

光脳機能計測の医療への応用

星 詳 子

Clinical Applications of Optical Imaging of Human Brain Function

Yoko HOSHI

Near-infrared spectroscopy (NIRS), which was originally designed for clinical monitoring of tissue oxygenation, has been developing into a useful tool for neuroimaging studies (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS). This technique is completely non-invasive, does not require strict motion restriction and can be used in a daily life environment. Thus, fNIRS enables neuroimaging studies on children, the elderly, and patients with psychoneurological problems, who have not fully been examined until now, because they are difficult to measure by PET and fMRI. In addition, it is expected that fNIRS will provide a new direction for cognitive neuroscience research, more so than other neuroimaging techniques, although several problems with fNIRS remain to be explored. This review demonstrates examples of fNIRS measurements in clinical medicine, which make the most of the strengths and the advantages of this technology, clarifies the problems, and identifies the limitations of fNIRS measurements. Finally, its future prospects are described.

Key words: fNIRS, TRS, wearable system, quantification, psychiatry

1977年にデューク大学のJöbsisが、近赤外線を用いて動物の心臓や脳の酸素化状態を非侵襲的に計測することができることを発表して以来¹⁾、近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy, NIRS) は生体組織における血流・酸素代謝モニター法として研究・開発が進められてきた。その後、1990年代になってNIRSが神経活動にカップリングした脳血流反応に伴うヘモグロビン (Hb) 濃度変化を捉えることができることが相次いで報告され²⁻⁵⁾、本法は新しい脳機能イメージング法 (functional NIRS, fNIRS) としても注目されるようになった。

fNIRSは、positron emission tomography (PET) や functional magnetic resonance imaging (fMRI) に比べて安価で取り扱いが簡便であるばかりでなく、(1) すぐれた時間分解能 (1秒以下) で長時間連続計測が可能、(2) 短期間内の繰り返し計測が可能、(3) 計測体位に制約がほとんどない、(4) 特殊な計測室以外の場所 (ベッドサイドや通常の部屋など) で計測が可能であるという利点をも

つ、このようなfNIRSの利点により、乳幼児や精神神経疾患患者、そして運動中など生理的ならびに物理的にPET、fMRI計測が難しい対象に脳機能計測の道が開かれ、その応用範囲は急速に広がりつつある。

本稿では、(1) fNIRSの生理学的基盤、(2) fNIRSによる脳機能計測の実際、(3) fNIRS計測における留意点、(4) 今後の展望について解説する。

1. fNIRSの生理学的基盤

1.1 脳活動領域におけるfNIRS信号

局所脳活動の増加はその領域の酸素消費ならびに血流の増加を伴い、血流増加の程度は酸素消費増加を上回るため⁶⁾、活動領域では、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と総ヘモグロビン (t-Hb) の増加、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の減少を認めることが多いが、t-Hbとdeoxy-Hbは必ずしもそのような変化を示さない。脳血流の変化が小さい場合には、oxy-Hbとdeoxy-Hbは鏡像的

に変化し t-Hb の変化は認められない。また、deoxy-Hb は静脈血の酸素化状態のみならず血液量によっても変化するため、脳血流増加が大きい場合は細静脈も拡張して deoxy-Hb が増加し、静脈血の酸素化による deoxy-Hb の減少を相殺あるいはそれを上回って増加を示すことがある。一方、oxy-Hb の変化方向は常に脳血流のそれと同じで、fNIRS 計測における oxy-Hb は局所脳血流変化のよい指標である⁷⁾。

1.2 安静時 fNIRS 信号の変動

薄暗い静かな部屋で椅子に座っている状態を安静時と定義した場合、このような外界からの刺激が少ない安静時にも fNIRS 信号は一定でなく変動している。この変動は、体血圧や呼吸の変動を反映する比較的早い変動⁸⁾と、より遅い変動 (周波数 <0.05 Hz)⁹⁾の2つのパターンに分けられる。後者は、計測部位によって変動パターンが異なり、これに似た変動は超音波ドップラーによる脳血流計測でも認められており、自発的な脳活動に連動した脳血流変化を反映している可能性が考えられる¹⁰⁾。どちらの変動も、その振幅が脳賦活に伴う fNIRS 信号の振幅と同程度か、あるいはそれを上回る場合があるので、データの解釈には注意が必要である。

2. fNIRS を用いた脳機能計測

fNIRS を用いてさまざまな脳機能が検討されているが、ここでは fNIRS の利点を生かした臨床応用例を紹介する。

2.1 精神医療への応用

fNIRS の精神科領域への応用は1994年のOkadaらの研究がはじめてで、彼らは2台のシングルチャンネル NIRS 装置を用いて鏡映描写課題遂行時の Hb 変化を左右前額部で計測し、健常群では oxy-Hb の増加と deoxy-Hb の減少を両側性に認めたのに対して、統合失調症患者群では健常群と異なる変化パターンを示したことを報告した¹¹⁾。その後しばらく精神科領域での fNIRS 計測は散発的に報告される程度であったが、2000年以降マルチチャンネル NIRS 装置も導入されて再び臨床応用が進められるようになり、複数の施設から、統合失調症やうつ病患者では認知課題遂行中に、前頭前野での血流増加反応が欠如あるいは低下しているという、活動時ハイポフロンタリティー (activation hypofrontality) を支持する結果が報告されている^{12,13)}。

hypofrontality は、神経機能イメージング研究で得られた統合失調症を特徴づける重要な所見のひとつであるが、その存在については異論が多く、特に安静時の脳血流分布

で前頭部脳血流が相対的に低下しているという安静時ハイポフロンタリティー (resting hypofrontality) については否定的な報告も多い。筆者らは、時間分解計測装置を用いて安静時に左右前頭極の t-Hb 濃度を計測し、一部の慢性統合失調症患者は安静時ハイポフロンタリティーを示すが、罹病期間が10年未満の患者では安静時ハイポフロンタリティーが認められないことを明らかにした¹⁴⁾。

精神疾患患者は、PET や fMRI の計測環境に対して不安や苦痛を感じることもあり、検査への協力を得ることがしばしば困難であるが、fNIRS は比較的リラックスした状態で計測を行うことができるので、検査への同意は比較的得やすい。したがって、本法の精神医療での有用性は高いと思われる。

2.2 フリーモーション神経機能イメージング研究

fNIRS の利点は、計測時の体動制限が少なくさまざまな測定環境に対応できることである。Miyai らはこの利点を活用して、多チャンネル fNIRS 計測システムを用いて歩行に関連した脳活動領域の検出に成功し、fNIRS が病的運動やリハビリテーション中の脳活動状態を評価するのに有用であることを報告した¹⁵⁾。さらに、ポータブル NIRS 装置に無線システムを組み合わせたウェアラブルシステムは、ホルター心電計や脳波計のように装置を身につけて自由に動ける状態で脳活動をモニターすることができ (図1)、fNIRS の応用範囲をさらに広げると考える¹⁶⁾。

2.3 マルチモダリティ計測

ヒト脳機能計測においては、複数の手法を用いるマルチモダリティ計測が望ましいが、fMRI と MEG (magnetoencephalography) を組み合わせることができないなど、モダリティによっては同時計測が不可能な組み合わせがある。一方、fNIRS はどのような方法とも併用することができ、また高い時間分解能をもち連続計測が可能であるため、マルチモダリティ計測に適した計測法と考えられる。最近 fNIRS と他のモダリティとの同時計測の報告は増えてきているが、ここでは fMRI、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) と fNIRS の同時または併用計測例を紹介する。

fNIRS と BOLD (blood oxygen level dependent)-fMRI はともに deoxy-Hb の変化を検出することから、両者による同時計測の報告は比較的多い。それらの研究の多くは、fMRI の信号増加と fNIRS 信号の関係を調べたものであるが、Fujikawa らは、上肢に麻痺症状をもたない脳腫瘍の患者で fNIRS 計測と BOLD-fMRI 計測を行い、脳腫瘍が存在する側の脳活動部位で deoxy-Hb の増加 (negative BOLD) を示す症例があり、このような場合 fMRI

(A)



(B)

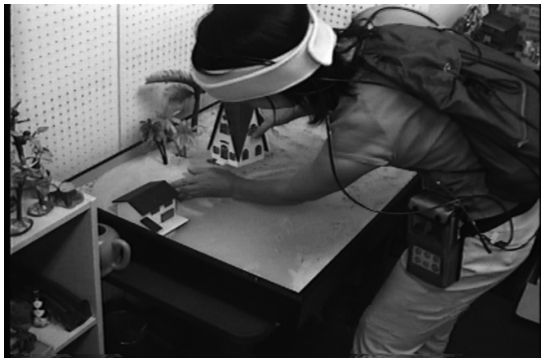


図1 (A) NIRS ウェアラブルシステム。ポータブル NIRS 装置，無線システム，ラップトップコンピューターから構成される。(B) NIRS ウェアラブルシステムによる計測風景。

計測では脳の賦活部位が検出されない可能性があることを見いだした¹⁷⁾。fNIRS 計測では，健康脳でも脳賦活テストに対して oxy-Hb, t-Hb, deoxy-Hb の増加を認める場合がある。この deoxy-Hb 増加に対していくつかの機序が考えられているが，BOLD 信号を解釈するときには十分注意すべきで，fNIRS の併用は negative BOLD のために fMRI で見逃される脳賦活部位を検出するうえでも有用と考える。

TMS は神経機能検査法として，また近年うつ病や脊髄小脳変性症など精神神経疾患の治療法としても用いられ，その有用性が報告されている。TMS にはさまざまな刺激方法があるが，刺激条件によって得られる効果は異なる。そのため，TMS が脳活動，脳血流，脳代謝に与える影響について神経機能イメージング法を用いて検討が進められているが，PET や fMRI との同時計測には制約が多いため，それらに代わる新しい方法として fNIRS が試みられている^{18,19)}。磁場によって fNIRS は影響を受けず，また逆に fNIRS 計測は TMS による刺激効果に影響を及ぼさず，TMS によって大脳皮質レベルに生じる脳血流反応を調べるのに有用な方法と考えられる。

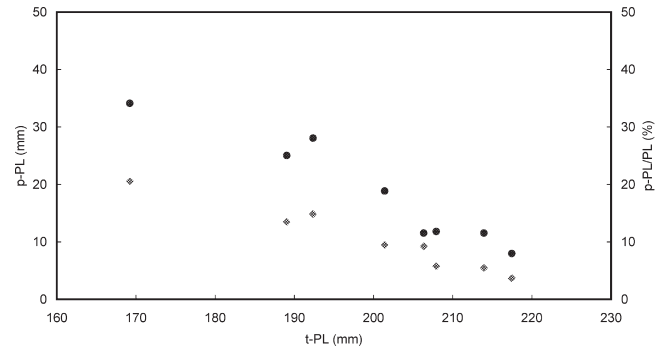


図2 MRI 画像に基づくヒト頭部4層モデルにおけるモンテカルロシミュレーションで求めた部分光路長 (p-PL) と光路長 (PL) の関係。MRI 画像から複数の計測部位 (前頭，側頭，後頭部) における皮膚，骨，脳脊髄液層の厚さを求め，それらの値をもとにシミュレーションを行った。各層の光学パラメーター値は逆問題を解くことによって求めた (詳細は文献 20 参照)。照射-受光間隔は 3 cm で一定であるが計測部位により PL, p-PL は異なる。p-PL と PL との関係は，頭部モデルの解剖学的構造，光学パラメーターによって異なるが両者は負の関係にある。●: p-PL, ◆: p-PL/PL。

3. fNIRS 計測における留意点

3.1 fNIRS の問題点

一般に市販されている装置 (CW 型装置) は，連続光を用いて変形ベール・ランベルト (modified Beer-Lambert) 則に基づいて Hb 濃度変化を算出するが，ここで得られるのは Hb 濃度変化に光路長が掛け合わされた値で，しばしば [mM·cm] などという単位で表示される。脳賦活時のように血流変化が脳内に局限している場合には，脳組織中を光が透過した距離 (部分光路長) との積になる。光路長，特に部分光路長は計測部位によって大きく異なるため (図 2)²⁰⁾，fNIRS 信号の振幅の部位間ならびに個体間比較は，血流反応の大小の比較にはならない。また，図 2 が示すように部分光路長の光路長に対する割合は小さく (10~30% くらい)，光路長は主として頭皮の厚さに影響されるため²⁰⁾，皮膚血流が変化する場合は，皮膚での Hb 変化が fNIRS 信号に大きく影響する可能性があり，データ解釈にあたって注意が必要である。

fNIRS には PET や fMRI で用いられているような標準的な解析法がないことが，しばしば欠点として指摘されており，またマルチチャンネル装置の普及により，自動的に解析を行うことができる標準的解析ソフトの開発が試みられている。しかし，自由な発想による独自の解析も重要であり，また，fNIRS 信号には自然変動や脳外組織 Hb 由来の信号の混在があり，これらの影響度は測定条件 (被験者，測定部位，課題など) によって異なるので，この点も考慮した解析法が開発がなされるべきであると考えられる。また，fMRI で用いられている血流動態反応関数 (hemo-

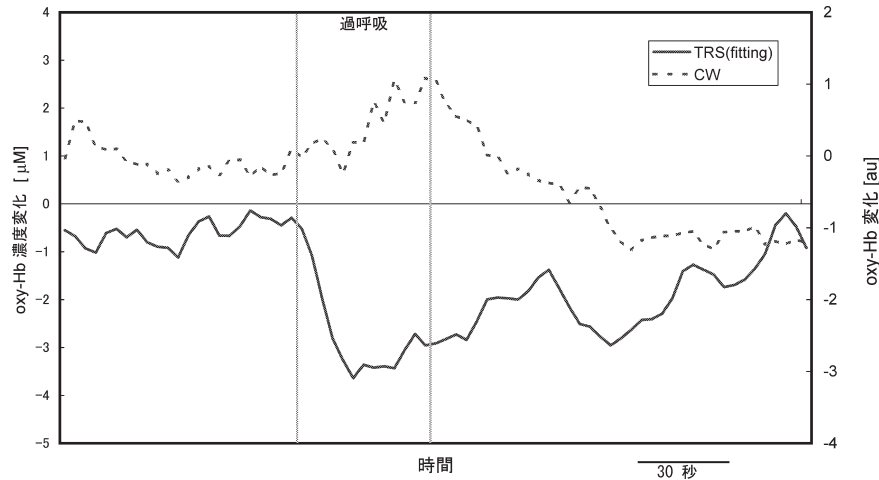


図3 過呼吸時にCW型とTRS装置で計測された前頭部oxy-Hb変化。

dynamic response function, HRF) を, そのまま fNIRS の解析に用いることの妥当性などは, 今後さらに検討が必要である。

3.2 選択的・定量的脳内Hb濃度変化計測

脳組織Hbを選択的に計測する方法として, CW型装置を用いた一点照射・多点受光システム²¹⁾, 多チャンネル周波数分解分光装置を用いたマルチディスタンス計測システム²²⁾, 時間分解計測装置(TRS装置)を用いて拡散理論に基づいて吸収係数を求める方法²³⁾などが提案されている。図3は過呼吸時に従来のCW型(一点照射・一点受光)とTRS装置で計測されたoxy-Hbの変化を示しているが, この例ではCW型装置による計測で皮膚血流増加の影響によるoxy-Hbの増加が認められたのに対して, TRS計測では低二酸化炭素血症による脳血流低下を検出することができた。しかし, 上記いずれの方法でも, 皮膚血流の影響を完全に除去することはできない。さらに, 空間分解計測法を用いて組織酸素飽和度を求める方法も提案されているが, Hb濃度変化そのものを算出することはできない²⁴⁾。現時点で, より確実な選択的・定量的脳内Hb濃度計測法はTRS-拡散光トモグラフィーであるが, 逆問題を解くことは非常に難しく, 解像度の高い画像を得るためにはいくつかの課題をクリアする必要がある²⁵⁾。一方, TRSを用いたより簡便な方法も提案されているが²⁶⁻²⁹⁾, これらもまだ開発段階である。

近年, 光計測技術は大いに進歩してすぐれたNIRS装置が誕生したが, 頭髪部での照射, 受光部の装着や固定が難しいという問題はまだまだ十分には解決されておらず, 引き続き検討すべき事項である。また, 新生児を除いて脳の深部組織を計測することができないなど解決不可能な問題も

いくつかあるが, そのような限界に対しては強引に乗り越えようとするのではなく, 本法の利点に目を向けた応用をするべきであると考え。近年, 心の脳科学が注目されているが, 心という環境に左右されやすい対象の診療・研究にfNIRSは適している。また, 新分野としてブレイン・マシン・インターフェースの開発にも有望視されている³⁰⁾。このように, fNIRSの利点を最大限に生かした応用は, 脳疾患に対する医療ならびに研究の発展に大きく貢献すると考える。

文 献

- 1) F. F. Jöbsis: "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters," *Science*, **198** (1977) 1264-1267.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) A. Villringer, J. Plank, C. Hock, L. Schleifer and U. Dirnagl: "Near-infrared spectroscopy (NIRS): A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults," *Neurosci. Lett.*, **154** (1993) 101-104.
- 5) B. Chance, Z. Zhuang, 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.
- 6) P. Fox and M. E. Raichle: "Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83** (1986) 1140-1144.
- 7) 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.

- 8) V. Toronov, M. A. Franceschini, M. Filiaci, S. Fantini, M. Wolf, A. Michalos and E. Gratton: "Near-infrared study of fluctuations in cerebral hemodynamics during rest and motor stimulation: Temporal analysis and spatial mapping," *Med. Phys.*, **27** (2000) 801-815.
- 9) Y. Hoshi and M. Tamura: "Fluctuations in the cerebral oxygenation state during the resting period in functional mapping studies of the human brain," *Med. Biol. Eng. Comput.*, **35** (1997) 328-330.
- 10) Y. Hoshi, S. Kosaka, Y. Xie, S. Kohri and M. Tamura: "Relationship between fluctuations in the cerebral hemoglobin oxygenation state and neuronal activity under resting conditions in man," *Neurosci. Lett.*, **245** (1998) 147-150.
- 11) F. Okada, Y. Tokumitsu, Y. Hoshi and M. Tamura: "Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia," *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **244** (1994) 17-25.
- 12) A. J. Fallgatter and W. K. Strik: "Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy," *Schizophr. Bull.*, **26** (2000) 913-919.
- 13) T. Suto, M. Fukuda, M. Ito, T. Uehara and M. Mikuni: "Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: Cognitive brain activation study," *Biol. Psychiatry*, **55** (2004) 501-511.
- 14) Y. Hoshi, T. Shinba, C. Sato and N. Doi: "Resting hypo-frontality in schizophrenia: A study using near-infrared time-resolved spectroscopy," *Schizophr. Res.*, **84** (2006) 411-420.
- 15) I. Miyai, H. C. Tanabe, I. Sase, H. Eda, I. Oda, I. Konishi, Y. Tsunazawa, T. Suzuki, T. Yanagida and K. Kubota: "Cortical mapping of gait in humans: A near-infrared spectroscopic topography study," *NeuroImage*, **14** (2001) 1186-1192.
- 16) Y. Hoshi and S.-J. Chen: "New dimension of cognitive neuroscience research with near-infrared spectroscopy: Free-motion neuroimaging studies," *Progress in Brain Mapping Research*, ed. F. J. Chen (Nova Science, New York, 2006) pp. 205-229.
- 17) N. Fujikawa, K. Sakatani, Y. Katayama, Y. Murata, T. Hoshino, C. Fukaya and T. Yamamoto: "Evoked-cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors," *NeuroImage*, **21** (2004) 1464-1471.
- 18) Y. Noguchi, E. Watanabe and K. L. Sakai: "An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation," *NeuroImage*, **19** (2003) 156-162.
- 19) H. Mochizuki, Y. Ugawa and Y. Terao: "Cortical hemoglobin-concentration changes under the coil induced by single-pulse TMS in humans: A simultaneous recording with near-infrared spectroscopy," *Exp. Brain Res.*, **169** (2006) 302-310.
- 20) Y. Hoshi, M. Shimada, C. Sato and Y. Iguchi: "Reevaluation of near-infrared light propagation in the adult human head: Implications for functional near-infrared spectroscopy," *J. Biomed. Opt.*, **10** (2005) 064032.
- 21) P. W. McCormick, M. Stewart, M. G. Goetting, M. Dujovny, G. Lewis and J. I. Ausman: "Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics," *Crit. Care Med.*, **19** (1991) 89-97.
- 22) J. Choi, M. Wolf, V. Toronov, U. Wolf, C. Polzonetti, D. Hueber, L. P. Safonova, R. Gupta, A. Michalos, W. Mantulin and E. Gratton: "Noninvasive determination of the optical properties of adult brain: Near-infrared spectroscopy approach," *J. Biomed. Opt.*, **9** (2004) 221-229.
- 23) M. S. Patterson, S. J. Madsen, J. D. Moulton and B. C. Wilson: "Diffusion equation representation of photon migration in tissue," *IEEE 1991 Microwave Symposium Digest* (1991) pp. 905-908.
- 24) S. Suzuki, S. Takasaki, T. Ozaki and Y. Kobayashi: "A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy," *Proc. SPIE*, **3597** (1999) 582-592.
- 25) H. 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.
- 26) A. H. Hielscher, H. Liu, B. Chance, F. K. Tittel and S. L. Jacques: "Time-resolved photon emission from layered turbid media," *Appl. Opt.*, **35** (1996) 719-728.
- 27) J. Steinbrink, H. Wabnitz, H. Obrig, A. Villringer and H. Rinneberg: "Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head," *Phys. Med. Biol.*, **46** (2001) 879-896.
- 28) M. Shimada, Y. Hoshi and Y. Yamada: "A simple algorithm for measurement of the absorption coefficients of a two-layered medium by spatially and time-resolved reflectance," *Appl. Opt.*, **44** (2005) 7554-7563.
- 29) C. Sato, M. Shimada, Y. Hoshi and Y. Yamada: "Extraction of depth-dependent signals from time-resolved reflectance in layered turbid media," *J. Biomed. Opt.*, **10** (2005) 064008.
- 30) R. Sitaram, H. Zhang, C. Guan, M. Thulasidas, Y. Hoshi, A. Ishikawa, K. Shimizu and N. Birbaumer: "Temporal classification of multi-channel near infrared spectroscopy signals of motor imagery for developing a brain-computer interface," *NeuroImage*, **34** (2007) 1416-1427.

(2007年7月17日受理)