機能的近赤外分光法:限界と可能性

星 詳子

要 旨:近年,近赤外分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS)は,新しい脳機能計測法として注目 され,技術的にもめざましい進歩を遂げた。一方,本法には,頭部組織中の光伝播経路の解明,脳 組織と脳外組織由来の信号の分離と定量という,難しい問題が依然として残されている。NIRSによ る脳機能計測では,信号の大小を個体間,部位間で比較することができず,また,計測可能な領域 は深さ方向的に大脳皮質レベルまでという限界がある。しかし,NIRSの持つさまざまな利点は,PET (positron emission tomography)やfMRI(functional magnetic resonance imaging)などの脳機能イメー ジング法と異なる脳機能研究,診療を可能にすると考える。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 61–67)

Key words: fNIRS, TRS, quantification, path length, partial volume effect

はじめに

1977年にDuke大学のJöbsisは, 近赤外線によるヒト とネコの脳ならびに露出されたイヌの心臓における酸 素化状態の非侵襲的計測を紹介し1),以後,近赤外分 光法(near-infrared spectroscopy: NIRS)は,手術室や集 中治療室などで主として脳内酸素化状態をモニターす る方法として研究・開発が進められてきた2~4)。一方, 1993年にわれわれを含めた3つの研究グループが, NIRSを用いることによりPETやfMRIと同じように直接 神経活動を計測するのではなく,神経活動にカップリ ングした脳血流変化に伴うヘモグロビン(Hb)変化の計 測から脳の活動状態をとらえることができることを相 次いで報告して以来5~7),本法は新しい脳機能計測法と して世界的に注目され,機能的近赤外分光法 (functional near-infrared spectroscopy: fNIRS)と呼ばれ るようになった。その後,技術開発が進み,本法は飛躍 的な進歩を遂げ, すでにさまざまな脳機能がfNIRSに よって計測され,その有用性が報告されている^{8~11)}。 しかし, fNIRSには開発当初から指摘されてきたいく つかの大きな問題が残されており,現在も問題解決を 目指した研究が続けられている。これらの問題は, fNIRSによる計測に制約を与えるが,このことが十分

東京都精神医学総合研究所脳機能解析研究部門

に理解されておらず,誤った使用がしばしば見受け られる。また,fNIRSの長所ではなく問題点のみを指 摘して,その有用性を疑問視する声は少なくない。 fNIRSの問題点を十分把握したうえでその限界を超え ることなく,かつ本法の利点を十分に生かせる使用が 望まれる。そこで,fNIRSの有用性については他誌⁸⁻¹¹⁾ を参照にしていただき,本稿ではfNIRSの問題点とそれ らが現時点でどの程度解決されているのかについてま とめ,最後にfNIRSの可能性について簡単に述べる。

fNIRS**信号**

fNIRSによる脳活動変化の検出は,PETやfMRIなど と同様に,脳活動 脳循環・代謝カップリング機構に 基づいている。脳活動の増加はその部位の酸素消費の 増加とそれを上回る血流の増加を伴うため¹²⁾,fNIRSで は脳の活動部位で酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)と総ヘ モグロビン(t-Hb)の増加,脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb)の減少が観察されることが多い(Fig.1)。し かし,t-Hbとdeoxy-Hbはこのような変化を示さない場 合もある。一方,oxy-Hbは常に血流の変化と同じ方向 に変化し,fNIRSによる測定では乳幼児を除いてoxy-Hbが血流の変化の最も良い指標である¹³⁾。NIRSの計測 パラメータの一つであるチトクロームオキシダーゼの

2004年7月2日受付 2005年1月23日受理

THE JOURNAL of JAPANESE COLLEGE of ANGIOLOGY Vol. 45 No. 2



Figure 1 Changes in oxy-, deoxy-, and t-Hb in the left frontal region during the performance of a mental task (random number generation task). The task was performed between a and b.

酸化 - 還元状態の変化はATR(アデノシン三リン酸)や PCr/Pi(クレアチンリン酸/無機リン酸)などのエネル ギーレベルが低下するほどの低酸素状態ではじめて起 こり,通常の脳賦活試験では測定対象とならない。

定量化への試み

NIRS装置として最初に開発が始められたのは,連続 光を光源としてmodified Beer-Lambert則(吸光度=モル 吸光係数×光吸収物質の濃度×光路長+散乱に起因する 吸光度変化)⁽³⁾に基づいてHbの濃度変化を計測するタ イプの装置である(CW型装置)。現在,市販されてい る装置のほとんどはこのCW型であるが,Hb濃度変化 の絶対値を求めるのに必要な組織中における光の伝播 距離(光路長)を計測することができない欠点を持つ。 最近,多チャンネルNIRS装置が開発され,光イメージ ングが行われるようになってきたが,これらの装置も CW型である。したがって,ここで得られるイメージ ングは,脳内Hbの濃度変化分布ではなく,光路長と濃 度変化の積の分布で,活動部位がどのあたりであるか を知ることはできるが,変化量について個体間や部位 間の差を論じることはできない。

NIRSによる定量計測は開発当初から大きな問題で, これを解決すべく時間分解計測法 time-resolved spectroscopy: TRS)^{4,15)},空間分解計測法 (spatially-resolved spectroscopy)^{6,17)},周波数分解計測法 frequency-domain spectroscopy)^{8,19}が開発された。その中で,TRSは,平 均光路長,頭部全体の等価散乱(μ_{s}),吸収係数(μ_{a})を 求めるうえで最も確実な方法である。しかし, TRSを 用いても定量化の問題は完全に解決されたわけではな いことを後述する(「脳組織由来の信号検出と定量」の項 を参照)。

TRS

TRSでは, ピコ秒オーダーの短パルスレーザー光を 照射し,同じくピコ秒オーダーの時間分解能を持つ超 高速高感度光検出器でフォトンを検出する。Fig.2は 照射部位から数cm離れた体表面に現れたパルス光の時 間に対する強度分布(時間応答関数)を示している。比 較的直進に近い状態で表層側を透過した光子は早い時 間成分になり,散乱を強く受け,より深層にまで到達 した光子は遅い時間成分になる。つまり,Fig.2は光 子の飛行時間(time of flight)分布で,ここから平均飛行 時間(t:時間応答関数の重心にあたる時間)が求めら れ,生体内における光速をその値で乗ずることによっ て平均光路長が決まる。

TRSには,別の解析方法もある。生体のような光散 乱媒質内における光の振る舞いは,光拡散理論に基づ いた光拡散方程式で近似的に表される²⁰。これは適当 な初期条件と境界条件を与えることにより解析的にあ るいは数値的に解くことができる。ヒト頭部の計測で は解析解が得られ,入射点からpだけ離れた点での反 射光強度は次の式で表される。

 $R(\rho, t) = z_0 exp(-\mu_a ct)/t(4\pi Dct)^{3/2} × exp(-(\rho^2 + z_0^2)/4Dct)$ (式1)

脈管学 Vol. 45 No. 2



ここで, $z_{0}=1/\mu_{s}$ ', cは光速, $D=1/3\mu_{s}$ 'は拡散係数で ある。 $\mu_{s} \geq \mu_{s}$ 'を未知数とし, Fig. 2 に示すような測定 された反射光強度の時間応答曲線に式 1 をカーブ フィッティングすることにより $\mu_{s} \geq \mu_{s}$ 'が求まる。 μ_{s} か らHbの濃度を算出することができる。

頭部における光伝播経路

頭皮上に照射された光が再び検出されるまでのフォ トンの組織中での伝播経路については,さまざまな頭 部モデルに対して実験的²¹⁾にあるいはモンテカルロシ ミュレーション^{22,23)}によって検討されてきた。光伝播 経路を決定するのは,組織のμ₄とμ³であるが,頭部は 通常,頭皮,頭蓋骨,脳脊髄液(CSF),脳の4層,あ るいは,脳組織をさらに灰白質と白質に分けた5層構

February 25, 2005

造とみなされており,各層のµ_aとµ_a'を求める必要があ る。しかし,これらを生体で計測することは難しく, 計測条件(対象,計測方法など)によって値は異なり, 上記の実験で用いられている値も研究施設によって異 なる。

そこで,われわれはMRI画像をもとに作成した4層 頭部モデルに対して,逆問題を解くことによってTRS 計測から得られたμaとμasを与える各層のμaとμasを求め た。この値を使って照射と受光のライトガイド間隔を 3cmとして光伝播経路を検討したところ,光の多くは 皮膚と骨を伝播するが,脳組織まで到達した光のうち 検出される光の大部分は脳表から数mmのところまでを 透過したものであることを確認した(Fig.3)²⁴)。この結 果は,Okadaらのシミュレーションの結果²⁵を支持する ものであり,脳活動に伴う血流反応が主として脳表の pial arteryで生じていることを考えると,頭皮における 血流変化が大きくない場合は,fNIRS計測は脳活動の 変化を選択的に検出できると結論できる。

脳組織由来の信号検出と定量

TRSで得られる光路長は、脳組織と脳外組織におけ る光路長の和(全平均光路長, t-PL)であるため, この 値を使ってヘモグロビン(Hb)の濃度変化を計算する と,実際の濃度変化よりも小さく見積もられる(partial volume effect)。したがって,脳組織における部分平均 光路長(p-PL)を求める必要があるが,実測は不可能 で,前項で述べたように実際の頭部に近い構造と光学 特性を持つモデルを用いてモンテカルロシミュレー ションから算出する以外に今のところ方法はない。も し,t-PLに対するp-PLの比が計測部位によって変化せ ず一定なら,たとえpartial volume effectがあってもNIRS 信号の大小を測定部位間で比較することは可能であ る。しかし、実際は、この割合は一定でなく、しかも ー個人においてt-PLとp-PLは負の関係にある²⁴⁾。つま り,照射・受光間距離が一定の場合,t-PLが長いほど p-PLは短かく, t-PLを用いてHb 濃度変化を計算する と、誤った結果を招くことになる。

TRSを用いて拡散理論に基づいて求めたµaはより脳 組織のµaを反映しているが^{20,26)},やはり,骨,皮膚の 影響は多少受ける。したがって,時間応答曲線の中で より脳組織側の情報の割合が多い遅い時間成分を用い た解析など,選択的に脳組織由来の信号を検出する方 法が提案されているが^{26,27)},実用化には至っていな い。

別のアプローチとして,光拡散トモグラフィーがある²⁸)。これは, μ_a の空間分布をX線CTのように再構成 する技術で,TRS²⁹⁾, frequency-domain spectroscopy³⁰⁾, あるいは連続光を用いる方法³¹(本稿で述べてきたCWtype装置とは異なる)のいずれでも可能であるが,多 チャンネル装置が必要で,まだ開発の段階である。

計測・データ解析に関する課題

fNIRSには前項で述べたような方法論上の問題以外 に,実用的な面でもいくつかの課題が残されている。 たとえば,計測したい脳領域を頭皮上から正確に同定 することができず,装着した送・受光ファイバーの位 置と脳領域の関係を確認するためには, 3-D MRI計測 が必要である。しかし, 10-20国際方式が示す各脳波電 極の装着部位はある程度決まった脳領域直上の頭皮で あることが報告されており^{32, 33)}, これを基準にして 送・受光ファイバーの装着部位を決めることができる。

脳機能局在研究において複数の領域を同時に計測す ることは重要で,近年,高い時間分解能を持つ多チャ ンネル装置が開発され,研究施設や医療機関で用いら れている。しかし,多数のファイバーを頭皮上,特に 頭髪部に装着するのは技術を要し時間がかかる。この 問題を解決することはメーカーにとって急務であり, 現在,短時間に装着することができ,装着後も被験者 に苦痛を与えないファイバーとその固定用ホルダーの 開発が進められている。

fNIRSデータの解析にあたっては、PETやfMRIの データ解析でよく用いられるSPM(statistical parametric map)³⁴のような標準的な解析法はなく、各施設が独自 の方法で行っている。この場合、解析法の妥当性の検 証が必要になり、また、通常プログラム化されていな いため解析に時間がかかる。したがって、今後、標準 的な解析法を確立することは必要と考える。

fNIRSの可能性

fNIRSには以上のような問題点は残されているが, PETやfMRIなどの他の神経イメージング法と比較して 多くの利点がある。たとえば,脳循環動態の時間的, 空間的変動をリアルタイムで観察できる点や,生理的 (年齢など)ならびに物理的(運動負荷中の計測など³⁵⁾) にPETやfMRIによる計測が難しい対象にも用いること ができる点などが挙げられる。近年,fMRIによる睡眠 中の新生児の脳機能研究報告が散見されるようになっ てきたが^{36,37)},NIRSは覚醒している新生児の計測も可 能で,fMRI研究と同じように視覚や体性知覚刺激など に対する一次中枢の反応を調べる^{38,39})だけでなく,よ り高次の脳機能検討にも用いられている⁴⁰)。

さらに,PETやfMRIなどによる計測では測定環境が 特異であるために被験者の緊張感や不安感を招きやす く,また体動制限が厳しいため小児や精神神経疾患患 者に応用することは難しいが,fNIRSは特殊な検査室 を必要とせず,ある程度のスペースがあれば装置を運 んでどこででも検査をすることができる。また測定時 の体動制限が少なく,ごく自然な状態での計測が可能

脈管学 Vol. 45 No. 2



Figure 4 Wearable NIRS system.

で,最近は精神科^{41,42}や発達心理学^{43,44} 領域へと応用範 囲が広がっている。特に携帯用NIRS装置と無線を組み 合わせたシステム(Fig.4)は,動きまわっている被験者 を計測することができ,計測対象をさらに拡大するこ とができると思われる。このように,fNIRSは単に他 の脳機能イメージング法を用いることができない場合 の代用手段であるだけでなく,むしろ脳理解のための 新しい道を切り開く手段として期待される。

おわりに

fNIRSによる脳機能計測には限界があるが,PETや fMRIでも同様のことはいえる。fNIRSの利点を最大限 に生かすことによって,そしてその限界を打ち破るた めの地道な研究を続けることによって本法はより発展 し,脳と心の疾患の光診断を可能にすると考える。

文 献

- Jöbsis FF: Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. Science, 1977, 198: 1264–1267.
- 2)Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH et al: Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observation. Pediatrics, 1985, **75**: 217–225.
- 3)Rea PA, Crowe J, Wickramasinghe Y et al: Non-invasive optical methods for the study of cerebral metabolism in the human newborn: a technique for the future? J Med Eng Technol, 1985, 9: 160–166.
- 4)Wyatt JS, Cope M, Delpy DT et al: Quantification of cerebral oxygenation and haemodynamics in sick newborn

infants by near infrared spectrophotometry. Lancet, 1986, 2: 1063–1066.

- 5)Hoshi Y, Tamura M: Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. Neurosci Lett, 1993, 150: 5–8.
- 6)Kato T, Kamei A, Takashima S et al: Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 516–520.
- 7)Villringer A, Planck J, Hock C et al: Nearinfrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. Neurosci Lett, 1993, **154**: 101–104.
- 8)Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M et al: Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab, 1996, 16: 817–826.
- 9)Sato H, Takeuchi T, Sakai KL: Temporal cortex activation during speech recognition: an optical topography study. Cognition, 1999, 73: B55–B66.
- 10)Tanosaki M, Hoshi Y, Iguchi Y et al: Variation of temporal characteristics in human cerebral hemodynamic responses to electric median nerve stimulation: a near-infrared spectroscopic study. Neurosci Lett, 2001, 316: 75–78.
- 11 Shimada S, Hiraki K, Matsuda G et al: Decrease in prefrontal hemoglobin oxygenation during reaching tasks with delayed visual feedback: a near-infrared spectroscopy study. Brain Res Cogn Brain Res, 2004, 20: 480–490.
- 12)Fox PT, Raichle ME: Focal Physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83: 1140–1144.
- 13 Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M: Interpretation of nearinfrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. J Appl Physiol, 2001, 90: 1657–1662.
- 14)Delpy DT, Cope M, van der Zee P et al: Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. Phys Med Biol, 1988, 33: 1433–1442.
- 15 Chance B, Leigh JS, Miyake et al: Comparison of timeresolved and -unresolved measurements of deoxyhemoglobin in brain. Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85: 4971– 4975.
- 16 Grohenhuis RAJ, Ferwerda HA, Ten Bosch JJ: Scattering and absorption of turbid materials determined from reflec-

tion measurements. I. Theory. Appl Opt, 1983, 22: 2456–2462.

- 17)Matcher SJ, Kirkpatrick P, Nahid K et al: Absolute quantification methods in tissue near infrared spectroscopy. Proc SPEI, 1995, 2389: 486–495.
- 18)Lakowicz JR, Berndt K: Frequency domain measurement of photon migration in tissues. Chem Phys Lett, 1990, 166: 246–252.
- 19 Chance B, Maris M, Sorge J et al: A phase modulation system for dual wavelength difference spectroscopy of hemoglobin deoxygenation in tissues. Proc SPIE, 1990, 1204: 481–491.
- 20 Patterson MS, Chance B, Wilson BC: Time resolved reflectance and transmittance for the noninvasive measurement of tissue optical properties. Appl Opt, 1989, 28: 2331–2336.
- 21)Graton G, Maier JS, Fabiani M et al: Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. Psychophysiology, 1994, 31: 211–215.
- 22 Boas DA, Culver JP, Stott JJ et al: Three dimensional Monte Carlo code for photon migration through complex heterogeneous media including the adult human head. Opt Express, 2002, 10: 159–170.
- 23 Fukui Y, Ajichi Y, Okada E: Monte Carlo prediction of near-infrared light propagation in realistic adult and neonatal head models. Appl Opt, 2003, 42: 2881–2887.
- 24 Hoshi Y, Shimada M, Sato C et al: Reevaluation of nearinfrared light propagation in the adult human head: implications for functional near-infrared spectroscopy. Psychophysiology, J Biol Opt, 2004 (in submission).
- 25 Okada E, Firbank M, Schweiger M et al: Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. Appl Opt, 1997, 36: 21– 31.
- 26 Hielscher AH, Liu H, Chance B et al: Time-resolved photon emission from layered turbid media. Appl Opt, 1996, 35: 719–728.
- 27 Steinbrink J, Wabnitz H, Obrig H et al: Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head. Phys Med Biol, 2001, 46: 879–896.
- 28)Arridge SR: Optical tomography in medical imaging. Inverse Problems, 1999, 15: R41–R93.
- 29)Gao F, Zhao H, Yamada Y: Improvement of image quality in diffuse optical tomography using full time-resolved data. Appl Opt, 2002, 41: 778–791.
- 30 Pogue BW, Patterson MS, Jiang H: Initial assessment of a simple system for frequency domain diffuse optical tomog-

raphy. Phys Med Biol, 1995, 40: 1709-1729.

- 31 Franceschini MA, Boas DA: Noninvasive measurement of neuronal activity with near-infrared optical imaging. Neuroimage, 2004, 21: 372–386.
- 32 Towle VL, Bolanos J, Suarez D et al: The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1993, 86: 1–6.
- 33 Okamoto M, Dan H, Sakamoto K et al: Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. Neuroimage, 2004, 21: 99–111.
- 34)Friston KJ, Frith CD, Liddle PF et al: Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11: 690–699.
- 35)Miyai I, Tanabe HC, Sase I et al: Cortical mapping of gait in humans: a near-infrared spectroscopic topography study. Neuroimage, 2001, 14: 1186–1192.
- 36)Born P, Leth H, Miranda MJ et al: Visual activation in infants and young children studies by functional magnetic resonance imaging. Pediatr Res, 1998, 44: 578–583.
- 37)Erberich SG, Friedlich P, Seri I et al: Functional MRI in neonates using neonatal head coil and MR compatible incubator. Neuroimage, 2003, 20: 683–692.
- 38 Jsobe K, Kusaka T, Nagano K et al: Functional imaging of the brain in sedated newborn infants using near infrared topography during passive knee movement. Neurosci Lett, 2001, 299: 221–224.
- 39)Meek JH, Firbank M, Elwell CE et al: Regional hemodynamic response to visual stimulation in awake infants. Pediatr Res, 1998, 43: 840–843.
- 40 Pena M, Maki A, Kovacic D et al: Sounds and silence: an optical topography study of language recognition at birth. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 11702–11705.
- Shinba T, Nagano M, Kariya N et al: Near-infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry, 2004, 55: 154–164.
- 42 Suto T, Fukuda M Ito M et al: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. Biol Psychiatry, 2004, 55: 501–511.
- 43)Baird AA, Kagan J, Gaudette T et al: Frontal lobe activation during object performance: data from near-infrared spectroscopy. Neuroimage, 2002, 16: 1120–1125.
- 44)Hoshi Y, Chen SJ: Regional cerebral blood flow changes associated with emotions in children. Pediatr Neurol, 2002, 27: 275–281.

Functional Near-infrared Spectroscopy: Limitations and Potential

Yoko Hoshi

Department of Integrated Neuroscience, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

Key words: fNIRS, TRS, quantification, path length, partial volume effect

The application of near-infrared spectroscopy (NIRS) is gaining ground in clinically monitoring tissue oxygenation. Furthermore, NIRS is also being employed in human brain mapping, referred to as functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), as our team, as well as others, demonstrated NIRS had the potential to perform neuroimaging studies in 1993. Current advancement in NIRS technologies enabled several types of NIRS instruments to be commercially available. Yet several challenges that the NIRS field has spent 25 years attempting to overcome, remain unsolved. These limiting factors in advancement of NIRS are addressed here: 1) light propagation in the human head remains unexplained, 2) detecting signals resulted from the cerebral hemodynamic changes, poses a substantial challenge, 3) achieving data quantification requires a considerable amount of research. Nonetheless, its advantages of complete noninvasiveness and ease in operation, are expected to provide a new direction for functional mapping studies that other neuroimaging techniques are unable to offer. (J Jpn Coll Angiol, 2005, **45**: 61–67)