

近赤外分光計測における層構造散乱媒質の深部情報の抽出と定量化

佐藤 知絵¹ 島田 美帆² 星 詳子¹

要 旨: 近赤外分光法(NIRS)は、計測時の安全性、低拘束性などの利点を持つ新しい脳機能計測法として期待されている一方、臨床や研究により広く応用していくために、深部の光信号の選択的抽出と定量化の問題を解決することが強く望まれている。この課題を正しく認識し、解決に向けた取り組みとその現状を把握することは、現時点でのNIRSの有効な利用においても重要である。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 29-37)

Key words: NIRS, brain, TRS, optical signal

はじめに

近赤外分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS)は、生体組織の酸素化状態を非侵襲的に測定する方法として、筋肉や脳組織への酸素供給、代謝計測を対象に研究・開発が進められてきた¹⁻⁵⁾。加えて、近年では、脳神経活動とカップリングした局所脳血流変化に伴うヘモグロビン(Hb)濃度変化を指標にした、脳機能計測法としての利用が注目され⁶⁻⁸⁾、本法による脳活動計測が活発に行われるようになってきている。NIRSは、計測時の安全性、低拘束性、高い時間分解能などの利点により、他の脳機能計測法では適用が難しい対象、例えば小児や精神神経疾患患者に対する計測、日常的な動作時のリアルタイム計測などへの広い応用が期待されている。しかしその一方で、信頼性の高いデータを取得するうえでいくつかの課題がまだ残されている。本稿では、特に頭部のNIRS計測において問題となる「深部光信号の選択的抽出と定量化」を取り上げ、その課題の重要性について示し、解決に向けたこれまでの取り組みと今後の方向性について概説する。また、この問題に関する筆者らの最近の研究結果を紹介する。

頭部計測における

「深部光信号の選択的抽出と定量化」の意義

近赤外光を生体に照射し、透過もしくは拡散反射し

てくる光を捉えるNIRSでは、数cmの深さの範囲で、生体内の主にHb濃度変化に起因する光学的変化を非侵襲的に計測することができる(ただし、計測領域は照射-検出プローブの距離・配置に依存する^{9,10)})。しかし、検出光には、それが通過してきた全領域の情報が混在する。つまり、脳組織を計測対象とし、頭皮上から光を照射、検出する場合には、脳組織以外にも頭皮・頭蓋骨の情報が必ず含まれてくる。脳外組織に起因するアーティファクトの問題は以前から指摘されていたが、現在のNIRSを用いた脳活動計測においては十分な考慮がなされていないのが実状である。この理由は、生理的刺激や認知課題を与えて脳を賦活させたとき、頭皮側の血流変化は起こらないという仮定が多数の場合で受け入れられているためである。そして、信号を刺激付と前後の変化として捉えるならば、それらは脳神経活動を反映した脳血流変化と解釈できるとされている。これに対し、最近の報告で、負荷する脳賦活刺激の種類によっては、心拍・呼吸および血圧などに伴う全身的な血流変化が刺激に同期して起こることが示されている¹¹⁾。また、変化に対する感度が表層側で相対的に高い^{12,13)}ことを考えると、脳外組織の血流変化が信号の中に含まれてくる可能性は極めて高いといえる。したがって、これを分離して脳組織の信号を選択的に抽出することが頭部NIRS計測における最優先課題と考えられる。

次に望まれるのは、脳内Hb濃度(変化)の定量化、す

¹東京都精神医学総合研究所

²自然科学研究機構分子科学研究所

2006年5月24日受付 2006年9月15日受理

なわち，脳組織の吸収係数 (μ_a) の正確な導出である。定量化にはHb濃度変化が生じた領域内の光路長 (部分光路長) を知る必要があるが，現状の計測・解析では求められず，Hb濃度変化は，多くの場合，部分光路長との積の形で算出される。よって，これらの評価は定性的なものに限られ，部分光路長が大きく異なる条件間 (部位間や個体間) での比較はできない。層構造の違いによる部分光路長の違いを，算出される μ_a 値の比較から調べた結果を以下に示す。Fig. 1は，頭部を模擬した四層モデルにおいて，第4層 (脳組織に相当) の μ_a 値が10%増加した場合に，第1層 (頭皮に相当) または第2層 (頭蓋骨に相当) の厚みが $\Delta\mu_a$ 推定値に及ぼす影響を示す。推定 $\Delta\mu_a$ 値は，モンテカルロ (MC) シミュレーションによって求められた反射率と，ヒト頭部の実計測で得られている平均光路長の値 (differential pathlength factor = 7として計算¹⁴⁾) からmodified Lambert-Beer則¹⁵⁾に基づいて算出したものであり，真の μ_a 値に μ_a 部分光路長 / 用いた平均光路長 を乗じた値に等しい。この条件では，第1層または第2層の厚みが1mm違うと，推定 $\Delta\mu_a$ 値に20~25%程度違いが生じている。このように，層厚の違いによる第4層の部分光路長の差は無視できないほどに大きく^{16,17)}，光路長を含んだままの値を部位間で比較すると，実際には同量の吸収変化が起こった場合でも，変化量の違いとして評価される可能性があることがわかる。さらに，部分光路長の差は，構造の違いだけではなく第1, 2層の換算散乱係数 (μ_s) および μ_a の違いによっても同様に生じるため注意が必要となる。

また，神経活動に伴う脳血流の変化はベースラインの状態に大きく依存することが示されていることから¹⁸⁻²⁰⁾，脳活動の評価がベースライン値の評価を含めて行えることが望ましく，そのためにもHb濃度の定量的算定は必要となる。さらに，定量的計測によるHb濃度のマッピングや個体間の比較は，NIRSの臨床・研究における貢献度を飛躍的に高めるものと期待される。

(脚注)

確率的な現象に対して適用される，乱数を利用した数学的モデル計算の方法。散乱媒質中の光伝播解析においては，光を光子の集まりとして扱い，個々の光子の挙動を計算する²¹⁾。

深部光信号抽出の可能性

現在広く使用されているNIRSの手法は，連続光

layer #	μ_s [mm ⁻¹]	μ_a [mm ⁻¹]
1	1.3	0.015
2	1.0	0.012
3	0.1	0.0033
4	1.7	0.018

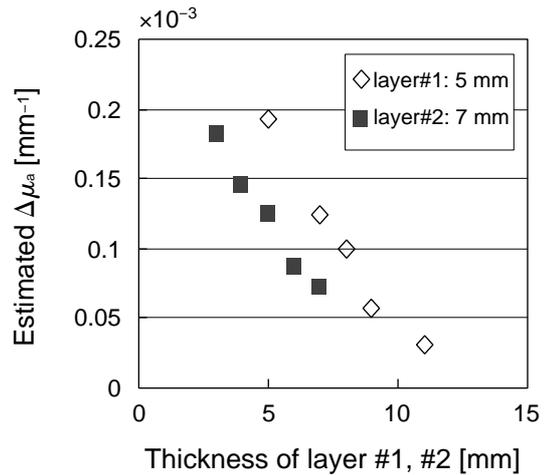


Figure 1 The relation between estimated $\Delta\mu_a$ and thicknesses of layer #1 or #2 in four-layered turbid media. Initial values of optical properties used for simulation are shown in the table at the upper part of the figure. Source-detector separation was 30 mm. When the thickness of layer #1 was changed, that of layer #2 was 7 mm, and when the #2 thickness was changed, that of #1 was 5 mm. Thicknesses of layer #3 and #4 were 1 mm and 90 mm, respectively. Path length for modified Lambert-Beer law analysis was set to 210 mm (differential pathlength factor = 7).

(continuous wave light: CW) を入射光として使用し，透過もしくは反射光強度を取得する方法である。CW型計測において，深さ方向の信号を分離するためには，複数の異なる照射 - 検出間距離で信号変化を計測するマルチディスタンスの方法が有効である。最も単純な方法として，10mm以下の照射 - 検出間距離で主に脳外組織の変化を捉え，30mm以上の距離で取得した脳外組織，脳組織両方の変化を含む信号と比較する方法がある^{22,23)}。この方法により，頭皮における吸収変化の有無の判定が比較的簡便にできるが，信号の分離法はまだ確立されていない²⁴⁾。一方，入射点を起点とした直線上の異なる2点以上の反射光強度を測定し，拡散理論に基づいて光学特性値を決める空間分解計測法 (spatially resolved spectroscopy: SRS)²⁵⁾ を利用して，脳

組織の酸素化状態を定量的に算出する方法が報告されている²⁶⁾。照射 - 検出間の距離を大きくし (~50mm), かつ, 複数の検出プローブ間の距離は相対的に狭くする (~数mm) プローブ配置により, 脳組織の吸収変化を選択的に捉えられることが示されている²⁷⁻²⁹⁾。しかし, この方法では, 光学特性値を μ_a と μ_s の積として求める場合が多く, μ_s が未知の時は μ_a 単独の算出はできない³⁰⁾。

一定の周波数で正弦波変調をかけた光を入射し, 変調振幅, 位相, 直流成分強度の変化を計測する周波数領域強度変調計測法 (frequency domain spectroscopy: FDS)³¹⁾では, マルチディスタンスの手法と組み合わせることで実効的な μ_a 値を求めることができる³²⁾。ただし, 均質媒質に対する光拡散方程式に基づいた解析法という点で限界がある。 μ_s がおおよそ 1mm^{-1} の場合で, 表層の厚さが~4mm以下の二層モデルに対して, 推定される μ_a 値は概ね下層の値を示すことが報告されている^{33,34)}, この条件では成人頭部の計測において脳組織の変化を抽出することは難しい。深さ方向に関するより多くの光学情報を得るためには, 変調周波数を広範囲に変えて信号を取得しなければならず, このためには大掛かりな装置と計測が必要となる³⁵⁾。

一方, 計測手法とは別に, 取得した個々のNIRS計測データに対し, 同時計測した心拍や血圧の変化データをもとに主成分分析や独立成分分析を適用し, systemicな変化成分を除去する試みもなされている^{36,37)}。

TRS計測による課題解決へのアプローチ

時間分解計測 (time-resolved spectroscopy: TRS) はピコ秒オーダーのパルス光を入射光として用い, 超高速検出器により光子の媒質内飛行時間の確率分布 (時間応答曲線) を求める方法である (Fig. 2A)。その時間分布は, 検出された光の媒質内の光路長分布に置き換えることができる。散乱の方向が等方的で光学的に均質な媒質の時間応答曲線では, 光拡散方程式の解析解のフィッティングにより, その媒質の μ_a と μ_s の絶対値を導出できる^{38,39)}。一方, 多層構造媒質の深さ位置情報の取得と定量計測に対しても, 時間応答曲線は高いポテンシャルを有する。それは, 反射光計測では, 検出時間が遅い (光路長が長い) ほど深部領域を通過してくる光子の確率が高くなることから^{40,41)}, 時間応答曲線には, 時間によって異なる深さ方向の情報が含まれてい

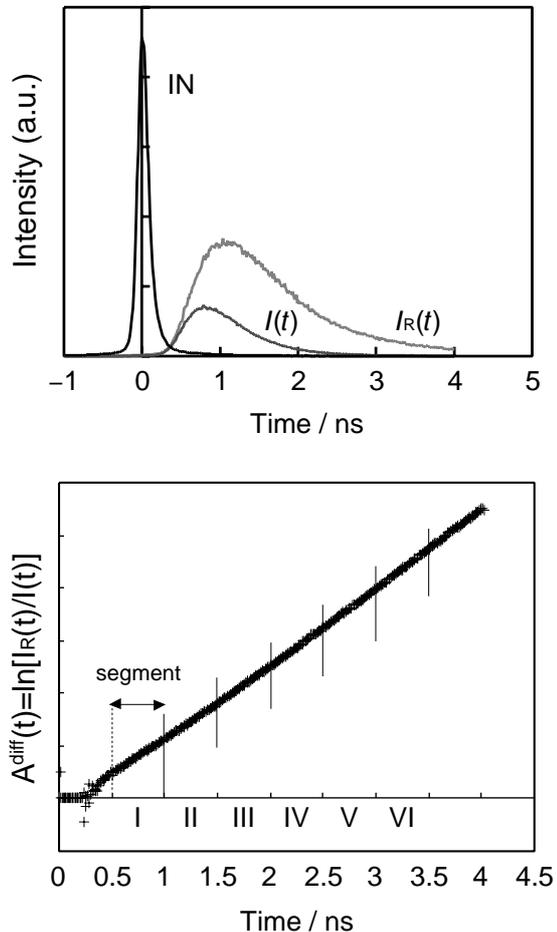


Figure 2 Typical temporal response and $A^{\text{diff}-t}$ curve.
A: Temporal profiles of incident light (IN), and temporal response of IN through a homogeneous ($I_R(t)$) and a two-layered medium ($I(t)$).
B: $A^{\text{diff}-t}$ curve obtained from the $I(t)$ and $I_R(t)$ in (A). The Roman numerals show numbers of segments of the curve parted every 0.5 ns. μ_a^{seg} was calculated from the slope of each segment.

ることによる。Hielscherらは, 層間の μ_a 差が小さく, 上層の厚みが薄い条件 (~8mm)において, 二層または三層の散乱媒質から得られた時間応答曲線を均質媒質の光拡散方程式解析解を用いてフィッティング解析する場合でも, 解析領域を1ns以降とすることによって, 下層の μ_a 値を推定できることを報告している⁴²⁾。しかしながら, 均質媒質と仮定して解析することには限界があるため⁴³⁾, 層構造を考慮した解析も試みられている。それらは, 概ね3つの方向性に分けられる。

(1) 多層構造に対する拡散方程式解析解の導出

二層および三層構造に対する解析解が提案され⁴⁴⁻⁴⁷), シミュレーションおよび擬似生体試料(ファントム)計測より得た時間応答曲線からその妥当性について検討が進められている。解析解は構造に強く依存し、また、解析解に基づいて決定される光学特性値は初期設定値に影響を受けることから、ヒト頭部の多様性に対応できるかどうか議論のある点である。

(2) 時間ゲート解析

時間応答曲線の各時間領域における深さ位置情報の寄与率の違いを利用し、適切な時間領域を選択して、その時間領域内の強度変化を追跡したり、 μ_a 値の推定に用いる方法である^{42, 48, 49})。深部信号の抽出に限るならば、光拡散方程式の解析に依存せず、厳密な解析モデルを必要としないなどの点で実計測データへの適用可能性が高い。

(3) 部分光路長の利用

あらかじめある光学特性値を与えたヒト頭部モデルでシミュレーションを行い、そこで算出した部分光路長を解析に取り入れる方法である。各層(深さ)の時間分解平均部分光路長を用いる方法⁵⁰⁻⁵²)、時間に依存しない平均部分光路長を用いる方法⁵³)などが試みられている。

これらの方法はいずれもまだ確立されていないが、引き続き精力的に研究が進められている。

筆者らは、これまでに多層散乱媒質の深部 μ_a 値を推定するため、時間応答曲線間の演算を基本とした2つの方法を提案した^{54, 55})。一つは、 μ_a が既知である均質媒質の時間応答曲線をリファレンスとして用い、時間ゲートの考え方を取り入れた方法(time-segment法)であり、もう一つは、異なる照射-検出間距離で計測した時間応答曲線間で演算を行う方法(temporal profile transform法)である。以下に解析方法の概要を紹介する。

time-segment解析

もっとも単純な条件として、 μ_s と屈折率が同じである均質媒質(参照体: R)および層構造媒質(対象体)を考える。参照体, 対象体それぞれの反射光強度 $I_R(t)$, $I(t)$ の比の対数は、

$$A^{\text{diff}}(t) = \ln \{I_R(t) / I(t)\} = [\mu_a^{\text{RP}}(t) - \mu_{a,R}] ct \quad (1)$$

で表される。ここで c は媒質内での光速、 $\mu_a^{\text{RP}}(t)$ は光の検出時間毎に決められる層構造媒質の見かけの吸収係数、 $\mu_{a,R}$ は参照体の吸収係数であり、時間 t における光路長を $L(t) = ct$ 、各層 i における部分光路長、吸収係数をそれぞれ $l_i(t)$ 、 $\mu_{a,i}$ とすると、 $\mu_a^{\text{RP}}(t) = \sum \mu_{a,i} l_i(t) / L(t)$ である。二層試料に対して $A^{\text{diff}}(t)$ の時間微分は以下のように表される。

$$\begin{aligned} dA^{\text{diff}}(t) / dt &= (d / dt) [\mu_a^{\text{RP}}(t) - \mu_{a,R}] ct \\ &= \mu_{a, \text{upper}} [dl_{\text{upper}}(t) / dt] + \mu_{a, \text{lower}} [dl_{\text{lower}}(t) / dt] - \mu_{a,R} \cdot c \end{aligned} \quad (2)$$

ここで、添え字upper, lowerはそれぞれ二層試料の上層, 下層を表す。 $dl_{\text{upper}}(t) / dt$ は、 $A^{\text{diff}}(t)$ の早い時間成分では大きな値を持ち、遅くなるにつれてゼロに近づいていくのに対し、 $dl_{\text{lower}}(t) / dt$ はやや遅い時間から現れ、その後のより遅い時間において相対的に大きな値を持つ。したがって遅い時間の $dA^{\text{diff}}(t) / dt$ 値から $\mu_{a, \text{lower}}$ を推定できる可能性がある。ノイズによる誤差を考慮し、微分値を求めるかわりに(1)式の曲線を0.5nsごとのセグメントに区切り(時間の早い順にI, II, III...と番号をつけた)、おのおのを一次式と近似して傾きを求め、 $\mu_a^{\text{seg}}(t)$ の近似値 $\mu_a^{\text{seg}}(K)$ (K = セグメント番号)を算出した(Fig. 2)。まず、MCシミュレーションにより得た二層媒質の時間応答曲線を用いて検討、セグメントV(2.5 ~ 3ns)およびVI(3 ~ 3.5ns)の解析値 μ_a^{seg} は、上層と下層の μ_a 値の比($\mu_a \text{ ratio}_{\text{upper/lower}}$)が1以上である場合には、ほぼ下層の真の μ_a 値を示した(Fig. 3A)。一方、 $\mu_a \text{ ratio}_{\text{upper/lower}} < 1$ では下層の真の μ_a 値より小さく見積もられ、その差は $\mu_a \text{ ratio}_{\text{upper/lower}}$ が低いほど大きくなった。一方、セグメントK(0.5 ~ 1ns)とV(2.5 ~ 3ns)の μ_a^{seg} 比($\mu_a^{\text{seg}} \text{ ratio}_{\text{I/V}}$)が $\mu_a \text{ ratio}_{\text{upper/lower}}$ と直線関係にあることがわかり(Fig. 3B)、 $\mu_a^{\text{seg}} \text{ ratio}_{\text{I/V}}$ と $\mu_a^{\text{seg}}(V \text{ or VI}) / \text{real } \mu_{a, \text{lower}}$ との関係はFig. 3Aに定性的に一致することを明らかにした。また、二層媒質の上下層の散乱係数が異なる場合は、上層と同じ散乱係数の参照体を選択すればよいことを見出した。したがって、 $\mu_a^{\text{seg}} \text{ ratio}_{\text{I/V}}$ から上層と下層の μ_a の大小を判定し、 μ_a^{seg} を補正することで下層の真の μ_a 値を推定できる。二層ファントムの実測データにおいても同様な結果が得られ、本方法の妥当性が確認された。

temporal profile transform解析

異なる2つの照射-受光間距離 ρ および $k\rho$ ($k > 1$)の

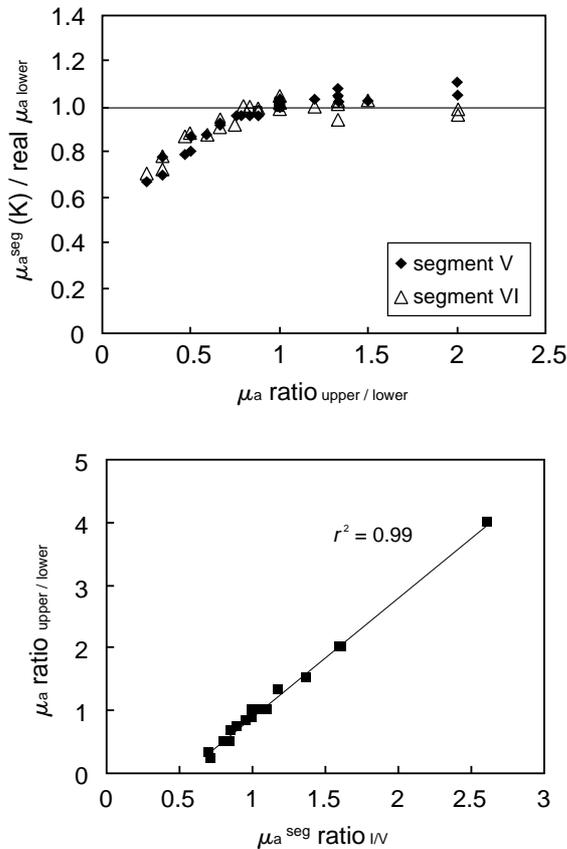


Figure 3⁵⁴⁾
 A: μ_a^{seg} (V) (\blacklozenge), and (VI) (\triangle) of two-layered media predicted by Monte Carlo simulation as a function of the ratio of μ_a , upper to μ_a , lower (μ_a ratio_{upper/lower}). Upper layer thickness was 10 mm. The vertical axis represents the ratio of μ_a^{seg} to the real μ_a of the lower layer. A homogeneous medium in which μ_s was the same as that of the upper layer was used as the reference profile.
 B: Plots of μ_a ratio_{upper/lower} in reference to μ_a^{seg} ratio_{I/V} for the Monte Carlo simulation data. Based on the reference 54.

それぞれで取得した時間応答曲線(時間分解反射率)を $R(t; \rho)$, $R(t; k\rho)$ とする。光拡散近似が成り立つ通常の頭部計測条件下 ($1 < k < 5$) では、吸収を持たない均質媒質の反射率 $R_0(t; k\rho)$ は、その時間軸を $1/k^2$ 倍し、強度を k^5 倍する変換によって、 $R_0(t; \rho)$ とほぼ重ねあわせることができる。すなわち、

$$R_0(t; \rho) \approx k^5 R_0(k^2 t; k\rho) \quad (3)$$

で表される[Appendix A in 55]。次に、吸収を持つ均質媒質について考えると、距離 ρ における反射率は

$$R(t; \rho) = R_0(t; \rho) \exp(-\mu_a ct) \quad (4)$$

となり、また 2 つの距離で得た反射率の対数の差、 $\Phi_a(t; \rho, k)$ は、(3) (4) 式から

$$\begin{aligned} \Phi_a(t; \rho, k) &= \ln R(t; \rho) - \ln [k^5 R(k^2 t; k\rho)] \approx \mu_{ac} (k^2 - 1) t \quad (5) \end{aligned}$$

となる。

さらに、上層が μ_{a1} 、下層が μ_{a2} である二層構造媒質を考えるならば、式(5)の右辺には新たに μ_{a1} , μ_{a2} の関数項が加わることになる。このとき、 $\Phi_a(t; \rho, k)$ の接線は

$$y = c(k^2 - 1)\alpha t + \beta \quad (6)$$

のように表され、 α , β は二層媒質の各層の μ_a 差、 $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ の関数となる。したがって、 α , β と $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ の関係が既知であれば、照射 - 受光距離の違う時間分解反射率間の演算から各層の μ_a を推定できる。まず、式(3)の妥当性を確認した後、各層の μ_a 値をさまざまに変えた二層媒質 ($\mu_s = 1.0\text{mm}$, 上層厚 $d = 10\text{mm}$) に対して 2 つの照射 - 検出間距離で得られる時間分解反射率を MC シミュレーションで求め、 α , β と $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ の関係を導いた (Fig. 4)。Fig. 4A から、 β は原点を通る単調増加関数であり、その正負から μ_{a1} と μ_{a2} の大きさを判定できることがわかる。さらに、 $\alpha - \mu_{a2}$ と $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ の関係 (Fig. 4B) により、 μ_{a1} , μ_{a2} が推定できる。ところで、これらの関係は媒質の μ_s および上層の厚み d に依存する。しかし、 α , β を得た条件に対し、 μ_s に関して $\pm 20\%$ の範囲でずれがある対象について解析を適用した場合でも、真の μ_{a1} , μ_{a2} (0.005mm^{-1} , 0.015mm^{-1}) 値に対して、ともに $\pm 0.002\text{mm}^{-1}$ 以下の誤差で推定が可能であった。また、 d に関して $\pm 20\%$ のずれがある場合にも、 μ_{a2} の誤差は $\pm 0.002\text{mm}^{-1}$ 以下であった。したがって、 μ_s および d 値に関する概数値が得られている条件のもとでの本解析方法の妥当性を確認できた。

ここに示した 2 つの方法は、ともに上層と下層の μ_a の大きさを評価できる点が特長である。下層の μ_a 値を推定するうえで層間の μ_a 値の大小関係は有用な情報となる⁴²⁾。また、後者の方法は、時間応答曲線の演算結果からダイレクトに二層間の μ_a 絶対値の差 (結果的に両層の μ_a 値) を求められる点で優れており、より簡便でリアルタイム計測にも対応可能な解析方法としての可能性がある。今後は、実計測データへの適用を検討していく。

今後の方向性

最近では、光学機器の進歩に伴い計測の技術も大き

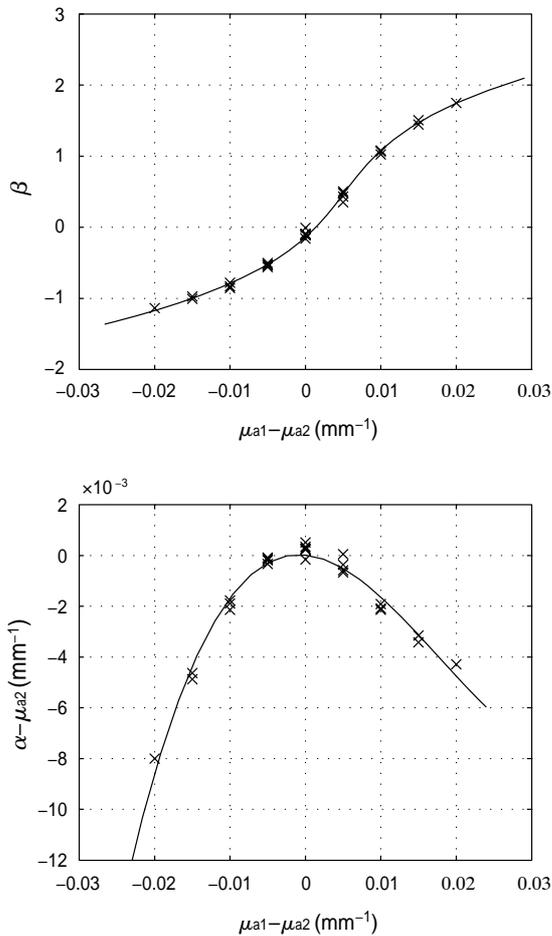


Figure 4⁵⁵⁾ Curves of (A) β vs $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ and (B) $\alpha - \mu_{a2}$ vs $\mu_{a1} - \mu_{a2}$ under the conditions of $\mu_s = 1.0 \text{ mm}^{-1}$, $d = 10 \text{ mm}$, $\rho = 20 \text{ mm}$, and $k = 1.5$. These values were obtained from the regression lines for $\Phi_a(t)$ in the ranges from 600 to 1100 ps. ©2005 Optical Society of America. All rights reserved. Shimada M, Hoshi Y, Yamada Y: Simple algorithm for the measurement of absorption coefficients of a two-layered medium by spatially resolved and time-resolved reflectance. *Appl Opt* 2005, **44**: 7554–7563.

A

B

く飛躍した。その結果、深部情報の選択的抽出と定量化を実現するために必要となる光信号をより精度良く取得できるようになり、新しい計測法や解析法が可能になりつつある。シミュレーションのみならず、ヒト頭部の実計測からも具体的に信号抽出・定量化が検討されてきている。しかし、理論研究と実計測との間を埋めていくためには、新しい方法をヒト頭部計測へ適用したときに得られる結果の妥当性をどのように検証

していくかが問題となる。対象が生体であるという点でこれらは極めて難しい問題ではあるが、例えば精密なヒト頭部ファントムの作製や動物実験等を通してクリアしていかなければならない。

また、三次元の位置情報と定量評価を実現するために、光断層イメージング(光CT)の開発に力をいれていく必要がある^{56,57)}。今回は、光CTに関する研究状況については触れなかったが、本稿で示したような研究が光CT開発の進歩へとつながるものと期待する。

まとめ

現時点でNIRSを利用するにあたっては、私たちはCW法、FDS法、TRS法のそれぞれの特長と限界を十分に把握したうえで、適切な計測とデータの解釈をすることが大切である。また、それと同時に残されている問題点を一歩ずつ解決していくための基礎研究を積み上げていくことが必要である。このような努力が、NIRSを臨床の現場や脳研究における有効なツールに発展させていく。

文 献

- 1) Jobsis FF: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 1977, **198**: 1264–1267.
- 2) 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.
- 3) Ferrari M, Zanette E, Sideri G et al: Effects of carotid compression, as assessed by near infrared spectroscopy, upon cerebral blood volume and hemoglobin oxygen saturation. *J R Soc Med*, 1987, **80**: 83–87.
- 4) Hampson NB, Piantadosi CA: Near infrared monitoring of human skeletal muscle oxygenation during forearm ischemia. *J Appl Physiol*, 1988, **64**: 2449–2457.
- 5) Chance B, Dait MT, Zhang C et al: Recovery from exercise-induced desaturation in the quadriceps muscles of elite competitive rowers. *Am J Physiol*, 1992, **262**: C766–C775.
- 6) 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.
- 7) 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.

- 8 Villringer A, Planck J, Hock C et al: Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, 1993, **154**: 101–104.
- 9 Feng SC, Zeng F, Chance B: Monte Carlo simulations of photon migration path distributions in multiple scattering media. *Proc SPIE*, 1993, **1888**: 78–89.
- 10 Patterson MS, Osei EK, Andersson-Engels S et al: Absorption spectroscopy in tissue-simulating materials: a theoretical and experimental study of photon paths. *Appl Opt*, 1995, **34**: 22–30.
- 11 Franceschini MA, Fantini S, Thompson JH et al: Hemodynamic evoked response of the sensorimotor cortex measured noninvasively with near-infrared optical imaging. *Psychophysiology*, 2003, **40**: 548–560.
- 12 Firbank M, Okada E, Delpy DT: A theoretical study of the signal contribution of regions of the adult head to near-infrared spectroscopy studies of visual evoked responses. *NeuroImage*, 1998, **8**: 69–78.
- 13 Obrig H, Wenzel R, Kohl M et al: Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *Int J Psychophysiol*, 2000, **35**: 125–142.
- 14 Zhao H, Tanikawa Y, Gao F et al: Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor and occipital regions at multi-wavelengths in NIR. *Phys Med Biol*, 2002, **47**: 2075–2093.
- 15 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.
- 16 Okada E, Delpy DT: Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt*, 2003, **42**: 2915–2922.
- 17 Hoshi Y, Shimada M, Sato C et al: Reevaluation of near-infrared light propagation in the adult human head: implications for functional near-infrared spectroscopy. *J Biomed Opt*, 2005, **10**: 064032.
- 18 Matsuura T, Fujita H, Kashikura K et al: Evoked local cerebral blood flow induced by somatosensory stimulation is proportional to the baseline flow. *Neurosci Res*, 2000, **38**: 341–348.
- 19 Matsuura T, Kashikura K, Kanno I: Hemodynamics of local cerebral blood flow induced by somatosensory stimulation under normoxia and hyperoxia in rats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2001, **129**: 363–372.
- 20 Moosmann M, Ritter P, Krastel I et al: Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 2003, **20**: 145–158.
- 21 Wilson BC, Adam G: A Monte Carlo model for the absorption and flux distributions of light in tissue. *Med Phys*, 1983 **10**: 824–830.
- 22 McCormick PW, Stewart M, Goetting MG et al: Noninvasive cerebral optical spectroscopy for monitoring cerebral oxygen delivery and hemodynamics. *Crit Care Med*, 1991, **19**: 89–97.
- 23 Germon TJ, Evans PD, Barnett NJ et al: Cerebral near infrared spectroscopy: emitter-detector separation must be increased. *Br J Anaesth*, 1999, **82**: 831–837.
- 24 Saager RB, Berger AJ: Direct characterization and removal of interfering absorption trends in two-layer turbid media. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 2005, **22**: 1874–1882.
- 25 Farrell TJ, Patterson MS, Wilson B: A diffusion theory model of spatially resolved, steady-state diffuse reflectance for the noninvasive determination of tissue optical properties in vivo. *Med Phys*, 1992, **19**: 879–888.
- 26 Matcher SJ, Kirkpatrick P, Nahid K et al: Absolute quantification methods in tissue near-infrared spectroscopy. *Proc SPIE*, 1995, **2389**: 486–495.
- 27 Suzuki S, Takasaki S, Takeo O et al: Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc SPIE*, 1999, **3597**: 582–592.
- 28 Al-Rawi PG, Smielewski P, Kirkpatrick PJ: Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head. *Stroke*, 2001, **32**: 2492–2500.
- 29 Terborg C, Birkner T, Schack B et al: Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation during vasomotor reactivity tests by a new near-infrared spectroscopy device. *Cerebrovasc Dis*, 2003, **16**: 36–41.
- 30 Farrell TJ, Patterson MS, Essenpreis M: Influence of layered tissue architecture on estimates of tissue optical properties obtained from spatially resolved diffuse reflectometry. *Appl Opt*, 1998, **37**: 1958–1972.
- 31 Sevick EM, Chance B, Leigh J et al: Quantitation of time- and frequency-resolved optical spectra for the determination of tissue oxygenation. *Anal Biochem*, 1991, **195**: 330–351.
- 32 Fantini S, Franceschini MA, Gratton E: Semi-infinite geometry boundary problem for light migration in highly scattering media: a frequency-domain study in the diffusion approximation. *J Opt Soc Am*, 1994, **B 11**: 2128–2138.

- 33) Franceschini MA, Fantini S, Paunescu LA et al: Influence of a superficial layer in the quantitative spectroscopic study of strongly scattering media. *Appl Opt*, 1998, **37**: 7447–7458.
- 34) Fabbri F, Sassaroli A, Henry ME et al: Optical measurements of absorption changes in two-layered diffusive media. *Phys Med Biol*, 2004, **49**: 1183–1201.
- 35) Pham TH, Spott T, Svaasand LO et al: Quantifying the properties of two-layer turbid media with frequency-domain diffuse reflectance. *Appl Opt*, 2000, **39**: 4733–4745.
- 36) Zhang Y, Brooks DH, Franceschini MA et al: Eigenvector-based spatial filtering for reduction of physiological interference in diffuse optical imaging. *J Biomed Opt*, 2005, **10**: 11014.
- 37) 河野 理: 独立成分分析(ICA)を用いた歩行運動時のNIRS信号の解析. *臨床神経生理学*, 2004, **32**: 144.
- 38) 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.
- 39) Jacques SL: Time-resolved reflectance spectroscopy in turbid tissues. *IEEE Trans Biomed Eng*, 1989, **36**: 1155–1161.
- 40) Zaccanti G, Contini D, Gurioli M et al: Detectability of inhomogeneities within highly diffusing media. *Proc SPIE*, 1995, **2389**: 755–762.
- 41) Del Bianco S, Martelli F, Zaccanti G: Penetration depth of light re-emitted by a diffusive medium: theoretical and experimental investigation. *Phys Med Biol*, 2002, **47**: 4131–4144.
- 42) Hielscher AH, Liu H, Chance B et al: Time-resolved photon emission from layered turbid media. *Appl Opt*, 1996, **35**: 719–728.
- 43) Hunter RJ, Patterson MS, Farrell TJ et al: Haemoglobin oxygenation of a two-layer tissue-simulating phantom from time-resolved reflectance: effect of top layer thickness. *Phys Med Biol*, 2002, **47**: 193–208.
- 44) Kienle A, Glanzmann T, Wagnires G et al: Investigation of two-layered turbid media with time-resolved reflectance. *Appl Opt*, 1998, **37**: 6852–6862.
- 45) Kienle A, Glanzmann T: In vivo determination of the optical properties of muscle with time-resolved reflectance using a layered model. *Phys Med Biol*, 1999, **44**: 2689–2702.
- 46) Svaasand LO, Spott T, Fishkin JB et al: Reflectance measurements of layered media with diffuse photon-density waves: a potential tool for evaluating deep burns and subcutaneous lesions. *Phys Med Biol*, 1999, **44**: 801–813.
- 47) Martelli F, Sassaroli A, Del Bianco S et al: Solution of the time-dependent diffusion equation for layered diffusive media by the eigenfunction method. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003, **67**: 056623.
- 48) Selb J, Stott JJ, Franceschini MA et al: Improved sensitivity to cerebral hemodynamics during brain activation with a time-gated optical system: analytical model and experimental validation. *J Biomed Opt*, 2005, **10**: 11013.
- 49) Montcel B, Chabrier R, Poulet P: Detection of cortical activation with time-resolved diffuse optical methods. *Appl Opt*, 2005, **44**: 1942–1947.
- 50) Hiraoka M, Firbank M, Essenpreis M et al: A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. *Phys Med Biol*, 1993, **38**: 1859–1876.
- 51) 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.
- 52) Jeda Y, Ohta K, Yamashita Y et al: Calculation of photon path distribution based on photon behavior analysis in a scattering medium. *Opt Rev*, 2003, **10**: 444–446.
- 53) Liebert A, Wabnitz H, Steinbrink J et al: Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons. *Appl Opt*, 2004, **43**: 3037–3047.
- 54) Sato C, Shimada M, Yamada Y et al: Extraction of depth-dependent signals from time-resolved reflectance in layered turbid media. *J Biomed Opt*, 2005, **10**: 064008.
- 55) Shimada M, Hoshi Y, Yamada Y: Simple algorithm for the measurement of absorption coefficients of a two-layered medium by spatially resolved and time-resolved reflectance. *Appl Opt*, 2005, **44**: 7554–7563.
- 56) Yamada Y: Fundamental studies of photon migration in biological tissues and their application to optical tomography. *Opt Rev*, 2000, **7**: 366–374.
- 57) Yodh A, Chance B: Spectroscopy and imaging with diffusing light. *Phys Today*, 1995, **48**: 34–40.

Extraction and Quantification of Depth-dependent Information in Layered Turbid Media with Near Infrared Spectroscopy

Chie Sato, Miho Shimada, and Yoko Hoshi

¹Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

²Institute for Molecular Science, Aichi, Japan

Key words: NIRS, brain, TRS, optical signal

Near infrared spectroscopy (NIRS), as a new tool for the brain function measurement, has some advantages over other methods such as noninvasiveness and less motion restriction during measurement. Furthermore, NIRS faces the tasks of expanding its use in a variety of clinical applications and research: selective extraction and quantification of optical signals from the cerebral cortex. Time-resolved reflectance measurement with short-pulsed light (time-resolved spectroscopy, TRS) has high potential to extract depth-dependent information in layered turbid media based on the correlation between detection time and penetration depth of photons. We introduce some results on TRS measurement and its analytical methods for layered turbid media as a solution to the above tasks. (J Jpn Coll Angiol, 2007, **47**: 29–37)