

無侵襲脳機能画像計測システムとしての光トポグラフィ開発

Development of Optical Topography for noninvasive measurement of human brain activity

メディカルシステム研究部/研究員

山下 優一¹⁾ Yuichi Yamashita

メディカルシステム研究部/研究員

牧 敦¹⁾ Atsushi Maki

脳神経外科/医長

渡辺 英寿²⁾ Eiju Watanabe

メディカルシステム研究部/主管研究員

小泉 英明¹⁾ Hideaki Koizumi

川口 文男³⁾ Fumio Kawaguchi

¹⁾株式会社日立製作所 中央研究所

²⁾東京警察病院

³⁾日立メディコ 技術研究所

脳機能を無侵襲に画像計測する新たな装置として、光トポグラフィを開発した。この光トポグラフィでは、生体透過性が比較的高い近赤外光を用い、頭蓋骨の内側の大脳表面を頭皮上から計測する。その際、血中の色素タンパク質である酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの光吸収特性を利用し、脳活動に伴うこれらヘモグロビン濃度変化を検出する。この装置は従来の脳機能画像計測技術に比べて、装置の小型・簡便化または実時間計測などに適している。また、計測中における被験者の頭部固定が不要であるなど拘束性が低く、脳機能計測用の新たな装置として大規模病院から診療所まで幅広い普及が今後期待できる。

We developed Optical Topography that measures noninvasively topographic images of human brain activity from the scalp using near-infrared light. Optical Topography detects concentration changes in oxy- and deoxy-hemoglobin caused by human brain activity, and has the advantages of portability, real-time measurement, and less sensitivity to movement by subjects compared with other functional imaging techniques. For the advantages, we expect that Optical Topography will be popular from large hospitals to clinics as a new medical instrument.

Key Words: 光トポグラフィ、無侵襲、脳機能、ヘモグロビン

1. はじめに

脳への関心が世界的に大いに増加しており、欧米、日本では多額の国家予算が脳関連の科学技術につぎ込まれている。さらに、日本においては急激な高齢化社会の到来に備えて、痴呆症などの多くの脳疾患の予防診断法の開発が臨床的にも早急に求められている。このような医療、さらには脳神経科学などにおいて、脳の活動すなわち脳機能の無侵襲計測は重要な技術的基盤である。また脳機能計測の応用分野は、福祉、人間工学、情報工学などの多岐にわたり、まさに21世紀の科学技術の基礎をなすものと考えられる。

2. 光トポグラフィの概念

脳機能の無侵襲計測に、近赤外領域の波長の光を用いた計測方法—近赤外分光法—が近年注目されつつある^{1)~4)}。通常、人間の目で知覚できる可視光では、生体中で光が強く散乱されるため、頭皮上から脳を計測することは非常に困難である。しかし、波長がより長い近赤外の光は、皮膚や頭蓋骨の透過性が比較的高く、頭皮上から大脳の表面に光が到達するようになる。この透過性については、白色光を指や掌を通して見ると、波長の長い赤い光が透けて見える現象で経験的に理

解できる。このように、赤い光、さらに長い波長の近赤外光の性質を利用することで、頭蓋骨のすぐ内側にある大脳皮質を頭皮上から計測することが可能となる(図1)。

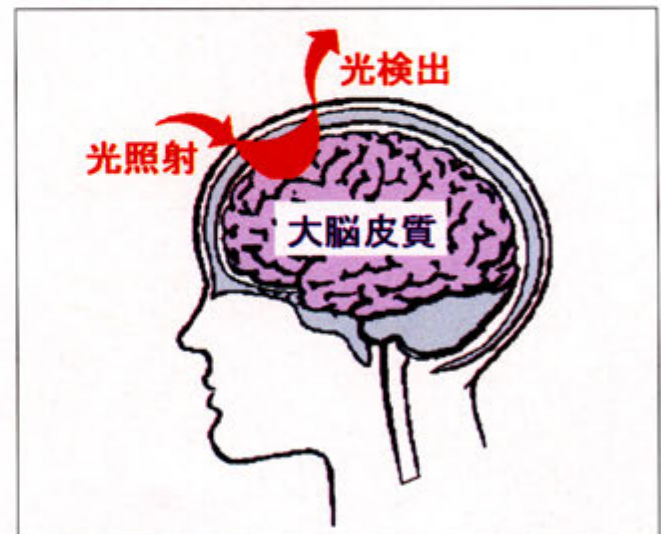


図1：近赤外光による頭皮上からの大脳皮質計測

この近赤外分光法では、血液に含まれるヘモグロビンの光吸収特性⁹⁾を利用して(図2)、酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化、また、これらヘモグロビンの総和であり血液量に対応する全ヘモグロビン濃度変化を計測する。脳の活動は、直接的には神経細胞の活動電位によって示されるが、この神経活動の結果、エネルギー代謝が活発となり、グルコースや酸素を脳に供給する血液量が二次的に増加する。そのため、ヘモグロビン濃度変化も脳機能の重要な指標となっている。

この近赤外分光法の特徴を利用して、脳機能を無侵襲に画像計測する新規なコンセプトの「光トポグラフィ」を最近開発した¹⁰⁾。ここではトポグラフィという言葉に二次元画像計測法として用いている。この方法では大脳皮質を計測対象とし、頭皮上からの多チャンネル光計測により(図3)大脳皮質の活動を画像化する。この大脳皮質は、運動・感覚・認知・言語など高次の脳機能に関連する組織であり、その表面には神経細胞及び血管が密集している。そのため、脳活動に伴う血中ヘモグロビン濃度変化の無侵襲かつ効果的な計測に、この大脳皮質は非常に適している。

表1に光トポグラフィと従来の脳機能画像計測技術であるPET、fMRI及び脳磁計との比較を示す。この光トポグラフィの大きな特徴として、従来技術に比べて装置が小型・簡便であり、被験者に対する拘束性が非常に低いことが挙げられる。この光トポグラフィでは、半導体レーザー及びフォトダイオード等により装置の小型・簡便化が実現でき、また、柔軟性の高い光ファイバの利用により被験者の頭部固定が不要となる。この特徴により、従来は困難であった、任意の場所、環境で、リアルタイムによる長時間の脳機能計測が可能となる。一方、空間分解能については、現状では光トポグラフィでは20mm程度であり、これらの従来技術に比べて劣っているため、今後の技術開発課題である。また、頭皮上から照射した光が脳の深部に

到達する割合は非常に小さいため、計測領域は大脳皮質に限られ、脳深部計測には適していない。計測で得られる情報は、fMRIでは脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化のみであるのに対し、光トポグラフィでは脱酸素化及び酸素化ヘモグロビンさらに全ヘモグロビン濃度変化を同時に計測することができ、脳活動に伴う血行動態変化を多角的に評価することが可能である。

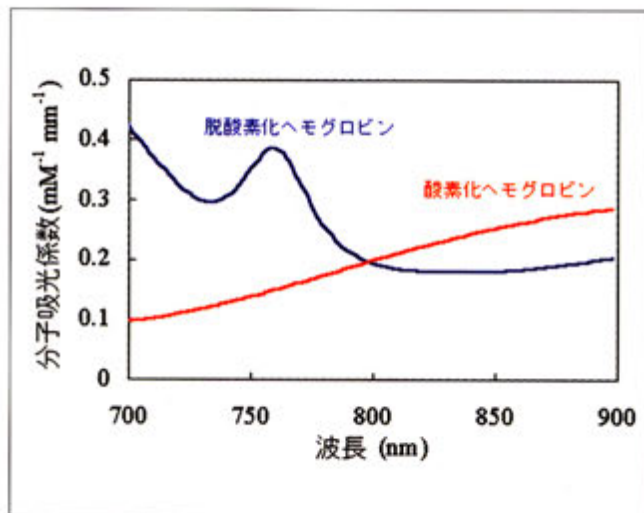


図2：ヘモグロビンの光吸収スペクトル

表1 従来技術との比較

	PET	fMRI	脳磁計	光トポグラフィ
低拘束計測 ・任意環境 ・長時間計測	×	×	×	◎
空間分解能	△ (~15mm)	○ (~2mm)	○ (5~15mm)	△ (~20mm)
脳深部計測	○	○	△	×
計測対象	血液 代謝物質	血液 脱酸素化 ヘモグロビン	神経電流	血液 酸素化・脱酸素化 ヘモグロビン



図3：光トポグラフィの計測プロトコル

3. 光トポグラフィシステム

3.1 システム構成

光トポグラフィのシステム構成図を図4に示す。ここでは、波長780 nm及び830 nmの半導体レーザーそれぞれ8個から放射される光の強度を、異なる周波数(1 kHz-10 kHzの範囲)で正弦波変調を加える。各2波長光を混合した8本の照射用光ファイバから被験者の異なる位置に光を照射する。従って、個々の半導体レーザーはそれぞれ波長及び照射位置ごとに、異なる変調周波数で符号化されていることになる。なお、この照射する光強度は、日本工業規格JIS(C6802)による皮膚のレーザー放射に対する最大許容露光量(2 mW/mm²)以下の1 mW/mm²である。被験者からの反射光は8本の検出用光ファイバを介して、それぞれ8個のフォトダイオード(PD)で検出する。ここで、このPD出力信号は、多チャンネルのロックインアンプに分配して入力する。このロックインアンプは変調信号に対して選択性の高いフィルタ回路であり、波長及び照射位置に対応する反射光強度をそれぞれ分離して同時に計測する。ロックインアンプからの信号はA/D変換された後コンピュータで0.5秒ごとに取り込む。

3.2 計測位置配置

大脳皮質の情報を皮膚の上から検出するためには、頭皮上での照射・検出位置間隔が30 mm程度離れていることが必要である¹⁰⁾。そのため、8本の照射用光ファイバと8本の検出用光ファイバを30 mm間隔で交互に正方格子状に配置する。照射・検出位置の配置例を図5に示す。生体中での光伝播特性から、照射位置と検出位置の各中点では大脳皮質が感度良く計測できるため、隣接した照射・検出位置間の中点を計測位置(計測チャンネル)とする。この計測配置では、最大24チャンネルの計測が実現できる。

3.3 計測信号処理

各計測位置における波長λの検出光量R(λ)は近似的に次式で示される。

$$-\ln\left[\frac{R(\lambda)}{R_0(\lambda)}\right] = \epsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}d + \epsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}d + a(\lambda) + s(\lambda) \dots\dots(1)$$

ここで、R₀(λ)は照射光量、ε_{oxy}(λ)とε_{deoxy}(λ)は波長λにおける酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンの分子吸光係数、C_{oxy}とC_{deoxy}は酸素化及び脱酸素化ヘモグロビン濃度、dは大脳皮質の活動領域での実効的な光路長、a(λ)はヘモグロビン以外の色素(チトクロームaa₃等)による光吸収による減衰、s(λ)は組織による光散乱による減衰を示す。脳に対する刺激が加えられると、ヘモグロビン等の色素濃度及び酸素化の割合が変化し、検出光量は以下のように変化する。

$$-\ln\left[\frac{R^{sti}(\lambda)}{R_0(\lambda)}\right] = \epsilon_{oxy}(\lambda)C_{oxy}^{sti}d + \epsilon_{deoxy}(\lambda)C_{deoxy}^{sti}d + a^{sti}(\lambda) + s(\lambda) \dots\dots(2)$$

ここで、上付き文字“sti”は、刺激が加えられている状態での各変数の値を示している。近赤外の波長領域において、生体中でのヘモグロビンによる光吸収は、a(λ)の主要項であるチトクロームaa₃の10倍程度大きいいため、刺激によるa(λ)の変化を無視して、a(λ) = a^{sti}(λ)を仮定する。さらに、(2)式から(1)式を差し引くことにより次式を得る。

$$-\ln\left[\frac{R^{sti}(\lambda)}{R(\lambda)}\right] = \epsilon_{oxy}(\lambda)\Delta C_{oxy} + \epsilon_{deoxy}(\lambda)\Delta C_{deoxy} \dots\dots(3)$$

ここで、ΔC_{oxy} = (C_{oxy}^{sti} - C_{oxy})d 及び ΔC_{deoxy} = (C_{deoxy}^{sti} - C_{deoxy})d と定義した。大脳皮質の活動領域内での実効的な光路長dを求めることは現実的に困難なため、脳活動に伴う相対的なヘモグロビン濃度変化であるΔC_{oxy}とΔC_{deoxy}を単位mM・mmで求めることにする。各計測位置において、2波長(780, 830 nm)計測によりΔC_{oxy}とΔC_{deoxy}についての(3)式の連立方程式を解くことでこれらの濃度変化(およびΔC_{oxy}とΔC_{deoxy}との総和としての全ヘモグロビン濃度変化)を求める。各計測位置におけるこれらヘモグロビン濃度変化の値を、3次スプライン補間によりトポグラフィ画像とする。

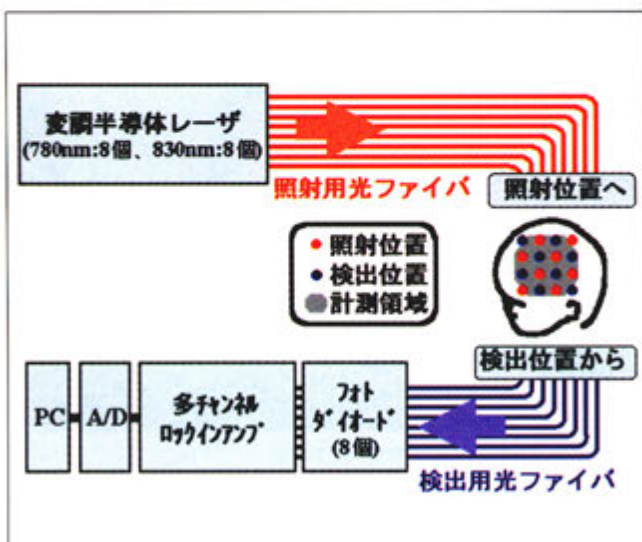


図4：光トポグラフィのシステム構成

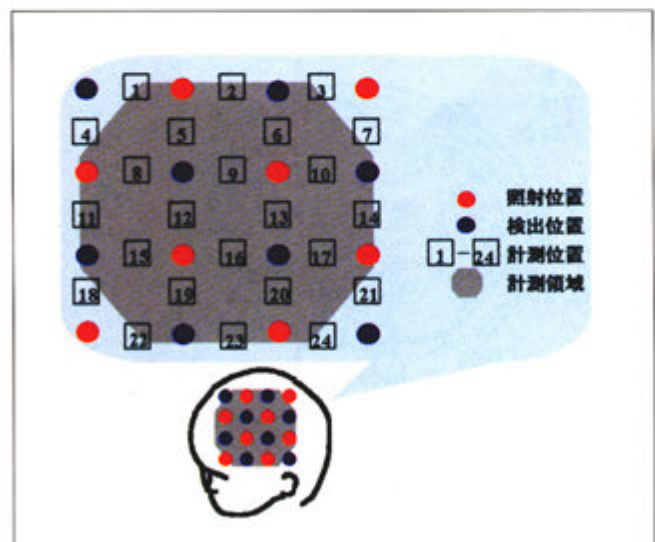


図5：計測位置配置

4. 脳機能計測

この光トポグラフィを用いて、まず、手指の運動による脳活動を計測した。手指の運動による脳活動は、脳機能計測の従来技術であるPET、fMRIなどで明らかにされているため、脳機能計測における光トポグラフィの有効性確認を目的とした。被験者は29歳から53歳までの5人の右利きの健康者男性である。頭部計測領域は、左頭部の前頭-頭頂領域に設定した。計測中は閉眼状態で安静仰臥し、脳への刺激として手指のランダムタッピング（親指と他の指とをランダムに触れあう）の運動を、右手及び左手それぞれについて30秒ずつ、交互にそれぞれ10回繰り返した。これら10回の計測を信号処理時に積算した。

安静時及び刺激時における各波長での検出光量計測から、各計測位置における酸素化及び脱酸素化ヘモグロビンさらに全ヘモグロビン濃度変化を求め、トポグラフィとして画像化した。この典型的な結果を図6に示す。運動機能に関して、左脳は右半身を支配しており、右手指の運動時に、酸素化及び全ヘモグロビン濃度変化が局所的に著しく増加し、さらに脱酸素化ヘモグロビン濃度変化の局所的な減少

がわかる。一方、左脳の関与の少ない左手指の刺激時には、この変化は少ない。これらの結果は、PET、fMRIで得られている従来の知見と一致している。右手指の運動時での反応部位を解剖学的に明らかにするため、同一被験者の脳の形態をMRIで計測し、脳の溝の一つである中心溝を頭皮上に投影させた。大脳皮質で、手指の運動機能に関する場所は（運動野）中心溝近傍に位置しており、光トポグラフィで得られた反応部位と一致していることがわかる。以上の結果から、光トポグラフィにより脳機能が正確に計測されていることが確認できた。

5. てんかん焦点位置計測

この光トポグラフィをてんかんの焦点位置計測に応用し、臨床的な有効性を評価した。現在、投薬でも治療困難な難治性てんかんの場合、手術により脳内のてんかん焦点を除去する治療が採用されており、その際には除去すべき焦点位置を明らかにする必要がある。しかし、焦点が左右どちらの大脳半球に位置するかを決定することが困難な例が多数あり、従来の検査では、脳表または脳深部に複数個挿入する脳波電極や、放射性同位元素をトレーサーとして血液中に注射するSPECTが用いられているが、いずれも患者の負担が大きい検査方法である。そこでSPECT検査時に、無侵襲である光トポグラフィを併用して、てんかん発作時における左右大脳半球の活動を計測した。この場合、照射・検出位置を左右半球に分散させている。この検査結果の一例が図7である。従来のSPECT検査で、発作時に右半球での血流量の増加が認められる症例の場合、光トポグラフィにおいても同様に右半球において全ヘモグロビン濃度変化の増加が認められ、SPECT検査と一致した結果が得られた。

今回評価した7症例に対して、焦点位置の左右大脳半球の最終診断、SPECT検査、および光トポグラフィによる計測結果をまとめたものを表2に示す。この表から、全症例において、光トポグラフィによる結果は最終診断と一致し、てんかん焦点位置計測における有効性を確認した。

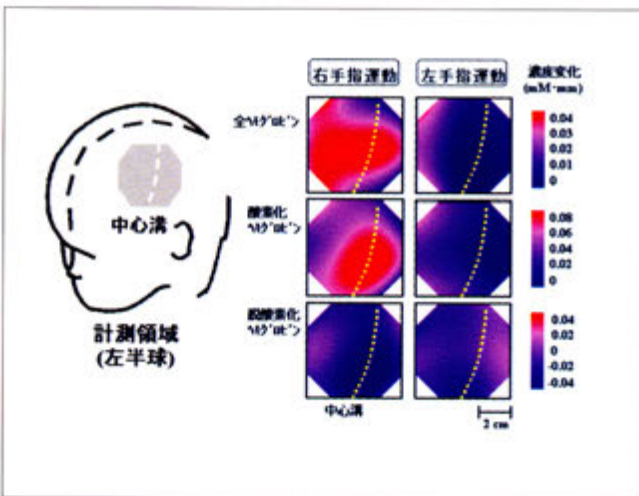


図6：手指運動の脳機能計測

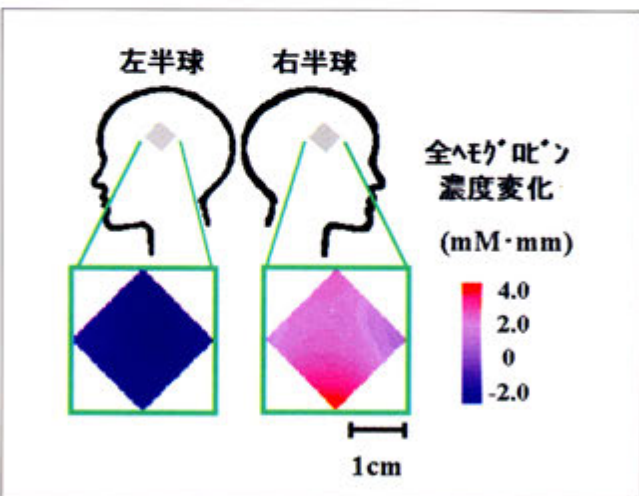


図7：てんかん焦点位置計測への適用

表2：てんかん焦点検査結果

	焦点位置 最終診断 (左右大脳半球)	SPECT	光トポグラフィ
症例1	右	右	右
症例2	左	不明	左
症例3	左	左	左右
症例4	右	右	右
症例5	左	左(差小)	左
症例6	左	左	左
症例7	右	右	右

6. まとめ

脳機能が無侵襲に光を用いて画像計測する光トポグラフィを新たに開発した。この装置を用いて、手指の運動に伴う脳活動の画像化、さらには臨床的なてんかん焦点位置計測での有効性を確認した。また、計測領域の広域化、時間・空間分解能向上など、さらに装置性能を高度にするための技術的課題はあるが、光トポグラフィはその無侵襲性及び低拘束性から、今後幅広い分野での利用が期待できる。

なお今後新たに高操作性等を計った光トポグラフィ装置(図8)を製作し、広く利用いただけると考える。



図8：光トポグラフィ装置

- 5) S. Wray, et al.: Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochromeaa3 and hemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim. Biophys. Acta.* 933: 184-192, 1988
- 6) A. Maki, et al.: Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med. Phys.* 22: 1997-2005, 1995
- 7) Y. Yamashita, et al.: Near-infrared topographic measurement system: imaging of absorbers localized in a scattering medium. *Rev. Sci.Instrum.* 67: 730-732, 1996
- 8) E. Watanabe, et al.: Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. *Neurosci. Lett.* 205: 41-44, 1996
- 9) A. Maki, et al.: Development of a multi-channel optical system for differential cortical measurement. *SPIE* 2979: 704-709, 1997
- 10) P. W. McCormick, et al.: Intracerebral penetration of infrared light. *J. Neurosurg.* 76: 315-318, 1992

参考文献

- 1) T. Kato, et al.: Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J. Cereb.Blood Flow Metab.* 13: 516-520, 1993
- 2) Y. Hoshi and M. Tamura: Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *J. Appl. Physiol.* 75: 1842-1846, 1993
- 3) B. Chance, et al.: Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3770-3774, 1993
- 4) A. Villringer, et al.: Near infrared spectroscopy (NIRS) : a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci. Lett.* 154: 101-104, 1993