

第5章

NIRSによる脳機能測定

1. はじめに

NIRS (Near Infra-Red Spectroscopy) は、近年、普及してきた新しい脳機能計測法の一つである。安全に、そして比較的簡便に人の脳機能を記録できるため、医学や教育の分野における臨床ツールとしての期待も大きい。

このレポートでは、NIRSの計測がどのような仮定に基づいて利用されているかを概説し、これまでの研究活動を踏まえつつ、NIRSを利用する上で留意すべき点を検討する。

2. 神経活動の解剖学的基盤

脳の情報処理においては、(a)神経活動が担う情報伝達系と、(b)神経活動を支えるエネルギー供給系、の二つの系が密接に関係していると考えられている(小泉、1997)。すなわち、神経活動が起こると、その周囲にある血管が拡張し、エネルギー源となる酸素やグルコースを含む多くの動脈血を供給する調整機構が働く。そして、活動神経近傍の組織では、血流量・血液量が増大し、血液の酸化状態(オキシヘモグロビン濃度[oxy-Hb]とデオキシヘモグロビン濃度[deoxy-Hb]の比率)が変化すると仮定されている(小泉、1997)。一般に、このような神経活動と脳血液反応の関係は、ニューロバスキュラーカップリング(neuro-vascular coupling)と呼ばれている。

fMRIやPETなどと同様に、NIRSによる計測では、ニューロバスキュラーカップリングが存在するという仮定に基づいて、脳の局所ヘモグロビン濃度(Hb)を捉えている。この指標は、実際に情報を処理している神経活動そのもののあらわれではないが、間接的な脳機能の指標となりうる。

3. NIRSの計測原理

NIRSによる計測では、近赤外光(波長700~900 nm)の次の二つの特性を利用して、(a)高い生体透過性(皮膚や骨を透過する)、(b)血液中のoxy-Hbとdeoxy-Hb

の異なる光吸収特性。

頭皮上から近赤外光を照射すると、(a)の特性により、その光成分は、脳組織内に拡散していき、頭皮上から約 20 ～30 mm 深部にある大脳皮質に到達するといわれている（渡辺・室田・中島、2005）。また、(b)の特性により、照射点からおよそ 3 cm 離れたところで計測すると、乱反射して戻ってきた光成分を検出することができる（渡辺・室田・中島、2005）。

NIRSでは、この検出光から、大脳皮質の Oxy - Hb、Deoxy - Hb、また、これらを合わせた総ヘモグロビン濃度（total - Hb）の 3 つの Hb の変化を推定している（山下・牧・山本・小泉、2000）。ただし、照射から検出までの光路長は計測できないため、得られるデータは、Hb の絶対値ではなく、相対的な濃度変化である（山下・牧・山本・小泉、2000）。

4. NIRSの計測の実際

多チャンネル同時計測装置である日立メディコ製「光トポグラフィ装置（ETG - 4000）」による実際の計測手続きと計測結果を説明するために語流暢課題の例を示す。語流暢課題は、NIRS計測でよく利用される比較的単純な課題であり、ベースライン課題とターゲット課題を交互に数回繰り返すブロックデザイン（図 1 (b)）と呼ばれる手法で行われるのが一般である。例えば、ベースライン課題において「あいうえお」を 60 sec 繰り返し発声し、ターゲット課題においては 60 sec 「あ」の文字で始まる単語をできるだけたくさん想起する。このような課題を行っているときの大脳皮質の Hb を NIRS により計測する。

NIRSによる計測では、まず、近赤外光を照射、あるいは検出するための光ファイバを頭皮上に装着する。一般には、市販のプローブを利用して、照射用ファイバと検出用ファイバを交互に 3 cm 間隔で正方格子状に並べる（図 1 (a)）。プローブは、通常、顎紐やキャップ（ゴム製の帽子）を利用して固定するが、(a) 顎紐を気にする人が多い（特に、子どもに多い）、(b) 計測部位の再現が困難、(c) プローブの固定力が弱い、などの理由から、著者らはキャップを利用することが多い。

NIRSの計測値は、照射用ファイバと検出用ファイバの間の大脳皮質の Hb を反映すると考えるのが一般であり、光ファイバを配置するときは、ターゲットとなる大脳皮質の解剖学的な位置との対応を十分に考慮しなければならない。例えば、語流暢課題では、前頭領域をカバーするようにファイバを配置するが（図 1 (a)）、手指の運動に関連する脳機能を測定する場合には、中心溝近傍の運動機能領域（運動野）にファイバを配置する必要がある。ETG-4000 では、照射 - 検出用ファイバ間の 48 チャンネル（ch）の同時計測が可能であり、研究の目的に合わせてチャンネル数を選択することができる。それぞれのチャンネルにおける記録は、oxy - Hb、deoxy - Hb、total - Hb ごとに、通常 1 秒間に 10 ポイントの割合で数値化される（単位 mM・mm）。

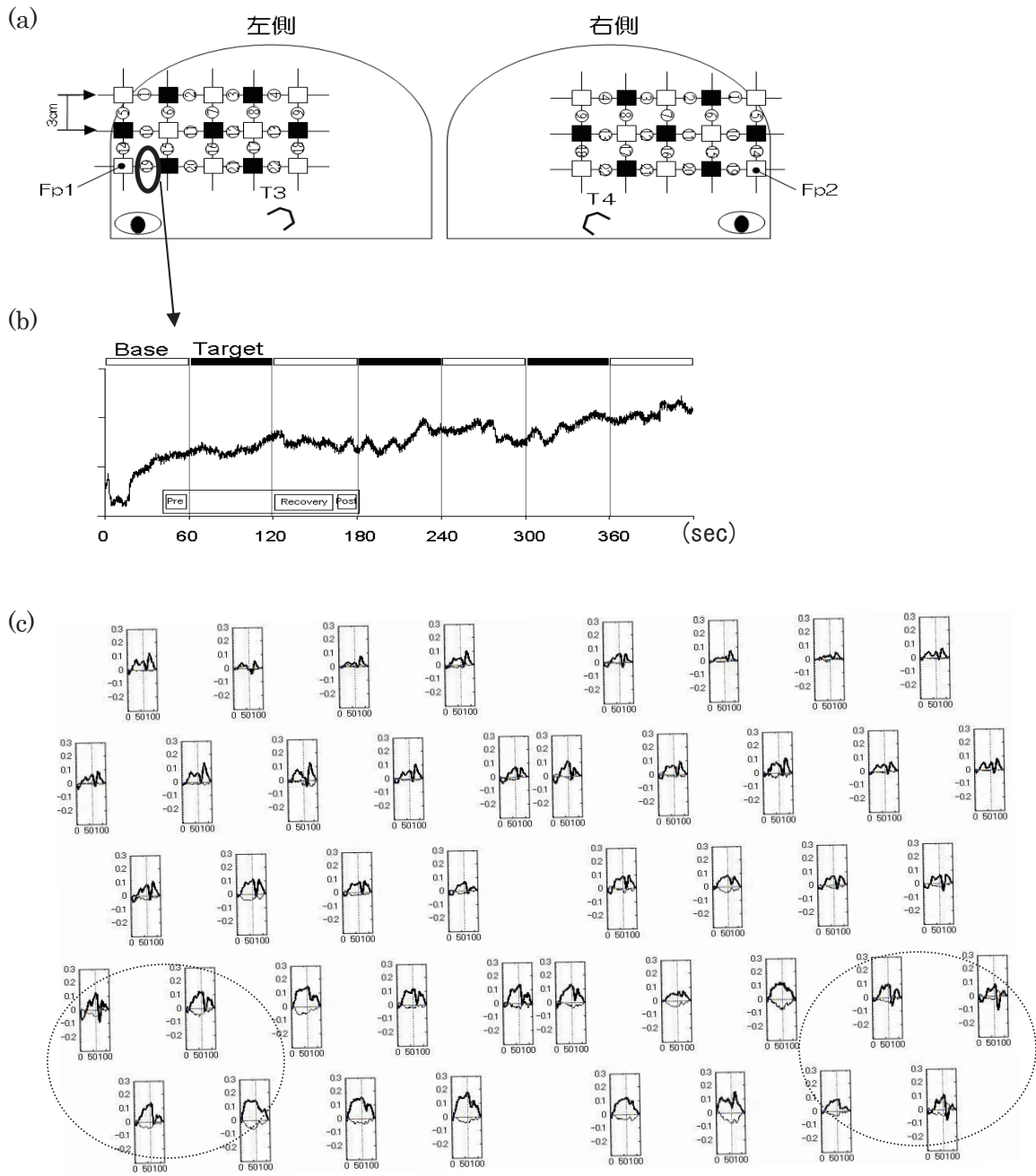


図1. NIRSによる語流暢課題中のヘモグロビン濃度 (46才男性)

(a) 光ファイバの装着。■は照射用ファイバ、□は検出用ファイバの装着位置を示す。ファイバ間の44chが、便宜的に計測部位として仮定される。(b) 左側のch19のオキシヘモグロビン濃度の原データ。ターゲット課題においてオキシヘモグロビン濃度の増加が認められる。一方、ターゲット課題に関係のないゆっくりとしたゆらぎ(右上がりの増加)も認められる。(c) 3回の試行を加算平均したときのオキシヘモグロビン濃度(太線)とデオキシヘモグロビン濃度(細線)。それぞれのチャートの位置は、(a)の計測チャンネルの位置(番号)に対応する。横軸の単位は秒。先行研究で述べられているように、両側外側前頭前野、及びその周辺領域(丸で囲った領域)で、ターゲット課題に関連

したオキシヘモグロビン濃度の増加が認められる。

このようにして記録されたデータを図 1 (b)、(c)に示した。(b)は、左半球の ch19 の $Oxy-Hb$ の原データ。ターゲット課題で増加し、ベースライン課題で減少する Hb の変化が認められる。(c)は、原データをもとにベースライン課題に対するターゲット課題の値の相対量を算出したものである。それぞれのチャンネルごとにチャートが描かれており、左から右へ時間が経過している。点線で挟まれた $0\sim 60\text{ sec}$ が課題区間である。太線が $oxy-Hb$ 、細線が $deoxy-Hb$ の変化を示している。先行研究で述べられているように、外側前頭前野、及びその周辺領域でターゲット課題に関連した $oxy-Hb$ の増加が認められる。図 2 は、図 1(c)の $oxy-Hb$ の変化を 2 次元画像 (トポグラフィ) 表示したものである。NIRS による研究では、脳機能の指標として $oxy-Hb$ がよく用いられている。

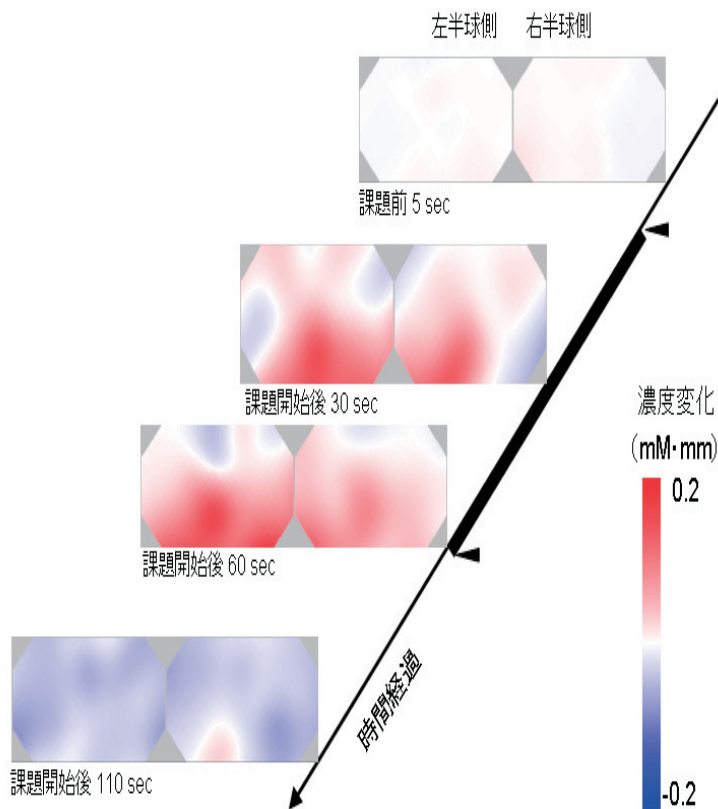


図 2。 図 1(c)を 2 次元画像 (トポグラフィ) 表示したもののオキシヘモグロビン濃度の変化。太線の部分がターゲット課題区間である。

5. 計測、分析、データの解釈のための留意点

以上述べたように、NIRSの計測原理や手続きは複雑なものではないが、実際に適切なデータを記録し、それが確かにターゲットとなる脳機能を表すものであると確認していくことは意外と難しい。臨床面でNIRSを活用していくためには、NIRSの長所と短所(表1)を理解して、計測、分析、解釈の妥当性や信頼性を高めていく基礎的な検討の蓄積が必要である。今回のレポートでは、これまでの研究活動を踏まえながら、計測、分析、データ解釈において最も基本と思われる五つの留意点を以下の1)～5)にまとめる。

表1. NIRSの長所と短所

長所
計測手続きが容易である
動きのある課題において計測可能である
連続計測が可能である
MRIやPETに比べ時間分解能に優れている(10Hz)
MRIやPETに比べ安価である
MRIやPETに比べ可搬性が高い
短所
fMRIに比べ空間分解能が悪い
fMRIのように脳機能部位の詳細な解剖学的位置づけが困難である
脳深部や小脳の計測ができない
赤外線照射から受光までの光路長が不明で、得られるデータは相対的な変化である そのため、各チャンネルの直接比較や非連続的な経時データの直接比較は難しい
NIRSで計測したヘモグロビンの変化と脳神経活動の関連性の解明が不十分

1) 引算法

NIRSを含めた脳機能の計測において最も重要となるのが、特定の脳機能を明らかにするための課題設定である。特に、課題の中に目的とする脳機能の成分が多く含まれているが、それ以外の脳機能の成分も多く含まれている、という場合には、これらの成分を分離するように検討しなければならない。例えば、上述の語流暢課題では、目的とする「語の想起」という成分と、それ以外の「発声」という成分が含まれており、これらを分けて考える必要がある。

目的とする脳機能をうまく抽出するためによく用いられる方法の一つに引算法 (subtraction) がある。引算法は、二つの課題で得られたデータを引き算する、あるいは、相対値として表す方法である。NIRSデータはHbの相対的な変化であるため、通常、引算法を利用して、図1のようなターゲット課題とベースライン課題を検討する。語流暢課題では、ベースライン課題で「あいうえお」の発声を繰り返す課題を行うことにより、目的以外の「発声」の脳機能成分を取り除いている。

引算法は、脳機能のそれぞれの成分が独立しており、それらがHbに加算的に重畳するということが前提となっていて行われる。

2) アーチファクト

NIRSの計測を行っているとき、脳機能に関連しない現象 (アーチファクト) が記録に混入することがある。NIRSデータを脳機能の指標として利用するためには、計測時にこれらをうまく取り除くことが肝要である。

最も注意しなければならないアーチファクトの一つは、体動が引き起こす光ファイバーの接着不良やHbの変化である。一般に、NIRSでは、動きのある課題においても計測可能であり、歩行など体全体による運動をターゲットにした研究も報告されている (宮井、2004a: 2004b)。しかし、(a)顎の開閉運動 (顎を大きく開ける)、(b)目の開閉運動 (目を大きく開ける) 等の顔の動きや首の前屈回旋運動などは、図3に示したようなファイバーの接着不良によるアーチファクトを引き起こしやすい。また、(d)立位 (座位) から座位 (立位) への運動は、ファイバーの接着不良がなくても、脳の反応とは考えられない大きなHbの変化を引き起こすことがある (図3)。

一般に、アーチファクトによるHbの変化は、脳によるそれよりも非常に大きく、安定性が弱い。そのため、下記に述べる加算平均 (N回の加算平均で1/Nに反応量が減衰) や上述の引算法を利用しても、記録に残り続ける可能性が高い。

動きの多い子どもを対象とする場合にもNIRSは計測可能であるが、アーチファクトになるような動きを統制できなければ、脳機能の指標としてデータを利用することは困難である。図4には、計測中に体を動かした8才男児の記録を示した。様々なHbの変化が認められるが、行動観察により頻繁に体が動いていたことが確認されたため、課題に関連した脳機能を反映しているとは確証できない。日立メディコのガイドラインよれば、図4のようにoxy-Hbとdeoxy-Hbが重なって、または、平行して変動する場合、それが本当に生体に由来する信号なのか注意深く検討する必要があると述べられている。

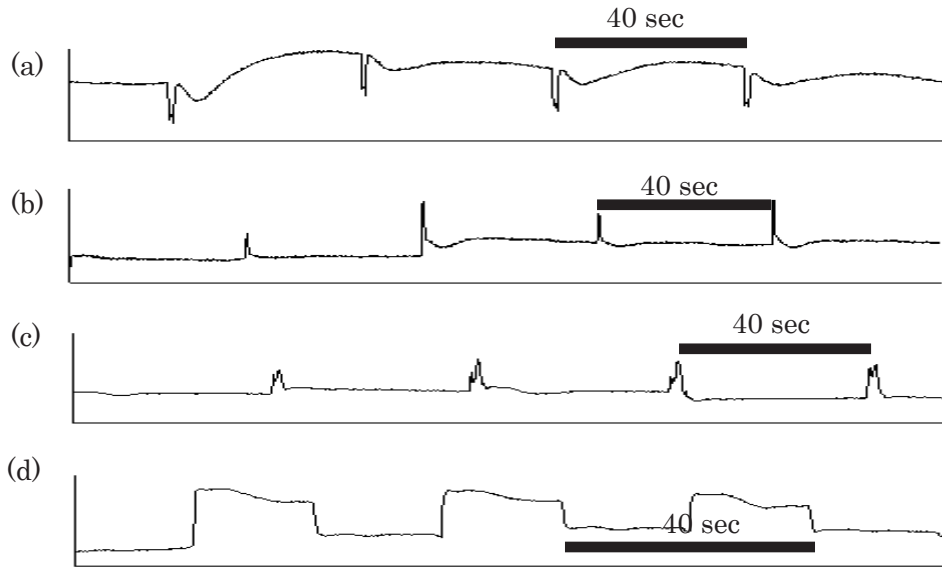


図3. 体動により認められるアーチファクト

オキシヘモグロビン濃度の原データ。(a)顎の開閉運動 (b)目の開閉運動 (c)首の前屈旋回運動 (d)立位(座位)から座位(立位)への運動。立ち上がるとオキシヘモグロビン濃度が増加し、座ると減少する。

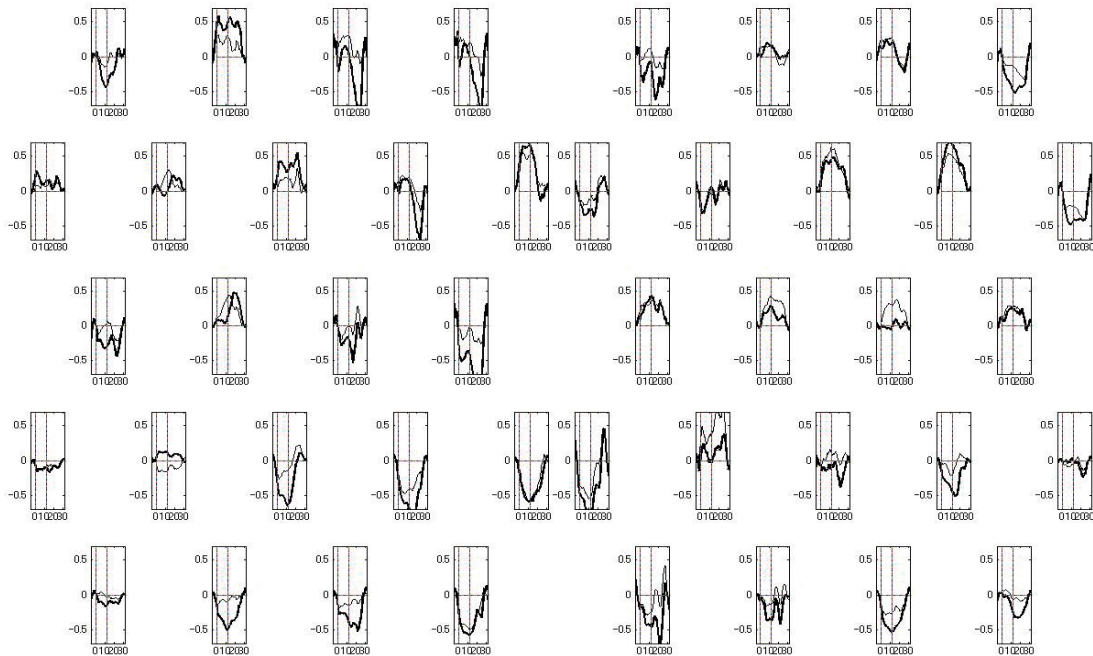


図4. 計測中に体動があったときのヘモグロビン濃度の例(8才男児)

3回の試行を加算平均したときのオキシヘモグロビン濃度(太線)とデオキシヘモグロビン濃度(細線)。オキシヘモグロビン濃度とデオキシヘモグロビン濃度が重なって、または、平行して変動しているチャンネルが多い。このような

場合、それが本当に生体に由来する信号なのか注意深く検討する必要がある。

3) 加算平均

NIRSのデータは、数回の試行を加算平均する加算平均法によって分析されることが多い(図1(c)では3回の試行を加算平均している)。加算平均を行うことで、ターゲットの反応を明瞭化したり、アーチファクトの混入したデータを取り除いたりすることができる。

しかし、加算回数を増やすと、馴化、眠気、疲労などの影響を受けて反応が異なってくることがあり注意が必要である。特に、様々な心理的要因が関係している脳の前頭領域のHbの変化は馴化を生じやすいと考えられており、あまり多くの試行を加算平均すると、かえってターゲットの反応が消失してしまう可能性もある。

一般に、ターゲットとする反応が、ランダムに変動するHbの変化に比べ小さいものほど、たくさんの加算回数が必要である。NIRSの計測データには下記に述べるように様々な生理的なゆらぎが重畳しているので、実験においては、Hbの変化が肉眼でもはっきりと捉えられるほど大きく出るような課題をターゲットとし、できるだけ早く計測を終了できるように計画した方が安定した結果を得やすいと考えられる。これまでの研究では、1～10回程度の加算平均が多いようである。

4) 生理的なゆらぎ

NIRSの計測データには、様々な周波数帯域の大小様々な変動(生理的なゆらぎ)が重畳しており、これが偽りの脳反応を示すことがあるので注意が必要である。

例えば、図1に示したような非常にゆっくりとしたゆらぎ(右上がりの増加)(山下ら、2001)は、数回の加算平均では消失しない変動であり、単純な引算法による分析を行うと、あたかも脳機能があるかのようなHbの変化が現れることがある。そこで、ETG-4000では、図1のようにHbのデータを課題開始前(pre)、課題終了後の回復期間(recovery)、回復期間後(post)に分け、preとpostを結ぶ一次直線を分析用のベースラインにするという処理を行っている。

実験を計画する場合には、このようなゆらぎの問題を十分に踏まえ、ターゲット課題やベースライン課題の持続時間などを決めなければならない。上述の一次直線を利用する処理においては、Hbの実際の回復時間よりも、設定したベースライン課題の持続時間が短い場合、課題に関連する反応量は実際よりも小さく算出されてしまう。

ゆらぎが偽りの脳反応を引き起こしているかどうかは、課題遂行に同期してHbの原データが変動しているかどうかを調べることにより確かめることができる。

5) 個人差

一般に、実験条件と関連のない個人差や計測誤差を除去するためには、複数人から得られたデータを加算平均する。しかし、NIRSにおいて、複数人のHbを加算平均したり、平均値の差により被験者間データを比較したりするときには、少なくとも以下の3つのことに留意する必要があるだろう。

- ① **計測データの相対性の問題**：NIRSでは光路長を計測できないため、得られるデータはHbの相対的な変化である。このような相対性は、原理的にいえば、同じ被験者の異なるチャンネルごとに、また、同じチャンネル位置においても異なる対象者ごとに認められる(福田, 2005)したがって、複数人データの加算平均や被験者間データの比較などの分析は、原理的に問題があることになる。しかし、福田(2005)は、光路長の個人差やチャンネル間差は小さいという報告があることから、計測データの相対性の問題は、実際の計測では大きな問題となることは少ない可能性があり、同一被験者から連続的に記録したデータの特徴を検討するという方法と組み合わせれば、臨床的に有用なデータとなりうることも示唆している。
- ② **計測部位の解剖学的位置づけの困難さの問題**：計測データの個人差が解剖学的な個人差に由来していれば、複数人の加算平均データには様々な脳機能成分が混在している可能性がある。この問題に対する最もよい対処法はMRI画像との関連を個別に検討して解剖学的な個人差を調整することである。しかし、臨床場面では、MRI画像での検討が難しいこともしばしばあるだろう。その場合には、脳波記録のための国際式10-20法との対応でファイバーを配置する方法(Okamoto, et al., 2004)が次善の方法として利用されることが多いようである。NIRSの空間分解能(およそ3 cm)を考慮すると許容できる誤差範囲で解剖学的位置を推定できるようである(福田, 2005)。
- ③ **ヘモグロビン濃度の変化パタン**の問題：一般に、脳機能の指標として利用されるHbの変化の典型パタンはoxy-Hbの増加(deoxy-Hbの減少)であり(図1(c)参照)、これは、脳血流増加によるoxy-Hbの増加が酸素消費を上回ることを反映すると考えられている(宮井, 2004b)。しかし、実際に計測を行っているとき、このような仮定が崩れることがある。つまり、課題遂行に関連してoxy-Hbが減少(deoxy-Hbが増加)することがある。図5には、語流暢課題においてoxy-Hbが減少(deoxy-Hbが増加)した例を示した。この変動は、アーチファクトやランダムに変動するゆらぎではなく、実際に課題遂行に同期して明瞭に変化している。図6(a)には、著者らが、語流暢課題を使って計測した9名のoxy-Hbのデータを重ねて表示した。9名中6名でoxy-Hbの増加、3名でoxy-Hbの減少が認められた。田村ら(1998)や日立メディコのガイ

ドラインは、このように oxy - Hb が減少するパターンがおよそ 10%の人に認められることがあることを述べている（ただし、どのような課題、脳部位、年齢でも認められるかは明らかではない）。このような oxy - Hb の減少と脳神経活動の関係についてはまだよくわかっていないが、この Hb の変化パタンの違いを単なる個人差として処理してよいかについては疑問である。個人差として処理した場合、その大きさを表す変動係数 ($SD / M \times 100$) は非常に大きい値になる。

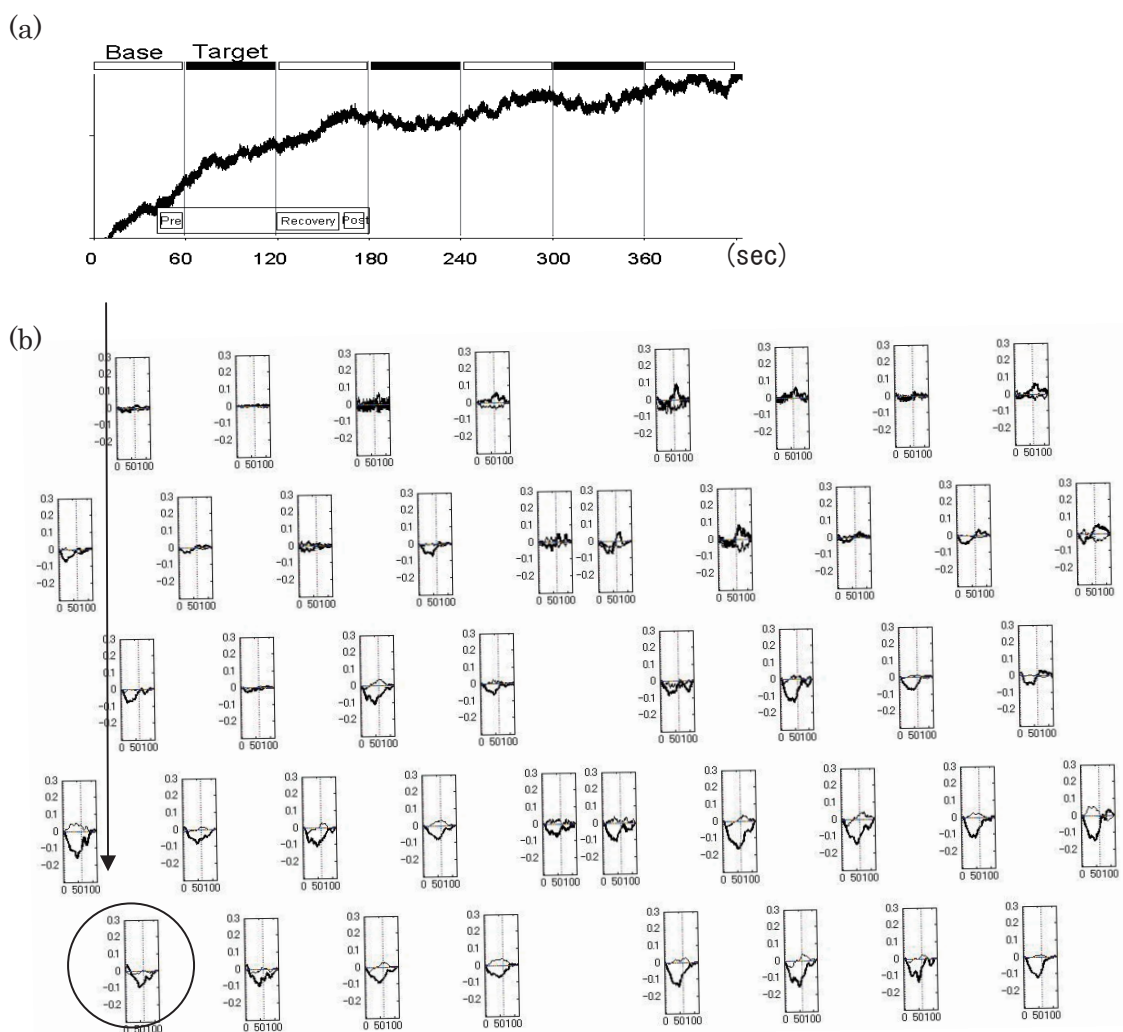


図 5。 語流暢課題においてオキシヘモグロビン濃度が減少した例 (34 才男性)

(a) 左側 ch14 (図 1(a) 参照) におけるオキシヘモグロビン濃度の原データ。特にターゲットの 2-3 試行目で減少している。(b) 3 回の試行を加算平均したときのオキシヘモグロビン濃度 (太線) とデオキシヘモグロビン濃度 (細線)。それぞれのチャートの位置は、図 1(a) の計測チャンネルの位置に対応する。横軸の単位は秒。図 1(c) と比較するとヘモグロビン濃度の変化の振れが逆になっていることがわかる。

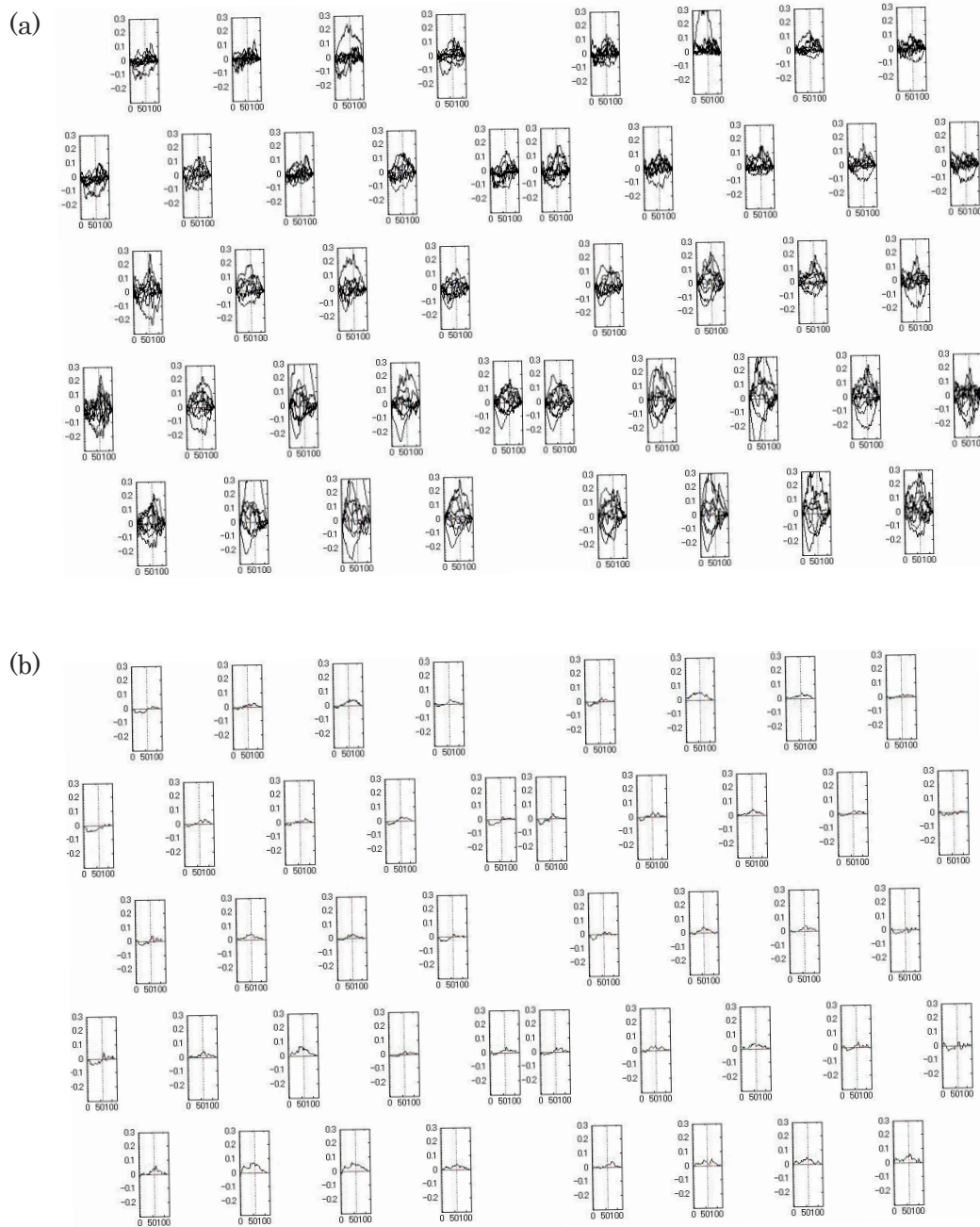


図6. 語流暢課題によるオキシヘモグロビン濃度の変動

それぞれのチャートの位置は、図1(a)の計測チャンネルの位置に対応する。横軸の単位は秒。(a) 9名のデータを重ねて表示したもの。(b) 9名のデータを加算平均したもの。

以上のことを考慮すると、NIRSを利用した実験では、同一被験者から連続的に記録したデータの特徴を検討するといった被験者内の比較を計画した方がより妥当で、効率が良いと思われる。被験者間の比較を計画した場合、実験条件の効果を検出するためには、かなり多くの被験者が必要となるだろう。また、複数人のデータを加算平均したり、平均

値の差により被験者間データを比較したりするようなパラメトリックな統計手法は慎重に利用しなければならないだろう。

著者らは、語流暢課題のような一般的によく利用されている課題のいくつかをリファレンス課題として利用して、ターゲット課題とのHbの変化を同一被験者内で比較する方法を検討している。リファレンス課題を用いると、上述したHbの変化パターンや反応部位の個々人の特性をより詳細に検討できる可能性がある。

6. おわりに

NIRSは、比較的簡便に脳機能を計測できる魅力的なツールである。NIRSを利用して教育の効果などを脳機能の変化として評価できれば、より客観的で精緻な指導法の開発につながると思われる。一方、以上に述べたようなNIRSの特性を考慮すると、障害のある子どもの個人差や発達差を検証していくためには、今後、障害のない人を含め数多くのサンプルの蓄積が必要である。また、被験者間の比較によるデータの分析や解釈の在り方などの基礎的な検討も今後必要といえるだろう。

引用文献・参考文献

- 1) 福田正人 (2005 : 第4回日本脳イメージング研究会資料) 精神疾患の生理学におけるNIRSの意義 (2005).
- 2) 小泉英明 (1997) 活動する脳を見るー高次脳機能の視覚化ー. 現代科学, 27- 33.
- 3) 日立メディコ (2005 : 光トポグラフィユーザー会資料) 光トポグラフィの検査のご紹介
- 4) 宮井一郎 (2004a) 光イメージングによる脳損傷後の機能回復の評価. 神経内科, 61(5), 445- 453.
- 5) 宮井一郎 (2004b) 神経リハビリテーションにおけるfNIRSの応用. Medical Now, 52, 33- 36.
- 6) 入野野宏 (2000) 心理学研究における事象関連電位(ERP)の利用. 広島大学総合科学部紀要IV理系編, 26, 15- 32.

- 7) Okamoto, M. , Dan, H. , Sakamoto, K. , Takeo, K. , Shimizu, K. , Kohno, S. , Oda, I. , Isobe, S. , Suzuki, T. , Kohyama, K. , Dan, I. (2004) Three- dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10- 20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *NeuroImage*, 21, 99- 111.
- 8) 武田常広 (2003) 脳光学. コロナ社 (東京).
- 9) 田村 守・星 詳子 (1998) 光を利用した人高次脳機能計測. 脳の科学, 271-277.
- 10) 渡辺英寿・室田由美子・中島千鶴 (2005) 近赤外線光トポグラフィを用いた失語症回復過程の計測. 高次脳機能研究, 25 (3) , 215 - 223.
- 11) 山下優一・牧 敦・山本 剛・小泉英明 (2000) 光による無侵襲脳機能画像化技術—「光トポグラフィ」—. 分光研究, 49 (6) , 275- 286.

玉木 宗久・海津 亜希子

