhao, et al., Phys. Med. Biol., vol. 47 (2002), pp. 2075-2093.
- 5) K. Furutsu and Y. Yamada, Phys. Rev. E, vol. 50 (1994), pp. 3634-3640.
- 6) F. Gao, et al., IEICE Trans., Information and Systems, vol. E85-D (2002), pp. 133-142.
- 7) 田村ほか, 非侵襲・可視化技術ハンドブック, 第3章, エヌ・ティー・エス, (2007)

光脳機能計測法の実践と注意点

-最初に、何を知れば、光の方向性を見失わないか？-

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

本講義が、午後の個別分野における「測定・解析のピットホール」の議論の前に設定されている意義は、個別分野のピットホール以前の問題として、光脳機能計測の方向性において、本質的かつ、大局的な方向性を誤らないよう大会長が配慮されたものと理解します。

さて、光脳計測においては、準備、計測、解析、結果、考察のいずれの段階においても注意点が存在します。しかしながら、「光脳機能計測の実践と注意点」に関する「脳ハウ」を、本講演者は、別途「脳番地・酸素脳セミナー」において、20時間以上の時間をかけて講義しており、今回、30分という限られた時間内で、本来注意点に関する膨大な講義内容から、初心者にとって、もっとも重要な「脳ハウ」に絞って説明します。

脳ハウ-1 1991年、脳機能計測法が飛躍した年に起こった事

科学の上では、Priority を尊重することがもっとも重要です。Priority を尊重しなければ、知らないことは、何でも新しく思ってしまうからです。こうした意義においても1991年は、ヒト脳機能計測法にとって特別な年でした。1991年は、Belliveauら(米国)が造影剤(外因性物質)を使って、初めて侵襲性機能的MRI計測(fMRI)を報告した年で、非侵襲性の脳機能計測法の実現に向けて大きく動いた年でした。

Prichard(米国)らは、プロトン-MRSにおいて視覚野の代謝機能を非侵襲に検出した。1992年に公表される内因性血液変化をMRIで捉えるfMRIも、米国のクワンらは、1991年に研究を行っていました。

光脳機能計測は、1991年、国立精神神経センターと浜松ホトニクスとのNIRS装置の開発応用研究の中で、発見され実証された新しい脳機能マッピングの技術的創作から始まりました。

講演者Katoの発想を浜松ホトニクスの実験機NIRO-1000で国立精神神経センターのチームが実現しました。驚いた浜松ホトニクスの尾崎らが上京し、追試実験の結果、再確認されたのは、1991年秋のことです。その後1991年中に、共同研究者の尾崎らは、浜松ホトニクスの所内発表会で公表したことや海外誌に投稿したことが1991年の出来事でした。このときのデータは、1992年2月11日に投稿されたJCBFMの論文に掲載されています。現在これよりも古い他施設の光脳機能計測の報告は見つかっていません。さらに、国立精神神経センターのチームは、NIRSをMRI装置で計測する技術を開発しました。

その後、北大の田村、星らも、続いて島津製の市販装置を使って、論文を投稿し、共同研究者の浜松ホトニクスの尾崎らが、ドイツのVillringerらに市販装置NIRO-500を販売し、KATOらの実験に続いていきます。

脳ハウ 2 光脳機能計測法の基準と光刺激課題

視覚研究の蓄積が、ヒト脳機能イメージングに果たしてきた役割は少なくない。光刺激課題は、脳機能計測技術の発展の上で、多角的に研究され、用いられてきた。

PET(ポジトロン・エミッション・トモグラフィー)では、1986年米国のFOXとRaichleが、視覚刺激によって、視覚系脳番地の脳血流上昇率にたいして酸素消費率は、それほど増加しないと報告した。1991年米国のBelliveauらが、光刺激課題に造影剤(外因性物質)を使って、初めて機能的MRI計測(fMRI)を実現した。

1991年米国のPrichardらは、光刺激中のプロトン-MRSにおいて乳酸の上昇を検出した。

1992年には、米国のクワンらが、光刺激中の内因性血液変化をMRIで捉えるfMRIの最初の報告がなされた(1992年3月26日PNAS USAに投稿)。T2*が脳機能の指標となった。

脳ハウ-1からも明らかのように、KATOらの最初の光脳機能計測が本来、光脳機能基準にならなければなりません。そのために、その当時、技術を列挙します。

- 1)MRIで頭皮と脳実質の距離を計る。
- 2)視覚野の中でも、第一次視覚野の位置を確認する。
- 3)プローブ間距離をいろいろ試し、2.5cmを選ぶ。
- 4)プローブの照射、受光の面積をいろいろ試し、最も広いものを選ぶ
- 5)計測部位の違いによって、酸化Hbと脱酸化Hbの変化に違いがあることを確認する。
- 6)第一次視覚野から離れると脱酸化Hbが上昇しにくくなる。これは、光の強度を変えても確認できた。すなわち第2次視覚野と区別できる。前頭葉からの反応とは明確に区別される。
- 7)強い光で第一次視覚野では、刺激開始とともに酸化Hbが低下してから、上昇する。
- 8)酸化Hbと脱酸化Hbの変化は、光刺激課題と対応して変化する。
- 9)外来光の影響は、否定できた。
- 10)2つのプローブを使うことで、脳番地ごとの局所Hbの反応をサンプリングできる。
- 11)特定の脳番地反応が、課題設定時間とともに時系列データとして表示される。
- 12)局所Hb反応は、定量指標として始めて記述される。
- 13)上記より機能反応を使ったNIRS-imagingができる。
- 14)当初、NIRSプローブは、鉄が混じる素材でできていた。これらの素材を変更し、NIRSをMRI装置で同時測定する技術も開発した。

この機能的なNIRS-Imagingは、従来の光CTとは、全く区別されるものでした。この機能的なNIRS-imagingは、従来の光CTの方法と概念が誤りであることを示し、光CT研究は、その後、局所Hb反応を画像化することに移行していくことになりました。上記の研究から、計測概念を発展させた計測法が、現在では2つ認められます。

その一つがGattonらによるEROS計測であり、もう一つが2000年代に登場した機能的NIRS-imagingとEROS(エロス)計測を包括したCOE(シオーイー)脳酸素交換機能計測法です。光脳機能計測法の基準の見地に立つとEROSとCOEは、明確な光脳計測の方向性を示しています。COE以外の一連の血液を介した脳機能計測は、脳実質外の動脈、静脈の脳血流の上昇と毛細血管内反応を区別できていませんでした。

脳ハウ 3 脳機能計測の空間解像度は、「静脈性下水道効果」を排除する技術で決まる

光脳機能計測法の発展には、重大な問題点が発生していました。その理由は、fMRI の発展と比べると明らかになります。fMRI は、その応用法を模索する一方、信号変化のもつ意義に目を向けていきました。結果的に、fMRI では、毛細血管の脱酸化 Hb の変化は計測できず、その信号変化の殆どが、静脈性下水道効果だったことが明らかになってきました。

ところが、KATO らの最初の提案に続いて報告された光脳機能計測の精度が低かったために、後に、fMRI 同様、NIRS でも静脈性下水道効果を脳の働きと誤診するに至るのです。

その機能計測精度がどのように低かったかが、上記と比べて重要な問題です。ここに重要な注意点があります。

もう一つは、光 CT 研究が日本ではスタートしており、この光 CT は、いわば、安静時のヘモグロビンの脳内分布を視覚化するプロジェクトです。この光 CT プロジェクトは、結局、安静時のヘモグロビンの脳内分布画像を得ることができませんでした。このために、日本では、光 CT 法と機能的 NIRS-imaging の明確なディベートが起こらず、光脳計測の技術的な話に終始することとなり、重要な技術の脳機能指標との整合性についての議論が欠損してしまったのです。

光脳機能計測法の実践は、fMRI よりも高度な脳知識を必要とします。最低限、fMRI の信号変化が静脈性下水道効果であることを可能な限り、体験し、認識できていなければ、結果がえられ、統計処理していたとしても、容易に、根本的な失敗を繰り返すと思われます。したがって、fMRI の計測データを通りいっぺんの SPM などの処理をしないで、ピクセルバイピクセルベースの解析体験をしていることが重要です。光脳機能計測の報告は、国立精神神経センターの KATO らの研究報告だけが、fMRI の最初の報告よりも歴史的に早くなされ、以後の光脳機能計測は、fMRI の時系列データの悪しき影響をうけることになったために、光脳機能計測者が、fMRI から静脈性下水道効果の「妙」を知る必要があります。

脳ハウ 4 光脳機能計測法と脳機能指標との整合性を考える

光脳機能計測法では、CW 法、TRS 法、DOT 法などいろいろな光計測法が、目先を変えられるほどに提案されるようになりました。一方で、定量性の議論があります。しかし、計測対象が、「静脈性下水道効果」であるならば、定量化の議論も、目先を変える光計測技術の議論も、空転しているといえるでしょう。光脳機能計測の場合、頭皮上から脳実質の機能反応を得るに際して、近赤外分光法の低い空間分解能を補填し得る迅速性且つ的確性を有する技術が必要だったのです。

そこで、fMRI, PET, 従来の機能的 NIRS が選択的に計測できなかった毛細血管内の酸素脳反応を検出する目的で、議論を展開していく必要があります。

脳ハウ - 5 ヘモグロビン指標と酸素指標から見た光計測法の発展

ヘモグロビン指標の時代

1. 酸化型 Hb、脱酸化 Hb (1977、1980 Jobsis)
2. 局所酸化型 Hb、局所脱酸化 Hb、脱酸化 Hb の変化量とその時系列変化 (1991、1992 Kato et al.)

電気信号指標？

3. EROS (Event Related Optical Signal, 1994, Gratton et al.)

酸素指標の時代

- 4. 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)
- 5. K 角 (酸素交換度)、L 値 (ヘモグロビン交換量)、2 次元酸素交換平面上の軌道変化、象限変化、 $ScO_2 = O - D$ (局所脱酸化 Hb 変化 - 脱酸化 Hb の変化量) など、2 次元ダイアグラム上から得られるヘモグロビンの軌道変化(2002, Kato)
- 6. 酸素交換ドーナツ現象の指標 (酸素交換を 2 次的に計測する生理的意義) (2003, Kato)
- 7. 酸素交換波動方程式などから導き出される酸素交換反応 (FORCE 効果、WATERING 効果)、静脈性下水道効果に関連した指標 (2004, Kato)

酸素交換波動方程式と酸素交換理論

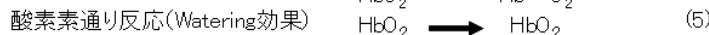
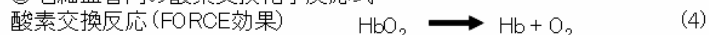
① 酸素交換波動方程式

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

波動振幅 (ヘモグロビン交換量, L 値) $L = f(t) = [(\Delta HbO_2)^2 + (\Delta Hb)^2]^{0.5}$ (2)

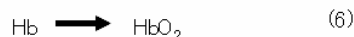
波動位相 (酸素交換度、k 角) $g(t) = e^{\pm k} = \cos k \pm i \cdot \sin k$ (3)

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。

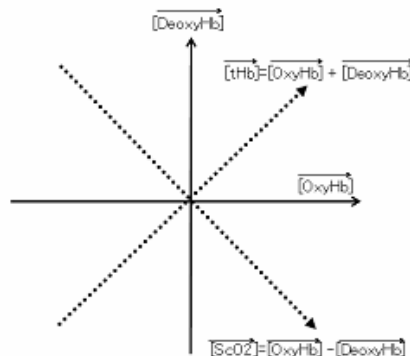


酸素交換2次元行列の定義

$$\begin{pmatrix} [iHb] \\ [ScO_2] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [OxyHb] \\ [DeoxyHb] \end{pmatrix} \quad \text{----- (1)}$$

$$\begin{pmatrix} [OxyHb] \\ [DeoxyHb] \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -1/2 & -1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} [iHb] \\ [ScO_2] \end{pmatrix} \quad \text{----- (2)}$$

酸素交換直交ベクトルの定義



臨床脳波.48: 41-50, 2006

脳ハウ - 6 フィックの法則が使われた脳血流計測の失敗

1948 年米国の Kety は、ヒトの脳血流を測定するために、Fick (フィック) の法則を応用した。Kety の式は、フィックの法則を利用することで、動脈血と静脈血の酸素飽和度の差と血液心拍出量の積によって酸素

消費量を定量する方法である。すなわち、血液の入り口と出口の酸素濃度の差とその間の血流量の変化がわかれば、計算できるというものである。このフィックの法則は、以後60年に渡り、PETやMRIなどを使った脳血流測定に応用されてきた。しかし、Kety のヒトの脳血流の最初の定量計測の成功は、一方で、60年間、ヒト脳循環計測から、毛細血管機能を無視する結果となった。動脈血と静脈血の差分には、全く、毛細血管機能の入る余地がなかったのである。現在も PET、MRI をつかって検出される脳血流反応の結果には、一切、毛細血管機能が考慮されていないという大失敗が起こっている。

ただ、実際には、気がついたとしても PET 装置や MRI 装置では、毛細血管機能を選択的に抽出することは難しい。Kety 以後の歴史では、微小脳循環として毛細血管に流れる血球の性質が研究されてきたが、侵襲性のある研究であったために、1980年代からの PET による核医学計測装置の普及とともに、毛細血管は事実上、ヒトの脳循環から消えていた。その理由は、PET による放射性同位元素を血管に注射する方法では、データサンプリングに1分弱かかるのである。このために、脳機能における循環動態の研究は、基本的に1分以上の議論で行われてきた。

脳ハウ - 7 オイラーの公式上で動くサイコロが酸素である

酸素をサイコロにして振るのは、いつ起こるかかわからないアットランダムな神経細胞の活動です。

近赤外線分光法(NIRS)を用いた光脳機能計測法は、当初赤血球中のヘモグロビンの変化を指標に計測していました。ヘモグロビンの大きさはおよそ 7×10 のマイナス6乗です。その後 KATO は、ヘモグロビンが運んでいる 1.2×10 のマイナス10乗の大きさの酸素の動きを、ベッドサイドで非侵襲に、頭皮から計測する技術である酸素脳イメージング(COE 検査)に成功しました。ヘモグロビン分子よりも酸素は、およそ一万倍小さい分子です。すなわち、酸素脳イメージングの感度は、一気に 1 万倍に向上しました。

従来の脳機能計測法では、脳組織の機能を反映していない使われた後の静脈に流れ込んだ下水を、主に観察していたことが明らかになってきました。静脈では細胞との酸素交換は起こらないので、静脈内の変化をいくら観察しても機能反応の検出にはなり得ません。昨今の脳トレブームの効能は、この静脈性下水道効果によって、主張されてきました。ヘモグロビンよりも酸素が脳機能の指標として優れている理由は、静脈性下水道効果を排除して、脳細胞に酸素を渡している毛細血管機能を知ることができるからです。

酸素交換反応は、細胞と毛細血管との間でおこる酸素移動に伴いヘモグロビン変化を起こす一連の血液反応です。COE 平面(酸素交換平面)上の軌跡を描くその原動力となるエネルギーは、ナノ分子よりも一桁小さい酸素分子の移動である。COE 平面上の軌跡移動によって、ヘモグロビンの計測から酸素動態の計測が可能となった。ヘモグロビンと酸素分子の大きさの違いは、10000倍である。すなわち1メートルの酸素が10kmのヘモグロビンを動かしているイメージをなる。力学上、この1万倍の質量を動かす物理現象を説明することは、容易ではない。しかし、生理学的側面からもう一度考えなおすと、明らかになることが一つある。それは、「1個の酸素分子を移動させるのに、何個のヘモグロビン(つまり、赤血球)が必要なのか?という問いに、答えが一つではなく、無限にある。」ことである。10個でも20個でも1個でも良いのである。その場で都合よく判断され、赤血球の分配が起こっているのである。

このように考えると、この COE 平面の赤血球の数を表す軸は、虚数でなければならない。ヘモグロビン

の数の変化はたしかに、実数であるが、それを動かしている本体は虚数、すなわち、虚次元として理解される。上記の酸素交換理論から、COE 平面を極座標平面として考えることで導き出される公式が、オイラーの公式を使った酸素交換波動方程式である。酸素動態によって起こるヘモグロビンの変化はすべて、この酸素交換波動方程式を満たす。

* 本原稿は脳の学校 2007「脳番地・酸素脳セミナー」配布資料より抜粋した。

参考文献

- 1) Kato T, Kamei A, Takashima S, et al. Human Visual Cortical Function During Photic Stimulation Monitoring by Means of Near-Infrared Spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab 1993; 13: 516-520.
- 2) 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. Proceedings of ISBET 2004, 2004, 1270: 88-99.
- 3) Akiyama T, Ohira T, Kawase T, Kato T. TMS Orientation for NIRS-Functional Motor Mapping. Brain Topography 19:1-9, 2006
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 加藤俊徳, 小川誠二. 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 (1999).
- 8) 加藤俊徳. 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 (2000).
- 9) 加藤俊徳. 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(2002)
- 10) 加藤俊徳. 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 (2005)
- 11) 酸素交換平面、COE 計測に関する特許権は加藤俊徳に帰属している。

近赤外線光スペクトロスコピー（NIRS）の臨床応用

自治医科大学脳神経外科 渡辺英寿

はじめに

近赤外線光スペクトロスコピー（NIRS、光トポグラフィーとも呼ばれる）は PET、SPECT、fMRI と並んで脳活動に従って起こる血液動態の変化という2次信号を捉える手法である。今回は最もヒトの脳機能に特徴的といわれている前頭前野の機能の評価に絞って概説する。

言語機能の評価

言語機能は前頭前野の中でも後部にある Broca の領域を中心に分布している。我々は脳外科手術前の検査としてアミタールテストと光トポグラフィーとを平行して言語優位半球の検証を行っている。30 例中約 80% で両者が一致した。しかし、未だ不一致例があり、これは抑制試験と賦活試験の根本的な差異に起因している可能性もある。今後の検討が必要である。また、失語症の回復過程を光トポで追跡すると約 30% の例で非優位半球の言語活動が認められ、言語リハで劣位半球が大きく関与していることを示唆した。

催眠療法における機能評価

前頭前野は意識の中でも“注意（attention）”を維持する重要な部分とされ、逆に瞑想や催眠時には抑制されると考えられている。前頭葉の抑制は今まで外部から捉えることが極めて困難であったが、NIRS を用いると催眠療法時にトランス状態に入った場合に強く抑制されることが観察された。これは催眠のモニターにも使用できる知見である。また、前頭前野の活性が低下する所見をもって認知症の早期診断にも使用できる可能性が示唆されている。

てんかん焦点の診断

薬剤で抑制されないうてんかんはその原因部位（焦点）を切除するてんかんの外科が行われるが、焦点を正しく診断することが手術の成績を向上させるための最重要要件である。脳波を中心とした診断法がその根幹であることは論を待たないが、より正確を期すために近年ではさまざまな画像診断法がとりいれられている。特に発作時に焦点近傍で局所血流が増加することが発作時 SPECT で観察できるようになり、診断はより正確となった。光トポグラフィーも同様の現象をとらえることができる。4 - 6 時間にわたって光トポと脳波を計測し、自然発作を捕らえる。光トポでは、脳波上の発作開始から 5 ~ 10 秒以内に焦点側血流の急峻な増加が観察される。26 例の自験例では、焦点の部位（あるいは側方性）を同定する事が約 90% で可能であった。このように光トポは優れた時間分解能により、てんかん発作時のような非常に動的な状態での計測において利点がある。しかし、光トポは外側の皮質の計測しかできないため、内側側頭葉てんかんでは直接に海馬の活性化を観察することができない点に課題が残されているが、外側皮質に波及するタイミングは、多くの例で同側が先行するので、診断は可能であると考えられる。

まとめと今後の展望

NIRS を用いた光トポグラフィーの解決すべき課題は 入射から受光までの光路長が不明であるところにある。皮膚や頭蓋骨の散乱係数が不明で未だに信頼に足る光路長を得る方法がないため、データは相対変化で絶対値ではない。光トポは脳深部の計測は不可能である。空間分解能が 25mm である。光トポの利点は 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。また、金属を排除する設計も容易なので、fMRI やMEG計測中に並行して計測する事も可能で、モダリティー間のデータを対比させて、生理的現象の解明に役立っている。特に fMRI との同時計測は、fMRI で観察している現象の解明に今後大きなインパクトを与えるものと期待される。

テレビゲームを題材とした脳機能計測

東京大学 教養学部 松田 剛

本講演では、NIRS (OMM-1080S, 島津製作所) を用いたテレビゲーム使用時における前頭前野背側部の活動計測の話題を中心に、テレビゲームを題材としたいくつかの脳機能計測実験を紹介する。

テレビゲームはその普及当初より、人間の発達や認知活動に与える影響が懸念されてきた。特に暴力行動の誘発や社会的能力の発達障害といった問題に関しては、心理学の分野において長年研究が続けられている。一方、脳科学の分野においては、コンピュータを使ったゲームのような実験課題は広く用いられているものの、テレビゲームそのものに着目した研究は非常に少ないのが現状である。

近年日本では、テレビゲームが脳に与える影響がしばしば取り沙汰されるようになったが、実証的な研究の少なさから、多くの主張は個人的な経験や少ないデータからの推測に基づいたものとなっている。

今回紹介する一連の NIRS 研究は、テレビゲームに使用時における前頭前野の活動変化とその原因を調べることを目的としている。複数の実験により判明したことは、大きく分けて以下の4点である。

1. テレビゲーム使用時には前頭前野背側部の活動が安静時よりも低下する傾向にある。

2. 上記傾向はアクションゲームなど素早い反応が求められるゲームの方が強い。
3. ゲームを熟達することにより、前頭前野の活動低下の傾向はより強くなる。
4. 同じゲームでも、他者と一緒に使用したときの方が前頭前野の活動が生じやすい。

いずれの結果も、脳活動の効率化(省エネ化)という観点から説明することができる。例えば囲碁のような複雑な認知活動においても、熟練者は対局中に前頭前野の活動が低下することを確認している。また本研究に限らず、様々な先行研究において、課題遂行時に前頭前野背内側部の血流が低下することが報告されていることから、この現象はテレビゲームに固有のものではなく、一般的な脳のメカニズムを反映している可能性が高いと考えている。

さらに本公演では、テレビゲームの長期的な使用が認知活動に及ぼす影響に関する脳波研究なども紹介する予定である。NIRS と脳波計はそれぞれがお互いにない特長を持っており、両者を相補的に用いることで、テレビゲームの影響をより多角的かつ精緻に検討することが可能になると考えている。

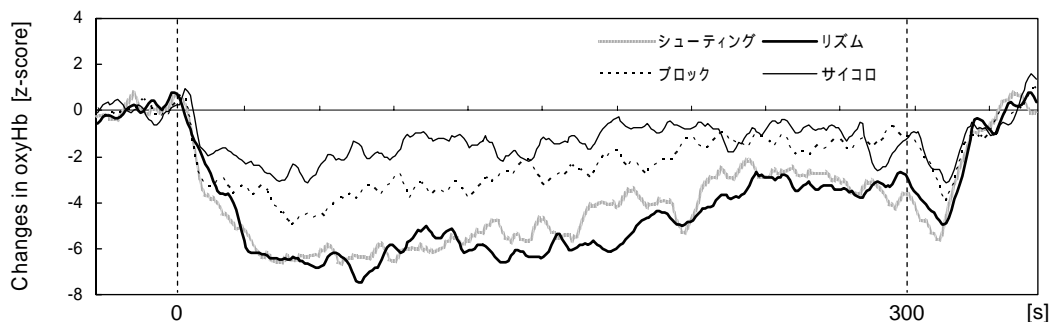


図1 前頭前野正中部(Fz)近傍におけるoxyHbの時系列変化(被験者間平均)。いずれのゲームにおいても開始直後からoxyHbが減少し、終了後しばらくすると回復していく様子がわかる。減少量はシューティングゲームとリズムゲームが特に大きい。

認知神経科学における実験手法

畿央大学大学院健康科学研究科 森岡 周

現代の脳・神経科学は、分子、細胞、システム、行動、認知、社会、そして芸術・文化の学際的な学問として、また、ミクロからマクロの総合科学として、社会に貢献している。筆者が所属する研究室は、昨年スタートしたばかりであるが、行動、認知、社会神経科学の視点から、脳活動および運動行動パフォーマンスまでの幅広い領域、視野で研究活動を行っている。その一つの実験手法として、脳イメージング機器である fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) を用いている。なかでも、認知神経科学に基づく運動の脳内シミュレーション、特に運動制御や運動学習に関連する大脳皮質機能、そして、社会神経科学に基づく、他者コミュニケーションにおける大脳皮質機能について、徐々にではあるがデータを整理しつつある。

本研究室は総勢 40 名が研究に取り組んでいるが、学部生に加え、院生は、理学療法士、作業療法士、言語聴覚士といういわゆるリハビリテーション医療職のメンバーで構成されている。その背景から、とりわけ、ヒトの高次脳機能である「知覚」「注意」「記憶」「判断」「言語」を研究対象として取り扱うことも少なくない。現在、本研究室では、認知神経科学あるいは社会神経科学的観点から、以下のキーワードを中心に研究を遂行している。

1. 運動制御と運動学習
2. 視覚情報処理機構と異種感覚統合
3. 運動イメージとワーキングメモリ機能
4. 心の理論 (theory of mind) とミラーニューロンシステム
5. 痛みの認知機構
6. 高次脳機能障害 (失語, 失行, 失認) の認知神経リハビリテーション

今回は、上記について、fNIRS を用いた研究に絞って、いくつかの実験手法を紹介したい。

光信号の意味

- 脳と筋の光計測の違い -

東海大学医学部 灰田宗孝

1. はじめに

近赤外光は生体内に比較的容易に浸透するため、皮下におけるヘモグロビンの状態を非侵襲的に測定することが可能である。しかし、生体が強い散乱体であることや、赤血球以外の吸収体の存在などから、得られる信号の解釈はまだ確立されているとは言い難い。今回は、生体での測定で広く行われている筋肉と脳の信号を比較することで、同じ生体にあっても全くその信号の解釈の仕方が異なることを紹介したい。図1に両者の比較を示す。

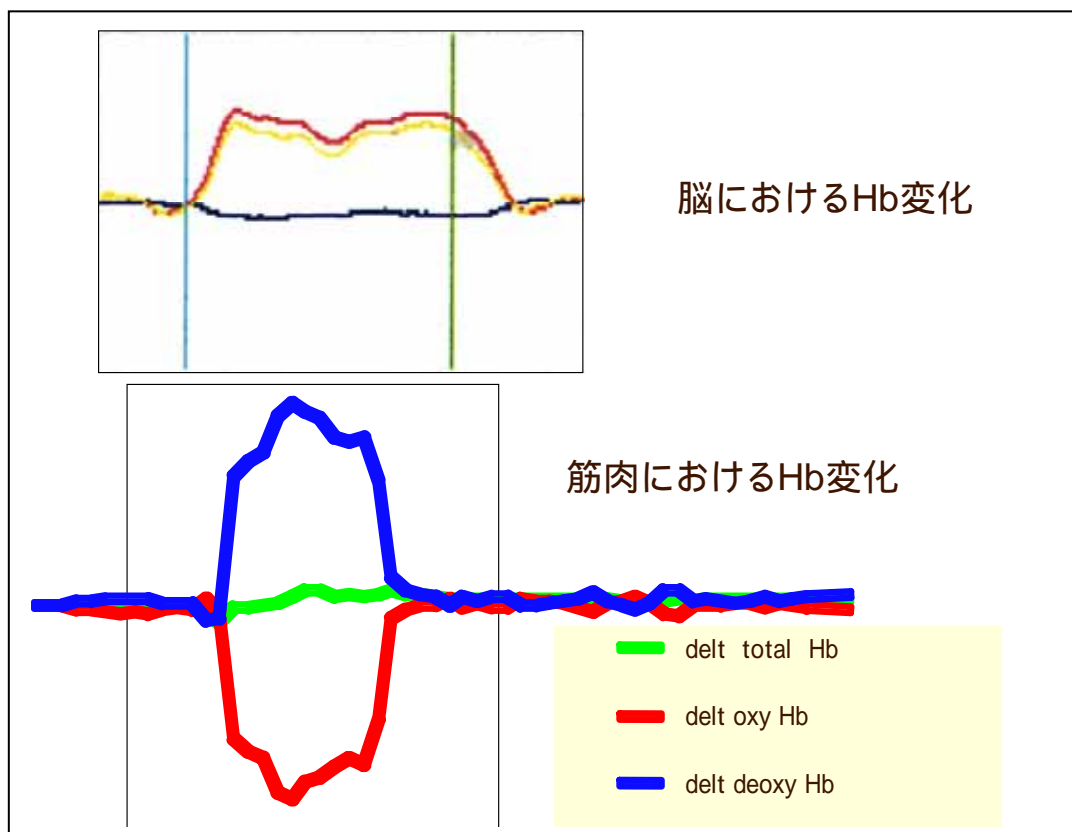


図1 脳と筋肉におけるタスク時のヘモグロビン変化

脳においてはタスク時には、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と全ヘモグロビン (total-Hb) が増加し、脱酸素ヘモグロビン (deoxy-Hb) の低下が認められる。一方、筋肉においてはタスク時に oxy-Hb は低下し、deoxy-Hb が上昇、total-Hb はあまり変化しないと、全く正反対の結果となる。以下、何故このような全く異なる振る舞いを生ずるかの説明をしたい。

2. 脳の場合

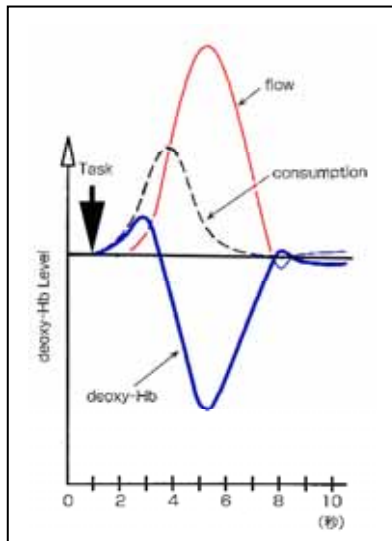


図2 タスク時の Hb 変化

脳においては神経活動にともない、脳の代謝が増加するが、それ以上に脳血流が増加する。そのため、負荷時には oxy-Hb が上昇する（図2）。その際、deoxy-Hb が低下するとされるが、代謝が増加しているのであるから、局所で酸素は消費され deoxy-Hb の絶対量は増加する。

通常、図2で説明される deoxy-Hb の減少は脳血流増加による、相対的希釈効果で説明されている。しかし、近赤外光による測定で、脳内の全ての太さの血管内のヘモグロビンを検出しているとすると、代謝の亢進した部位の deoxy-Hb の絶対量は必ず増加するはずである。従って、脳における deoxy-Hb の減少は何か特別なメカニズムによる説明が必要である。

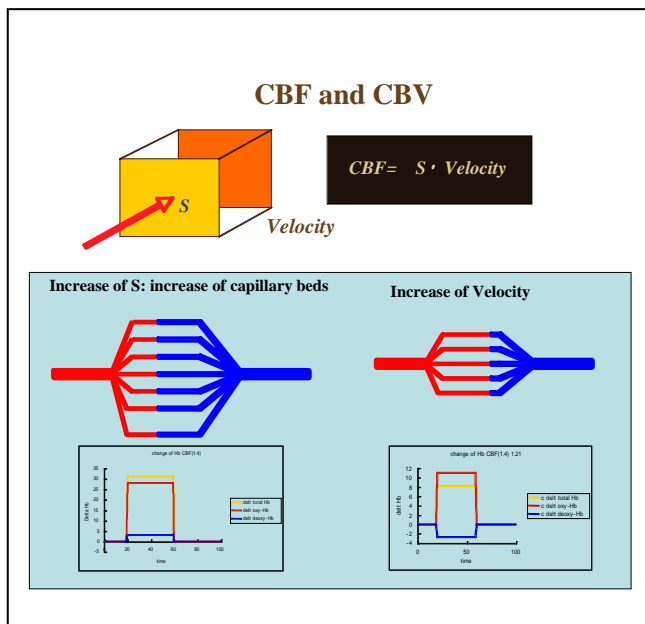


図3 脳血流

脳においては 固い頭蓋骨に囲まれている。 脳の色は白色に近く、脳の毛細血管の密度はかなり低い(3-5%)。 血管以外の部位の光吸収は少ない。などの特徴がある。脳血流は単位時間あたりの体積変化であるから、 $CBF=SxV$ と分解できる。つまり、脳血流の増加は面積 S の増加(毛細血管の増加：リクルート現象) もしくは血流速度(V)の増加により説明できる。脳血流が主として S の増加により増加する場合は、産生した deoxy-Hb は全て検出されるため、タスク時には増加する。

一方、脳血流増加が主としてVの増加によりなされると、deoxy-Hbは減少する場合がある。そのためには光吸収に關与する血管は主として毛細血管であるとの仮定が必要である。ここで、脳は殆ど白色に近いほど毛細血管網は少ないことが、重要な因子となる。つまり、脳でのヘモグロビンの光吸収では、血管に当たらず検出器に到達する光子が大部分を占め、信号に寄与するのは主として毛細血管によるもので、それ以上の太い血管での吸収は強過ぎ、そこに入った光子は検出器にたどり着かないと考えられる。これらの様子を図4に示す。これらの結果は拙著を参照されたい¹⁾。

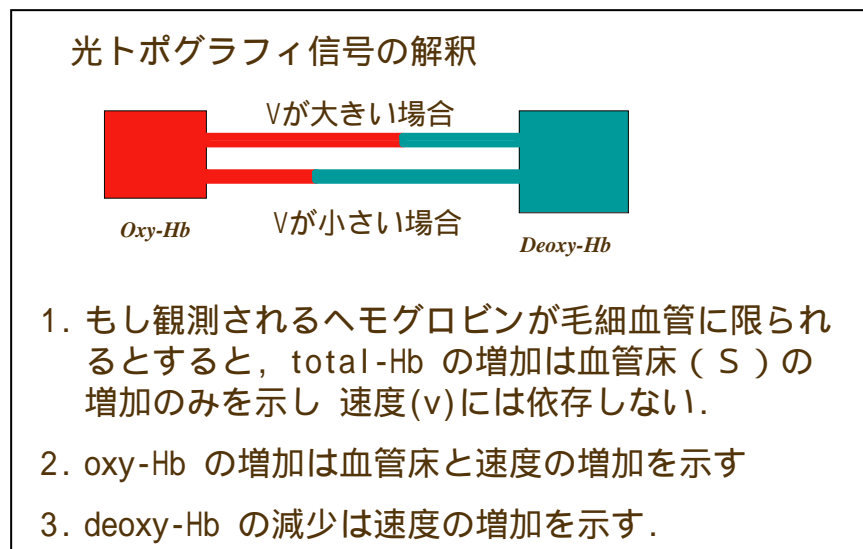


図4 脳における光トポグラフィ信号の解釈

3. 筋肉の場合

筋肉においては、筋肉自体にミオグロビンが存在し、その光吸収の性格はヘモグロビンと区別が付かない。その密度は高く、筋肉の色はかなり赤に近い、脳と違い固い骨に囲まれることなく、体積は自由に増大可能である。従って、血流増加は主としてSの増加、つまり血管網の増加によりなされ、Vが増加する必要はない。以上の条件から、光信号の結果は脳と全く異なったものとなる。

観測されるヘモグロビンは必ずしも毛細血管に限らない。それは、脳のように光の通過しやすい経路が無いためである。

ミオグロビンの酸素化状態が測定され、Vが増加しても脳のような deoxy-Hb を減少させる機構がない。

以上より、酸素が使われるとその分 oxy-Hb が減少し、同じ分 deoxy-Hb が増加することとなる。そのため図1に示す筋肉の oxy-Hb、deoxy-Hb の振る舞いとなる。

筋肉についての測定例を、アルコール中毒により、神経症状を呈した患者の筋肉のエネルギー代謝に関し得られた結果を報告する²⁾。また、最近発表された筋肉でのヘモグロビン測定の問題提起をした論文を紹介する³⁾。そこでは、通常一定であると仮定されている筋肉の散乱係数 μ_s が、運動負荷により筋血流が増加すると、それにつれて増加する事を、位相変調法に依り測定して示している。この、運動負荷時の散乱係数 μ_s の増加は、測定されたoxy-Hb、deoxy-Hbの変化を過大評価させるとしている。しかし、増加したものが実は低下であるといった逆の振る舞いをするのではない。従って、定性的測定をしている限りは特に問題は無いようである。定量的表現をする場合には考慮する必要がある。

	筋肉	脳
色	赤	白(薄桃)
組織に固定された吸収体	ミオグロビン	無し
体積増加の自由度	大	小
構造	単純	複雑
代謝の増加<血流増加	無し	有り
毛細血管密度	高い	低い
	筋肉に固定した Myoglobin がありそのため v に依存しない。 血流増加は S による 血流により散乱係が変化し、 測定値に影響する。	S が増加すると脳圧が上昇する ため、主として v が増加 S の増加が少ないこと、毛細血管 密度が低いため、散乱係数の 変化の影響は小さい

表1 筋肉と脳の特徴のまとめ

以上、脳と筋肉について、近赤外光を用いた測定を行った場合の信号の意味について概説した。今後の近赤外光測定の参考にして頂ければ幸いである。

参考文献

- 1) 灰田 宗孝. 脳機能計測における光トポグラフィ信号の意味. Medix 36:17-21, 2002
- 2) Haida M, Yazaki K, Kurita D, et al: Mitochondrial dysfunction of human muscle in chronic alcoholism detected by using ^{31}P -magnetic resonance spectroscopy and near-infrared light absorption. Alcohol Clin Exp Res 22 :108S-110S, 1998.
- 3) LF Ferreira, DM Hueber and TJ Barstow: Effects of assuming constant optical scattering on measurements of muscle oxygenation by near-infrared spectroscopy during exercise. *J Appl Physiol.* 102:358-367. 2007.

測定・解析のピットフォール：脳神経外科の立場から

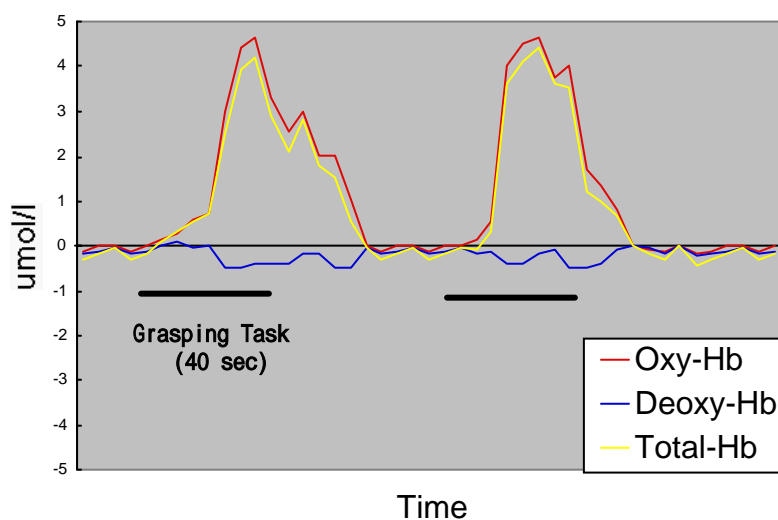
日本大学医学部 脳神経外科 酒谷 薫

脳機能をモニタリングするには、大きく分けて二つの方法がある。一つは神経活動の1次信号（primary signal）である電気的信号を測定する方法である。例えば脳波や誘発脳電位、あるいは脳磁図 MEG は神経の電気的信号を測定している。もう一つの方法は神経活動の2次信号（secondary signal）すなわち神経活動に附随した脳循環代謝変化を測定する方法である。NIRS による光脳機能イメージングや functional MRI はがこれにあたる。脳循環代謝が障害されている脳疾患例では神経活動の2次信号が正常例と異なり、神経活動を正確にイメージングしない可能性がある。本講演では、正常例と脳疾患例における神経活動の2次信号の差異、計測データを解析する上での注意点などについて解説する。

1. 活動時の脳酸素代謝変化と NIRS パラメータの変化

一般に、正常成人で最も多く認められる神経活動時の NIRS パラメータ変化は、酸素化ヘモグロビン（Hb）と総 Hb が上昇し、脱酸素化 Hb が低下するパターンである。これは、神経活動時には局所脳血流は50%程度上昇するものの、酸素消費率は5%程度の上昇に留まることによる。図1は運動タスク時の運動野における脳酸素代謝変化の典型例である。運動タスクを加えると数秒後より酸素化 Hb と総 Hb が上昇し始め、それに伴い脱酸素化 Hb が低下するのが分る。タスクを中止すると徐々にベースラインに戻っている。

図1 運動タスク時の運動野における脳酸素代謝変化



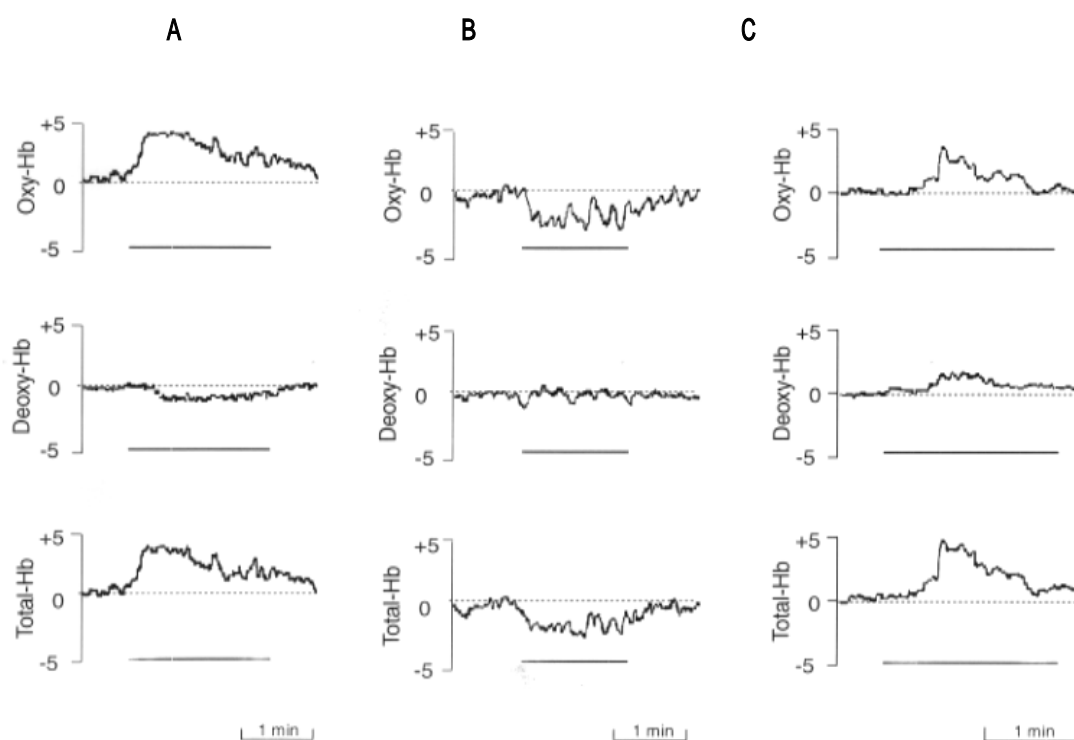
2. 神経活動時のNIRSパラメータ変化の多様性

NIRSで経活動時の脳酸素代謝変化を測定していると、必ずしも図1に示すようなパラメータ変化を示さないことがある。例えば前頭葉では言語活動などの高次機能の活動に伴った脳酸素代謝変化に幾つかのパターンがあることが知られている。

図2は言語活動時の左前頭葉（prefrontal cortex）におけるNIRSのパラメータ変化を示したものである。パターンAは、図1と同様に神経活動時に酸素化Hbと総Hbが上昇し、脱酸素化Hbが低下するパターンである。パターンBは酸素化Hbと総Hbが逆に減少するパターンである。これはNIRSとPETの同時測定により局所脳血流の低下であることが明らかとなった。パターンCはパターンAと同様に酸素化Hbと総Hbが上昇するが、脱酸素化Hbも上昇する変化である。

このような神経活動時の脳酸素代謝変化パターンの出現率は、年齢の影響を大きく受けることが知られている。高齢者と若年者を比較すると、高齢者ではパターンAの出現率が減少し、その代わりにパターンCの出現率が増加する。

図2 言語活動時の左前頭葉における脳酸素代謝変化パターン

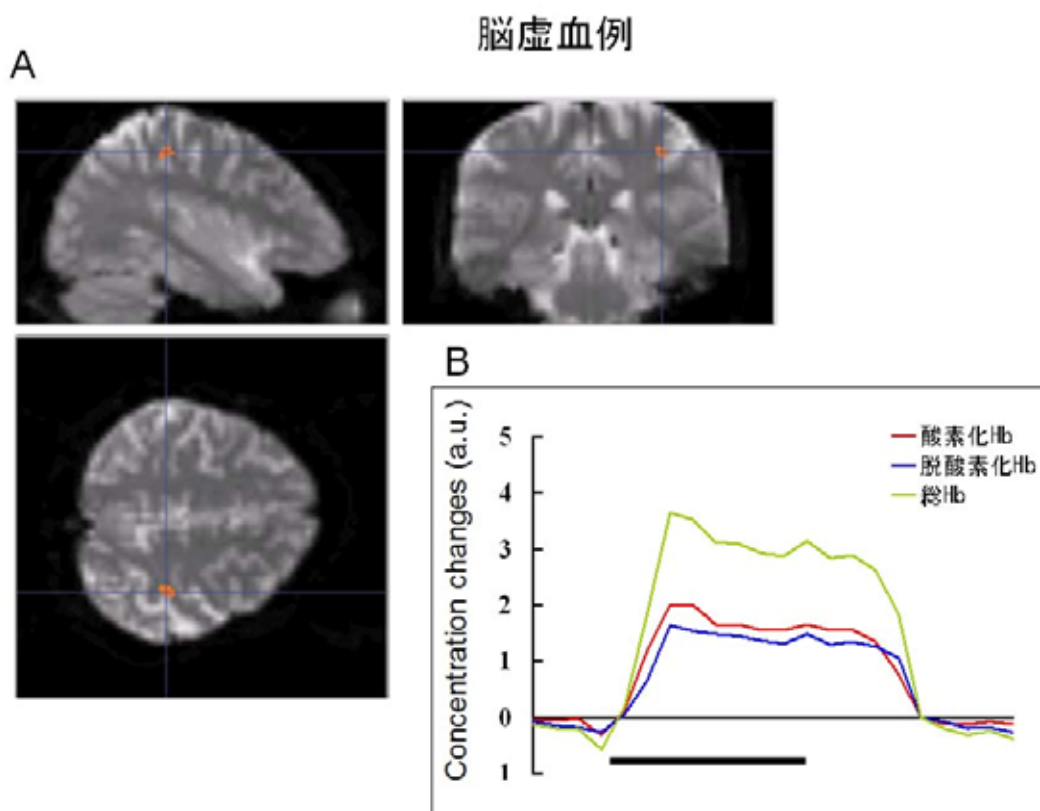


3. 脳疾患における神経活動時の脳酸素代謝変化

脳疾患患者は正常成人例とは異なった神経活動時の脳酸素代謝変化を示すことが指摘されている。例えば、脳循環不全を有する虚血性脳血管障害では、酸素化Hbと総Hbとともに脱酸素化Hbが上昇する、パターンCが多く認められる。図3は安静時脳血流と脳血流予備能が低

下している症例 (Misery perfusion) の運動野における賦活脳酸素代謝を示している。タスクに伴い、酸素化 Hb と総 Hb が上昇しているため、神経活動による血管拡張反応は保たれているのが分かる。しかし、BOLD-functional MRI は活動部位をほとんどイメージングしていない。この原因として、脱酸素化 Hb の上昇が BOLD 信号を低下させる方向に働くためと考えられている。また Misery perfusion では、安静時脳血流の低下に加えて脳血管は拡張しているため、神経活動時に局所脳血流が十分に上昇せず、相対的に虚血となって脱酸素化 Hb が上昇するものと推定されている。

図3 脳虚血例 (Misery perfusion 例) における運動タスク時の BOLD イメージ (A) と NIRS パラメータ変化



4. まとめ

脳疾患例は、非典型的な賦活脳酸素代謝変化を示す症例がある。このような例では、BOLD-functional MRI が活動部位を正確にイメージングしないことがあるので注意が必要である。NIRS は BOLD-fMRI と比較して、空間分解能は低いものの脳酸素代謝に対する情報量が多く、脳疾患例の賦活脳酸素代謝を研究する上で有用である。

参考文献

1. Sakatani, K., Xie, Y., Lichty, W., et al : Language-activated cerebral blood oxygenation and hemodynamic changes of the left prefrontal cortex in poststroke aphasic patients: A near infrared spectroscopy study. **Stroke**, 29 : 1299-1304, 1998.
2. Murata, Y., Sakatani, K., Katayama, Y., et al : Increase in focal concentration of deoxyhemoglobin during neuronal activity in cerebral ischemic patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 73 : 182-184, 2002.
3. Fujiwara, N., Sakatani, K., Katayama, Y., et al : Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. **Neuroimage**, 421 : 1464-1471, 2004.
4. Murata, Y., Sakatani, K., Katayama, Y., et al : Decreases of blood oxygenation level-dependent signal in the activated motor cortex during functional recovery after resection of a glioma. **Am J Neuroradiol**, 25 : 1242-1246, 2004.
5. Y. Murata, K. Sakatani, T., Hoshino, N., Fujiwara, T., Kano, S., Nakamura, Y. Katayama: Effects of cerebral ischemia on evoked cerebral blood oxygenation responses and BOLD contrast functional MRI in stroke patients. **Stroke** 37:2514-2520, 2006
6. K. Sakatani, D. Yamashita, T. Yamanaka, M. Oda, Y. Yamashita, T., Hoshino, N., Fujiwara, Y. Murata, Y. Katayama: Changes of cerebral blood oxygenation and optical pathlength during activation and deactivation in the prefrontal cortex measured by time-resolved near infrared spectroscopy. **Life Sciences** 78:2734-2741, 2006
7. K. Sakatani, Y. Murata, N. Fujiwara, T. Hoshino, S. Nakamura, T. Kano, Y. Katayama: Comparison of BOLD-fMRI and NIRS recording during functional brain activation in patients with stroke and brain tumors: Review **J Biomed Optics** (in press).
8. 酒谷 薫、片山容一 : NIRS トポグラフィーによる脳機能イメージング脳神経外科 31 : 1139-1146, 2003
9. 酒谷 薫、片山 容一 : 第3章 神経機能のマッピングとモニタリング F. functional MRI、近赤外分光法(片山 容一編 : 脳神経外科学大系 定位・機能神経外科)pp. 125-130、中山書店、東京、2004
10. 酒谷 薫 : 近赤外分光法の基礎原理 Q&A 第1章 基礎原理(片山容一、酒谷 薫 編 : 臨床医のための近赤外分光法) pp.1-9, 新興出版、東京、2002

測定・解析のピットフォール：リハビリテーションの立場から

特定医療法人大道会 森之宮病院 宮井一郎

1. はじめに

脳機能画像技術の中で比較的、動きに強い fNIRS の特性は、神経リハビリテーションに関連した研究に適している。しかし、測定や課題の設定から解析にいたるまで、留意事項は多くあり、ここでは私どものこれまでの経験から具体的なポイントについて解説したい。

2. 測定時のアーティファクト

電気生理学的検査と同様、セッティングをいかに丁寧にすることで、データの質が大きく左右される。ファイバーの固定、ウェイトバランスなどいかに体動の影響をキャンセルするかが基本である(1,2)。特に頸部の前屈、側屈などは影響しやすい。基本的な事項ではあるが、被検者が測定中にしゃべったり、検者が話しかけることを避けるために測定前に十分に説明をおこなう。事前にリハーサルをおこなうことも有効である。その際に不安定なファイバーもチェックできる。

3. 課題の設定

ブロックデザインで fNIRS の課題を組み立てる場合、単純にレストとタスクを繰り返すものが多い。その場合、被験者がタスクの開始を予期してしまい、前頭前野や運動関連領域などの領域で、予測や準備に伴うヘモグロビン変化が先行して生じることがある。そのような変化を疑えば、レスト時間を pseudo-random 化したり、event-related にする工夫が必要である(3)。

同様の理由で実験環境が整っていないと、周囲からの刺激（音や視覚情報など）による注意の転導などに関連して特に前頭前野領域のヘモグロビン変化が生じるので注意すべきである。

レストを開眼あるいは閉眼のまま、安静にしている状態と設定すると、タスクからレストを差分したものは、本来ねらった運動や心理タスクに関連したもの以外の変化や安静状態で活動している部分が抑制された結果としての変化などを拾ってしまい、その解釈が難しくなることがある。そのような場合は、同じブロックデザインの中でタスクを2種類用意し、(タスク1・レスト)から(タスク2・レスト)を差分することにより、それらの問題をある程度解決することも可能である。

4. 解析

解析する対象としては、ある領域のヘモグロビン変化の量(4)や時間経過(5)、多チャンネルのヘモグロビン濃度の変化のパターン(6,7)などが考えられる。最も普及している continuous wave を用いた機器の場合、個人や領域間で光路長が異なることから、複数例の群間での比較には注意が必要になる。

運動の繰り返しによる運動学習をみる課題などで、変化量を連続的にみる場合は、1サイクル目の変化量に normalize すると被検者間の比較が可能になる(8)。

同等のペースで運動を続けると、運動関連領域における酸素化ヘモグロビンや総ヘモグロビン濃度がいったん上昇した後、途中で低下する現象がしばしば観察される。このような傾向は特に運動の継続時間を長くした場合に検出されやすく、ゆっくりとした運動よりも、早めの自動的な運動で目立ちやすい。この現象を説明するためには、馴化、採用したタスクを制御する神経機構の階層性や他の領域との結合性も考慮に入れる必要がある(5)。

多チャンネルの変化パターンに関しては、laterality index などの regional ratio を計算すると全般的な血流増加もある程度キャンセルできる(6-8)。

最近では General linear model を用いた解析も提唱されているが、比較的簡便に光路長の問題をある程度、回避できる方法として effect size を用いた解析がある(3)。

$$\text{Effect size} = (\text{MEAN task} - \text{MEAN control}) / \text{SD control}$$

として、計算される。

また、皮膚血流などの影響を取り除くには independent component analysis を用いることもできる(9)。

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. 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.
4. 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.
5. Mihara M, Miyai I, et al. Sustained prefrontal activation during ataxic gait: A compensatory mechanism for ataxic stroke? *NeuroImage* 2007;37:1338-45.
6. Miyai I, Yagura H, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002;52:188-194.

7. Miyai I, Yagura H, et al. A longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke. *Stroke* 2003;34:2866-2870.
8. Hatakenaka M, Miyai I, et al. Frontal regions involved in learning of motor skill -A functional NIRS study-. *NeuroImage* 2007;34:33-39.
9. 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, in press.

測定・解析のピットフォール：認知科学の立場から

東京都精神医学総合研究所 脳機能解析研究チーム 星詳子

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) と 20 年以上付き合いの中で、幾度となく落とし穴にはまってきたが、ここでは認知科学研究で陥った落とし穴について、思いつくままに挙げてみる。

1. 安静時ヘモグロビン(Hb)の変動

初めて NIRS を脳賦活試験に用いた時、安静時の Hb は一定であるという仮定のもとにそれに対する課題遂行中の Hb 変化の計測を試みたが、安静時に Hb は変動しておりいつまでも賦活試験を開始することができなかった。その後の研究で、この変動の一部は安静時の脳活動を反映している可能性があることを突き止め、人為的に消去することはできない現象であると理解しているが、計測時にはよく悩まされる現象である。

2. NIRS信号の再現性

finger tapping のような比較的単純な課題であっても、Hb の変化パターンは試行ごとに変化した。認知課題に対する試行ごとの変動はさらに大きく、NIRS の信頼性を疑ったが、“このように血流反応が試行ごとに異なるのは正常で、だからこそ PET や fMRI 計測では複数回試行を繰り返し、個々の試行時に得られる反応の平均的な値を用いている”という NIMH の Clinical Brain Disorder Branch の Head の言葉に半分納得した。しかし、これが正しい理論だとすると、血流動態反応関数 (hemodynamic response function, HRF) を用いた解析法の妥当性を検討すべきではないかと考えている。

3. NIRS信号の統計処理

NIRS 信号の振幅の大小について被験者間や同一被験者であっても部位間比較ができないので、一人の被験者において一計測部位における安静時やコントロール課題遂行時に対するテスト課題遂行時の Hb 変化が有意であるのか否かを paired t-test で検定を行った。しかし、時系列データである NIRS data に対してこのような検定法は間違いであり、一個人における反応の有意性を判定するには、自己回帰モデルや事象関連デザインを用いる必要がある。

4. NIRS信号の定量化

NIRS 開発の当初は、低酸素性低酸素症のように頭部全体の Hb が一様に変化するような状況を想定しており、光路長ささえ計測できれば定量化が可能になると考え、時間分解計測法 (TRS) や周波数分解計測法 (PRS) が開発された時は、これで大きな問題が解決されたと思った。しかし、脳賦活時のように Hb 変化が限局している場合は、賦活領域における部分光路長を求める必要があるが、これを実測することも、TRS などから決定される平均光路長から推定することもできず、また部分光路長は計測部位によって大きく変化するため、定量化の問題は振り出しに戻った感もある。

5. 脳外組織の影響

NIRS 計測において、認知活動を行っている時の皮膚血流変化は通常無視されているが、皮膚血流変化や側頭筋における吸収変化が重畳している場合もあった。このことは、NIRS 計測においていつも心の片隅で気になる点であり、最近では極力 TRS 計測で確認を行っている。

6. NIRSによる酸素代謝計測

NIRS の利点の一つは、oxy-Hb と deoxy-Hb の両方を計測することができ、酸素代謝についての情報を得ることができることである。しかし、ラット脳灌流モデルを用いて脳血流・酸素代謝と NIRS 信号の関係を調べた研究以後は、脳賦活時の NIRS 信号から直接酸素代謝を論じることを控えている。たとえば、oxy-Hb と deoxy-Hb が鏡像的に変化し t-Hb が変化しない時、酸素代謝に血流がカップリングしていないと結論することはできず、血管径の変化を殆ど伴わず赤血球の速度のみが変化した可能性もある。

7. NIRSは侵襲的？

“非侵襲的”というのが、NIRS のうたい文句であるが、ライトガイドを頭にきちんと固定し、長時間椅子に座っていると、被験者はかなり苦痛である。30分以上締め付けていると、何人かの被験者は吐いた！！



測定・解析のピットフォール：工学の立場から

慶應義塾大学理工学部電子工学科

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、測定自由度が高く簡便であるという特長がある。しかし、一方でデータの解釈や画像の空間分解能などについて多くの議論が続いている。これらの問題点の多くは、生体組織が強い散乱物質であることに起因している。例えば、一般のNIRS装置で出力される値は、“ヘモグロビン濃度変化×平均実効光路長”という量であり、データを解釈する上では出力値の物理的な意味を理解することが重要となる。ここでは、NIRSの測定原理の観点から、測定や解析のピットフォールについて考察する。

2. 近赤外分光法における仮定によるピットフォール

2.1 NIRSの検出信号と Modified Lambert-Beer 則

NIRSで最も一般的に利用されているのは、連続光 (CW光) を用いる方法である。光脳機能イメージング機器においても一般的な機器はCW光測定の原理に基づいている。図1は、NIRSの測定原理を模式的に示したものである。レーザー光を照射プローブから頭皮に入射させ、30 mm程度離れた位置に装着した検出プローブによって、生体組織からの拡散反射光の強度 $I(t)$ を測定する。複数波長に対する検出光強度変化の対数 ΔOD から、式(1)で表される Modified Lambert-Beer 則を用いて酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化量が算出される。

$$\begin{aligned} \Delta OD(\lambda) &= \ln(I(\lambda: t_0) / I(\lambda: t_1)) = \Delta \mu_a(\lambda) \langle L(\lambda) \rangle \\ &= (\epsilon_{oxy}(\lambda) \Delta C_{oxy} + \epsilon_{deoxy}(\lambda) \Delta C_{deoxy}) \langle L(\lambda) \rangle \end{aligned} \quad (1)$$

ここで、 $\Delta \mu_a(\lambda)$ は脳組織の吸収係数の変化、 ϵ_{oxy} 、 ϵ_{deoxy} は酸素化・脱酸素化ヘモグロビンのモル吸光係数、 ΔC_{oxy} 、 ΔC_{deoxy} はヘモグロビン濃度の変化量、 $\langle L \rangle$ は検出光が脳機能賦活部位を伝播した平均実効光路長である。平均実効光路長は測定することができないため、近赤外分光法で測定することができるのはヘモグロビン濃度の変化量と平均実効光路長の積である。¹⁾

式(1)は、NIRS装置が捉える検出光強度変化はタスクによる脳機能賦活に伴うヘモグロビン

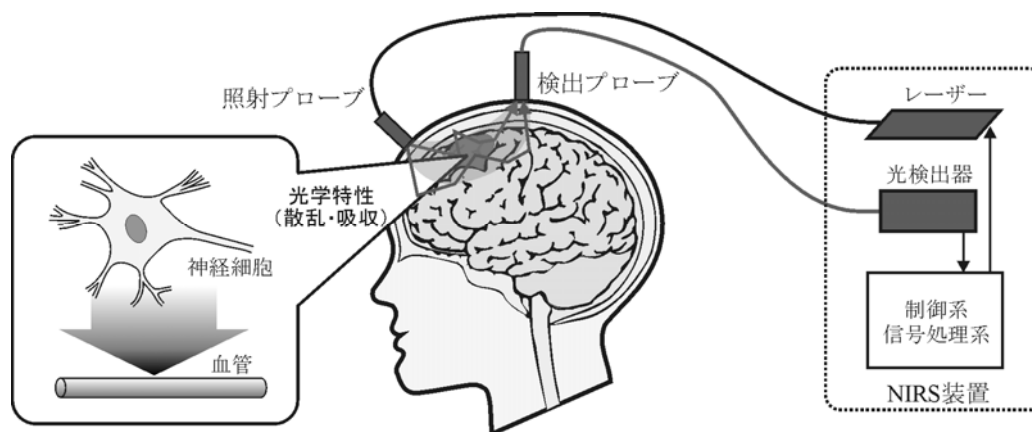


図1 NIRSの原理

濃度変化のみに起因しているという仮定に立脚している。しかし、図1に示した測定系においては、次のような要因による検出光強度変化も生じている可能性がある； S_s ：タスクによる脳機能賦活に伴う吸収以外の光学特性変化， N_B ：タスク以外に起因する脳組織の光学特性変化， N_o ：頭皮などの脳組織以外の光学特性変化， N_a ：プローブと頭皮の接触状態の変化， N_I ：NIRS装置のレーザー出力の変動等。これらの要因を考慮すると式(1)は以下のように書き換えられる。

$$\Delta OD(\lambda) = (\epsilon_{oxy}(\lambda) \Delta C_{oxy} + \epsilon_{deoxy}(\lambda) \Delta C_{deoxy}) \langle L(\lambda) \rangle + S_s + N_B + N_o + N_a + N_I \quad (2)$$

もし、式(2)で付加された項が無視できない大きさであれば、式(1)で算出された酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度変化の量は、 $S_s + N_B + N_o + N_a + N_I$ の大きさに対応した誤差を含むことになる。このうち、脳機能賦活に伴う吸収以外の光学特性変化については、神経細胞の変形や血流速度の変化による血球の凝集などに起因する散乱係数の変化が最も大きく寄与していると考えられる。ここで注意すべきことは、光脳機能イメージングにおいて脳機能賦活の局在を測定することが目的であれば、この成分は脳機能賦活に起因するものであり、有効な信号と解釈することが可能であるという点である。このことは、他の要因による検出光量変化と大きく異なっている。一方、測定の最終目的が酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度変化であれば、この散乱変化による成分はノイズと解釈しなければならない。タスク以外によって生じる脳組織のヘモグロビン濃度変化は、脳機能は完全にレストの状態にしてベースラインを設定することが不可能であることに由来しており、レストの時間帯にも何らかの別のタスクを行うことで軽減を図ることが一般的である。頭皮の血流変化等に起因する N_o は、測定条件によって軽減を図る方法の他に、間隔の小さいプローブ対の信号を利用して除去する方法が提案されている。

2) プローブと頭皮の接触状態の変化による影響は、脳組織を伝播している光が検出光の10%程度であることを考えると、想像以上に大きいと考えられる。したがって、プローブの装着に関しては十分に留意する必要がある。装置に起因する変動は、測定環境が不適正であるときやメンテナンスが不良な場合を除けば、他の要因に比べて問題とならない。

3. 空間感度分布に起因するピットフォール

NIRSに基づいた手法で測定されている量が、“ヘモグロビン濃度変化×平均実効光路長”であることは前述した。この平均実効光路長は、ヘモグロビン濃度が変化した部位を検出光が伝播した光路長のことである。したがって、光脳機能イメージングにおいては、検出光が脳組織のどの部分を伝播してきたか、すなわち各照射・検出プローブ対が脳機能を捉えることができる探測領域が空間的にどのように分布しているかが重要になる。しかし、探測領域は実測できないため、平均実効光路長や探測領域を推定するには、頭部組織をモデル化して数値的に光伝播解析を行う必要がある。図2(a)は、頭部の構造を平行平板で単純化したモデルを用いて間隔が30mmの照

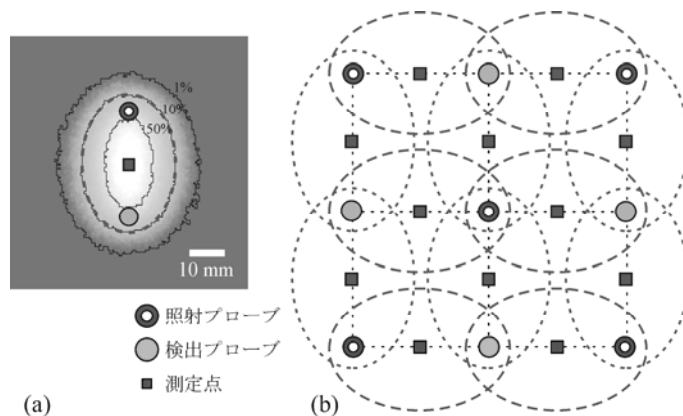


図2 脳組織表面の空間感度分布（探測領域）

射・検出プローブが脳機能を捉えることができる探測領域をモンテカルロ法によって求めた結果である。³⁾ 照射・検出プローブの midpoint で生じたヘモグロビン濃度変化に対して最も感度が高くなっており、等感度線は最大感度の 50 % , 10 % , 1 % になる部位をそれぞれ示している。感度が 10 % になる部位を基準にすると、照射・検出プローブは約 36 mm × 27 mm の楕円形の領域におけるヘモグロビン濃度変化を検出しているといえる。光脳機能イメージングで標準的に用いられている、照射・検出プローブを 30 mm 間隔で交互に並べたプローブ配置に対して、この領域を描いた模式図が図 2(b) である。このプローブ配置で脳機能を測定した場合、プローブを配置した領域全体に探測領域が分布していることが分かる。ただし、感度が最も高い照射・検出プローブの midpoint と比較すると、最も感度が低くなる 2 組の照射・検出プローブの midpoint では、同じヘモグロビン濃度変化が生じても検出光量の変化は 1/10 程度になってしまうことが分かる。実際には、ヘモグロビン濃度変化は脳組織の比較的広い領域で生じるので、プローブ配置と脳機能賦活部位の位置関係による感度むらは、数倍程度であると考えられる。このことは、プローブを装着した関心領域内で 1 つの脳機能局在の位置を測定する場合にはプローブ装着位置の影響はさほど留意する必要はないが、ヘモグロビン濃度変化の大きさに着目している場合や、関心領域内に複数箇所の脳機能賦活が生じている場合などにはデータの解釈に注意する必要があることを示唆している。また、この問題はプローブの装着密度を高くすることによって軽減することが可能である。^{4), 5)}

4. まとめ

光脳機能イメージングの基礎となる近赤外分光法によるヘモグロビン濃度変化の測定は、様々な仮定の上に成立している。測定を行う上では、これらの仮定が成立する測定環境を整えることが重要である。また、実際の生体を対象とした測定においては、全ての仮定を完全に満足することは不可能であることも頭に入れておく必要がある。仮定が成立しないことによって測定結果にどのような誤差が混在する可能性があるのか、それが測定の最終目的としているものに影響するものなのかどうかという点を検討しておくことも、データを正しく解釈するためには重要であると考えられる。

〔参考文献〕

- 1) 岡田: 脳内光伝播のシミュレーション, レーザー研究, 30 巻 11 号, pp. 630-635 (2002).
- 2) Q. Zhang et al.: Adaptive filtering for global interference cancellation and real-time recovery of evoked brain activity: a Monte Carlo simulation study, J Biomed. Opt., 12-4, p. 044014 (2002).
- 3) E. Okada and D. T. Delpy: Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal, Appl. Opt, 42-16, pp. 2915-2922 (2003).
- 4) T. Yamamoto et al.: Arranging optical fibres for the spatial resolution improvement of topographical images, Rhys. Med. Biol., 47-18, pp. 3429-3440 (2002).
- 5) H. Kawaguchi et al.: Effect of probe arrangement on reproducibility of images by near-infrared topography evaluated by a virtual head phantom, Appl. Opt, 46-10, pp. 1658-1668 (2007).