

# 近赤外線脳機能計測

星 詳 子

## Near-Infrared Optical Monitoring of Human Brain Function

Yoko HOSHI

Near-infrared spectroscopy (NIRS) can measure changes in the hemoglobin oxygenation state in the human brain. NIRS has been oriented toward use for clinical monitoring of tissue oxygenation. However, we and others have recently demonstrated that NIRS also has the potential for neuroimaging. Commercially available NIRS instruments use continuous wave light (CW) as a light source. These CW-type NIRS instruments have high temporal resolution and allow long-time and continuous measurements, while they do not provide absolute values of changes. In contrast, time-resolved spectroscopy (TRS), which uses short pulsed laser diodes as light sources, makes quantification possible. Quantification is necessary for imaging of the brain activity. Thus, we have recently developed the 64-channel time-resolved optical tomographic imaging system (optical CT). Here, I describe about (1) basic principles of NIRS, (2) activation studies on the human brain with CW-type NIRS instruments and optical CT, and (3) future trends in cognitive studies with NIRS.

**Key words:** NIRS, Hb, CW, TRS, neuroimaging

positron emission tomography (PET) や functional magnetic resonance imaging (fMRI) などすぐれた脳機能イメージング法の出現により、脳循環代謝、脳の機能局在ならびに機能連関に関する研究は飛躍的に進歩した。しかし、これらの方法による計測では長時間にわたって体動が制限され、また測定環境が被検者の不安感や緊張感を招くことがあり、小児などでは検査への協力を得ることがしばしば困難である。一方、近年新しい脳機能イメージング法として注目されている近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) は非侵襲的光計測法で、被検者を拘束することなく自然な状態で測定を行うことができる。NIRSによる脳機能計測 (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS) では、脳神経活動にカップリングした血流の変化に伴う脳内ヘモグロビン (Hb) 濃度の変化を測定することにより脳の活動状態を捉えるが、特殊な検査室を必要とせず、どこでも手軽に計測を行うことができる利点をもつ。

近赤外分光装置にはいくつかのタイプがある。本稿では

それぞれの装置による測定の実例を紹介し、fNIRSによって可能になるであろう脳機能研究の新しい方向について考えてみたい。

### 1. 近赤外分光法 (NIRS)<sup>1)</sup>

近赤外光 (通常波長 700~1300 nm 領域の光) は皮膚、骨に対して高い透過性を有するが、ヘモグロビン (Hb)、ミオグロビン (Mb)、そしてミトコンドリア内チトクロームオキシダーゼ (cyt.ox.) の銅 (CuA) によって吸収され、その吸収の程度は Hb, Mb の酸素化状態, cyt.ox. の酸化状態によって変化する。NIRS ではこの性質を利用して、Beer-Lambert 則に基づいて組織中 (主に脳組織) の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb)、酸化型 cyt.ox. の濃度変化を測定する。生体のように散乱体を含む不均一系でも Beer-Lambert 則を近似的に用いることができ、ある波長の光を生体に照射したときの吸光度 ( $A$ ) は、散乱や反射などによる光の減衰の項  $I_s$  を加えて  $\epsilon CL + I_s$  と表される。ここで、 $\epsilon$  はモル吸光係数、 $C$  は

東京都精神医学総合研究所脳機能解析研究部門 (〒156-8585 東京都世田谷区上北沢 2-1-8) E-mail: yhoshi@prit.go.jp

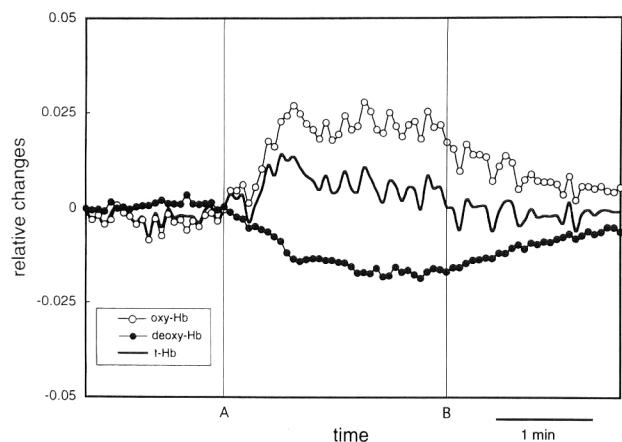


図1 脳の賦活部位で観察される oxy-Hb, deoxy-Hb, t-Hb の変化の典型パターン. 左前頭部にライトガイドを設置し, 被検者は A と B の間で数学の問題を解いた. 縦軸は任意の単位をもつ相対的変化量で, 測定開始時の値をゼロ (基線) として, 上向きは増加, 下向きは減少を示している.

濃度,  $L$  は光路長である. 生体計測で  $I_s$  を求めることは不可能に近く, この項を消すために古典的に 2 波長法が用いられる. 2つの波長  $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  の光の吸光度差 ( $A_{\lambda_1-\lambda_2}$ ) は,  $C(\epsilon_{\lambda_1}L_{\lambda_1} - \epsilon_{\lambda_2}L_{\lambda_2}) + I_{s\lambda_1} - I_{s\lambda_2}$  で, 状態が a から b へ変化したとき  $I_s$  の変化量 ( $\Delta I_s$ ) は,  $\lambda_1$  と  $\lambda_2$  が近い場合  $\Delta I_{s\lambda_1} \doteq \Delta I_{s\lambda_2}$  とみなすことができる. したがって, そのとき観察される吸光度差の変化量 ( $\Delta A_{\lambda_1-\lambda_2}$ ) は  $\Delta C(\epsilon_{\lambda_1}L_{\lambda_1} - \epsilon_{\lambda_2}L_{\lambda_2})$  となり,  $L_{\lambda_1} \doteq L_{\lambda_2}$  とすると  $\Delta A_{\lambda_1-\lambda_2} = (\epsilon_{\lambda_1} - \epsilon_{\lambda_2}) \Delta C L$  と表される. 2つの波長の光が頭部に照射されている場合は,

$$\Delta A_{\lambda_1-\lambda_2} = \epsilon_{\lambda_1-\lambda_2} \Delta[\text{oxy-Hb}]L + \epsilon'_{\lambda_1-\lambda_2} \Delta[\text{deoxy-Hb}]L + \epsilon''_{\lambda_1-\lambda_2} \Delta[\text{酸化型 cyt.ox.}]L \quad (1)$$

となる. 生体における計測では複数の波長ペアを用いるが, それぞれに対して式(1)が成り立ち, 連立方程式を解くことによって個々の濃度変化を求めることができる. oxy-Hb と deoxy-Hb の変化の和は総ヘモグロビン (t-Hb) の変化で, 照射されている部位の血液量の変化を反映している. 生体組織中では光はほとんど直進せず散乱を繰り返して進むが, 光子の生体内における挙動を追跡する方法はなく, また通常の計測には連続光 (continuous wave light: CW) が用いられるが, CW を用いた場合式(1)の光路長 ( $L$ ) を求めることは難しく, 得られる値は濃度変化の絶対値ではなく任意の単位をもつ相対値である.

実際の計測では光源からの光をライトガイドで頭皮上に照射し, 脳内を透過してきた光を別のライトガイドで受けて近赤外分光装置へ導く. 光が透過する領域については今のところ実測データはないが, シミュレーションの結果から, 照射と受光用ライトガイド直下の脳組織をバナナ状に

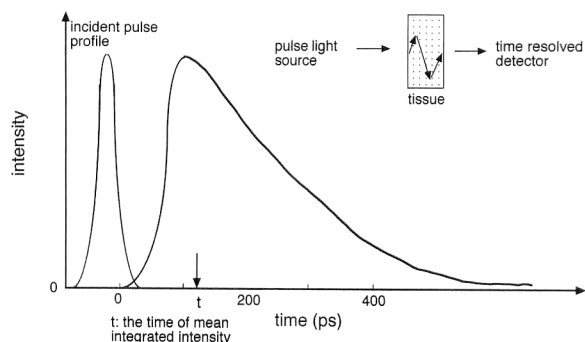


図2 ヒト頭部における時間分解計測で得られた透過光強度の時間プロフィール.

通過した光が主に検出され, ライトガイドの間隔が 3 cm なら皮質レベルの深さの情報が得られると考えられている<sup>2)</sup>.

脳活動の増加はその部位の酸素消費の増加とそれを上回る血流の増加を伴うため, NIRS では脳の活動部位で oxy-Hb と t-Hb の増加, deoxy-Hb の減少が観察されることが多い(図1). しかし, t-Hb と deoxy-Hb はこのような変化を示さない場合もある. 一方, oxy-Hb は常に血流の変化と同じ方向に変化し, NIRS による測定では乳幼児を除いて oxy-Hb が血流の変化の最もよい指標である<sup>3)</sup>. cyt.ox. の酸化-還元状態の変化は ATP (アデノシン三リン酸) や PCr/Pi (クレアチンリン酸/無機リン) などのエネルギーレベルが低下するほどの低酸素状態ではじめて起こり, 通常の脳賦活試験では測定対象とならない.

## 2. 時間分解計測法 (time-resolved spectroscopy: TRS)

市販されている装置は CW 型であり, 長時間にわたってリアルタイムで連続測定することができるが, 変化の絶対値を求めることができない. 一方, ピコ秒領域の短パルスレーザー光を用いるとリアルタイムの連続測定は難しいが, 時間分解計測を行うことにより平均光路長を求めることができ定量化が可能になる. 図2は光を生体に照射し検出された光の時間に対する強度分布 (時間応答関数) を示している. 比較的直進に近い状態で生体内を通過した光子は早い時間成分になり, 散乱を強く受けた光子は遅い時間成分になる. つまり図2は光子の飛行時間 (time of flight) 分布で, ここから平均飛行時間 ( $t$ : 時間応答関数の重心にあたる時間) が求められ, 光速をその値で乗じることによって平均光路長が決まり絶対値を求めることができる. ただし, ここで得られる光路長は脳組織, 頭蓋骨, 皮膚での光路長の総和であり, 正確には脳組織における光路長の全光路長に対する寄与率を見積もる必要がある.

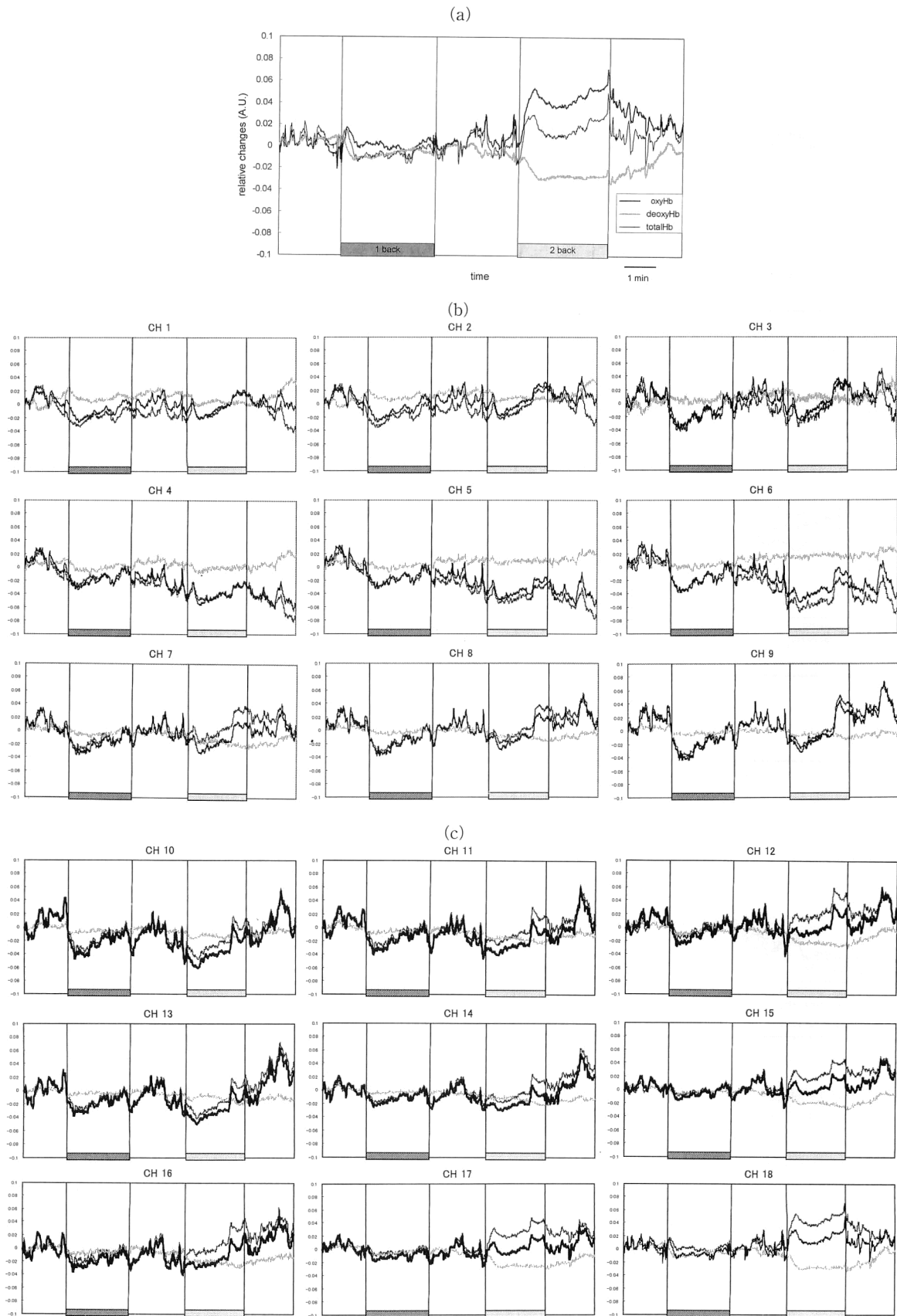


図3 1-back task と 2-back task を行っているときに前頭部の複数の部位で同時に観察された脳内 oxy-Hb, deoxy-Hb, t-Hb の変化。(a) CH 18 における変化。図 3(c) の CH 18 に相当する。(b) 右前頭部 9 か所で観察された変化。(c) 左前頭部 9 か所で観察された変化。

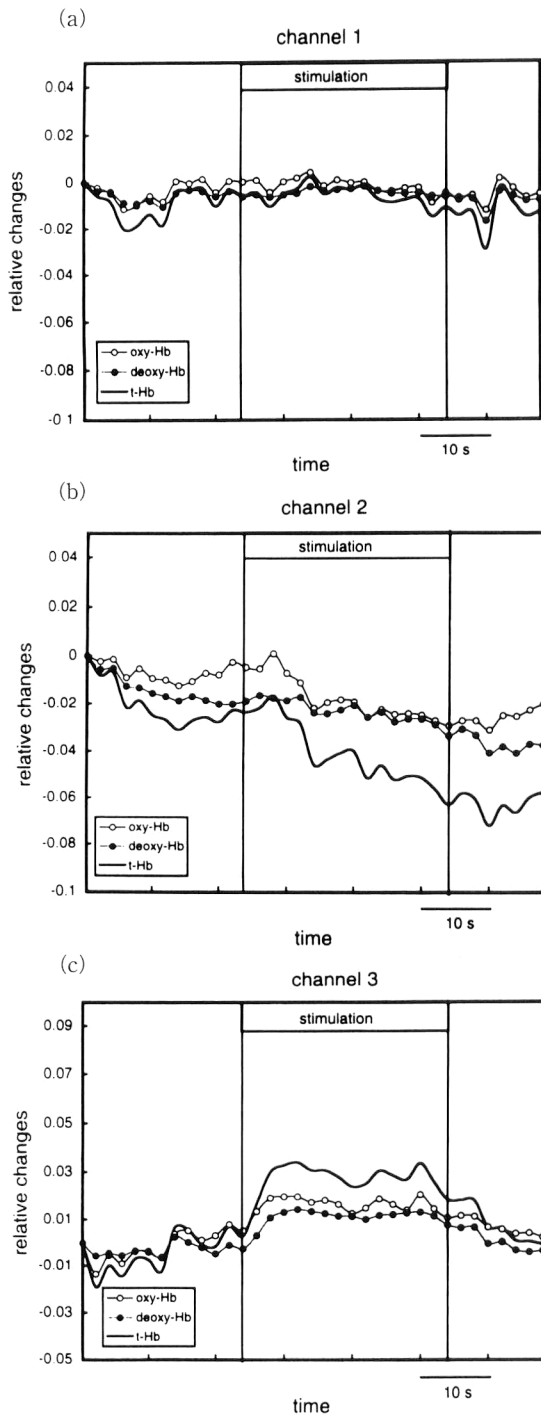


図4 新生児の後頭部3か所で観察された光刺激時の脳内oxy-Hb, deoxy-Hb, t-Hbの変化。(c)は後頭隆起から約10 mm 頭頂よりの部位で測定された結果を示す。(b)と(a)はそれよりさらに頭頂よりである。

### 3. CW型装置による脳機能計測

fNIRSを用いてすでにさまざまな脳機能(視覚, 聴覚, 運動, 認知など)が調べられている<sup>4-6)</sup>。ここでは, 18チャンネルCW型装置(OMM 2000, 島津製作所)を用いたcognitive studyの結果をまず紹介する。図3(a)はワーキングメモリータスクであるn-back taskを行っているとき

の左側 Brodmann area 46 (BA 46) 付近における脳内Hbの変化を示している(CH 18)。n-back taskとは, スクリーン中央に1~4までの数字が1.8秒おきに表示され, n個前にみた数字を思い出して答えるタスクである。たとえば, 0-backでは表示されている数字が答えで, 2-backでは現在1が表示されていても2つ前にみた数字が3であるときは3と答えなくてはならない。コントロールタスクの1-backでは変化がなく, 2-backでoxy-Hbの有意な増加(脳血流の増加)が認められtask開始約30秒で増加がいったんピークに達し, その後減少傾向を示したあと再び増加し, task終了後ゆっくり基線レベルに戻っていった。図3(b), (c)は同時に測定した前頭部の他の部位での変化を示しているが, 脳血流の増加はCH 18周辺のいくつかのチャンネルでのみ認められた(図3(c))。この領域は左側背外側前頭前野(dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)にあたり, ワーキングメモリーのexecutive control systemに関与しているとする報告が多い<sup>7,8)</sup>。このようにNIRSを用いることにより, 課題遂行中脳の反応が部位によって異なり, また同一部位であっても活動状態は時間とともに変化するのを観察することができる。また, 以前行った計測では, 脳の活動がひとつの部位から別の部位へ移動していくのを動的に捉えることができた<sup>9)</sup>。したがって, fNIRSは脳の機能局在のみならず, 脳局所間の機能連関を明らかにするのに役立つと思われる。

新生児の脳機能状態は, 今まで主として電気生理学的方法によって評価されてきたが, fNIRSにより脳血流からの評価が可能になった。図4は光刺激時(10 Hzフラッシュ光)の後頭部3か所での反応を示している。3チャンネルの装置を用いて後頭部3か所を同時に測定することにより, 自然睡眠中の新生児を起こすことなく短時間(15分以内)で光刺激に対する視覚野における脳血流増加反応を捉えることができた(図4(c))。したがって, fNIRSはPETやfMRIによる計測が難しい新生児や高齢者などに検査の道を開くと考えられる。

### 4. fNIRSによる脳機能局在の画像化

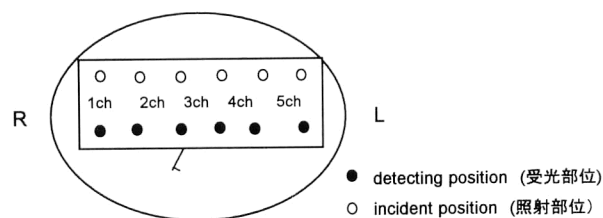
CW型装置を用いることにより脳の活動状態を動的に捉えることができるが, PETやfMRIのように機能の局在を画像化することはできない。画像化するためには複数の部位を測定し変化の絶対値を求める必要がある。脳組織内における光路長は散乱の影響で照射と受光用のライトガイド間距離よりも長くなり, 前頭部ではライトガイド間距離の5~8倍になる。CW型装置では直接光路長を求めることができないため, しばしばライトガイド間距離に平均的な値

( $\beta$ ) を乗じた値を光路長とし、絶対値を算出して部位間の比較、画像化が行われているが<sup>10)</sup>、図5に示すように同じ被検者であっても測定部位によってこの値は異なり、それぞれの部位で時間分解計測を行って平均光路長を求めなくては、真の絶対値を算出することはできず画像化することはできない。そこで、筆者らは多チャンネルCW型装置で計測した後、1チャンネル時間分解計測装置 (TRS-10, 浜松ホトニクス) を用いて光路長を求め、絶対値を算出し画像化を行っている。ここで求まる光路長は脳組織とそれ以外の組織における光路長の和であるが、骨、皮膚の厚さがほぼ同じとみなせる領域内では個々の成分の寄与率は一定であり、部位間の比較は可能である。現在、頭部の各部位におけるこの割合を決めるための実験は進められている。

図6は、16チャンネルCW型NIRS装置と1チャンネル時間分解計測装置を組み合わせることによって得られた、C3 (脳波電極の設置法である国際方式10~20法に定められた部位) を中心とした10×10cm四方の領域における、右指タッピング中の安静時に対するoxy-Hbの濃度変化を示している。左の手指に関与する知覚運動野で、oxy-Hbは安静時に比較して最大1.5 $\mu$ M増加した。このようにCW型とTRS型装置を組み合わせることにより画像化は可能であるが、1つの装置で画像を得るために通産省とNEDOのプロジェクトにより64チャンネル時間分解光断層イメージングシステム (光CT) が開発された<sup>11)</sup>。このシステムでは、64か所の部位を測定しそれぞれの部位における変化の絶対値を算出し、それらをもとに画像再構成を行う。しかし、現在使用されているレーザーのパワーでは大人の頭部断層像は難しく、ここでは限局された脳表での計測結果を紹介する。

## 5. 64チャンネル時間分解光断層イメージングシステム

14チャンネル分のライトガイドを前額部に設置し、digit span backward (DB) taskによって賦活される部位を8名の健康成人 (女4人, 男4人, 21~33歳) で調べた<sup>12)</sup>。被検者は読み上げられた3桁の数字を逆順に復唱し、正確にいったときは桁数をあげていき、できないときはまた3桁へ戻した。コントロールタスクとしては、順方向に復唱するdigit span forward (DF) taskを用いた。表1にoxy-Hbが有意に増加した部位とその値、そしてtask performanceの結果を示す。4名の被検者においては左側DLPFCで有意なoxy-Hbの増加が認められ、他の4名では右側DLPFCで増加が認められた。oxy-Hbの増加量は被検者により異なり、ここで観察された左右差やtask performanceとの間に相関はみられなかった。task perfor-



CH	PL (cm)	PL/3 ( $\beta$ )
1	22.68	7.56
2	19.98	6.66
3	21.11	7.03
4	22.98	7.66
5	21.43	7.14
6	17.5	5.83

図5 前頭部6か所における光路長 (PL) とライトガイド間隔 (3cm) に対する比 (PL/3)。

mance は DF task では被検者間に差は認められなかったが、DB task では右側DLPFCが賦活された被検者のほうが左側が賦活された被検者よりも大きな桁数まで復唱することができた。

DLPFCはワーキングメモリーを担う部位であるといわれているが、一般に左側は言語性ワーキングメモリーを、右側は視覚空間性ワーキングメモリーを担っているといわれている<sup>13)</sup>。したがって、DB taskはDF taskに比べよりワーキングメモリーに関与する部位を賦活すると結論できる。また、DB taskを遂行するには、数字を言語として覚える方法と空間的配列で覚える方法があるが、この結果は後者の方法をとったほうがより大きな桁数まで覚えらることを示唆していた。

このように、多チャンネル時間分解光断層イメージングシステムを用いることにより、特殊な検査室や大掛かりな装置を用意しなくても脳機能イメージングが可能になる。

## 6. 非拘束脳機能計測

fNIRSの利点のひとつはPETやfMRIに比べてより非拘束の状態で測定ができる点である。最近、CW型装置における小型化がすすめられ、ホルター心電図や脳波計と同じように携帯型近赤外分光装置 (HEO 200, オムロン) が完成した<sup>14)</sup>。この装置を身につけて、被検者は自由に動きまわられる状態で検査を受けることができる (図7)。さらにこれに無線システムを組み合わせることにより、離れた場所でリアルタイムに観察することもできる。この方法を用いることにより、学童以下の小児でも測定中拘束する必要がないため、比較的簡単に計測を行うことができる。

図8は、3歳の男児が図7に示したのと同様に装置を背負い、観察者の隣の部屋で普通の家庭でみられる居間のようアレンジした部屋で、びっくり箱で遊んでいたときの

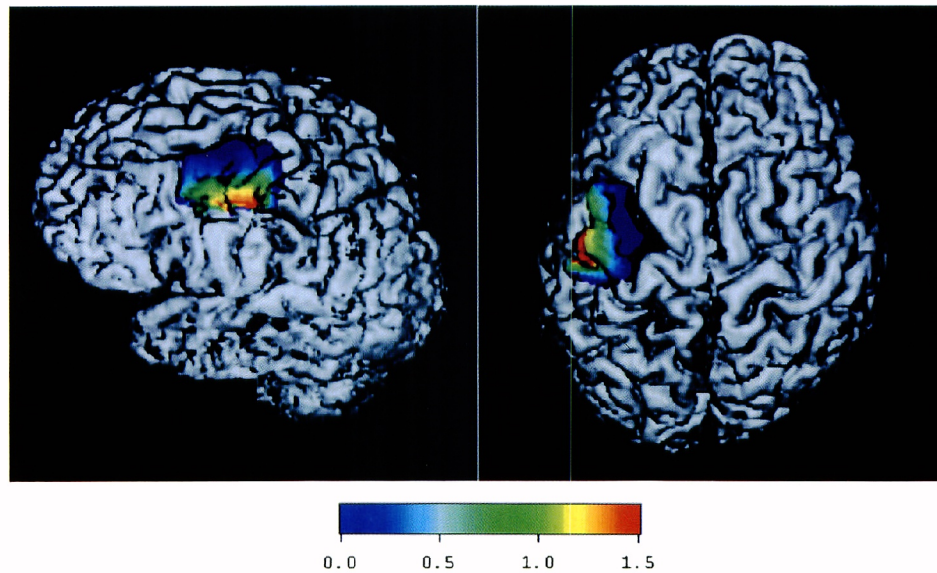


図6 右指タッピングによる oxy-Hb の濃度変化. NIRS による画像を MRI 画像に重ねた.

表1 脳賦活部位と task performance.

被検者	右/左	Brodmann 領域	濃度変化 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ ( $\mu\text{M}$ , 平均 $\pm$ 標準偏差)	task performance (最大桁数)	
				DF	DB
1	左	9/46	$3.16 \pm 0.62$	7	4
2	右	9/46	$1.95 \pm 0.29$	8	7
3	左	9	$1.27 \pm 0.22$	7	4
4	右	46/45	$5.95 \pm 0.83$	8	7
5	左	46/45	$4.81 \pm 1.16$	7	3
6	左	8/9	$1.49 \pm 0.24$	8	4
7	右	9	$2.80 \pm 0.7$	7	7
8	右	9	$2.69 \pm 0.66$	8	5



図7 携帯近赤外分光装置と無線システムによる測定風景.

変化を示している. ライトガイドは左前額部に設置した. 男児は実際に人形が飛び出したときはもちろん, 人形が箱から飛び出さないうちからびくびくしており, それに伴って脳血流の増加を認めた. このように遊んでいる小児の脳血流をリアルタイムに測定する方法は NIRS しかなく, こ

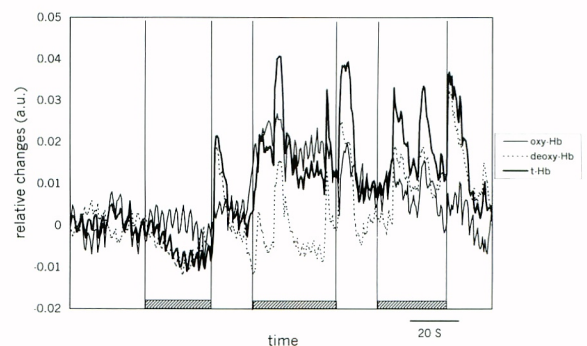


図8 3歳の男児がびっくり箱で遊んでいるときの脳内 oxy-Hb, deoxy-Hb, t-Hb の変化. ライトガイドは左前額部に設置した. トレース下方にみられる斜線の間, 男児はびっくり箱のハンドルを回し, 途切れた部位で人形が飛び出した.

ここで紹介した計測システムは今後小児にのみならず, 精神神経疾患患者など長時間拘束が困難な被検者における検査法として有用と考える.

PET や fMRI は現在脳機能計測法の主流であるが, これ

らの技術を応用することができない領域は多く存在する。簡便という NIRS の利点を最大限に生かして、fNIRS は脳研究に新たな領域を開くと考える。

## 文 献

- 1) F. F. Jöbsis: "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters," *Science*, **198** (1977) 1264-1267.
- 2) G. Gratton, J. S. Maier, W. Fabiani, W. M. Mantulin and E. Gratton: "Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning," *Psychophysiology*, **31** (1994) 211-215.
- 3) Y. Hoshi, N. Kobayashi and M. Tamura: "Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model," *J. Appl. Physiol.*, **90** (2001) 1657-1662.
- 4) Y. Hoshi and M. Tamura: "Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity," *J. Appl. Physiol.*, **75** (1993) 1842-1846.
- 5) T. Kato, A. Kamei, S. Takashima and T. Ozaki: "Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **13** (1993) 516-520.
- 6) A. Kleinschmidt, O. Hellmuth, M. Requardt, K.-D. Merboldt, U. Dirnagl, A. Villringer and J. Frahm: "Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **16** (1996) 817-826.
- 7) A. M. Owen, A. C. Evans and M. Petrides: "Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing with the lateral frontal cortex: A positron emission tomography study," *Cereb. Cortex*, **6** (1996) 31-38.
- 8) M. D'Esposito, G. K. Aguirre, E. Zarahn, D. Ballard, R. K. Shin and J. Lease: "Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory," *Cognit. Brain Res.*, **7** (1998) 1-13.
- 9) Y. Hoshi and M. Tamura: "Near-infrared optical detection of sequential brain activation in the prefrontal cortex during mental tasks," *Neuro Image*, **5** (1997) 292-297.
- 10) M. Cope and D. T. Delpy: "Quantification in tissue near-infrared spectroscopy," *Philos. Trans. R. Soc. London B*, **352** (1997) 649-659.
- 11) H. Eda, I. Oda, Y. Ito, Y. Wada, Y. Oikawa, Y. Tsunazawa, M. Takada, Y. Tsuchiya, Y. Yamashita, M. Oda, A. Sassaroli, Y. Yamada and M. Tamura: "Multi-channel time-resolved optical tomographic imaging system," *Rev. Sci. Instrum.*, **70** (1999) 3595-3602.
- 12) Y. Hoshi, I. Oda, Y. Wada, Y. Ito, Y. Yamashita, M. Oda, K. Ohta, Y. Yamada and M. Tamura: "Visuospatial imagery is a fruitful strategy for the digit span backward task: A study with near-infrared optical tomography," *Cognit. Brain Res.*, **9** (2000) 339-342.
- 13) E. E. Smith, J. Jonides and R. A. Koeppel: "Dissociation verbal and spatial working memory using PET," *Cereb. Cortex*, **6** (1996) 11-20.
- 14) T. Shiga, K. Yamamoto, K. Tanabe, Y. Nakase and B. C. Chance: "Study of an algorithm based on model experiments and diffusion theory for a portable tissue oximeter," *J. Biomed. Opt.*, **2** (1997) 154-161.

(2001年5月22日受理)