

拡散光イメージングによる脳機能計測

山田 幸生

Measurement of Brain Function by Diffuse Optical Imaging

Yukio YAMADA

Deeper penetration of near infra-red light into biological tissue makes it possible to investigate the human brain function non-invasively. Light in tissue propagates diffusely, and the diffuse optical imaging can be categorized into two, optical mapping (topography) and optical tomography. This article reviews the principles, current statuses and future prospects of these modalities toward non-invasive imaging of brain functions and other clinical applications.

Key words: near infra-red light, brain function, diffuse optical imaging, optical mapping, diffuse optical tomography

近赤外光は生体の透過性が高く、厚さが10 cm程度までは、高感度な検出器を用いれば透過光を観測することができる。図1は、可視域から赤外域において生体組織中に存在するおもな光吸収物質であるヘモグロビンと水の吸収スペクトル¹⁾を表している。700 nm以下ではヘモグロビンの、1200 nm以上では水の吸収が強く、その間の波長は、生物学的な光の窓とよばれて、生体内部の情報を得るのによく使われる。

さらに、図2は、酸素化および脱酸素化ヘモグロビン(HbO₂, Hb)の吸収係数を示している。これは、酸素を多く含む動脈血が鮮紅色で、酸素が少ない静脈血が暗赤色であることを意味している。したがって、血液の色を体外から計測できれば、生体組織にとって重要な血液動態を知ることができる。脳内の血液動態を知ることができれば、脳機能計測が可能となる。

しかし、図2は血液から精製された透明なヘモグロビン溶液の吸収係数であり、実際には血液も組織自体も光を散乱し、散乱による光の減衰が測定やその結果に大きな影響を及ぼす。図3²⁾は、同じ量のヘモグロビンを含む赤血球浮遊液と精製ヘモグロビン(HbO₂)溶液による光の減衰(吸

光度 $A = -\log(I/I_0)$, I_0 および I は入射光および透過光強度)を表している。赤血球による散乱が吸収よりも非常に大きいことがわかる。したがって、生体内の血液動態を知るためには、散乱の情報を強く含んだ光信号から吸収の情報を引き出す必要があり、これが光による計測を難しくしている。

このような難しさを克服し、無侵襲で脳機能を画像化する技術は、拡散光イメージング法とよばれる。生体をおよそ10 mm以上進んだ光は拡散現象的に伝播するためこのようによばれ、おもに光マッピング(光トポグラフィ: (株)日立製作所の製品の登録商標)および拡散光トモグラフィが開発され、発展している。以下では、この2つの技術について、原理、現状および将来を述べる。

1. 光マッピング(光トポグラフィ)

1.1 光マッピングの原理

近赤外光を頭部表面の一点に照射し、数cm離れた点で頭部表面に戻ってきた光を検出すると、検出光は図4のようにバナナ状の経路をたどっている。この経路が脳にまで達していれば、検出光は脳活動による血液状態の変化によ

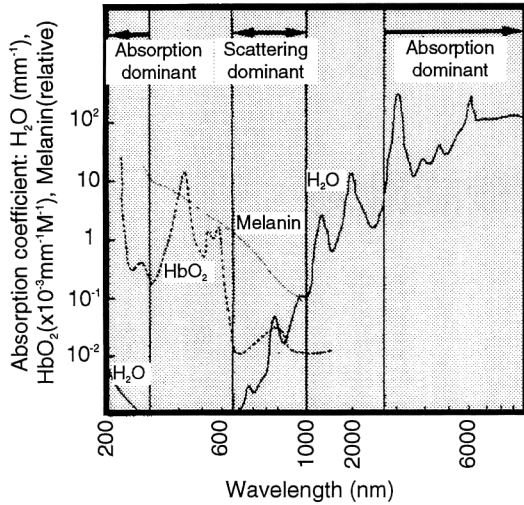


図1 水、ヘモグロビンおよびメラニンの可視域から近赤外域における吸収スペクトル。

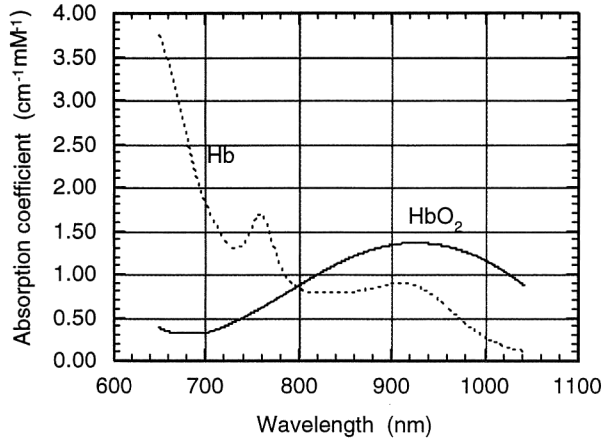


図2 酸素化および脱酸素化ヘモグロビンのモル吸光係数。

り変動する。したがって、検出光の変化から脳機能を計測することができる。

光マッピングまたは光トポグラフィは、複数の入射・検出点ペアにより得られた信号から、脳内の血液動態変化を頭部表面に二次元的に表示する手法である⁴⁻⁶⁾。これは、光の吸収(吸光度)に関するベール則(式(1))を基本原理としている。

$$A = -\log(I/I_0) = \epsilon cl \quad (1)$$

ここで、 ϵ 、 c 、 l はそれぞれ光吸収物質のモル吸光係数($\text{mm}^{-1} \text{mM}^{-1}$)、モル濃度(mM)および光の光路長(mm)である。 ϵ は物質に特有な値であるため、光路長 l がわかっているならば、吸光度の測定により濃度 c が得られる。ベール則は基本的に散乱がなく光が直進する透明体で成立し、生体のような散乱体では l は平均光路長となり、また散乱による減衰項が加わって、式(2)の修正ベール則となる。

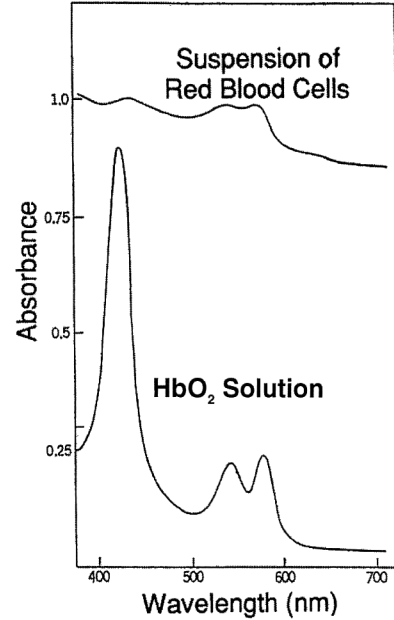


図3 精製ヘモグロビン溶液(HbO₂)および同量のヘモグロビンを含む赤血球浮遊液による光の減衰。

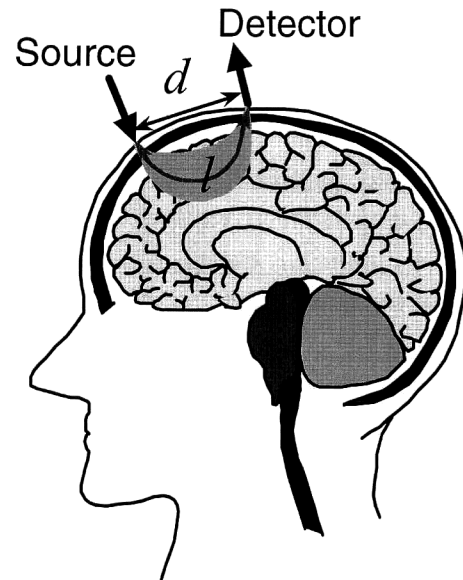


図4 頭部内近赤外光伝播のモデル。

$$A(\lambda) = -\log(I(\lambda)/I_0(\lambda)) = \sum_i \epsilon_i(\lambda) c_i l(\lambda) + B(\lambda) \quad (2)$$

ここで、 λ は波長、添え字 i は光吸収物質、 B は散乱による減衰を表す。

血液動態はHbとHbO₂の2つの光吸収物質濃度を必要とするため、複数波長での測定結果を修正ベール則に適用して求められる。

実際には、散乱による減衰項 B が測定できないため、2つの状態でそれが変動しないと仮定して、式(3)のように

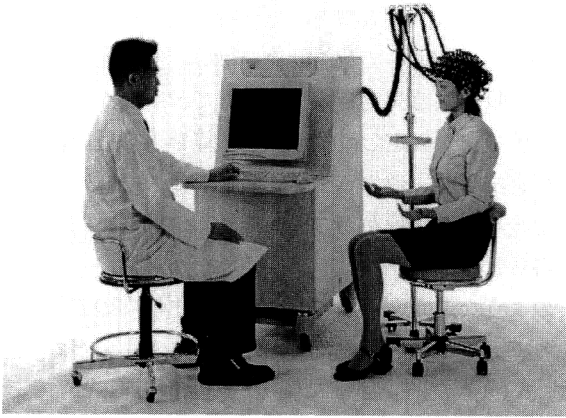


図5 光マッピング (光トポグラフィ) の測定風景 ((株)日立製作所より提供)。

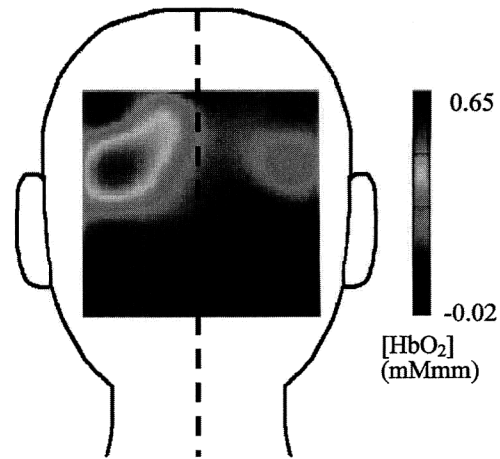


図6 光マッピング (光トポグラフィ) の画像例。8 Hz で点滅する赤黒のチェッカーボードを見た視覚刺激による視覚野の酸素化ヘモグロビン濃度が増加 (文献7) より一部改変。(カラー口絵参照)

濃度の変化分 Δc_i を測定することになる。

$$\begin{aligned} \Delta A(\lambda) &= -\log[(I(\lambda) + \Delta I(\lambda))/I(\lambda)] \\ &= \sum_i \epsilon_i(\lambda) \Delta c_i l(\lambda) \end{aligned} \quad (3)$$

さて、図4のようなバナナ状の平均光路長 l は測定できであろうか。ここまでは連続光を暗黙に仮定していたが、連続光を用いる限り、散乱体内での l は測定できない。したがって、連続光を用いる場合には l を仮定して濃度変化 Δc_i の画像とするか、あるいは、それらの積 $\Delta c_i \times l$ の画像とするかになる。

l は、原理的には、ピコ秒時間分解計測法を用いて測定可能である。ただし、時間分解計測法により測定された l は、頭部の皮膚、頭蓋骨、脳などの層構造をすべて含めたものであり、脳内だけの平均光路長ではない。したがって、時間分解計測法で l を計測して求めた Δc_i の値も、脳内の血液動態を正確に反映しているとはいえない。

1.2 光マッピングの画像化

複数の照射・検出点ペアによって測定されたデータから、二次元画像は次のようにして再構成される。

- ① 各照射・検出点ペアで得られた Δc_i または $\Delta c_i \times l$ の値を、その照射点と検出点の midpoint の値とする。
- ② 離散的な各 midpoint の値を測定面上で二次元的に補間して画像とする。このため、得られた画像においては吸収体の位置ずれが生じる。

1.3 光マッピング画像の例

以上で述べたように、光マッピング画像は各種の前提や制限があるが、おもに連続光を用いているため、測定が比較的容易で毎秒 10 画像程度まで高速に画像を得ることができ、脳活動の速い変化に対応が可能である。これまで、臨床的にも価値のある各種画像が得られており、その応用

範囲は脳機能の研究にとどまらず、幼児の発達や教育、障害者のリハビリ評価など急速に広がっている。

図5は測定風景であり、図6は得られた結果の一例⁷⁾である。8 Hz で点滅する赤黒のチェッカーボードを見るという視覚刺激による酸素化ヘモグロビンの変動が、後頭部の視覚野で明瞭に示されている。連続光を用いているため、 $\Delta c_i \times l$ (mM・mm) の値を画像としている。

図7は、ピコ秒時間分解計測法を用いて平均光路長 l を測定し、 Δc_i の画像としたものを脳表面の MRI 画像に重ねて表示した結果⁸⁾である。被験者は、前頭部に 14 本の光ファイバーを置き、言われた数字の列を逆方向に復唱するタスクにより、作業記憶 (ワーキングメモリ) に関連する前頭前野が活性化される。図7は、 HbO_2 濃度の逆方向復唱と順方向復唱の差の画像であり、右前頭前野を作業記憶に用いている場合の例である。左前頭前野を作業記憶に用いている被験者も半数おり、右前頭前野を作業記憶に用いるほうが、より長い数字の列を逆に復唱できることが明らかになった。

光マッピングは PET (positron emission tomography) や fMRI (functional magnetic resonance imaging) に比べより簡便に、また、被験者がより自然な態勢で測定が可能である。したがって、従来の手法では不可能な条件下で、脳機能などを調べることができる。すでに医療機器としての認可を取得して、乳幼児の疾患診断やリハビリテーションの回復状況診断、また、幼児等の脳の発達過程に関する研究などにも利用されている。今後さらに、さまざまな応用が見いだされていくであろう。

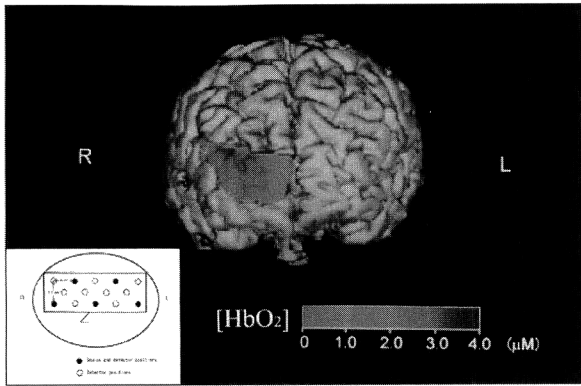


図7 時間分解計測法により平均光路長補正を行った光マッピング画像。被験者は逆方向に数字を復唱し、その結果、作業記憶のために前頭前野が活性化される。本例は右前頭前野が活性化される被験者の例（文献8）より一部改変。（カラー口絵参照）

2. 拡散光トモグラフィー

光マッピングが修正ベール則に基づいて照射・検出点間にある組織の平均値を平面的に画像化しているが、より空間分解能と定量性を高めた断層画像、いわゆる拡散光トモグラフィー（DOT: diffuse optical tomography, あるいはX線CT (computed tomography) に対応させて単に光CTともよばれる）が望まれている。拡散光トモグラフィーは、ベール則には頼らず、吸収係数（より一般的には光学特性値）の空間分布をX線CTのように再構成する技術である。しかし、生体内をX線が直進することを前提とするX線CTの画像再構成アルゴリズムを用いても正しい画像は得られず、いわゆる逆問題手法⁹⁾によって画像が再構成される。

2.1 拡散光トモグラフィーの原理

図8が、その概念を示している。対象物に光を照射して、

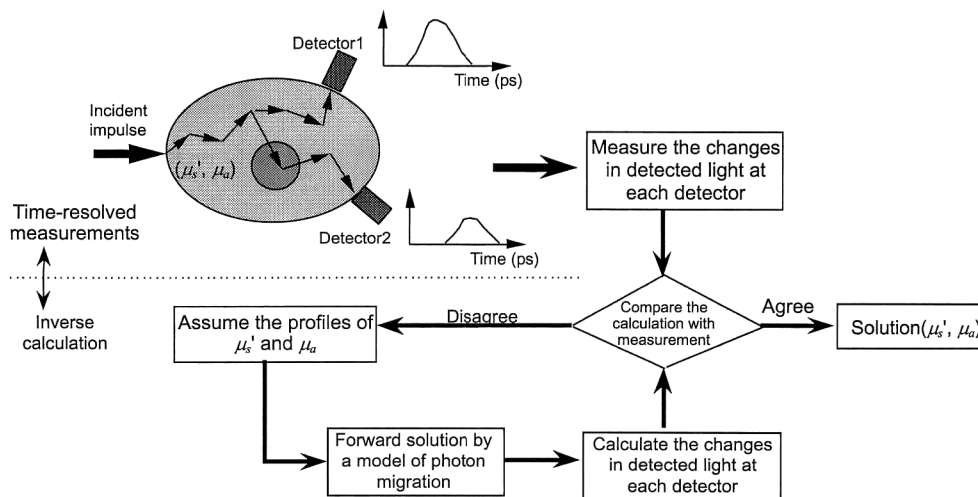


図8 逆問題解析手法に基づく拡散光トモグラフィーの概念。

その表面の多くの点で拡散光を検出し、測定データを取得する。他方では、対象物内の光学特性値分布を仮定して、光伝播モデルを用いて数値計算を行い、検出光データを求める。計算結果と測定結果を比較して一致しなければ、光学特性値分布を仮定し直して数値計算を再び行い、計算結果が測定結果と一致するまでこのプロセスを繰り返す。得られた光学特性値分布から、血液動態や解剖学的情報の画像が得られる。

このような逆問題手法においては、生体内の光伝播を記述するモデルが重要な役割を果たす。よく用いられるモデルは、式(4)の光強度 ϕ に関する光拡散方程式¹⁰⁾ である。

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla \phi) - \mu_a \phi + S \quad (4)$$

ここで、 c は光速、 t は時間（ピコ秒レベル）、 D は拡散係数、 μ_a は吸収係数、 S は光源である。拡散係数は、等価散乱係数 μ_s' により $D = 1/3 \mu_s'$ と表される。対象物表面で測定される量は光強度の流束 $\Phi = -D(\partial \phi / \partial n)$ (n は表面に垂直な方向) で表され、適当な境界条件のもとで式(4)が解かれて Φ が求められ、測定結果と比較される。

2.2 拡散光トモグラフィー装置

拡散光トモグラフィーの装置としては、連続光、強度変調光およびピコ秒パルス光を用いる3方式がある。連続光を用いる方式では高速でデータを取得できるが、画像の質に問題がある。ピコ秒パルス光・時間分解計測法を用いる方式では、最も豊富なデータを取得でき質の高い画像が得られるが、現状技術ではデータ取得に時間がかかる。強度変調法は上記2手法の中間的技術であるが、画像の質はピコ秒時間分解法には及ばない。

図9に、時間分解計測法を用いた装置の概略¹¹⁾を示す。約100 psのパルス幅をもち、波長が異なる3個のダイオー

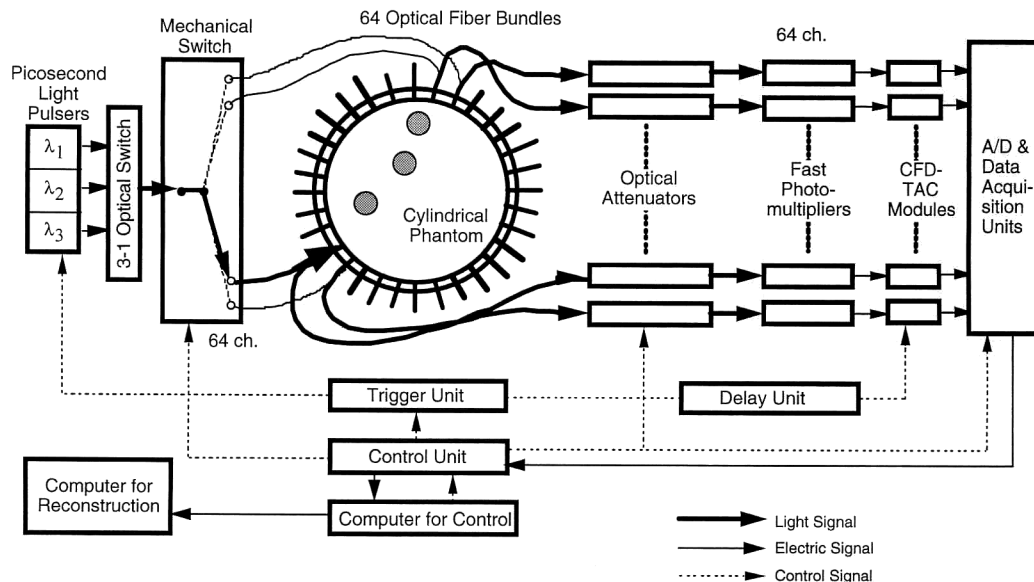


図9 時間分解計測法を用いた装置の概略 (NEDOのプロジェクトとして(株)島津製作所と浜松ホトニクス(株)が共同で製作)。

レーザーが光源として用いられる。対象物には最大64本の光ファイバーが取り付けられ、それぞれが独立な光検出系に導かれる。検出系は、単光子計数法を用い、約100 psの時間分解能をもつ。光ファイバーの位置による、光強度の大幅な違いに対応するための減衰器が付属している。この装置により、10 cm 弱の生体組織に対して、拡散透過光の時間分解データを得ることができる。入射点と波長を順次変えて1画像用のデータが得られるが、1画像用データの取得に必要な計測時間は数分以上である。

2.3 画像再構成アルゴリズム

時間分解計測法によって得られるデータ数は豊富であるが、それらをすべて用いるアルゴリズムはおもに計算容量の問題から、これまで開発されていなかった。最近、時間分解データをすべて用いると、画像の質が大きく向上することが示された¹²⁾。しかし、計算時間が大幅に長くなり現実的ではないため、時間分解データにラプラス変換を施して特徴抽出を行う、修正一般化パルススペクトル法(修正GPST: generalized pulse spectrum technique)が提案された¹³⁾。修正GPSTは、波動や拡散が支配的な現象に対する逆問題解析手法として有効である。これを用いることにより、画像の質を保ちながら計算時間を1桁以上短くすることが可能となった。さらに、吸収係数のみでなく、散乱係数についても従来に比べて格段によい画像が得られるようになった。

2.4 拡散光トモグラフィーの再構成画像

ピコ秒時間分解計測法による測定データから、修正GPSTにより得られたヒト前腕部の拡散光トモグラフィ

(光CT)画像を図10に示す¹⁴⁾。図10(a)のように、前腕部に計測(入射光・検出光)用の光ファイバーを16本取り付け、安静状態とハンドグリップ負荷状態でデータを取得した。図10(b)は前腕測定部のMRI画像であり、橈骨と尺骨が明瞭にみられる。

得られた時間分解データから再構成された、 μ_s' および μ_a の各波長に対する画像が図10(c)である。MRI画像と比べると、 μ_s' の画像で、 μ_s' の大きな領域が2つの骨に対応していることがわかる。

安静状態と負荷状態の画像を比較すると、 μ_s' の画像に差はほとんどみられないが、 μ_a の画像にはわずかな差が認められる。安静状態と負荷状態の差に関する μ_a の画像を3波長に対して求め、それらの画像から、ヘモグロビンの吸光係数データを用いて、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化、 $[\Delta\text{HbO}_2]$ と $[\Delta\text{Hb}]$ 、およびそれらの和で表される血液量の変化、 $[\Delta\text{HbO}_2] + [\Delta\text{Hb}]$ に変換した画像が図10(d)である。この図は、運動負荷によって、筋肉と考えられる部分(図の領域A)では $[\text{HbO}_2]$ が減少し $[\text{Hb}]$ が増加すること、太い動脈と考えられる部分(図の領域B)では $[\text{Hb}]$ が減少するが、 $[\text{HbO}_2]$ の増加がそれを上回るため $[\text{HbO}_2] + [\text{Hb}]$ が増加することを示している。

従来、拡散光トモグラフィーの画像として、 μ_s' および μ_a の画像が同時にこのように高い空間分解能では得られておらず、時間分解データを十分に活用する修正GPSTを用いたアルゴリズムの有効性が実証されている。

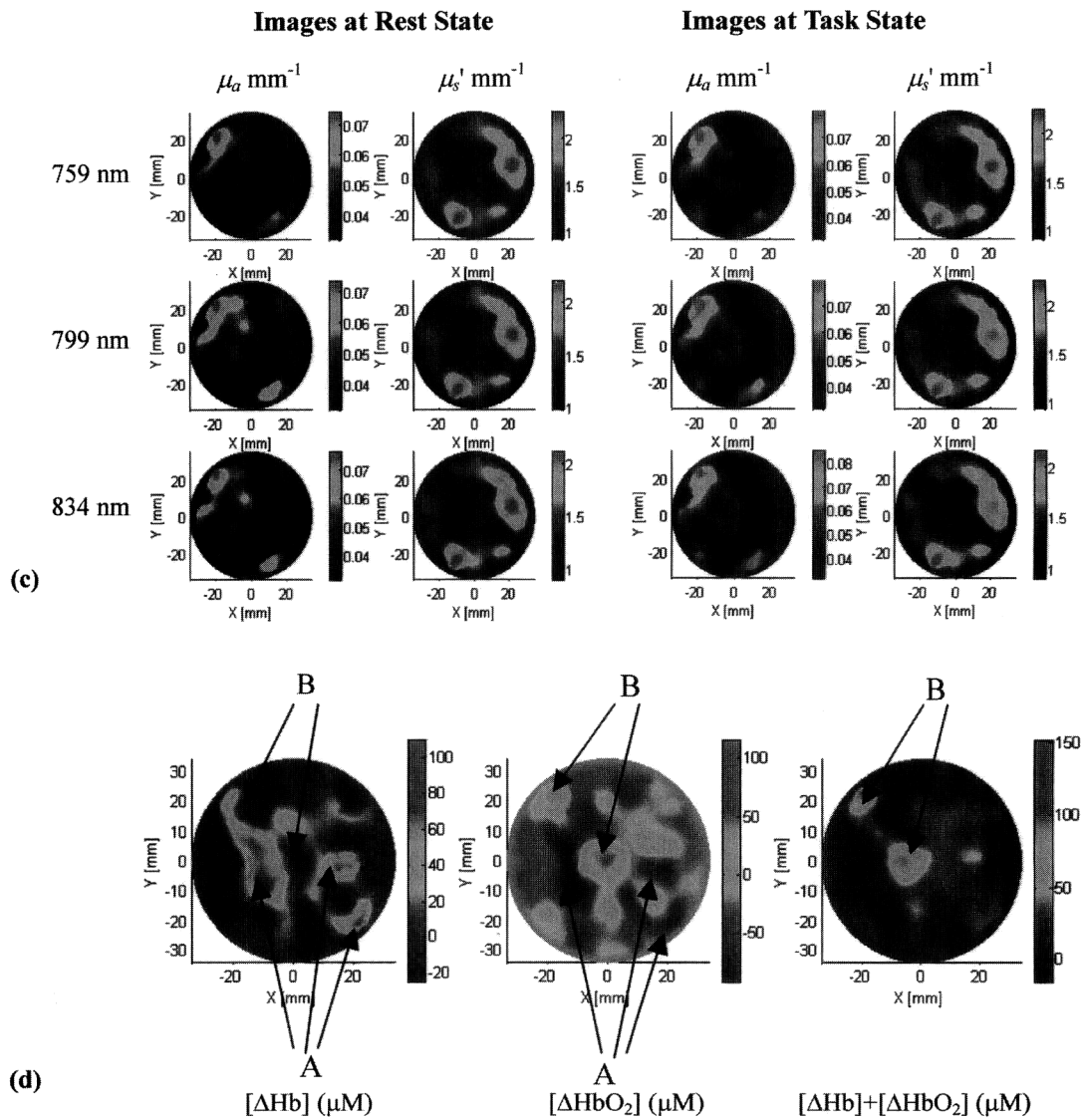
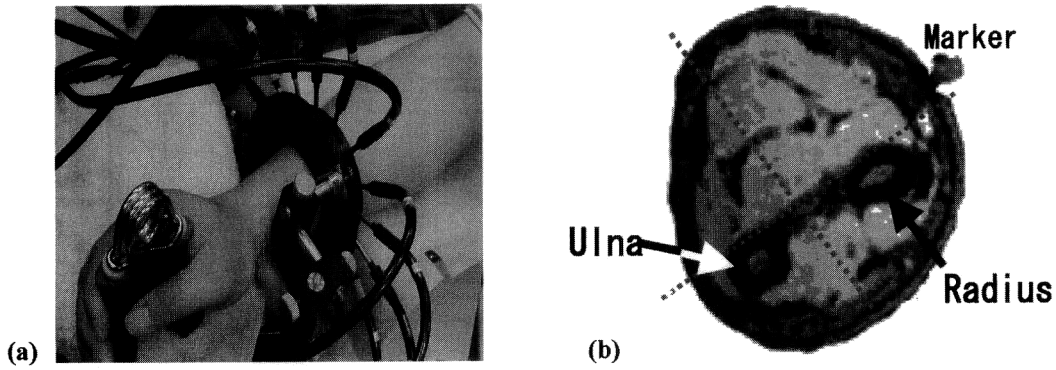


図 10 前腕の拡散光トモグラフィーによる再構成画像。(a) 測定の様子 (16 本の入射・検出ファイバーを使用), (b) 測定部前腕の MRI 画像, (c) 安静状態および運動負荷状態の 3 波長に対する μ_a および μ_s' の再構成画像, (d) 3 波長の μ_a 画像から得られた血液状態に関する負荷と安静状態の差の画像。(カラー口絵参照)

2.5 拡散光トモグラフィーの臨床応用

図 10 は、照射点の反対側でも測定データが得られる場合の結果であり、いわゆる透過型の測定となっている。ロ

ンドン大学のグループは、透過型で時間分解計測法を用いて乳児頭部の光 CT 画像を得ている¹⁵⁾。しかし、時間分解データから平均飛行時間のみを抽出して画像化しているた

め、画像の質が低く、臨床的には大幅な画質の改善が求められる。

一方、大きさが10 cmを超えるような生体組織では、現状の時間分解計測法では十分なS/N比のデータを得ることは困難であり、成人の頭部での測定では反射型とならざるを得ない。これまでも反射型拡散光トモグラフィーの試みはなされているが、低い画質の画像しか得られていない。図10のように時間分解データを十分に活用すれば、反射型でもよりよい画像が得られると考えられ、現在、アルゴリズムの開発や実験が行われている。

拡散光トモグラフィー(光CT)は、これまでアルゴリズムがまだ初期段階で、空間分解能が低く定量性も不十分であったことから、定性的な画像しか得られないのではないかと考えられてきた。しかし、最近のアルゴリズムの発展により、ピコ秒時間分解データを十分に活用すれば、臨床的に十分な空間分解能と定量性をもつことが実証されつつある。今後は、時間分解計測技術の進歩による測定時間の短縮化や、アルゴリズムのさらなる改良による画像再構成計算の短時間化によって、臨床応用への道が着実に開かれていくと考えられる。

文 献

- 1) J. L. Boulnois: "Photophysical processes in recent medical laser developments: A review," *Lasers Med. Sci.*, **1** (1986) 47-66.
- 2) G. M. Hale and M. R. Query: "Optical constants of water in the 200-nm to 200- μ m wavelength region," *Appl. Opt.*, **12** (1973) 555-563.
- 3) 田村 守: "光を使った生体計測—光CTへの道—", *O plus E*, No. 91 (1987) 60-65.
- 4) Y. Hoshi and M. Tamura: "Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man," *Neurosci. Lett.*, **150** (1993) 5-8.
- 5) A. Maki, Y. Yamashita, Y. Ito, E. Watanabe, Y. Mayanagi and H. Koizumi: "Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography," *Med. Phys.*, **22** (1995) 1997-2005.
- 6) 小西郁夫, 竹内貞夫, 老川幸夫, 和田幸久, 坂内尚史, 伊藤康展, 小田一郎, 綱澤義夫: "近赤外光による無侵襲生体計測マルチチャンネル酸素モニタ OMM-2000 の開発", *島津評論*, **57** (2000) 141-151.
- 7) A. Obata, K. Morimoto, H. Sato, A. Maki and H. Koizumi: "Acute effects of alcohol on hemodynamic changes during visual stimulation assessed using 24-channel near-infrared spectroscopy," *Psychiatry Res.: Neuroimaging*, **123** (2003) 145-152.
- 8) 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," *Cognitive Brain Res.*, **9** (2000) 339-342.
- 9) (例えば) 久保司郎: 逆問題 (培風館, 1992).
- 10) (例えば) 山田幸生, 高橋ゆかり: "医学・生物学における光と生体組織の相互作用", *機械技術研究所報*, Vol. 49 (1995) 1-31.
- 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: "Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system," *Rev. Sci. Instr.*, **70** (1999) 3595-3602.
- 12) F. Gao, H. Zhao and Y. Yamada: "Improvement of image quality in diffuse optical tomography using full time-resolved data," *Appl. Opt.*, **41** (2002) 778-791.
- 13) F. Gao, H. Zhao, Y. Tanikawa and Y. Yamada: "Time-resolved diffuse optical tomography using a modified generalized pulse spectrum technique," *IEICE Trans. Inf. Syst.*, **E85-D** (2002) 133-142.
- 14) H. Zhao, F. Gao, Y. Tanikawa, K. Homma and Y. Yamada: "The ability of NIR diffuse optical tomography in providing both anatomical and functional images," *Proc. SPIE*, **5138** (2003) 55-64.
- 15) J. C. Hebden, A. Gibson, R. M. Yusof, N. Everdell, E. M. C. Hillman, D. T. Delpy, S. R. Arridge, T. Austin, J. H. Meek and J. S. Wyatt: "Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain," *Phys. Med. Biol.*, **47** (2002) 4155-4166.

(2003年9月18日受理)