

1. 研究課題名：
無侵襲脳機能光計測における計測精度の波長依存性
2. 研究機関：
日立製作所 基礎研究所
3. 研究者名と所属：
山下優一（日立製作所 基礎研究所）
4. 研究協力者と所属：
牧敦（日立製作所 基礎研究所）
小泉英明（日立製作所 基礎研究所）
5. 研究期間：1997年 - 2000年

6. 要約

光による脳機能の無侵襲計測では、脳活動に伴うヘモグロビン濃度変化を2波長で計測している。この計測の精度における波長依存性を評価した。実験的には、波長664-848nmの範囲で複数の半導体レーザを用い、手指運動に伴う運動野のヘモグロビン濃度変化を計測した。理論的には、各波長での吸光度変化からヘモグロビン濃度変化を計算する際の誤差伝播を解析した。その結果、従来の計測で利用している830nmと782nmの2波長光に比べて、830nmと664nmの2波長光を用いることで、計測精度が約2倍（酸素化ヘモグロビン）および約6倍（脱酸素化ヘモグロビン）向上することを確認した。

7. 研究目的

脳活動に伴う酸素化及び脱酸素化ヘモグロビン(Hb)の濃度変化は、Hbの光吸収スペクトル(図1)を利用して可視(赤)から近赤外領域の2波長で計測される¹⁾。現在は、波長750nmから850nm間での2波長光が用いられている。一般に、このような2成分系の光吸収体の濃度を2波長で高精度に計測するには、波長間での分子吸光係数の差が大きいことが望ましい。酸素化及び脱酸素化Hbに対しては、それぞれ波長650nm付近と波長850nm付近の2波長で、分子吸光係数の差が大きくなっている。従って、これらの波長の光を用いることで、各Hb濃度変化の計測精度の向上が予想できる。この研究目的は、無侵襲脳機能計測において、酸素化及び脱酸素化Hbの濃度変化の計測に用いる2波長の組み合わせを変化させて、高精度計測に適した波長を評価することである。

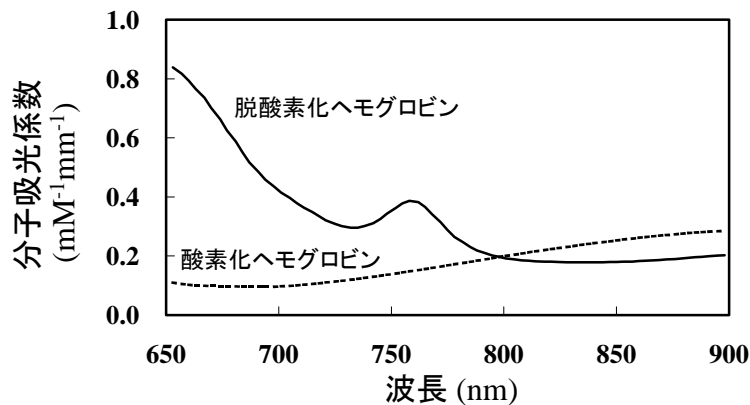


図1 ヘモグロビンの光吸収スペクトル(自然対数を利用)

8. 材料と方法：

(1) 計測システム

図2に計測システム構成の概略図を示す。波長664 nmから848 nmの範囲の7波長の半導体レーザー光を光ファイバカップラで混合した後、2本の照射光ファイバに分配して被験者頭部の2ヶ所(右脳と左脳)に同時に照射する。それぞれの照射位置から30 mm離れた位置に配置した検出光ファイバを介して、頭部反射光を2個のアバランシェフォトダイオードで検出する。ここでは多重変調-ロックイン技術を用い、多波長の同時分光計測を実現する。計測のサンプリング時間は0.5秒である。

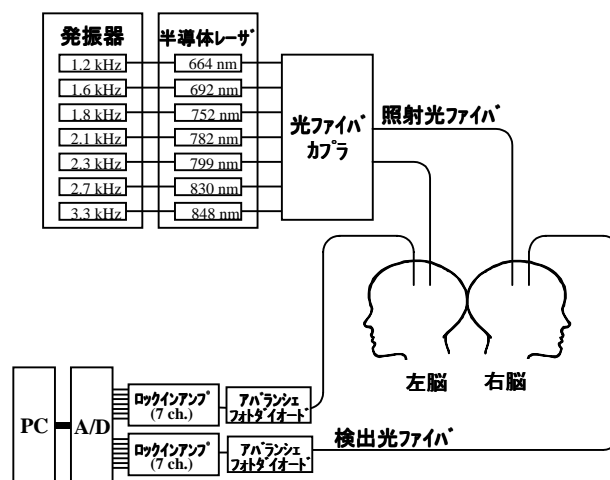


図2 計測システム

(2) 刺激

被験者は右利きの健常な男性ボランティアである。計測位置は、左脳・右脳それぞれ手指の運動野で、これらの位置は、同一被験者の脳の形態を示すMRI画像を参照して確認している。被験者は閉眼状態で安静仰臥し、刺激として手指のランダムタッピング(親指と他の指とをランダムに触れあう)の運動を、右手及び左手それぞれについて30秒ずつ、それぞれ交互に13回繰り返すことでデータを積算した。

(3) 計測精度評価モデル

脳内の酸素化及び脱酸素化 Hb 濃度変化 (ΔC_{oxy} 及び ΔC_{deoxy}) に伴う吸光度変化 (ΔA) は以下の式で示される²⁾。

$$\Delta A_{\lambda 1} = \epsilon_{\text{oxy}\lambda 1} \Delta C_{\text{oxy}} + \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1} \Delta C_{\text{deoxy}} \quad (1)$$

$$\Delta A_{\lambda 2} = \epsilon_{\text{oxy}\lambda 2} \Delta C_{\text{oxy}} + \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2} \Delta C_{\text{deoxy}} \quad (2)$$

ここで、 $\Delta 1$ 及び $\Delta 2$ はお互いに異なる 2 波長を、さらに Δ_{oxy} 及び Δ_{deoxy} は各波長における酸素化及び脱酸素化 Hb の分子吸光係数を示す。ここで、ヘモグロビン濃度変化 ΔC_{oxy} 及び ΔC_{deoxy} は、実際の脳内のヘモグロビン濃度変化 (単位 mM) に、脳内の光路長 (単位 mm) を乗じた単位 (mM・mm) で示している。

上記の(1)、(2)式は、 ΔC_{oxy} 及び ΔC_{deoxy} についての連立方程式になっており、解析的に以下の式で表すことができる。

$$\Delta C_{\text{oxy}} = \frac{-\epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2} \Delta A_{\lambda 1} + \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1} \Delta A_{\lambda 2}}{E} \quad \Delta C_{\text{deoxy}} = \frac{\epsilon_{\text{oxy}\lambda 2} \Delta A_{\lambda 1} - \epsilon_{\text{oxy}\lambda 1} \Delta A_{\lambda 2}}{E} \quad (4)$$

$$\Delta C_{\text{tot}} = \Delta C_{\text{oxy}} + \Delta C_{\text{deoxy}} = \frac{(\epsilon_{\text{oxy}\lambda 2} - \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2}) \Delta A_{\lambda 1} + (\epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1} - \epsilon_{\text{oxy}\lambda 1}) \Delta A_{\lambda 2}}{E} \quad (5)$$

$$E = \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1} \epsilon_{\text{oxy}\lambda 2} - \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2} \epsilon_{\text{oxy}\lambda 1} \quad (6)$$

ここで、 ΔC_{tot} は、酸素化及び脱酸素化 Hb 変化の総和、全 Hb 濃度変化を示す。これら(3)-(5)式で示されている各 Hb 濃度変化において、 $\Delta A_{\lambda 1}$ と $\Delta A_{\lambda 2}$ の計測誤差がランダムで独立と仮定すると、各 Hb 濃度変化の計測誤差は誤差伝播の解析より次式で示される。

$$(\delta \Delta C_{\text{oxy}})^2 = \left(\frac{-\epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 1})^2 + \left(\frac{\epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 2})^2 \quad (7)$$

$$(\delta \Delta C_{\text{deoxy}})^2 = \left(\frac{\epsilon_{\text{oxy}\lambda 2}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 1})^2 + \left(\frac{-\epsilon_{\text{oxy}\lambda 1}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 2})^2 \quad (8)$$

$$(\delta \Delta C_{\text{tot}})^2 = \left(\frac{\epsilon_{\text{oxy}\lambda 2} - \epsilon_{\text{deoxy}\lambda 2}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 1})^2 + \left(\frac{\epsilon_{\text{deoxy}\lambda 1} - \epsilon_{\text{oxy}\lambda 1}}{E} \right)^2 (\delta \Delta A_{\lambda 2})^2 \quad (9)$$

これら(7)-(9)式より、各 Hb 濃度変化の計測誤差 ($\delta \Delta C_{\text{oxy}}$, $\delta \Delta C_{\text{deoxy}}$, $\delta \Delta C_{\text{tot}}$) すなわち計測精度が、分子吸光係数すなわち波長に依存していることがわかる。

9. 結果

右手指運動時における左脳及び右脳の各 Hb 濃度変化を図 3 に、また、左手指運動時における左脳及び右脳の各 Hb 濃度変化を図 4 に示す。これらの図では、波長 830

nm をヘモグロビン濃度変化の解析に用いる第一の波長とし、第二波長を変化させている。これらの図より、2波長光の組み合わせで、計測精度が大きく変化することが示された。例えば、解析に用いる2波長を従来の830/782 nmの組み合わせから、第二波長を短さらに波長にすることで(例えば830/692 nm)計測精度が向上していることが判る。一方、第二波長として799 nmを用いると、精度が大きく低下していることが判る。また、対側の計測で、酸素化及び全Hb濃度変化の増加、および脱酸素化Hb濃度変化の減少が顕著に計測されていることがわかる。また、同側の計測では、刺激開始直後の変化はあるものの、ヘモグロビン濃度変化は小さい。

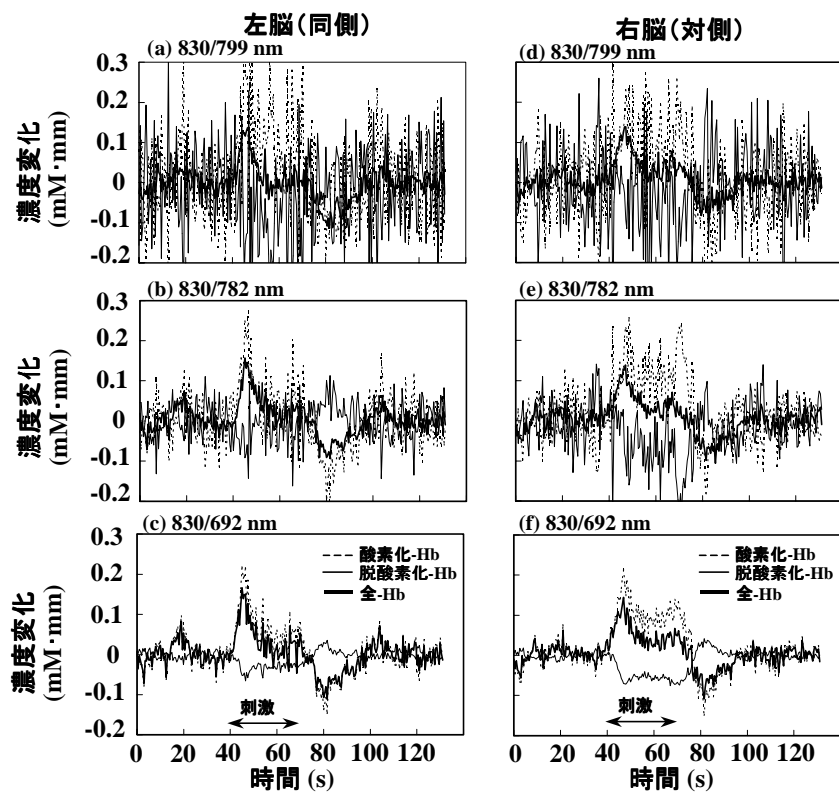


図3 左手指刺激時における左右脳でのヘモグロビン濃度変化

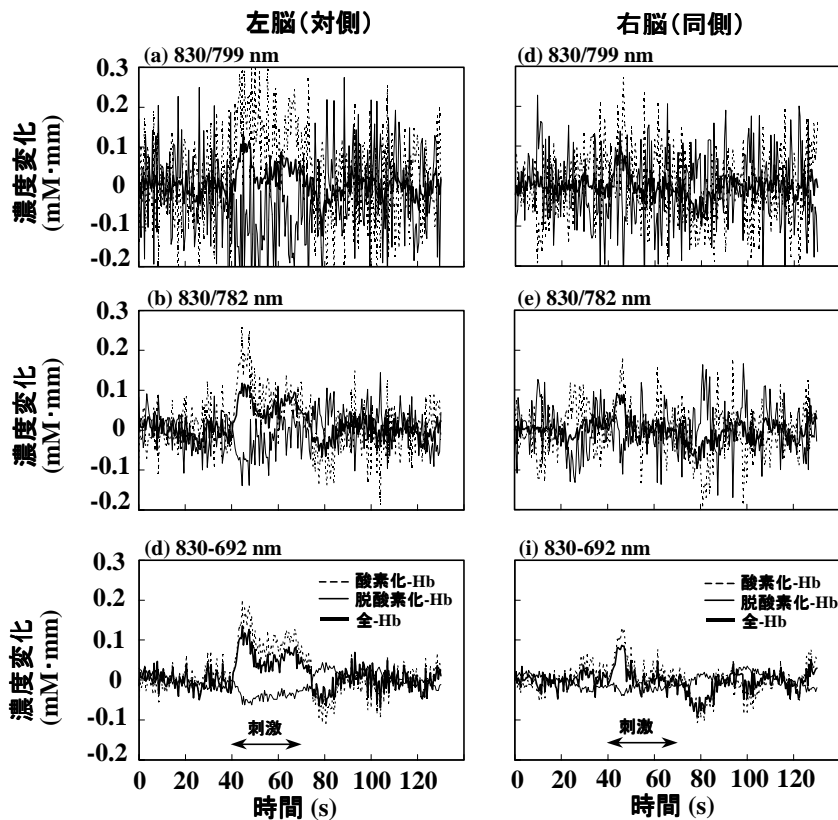


図4 右手指刺激時における左右脳でのヘモグロビン濃度変化

10. 考察

この精度向上の程度を定量的に評価するために、刺激前の40秒（安静期間）における各Hb濃度変化の変動（標準偏差）をヘモグロビン濃度変化の実験的な計測誤差とする。また、各波長の平均的吸光度変化の誤差（ $\delta\Delta A$ ）とヘモグロビン分子吸光係数を含む(9)-(11)式を用いた誤差解析を理論的な計測誤差とする。

図8にこの解析結果を示す。ここでは、右手指刺激左脳計測について示し、波長830nmに対するもう一つの波長を変化させた場合を示す。この結果より、酸素化及び脱酸素化Hbについては、計測波長が760nm付近で一度極少値を有し、その後、660nm-690nmで低下して、その後ほとんどフラットな状態となっていることが判る。一方、全Hbについては、この波長全域でフラットな特性となっている。

以上のまとめとして、計測波長が従来の830nmと782nmから、830nmと752nmとすることで酸素化Hb濃度変化は約1.5倍、脱酸素化Hbについては約3倍計測精度が向上し、さらに計測波長を830nmと664nmとすることで酸素化Hb濃度変化は約2倍、脱酸素化Hbについては約6倍計測精度が向上することを確認した。

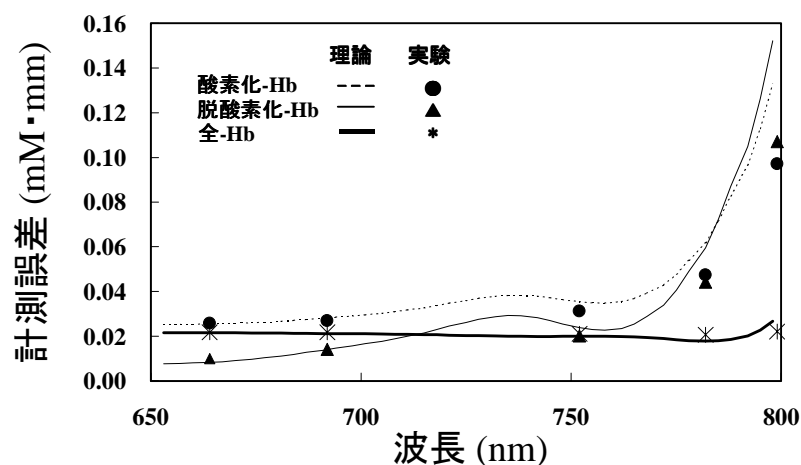


図5 ヘモグロビン濃度変化の計測誤差の波長依存性(波長 830 nm との組み合わせ)

11. 今後の展開

運動野刺激に対する無侵襲脳機能光計測において、計測2波長の組み合わせを830/664 nmとすることで、Hb濃度変化の計測精度の向上を確認した。しかし、脳機能計測全般に適用するには、波長による頭部光伝播特性の変化の有無などを評価する必要がある。実験的には、さらに、聴覚野・視覚野・言語野など、多くの大脳皮質領域での計測有効性を確認しなければならない。

一方、脱酸素化Hbにおける精度向上が今回の運動野計測では顕著に得られていることから、今後、fMRIによる脳機能計測結果と比較することで脳活動に伴う二次信号についての理解をさらに深める。

12. 参考文献：

- [1] Wray, S., Cope, M., Delpy, D.T., Wyatt, J. S., Reynolds, E. O., *Biochim. Biophys. Acta.*, 933, 184-192, 1988
- [2] Maki, A., Yamashita, Y., Ito, Y., Watanabe, E., Mayanagi, Y., Koizumi, H., *Med. Phys.*, 22, 1997-2005, 1995

13. 研究業績：

- 13-1. 原著論文：なし
- 13-2. 総説など：なし
- 13-3. 国際学会発表：なし
- 13-4. 国内学会発表：なし

14. Wavelength dependence of noninvasive optical measurement of oxy-, deoxy-,

and total-hemoglobin concentration

15 . Hitachi, Ltd., Advanced Research Laboratory

16 . Yuichi Yamashita (Hitachi, Ltd., Advanced Research Laboratory)

17 . Atsushi Maki and (Hitachi, Ltd., Advanced Research Laboratory)

Hideaki Koizumi (Hitachi, Ltd., Advanced Research Laboratory)

18 . 1997-2000

19 . Abstract

The precision of noninvasive optical measurement of the concentration changes in oxy-, deoxy-, and total-hemoglobin was found to depend on wavelength of the illuminating light. For estimating the precision, we calculated the noise level of the concentration changes as the error in measurements using several two-wavelength-pair of light. Seven laser diodes (664-848 nm) were used simultaneously for spectroscopic measurement of brain activity during finger motor stimulation. On the other hand, theoretically, we used the analysis of error propagation from direct measurements of absorbance changes to indirect measurement of concentration changes.