

## 光脳機能計測装置の方式と課題

敦 森 洋 和

### Principles of Brain Optical Imaging System and Its Issues

Hirokazu ATSUMORI

Optical techniques for measuring concentrations of oxygenated and deoxygenated hemoglobin in human cerebral tissues have been developed. A continuous wave (CW) light system uses CW light based on near-infrared spectroscopy and is an effective, non-invasive method for measuring hemodynamic changes in the human cerebral cortex. This system, however, does not provide absolute values but rather, the relative changes in concentrations of hemoglobin due to the lack of path length values. Therefore, other techniques have been developed. Spatially resolved spectroscopy provides a tissue oxygenation index that does not depend on path length, and time resolved spectroscopy and phase resolved spectroscopy enable us to estimate the mean path length. However, none of these techniques obtain the partial path length for the cerebral cortex that is necessary for calculating absolute concentrations of hemoglobin. Here, I show several optical approaches to observing human brain functions and explain current problems to be solved.

**Key words:** near-infrared spectroscopy (NIRS), spatially resolved spectroscopy (SRS), time resolved spectroscopy (TRS), phase resolved spectroscopy (PRS), path length, cerebral cortex

光脳機能計測装置は、近年、脳機能イメージング研究の新たな手法として用いられている。近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) に基づく非侵襲な計測法であり、機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) や陽電子断層画像法 (positron emission tomography: PET) と比べ、被験者に対する拘束性が低く、計測対象年齢を問わないなどの特徴を有している。そのため、乳幼児の脳機能イメージングなど、従来研究を行うことが困難であった分野においても、新たな知見を生み出すツールとなっている。

光による脳機能計測は、1977年に Jöbsis が行った、NIRS を利用した人間の脳の酸素飽和度の計測に遡る<sup>1)</sup>。その後、連続光を用いた変形ベール・ランベルト則 (modified Beer-Lambert) による、脳内の酸素化ヘモグロビン (oxygenated hemoglobin: oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxygenated hemoglobin: deoxy-Hb) の濃度変化の計測へと発展した<sup>2-4)</sup>。一方で、変形ベール・ランベ

ルト則では実効光路長が求められないことから、空間分解計測 (spatially resolved spectroscopy: SRS)<sup>5,6)</sup>、時間分解計測 (time resolved spectroscopy: TRS)<sup>7,8)</sup>、強度変調光による位相分解計測<sup>9,10)</sup>などの技術が開発された。本稿では、代表的なこれらの計測方式と課題を述べる。

#### 1. 連続光方式

頭皮上に1対の光照射点と受光点を配置し連続光を照射したとき、受光点で受光される光の伝播経路は図1のようになる。照射された光は多重散乱し、生体組織による吸収を受け、頭皮上に戻る。このとき、光照射点-受光点の距離により頭内に浸透する深さは変動し、距離が広がるほど深部へ到達する。McCormickらは、803 nmの近赤外光を被験者の頭皮上に照射し、近赤外領域に大きな吸収をもつインドシアニンググリーン色素 (ICG) を被験者の内頸動脈に急速注入したところ、光照射点-受光点の距離10 mmでは受光量に有意な変化がみられなかったのに対し、距離

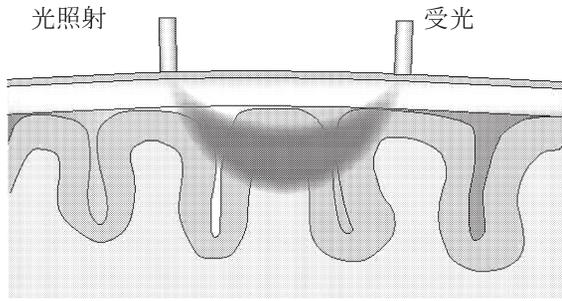


図1 頭内光伝播の模式図。

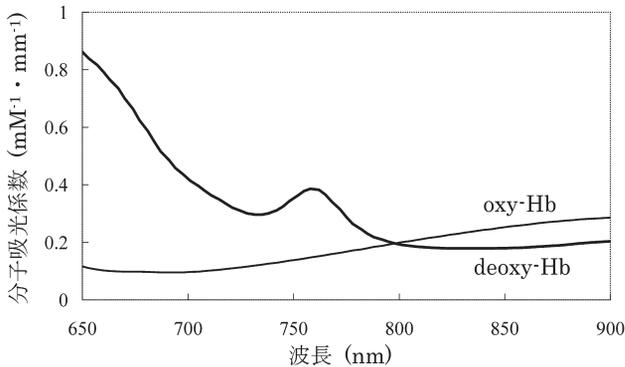


図2 oxy-Hb, deoxy-Hbの吸収スペクトル。

27 mm では大きな受光量変化が得られることを確認した<sup>11)</sup>。このことから、大脳皮質表面まで光を浸透させヘモグロビン濃度などの情報を得るためには、光照射点と受光点を25~30 mm程度は離すことが望ましいとわかる。生体に光を照射するため、安全性を確保できるレベルの微弱な光を照射する必要があるが、頭内で散乱と吸収を受けて受光点に戻る光(拡散反射光)は6~9桁ほど減衰するため、高感度の検出器が必要となる。市販装置では、光源素子としてレーザーダイオード (laser diode: LD)、検出器としてアバランシフォトダイオード (avalanche photodiode: APD) や、光電子増倍管 (photomultiplier tube: PMT) などが用いられている。

変形ベール・ランベルト則に基づくと、受光した光の吸光度  $A(\lambda)$  の変化量  $\Delta A(\lambda)$  は、

$$\Delta A(\lambda) = \epsilon_{\text{oxy}}(\lambda) \Delta C_{\text{oxy}} d + \epsilon_{\text{deoxy}}(\lambda) \Delta C_{\text{deoxy}} d \quad (1)$$

と表現できる<sup>4)</sup>。ここで、 $\epsilon_{\text{oxy}}(\lambda)$ 、 $\epsilon_{\text{deoxy}}(\lambda)$  はそれぞれ oxy-Hb と deoxy-Hb の分子吸光係数、 $\Delta C_{\text{oxy}}$ 、 $\Delta C_{\text{deoxy}}$  はそれぞれ oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度変化、 $d$  は実効光路長である。また、oxy-Hb と deoxy-Hb の吸収スペクトルは図2の通りである。互いに分子吸光係数の異なる2波長の光を用いれば、式(1)より、ヘモグロビン濃度変化

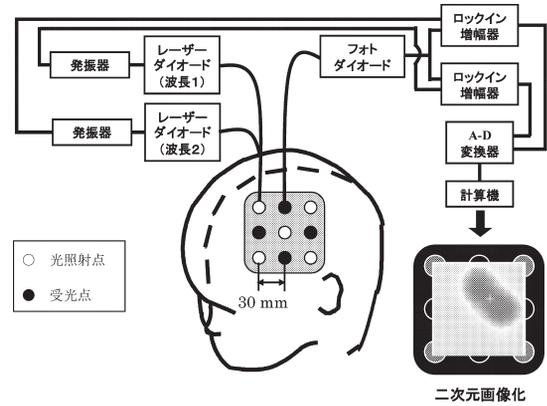


図3 光トポグラフィーの装置構成図。

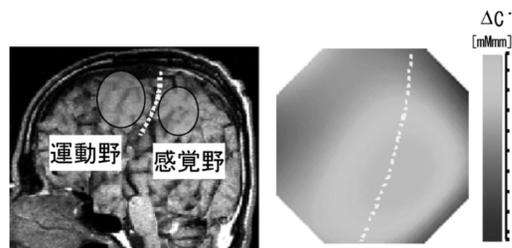


図4 光トポグラフィーによる、右手指運動時の左半球運動野および感覚野の計測例。左図はMRI形態画像に示した計測対象箇所、破線は中心溝を示す。右図は右手指運動時の酸素化ヘモグロビン濃度変化を二次元画像化した例。

と実効光路長の積である、 $\Delta C_{\text{oxy}} d$ 、 $\Delta C_{\text{deoxy}} d$  が得られる。分子吸光係数の差が大きい2つの波長を組み合わせるほうがヘモグロビン濃度変化の  $S/N$  比が向上する。しかし、生体内の光散乱において、長い波長の光ほど散乱係数が小さくなるため、波長差が大きくなりすぎると2つの波長で光路長が異なり、正しい計測ができなくなる可能性がある。そのため、ヒト脳活動によるヘモグロビン濃度変化信号の波長依存性を実測して最適波長の組みが調べられている。そのほか、3波長以上の光を用いて、3波長データによる oxy-Hb と deoxy-Hb の計測や、ヘモグロビンと同時に他の物質(チトクロームなど)の計測も行われている。

本方式による生体光計測装置では、前述の通り、実効光路長を把握できないため、濃度の絶対値は求められない。しかし、計測点における相対的な濃度変化を評価することは可能である。「光トポグラフィー」「NIRS イメージング」などの名で市販化された装置は、光照射点と受光点を交互に配置し、ヘモグロビン濃度変化を二次元画像化する技術である(図3, 図4)<sup>4,12)</sup>。これらの装置は、光ファイバーを用いて、人間の頭部での光照射と受光を簡便に行うことができるが、各受光点に対し複数の光照射点から複数

波長の光が入射するため、光信号を分離する必要がある。現行装置では、1) 各光信号を異なる周波数で強度変調させ、受光後ロックイン演算で分離させる、2) 発光タイミングをずらして全光源を順番点灯させる、などの手法がとられている。前者は、発光し続けているため S/N 比を稼ぎやすいが、受光点に到達する光の強度に大きな差があると、弱い光から得られる信号の S/N 比が低下する場合がある。後者は、光信号が互いに重ならないため、照射光量を調節して受光信号強度をそろえることができるという利点があるが、すべての発光を一巡する時間が「1 回の発光時間×光照射点数×波長の数」だけかかるため、光照射点数を増大させると各計測点の時間分解能は減少する。

## 2. 空間分解計測 (SRS)

強光散乱体中の光伝播は、光拡散方程式で記述できる。光拡散方程式を均質媒体について解析的に解くと、次の関係が得られる<sup>9)</sup>。

$$\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \rho} = (1/\ln(10)) \cdot (\sqrt{3\mu_a(\lambda) \cdot \mu_s'(\lambda)} + 2/\rho) \quad (2)$$

$A(\lambda)$  は波長  $\lambda$  における吸光度、 $\rho$  は光照射点-受光点間の距離、 $\mu_a$ 、 $\mu_s'$  はそれぞれ波長  $\lambda$  における吸収係数、換算散乱係数である。ここで、近赤外領域において、ある波長  $\lambda$  について換算散乱係数を一定値  $k$  であると仮定する。さらに、波長  $\lambda$  の増大に伴い換算散乱係数が減少することを考慮に入れ、その変化の傾きを  $h$  とおくと、 $\mu_s'(\lambda) = k \times (1 - h \times \lambda)$  と表せる。このとき、式 (2) は次のように書き換えられる。

$$k \cdot \mu_a(\lambda) = (1/(3 \times (1 - h \times \lambda))) \times (\ln(10) \times (\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \rho}) - 2/\rho)^2 \quad (3)$$

$\frac{\partial A(\lambda)}{\partial \rho}$  は光照射点と受光点の間隔を変えて計測することで得られるため、1つの光照射点に対し、同一方向に複数の受光点を配置することで求められる。計測対象が oxy-Hb と deoxy-Hb の濃度  $C_{oxy}$ 、 $C_{deoxy}$  である場合、複数波長の計測結果を式 (3) に適用すると、得られた  $k \cdot \mu_a(\lambda)$  から  $C_{oxy}$  と  $C_{deoxy}$  は次のように計算できる。

$$\begin{pmatrix} k \cdot C_{oxy} \\ k \cdot C_{deoxy} \end{pmatrix} = [\epsilon_{i,j}]^{-1} \begin{pmatrix} k \cdot \mu_a(\lambda_1) \\ k \cdot \mu_a(\lambda_2) \\ \vdots \\ k \cdot \mu_a(\lambda_n) \end{pmatrix} \begin{matrix} i = \text{oxy, deoxy} \\ j = \lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n \end{matrix} \quad (4)$$

式 (4) により得られた  $kC_{oxy}$  と  $kC_{deoxy}$ 、およびその和である  $kC_{total} = kC_{oxy} + kC_{deoxy}$  は、相対的なヘモグロビン

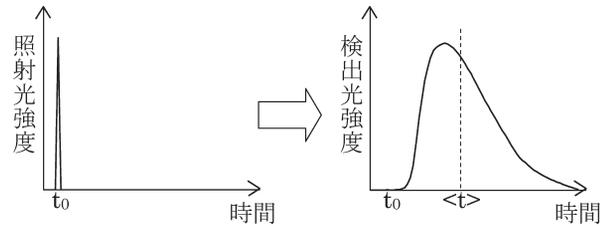


図5 時間分解計測の概念図。時刻  $t_0$  に超短パルス光が照射されると、少ない散乱で短い経路を伝播する光子は受光点に早く到達し、散乱回数が多い光子ほど長い経路をたどり受光点への到達が遅れるため、検出光強度の変化が時間の関数として得られる。 $\langle t \rangle$  はこの重心で、光子の平均飛行時間を示し、これにより平均光路長を計算できる。

濃度として評価できる。また、組織酸素飽和指数 (tissue oxygenation index: TOI) を、 $TOI = kC_{oxy}/(kC_{oxy} + kC_{deoxy}) = C_{oxy}/C_{total}$  として計算できる。TOI は、実効光路長に依存しないという点ですぐれており、筋肉など他の生体組織の酸素飽和度の評価に用いられている。空間分解計測は、均質媒体を前提とした光拡散方程式に基づいているため、頭部のように複数層から成る不均質な対象における有効性について、今後も検討が必要である。

## 3. 時間分解計測 (TRS)

生体に超短パルス光を照射し、生体内で多重散乱および吸収を受けた光を、ストリークカメラや TAC (time to amplitude converter) システムを用いてピコ秒領域で時間分解計測すると、光子の飛行時間が時間の関数として得られる (図5)<sup>7)</sup>。その重心は平均飛行時間であるため、平均光路長を算出でき、測定対象が均質系の場合にはヘモグロビン量の絶対値計測が可能となる。脳機能計測においては、光が大脳皮質以外の複数の生体組織を伝播するため、ヘモグロビン量の絶対値を計測するためには、大脳皮質における部分光路長を知る必要がある。これをシミュレーションによって見積もる方法も提案されており<sup>13,14)</sup>、今後の発展が期待される。

## 4. 位相分解計測 (PRS)

100 MHz 程度で強度変調した光を生体に照射すると、生体内の伝播による時間遅れのため、照射光と検出光の位相ずれを計測することができる。本計測法は、この位相ずれを計測することで、平均光路長を求める方式である<sup>9,10)</sup>。TRS に比べ、超短パルス光が不要なため装置構成が簡単で、また検出光量を稼ぐことができ、狭帯域での検出により高感度であるという利点を有する。ただし、脳機能計測のような不均質系へ適用する場合、TRS と同じく部分光路長を見積もる必要がある。

以上、本稿では代表的な光脳機能計測装置の方式と課題について述べた。脳機能計測では大脳皮質のヘモグロビンの絶対量を計測することが望ましいが、これを可能とする方式は現在のところ存在しない。その意味で、実用的には簡便な連続光方式が選択されることが多く、その他の方式は研究開発対象として興味深い。

上述の方式に加え、近年、より簡便な計測を目指した光脳機能計測装置の小型化技術が発表され<sup>15-17)</sup>、新たな知見獲得の可能性も生まれてきた。今後も、脳機能研究を大きく発展すべく、光脳機能計測技術の進歩が期待される。

## 文 献

- 1) F. F. Jöbsis: "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters," *Science*, **198** (1977) 1264-1267.
- 2) B. Chance, Z. Zhuang, C. C. UnAh, C. Alter and L. Lipton: "Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90** (1993) 3770-3774.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) T. J. Farrell and M. S. Patterson: "A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties," *Med. Phys.*, **19** (1992) 879-888.
- 6) S. Suzuki, S. Takasaki, T. Ozaki and Y. Kobayashi: "A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy," *Proc. SPIE*, **3597** (1999) 582-592.
- 7) M. S. Patterson, B. Chance and B. C. Wilson: "Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties," *Appl. Opt.*, **28** (1989) 2331-2336.
- 8) E. M. Hillman, J. C. Hebden, M. Schweiger, H. Dehgham, F. E. Schmidt, D. T. Delpy and S. R. Arridge: "Time resolved optical tomography of the human forearm," *Phys. Med. Biol.*, **46** (2001) 1117-1130.
- 9) B. Chance, M. Maris, J. Sorge and M. Z. Zhang: "A phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues," *Proc. SPIE*, **1204** (1990) 481-491.
- 10) A. Duncan, J. H. Meek, M. Clemence, C. E. Elwell, L. Tyszczuk, M. Cope and D. T. Delpy: "Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy," *Phys. Med. Biol.*, **40** (1995) 295-304.
- 11) P. W. McCormick, M. Stewart, G. Lewis, M. Dujovny and J. I. Ausman: "Intracerebral penetration of infrared light," *J. Neurosurg.*, **76** (1992) 315-318.
- 12) E. Watanabe, Y. Yamashita, A. Maki, Y. Ito and H. Koizumi: "Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans," *Neurosci. Lett.*, **205** (1996) 41-44.
- 13) M. Hiraoka, M. Firbank, M. Essenpreis, M. Cope, S. R. Arridge, P. van der Zee and D. T. Delpy: "A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy," *Phys. Med. Biol.*, **38** (1993) 1859-1876.
- 14) Y. Fukui, Y. Ajichi and E. Okada: "Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models," *Appl. Phys.*, **42** (2003) 2881-2887.
- 15) Y. Hoshi, S.-J. Chen and M. Tamura: "Spatiotemporal imaging of human brain activity by functional near-infrared spectroscopy," *Am. Lab.*, **33** (2001) 35-39.
- 16) I.-Y. Son, M. Guhe, W. D. Gray, B. Yazici and M. J. Schoelles: "Human performance assessment using fNIR," *Proc. SPIE*, **5797** (2005) 158-169.
- 17) H. Atsumori, M. Kiguchi, A. Obata, H. Sato, T. Katura, K. Utsugi, T. Funane and A. Maki: "Development of a multi-channel, portable optical topography system," *Proc. 29th Ann. Int. Conf. IEEE EMBS* (2007) pp. 3362-3364.

(2007年7月11日受理)