

近赤外分光法による乳児の脳機能計測

多賀 巖太郎

Brain Imaging of Infants by NIRS

Gentaro TAGA

Recent development of multi-channel near infrared spectroscopy (NIRS) has opened the door to reveal the functional development of human infants. First, I will discuss physiological properties of hemodynamic response in relation to brain activation, spontaneous fluctuations and noises in NIRS signals in young infants. Then I will show important points of technical aspects of NIRS measurement with infants, such as the effect of source-detector distance, setting an experimental paradigm and data analysis. Finally some of recent scientific findings on functional development of the cortex in young infants are shown.

Key words: near infrared spectroscopy (NIRS), infant, brain imaging

Jöbsis¹⁾によって非侵襲で大脳皮質の脳血液動態（ヘモダイナミクス）が計測できることが報告されて以来、近赤外分光法（NIRS）は、脳機能計測手法として発展してきた。1993年に、成人の神経活動にともなうヘモダイナミクスの変化を捉えることで、脳の機能的な活動を計測できることが報告された²⁻⁵⁾。同様な計測は、その簡便性や安全性などから、乳児へも適用された⁶⁾。その後、NIRSを多チャンネル化し、機能的磁気共鳴画像（fMRI）のように、脳機能画像の手法として用いる技術が開発された⁷⁾。この手法は、それまで限られた情報しかなかった新生児や乳児の脳機能を調べるのに、とりわけ有効であることが示された^{8,9)}。ここでは、NIRSによる脳機能計測に関して乳児の計測に焦点をあて、その問題点と現状を整理する。

1. 乳児計測における NIRS 信号

1.1 乳児期のヘモダイナミクス応答

NIRSが発達期の脳の機能画像計測法として有効であるための前提は、神経活動にともなうヘモダイナミクス応答機構が乳児で発達していることである。NIRSで検出されるヘモグロビンの酸素化状態の変化の生理的な機構につい

ては多くの議論があるが、その基本的な機構はfMRIで仮定されているBOLD (blood oxygen level dependent)と同様なものだと考えられている。すなわち、局所的に神経細胞が活動すると、その近傍の酸素代謝量が増加するが、それを上回る割合でその部分への血流が増加し、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) を多く含んだ血液が供給される。結果として、脳活動の高まった場所で酸素化ヘモグロビン濃度が増加し、脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 濃度が減少する¹⁰⁾。生後2か月の乳児でも、視覚刺激聴覚刺激に対して、成人と質的に同様な応答があり、NIRSを用いた脳活動計測は乳児期初期から可能である^{8,11)}。図1は、3か月児の聴覚刺激に対する、ヘモダイナミクス応答を示している¹²⁾。ただ、乳児のdeoxy-Hbの変化については、必ずしも減少するわけではないことを示す報告がある⁶⁾。そうした現象は、fMRIを用いた研究において、麻酔下の乳児で視覚刺激応答にみられる負のBOLD反応とも関連づけられ、乳児期のヘモダイナミクス応答が成人と質的に異なる可能性について議論された¹³⁾。しかし、覚醒した乳児におけるNIRSを用いた研究では、視聴覚刺激に対して、それぞれの感覚野で明瞭なoxy-Hbの増加と

東京大学大学院教育学研究科 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1) E-mail: taga@p.u-tokyo.ac.jp
科学技術振興機構 CREST

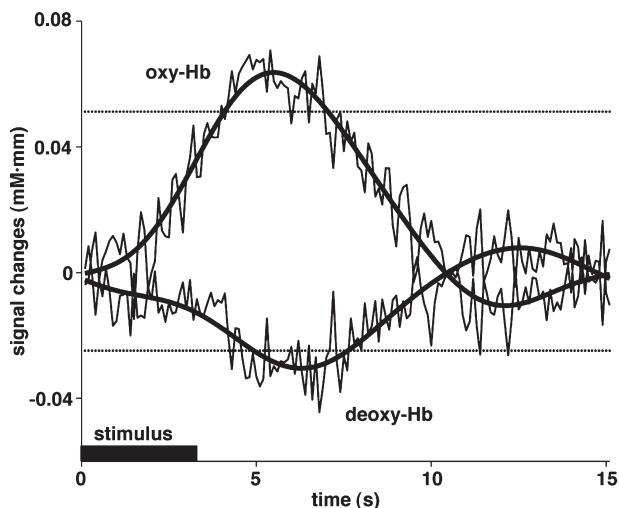


図1 乳児のヘモダイナミクス応答。睡眠中の3か月児 ($N=9$) に3秒間の音声刺激を10試行聞かせたときのoxy-Hbとdeoxy-Hbの平均応答。文献12より改変。

deoxy-Hbの減少が認められており、ヘモダイナミクス応答は成人と乳児とで質的な違いはない^{8,11)}。一般に、deoxy-Hbの変化はoxy-Hbの変化に比べて振幅が小さく、睡眠や麻酔などの状態がそれらの応答にも影響をもたらすので、計測結果の解釈には注意が必要である。

1.2 自発的ゆらぎ

NIRSで計測した信号には、神経活動に関連したヘモダイナミクス応答だけでなく、さまざまな生理信号が混在している。oxy-Hbやdeoxy-Hbの濃度の変化に直接関係するのは、計測領域の血液量、血流、酸素消費である。血液量や血流は血管径によって変動し、自律神経系による調節の影響を受けると考えられる。例えば、安静時の血流は、0.1 Hz程度の周期でゆらいであり、心臓血管系の調節機構の性質を反映していると考えられている。一方、局所血流や酸素消費の変化は、神経活動にともなって生じる。そうした変化は、刺激への応答として生じた神経活動にともなうヘモダイナミクス反応だけでなく、無刺激下における自発的な神経活動にも関連して生じると考えられている。静睡眠時の新生児の皮質上でNIRSを用いて、oxy-Hbとdeoxy-Hbの変動を計測すると、15秒程度の周期で自発的な変動がみられる¹⁴⁾。特に、後頭葉での多チャンネル計測は、このような自発的なゆらぎが、少なくとも後頭葉の広い領域で同期して生じていることを示しているが、自律神経系による全身性の調節にかかわるゆらぎと、皮質の自発的な神経活動によるものとを両方含んでいると考えられる。早産児において、NIRSで得られた信号変化が、同時計測して得られた脳波の間欠的なバースト活動と関連して変動していることも報告されている¹⁵⁾。

早産児において、麻酔下睡眠時にfMRIによる計測で得られたBOLD信号のゆらぎの解析から、同期して変動する大脳皮質の領域があることが報告されている¹⁶⁾。安静時のBOLD信号の解析は、脳の機能的なネットワークを明らかにする手法として注目されている。多チャンネルNIRSによる計測は、発達期の脳のネットワークの形成を調べるのに有効な手段となるであろう。このように、NIRSで計測した信号は、多くの情報量を含んだ複合的なものであり、その生理的なメカニズムには不明の点も多い。したがって、使い方を誤らないよう細心の注意が必要であるが、工夫して使えば非常に重要な知見をもたらす可能性がある。

1.3 体動

脳機能画像手法としてのNIRSの特徴は、他の手法に比べて身体的拘束の必要性が低いことである。とりわけ、乳児では、この点は計測を可能にするための必須条件であり、fMRIなどの手法で覚醒した乳児の計測を行うことは、常識的にはほとんど不可能であるといつてよい。ただし、例外的な報告もある¹⁷⁾。しかし、こうした特徴から、NIRSが体動にロバストな計測手法であると誤解されがちなのは憂慮すべきである。基本的には、成人でも乳児でも、計測中に頭部を動かしたり傾けたりした場合には、信号に大きな変化が生じる。乳児では多少の動きは不可避なので、頭部にフィットするプローブの開発が鍵を握っている。しかし、現時点では、覚醒した乳児の場合、乳児が刺激に強く興味を向け、体動の少ない状態のみで信頼性のある計測が可能である。睡眠中の計測でさえ、体動のある動睡眠中の計測は難しい。したがって、現状では、体動のあるデータは解析からはずすのが常套手段である。

2. 多チャンネルNIRSによる乳児計測の諸問題

2.1 光路長と送受信距離

現時点で開発されている多チャンネルNIRSでは、近赤外線を送信する光ファイバーと、頭部を透過して戻ってくる近赤外線を受信する光ファイバーとを格子状に並べて計測する。頭皮上から入射された近赤外線は、頭皮、頭蓋骨、脳脊髄液などの組織を透過して脳灰白質に達し、散乱を繰り返しながら、脳血液中のヘモグロビン等に吸収されるが、入射光の一部は再び組織を透過して頭皮上で受信される。ランベルト・ベール則によれば、送信光と受信光の減衰率は、光が透過した経路の長さ(光路長)と光を吸収する分子の濃度に比例する¹⁾。NIRSは、この法則を仮定して脳血液中のヘモグロビンの濃度変化を計測する。そこで問題になるのは、光路長である。これまで、成人の計測

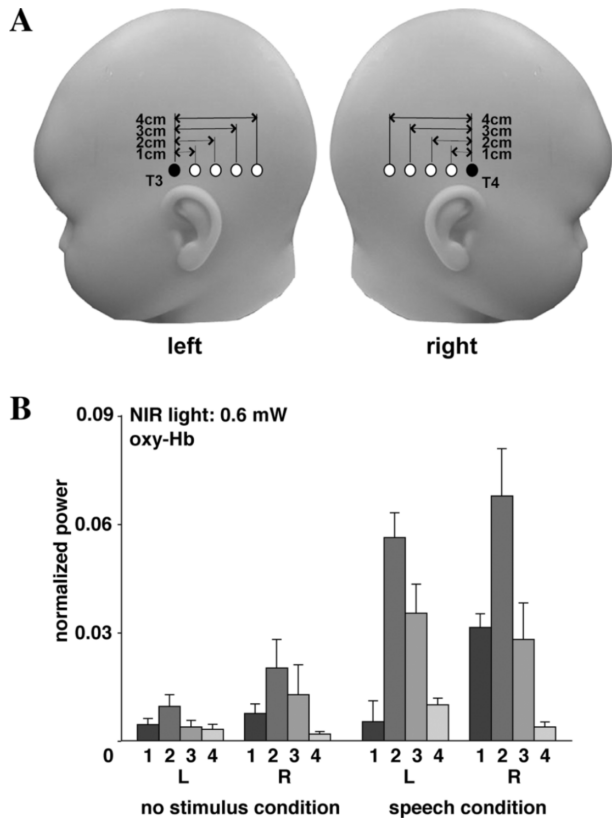


図2 乳児のNIRS計測における近赤外光の送受信距離の影響。(A) 光ファイバーの配置。(B) oxy-Hb信号において、ヘモダイナミクス応答周波数(1/15 Hz)の相対的パワー。音声のない条件と音声のある条件とで、左右半球それぞれ4組みの送受信距離(1, 2, 3, 4 cm)で計測した。文献12より改変。

の多くでは、送信部と受信部とが頭皮上で数センチメートルの距離をおいて配置されてきた(送受信距離)⁷⁾。頭部組織や脳灰白質では、光が激しく散乱し、送受信距離の5~6倍の距離を光が通ることが知られている¹⁰⁾。光路長は、パルス光を用いた別の手法で実測が原理的には可能であるが、多チャンネルNIRS計測の個々の送受信部について、実際に光が脳のどの場所を透過するかを知ることは困難である。そこで、送受信距離の選択が重要な問題になる。

成人では、送受信距離として3 cmがしばしば選択されてきた。例えば、成人の頭囲が約60 cm、3か月児の頭囲が約40 cmとすれば、成人での送受信距離3 cmは乳児では2 cmに対応する。もちろん、脳のヘモダイナミクスの反応が検出できる限り、送受信距離は短いほど、計測の空間分解能がよくなる。乳児における送受信距離の最適値を調べるために、静睡眠中の3か月児に聴覚刺激を与えたときの左右の側頭葉での応答を、ひとつの送信部から、1, 2, 3, 4 cm離れた場所に受信部を配置して計測し、それ

ぞれの条件でのヘモダイナミクス応答と信号対雑音比を比較した結果から、2 cmが最適であることが示されている¹²⁾(図2参照)。送受信距離を増やすと、それに比例して光路長が増えるので、光の減衰率が増加してヘモグロビンの変化の信号も増加する一方、検出部で検出される光の絶対強度が低下し信号対雑音比が低下する。したがって、それらの間の妥協点として最適な送受信距離が決まる。

成人と乳児とでは、脳組織の光学的性質も異なると考えられる。光伝播のシミュレーションによれば、成人の場合、光は脳灰白質のごく表面だけに分布しており、送受信距離を大きくしても、脳脊髄液等の影響で脳の白質などの深部には光はほとんど到達しない。一方、新生児においては灰白質や白質での散乱係数がずっと小さいため、2~3 cmの送受信距離でも、成人に比べれば脳のより深部まで光が到達すると考えられている¹⁸⁾。

2.2 レーザー強度

乳児の計測においては、レーザー強度も調節すべき重要なパラメーターである。理論的には、レーザー強度はヘモグロビンの濃度変化の絶対値に対して影響しないが、信号対雑音比には影響を与える。そして、最適なレーザー強度は、乳児の月齢や送受信距離に依存すると考えられる。3か月児の計測で、送受信距離が2 cmの場合、2波長のレーザーそれぞれ0.3 mW(合計0.6 mW)の場合と0.6 mW(合計1.2 mW)の場合とで比較したところ、合計0.6 mWのほうがよいことが示されている¹²⁾。このレーザー強度は、成人で通常使用されている値2~4 mWに比べてかなり小さい。この範囲の強度で安全性には質的な違いはないが、新生児や乳児の計測では、送受信距離やレーザー強度の調整が必要である。

2.3 光ファイバースローブと計測位置の同定

乳児での安定した計測の鍵は、いかにして送受信部の光ファイバーを頭部に配置し、装着させるかということである。そのために、さまざまな光ファイバースローブとそのホルダーが開発されている。ただし、多チャンネル化すればするほど、重量や柔軟性などの問題が生じるので、さらなる改良が必要である。また、送受信部の光ファイバーを頭部に格子状に配置したとき、それらが実際には大脳皮質のどの場所を計測したのかを一定の精度で決める必要がある。脳波電極の頭部への装着は、10/20法で決められているが、脳波電極を基準にして、光ファイバースローブを装着する方法が簡便である。成人では、脳波電極の位置が脳表のどの部分に対応するかが調べられており¹⁹⁾、現時点では乳児計測でもこれを参考にして位置の推測をしているが、乳児についてのデータが今後不可欠である。

3. 乳児研究における刺激の設定とデータ処理

3.1 刺激の設定

覚醒した乳児の脳機能計測を成功させるには、刺激に工夫が必要である。まず、刺激が乳児の注意を強く引き、体動のないことが不可欠である。これまで、成人の脳機能計測でよく行われてきたような、30秒間の刺激と30秒間の無刺激（ベースライン）とを繰り返すようなブロックデザインは有効ではない。刺激の時間はできる限り短くしないと乳児は急速に馴化してしまう。また、乳児は無刺激状態でじっとしていることはできないので、ベースラインの間でも、乳児の注意が持続して向けられるような工夫が必要である。数秒間の刺激に対して10秒程度のベースライン期間を設け、ヘモダイナミクス応答を検出するのが、現実的で信頼性の高い方法である。何種類の刺激をどれだけの回数テストできるかは、刺激の種類や乳児の月齢に応じて異なると考えられる。2種類の刺激を非同期に呈示する多重パラダイムも有効である¹¹⁾。

3.2 データ処理

多チャンネルでoxy-Hb, deoxy-Hbの時系列が得られたら、乳児が刺激に注意を向けていない試行、体動がある試行を棄却する。また、レーザー光のゆらぎや、光ファイバーと頭部の接触状態の変化など、脳活動の変化とは関係のない変化によって、時系列のベースラインのドリフトが容易に生じうるので、試行ごとにベースラインの補正を行う。そこで、チャンネルごとに試行平均をとることで、個人の各チャンネルでのヘモダイナミクス応答が得られる。さらに、各チャンネルで集団平均をとることで、乳児に共通のヘモダイナミクス応答が得られる。最後に、乳児間で応答が一貫しているかどうかについての有意性を統計手法で検定する。応答を一般線形モデルにフィッティングするような手法も試みられている²⁰⁾。しかし、簡便な方法は、刺激後応答がピークになる時間窓、あるいは、ベースラインからの偏差が最も大きくなる時間窓を決め、個人ごとにその時間窓でのヘモダイナミクス応答の平均値を求めて、それらをチャンネルごとに検定するものである。ただし、各チャンネルでの計測の独立性を仮定すると、統計上の多重比較問題が生じる。最も保守的なのはボンフェローニによる補正であるが、最近では、false discovery rate (FDR) を用いた補正が行われている^{11,21)}。図3は、こうした一連の処理を通して得られたデータの一例として、覚醒した2~4か月児の音声刺激に対する両側頭葉の応答と有意性を示している¹¹⁾。

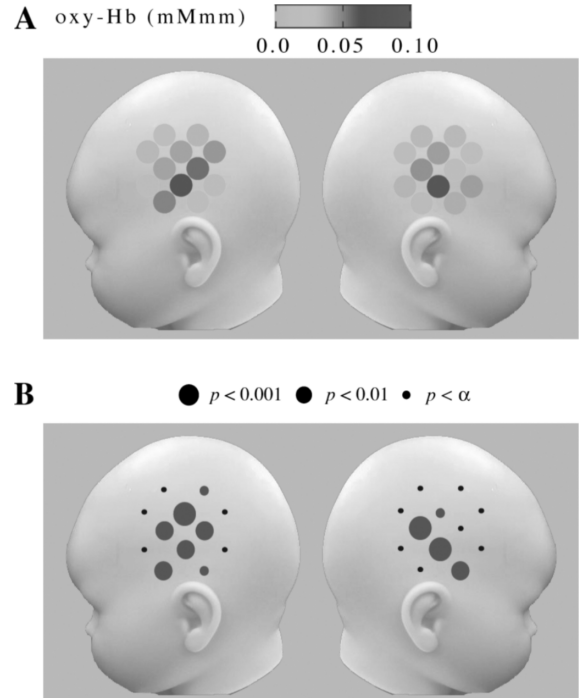


図3 覚醒した2~4か月児が音声刺激を聞いているときの脳機能マッピング。左右側頭葉の計24チャンネルによるNIRS計測の結果。(A) oxy-Hbのピーク値の平均値のマッピング。(B) oxy-Hbの変動に関する統計マップ。文献11より改変。

4. NIRSの乳児の発達脳科学研究への応用

ヒトの乳児の視覚、聴覚、触覚などにかかわる知覚や、外界の認知、言語発達、記憶と学習等については、これまでほとんど行動レベルの研究に限られていたが、多チャンネルNIRSを用いた脳機能計測手法の進歩により、脳内機構を含めて調べることが可能になりつつある。そこで、最も重要な課題のひとつは、大脳皮質の階層的かつ並列的な機能が、どのようにして現れ、生後発達でどのように変化していくかを明らかにすることである。新生児の多チャンネルNIRSによる研究の報告はまだ少数であるが^{9,22,23)}、生後2~3か月以降の乳児については、大脳皮質の機能的活動を示すさまざまな知見が得られつつある。視覚野や聴覚野のような一次感覚野については、少なくとも生後2か月ごろまでに、それぞれの感覚に応じた局所的な活動が生じる^{8,11)}。3か月児では、物の知覚にかかわる後頭葉の高次視覚領域が機能的な活動を示すことがわかっている²⁴⁾。また、側頭頭頂部の一部が、音声のプロソディー処理に特異的にかかわっていることも明らかになっている²⁵⁾。繰り返し刺激への馴化や新奇な刺激への脱馴化に対応する前頭前野の活動が3か月児でみられることもわかっている²⁶⁾。さらに、生後10か月ごろまでに、音声のプロソディー処理にかかわる領域の活動パターンが発達に応じて変化するこ

とも明らかになっている²⁷⁾。こうした乳児の初期発達に関連した大脳皮質の機能発達が、多チャンネル NIRS を用いて明らかにされつつある。

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. 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) 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.
- 5) A. Villringer, J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer 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.
- 6) J. H. Meek, M. Noone, C. E. Elwell and J. S. Wyatt: "Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants," *Pediatr. Res.*, **43** (1998) 840-843.
- 7) 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.
- 8) G. Taga, K. Asakawa, A. Maki, Y. Konishi and H. Koizumi: "Brain imaging in awake infants by near infrared optical topography," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** (2003) 10722-10727.
- 9) M. Peña, A. Maki, D. Kovacic, G. Dehaene-Lambertz, H. Koizumi, F. Bouquet and J. Mehler: "Sounds and silence: An optical topography study of language recognition at birth," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** (2003) 11702-11705.
- 10) H. Obrig and A. Villringer: "Beyond the visible—Imaging the human brain with light," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23** (2003) 1-18.
- 11) G. Taga and K. Asakawa: "Selectivity and localization of cortical response to auditory and visual stimulation in awake infants aged 2 to 4 months," *NeuroImage*, **36** (2007) 1246-1252.
- 12) G. Taga, F. Homae and H. Watanabe: "Effects of source-detector distance of near infrared spectroscopy on the measurement of the cortical hemodynamic response in infants," *NeuroImage*, **38** (2007) 452-460.
- 13) H. Yamada, N. Sadato, Y. Konishi, K. Kimura, M. Tanaka, Y. Yonekura and Y. Ishii: "A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI," *NeuroReport*, **8** (1997) 3775-3778.
- 14) G. Taga, Y. Konishi, A. Maki, T. Tachibana, M. Fujiwara and H. Koizumi: "Spontaneous oscillation of oxy- and deoxy-hemoglobin changes with a phase difference throughout the occipital cortex of newborn infants observed using non-invasive optical topography," *Neurosci. Lett.*, **282** (2000) 101-104.
- 15) N. Roche-Labarbe, F. Wallois, E. Ponchel, G. Kongolo and R. Grebe: "Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants," *NeuroImage*, **36** (2007) 718-727.
- 16) P. Fransson, B. Skiöld, S. Horsch, A. Nordell, M. Blennow, H. Lagercrantz and U. Åden: "Resting-state networks in the infant brain," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** (2007) 15531-15536.
- 17) G. Dehaene-Lambertz, S. Dehaene and L. Hertz-Pannier: "Functional neuroimaging of speech perception in infants," *Science*, **298** (2002) 2012-2015.
- 18) Y. Fukui, Y. Ajichi and E. Okada: "Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models," *Appl. Opt.*, **42** (2003) 2881-2887.
- 19) M. Okamoto, H. Dan, K. Sakamoto, K. Takeo, K. Shimizu, S. Kohno, I. Oda, S. Isobe, T. Suzuki, K. Kohyama and I. Dan: "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping," *NeuroImage*, **21** (2004) 99-111.
- 20) M. L. Schroeter, K. M. Bücheler, K. Müller, K. Uludag, H. Obrig, G. Lohmann, M. Tittgemeyer, A. Villringer and D. Y. von Cramon: "Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging," *NeuroImage*, **21** (2004) 283-290.
- 21) A. K. Singh and I. Dan: "Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS," *NeuroImage*, **33** (2006) 542-549.
- 22) G. Taga, K. Asakawa, K. Hirasawa and Y. Konishi: "Hemodynamic responses to visual stimulation in occipital and frontal cortex of newborn infants: A near infrared optical topography study," *Early Hum. Dev.*, **75S** (2003) 203-210.
- 23) K. Isobe, T. Kusaka, K. Nagano, K. Okubo, S. Yasuda, M. Kondo, S. Itoh and S. Onishi: "Functional imaging of the brain in sedated newborn infants using near infrared topography during passive knee movement," *Neurosci. Lett.*, **299** (2001) 221-224.
- 24) H. Watanabe, G. Taga, F. Homae and T. Nakano: "Functional imaging of the occipital and prefrontal cortex of 3-month-olds during visual perception," *Proceedings of International Conference on Infant Studies*, Kyoto (2006).
- 25) F. Homae, H. Watanabe, T. Nakano, K. Asakawa and G. Taga: "The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody," *Neurosci. Res.*, **54** (2006) 276-280.
- 26) T. Nakano, H. Watanabe, F. Homae, K. Asakawa and G. Taga: "Brain imaging of habituation and dishabituation in young infants," *Proceedings of International Conference on Infant Studies*, Kyoto (2006).
- 27) F. Homae, H. Watanabe, T. Nakano and G. Taga: "Speech perception in the developing brain," *Neurosci. Res.*, **59** (2007) 29-39.

(2007年10月9日受理)