

3-7 光による脳活動計測

3-7 Measurement of Brain Activity by Near Infrared Light

江田 英雄

EDA Hideo

要旨

無侵襲で脳活動を計測する装置は2種類ある。一つが電気磁気的信号を得る脳波、脳磁図、もう一つが血行動態の情報を得る機能的磁気共鳴イメージングや光計測である。これらを用いて計測したデータに基づく脳研究及びそれぞれの装置の特色を踏まえた解析法や研究ツールを我々は開発している。近赤外光を用いた光計測システムは、装置構成や維持の簡単さ、また、動きのある状態でも計測できるメリットなどから様々な分野で用いられている。これは計測される光強度変化が体内の酸素運搬物質であるヘモグロビン変化に由来するとして、ヘモグロビン変化を算出するものである。チェッカーボードの刺激と比較したところ、fMRIの画像と一致する結果を得た。

Non invasive brain measurement systems are widely used for the brain research. There are two kind of equipment. Ones measure electro-magnetic signal from the brain by EEG or MEG. Others measure hemodynamic response by fMRI or NIRS. Development of analysis and research tool is also important for the brain research. NIRS calculates changes in hemoglobin parameters. We compared images by fMRI with images by NIRS. These agreed quite well.

[キーワード]

脳活動, 無侵襲計測, 血行動態, 近赤外光, 分光

Brain activity, Non-invasive measurement, Hemodynamic response, Near infrared light, Spectroscopy

1 まえがき

脳研究には様々なアプローチがある。その中で、実際に人の脳活動を計測してその画像を基に議論を進めるアプローチは、この10年で急速に発達してきた。その際に使われる脳活動計測装置は臨床の場でも使われているものであり、我々が手作りで組み立てたものではない。計測の安全性という観点からは、このようにメーカー側の厳しい審査を合格してきたシステムを使わざるを得ない。いかにして脳を計測するか、計測値からどのような結論を導くか、が大きな課題である。しかし脳の議論を始める前に、得られたデータが議論に耐えるものかどうかは真剣に検討する必要があるだろう。我々のグルー

プが脳研究のツール開発を一つの研究課題としているのは、そもそも導入した装置を単なるユーザーとして使っているだけでは脳研究の深い議論ができないために、新たな手法を考案する必要があるからである。

本文では無侵襲計測という観点から、まず、現在使われている脳活動計測装置が何を計測しているのかを概観する。次いで、光を用いた脳活動計測装置の原理とその応用に関して述べる。

2 生体情報の可視化技術

超音波、電波、X線、光、などはすべて波動である。これらの波動を用いることで生体を計測し画像化することができる。体内の可視化は

医療の現場で切望され続けてきた技術であり、X線による断層画像(X線CT)や磁気共鳴イメージング(MRI)は臨床に不可欠な装置となっている。切らずに計測することを英語ではnon-invasiveと書くが、医療用語としては「無侵襲」という日本語訳を使うことがJISに定められている。最近「非侵襲」という言い方もよく使われるのだが、本文では無侵襲で統一することとする。

X線CTは1973年にHounsfieldがBritish Journal of Radiology誌に発表した論文から始まる。次いでAmbroseらによって頭部のX線CT画像が発表された。MRIは、X線CTと同じ1973年にLauterburがNature誌に論文を発表し、1978年にEMI社から脳のMRI画像が報告された。X線CTとMRIいずれもノーベル賞を受賞しているが、最初に報告された計測対象は共に脳であったことが面白い。このような構造画像という観点からは、脳の画像化は他の臓器と比べてさほど困難ではない。むしろ、心臓などのように激しい動きを伴う臓器を見るほうがはるかに難しく、技術的には心臓の画像化が研究の中心であった時期がある。現在でも放射線科の設定ではヒトの画像の中心は心臓である。脳の画像は心臓から見上げる形となり、前後を一致させると左右が反転してしまう不都合がある。心臓からでなく「天から」みたように表示すれば画像と実際の左右が一致するから脳については分かりやすいが、従来の心臓中心の画像とは違うことを記載しておく必要がある。

人を測定してその内部を画像化する装置は、生体に波動を照射し、生体から出てくる(戻ってくる)信号に基づいてそれらが吸収される度合いなどの情報を画像化するものである。使う波動の波長の違いによって音波と呼ばれたり電磁波と呼ばれたりするのだが、生体計測に使われる波動の特徴は水による吸収が小さいことである。生体はほとんど水と言ってもいいくらいなので、逆にいえば「水による吸収が小さい波長の波動」が生体を透過しやすいという理由から生体計測に使われていると言ってもよい。一方、生体から自発的に放射されている波動を測定する装置としては、脳波(EEG)や脳磁図(MEG)といったものがあり、これらの波長も水に吸収されにく

い特徴がある。また、体内に放射性同位元素を注入することで代謝という重要なデータを与えるポジトロンエミッショントモグラフィー(PET)は体内を抜けてくるガンマ線を検出する装置である。

以上に述べた画像診断装置は生体の構造画像を表示するものと、機能画像を表示するものとに大別することができる。脳研究に用いられているものはこれらの機能画像と呼ぶべきものであり、構造画像とは状況が全く異なる。脳活動画像化にとって記念碑的なものは、1992年のOgawaによる機能的MRI(fMRI)の発表であろう[1]。図1にその説明図を示した。Ogawaらが述べたのは純粋な物理的な説明である図1の右半分であり、左半分は別に付け足された。このfMRIが現在の脳研究に果たした役割は非常に大きい。しかし、fMRIの画像は通常は、「統計値の画像」であることに注意が必要である。つまり、漠然と「脳の活動状態」を示しているのではなく、刺激のON/OFFに対応して変化している領域を示しているのである。どの程度対応しているかの統計計算においては閾値を設定して判断するから、その表示が重要になる。閾値が低いとあらゆる部位が活動するような画像になる。閾値と同様に影響を与えるのが、刺激の種類である。そのため、脳画像化に当たっては目的とする部分だけが活動するような「洗練された」刺激を作り出すことが極めて重要である。

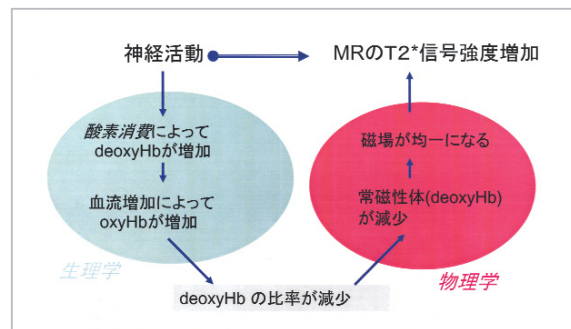


図1 Blood Oxygenation Level Dependent 効果の説明

3 脳研究のためには何をどのくらい分解能で測定すればよいか

ミクロナな視点から脳活動をみると、まずニューロンが発火し、代謝物質が移動して血行動態が変化する。図2にfMRIの説明として使われているモデル図を示した。そこから脳の様々な領野間の関係を経て、高次機能と呼ばれる意識やクオリアなどの問題が現れてくる。高次機能を研究する立場からすれば、本来はすべてのニューロンと血行動態の画像が高時間分解能で得られて、初めて脳の問題に取り組む準備ができたと言えるのであろう。しかしまだ脳の計測や画像に関しては議論のあるところであって、我々は大胆な推測に基づいて作成された不完全な画像で脳研究に立ち向かわねばならないのが、現状なのである。しかし、仮にすべてのニューロンの活動が計測できたとしても、百数十億とも言われるその数のグラフをどのように見たらよいか、見当がつかない。

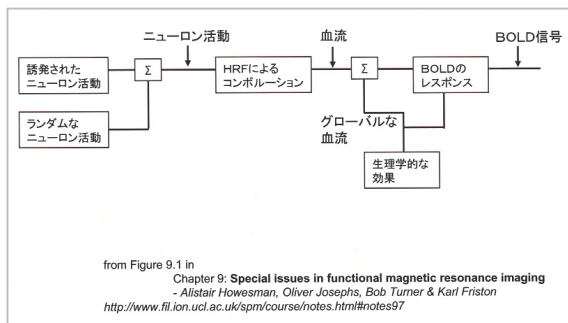


図2 ニューロン活動からBOLD信号までのモデル図

脳計測の第一の目的はニューロンの活動の様子を調べることでありと考えられる。誤解を恐れず簡便化して言うと、ニューロン活動として測定すべき対象は、長さはミリメートル、時間はミリ秒のオーダーである。さらに、ニューロン活動の後の血行動態計測に当たっては、長さはセンチメートル以下、時間は秒以下のオーダーの計測をねらう。しかし、図2に示されているように、脳は外部の刺激がなくても活動する。繰り返しになるが、このような自発的な活動と、刺激によって誘発された活動とをどのように区別するのが、基本的な技術になる。

4 光による吸収計測の理論

光を使って脳活動を無侵襲に計測する装置は、modified Lambert-Beerの法則で計算した値を画像にするものと、光拡散方程式の逆問題を解いて吸収係数を画像にするものとの二つに大別できる。前者が光トポグラフィーあるいは近赤外分光生体計測システム、後者が光CT (computed tomography)である。脳研究で活躍しているのは前者のほうであるが、装置の特色をよく理解した上で装置を使わないと良い結果にはならない。ここでは光によるヘモグロビン算出の基礎となっているLambert-Beerの法則から、実際に採用されているmodified Lambert-Beerの法則に至る経緯を紹介する。

4.1 Lambert-Beer法則の経緯

光による計測の基礎はLambert-Beerの法則である。これは図3に示すように、入射光と検出光との強度比を対数にした吸光度が、入射検出間距離と含まれる物質濃度との積に比例するというものである。単にBeerの法則と呼ばれることも多いが、この法則に貢献した順に人名を記載するならば、Bouguer-Lambert-Beerの法則と呼ぶのが正しい。本文では統一してLambert-Beerの法則と記載するが、S. F. Johnstonの著作[2]などを参考にして歴史的経緯を紹介したい。ちなみに、この法則が確立した18世紀から19世紀において科学は現在ほど細分化していなかった。この時代の有名人は様々な分野で成果を上げており、一口に・・・学者と簡単に紹介できない面白さがある。

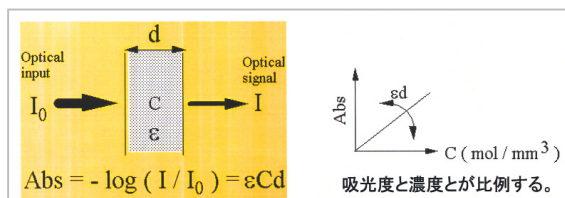


図3 Lambert-Beerの法則

フランスの物理学者、測地学者であるPierre Bouguer (1698-1758)は1729年に光の放射に関して「Essai d'optique sur la generation de la lumiere」を発表した。Bouguerは光放射が二乗

に反比例する法則 (inverse-square law) に従うことを仮定し、独自の観測装置を組み立てて、肉眼で明るさを決める方法を確立した上で、月の明るさとロウソクの明るさを比較した結果を示した。さらに Bouguer はそれらの観測結果に基づいて、光の明るさが光源からの距離によって指数的に変わることをそのエッセイで報告した。

フランス生まれの哲学者、物理学者、数学者、天文学者である Johann Heinrich Lambert (1728-1777) は 1760 年に「Photometria」を発表した。光源からの距離によって光強度が指数的に減衰する現象が定式化された。

$$I = I_0 \exp(-k d)$$

この式において、 I は観測される光強度、 I_0 は照射した光強度、 d は光源からの距離、 k は比例係数をそれぞれ示す。

つまり、検出光の強度比が入射光との距離に従って指数的に減衰する現象は、Bouguer によって観測されて、後に Lambert によって数式化されたのである。

ドイツの数学者、化学者、物理学者である August Beer (1825-1863) は 1852 年に論文を発表し、光が濃度に従って指数的に減衰する現象を議論した。1854 年には光学に関する「Einleitung in die höhere Optik」を出版した。

以上のように、Bouguer、Lambert、Beer の成果により今日の分光理論の基礎となっている Lambert-Beer の法則が確立された。

$$\text{Absorbance} = -\log(I/I_0) = k C d$$

という式がそれである。ここに C は濃度である。吸光度 Absorbance 自体は無次元の数字なので、この式の比例係数 k は「(距離 d と濃度 C との積) の逆数」という次元を持ち、モル分子吸光係数と呼ばれる。分光光度計と呼ばれている分析装置の原理は、 I/I_0 を測定して、係数 k と光路長としての距離 d とをあらかじめ知っておくことにより濃度 C を算出するものである。

4.2 分光分析の実際

分光分析装置の基本的な構造は、光源、単色化手段、検出器、試料を入れるセル、その他から構成されるものである。濃度を定量する Lambert-Beer の法則は簡単で便利であるが、そ

の法則の限界も既に指摘されている。それは、濃度の薄い試料が対象である点、試料が局在すると flattening の問題がある点、1 次元で吸収物質のみを含んだ試料の定量のみを目的としている点、などである。濃度が濃いと分子同士の作用の問題などがあって、吸光度と濃度が直線からずれてくる。また、図 4 に示すように物質が均一でなく局在していると flattening と呼ばれる現象が起こることがある。これは溶血させたヘモグロビンと赤血球との関係を想像してもらえばよい。赤血球を溶血させるとヘモグロビンは一様に分布して吸収計測が可能であるが、赤血球の中のみヘモグロビンが存在している場合には、薄く一様に分布している状態と同じ濃度であるにもかかわらず極めて濃度が薄く計測されてしまうことがある。これは赤血球の間を抜けて通ってきて全く吸収されずに検出される光によって、吸収スペクトルのピークが小さく観測される (フラットになる) ことから、flattening という名前が付いている。さらに、吸収物質以外のものを含んでいると散乱によって光が検出器から逃げてしまうことがあり得る。検出器は吸収による減衰なのか散乱による減衰なのか区別できず、散乱の存在も誤差となり得る。

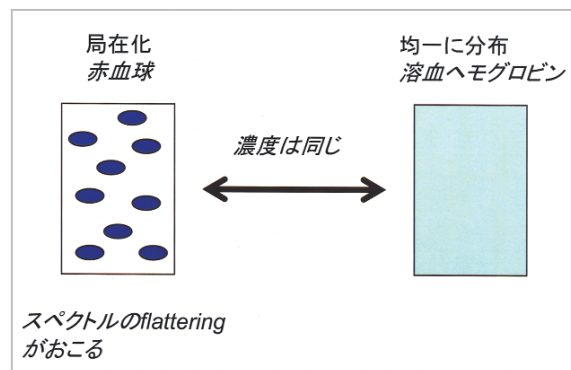


図 4 物質の局在化

実際の装置には計測のダイナミックレンジというものがあり、測定のためのセルも通常 1 cm のものを使うことが多い。このハードウェア的な規制から、あまりに濃い試料は、透過してくる光が弱すぎて測定できないことがある。その場合には測定できるように試料を希釈する。また、通常はレファレンスとサンプルと二つの試料を用意して、レファレンス測定時の測定光量

を I_0 、サンプルの時の測定光量を I として、二つの試料の測定値の違いを使って計算する。つまり、計測の対象によって適当なレファレンスを選ぶのである。しかしこれらの手法は無侵襲のヒトの計測に当たっては利用できない。ヒトのヘモグロビンを計測する場合、ヒトを測るセルなどないし、ヒトは希釈できない。また、ヘモグロビン量がゼロであるような生きたレファレンスを設定することが難しいからである。

4.3 光散乱の扱い

分光分析では吸収以外の影響はおおまかに散乱と表現されている。図5に示したように、光源と検出器とを結ぶ線以外に光が逃げるのが散乱に相当する。しかし正確には、光が次々に試料内の粒子に衝突することをイメージするならば、エネルギーが減少するような衝突を吸収と呼び、エネルギーが変化しない衝突を散乱と呼ぶ。

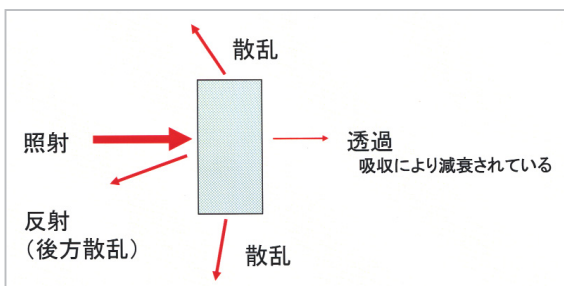


図5 光散乱

吸収体の中に小さな粒子があるとそれによって光が散乱される。このような不均一を想定した理論解析が1960年代から70年代にかけて研究され多くの報告がある。溶血させずに全血のままヘモグロビン濃度を計測することも一つの研究の目的であった[3]。粒子一つによる単一散乱から、複数の粒子による多重散乱への展開も検討されている[4]。

光散乱には波長が変化するものとしなものがあるが、生体計測に当たっては、散乱の結果波長が変化しないRayleigh散乱やMie散乱[5]を考慮すればよい。フォトンと粒子との相互作用という意味で散乱を扱うならば、波長と粒子の大きさをまず決める必要がある。散乱粒子が光の波長に比べて小さい場合はRayleigh散乱

の式を使う。これは「空が青い」「夕焼けが赤い」ことを説明するためによく引き合いに出される。また、散乱粒子が光の波長と同じ程度の大きさの場合には、Rayleigh散乱よりもややこしいMie散乱の式が解析に使える。測定波長を800 nmとすると、細胞一つは波長以下の大きさ、赤血球は数ミクロンだから、波長と同程度である。しかし生体は赤血球、血管、組織、臓器、などあらゆるレベルで不均一である。物理学的な単一散乱の理論を適用して解析することはどうしても無理があるため、マクロ的に扱わざるを得ない。マクロに扱う手法が光拡散方程式及びmodified Lambert-Beerの法則である。

4.4 輸送方程式から光拡散方程式へ

生体に光を照射してその吸収を画像化するという技術は、一般に「濁った系における定量測定」と言える。濃い霧の中でライトをつけて車を運転する状況をイメージしてもらえればよい。衛星から雲の向こうの地上を観察するのも似たような状況である。

光が全体としてどのように吸収、散乱されながら伝播していくかというマクロな視点に立つと、輸送方程式[6][7]もしくは放射の方程式[8]が解析に適用できる。輸送方程式は半導体内の電子やホール移動又は原子炉内での熱中性子の移動などを記述するために使われてきた。放射の方程式は大気での光多重散乱の解析に使われてきた。双方ともに、適度に近似して簡単にしていくと、吸収係数(1/mm)、散乱係数(1/mm)、散乱の角度分布の三つをパラメータに持つ光拡散方程式になる。この光拡散方程式を我々は支配方程式として受け入れている。図6に輸送方程式から拡散方程式を導出する方法を、Kaltenbach[9]らの手法に従ってまとめた。拡散近似によって、散乱係数と散乱の角度分布との二つのパラメータは、その積の形をとる等価散乱係数として等方散乱近似されることになる。拡散定数 D は従来吸収係数と等価散乱係数との式で表されてきたが、これでは拡散の過程で吸収のためにエネルギーをロスすることになるためおかしい。Furutsu, Yamadaはこの点に着目して、 D の定義に関して厳密な解を与えた[10]。それ以降 D は等価散乱係数のみを含む式が使わ

れるようになった。このように拡散方程式に関する研究は1980年代後半から90年代にかけて光CTの研究過程で大幅に進んだ。しかし、拡散方程式に基づくイメージング装置は計算に時間がかかってしまうことなどが大きな原因で、まだ実験現場に普及するには至っていない。

4.5 modified Lambert-Beerの法則

Lambert-Beerの法則は簡単で便利であるため、ヒトの無侵襲計測においてもそれを適用しようとする検討[11]が進められ光計測に応用されている。これがmodified Lambert-Beerの法則であり、その特性がそのまま現在のトポグラフィックな光脳機能画像の欠点にもなっているため、理解しておく必要がある。

散乱体を含む生体を反射の位置などで計測するにはもはやLambert-Beerの法則は使えない。しかしそれと似たような形で以下を定式化する。

$$\Delta A = -\log(\Delta I / I_0) = \epsilon \Delta C \langle d \rangle + \Delta S$$

図7に示したような幾何配置に対して、濃度変化と吸光度変化との微小区間における線形関係を仮定し、散乱変化の影響を付け加える。計測値から濃度を算出するには、この式に登場する三つのパラメータを決定すればよい。式におい

て ϵ はモル分子吸光係数、 ΔC は濃度変化、 $\langle d \rangle$ は平均光路長、 ΔS は散乱変化である。これらの係数を如何に決定するかが長く検討されてきた。ヘモグロビンの濃度を計測したい場合を考えて、三つのパラメータに関してそれぞれ三つの場合があり得る。

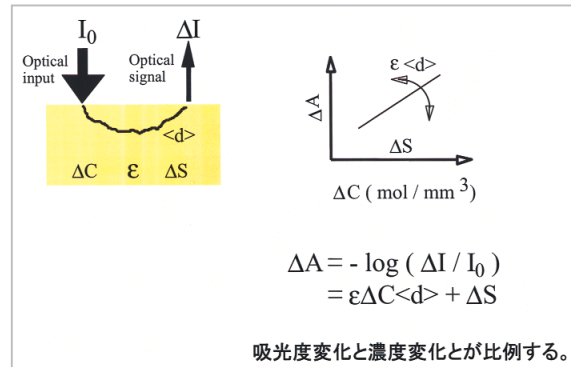


図7 modified Lambert-Beer 則

モル分子吸光係数

(1) 純粋なヘモグロビンのスペクトルを使う。

文献値もしくは溶血させた血液の値。

(ただし、ヘモグロビン分子とヘム蛋白との二通りのスペクトルが存在するので注意が必要。)

輸送方程式、ただし I は、radiance (W/mm²/str)

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} I(r, t, \Omega) + \Omega \cdot \nabla I(r, t, \Omega) = \frac{\mu_t}{4\pi} \int p(\Omega, \Omega') I(r, t, \Omega') d^2\Omega' - \mu_t I(r, t, \Omega) + q(r, t, \Omega)$$

テンソルで取り扱う

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \Phi^{(l)}(r, t) + \mu_t \Phi^{(l)}(r, t) + \frac{1}{c} \nabla \cdot \Phi^{(l+1)}(r, t) = q^{(l)}(r, t) + \frac{\mu_t c^l}{4\pi} \int d^2\Omega' I(r, t, \Omega') \int d^2\Omega \Omega^{\otimes l} p(\Omega, \Omega')$$

fluence rate ($l=0$)の式は、flux($l=1$)を含む。

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \phi(r, t) + \mu_a \phi(r, t) + \nabla \cdot \mathbf{J}(r, t) = q^{(0)}(r, t)$$

flux ($l=1$)の式は、 $l=2$ のテンソルを含む

$$\frac{1}{c} \frac{\partial}{\partial t} \mathbf{J}(r, t) + \frac{\mathbf{J}(r, t)}{3D} + \frac{1}{3} \nabla \phi(r, t) + \frac{1}{c} \nabla \cdot \vec{\mathbf{T}}_0(r, t) = q^{(1)}(r, t)$$

直積をとる $\Phi^{(n)} := c^n \int \Omega^{\otimes n} I(r, t, \Omega) d^2\Omega$

0階 fluence rate $\phi(r, t) = \Phi^{(0)} = \int I(r, t, \Omega) d^2\Omega$

1階 flux $\mathbf{J}(r, t) = \Phi^{(1)} = c \int \Omega I(r, t, \Omega) d^2\Omega$

2階 tensor $\vec{\mathbf{T}}(r, t) = \Phi^{(2)} = c^2 \int \Omega \Omega I(r, t, \Omega) d^2\Omega$

ルジャンドル多項式で展開

$$I(r, t, \Omega) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l I_l^m(r, t) Y_l^m(\Omega)$$

fluence rate とfluxの関係式 (Fick's law)

$$\mathbf{J}(r, t) = -D \nabla \phi(r, t)$$

Kaltenbach et al.,
Medical Optical Tomography,
SPIE IS11, 1993

図6 輸送方程式から拡散方程式の導出

- (2) ヘモグロビンにMilkなどの散乱体を混ぜて in vitro測定したスペクトルを使う。
- (3) ラット頭部などで実際に in vivo測定したスペクトルを使う。

平均光路長

- (1) 無視して、1とする。
- (2) 光路に関して係数を決めて、照射検出間距離をその定数倍する。
- (3) すべての波長に関して時間分解測定などで実測する。

散乱変化

- (1) 無視して、ゼロとする。
- (2) 計測する波長依存のない定数とする。
- (3) すべての計測波長で異なる値を設定する。

モル分子吸光係数の(1)に関して、2種類のヘモグロビンのスペクトルを図8に示した。左側の縦軸がMatcher[12]によるヘモグロビン分子のスペクトルであり、右側の縦軸がZijlstra[13]によるヘム蛋白のスペクトルである。ヘモグロビン分子は四個のヘム蛋白を持っている。縦軸の4倍の違いはヘモグロビン分子かヘム蛋白かの違いであるのだが、このスペクトルを使って実際にヘモグロビン変化を計算する場合には、同じ計測値であっても見かけ上4倍の違いが生じてしまうために注意する必要がある。ヘモグロビン計算ではスペクトルの逆行列を掛け算する形になるため、ヘモグロビン分子のスペクトルを使って計算したヘモグロビンは、ヘム蛋白のスペクトルを使って計算した値の1/4になる。

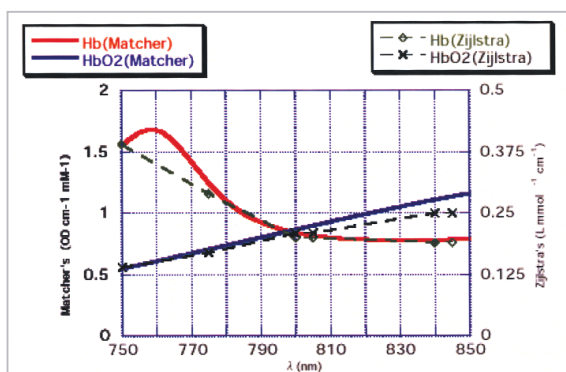


図8 2種類のHbスペクトル

通常のLambert-Beerの法則でもそうであるが、定量したい物質が二つ存在する場合には吸光度はそれぞれの濃度の和で示される。したがって、

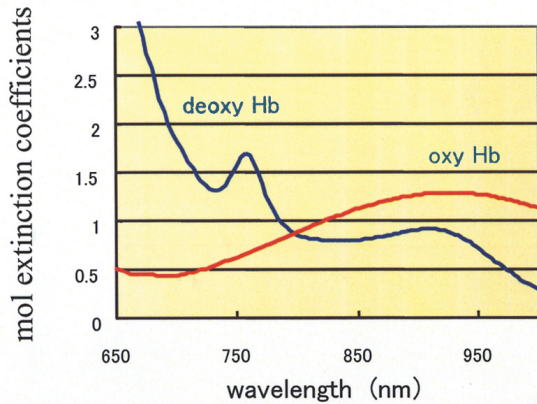
酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの2成分が存在する系からそれぞれを算出するには、2波長以上で計測を行えばよい。モル分子吸光係数は(1)のヘモグロビン分子のもの、平均光路長は(1)、散乱変化は(1)という条件で、吸光度からヘモグロビンを計算する方法を図9に示した。酸素化ヘモグロビン(oxyHb)、deoxyHbという二つの未知数に対して、3波長の計測値が得られるため一般化逆行列を求めて計算する。これは最小二乗法の計算と等価である。

4.6 modified Lambert-Beer 法則の問題点

一般に直線近似は微小区間でのみ成立するものであるから、区間が広くなると誤差が大きくなる。つまり modified Lambert-Beer 法則において濃度変化が大きいと計測値はその変化を反映しきれない恐れがある。図10に比較のために無限媒体での光拡散方程式の解を示した。実際の光伝播はこの拡散方程式の解によってより正しく示されている。このグラフで分かるように「濃度変化と吸光度変化との間に線形関係を仮定」という modified Lambert-Beer の法則は、実際の曲線に対しての接線を仮定していることが理解できる。また、この接線の傾きが、モル分子吸光係数と平均光路長との積に相当する。我々の場合のように平均光路長を無視した計算では、計算されたヘモグロビンの値は濃度の単位にはならず、濃度と距離との積、というおかしな単位になる。さらに、接点の位置によって接線の傾きが異なることも重要である。吸光度変化を計算する際に吸光度の原点を計測のスタート時の値とすることが多いのだが、この吸光度原点が接点の位置に相当する。そもそも modified Lambert-Beer の法則においては吸光度変化がないと濃度変化も生じない。つまり原点としている測定スタート時が常にゼロになってしまうのである。異なる被験者、あるいは異なる時間の計測データの比較に当たっては、十分な注意が必要とされる。

5 近赤外光による脳活動計測

生体計測に使われる近赤外光は800 nm付近の波長である。この波長域は特に水による吸収が



測定値変化と濃度変化との間に線形関係を仮定

$$\begin{pmatrix} \Delta A_{\lambda 1} \\ \Delta A_{\lambda 2} \\ \vdots \\ \Delta A_{\lambda n} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \epsilon_{oxy}(\lambda 1) & \epsilon_{deoxy}(\lambda 1) \\ \epsilon_{oxy}(\lambda 2) & \epsilon_{deoxy}(\lambda 2) \\ \vdots & \vdots \\ \epsilon_{oxy}(\lambda n) & \epsilon_{deoxy}(\lambda n) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta oxy Hb \\ \Delta deoxy Hb \end{pmatrix} \times d$$

測定値変化
Abs

濃度変化
Hb

行列形式

$$A = KH$$

一般逆行列

$$H = \left((K' \cdot K)^{-1} \right) \cdot K' \cdot A$$

$$\Delta A = -\log_{10} \left(\frac{\Delta I}{I_0} \right) = \epsilon \Delta C d$$

$$\Delta A = -\log_e \left(\frac{\Delta I}{I_0} \right) = \Delta \mu_a d$$

図9 AbsからHbパラメータを計算する関係式

$$\begin{aligned} \phi(r) &= \frac{1}{4\pi D} \frac{\exp\left(-\sqrt{\frac{\mu_a}{D}} r\right)}{r} \\ &= \frac{1}{4\pi D} \frac{\exp\left(-\mu_{eff} r\right)}{r} \end{aligned}$$

$$\Delta A = \epsilon \Delta C \langle d \rangle + \Delta S$$

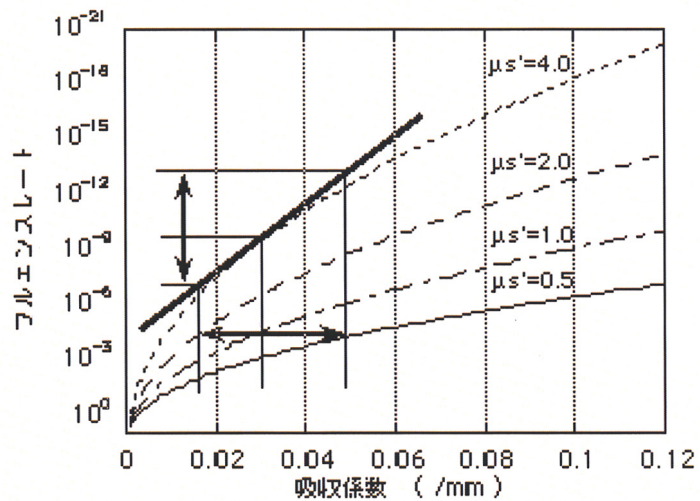
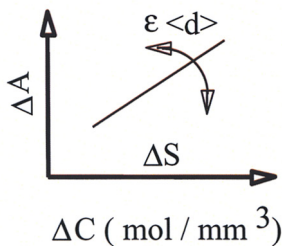


図10 無限媒体での拡散方程式解析解と modified LB則との比較

小さい(1000 nmより長くなると急激に光は水に吸収されるようになる)、また、血液による吸収が小さい(600 nmより短いと急激に光は血液中のヘモグロビンに吸収されるようになる)という二つの理由から生体を透過しやすく、X線同様に

生体内部の情報を知るために使うことができる。図11に波長200 nmから100000 nmまでの波長の水の光吸収スペクトルを示す[14]。800 nm付近で吸収が小さいことが分かる。

近赤外光を使った生体計測システムの研究は

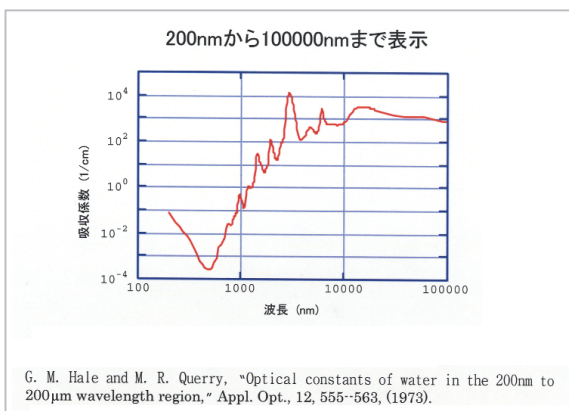


図11 水の光吸収スペクトル
200nmから100000nmまで表示

1977年のJobsisの報告[15]に始まる。1チャンネルの酸素モニタ開発[16]とその応用[17]から、光CT[18]を経て、光トポグラフィー[19]あるいは近赤外分光生体計測システム[20]へと至る。これらは生体の酸素の指標としてoxyHb変化、deoxy変化を計算し、それらの和である全ヘモグロビン(totalHb)変化と合わせて、Hbパラメータを表示するシステムである。これらが脳機能研究において注目されたのは光トポグラフィー以降であると言ってもよいが、脳研究へ急速に普及したために本文で述べているような背景となる研究の積み重ねをフォローしきれない現状は否定できない。近赤外光イメージング装置の存在を初めて知る研究者もいる一方で、脳研究に使う上での弱点を指摘する声も大きくなっているようである。他の脳活動計測装置と比べて光計測には幾つかのメリットがあるが、そのメリットを享受するがゆえにデータの信頼性を失うことは避けなければならない。

近赤外光測定とX線測定とを比較してみよう。X線は骨で強く吸収されるため撮影した画像にはその影が見える。また、X線は生体内をほぼ直進するのでX線で掌を撮影すると骨が「ぼやけずに」写る。骨以外にも血液や組織でもX線は吸収され、その吸収係数が既知であるから、画像表示する際のスケールを調節すれば生体内を目的とする対象を見ることができる。このように、X線の場合には吸収係数の違いがダイレクトに組織の違いを表すため、生体情報の可視化(画像化)が可能になる。一方、近赤外光を掌(の内側)にあてて専用のカメラで掌の外側から

見ると、骨ではなく血管の像が見える。近赤外光は生体では血液中の赤血球に含まれるヘモグロビンで強く吸収されるので血管の像ができるのである(しかし同時に組織で強く散乱されるためその像は多少ぼやけている)。一方、血液に含まれる酸素運搬物質であるヘモグロビンはその酸素状態によって色が変わるため、複数波長の光で計測した吸収係数からヘモグロビンの酸素状態を算出することができる。X線を用いた構造画像に対して、複数の波長の近赤外光を用いると酸素状態という機能画像を得ることができる。

6 光吸収を画像化する装置

光の吸収を画像化する目的で我々が試作した装置と頭部へそのプローブを取り付けた図を図12に示す。これは光源(780 nm、805 nm、830 nmの3波長の近赤外半導体レーザー)、導光路(多成分ガラスファイバー)、受光素子(光電子増倍管)、制御部、表示部などから構成される。今回試作したものは6組のペアで測定可能になるように、光源及び照射側の導光路、受光素子及び受光側の導光路とも、それぞれ6セット備えている。現在は16セットまで拡張が可能であるが、我々は外部からのアナログ入力が可能ないように仕様を設定している。この12本の光ファイバー(照射側6本+受光側6本)を所定の配置に並べて測定することで画像表示が可能になる。画像化のためには厳密には光伝播の逆問題を解く必要があるのだが、最初のステップとして光信号の変化がヘモグロビンの変化のみに起因するとしてそれらの信号値を並べたものに補間処理を施して画像とした。

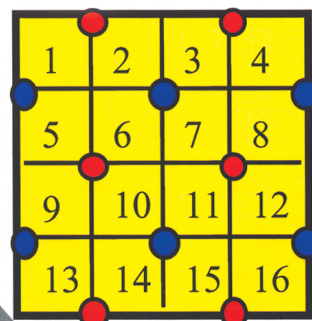
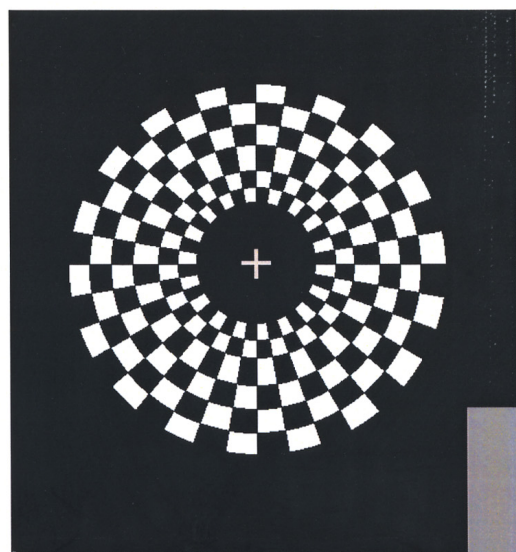
7 視覚刺激実験時の後頭部の測定

チェッカーボードによる視覚刺激時に、図13に示すように光ファイバーを人の後頭部に当てて測定したデータを示す。光の測定データをヘモグロビン変化画像に変換して、さらにMRI画像上に表示したものが図14である。MRI画像をX線画像のように処理した画像をテンプレートとして用いている。刺激に伴って視覚野で血行動態が変化することが測定できた。



NIR OPTIM_A
Near infrared Optical imaging system

図 12 光吸収から血行動態を画像化する装置



7 cm

- Illumination fiber
- Detection fiber

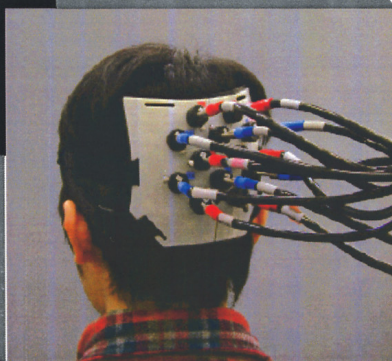


図 13 チェッカーボードによる視覚刺激と後頭部の光測定

図 15 に信号解析の手順を示した。右上の図は刺激のタイミングである。この場合は3回のタスクを与えている。右側2番目の図は測定されたデータを対数変換した吸光度 (Abs : absorbance) として表示したもので、これが生のデータであ

る。これに対してベースラインの補正を施した。それぞれのタスクの開始に相当する Abs 値を線形で結んだものをベースラインとした。生のデータからこのベースライン信号を引き算すると、吸光度の変化が計算できる。右上の図を見ても

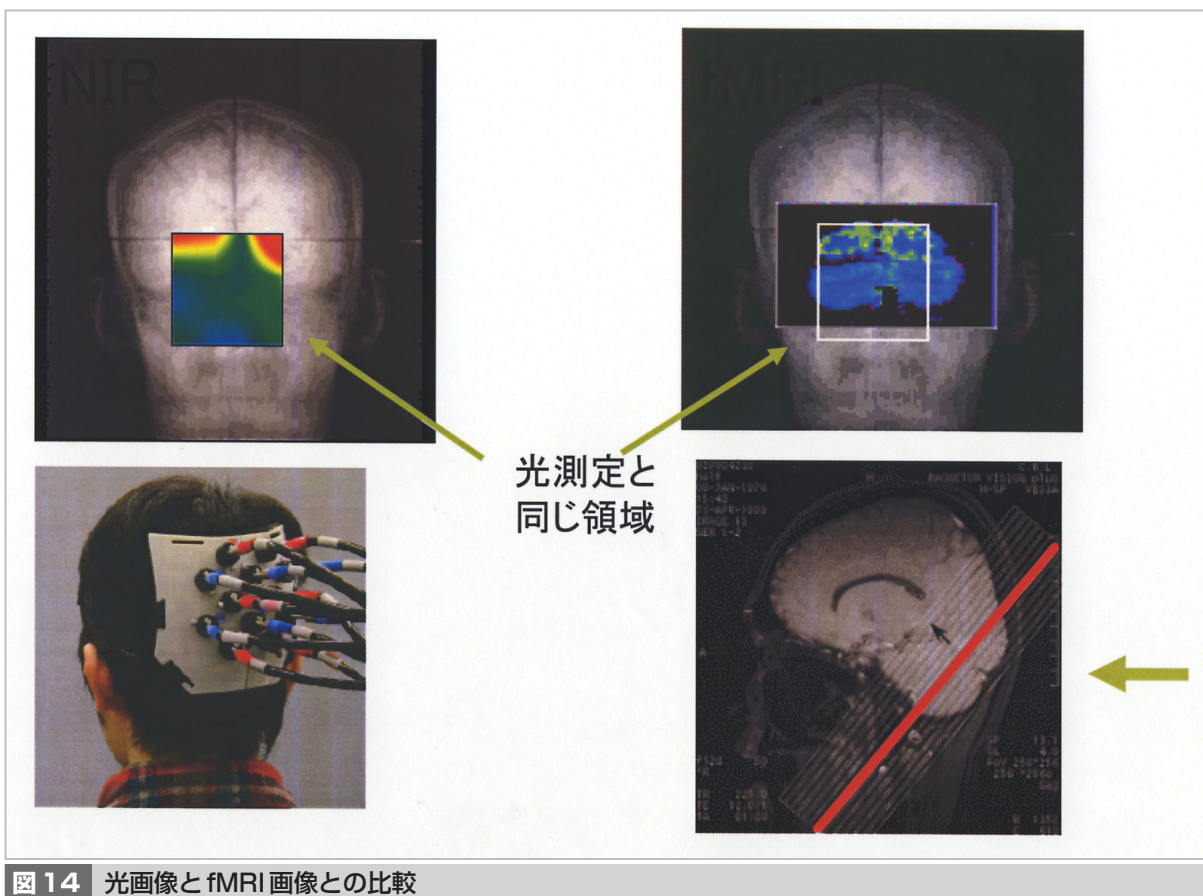


図14 光画像とfMRI画像との比較

分かるように加算せずとも光は脳活動の様子をとらえていることが分かる。この吸光度変化から、Hbパラメータの変化を計算したものが右側2番目の図である。これを3回加算して右下の図を得る。これによれば、視覚刺激に伴って、oxyHbが増加しdeoxyHbが減少することが分かる。このピークの値を配列して補間した後に画像にしたものが、先に示した図14であった。この実験では、時間分解能は0.5秒としている。つまり、0.5秒に1枚の画像をリアルタイムで表示することができるから、脳のダイナミックな活動を十分とらえることができている。

得られるデータは元来、照射と検出を対角線とするタイル配列に過ぎない。トポグラフィー画像を得る簡単な方法は、そのオリジナルの複数データを二次元的に補間する方法である。数学的には線形補間、スプライン補間などの様々な補間手法があり、手法によって微妙に異なる画像を与える。補間画像を作ると見た目にはタイル形状から空間分解能が向上したように見えるが、元々タイル形状のデータしかないことは意

識すべきである。トポグラフィー画像の分解能の議論はほとんど意味をなさない。悪意のある見方をすれば、補間手法の違いを述べているにすぎない。補間とはデータを見やすくする操作であって、空間分解能を向上させる手法であるとは言えない。

空間分解能を「1次的に二つのものが区別できる距離」と定義すると、トポグラフィー画像の空間分解能は厳密に考えれば「照射と検出を対角線とするタイル」の3個分となる。二つのもの間に、存在しない空間が測定されるべきだからである。タイルの一辺が2.5 cmであるならば7.5 cmになってしまう。脳の計測に当たっては「タイル」3個分の大きさ内に2か所以上の活動部位が生じないように、タスクを工夫するほうが安全である。今回は左右の視覚野の画像化ができた。

8 近赤外光による光計測装置の特徴

以上で述べたように光によってトポグラフィ

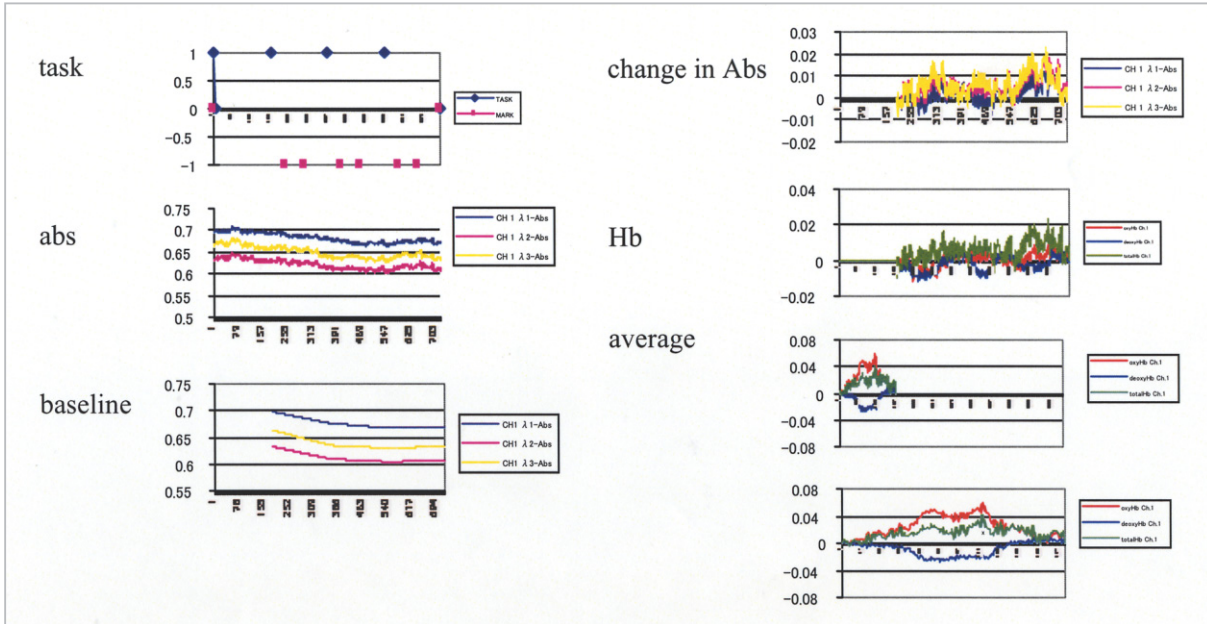


図 15 信号解析

ック画像を表示する装置は、oxyHb、deoxyHb、totalHb の変化量を数センチメートルの空間分解能、1秒以下の時間分解能で、ほぼリアルタイムに画像表示することが可能である。

光計測装置の利点としては、下記をあげることができる。

- ・ともかく、簡単に測定できる。
- ・被験者の近くでの計測が可能である。
- ・装置の維持費、ランニングコストが極めて安く、脳波形程度である。
- ・時間分解能が高い。毎秒1枚以上のHb画像を、リアルタイムで表示することも可能である。
- ・S/Nが良いから、統計検定を通さずとも、画像が得られる。
- ・ファイバーさえ頭部に固定しておけば、多少動いても大丈夫である。
- ・ヘモグロビンの光吸収変化に基づく、血行動態変化が分かる。

一方、欠点としては下記をあげることができる。

- ・ヘモグロビンの濃度と光による計測量が線形ではない。
- ・拡散方程式を適用するにも、ヒトの光学特性(吸収係数、散乱係数、角度パラメータ)が確定していない。
- ・高い空間分解能は望めない。
- ・深さ方向の分解が難しい。

・簡単に測定できる反面、「本当に測定できているのか」S/Nなどの検討が必要。

第一にあげたものは根本的な問題である。図15に示したように、吸光度からヘモグロビンパラメータを計算する際にHb吸収スペクトル値の一般化逆行列を係数として使う。これは、元々ヘモグロビン濃度変化と測定値の変化との線形関係を前提にしているのであるが、拡散方程式の解はそれが線形でないことを教えてくれる。つまり、吸光度変化を計算するときのレファレンスとされる、スタート時の等価散乱係数と吸収係数の値によって、ヘモグロビン濃度と測定値とを線形近似した係数の傾きが異なるのである。この傾きは光路長ファクターと呼ばれるものに相当するもので、測定の最初あるいは最中であってもこの傾きの値が同じかどうかチェックする必要がある。人の頭部で散乱と吸収を決めるのは頭蓋骨などの構造であり、ヘモグロビン変化を示す機能画像が、図16のような頭部構造画像に影響を受けることを示唆している。

9 おわりに

— 光計測を有効に使う脳研究は何か —

近赤外線による光計測の利点と欠点を述べてきたが、脳研究に応用するに当たって検討すべき点が主に2点あるので列記する。

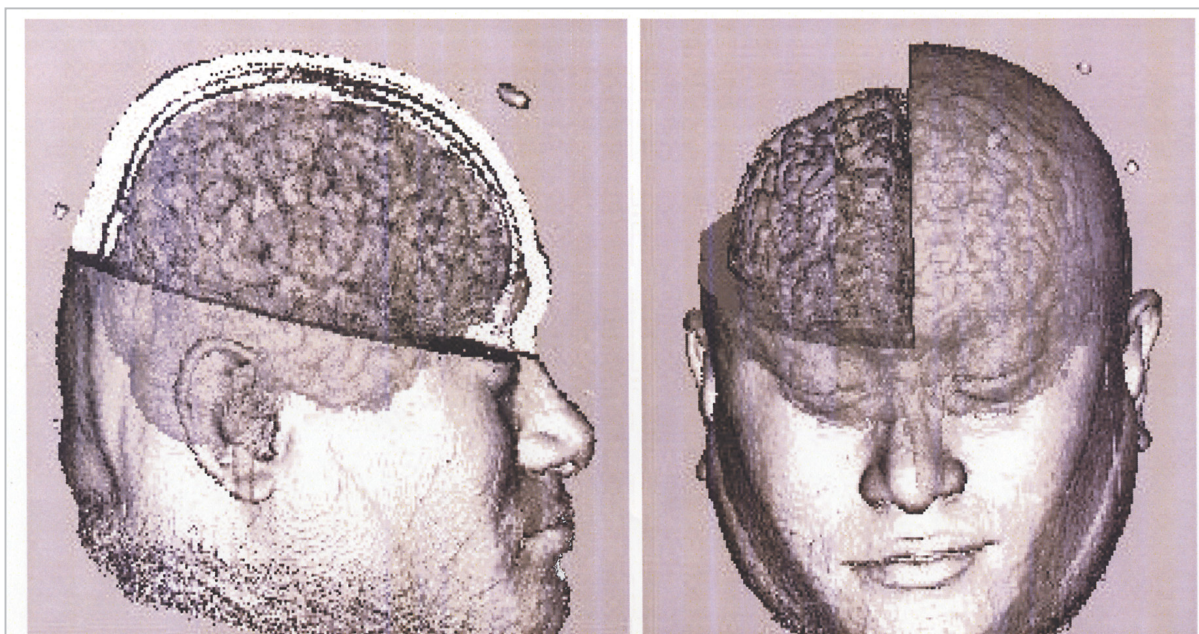


図 16 脳の構造が光伝播に影響する

- ・血行動態の情報を得たいならば、fMRIがある。また、oxyHb、deoxyHb、totalHbの定量値はfMRIでは測定できないが、これらが脳研究に必要なか。
- ・マッピングが脳研究の主目的ならば、光装置の空間分解能で「本当に使える」のか。一つはfMRIとの差別化であり、一つはそもそも脳研究の目的とするところに関する問いかけである。確かに、fMRIと同じデータを出すだけであるならば、光計測は必要ないだろう。また、脳研究の最終の目的が、場所探し=マッピングであるならば、空間分解能の高い装置を使うべ

きであろう。

しかし、幼児などのfMRIで測定できないケースも実際に存在する。光計測によれば母親の腕に抱かれた状態で幼児の脳を計測することもできる。また、我々は運動中の脳活動の計測に成功した[21][22]。これはfMRI、EEG、MEGなどでは得られないデータであり、ニューロリハビリテーションをはじめ動作に伴う脳活動を与えるものであり今後の展開が期待される。また、光のデータによってfMRIの意味付けを行う検討も増えており[23]、光計測は脳研究に欠かせないものになっていくと思われる。

参考文献

- 1 S. Ogawa, D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S. Kim, H. Merkle, and K. Ugurbil, "Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping with Magnetic Resonance Imaging", PNAS 89: 5951-5955, 1992.
- 2 S. F. Johnston, "A History of Light and Colour Measurement: Science in the Shadows", Institute of Physics Publishing, 2001.
- 3 F. J. Janssen, "A study of the absorption and scattering factors of light in whole blood", Med. & Biol. Engng. Vol.10, pp231-240, 1972.
- 4 A. Ishimaru, "Wave Propagation and Scattering in Random Media", Academic Press, 1978.
- 5 M. Born and E. Wolf, "Principles of Optics -Seventh edition", Cambridge University Press, 1999.
- 6 K. M. Case and P. F. Zweifel, "Linear Transport Theory, Addison-Wesley", 1967
- 7 J. J. Duderstadt and L. J. Hamilton, "Nuclear Reactor Analysis", JOHN WILEY & SONS, 1942.

- 8 S. Chandrasekhar, "Radiative transfer", Dover, 1960.
- 9 J. M. Kaltenbach and M. Kashke, "Frequency- and Time-domain modeling of light transport in random media", Medical Optical Tomography, SPIE IS 11, 65-86, 1993.
- 10 K. Furutsu and Y. Yamada, "Diffusion approximation for a dissipative random medium and the applications", Phys. Rev. E, 50, 3634-3640, 1990.
- 11 D. T. Delpy, M. Cope, P. van der Zee, S. Arridge, S. Wray, and J. Wyatt, "Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement", Phys. Med. Biol. 33, 1433-1442, 1988.
- 12 S. J. Matcher, C. E. Elwell, C. E. Cooper, M. Cope, and D. T. Delpy, "Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms", Analytical Biochemistry, 226, 54-68, 1995.
- 13 W. G. Zijlstra, A. Buursma, and W. P. Meeuwssen-van der Roest, "Absorption spectra of human fetal and adult oxyhemoglobin, de-oxyhemoglobin, carboxyhemoglobin, and methemoglobin", Clin. Chem. 37, 1633-1638, 1991.
- 14 G. M. Hale and M. R. Querry, "Optical constants of water in the 200nm to 200µm wavelength region", Appl. Opt., 12, 555-563, 1973.
- 15 F. F. Jobsis, "Noninvasive, Infrared Monitoring of Cerebral and Myocardial Oxygen Sufficiency and Circulatory Parameters", Science, 198, 1264-1267, 1977.
- 16 T. Tamura, H. Eda, M. Takada, and T. Kubodera, "New instrument for monitoring hemoglobin oxygenation", Adv Exp Med Biol, 248 : 103-107, 1989.
- 17 H. Eda, I. Oda, Y. Ito, Y. Wada, Y. Oikawa, Y. Tsunazawa, M. Takada, Y. Tsuchiya, Y. Yamashita, M. Oda, A. Sassaroli, Y. Yamada, and M. Tamura, "Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system", Review of Scientific Instruments, Sep/1999, Vol.70, Issue.9, pp.3595-3602, 1999.
- 18 S. Homma, H. Eda, S. Ogasawara, and A. Kagaya, "Near-infrared estimation of O₂ supply and consumption in forearm muscles working at varying intensity", J. Appl. Physiol., 80(4), pp1279-1284, 1996.
- 19 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(12), 1997-2005, 1995.
- 20 H. Eda, I. Sase, A. Seiyama, H. C. Tanabe, T. Imaruoka, Y. Tsunazawa, and T. anagida, "Optical Topography System for Functional Brain Imaging: Mapping human occipital cortex during visual stimulation", Proceedings of Inter-Institute Workshop on In Vivo Optical Imaging at the NIH, OSA, 93-99, 2000.
- 21 I. Miyai, H. C. Tanabe, I. Sase, H. Eda, I. Oda, I. Konishi, Y. Tsunazawa, T. Suzuki, T. Yanagida, and K. Kubota, "Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study, NeuroImage", Volume 14, Issue 5, 1186-1192, 2001.
- 22 江田英雄, 宮井一郎, 久保田競, 柳田敏雄, "運動時の脳活動計測, 臨床脳波", Vol.44, No.12, 751-757, 2002.
- 23 江田英雄, 佐瀬一郎, 高槻玲, 精山明敏, 柳田敏雄, 宮内哲, "fMRIによるBOLD信号と光計測によるHb信号との比較検討", 信学技報, MBE2001-97, 95-99, 2001.

えだひでお
江田英雄

基礎先端部門関西先端研究センター脳
情報グループ専攻研究員 博士(工学)
医用生体工学、医用光学