

光トポグラフィの臨床応用

Clinical application of optical topography for brain mapping

渡辺 英寿¹⁾ Eiju Watanabe

山下 優一²⁾ Yuichi Yamashita

牧 敦²⁾ Atsushi Maki

小泉 英明²⁾ Hideaki Koizumi

川口 文男³⁾ Fumio Kawaguchi

真柳 佳昭¹⁾ Yoshiaki Mayanagi

1) 東京警察病院脳神経外科

2) 日立中央研究所

3) 日立メディコ技術研究所

光トポグラフィは脳活動に伴って変化する局所脳血流量（CBV）の変化を非侵襲的に計測する装置である。我々はこの方法で運動刺激や言語刺激、てんかん発作中の脳の活動を計測した。[方法] 780nmと830nmの2波長の近赤外線を頭皮上から頭蓋内に照射し、30mmはなれた部位で反射光を計測する。8-24チャンネル分のプローブを頭部に固定する。計測は2Hzで継続的に行った。[応用] 運動刺激：11人の健常成人で右手の指をタッピングさせNIRS計測を行った。左運動野に一致する部位でCBVが増加した。言語刺激：11人の健常成人と6人の難治性てんかん症例で60秒の休止期を挟んで17秒間のword generationを行った。健常成人では利き手と反対側の前頭葉下部に活動が見られ、てんかん症例ではアミタールテストでの優位側に活性化が見られた。てんかん発作中の計測：難治性てんかん12症例で発作中のNIRSを計測した。全例において、脳波で確定された発作焦点に一致してNIRSで活性化が見られた。

上記の結果から、NIRSは人間の脳の活動を非侵襲的に計測する手法として有用であると考えられた。

NIRS which is a new technique for noninvasive measurement of cerebral blood volume (CBV). We applied this method in functional brain mapping using multi channel NIRS during motor stimulation, language stimulation and epileptic seizure in humans. [METHOD] NIR (780 and 830 nm) was transmitted into the cranium from the scalp and its reflection was received 30 mm away from the transmitting probe. Probes producing 8 to 24 channels were mounted on the head shell. Measurement was repeated in 2Hz. [Application] Motor stimulation : In five normal volunteers, NIRS was done during finger tapping task in the right hand. CBV increased in the left motor cortex during the tapping task. Language stimulation : We used 11 healthy volunteers and 6 patients with intractable epilepsy. A word-generation task was applied for 17 seconds, followed by an extinction/resting period of 60 seconds. In healthy volunteers, the inferior frontal region was activated on the side opposite to the subject's handedness. In the epilepsy cases, the activated side agreed with the dominance determined by the Wada test.

Epileptic seizure: Twelve patients with medically intractable epilepsy underwent the NIRS during seizures along with the EEG. In all cases, CBV increased significantly in the side of seizure focus. The increase was

Key Words: near infrared topography, functional brain mapping, language

1.はじめに

生きている人の脳の活動の状況を外から観察する、これは神経学を志す人間なら一度は見る夢である。このような夢が近年の技術開発のおかげで、少しずつ現実のものとなろうとしている。これらは非侵襲的脳機能マッピング法と呼ばれ、1980年代に誕生し、1990年代になり実用化のレベルに達した。大脳はその多くの機能が皮質と呼ばれる表層部分で行わ

れている。見る聴く感ずる、話す、動くのような基本的なことから、記憶や理解するなど高度な機能までこの部分に集まっており、それぞれ機能別に分布している。しかし、この機能分布は従来は開頭手術中に電気刺激を行って確認するか、脳出血や脳梗塞で脳の一部が破壊されたときに見られる症状を解析して推測するしかなかったが、現在、次々と非侵襲的な方法で再確認が進んでいる。

われわれは近赤外線を頭蓋外から照射して、直下にある大脳皮質中のヘモグロビン(Hb)濃度の経時変化を捉える方法(近赤外線機能マッピング; NIRS)を非侵襲的脳機能マッピングの一つとして取り入れ、研究開発を行ってきた¹⁾。光トポグラフィと名付けたこの方法論の開発は、1993年頃から日立中央研究所で開発し、現在は日立メディコで商品化が進められており、多くの臨床家から期待されている。ここでは、その概要を特に臨床的な応用面に焦点を当てて紹介する。

この装置の空間分解能は20-30mmにとどまるが、脳の活動状況をほぼリアルタイムに連続計測することが可能である。^{2) - 3) - 4)}。また、脳波計とほぼ同じ大きさであり、容易に移動できるので、病室や、診察室での計測や、運動中の計測まで可能なために、日常的な環境下で作業しているときの脳の活動を観察することができる。また、日光に含まれる程度の強さの赤外線を照射するだけなので、生体に対する放射線や高磁場などの影響が全くない点も他の手法にはない利点である。

2.方法

本装置の基本原理と仕様の詳細は他著に譲り、ここではその概略を記す。

近赤外線領域の光線を半導体レーザーで発生し、光ファイバーで頭皮上に置かれた入射プローベに導く。近赤外線は皮膚、頭蓋骨は良く透過するので、そのまま乱反射を繰り返して

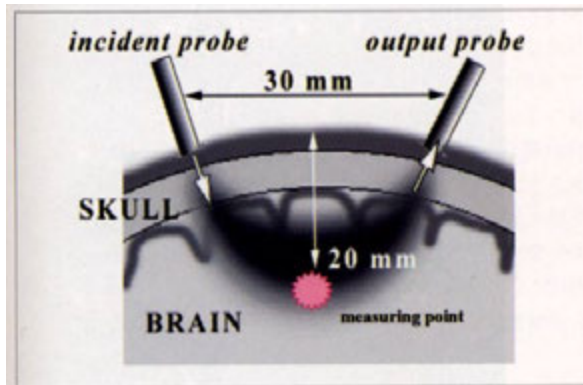


図1：近赤外線の頭蓋内伝播を示す。

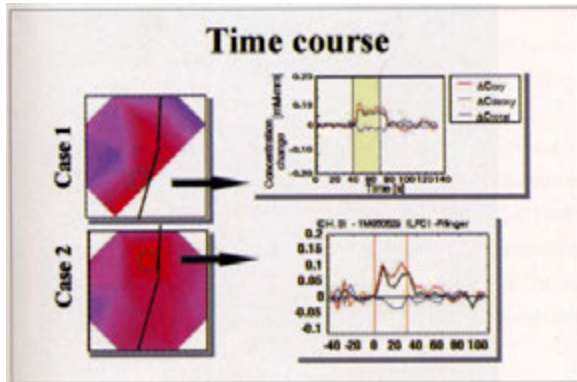


図2：指の対向運動時に観測された局所CBVの経時変化。(左に反応の分布図を右にもっとも強い反応の見られた中心前回の反応の経時変化を示す。)

て脳組織に広がってゆく⁵⁾。入射プローベから数センチメートル離れた頭皮上に受光プローベを置くと、脳組織を通過してきた反射光を捉えることができる。近赤外線は脳組織を通過する間にHbで吸収されるので、反射光を計測すると脳組織内のHb濃度の変化を調べることができる。我々が使用したのは780nmと830nmの2波長である。オキシヘモグロビン(HbO)とデオキシヘモグロビン(HbR)は、この2波長でそれぞれ異なった吸収係数(k_{o78}, k_{o83})を持つので、それぞれの吸光度(y_{78}, y_{83})を調べて二元連立方程式 $y_{78} = f(k_{o78}, k_{d78}, [HbO], [HbR])$ 、 $y_{83} = f(k_{o83}, k_{d83}, [HbO], [HbR])$ を解くとHbOおよびHbRそれぞれの濃度変化($[HbO], [HbR]$)を求めることができる¹⁾。また、 $[HbO]$ と $[HbR]$ の合計($[Hb_{total}]$)は局所のCBVに比例すると考えられるので、これが脳活動のよい指標となる。

シュミレーションの結果からは、プローベ間距離が30mmのとき計測対象となるのはプローベの中心の下20mmを中心とするバナナ形の組織であるとされている(図1)⁵⁾。この値は、頭皮上から直下の脳組織を計測する場合至適と思われる値である。

このような入射と受光プローベのペアで1チャンネルと考えることができる。このようなペアを8ないし24チャンネル頭皮上に配置して以下の計測を行った。プローベは、熱形成樹脂を用いて被検者各々の頭部に密着するようにヘルメットを作成し、これに孔を開けて固定した。各計測点はナビゲータを用いて各個のMRI上に投射した。通常計測は0.5秒ごとに連続して行い、CBVの経時変化を捉えた。

3.結果

運動刺激に対応する反応

本方法を用いると神経細胞の賦活に際して局所CBVおよびHb濃度の変化が経時的に観察できる。

これを実証するために、われわれは運動刺激に対する局所CBVおよびHb濃度の変化を観察した^{1) 6)}。5人の健常成人を用い、30秒にわたって、一側の母指に対して他指をランダムな順序と速さで対向運動を繰り返させた。10チャンネルのNIRSを用い、各チャンネルで $[HbO_{xy}]$ と $[HbR]$ を記録したところ、図2のように中心溝を中心として指の運動に同期して $[HbO_{xy}]$ の増加と $[HbR]$ の軽度減少が見られた。右側の

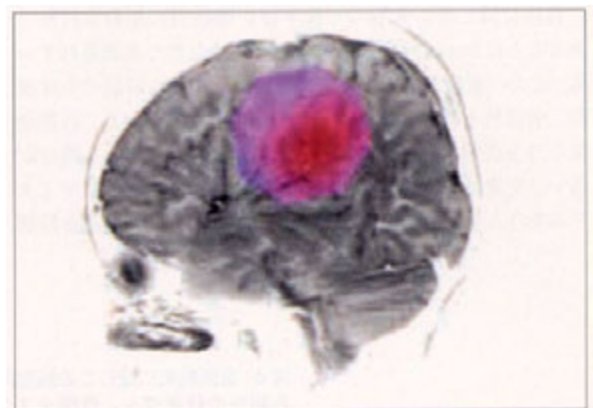


図3：頭頂葉てんかん1例

発作の焦点部位で血液量が著明に増加している。

に、局所脳血液量は指の運動開始直後から上昇し始め、約8秒でピークに達し、運動終了直後すみやかに低下した⁶⁾。この[HbTotal]の増加は脳灌流の増加を意味するが、その分布図をMRI画像上に投射すると、中心溝周辺で局所脳血液量が増加していることが確認される。このように本方法は、時間経過からも空間的配置からも指の運動に伴う神経活動にリンクした信号と考えられる。

運動刺激に対応する反応

外科的治療を必要とする難治性てんかんに対しては、発作焦点を正確に同定することが必須である。現在は頭蓋内電極による持続モニタリングが主たる診断根拠とされているが、PETやSPECTなどの非侵襲的な手法が開発されるに従い、これらが診断の重要な要素とされつつある^{7) 8) 9)}。われわれは、発作中にNIRSを計測することにより、発作初期の血流動態を観測し、発作焦点の診断に資することを試みて、以下の検討を行った。

11人の難治性てんかん（側頭葉てんかん9例・頭頂葉てんかん2例）につき、一側4あるいは12チャンネルづつ左右対称にNIRSの受光及び照射プローブを配置した。発作は脳波モニターのもとでbemegrideを100-200mg静注して誘発し、同時に発作時HMPAO-SPECTを計測した^{9) 10)}。

11症例全例で発作が誘発され、脳波上発作波は、自然発作時と同様の部位から起始していることが確認された。SPECTでは11例のうち8例で脳波上の焦点部位を中心にCBV増加が観察され、NIRSによるCBV計測では、これら8例で脳波上の発作開始から5~10秒以内に焦点側CBVの急峻な増加が観察され、NIRSでも軽度の増加にとどまった。図3に代表的な1例を提示する。28歳の難治性てんかんの症例で、MRIでは右中心後回にT2で高信号の領域を認め、皮質形成異常と考えられた。グラフは右側のCBVから左側の対称点のCBVを減算して提示している。発作開始直後から右側側頭葉のCBVが急速に増加している。増加は約60秒間続いた後再び左右対称になっている。同時に計測したSPECTでも同様に右側側頭葉にCBVの増加が認められる。

言語機能に関連する反応

言語に関して、大脳の一側の半球が機能的に左右対称であることはBroca野の発見以来さまざまな形で立証されている。また、頭頂葉のさまざまな機能の左右差も言語の半球優位、劣位性と強い関連があることが確認されており、言語優位半球を決定する事が、臨床上大変重要な情報となる場合が多い。従来は、優位半球を決定するためには頸動脈にアマタールを注入することにより、一過性に当該半球の機能を抑制して、

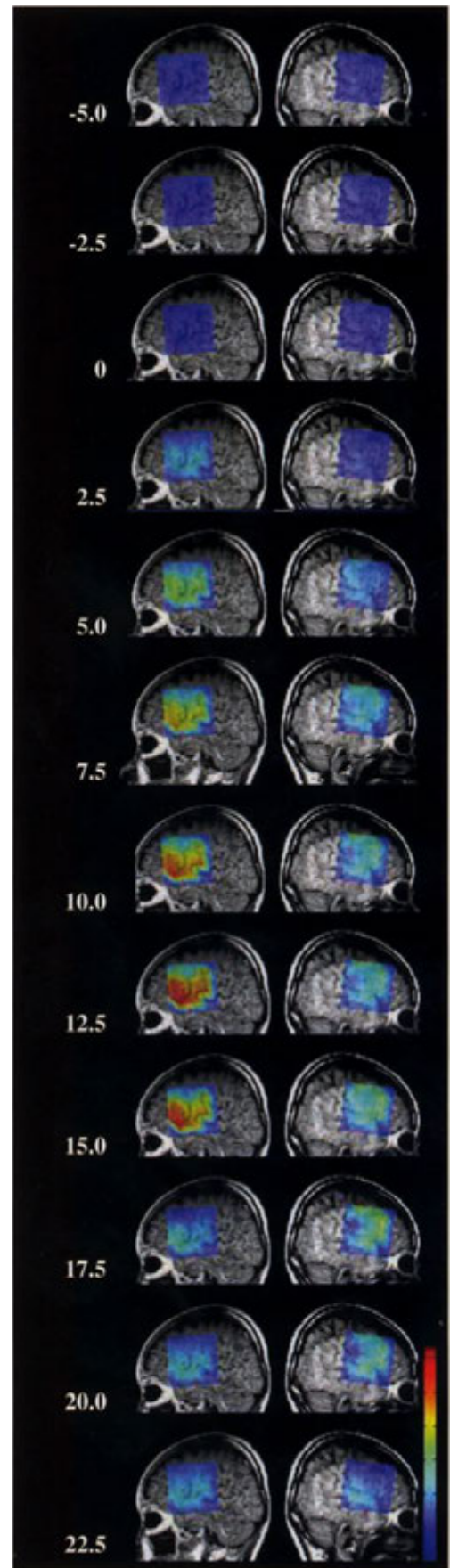


図4：言語刺激に際しての脳血流変化
右利きの健常成人。言語タスク開始と同時に左前頭葉下部（Broca野）で血液量が増加し、タスク終了とともに減少している。

その間の言語機能を観察する方法が唯一の診断方法で、アミタールテスト（和田法）と呼ばれている。しかし、この方法は侵襲的であり、脳塞栓などのリスクを伴うことから、最近になり、さまざまな非侵襲的な診断方法が検討されている。fMRIはその有力な候補として研究報告があいついでいる。我々は、NIRS方をその代替方のひとつとして、検討した。

10人の健常成人を用いてNIRS計測を行った¹⁰⁾。言語タスクとしてword finding taskを用いた。コンピューター上に順次提示される1つのひらがなで始まる単語を限られた時間内（我々は17秒間に設定した）にできるだけ多く想起させ、これを筆記するタスクである。また、利き手のスコアリングを行いNIRSでは左前頭葉下部Broca領野を中心にタスクに同期した局所CBVの増加が認められた。その1例を図4に提示した。また、3例は幼児期に左利きを右利きに修正されており、利き手のスコアリングでも左利き傾向であった。そのうち2例は明らかに右前頭葉下部にタスクに同期した局所CBVの増加が認められ、右利き群と対称的であった。また、1例は両側の前頭葉下部に同程度の局所脳血液量増加が観察された。このようにNIRSは非侵襲的に言語優位半球の同定する方法として大変有力な手段と考えられた。

4. 結語

NIRS法は、簡便な装置で、脳の局所神経活動に対応した血流信号を非侵襲的にかつ経時的に観察できる新しい方法である。観察できる領域が脳の表面の皮質のみと限られている点が欠点であるが、大脳皮質の機能の多くの部分が円蓋部に存在しているので、利用価値は大きい。また、装置は簡便で、長期間に渡って高い時間分解能で神経活動を連続的に観察できる事は、大きな特長である。前述のように発作時SPECTのように1つの時点での灌流状態のみを頼りにした場合、急速に全般化が起こった場合は往々にして左右差を観測しにくい。NIRSはこの欠点を補う点でも非常に重要である。この両者を組み合わせることで時間軸での観察をNIRSで、深部構造の灌流状態をSPECTでというような相補的な応用が有効である。

参考文献

- 1) Maki a., et al : Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. Med. Phys., 22 ; 1997-2000,1996
- 2) Chance, B ., et al : C. and Lipton, L., Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain., Proc. Natl. Acad. SCI. USA., 90 ; 3770-3774, 1993.
- 3) Villringer A., 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.
- 4) Villringer A., et al : Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. Trends Neurosci., 10 ; 435-442, 1997.
- 5) McCormick, P. W., et al : Intracerebral penetration of infrared light. Technical note, J. Neurosurg., 76 ; 315-

318, 1992

6) Watanabe E., et al : Noninvasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. Neurosci. Lett., 205; 41-44, 1996

7) Newton MR, et al : Ictal postictal and interictal single-photon emission tomography in the lateralization of temporal lobe epilepsy. Eur. J. Nucl. Med., 21 ; 1067-1071, 1994.

8) Ho SS, et al : Comparison of ictal SPECT and interictal PET in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. Ann. Neurol., 37 ; 738-7345, 1995.

9) 渡辺英寿、ほか：てんかん焦点決定における新しい手法、てんかん研究の最前線（田中達也 編）、ライフ・サイエンス、東京、pp146-152, 1994.

10) 渡辺英寿、ほか：発作時SPECTによる側頭葉てんかん発作初期の伝播様式の観察、てんかん研究の最前線(田中