

# 近赤外分光法による脳機能計測の基礎，歴史と最近の動向

山田 幸生

## Fundamentals, History and Present Status of Measuring Brain Functions by Near-Infrared Spectroscopy

Yukio YAMADA

Fundamentals, history and present status of measuring brain functions by near-infrared spectroscopy (NIRS) are described. Essentially, measurement of brain functions by NIRS is based on the measurement of tissue absorption coefficients which are closely related to the blood statuses in the tissues. The measuring methods are classified into two groups by whether they depend on the Beer's law or not. The methods dependent on the Beer's law need the knowledge of the effective pathlengths for quantification of blood statuses, while the methods independent of the Beer's law may provide quantitative information of blood statuses. The merits and demerits of the measuring methods of both groups are discussed, and their histories of research and development are reviewed. The present status of the measurement of brain function by NIRS is also reviewed, and finally the future prospects are discussed.

**Key words:** near-infrared spectroscopy, absorption coefficient, brain function, optical mapping, diffuse optical tomography

近赤外分光法による脳内血液状態計測の報告は、1977年の Jöbsis<sup>1)</sup> による論文が最初であり、その後、この技術は 1990 年代に入り、脳機能計測の研究に大きく発展している。本年は Jöbsis の発表後ちょうど 30 年が経過して、その功績を讃えて、生体光学の国際誌である Journal of Biomedical Optics の特集号が 2007 年 12 月に発刊される予定となっている。以下では、近赤外分光法による脳機能計測の基礎と歴史および最近の動向と将来を記述するが、筆者の浅学菲才により網羅できていないこともあることをお許し願いたい。

### 1. 近赤外分光法による脳機能計測の基礎

近赤外光による脳機能計測は、基本的には脳内血液状態の計測に基づいている。可視光および近赤外光を吸収するおもな生体物質は、水およびヘモグロビンであり、それらの吸収スペクトルは図 1 に示すように<sup>2)</sup> 波長がおよそ 700～

1200 nm において小さく、吸収されにくいために「生物学的な窓」とよばれている。この波長範囲の光であれば、生体内を散乱されながらも数十 cm 進んだ光を検出することができる。特に、血液中のヘモグロビンは図 2 に示されるように<sup>3)</sup>、酸素化 (オキシ) ヘモグロビン (HbO<sub>2</sub>, oxy-Hb) と脱酸素化 (デオキシ) ヘモグロビン (Hb, deoxy-Hb) では吸収の強さが異なるため、2 波長においてヘモグロビン溶液の吸光度を測定すれば、ヘモグロビン濃度などの血液状態を求めることができる。その手法は、拡張ベール則に基づく手法 (酸素モニターと光マッピング) と基づかない手法 (拡散光トモグラフィ) に大きく分けられる。

#### 1.1 拡張ベール則に基づく手法

散乱のない媒体を透過する光 (連続光: CW 光) が吸収を受けて減衰する場合 (図 3 (a)) には、その減衰はベール則により、吸光度  $A$  で式 (1) のように表される。

$$A = \mu_a l = -\ln(I_t/I_0) \quad (1)$$

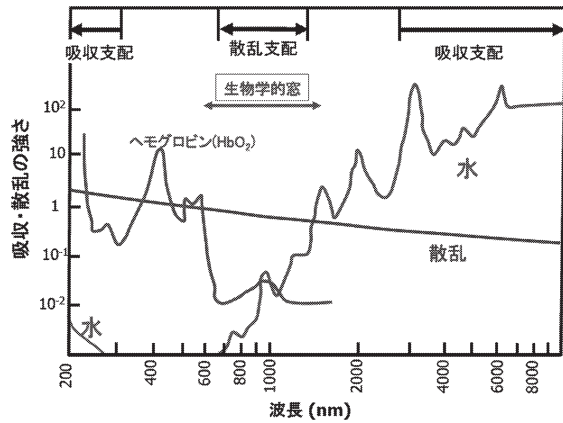


図1 光を吸収するおもな生体物質である水およびヘモグロビン (HbO<sub>2</sub>) の吸収スペクトルと生体組織の散乱スペクトル。波長がおよそ700~1500 nmの近赤外光は生物学的窓とよばれ、生体透過性が高い。

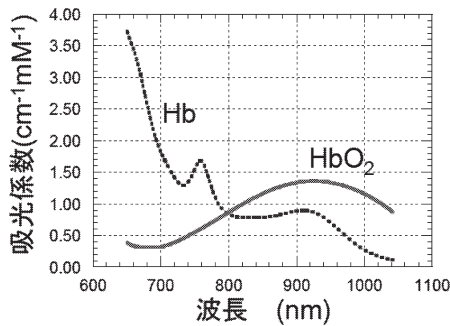


図2 酸素化ヘモグロビン (HbO<sub>2</sub>, oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (Hb, deoxy-Hb) の吸収スペクトル。

ここで  $\mu_a$  [mm<sup>-1</sup>] は吸収係数、 $l$  [mm] は媒体の厚さ、 $I_0$ ,  $I_t$  [W/m<sup>2</sup>] は入射光および透過光の強度である。吸収係数  $\mu_a$  は、吸収体のモル吸光係数  $\epsilon$  [mm<sup>-1</sup> mM<sup>-1</sup>] (図2では [cm<sup>-1</sup> mM<sup>-1</sup>]) とモル濃度  $C$  [mM] の積で  $\mu_a = \epsilon C$  と表される。

ベール則は基本的に媒体の厚さと光路長が等しくなる散乱のない透明媒体に対して成立する法則であるが、図3 (b) のような散乱体に対しては、式(2)のような拡張ベール則を適用することができる。

$$A = \mu_a L + B = -\ln(I_t/I_0) \quad (\text{散乱透過光})$$

$$A = \mu_a L + B = -\ln(I_r/I_0) \quad (\text{散乱反射光}) \quad (2)$$

ここで  $L$  [mm] は平均光路長、つまり光の入射点から検出点までの光路の平均長さであり、図3 (b) で模式的に描かれた散乱透過光あるいは散乱反射光の入射点から検出点までの多くの伝播経路の平均長さである。 $B$  は散乱により検出器で検出されなかった光の損失を表している。散乱反射光の場合にはその伝播経路の確率分布は「バナナ形」

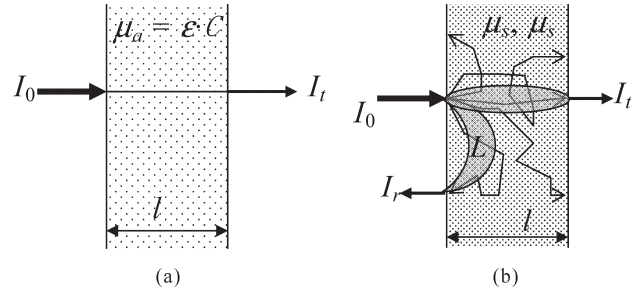


図3 (a) 吸収による光の減衰、および (b) 散乱による光の減衰。

とよばれる。検出点は、入射点に対し媒体の反対側(散乱透過光)の場合 ( $I_t$ ) も同じ側(散乱反射光)の場合 ( $I_r$ ) もある。平均光路長  $L$  は入射点と検出点の距離よりもずっと長く、散乱体の吸収および散乱の強さ(吸収係数  $\mu_a$  [mm<sup>-1</sup>] と散乱係数  $\mu_s$  [mm<sup>-1</sup>])、媒体の厚さ、入射・検出間距離に依存する。生体組織に近赤外光を入射すると、平均光路長  $L$  は、入射・検出間距離が約30 mmの場合にはその5~10倍と考えられている。平均光路長  $L$  は、ピコ秒時間分解計測法を用いてヒトの頭部<sup>4)</sup> で実際に測定されている。散乱による損失  $B$  も、平均光路長  $L$  と同様に散乱体の吸収および散乱の強さ、媒体の厚さ、入射・検出間距離に依存する。

近赤外分光法により、図2のスペクトルを用いて計測できる生理学的な物理量は酸素化ヘモグロビン濃度 [HbO<sub>2</sub>]、脱酸素化ヘモグロビン濃度 [Hb]、総ヘモグロビン量 [t-Hb]、および、ヘモグロビンの酸素飽和度  $S_{O_2}$  で表される血液状態である。2波長  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  において吸収係数  $\mu_a(\lambda_1)$ ,  $\mu_a(\lambda_2)$  を測定することができれば、 $\mu_a(\lambda_1)$ ,  $\mu_a(\lambda_2)$  は式(3)の2式で表されるため、[Hb], [HbO<sub>2</sub>], [t-Hb] および  $S_{O_2}$  は式(4a), (4b), (5), (6)により求めることができる。

$$\mu_a(\lambda_1) = \epsilon_{HbO_2}(\lambda_1) [HbO_2] + \epsilon_{Hb}(\lambda_1) [Hb]$$

$$\mu_a(\lambda_2) = \epsilon_{HbO_2}(\lambda_2) [HbO_2] + \epsilon_{Hb}(\lambda_2) [Hb] \quad (3)$$

$$[Hb] = \frac{\epsilon_{HbO_2}(\lambda_2) \mu_a(\lambda_1) - \epsilon_{HbO_2}(\lambda_1) \mu_a(\lambda_2)}{\epsilon_{Hb}(\lambda_1) \epsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2) \epsilon_{HbO_2}(\lambda_1)} \quad (4a)$$

$$[HbO_2] = \frac{\epsilon_{Hb}(\lambda_1) \mu_a(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2) \mu_a(\lambda_1)}{\epsilon_{Hb}(\lambda_1) \epsilon_{HbO_2}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2) \epsilon_{HbO_2}(\lambda_1)} \quad (4b)$$

$$[t-Hb] = [HbO_2] + [Hb] \quad (5)$$

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[t-Hb]} = \frac{[HbO_2]}{[HbO_2] + [Hb]} \quad (6)$$

なお、水による吸収は、ヘモグロビンによる吸収に比べずっと小さいため無視している。

さて、入射光強度  $I_0$  と検出光強度  $I_t$  の比を精度よく計

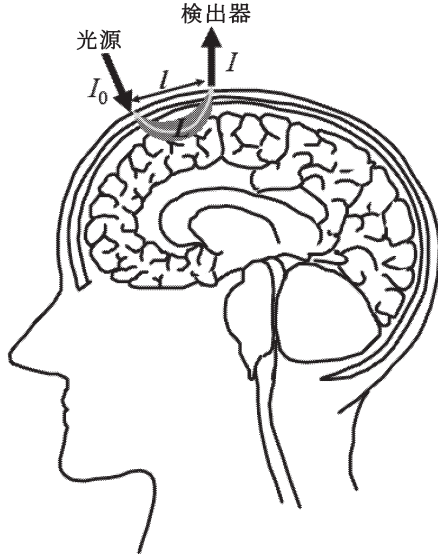


図4 酸素モニターや光マッピングにおける光の伝播経路の模式図。

測することは、光学系における各種損失のため容易ではなく、したがって、静的な血液状態を式(4)~(6)によって測定することはほとんど行われず。しかし、ある状態から他の状態に変化したときの検出光強度の変化量は比較的精度よく計測できるため、血液状態の変化は測定しやすい。散乱のない透明な媒体であれば、式(2)において媒体厚さ  $l$  は既知であるため、血液がある状態から他の状態に変化したときの2波長  $\lambda_1, \lambda_2$  における吸光度の変化  $\Delta A(\lambda_1)$  と  $\Delta A(\lambda_2)$  を用いて、 $\Delta[\text{Hb}]$ ,  $\Delta[\text{HbO}_2]$ ,  $\Delta[\text{t-Hb}]$  は式(4), (5)で  $\Delta\mu_a$  の代わりに  $\Delta A/l$  を代入した式(7a), (7b), (8)となる。

$$\Delta[\text{Hb}] = \frac{\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1) - \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2)}{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \frac{1}{l} \quad (7a)$$

$$\Delta[\text{HbO}_2] = \frac{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1)}{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \frac{1}{l} \quad (7b)$$

$$\Delta[\text{t-Hb}] = \Delta[\text{HbO}_2] + \Delta[\text{Hb}] \quad (8)$$

ただし、 $\Delta S_{\text{O}_2}$  は変化前の  $[\text{t-Hb}]$  と  $S_{\text{O}_2}$  の値がわかっており、 $\Delta[\text{t-Hb}] \ll [\text{t-Hb}]$  であれば(通常、脳活動による組織中血液量の増加はたかだか数パーセントと考えられる)次式から得られる。

$$\Delta S_{\text{O}_2} = \frac{\Delta[\text{HbO}_2] - S_{\text{O}_2}\Delta[\text{t-Hb}]}{[\text{t-Hb}]} \quad (9)$$

生体組織のように光を散乱する媒体では、拡張ベール則を適用し、媒体厚さ  $l$  の代わりに平均光路長  $L$  を用いて式(7a), (7b), (8)と同様な式を導くことができる。し

かし、平均光路長  $L$  は通常知ることができないため、これらの式の両辺に  $L$  を掛けて、式(10a), (10b), (11)を測定結果として得ることができる。

$$L \cdot \Delta[\text{Hb}] = \frac{\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1) - \epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2)}{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (10a)$$

$$L \cdot \Delta[\text{HbO}_2] = \frac{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\Delta A(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\Delta A(\lambda_1)}{\epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_1)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_2) - \epsilon_{\text{Hb}}(\lambda_2)\epsilon_{\text{HbO}_2}(\lambda_1)} \quad (10b)$$

$$L \cdot \Delta[\text{t-Hb}] = L \cdot \Delta[\text{HbO}_2] + L \cdot \Delta[\text{Hb}] \quad (11)$$

つまり、生体表面に光を照射して脳などの内部で散乱・吸収を受けた後に再び表面に現れた光の変化量を2波長で測定して得られる血液の状態に関する量は、酸素化ヘモグロビンや脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化量 ( $\Delta[\text{HbO}_2]$  と  $\Delta[\text{Hb}]$ ) に平均光路長  $L$  を掛けた値としてしか得ることができない。したがって、図4に模式的に示されるようなヒト頭部内の光伝播経路を利用する酸素モニターや光マッピングで得られる画像の数値はこの積を示している。 $L$  を知ることは困難であるため、濃度変化量の絶対値を得ることはできないが、 $L$  が一定と仮定すれば、濃度変化量の相対的な変動を知ることができる。

酸素モニターでは、光源と検出器が1対のみであり、得られるデータは、その光源と検出器の間にある脳活動を反映していると解釈することができる。光マッピングは、多数の酸素モニターが一定の間隔で二次元的に配置されたものと考えることができる。ある光源と検出器の対で測定される  $\Delta A$  のデータを光源点と検出点の中間(データ点)に与え、多数の光源・検出の組み合わせにより得られる複数のデータ点における  $\Delta A$  のデータを二次元的に内挿して画像を得る。画像を得るアルゴリズムはきわめて簡便である。測定された  $\Delta A$  が、脳表面における血液状態の変動に起因すると考えられるため、脳活動が画像として表示されていると解釈される。

ヒト頭部は、皮膚、頭蓋骨、脳脊髄液層、灰白質、白質などの層構造をしており、各層の厚さも個人により異なり、同一個人でも部位によって異なる。つまり、 $L$  は頭部の同一部位であっても個人間で異なり、また同一個人でも部位によって異なる。したがって、個人間の比較や、同一個人でも異なる部位における光マッピング画像の定量的な比較は適当でないことは明らかである。逆に、酸素モニター(プローブ数が少ない場合)や光マッピングにおいて、頭部表面に取り付けられたプローブの位置が計測時間中は固定されており、一定の解剖学的構造に対して計測が行われていれば、平均光路長  $L$  がほぼ一定であると考えて、

その部位の脳内における血液状態の変化,  $\Delta[\text{HbO}_2]$ ,  $\Delta[\text{Hb}]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$ , が相対値として得られ, 脳機能が画像化されたと考えることができる. 近年, このような考えのもとで光マッピング法が実用化され, fMRI (functional magnetic resonance) や PET (positron emission tomography) のような大型の装置を用いずに, より簡便かつ安全に, また被験者をより低い拘束のもとで脳活動をリアルタイムで画像化することができるようになり, 脳機能の研究に新しい知見をもたらしている.

さて, 式 (10a), (10b), (11) の導出においては, 生体組織内の平均光路長  $L$  は波長に依存せず, また血液状態の変化の前後でも変動しないと仮定している. しかし, 厳密には  $L$  は, 媒体の散乱係数と吸収係数に依存するため, それらの光学特性値の波長依存性や血液状態による変化により変動する. したがって, 酸素モニターや光マッピングにおいて, 頭部表面に取り付けられたプローブの位置が計測時間中は固定されており, 一定の解剖学的構造に対して計測が行われていれば, 平均光路長  $L$  が一定であるとの考えは厳密には正しくない.

また, 平均光路長  $L$  は後述する時間分解計測法を用いれば測定することができる. しかし, 図 4 の模式図からもわかるように, 得られる値は光源点と検出点の間の頭皮, 頭蓋骨, 脳脊髄液層, 灰白質, 白質を含む全平均光路長である. 脳活動を知るためには脳以外の層を通る光路長は除く必要があるが, これは非常に難しいため, 時間分解計測法を用いても脳内の平均光路長  $L$  を測定することは実用的には不可能といつてよい.

いずれにしても, 連続光を用いる酸素モニターや光マッピングにおいては, 血液状態などの変化を拡張ベール則に基づいて求めようとしており, そこで必要とされる平均光路長  $L$  の情報があいまいであることが定量性に欠けることの根源である.

## 1.2 拡張ベール則に基づかない手法

拡張ベール則に基づかない手法とは, いわゆる拡散光トモグラフィ (diffuse optical tomography: DOT) の手法である. 拡散光トモグラフィは, 光学特性値の生体内分布を断層画像として表す技術である. 近赤外光は生体組織により強く散乱され, 弱く吸収されるため, 生体内伝播は拡散現象で近似される. ピコ秒パルス光などを光源とする場合に, その生体内光伝播を表す数学モデルは式 (12) の微分方程式で表される<sup>5)</sup>.

$$\frac{1}{c} \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = \nabla \cdot (D(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r}, t)) - \mu_a(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}, t) + Q(\mathbf{r}, t) \quad (12)$$

ここで,  $\phi(\mathbf{r}, t)$  は生体内部の位置  $\mathbf{r}$ , 時刻  $t$  における光強度 (積分強度),  $c$  は光速,  $D(\mathbf{r}) = 1/3 \mu_s'(\mathbf{r})$  は拡散係数,  $\mu_s'(\mathbf{r})$  は換算散乱係数,  $\mu_a(\mathbf{r})$  は吸収係数,  $Q(\mathbf{r}, t)$  は生体内部の光源である. 光源が連続光の場合は式 (12) の左辺はゼロとなる. 拡散光トモグラフィは, 光マッピングと同様な測定データから式 (12) 中の換算散乱係数と吸収係数の分布 ( $\mu_s'(\mathbf{r})$  と  $\mu_a(\mathbf{r})$ ) を求める技術である. 吸収係数分布が求められれば, 平均光路長  $L$  を必要とせずに式 (4)~(6) により, 血液状態の断層画像を得ることができる. 通常,  $\mu_s'(\mathbf{r})$  と  $\mu_a(\mathbf{r})$  を求める問題は多くの未知数を含むため, 連続光測定で得られる限られた数の測定データからは質の低い画像しか得られず, 脳機能計測には不十分である. 測定データの数を増やすためには, ピコ秒時間分解計測法が用いられる. 式 (12) を  $\phi(\mathbf{r}, t)$  について適当な境界条件のもとで解いた結果から, 検出光強度の計算値  $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t)$  は検出点  $\mathbf{r}_b$  における時刻  $t$  での  $\phi(\mathbf{r}, t)$  の流束を用いて  $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t) = -D(\mathbf{r}_b) \partial \phi(\mathbf{r}_b, t) / \partial n$  ( $n$  は検出点で表面に垂直な方向) により求められる. この計算値  $\Phi_c(\mathbf{r}_b, t)$  が測定値  $\Phi_m(\mathbf{r}_b, t)$  に等しくなるように, 図 5 に示すような逆問題解法により  $\mu_s'(\mathbf{r})$  と  $\mu_a(\mathbf{r})$  を決める. したがって, 拡散光トモグラフィは, 光マッピングに比べ, 画像を得るアルゴリズムは格段に複雑であり, 高度な数学的処理<sup>6,7)</sup> を必要とする.

高度な測定系と数学的処理を必要とするにもかかわらず, 拡散光トモグラフィは前述したように拡張ベール則によらないため, 平均光路長に依存せずに血液状態の画像化が可能のため, 光を用いた究極の生体の画像化手法と考えられ, 地道ではあるが着実に研究開発が進展している.

## 2. 近赤外光による脳機能計測の歴史と現状

近赤外光による脳の血液状態の計測は前述したように, 1977 年の Jöbsis<sup>1)</sup> による論文が最初の報告であるが, 研究が盛んになったのは 1980 年代後半からであり, 当時は光源と検出器が 1 対のプローブ, いわゆる酸素モニターが用いられた. その後, 1990 年代中ごろから複数対の光源と検出器を頭部に装着して画像化を行う技術, 光マッピング (光トモグラフィ) が開発・実用化され, さらに拡散光トモグラフィに発展して現在に至っている. 以下に, この 3 つの手法についてこれまでの経緯を簡潔に述べたい.

### 2.1 酸素モニターによる脳機能計測

酸素モニターによる脳内血液状態のモニタリングは, 当初, おもに各種疾患をもつ患者の脳内血液状態, つまり脳組織の正常・異常状態診断のためのモニタリングに使用さ

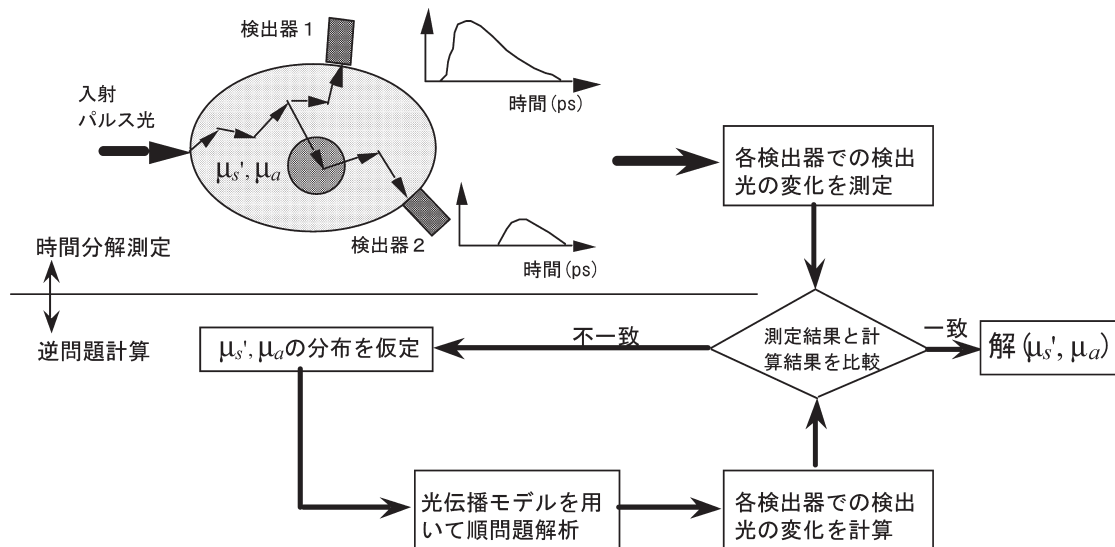


図5 逆問題解析手法に基づく拡散光トモグラフィー (DOT) のプロセス。

れた。例えば Jöbsis らのグループ<sup>8)</sup>による集中治療室での未熟児の頭部における酸素化状態のモニタリング、ロンドン大学の Delpy らのグループ<sup>9)</sup>による4波長のシステムを用いた新生児の脳内血液状態のモニタリング、イタリアの Ferrari らのグループ<sup>10)</sup>の2波長検出で検出信号の時間微分を用いる手法による健康人の過換気状態における脳内血液状態変化のモニタリング、旭川医科大学の田村正秀教授らのグループ<sup>11)</sup>による人工心肺使用下での心臓手術時における脳の酸素状態モニタリングなどが挙げられる。このころには、ヘモグロビンの酸素化および脱酸素化だけでなく、4波長以上を用いることにより、細胞内ミトコンドリア中に存在する酸素担体であるチトクロームの酸化・還元状態が近赤外光により測定が可能かどうかについて、多くの研究と議論がなされた。チトクロームの酸化・還元状態は、ヘモグロビンの酸素化・脱酸素化状態に比べ、細胞自体が障害を受けたかどうかの直接的な指標となるため、よりの確な診断が可能となると考えられる。これに関しては多くの論争が行われ、近年では否定的な見解が多いが、未解決の問題である。

その後、1990年代に入り、近赤外光を用いた酸素モニターは脳組織診断のためのモニタリングから、高次脳機能の研究に用いられはじめた。最も初期の研究のひとつとして、北海道大学の田村守教授らのグループの研究<sup>12)</sup>が挙げられる。彼らは、1個の酸素モニターを成人被験者の前額部に装着し、同時に脳波計、パルスオキシメーターなどを用いて各種の生理学的計測を行いながら、安静状態の被験者にいくつかの思考を行わせた。その結果、思考に対応して酸素モニターの信号が変化し、ヒトの高次脳機能を近

赤外光酸素モニターによって調べることができることを示した。このような研究は、この分野における研究者から、同時期に続々と報告<sup>13,14)</sup>された。また、視覚や聴覚の刺激により、脳の視覚野や聴覚野が活性化されることを酸素モニターにより知ることができるということも少なからず報告されている。近年では、身体の動きによる意思表示が困難になった ALS (筋萎縮性側索硬化症) 患者の意志伝達や BMI (brain machine interface) 用のツールなどにも利用されている。

しかし、1個のプロープのみの計測では、そのプロープが装着された部分の脳活動しか知ることができないため、複数個のプロープを頭部の異なる位置に装着して、左脳と右脳の反応の違いや特定の刺激に対する脳の局所的な反応<sup>15)</sup>などが調べられた。

その後、さらにプロープの数を増加させ、複数個のプロープを用いる手法は、いわゆる光マッピングとして、脳機能計測の光を用いた画像化に発展した。

## 2.2 光マッピングによる脳機能計測

光マッピングの最初の報告は、Maki らの報告<sup>16)</sup>である。彼らの研究では、複数個のプロープによって得られるデータ点の数が10個と少なかったが、運動野における血液状態の変化を二次元の画像として表した。画像化することにより、相対的とはいえ、脳活動をよりわかりやすく表したことは大きな進歩であり、彼らはこの技術を光トモグラフィーと名づけ、広く用いられるようになった。この手法は、脳機能を簡便に、ほぼリアルタイムで、また、被験者を比較的自由的な姿勢で計測できることから、その後、世界中の研究者により採用されるとともに、実用化され臨床的

にも用いられることとなった。

Quaresima ら<sup>17)</sup> は、12 データ点のプロープを用いて、言語にかかわるプロカ野における血液の酸素状態が異なる言語の翻訳などのタスクにより明瞭に変動することを示している。

Boas ら<sup>18)</sup> は、ベール則に基づく平均光路長  $L$  が各種のパラメーターにどのように依存するかを解析的に研究し、脳活動の光マッピング画像の精度について議論している。また、Franceschini と Boas<sup>19)</sup> は、神経活動の初期に局所の脳内血液量がわずかに減少し、その後、急速に増加するのではないかという現象 (fast signal, or first dip) を光マッピングによって観察が可能かどうかを調べ、初期の血液量低下はその後の増加量の 0.1% 以下でその期間は約 0.1 秒であると結論づけている。

Okamoto ら<sup>20)</sup> は、24 データ点、17×2 データ点、12×2 データ点、7×2 データ点の各種プロープを用いて、リングの皮むきという日常の動作に関する光マッピングの画像を脳の MRI 画像に重ね合わせるとともに、fMRI 画像との同時画像化を行ってそれらと比較している。

通常の光マッピングにおいては連続光を用いているが、前述したように平均光路長  $L$  が求められないため、吸収係数やその変化量の絶対値を求めることはできない。Quaresima ら<sup>21)</sup> は、時間分解計測法を用いて、吸収係数  $\mu_a$  とその変化量  $\Delta\mu_a$  を時間分解波形より推定し、[HbO<sub>2</sub>]、[Hb]、S<sub>o<sub>2</sub></sub> の値を求めている。被験者の前額部の左右にそれぞれ、光源点 1 個と検出点 4 個を置き、言語に関するタスクを与えた。そのタスクによって右前頭葉では左前頭葉よりも S<sub>o<sub>2</sub></sub> レベルが大きく増加したと報告している。しかし、この研究では光マッピングの画像は得られておらず、時間分解計測法を適用した酸素モニターを複数個用いた研究といえる。

Sato ら<sup>22)</sup> は、同一個人の同一部位における光マッピングの画像が長時間経過後の画像と比較可能かどうかを、6 か月経過の前後で同じタスクを与えたときの画像で調べた。その結果、タスクを与えたときの画像の信号強度については再現性はよくなかったものの、活性化された脳の部位の位置については、6 か月の前後での誤差は光マッピング画像が元来有する位置の精度内に収まっており、また、信号強度のタスク中の時間変化に関しては 6 か月経過前後で高い相関が得られたとしている。この結果から、同一個人で同一部位を計測していれば、光マッピングの画像の比較により脳機能の変化に関する情報がある程度知ることができるとしている。

Kusaka ら<sup>23)</sup> は、光マッピングにより、乳幼児の脳の発

達過程を調べることを目的として、視覚野が存在する後頭部に 24 データ点をもつプロープを装着し、光刺激を与えて反応を画像化した。その結果、乳幼児における視覚野の反応パターンは成人とは異なり、発達過程にある乳幼児の視覚野の機能が異なる可能性が示唆された。

当初、データ点数が 10 個程度であった光マッピング装置は、近年ではデータ点数が 100 個程度に増えた装置も開発され、成人の頭部全体をカバーすることもできるようになっている。このほかにも、勉強不足もあるが、筆者の把握できる範囲を超えて多くの研究成果が発表されている。本特集号の他の執筆者により、他の研究成果が報告されるはずである。

### 2.3 拡散光トモグラフィーによる脳機能計測

何度も繰り返すが、光マッピングでは平均光路長  $L$  が求められない。平均光路長  $L$  を必要としない拡散光トモグラフィーによって吸収係数および換算散乱係数の断層画像が得られれば、血液状態をより定量的に表現することができると考えられる。拡散光トモグラフィーでは、断層内の情報を内包する十分な数のデータを測定することができれば、かなりよい品質 (高い空間分解能と光学特性値の高い再現性) の画像を再構成することができる。成人の前腕や足首など、直径が 10 cm 未満の部位においては、入射光の反対側で散乱透過した光を検出できるため、透過型の測定が可能であり、時間分解計測法を用いれば内部の情報を有する十分な数の測定データを得ることができる。その結果、それらの部位の高品質な光による断層画像を得ることができる<sup>24)</sup>。しかし、現状の光学技術では、成人頭部に対して透過型の測定を行うことは不可能である。

被験者が乳幼児あるいは未熟児 (低出生体重児) であれば、頭部において透過型の測定が可能となる。ロンドン大学の Delpy らのグループ<sup>25)</sup> は、2002 年にはじめて未熟児頭部の拡散光トモグラフィー画像を発表した。彼らは、32 チャンネルの時間分解計測システムを用い、左の脳室内で出血している未熟児を被験者とした。32 本のプロープは、未熟児の頭部にフィットするヘルメットを特別に作製して固定した。波長 780 nm と 815 nm の近赤外光で得られた三次元の画像の質はそれほど高くはないが、左右の脳における血液量と酸素飽和度は定性的に出血に対応する結果となっている。なお、彼らの画像アルゴリズムにおいてはリファレンスデータを必要とするが、被験者のリファレンスデータを取得することはできないため、被験者の頭部を模擬した光学的に一樣なファントムを作製してリファレンスデータを取得し、そのリファレンスからの差として吸収係数の絶対値を得ている。また、時間分解計測法を用いてい

るが、画像再構成に用いたデータは平均飛行時間のみであり、時間分解計測で得られたデータを有効に利用しているとはいえない。この時点では、まだ脳機能の画像は得られていない。

Delpy らのグループは、同じシステムを用いて、2004年および2006年にも新生児の拡散光トモグラフィ画像を発表している。2004年の論文<sup>26)</sup>では、人工呼吸器で呼吸している保育器中の新生児を被験者とし、呼気中の酸素および二酸化炭素分圧を変動させたときの脳内血液状態の変化を断層画像化している。この場合、呼気を標準状態としたときのデータをリファレンスとしているためファントムは必要ではない。呼気の成分を変動させたことによる脳内血液量や酸素化度の変化について、生理学的にも合理的な結果が得られたと報告している。2006年の論文<sup>27)</sup>では、比較的健常な未熟児を被験者とし、腕を受動的に上げ下げしたときの左右の運動野における血液状態の変化を断層画像化し、いわゆる脳機能に関する拡散光トモグラフィ画像が得られている。 $\Delta[t\text{-Hb}]$ の最大値の位置と解剖学的に予想された位置との差が10 mmであった、ことなどが報告されている。

上野ら<sup>28)</sup>も、最近、人工呼吸器で呼吸している保育器中の新生児を被験者とし、呼気中の二酸化炭素分圧を変動させたときの脳内血液状態の変化を断層画像化している。用いた測定系は16チャンネルの時間分解計測システムであり、波長759 nmと835 nmでパルス幅が約100 psのパルスレーザーを光源に用いている。被験者は生後29日、体重658 g、頭部の周囲長23.3 cmの超低出生体重児で、その頭部に専用の固定用具を用いて光ファイバースコープがリング状に16本装着された。人工呼吸器の操作により過換気状態として動脈血中の二酸化炭素分圧を下げ、安全な範囲内で脳内血液量の減少を誘起した。その結果、図6のように脳の中心部にある脳室の周囲の白質領域において血液量の減少がみられ、低二酸化炭素血症により血管が収縮し、血液量が局所的に特に白質領域で減少する傾向を確認することができたと考えられる。

ヒト頭部の透過型の拡散光トモグラフィは、周囲長が小さい新生児でしか可能ではないため成人頭部の拡散光トモグラフィは、反射型にならざるを得ない。浜松ホトニクスグループは、時間分解計測システムを用い、成人の頭部において反射型拡散光トモグラフィの画像を取得するのに成功した<sup>29)</sup>。彼らは前額部の左右に、それぞれ、1本の照射用ファイバーとそのまわりに6個の検出用ファイバーを装着し、760, 800, 830 nmの3波長で計測を行った。自動車運転のビデオゲームをタスクとして、安静状態

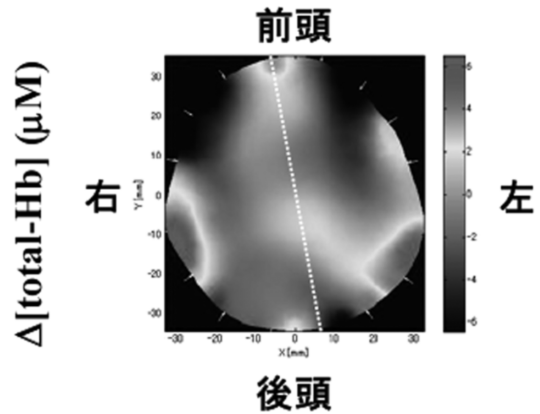


図6 未熟児頭部の拡散光トモグラフィ画像。脳内血液量の過換気状態と標準状態との差。周辺の強い変化はプローブの動きによるアーチファクトと考えられる。

とタスク状態における前額部の血液状態の差に関する三次元の拡散光トモグラフィ画像を得、それを被験者の頭部MRI画像に重ね合わせて表示した。画像再構成のアルゴリズムは、光の伝播経路をマイクロに追跡すればベール則が成立することを基本としている。その場合、対象媒体の散乱特性を一樣・不変とすれば、媒体表面で測定される光強度 $\Phi(t)$ は式(13)で表すことができる。

$$\Phi(t) = \Phi_0(t, \mu_s) \exp(-\mu_a ct) \quad (13)$$

ここで $\Phi_0(t, \mu_s)$ は吸収がない場合の光強度であり、 $\mu_s$ は媒体の一樣な散乱係数である。 $\Phi_0(t, \mu_s)$ は、 $\mu_s$ を仮定してあらかじめ計算しておけば比較的容易に $\mu_a$ の分布を画像再構成することができる。反射型の拡散光トモグラフィの画像再構成は、対象媒体の形状と光ファイバースコープの位置の精度にきわめて敏感であるため、彼らは被験者の頭部形状とプローブの位置を精密に測定している。得られた画像は被験者の頭部のMRI画像に重ねて表示され、タスクにより前額部の左右の脳表面が活性化されたことを明瞭に示している。頭部は皮膚、頭蓋骨、脳脊髄液層、灰白質、白質など、光学特性値が異なる複数の層で構成されているが、本画像再構成アルゴリズムにおいては散乱特性を一樣としている。特に脳脊髄液層は散乱と吸収がともに小さいため、光伝播経路が歪むと考えられている。散乱特性が一樣でない場合の画像再構成も可能であるため、今後、アルゴリズムの改良と、複数の被験者での画像取得が期待される。

#### 2.4 近赤外光による脳内血液状態計測と脳活動に関する生理学的解釈

近赤外光を用いた脳内血液状態の計測は、 $\Delta[\text{HbO}_2]$ と $\Delta[\text{Hb}]$ の測定に基づく。つまり、脳の神経細胞の活性化

に伴う二次的な脳内血液状態の変化を測定している。したがって、 $\Delta[\text{HbO}_2]$  と  $\Delta[\text{Hb}]$  の変化が、脳活動の生理学的な変化とどのように結びついているかを理解する必要がある。その解釈のために、他の脳機能計測手法と同時計測を行って結果を比較することがよく行われている。特に、fMRI の画像は、脱酸素化ヘモグロビンが常磁性体であり神経活動時にその濃度が低下すると MR 信号が上昇することを利用しているため、 $\Delta[\text{Hb}]$  を表示していると考えられ、近赤外光による画像とよく比較される。その測定結果の一例においては、fMRI の信号と近赤外光測定による  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  とは統計学的に有意な相関を示したが、近赤外光測定による  $\Delta[\text{Hb}]$  と fMRI の信号は相関が認められなかったと報告されている<sup>30)</sup>。この報告においては脳活動に伴い、脱酸素化ヘモグロビンの産生が増加するはずであるが、一般に近赤外光測定においては脳活動に伴い  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  が増加し  $\Delta[\text{Hb}]$  が減少する。この現象は、脳内の血流量が増加して血流速度が増加し、脱酸素化ヘモグロビンが占める体積が減少することで解釈できるとされている。これは脳が頭蓋骨により囲まれており、膨張することができないためであり、筋肉の活動時には筋肉が膨張することができるため、 $\Delta[\text{HbO}_2]$ 、 $\Delta[\text{t-Hb}]$ 、 $\Delta[\text{Hb}]$  がともに増加するのと対照的であるといわれている。しかし、近赤外光による計測結果においては、神経活動時にかならず  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  が増加し  $\Delta[\text{Hb}]$  が減少するとは限らないことが報告されており、神経活動時の脳内酸素代謝変化の多様性が論じられている。例えば、健常な成人で運動タスク時の運動野における測定では  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  が増加し  $\Delta[\text{Hb}]$  が減少する典型的な結果が得られるが、言語タスク時の左前頭葉における測定では、(1)  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  が増加し  $\Delta[\text{Hb}]$  が減少する、(2)  $\Delta[\text{HbO}_2]$  および  $\Delta[\text{t-Hb}]$  が減少し  $\Delta[\text{Hb}]$  が変化しない、(3)  $\Delta[\text{HbO}_2]$ 、 $\Delta[\text{t-Hb}]$ 、 $\Delta[\text{Hb}]$  がすべて増加する、という 3 パターンが報告されている<sup>31)</sup>。(1) の典型的なパターンと異なるパターンは、神経活動時における局所脳血流の低下 (deactivation) や、測定部位周辺で神経活動が行われて血流が活動部位に集中し、その周辺の測定部位では血流が低下 (stealing) するなどの現象が発生していると考えられている。また、新生児や脳に病変がある場合にも、典型的なパターンを示さないことが報告されている。しかし、近赤外光による計測結果には不明な点も多く、fMRI との同時計測などにより、結果の解釈とメカニズムの解明が行われ、脳機能研究がさらに発展することが望まれている。

### 3. 近赤外光による脳機能計測の将来

近赤外光を用いた脳機能計測に関する研究は 1990 年代後半より急速に活発になり、各種の学会や学術雑誌においても発表件数が増加の一途をたどるとともに、脳機能研究に特化した学会・研究会や学術雑誌も著しく発展している。例えば、学術雑誌では、脳機能イメージングに関する雑誌である NeuroImage, Human Brain Mapping などだけでなく、光学に関する雑誌である Optics Letters, Journal of Biomedical Optics, Physics Medicine and Biology などでも論文数が増えており、国際的な会議である Human Brain Mapping での発表件数も増加している。日本においては、日本ヒト脳機能マッピング学会での研究発表に加え、光脳機能研究会が 2004 年に設立され、定期的に年 2 回の研究会を開催している。

このように、近赤外光を用いた脳機能計測は急速な進展をみせているが、特に、装置が簡便でリアルタイム性にすぐれ、視覚に訴える画像が得られる光マッピングは世界に先駆けて日本で実用化され、脳機能に関連する多くの分野での基礎研究および臨床研究、さらには臨床応用において急速に普及している。例えば、2 章 2 節で述べた脳機能計測のほかにも、重症心身障害者の医療・教育現場において個別の障害者に対してどのような方法や接し方が適切かを判断する重要なツールとして用いられ、精神疾患や脳の発達過程の解明、脳神経外科などにおける治療、リハビリテーション効果の判定、音楽などの芸術や各種ゲーム遂行時の脳活動の解明、運動が脳活動に与える効果の解明、ストレスやリラックス状態での脳活動状態の解明などに用いられている<sup>32)</sup>。しかし、光マッピングは、前述したように定量性に欠ける面があるため、異なる個人間の比較や、同一個人でも異なる部位間の比較などではきわめて慎重でなければならない。また、体動やプローブの接触不良、頭部の筋肉の影響、その他の脳活動以外の要因による信号変化が含まれる可能性も高いため、それらの外乱要因による信号の除去や統計的処理などが必要である。そのような技術的な長所と短所を熟知したうえで得られた画像から結論を引き出す必要がある。そのような条件下でも、光マッピングは各種の新しい知見をもたらすであろうと期待される。

光マッピングよりも定量性に富む画像が得られる拡散光トモグラフィーは、十分な数の測定データを必要とするため、連続光ではなく極短パルス光を用いた時間分解計測法を採用せざるを得ない。現状では、この計測システムは高価であり、また 1 画像用のデータを取得するのに速くても数秒はかかってしまうため、リアルタイム性に劣る。しか



し、近い将来、時間分解計測法の技術が進歩し、比較的安価に高速で計測が可能となれば、局所的な脳活動を定量的に画像化することができると考えられる。

近赤外光を用いた脳機能の研究は緒に就いたばかりであり、今後、ハードウェアの発達とともに、画像再構成法の高度化、信号処理法の適切化、などにより他の脳機能計測手法とお互いに補完する新しいツールとして発展することが大いに期待される。

## 文 献

- 1) F. F. Jöbsis: "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters," *Science*, **198** (1977) 1264-1267.
- 2) M. S. Patterson, B. C. Wilson and D. R. Wyman: "The propagation of optical radiation in tissue. II: Optical properties of tissues and resulting fluence distributions," *Lasers Med. Sci.*, **6** (1991) 379-390.
- 3) S. J. Matcher, C. E. Elwell, C. E. Cope, M. Cope and D. T. Delpy: "Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms," *Anal. Biochem.*, **227** (1995) 54-68.
- 4) H. Zhao, Y. Tanikawa, F. Gao, Y. Onodera, A. Sassaroli, K. Tanaka and Y. Yamada: "Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor, occipital regions at multi-wavelengths in NIR," *Phys. Med. Biol.*, **47** (2002) 2075-2093.
- 5) K. Furutsu and Y. Yamada: "Diffusion approximation for a dissipative random medium and the application," *Phys. Rev. E*, **50** (1994) 3634-3640.
- 6) S. R. Arridge: "The forward and inverse problems in time resolved infra-red imaging," *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring* (SPIE Optical Engineering Press, Bellingham, Wash., 1993) Vol. IS11, pp. 35-64.
- 7) 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.
- 8) J. E. Brazy, D. V. Lewis, M. H. Mitnick and F. F. Jöbsis: "Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in pre-term infants: Preliminary observations," *Pediatrics*, **75** (1985) 217-225.
- 9) J. S. Wyatt, M. Cope, D. J. Delpy and E. O. Reynolds: "Quantification of cerebral oxygenation and hemodynamics in sick newborn infants by near infrared spectrophotometry," *Lancet*, **8515** (1986) 1063-1066.
- 10) M. Ferrari, D. A. Wilson, D. F. Hanley, J. F. Hartman and R. J. Traystman: "Determination of cerebral venous hemoglobin saturation by derivative near infrared spectroscopy," *Adv. Exp. Med. Biol.*, **248** (1988) 47-53.
- 11) 田村正秀, 一色 学, 橘 秀光, 久保良彦, 田村知巳: "近赤外レーザー光を用いた無侵襲生体計測", *人工臓器*, **18** (1989) 1573-1580.
- 12) Y. Hoshi and M. Tamura: "Detection of dynamic change in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man," *Neurosci. Lett.*, **150** (1993) 5-8.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) Y. Hoshi and M. Tamura: "Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity," *J. Appl. Physiol.*, **75** (1993) 1842-1846.
- 16) 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.
- 17) V. Quaresima, M. Ferrari, M. C. P. van der Sluijs, J. Menssen and W. N. J. M. Colier: "Lateral frontal cortex oxygenation changes during translation and language switching revealed by non-invasive near-infrared multi-point measurements," *Brain Res. Bull.*, **59** (2002) 235-243.
- 18) D. A. Boas, T. Gaudette, G. Strangman, X. Cheng, J. J. A. Marota and J. B. Mandeville: "The accuracy of near infrared spectroscopy and imaging during focal changes in cerebral hemodynamics," *NeuroImage*, **13** (2001) 76-90.
- 19) M. A. Franceschini and D. Boas: "Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging," *NeuroImage*, **21** (2004) 372-386.
- 20) M. Okamoto, H. Dan, K. Shimizu, K. Takeo, S. Kohno, T. Amita, I. Oda, I. Konishi, K. Sakamoto, S. Isobe, T. Suzuki, K. Kohyama and I. Dan: "Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI," *NeuroImage*, **21** (2004) 1275-1288.
- 21) V. Quaresima, M. Ferrari, A. Torricelli, L. Spinelli, A. Pifferi and R. Cubeddu: "Bilateral prefrontal cortex oxygenation responses to a verbal fluency task: A multichannel time-resolved near-infrared topography study," *J. Biomed. Opt.*, **10** (2005) 011012.
- 22) H. Sato, M. Kiguchi, A. Maki, Y. Fuchino, A. Obata, T. Yoro and H. Koizumi: "Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months," *J. Biomed. Opt.*, **11** (2006) 014021.
- 23) T. Kusaka, K. Kawada, K. Okubo, K. Nagano, M. Namba, H. Okada, T. Imai, K. Isobe and S. Itoh: "Noninvasive optical imaging in the visual cortex in young infants," *Hum. Brain Mapp.*, **22** (2004) 122-132.
- 24) H. Zhao, F. Gao, Y. Tanikawa, K. Homma and Y. Yamada: "Time-resolved diffuse optical tomographic imaging for the provision of both anatomical and functional information about biological tissue," *Appl. Opt.*, **44** (2005) 1905-1916.
- 25) J. C. Hebden, A. P. Gibson, R. M. Yusof, N. Everdell, E. M. Hillman, D. T. Delpy, T. Austin, J. Meek and J. S. Wyatt: "Three-dimensional optical tomography of the premature infant brain," *Phys. Med. Biol.*, **47** (2002) 4155-4166.
- 26) J. C. Hebden, A. Gibson, T. Austin, R. M. Yusof, N. Everdell, D. T. Delpy, S. R. Arridge, J. H. Meek and J. S. Wyatt: "Imaging changes in blood volume and oxygenation in the newborn infant brain using three-dimensional optical tomography," *Phys. Med. Biol.*, **49** (2004) 1117-1130.
- 27) A. P. Gibson, T. Austin, N. L. Everdell, M. Schweiger, S. R. Arridge, J. H. Meek, J. S. Wyatt, D. T. Delpy and J. C. Hebden: "Three-dimensional whole-head optical tomography of passive motor evoked responses in the neonate," *NeuroImage*, **30** (2006) 521-528.
- 28) 上野雅範, 福沢 遼, 大川晋平, 山田幸生, 日下 隆, 西田 智子, 磯部健一, 谷川ゆかり, 高峰, 佐藤知絵, 星 詳子: "拡散光トモグラフィ装置を用いた未熟児頭部の *in vivo*

- 測定”, 日本機械学会第19回バイオエンジニアリング講演会講演論文集(仙台, 2007) pp. 338-339.
- 29) Y. Ueda, T. Yamanaka, D. Yamashita, T. Suzuki, E. Ohmae, M. Oda and Y. Yamashita: “Reflectance diffuse optical tomography: Its application to human brain mapping,” Jpn. J. Appl. Phys. Part 2, **44** (2005) 1203-1206.
- 30) 灰田宗孝: “光による脳機能測定”, 第1回日本光脳機能イメージング研究会抄録集(東京, 2004) p. 8.
- 31) 酒谷 薫: “光機能イメージングの臨床医学への応用”, 第6回日本光脳機能イメージング研究会抄録集(大阪, 2006) pp. 9-13.
- 32) 第7回日本光脳機能イメージング研究会抄録集(東京, 2007).

(2007年7月18日受理)