

# 光トポグラフィ装置ETG-100の開発

## Development of Optical Topography System ETG-100

市川 祝善 <sup>1)</sup>	Noriyoshi Ichikawa	藤原 倫行 <sup>1)</sup>	Michiyuki Fujiwara
川口 文男 <sup>2)</sup>	Fumio Kawaguchi	加賀 幹広 <sup>1)</sup>	Mikihiro Kaga
川崎 慎護 <sup>2)</sup>	Shingo Kawasaki		

<sup>1)</sup> 株式会社日立メディコ 応用開発室

<sup>2)</sup> 株式会社日立メディコ 技術研究所

無侵襲で脳機能を画像化できる光トポグラフィ<sup>®</sup>装置の臨床応用を目指し、臨床評価用光トポグラフィ装置ETG-100を開発した。臨床適用研究を進めると同時に、高性能化および機能性向上のための技術開発を進めている。光トポグラフィ装置の特徴を臨床の場で生かすことのできる、ダイナミックレンジの大きい高感度光計測システム、機能性の高い計測プローブ、計測情報を効果的に表示する三次元表示システムを開発し、光トポグラフィの臨床応用の可能性を広げた。

We developed Optical Topography<sup>®</sup> (OT) system ETG-100 to advance the clinical application of noninvasive measuring system for brain function.

Along with proceeding the clinical evaluation of the ETG-100 we developed some techniques which can contribute to improve the performance and functionality of OT. Those include high-resolution optical measuring technique, high performance optical probe and 3-dimensional display system.

Key Words: 光トポグラフィ, 無侵襲, 脳機能

## 1. はじめに

日立製作所および当社は脳血流や代謝の変化を無侵襲かつ簡便に計測し画像化できる「光トポグラフィ装置」の研究を進め、さらにこれを用いた新しい脳機能計測技術を開発して光トポグラフィによる脳機能計測の可能性を示した<sup>1)2)</sup>。さらに当社ではこれらの技術をもとに脳機能診断を目的とした臨床診断システムの開発を進め、一般病院での利用も考慮して特に計測プローブおよびインターフェースの機能性を向上させ光トポグラフィ装置ETG-100を開発した。本装置は各種医療機関で評価を進めており、すでに20以上の国内外の研究機関、病院等での使用実績がある。現在までに言語発達・言語処理などの高次脳機能から小児の脳機能疾患の研究、さらには脳血流診断や虚血性脳疾患診断までの広範な応用が検討されている。これら成果は今後、脳神経科、精神科、小児科さらには歯科までの広い臨床分野で役立つことが期待されている<sup>3)-11)</sup>。

当社ではこれらの成果を元に、さらに光トポグラフィ装置の性能向上のため、高精度光計測・光源技術や計測結果を

診断に適用するためのデータ処理表示技術などの各種関連技術の改良を進めている。本報告では光トポグラフィ装置ETG-100のシステムの全体像と開発中の光トポグラフィ関連技術、さらに本装置によって得られた最新の臨床研究の成果を紹介する。

## 2. 光トポグラフィ装置ETG-100

光トポグラフィ装置の一般的な原理およびその基本構成はすでに報告済<sup>1)</sup>であるので、ここではETG-100を例にその概要を紹介する<sup>12)-15)</sup>。

### 2.1 装置構成

装置の概観を図1、構成を図2に示す。光トポグラフィ装置は変調レーザ光を発生する光源部、これを被験者へ送る照射用光ファイバー、脳表からの光を集光し検出器へ導く検出用光ファイバー、検出された光信号を計測分離する計測回路部および、データ変換、処理および表示部よりなる。

波長、照射位置で異なった周波数で変調されたレーザー光は光ファイバーにより導かれ検査部に密着したプローブから照射される。入射点から2～3cmはなれた位置で集光された光は、光検出器により電気信号に変換される。検出器からの信号には複数の照射位置からの光が混じっている。そのため計測部の配置に対応したスイッチング回路を通して計測光の変調周波数に同調したロックインアンプに分配し、特定の光源、検出の組み合わせに対応した信号を抽出する。これらの信号は最小0.1秒間隔で同時計測され、それぞれの波長と計測部位に応じて分類された後、ヘモグロビン量の変化に換算されて画像表示される。

## 2.2 計測配置

光トポグラフィ装置 ETG-100のプローブは、光源用10個、検出用8個で構成されている。これらを計測面に格子状に配置することによって、計測領域の脳表面の光吸収分布を効率よく計測する。ユーザーはプログラムの指示にしたがって、被験者の頭部にセットしたプローブ固定用標準ホルダにプローブ先端を挿入することで、プローブを正しくセットできる



図1：光トポグラフィ装置の概観（ETG-100）

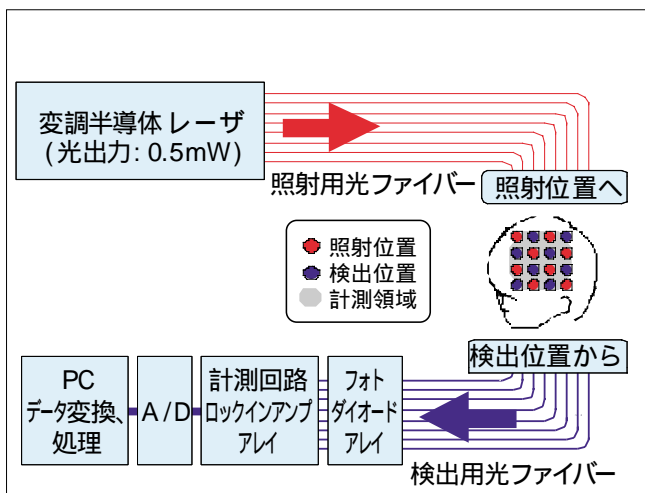


図2：光トポグラフィ装置の構成（ETG-100）

(図3) さらに、本装置では図4に示す3種類の計測配置を用意しており、計測対象の位置や広がりに応じてユーザーが最適な計測配置を選択できる。このうち3×3の2面タイプは脳の左右に機能が分かれている運動や聴覚機能の計測、左または右に優位がある言語機能の優位側の判定に使用される。また4×4の配置は視覚野など一部領域に機能が局在している場合に使用される。3×5は横長なため脳側部の前後に局在するブロッカ、ウエルニッケ両言語野の同時計測に使用されている。

## 2.3 計測信号処理

2波長の計測信号の変化から、酸素化および脱酸素化ヘモグロビン量(Hb)の変化が両物質の光吸収スペクトルを用いて計算される。さらに本装置には2種類の計測モードがある。

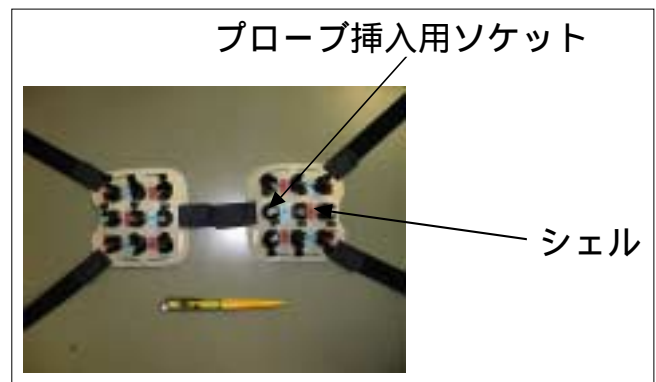


図3：プローブホルダ

計測配置	3×3	4×4	3×5
プローブ ○ 光源 ■ 検出			

図4：計測プローブ配置

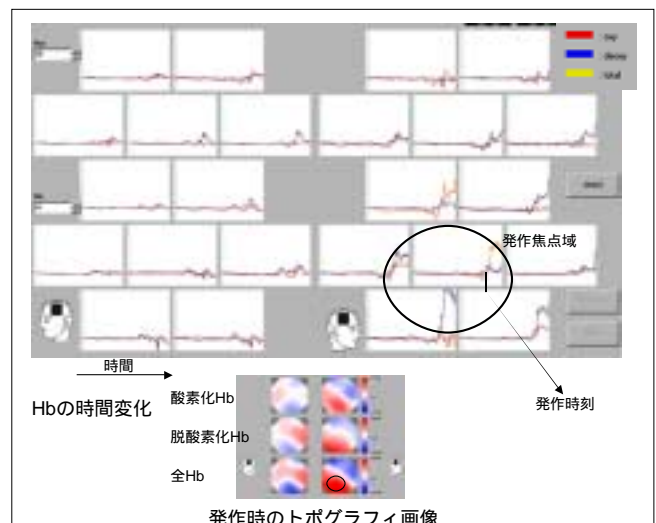


図5：光トポグラフィによるてんかん計測例（連続モード）

第1の計測モードが計測開始からのHb量変化を継続的にモニタするもので、手術中のモニタやてんかん発作のモニタに利用できる。図5にその一例であるてんかん発作時のHb信号の計測例を示す。計測結果はこのように酸素化、脱酸素化、トータルの3種のHbの時間変動を表したタイムコースのグラフマップと、これを元に構成した3枚のトポグラフィ画像のどちらかを選択して表示できる。なお、トポグラフィ画像は動画として表示することもできる。第2の計測モードがfMRIなどで用いられている積算法で、被験者に一定の長さで負荷と休止期間を繰り返し与え、負荷時と安静時の差から反応を計測する。さらにこれを繰り返して加算平均し計測精度を高めることができる。これによって信号変化が小さく計測の困難な大脳活動を正確に計測することが可能になる。図6に手運動による運動野の信号の例を示している。運動と反対側の運動野付近で、酸素化Hbの増加が見られている。

### 3. 関連技術開発

以下に臨床応用を目標に光トポグラフィ装置の機能性向上のために開発された関連技術を紹介する。

#### 3.1 高精度光計測技術

光トポグラフィでは脳活動に伴う微小なHb濃度変化を計測するため高い計測精度が求められる。成人の場合大脳皮質の血流変化を捕えるには、光源から計測点までの距離は30ミリ以上必要<sup>1)</sup>で、入射光量2mWで直径1mmのファイバーで集光した場合、最適なファイバーを用いても計測光量は約1pW程度となる。大脳機能活動による光吸収変化が引き起こす透過光量の変化は通常数%程度である。このため検出部で約10fW(1pWの1%)程度の最小検出能が求められる。これと同時に適用範囲を成人から小児へ広げると、計測光量は最大で成人の1000倍の約1μW程度にまで増加する。このため光トポグラフィの計測系では入力換算ノイズは10fW以下、しかも入力光量は1pW - 1μWの範囲で計測可能なことが求められる。これを実現するため本装置では高感度APD(Avalanche Photodiode)素子を検出器に使うと共に、ゲイン変更の可能な多段切り替えアンプをPCで制御し、最適な信号レベルに設定した後、ロックインアンプで信号抽出を行っている(図7) これによって入力光量1pW - 1μWの範囲で十分なダイナミックレンジが得られ、成人から新生児まで計測可能な性能が得られている。

#### 3.2 高感度プローブシステム

光トポグラフィ用プローブは計測光を被検体表面から集光し、装置本体の検出器まで伝送する。このため、高い光検出効率と同時に臨床に適した以下に示す性能が機能的な面から求められる。

- (1) 被験者の動きによる信号変化が少ない
- (2) 被験者への装着時の負担が少なく、かつ長時間の装着でも不快感がない
- (3) 装着が容易かつ短時間で可能

本装置ではこれらを満たすため、可撓性が高く近赤外領域で伝送効率の高い、多成分ガラスを素線とするバンドル型ファイバを使用している。バンドルファイバは素線の径が細く(30 - 50 μm程度)可撓性が大きいため容易に曲げられ、耐久性も比較的高く、上記の条件を満たすことができる。また素線を束ねることで任意の太さのファイバプローブを可撓性を失わずに構成できる点に特徴があり、計測条件に応じた太さのプローブが作成できる。

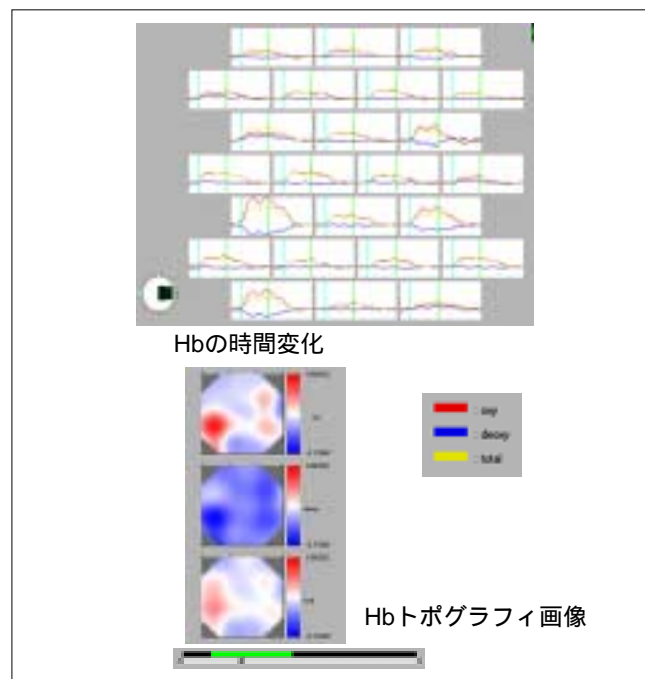


図6：光トポグラフィによる運動野計測例(積算モード)

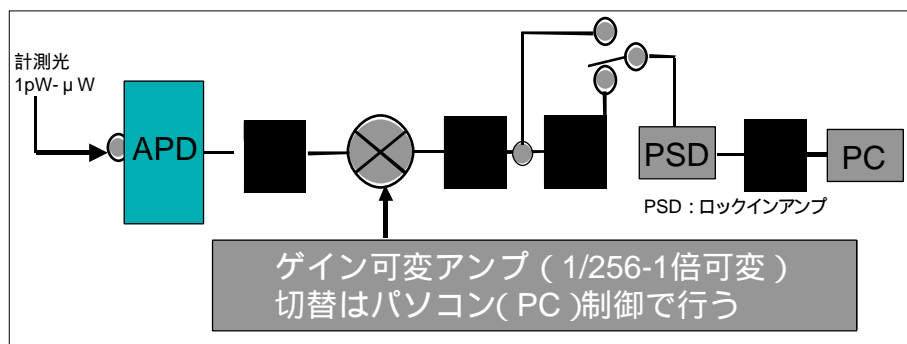


図7：広ダイナミックレンジ計測回路構成

さらに頭表から放出される微弱な光を高効率で計測するためには高い集光効率と、低い伝送ロスが求められる。生体表面から放出される光は、生体組織の強い散乱（散乱係数約1.0/mm）により入射点から2～3mm以上離れた点ではほぼ等方散乱光となるため、光トポグラフィ（検出距離2～3cm）での光検出効率は実効的検出面積と検出立体角の積にほぼ比例する。バンドルファイバの実効的検出面積は、ファイバ充填率×コア率×ファイバ全体径（素線数）に比例する。ファイバ充填率はほぼ最密充填の60%程度である。ここで全体径は、頭髮の影響を避けて頭皮に先端部を接触させるため、毛根間隔（約2mm）以下であることが必要となる。そのため光検出効率を上げるためにはコア充填率、ファイバの検出立体角すなわちファイバのNA（開口数）の向上が必要となる。本装置では上記2点を向上させたNAが0.87の高屈折率多成分ガラスファイバー製バンドルファイバーを開発し、高い検出効率を得ている。

これと同時に光ファイバーをプラスチック製のプローブホルダで覆うことによって頭皮への接触感を改善し、頭髮の挟み込みを少なくする最適な先端形状を実現している。さらに被検体への密着を確実にし、かつ被験者への過剰な圧迫を避けるため最適に調整されたバネによる被検体表面への圧迫構造としている。（図8）

### 3.3 画像表示システム

光トポグラフィで得られる機能情報を臨床で有効に利用するため、診断を助ける以下のような光トポグラフィ用Hb信号の表示方式を開発した。

#### (1) Hb時間変化マップ

各計測点における3種のHbの時間変化をグラフで表示したものであり、このマップは計測点付近の神経活動によるHb変化を時間経過として観察することができる。グラフの時間変化を詳細に評価することで、血流や代謝の状況を詳細に診断することができる。Hb表示としてはもっとも基本的なデータであり、Hbの変化指標であるmM・mmをスケールとして使用している。



図8：プローブ先端部

#### (2) 二次元Hbトポグラフィ画像表示

この表示は同一時刻における各計測点でのHb変化量の分布を画像としてあらわしたものであり、計測点の間は各計測点をつなぐ近似関数で補間している。通常初期状態からの増加を赤、減少を青の濃淡で表示する。これにより反応の中心や分布特性を的確に判定することができる。またこのトポグラフィ画像の時間変化は動画表示も可能で、これにより血流や代謝のダイナミックな変化を捉えることが可能になる。

#### (3) 三次元トポグラフィ画像表示

光トポグラフィデータは脳表面の血液分布を反映していることが確認されている。人間では脳表面にその構造に応じた領域に機能が分布していることが知られており（機能局在）光トポグラフィで脳の活動を的確に判断し、神経学的な診断を行うには脳表面構造と光トポグラフィデータの関連を空間的に捉える必要がある。たとえば代表的な機能画像装置であるPETでは、断層像をMRI画像と三次元的に重ね合わせることでこれを実現している。光トポグラフィ装置は脳表の二次元機能画像であるため、MRIの三次元画像上に光トポグラフィの二次元画像を重ねて表示するための、「計測プローブの位置計測手段」と「三次元上への二次元画像の合成表示手段」の開発が必要となる。そこで以下の開発を行った。

(A) 頭表にセットしたプローブ座標を三次元計測し、被験者のMRI画像との位置関係を求める光トポグラフィ用ナビゲーションシステム

(B) MRIやCTの三次元的画像と光トポグラフィ機能画像とを合成して表示するための三次元表示システム

図9にはナビゲーションシステムの構成を示す。被験者頭部にセットしたプローブの位置座標を磁気センサで計測し、これをMRI画像と計算機上で重ね合わせている。

また光トポグラフィは頭表から20mmほど深部にある脳表面のHb変化を計測しており、計測プローブの座標は計測領域とは三次元的に異なる。このため光トポグラフィ三次元表示システムでは、各計測信号は生体の光散乱特性からプローブ中間の垂直下にある脳表面を計測していると仮定し、プローブ間の中間点の直下にあるMRI画像の脳表面にトポグラフィ機能画像を重ね合わせる。

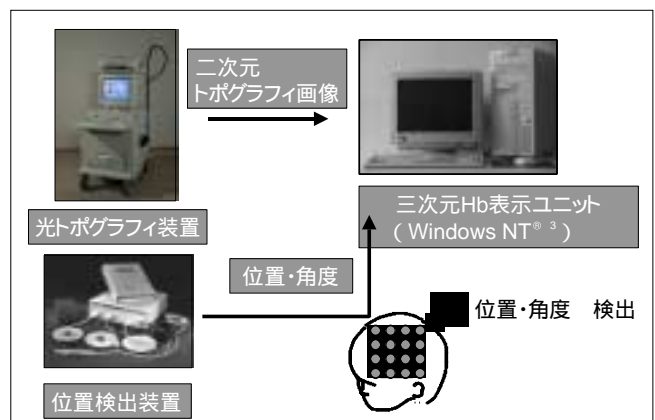


図9：光トポグラフィ三次元表示システム

図10はこのシステムでMRI画像上に手運動時の光トポグラフィ画像を表示した例を示す。このように光トポグラフィ画像の赤で示される活性域が、従来知られているMRI画像上の運動野と一致しており、脳構造と光トポグラフィ画像の位置関係を表示することで脳機能活動を的確にとらえることができることがわかる。

#### 4. 臨床計測データ

光トポグラフィ装置の最近の臨床への適用研究の例を以下に示す。

##### (1) 新生児脳機能計測

ヒト脳機能は一部に障害があってもこれを補償する可塑性を有している。たとえば聴覚に障害があり音声言語の発達に支障がある場合でも、早期に対処すれば言語機能の障害やこれに伴う知的発達の遅れを防ぐことができる。この他各種の



図 10 : 三次元画像表示例

機能障害でも同様に早期診断し対処すれば、その後の成長に大きな利益をもたらすことが予想される。そのため出生後の早い時期に機能障害を診断する試みがなされてきたが、侵襲性が低く、かつ的確な診断のできる手法がなかった。光トポグラフィは無侵襲で拘束性が低いため新生児計測に適しており、かつ簡便に脳機能計測ができることから新生児の脳機能診断への適用が期待されている。

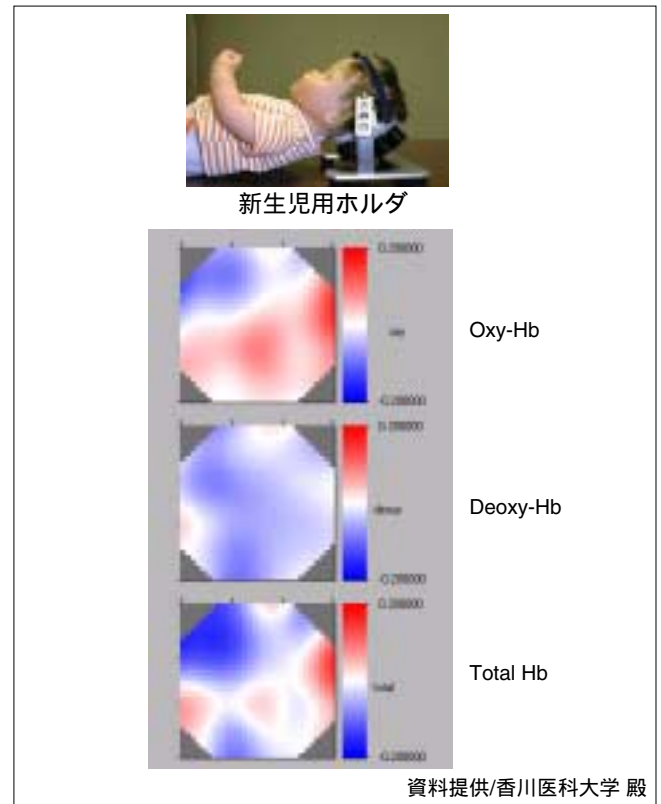


図 11 : 新生児視覚応答

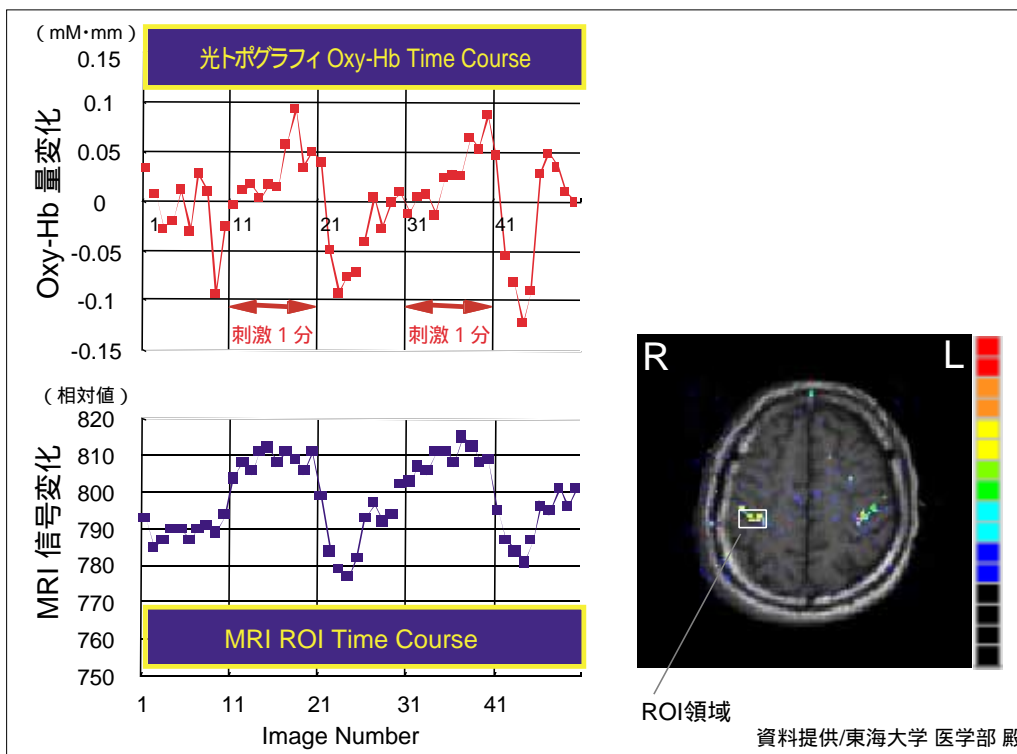


図 12 : MRI との同時計測例

図11に示すような新生児の脳計測に適した専用プローブが開発されており、すでにこれによって光刺激に対する新生児の視覚野反応が計測されている。

## (2) MRIとの同時計測

光トポグラフィ装置は無侵襲で簡便な脳機能計測ができると共に、光計測の特徴として他の計測手法との干渉が少ない。このため他の計測手段を光トポグラフィと複合化し同時計測することにより、より高度な診断情報を得られる可能性が期待されている。たとえばEEG、MEG、PET、MRIなどとの計測法との複合化が考えられる。図12は高磁場MRIを用いたfMRIと、光トポグラフィの同時計測結果であり、被験者の手運動時における両者の脳機能信号が非常に良い相関を示している。このように高磁場MRI中でも精度の高い光トポグラフィ計測が可能なが示されており、複合計測による高度な診断の可能性を示している。

## 5. まとめ

臨床応用を目的とした光トポグラフィ装置ETG-100を開発し、その臨床有効性の評価を行うと共に、高機能・高性能化のための技術開発を進めている。今後はより精度の高い脳機能計測が可能な光トポグラフィ装置の開発が望まれると同時に、ユーザーである医師・患者にとってより快適なシステムへの発展が強く望まれている。そのような観点から広く医師や患者の要望をとり入れてより高性能で快適な光トポグラフィ装置の開発を進めていきたい。

- 1 光トポグラフィおよび 2 Optical Topographyは株式会社日立製作所の登録商標です。以下本文中での表示は省略します。
- 3 Windows NTは米国Microsoft Corp.の登録商標です。

## 参考文献

- 1) 山下優一, ほか: 無侵襲脳機能計測システムとしての光トポグラフィ開発, MEDIX 29 : 36-40, 1998
- 2) 渡辺英寿, ほか: 近赤外線による非侵襲脳機能マッピング, 脳外 25(5), 1996
- 3) 中川 実, ほか: 酸素吸入による脳内ヘモグロビン濃度の変化をOptical Topographyを用いて測定した神経膠芽腫の1例, 神経外科速報 10(3), 2000
- 4) Sato H, et al : Temporal cortex activation during speech recognition : an optical topography study. Cognition 73 : B55-B66, 1999
- 5) Taga G, et al : 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 : 101-104, 2000
- 6) Takahashi K, et al : Activation of the visual cortex imaged by 24-channel near-infrared spectroscopy. J. of Biomedical Optics 5(1) : 93-96, 2000
- 7) Kato T, 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
- 8) Maki A, et al : Spatial and temporal analysis of human motor activity using non-invasive NIR topography. Med. Phys. 22: 1997-2005, 1995
- 9) Yamashita Y, et al : Near infrared topographic measurement system : imaging of absorbers localized in a scattering medium. Rev. Sci. Ins. 67 : 730-732, 1996
- 10) Watanabe E, et al : Non invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic topography in humans. Neurosci. Lett. 205 : 41-44, 1996
- 11) Watanabe E, et al : Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. Neurosci. Lett. 256 : 49-52, 1998
- 12) Jobsis F : Noninvasive monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science 198 : 1264-1266, 1977
- 13) Hoshi Y and Tamura M : Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. J. Appl. Physiol. 75 : 1842-1846, 1993
- 14) Chance B, et al : Cognition-activated low frequency modulation of light absorption in human brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 3770-3774, 1993
- 15) Villringer A, et al : Near infrared spectroscopy : a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. Neurosci. Lett. 154 : 101-104, 1993