

第4回日本光脳機能イメージング研究会

平成17年12月10日(土)

コミュニティ嵯峨野

日本光脳機能イメージング研究会

大脳生理学の基礎()

- 脳活動を示す生理的指標の意義 -

福祉社会研究所 医療・脳科学部門 加藤 俊徳

要約

ここでは、脳活動を示す生理的指標に関する脳機能誤診の要因について、時間の範囲内で説明する。今回、説明しきれなかった内容に関しては、下段の文献及びその文献中の引用文献が、参考になると思われる。特に、光計測の全体像は、Grinvald A & Bonhoeffer T によって、Web 上に公開されている文献[1]を参考にされたい。

脳活動を計測するためには、計測対象の実際の脳生理現象とそれを計測するためのモダリティの計測理論、計測技術との間に、「ズレ」が少ないことが前提となる。このズレは、計測精度の低下や機能誤診につながる。過去 100 年あまりの脳計測の歴史をたどると、必ずしも歴史的順序で、効率よく問題点を解決しながら発展してきたわけではないことに気づかされる。ほとんどの場合、ブレイクスルーの研究発見以後の展開で重要な点が欠落していることがわかる。

近年でも、脳機能計測に関しては、優れた研究者らが、脳血流関連指標の計測とその解釈に警告を発してきた[2,3]。富田は、「実際の脳循環測定のアлゴリズムは非侵襲化のために、いくつかの仮説の設定、あるいは省略化がなされていて、結果として得られる値は実に不正確なものである」[2]と指摘している。全く言葉がないほど、適切な指摘であろう。

そこで、脳機能を扱う研究者とその結果の利用者には、おのずと留意しなければならない注意事項がある。ヒト脳科学は、研究者でも素人でもうそが簡単に通用する分野であるかのような幻想を無にするためにも理解が必要な内容がある。その中で、計測上の基本原理からくる重要と思われる脳機能誤診のメカニズムをいくつか選んでみた。

1) 脳の形態画像から、機能情報を読み取ることがトレーニングされていないために起こる機能誤診

1990 年前後から、脳画像 MRI によって脳の病気、発達の詳細に調べられてきた。その結果、脳形態画像と脳病理像との一致性は、かなり高く、再現性がある。しかし、それでも、MRI の画像法と磁場の関係により、病変があるのに見えないことや、高磁場であればよいというわけではないことも明らかになっている。脳画像 MRI の発展に伴って、同一の被験者の脳画像が追跡できるようになり、健常人の脳も環境因子によって変わりうるということがわかってきた[4]。本来、脳の形が変化すれば、そこでおこる脳生理的变化が変わりうることは容易に推し測れる。脳画像は、個人情報であらわすことができる。脳の生理的变化を論ずる前に、脳形態の変化を考慮する必要性が、脳障害者はもちろん

健常人でも出てきている[5,6]. しかしながら, 現在, 脳形態画像から機能情報を読み取ることができる専門家は, 限りなく少なく, 脳機能計測の研究者のほとんどが, 脳機能画像の背景をなす脳形態の変化を無視して発表しているのが現状である.

- 脳形態変化を無視することによる脳機能誤診
- 脳血流分布が領域によって異なることによる脳機能誤診[7]

2) CBF 関連指標を脳機能計測の対象にしているために, 静脈の下水道効果が混入して起こる機能誤診

Kety (ヒト CBF 測定の祖, 1945)は, Fick の法則を使った CBF の定量計測を初めて報告した. この Fick の法則は, 簡略していえば, 入り口の動脈成分から出口の静脈成分の引き算からなる. すなわち, CBF の計算式に静脈成分の下水道効果が利用されているのである. 当然のごとく途中の毛細血管機能の多様性や酸素交換機能は考慮されていない. CBF の影響は, 動脈, 毛細血管, 静脈のいずれの血管にも影響するが, 脳酸素交換機能は, 毛細血管で起こり, 動脈, 静脈ではほとんど起こらない. このように, CBF の計測では, やすやすと静脈の下水道効果が混入するのである.

過去 20 年余, 酸素交換をしない静脈内の下水道効果を用いた脳マッピングから縦横無尽に認知機能論や脳教育論が展開されてきた. fMRI, PET 脳機能画像, HbO₂ による fNIRS のトポグラフなどは, 下水道効果が大半をしめるでたらめな機能マッピング表示であったといっても過言ではない. したがって, 従来の脳心理学は, 静脈性心理学議論であり, 科学的根拠が軽薄なものであることが容易に認識できる.

- 神経活動に対応すると称して, 静脈の下水道効果を画像表示しておこる機能誤診
- 酸化型 Hb の上昇を脳活動であると単純に考える機能誤診
- 下水道効果や毛細血管機能が混ぜあわさったでたらめな機能マッピング表示による機能誤診

3) 計測原理からくる機能誤診のメカニズム

下水道効果は, 実際の酸素交換反応がない静脈内の酸素交換擬似化学反応であるが, 毛細血管内での素通り反応の結果, 動脈新鮮血が静脈血にそのまま流れ込み静脈が酸素化されるので, あたかも脱酸化ヘモグロビンが酸素を取り込んで, 酸化ヘモグロビンに変化したように見える.

PET, fMRI, fNIRS-imaging では, それぞれ異なったメカニズムで下水道効果が機能画素に混入する.

- **T2*強調(BOLD コントラスト) fMRI の機能誤診**: 下水道効果強調画像法

この fMRI は, 静脈血を強調するので, 下水道効果強調画像法と呼んでもよい. この下水道効果を MRI で強調して検出した fMRI は, 脳機能検査に利用され, 多くの機能誤診を起こしてきたアーチファクトイメージングの元凶であった. この元凶は, 4T, 7T の

MRI 装置でも、原理的に解消できない。しかし、この元凶は、Kety (1945)らが、Fick の法則を使って、脳血流(CBF)を定量計測した時から始まっている。Fick の法則は、動脈血と静脈血の成分を単に引き算しているために、毛細血管の動態は、時間的にも、空間的にも考慮されていない。この Fick の法則は、PET の脳機能画像計測にも利用され、fMRI にも延長されて用いられてきた。しかし、酸素交換をしていない静脈内の CBF 関連変化を強調して画像表示しても、巧妙な統計解析手法により一般ユーザーには違和感を隠すことができたのである。

fMRI では、酸化型ヘモグロビンが上昇し、脱酸化ヘモグロビンが減少し、かつ総ヘモグロビンが変化しない場合に最も高信号を示す。これは、酸化型ヘモグロビンを多く含む赤血球が、毛細血管を素通りし静脈内で上昇した結果であり、酸素が毛細血管から細胞へ移動していない神経活動の低い静脈部位の検出結果である。したがって、神経活動性の低い反応を選択的に検出する画像法が、T2*強調画像を用いた fMRI である。一方、酸化型ヘモグロビンが低下し、脱酸化ヘモグロビンが上昇するとき、総ヘモグロビンの変化に影響される Non-BOLD 効果によって、MRI の信号変化が一定にならない。4T、7T-MRI の超高磁場を利用しても神経活動性の低い反応を選択的に検出する画像法であることに変わりはなく、毛細血管の fMRI の信号変化は、総ヘモグロビンの変化に強く影響され、脱酸化ヘモグロビンの増減と無関係にみえる。すなわち、神経活動性の低い領域の静脈性下水道効果を高信号として検出し、神経活動性の高い領域は低信号で見えにくい。これが、fMRI を用いた場合の機能誤診の原理である[8,9,10]。その上、毛細血管内の脱酸化ヘモグロビンは、総ヘモグロビンの変化によって見えないだけでなく、酸化ヘモグロビンも MRI では見えないので、酸素交換機能は計測できない。毛細血管内で酸素交換の起こった下水道効果を検出しているのか？そうでない素通り効果による下水効果を検出しているのか区別がつかない。fMRI で酸素代謝を診断しようとするのは、機能誤診の始まりである。

● PET を用いた脳機能誤診

PET を用いた場合には、計測時間が毛細血管通過時間を超えて、サンプリングされるために、静脈性下水道効果は、たつぷりと信号に反映される。したがって、酸素消費を低く計測する技術上のアーチファクトによって、機能誤診を起こしてきた。Fox ら [11]の PET を利用した酸素消費率の計測は、まさしく下水道効果そのものによって、CBF の増加量よりも組織の酸素消費率をやすやすと低く見積もっている。Fick の法則が支配している計測法であるので、下水道効果の排除は難しく、fMRI と同様に、毛細血管内で酸素交換の起こった下水道効果を検出しているのか？そうでない素通り効果による下水効果を検出しているのか区別がつかない。脳酸素交換機能の計測には、内因性のトレーサーとして、脱酸化ヘモグロビンと酸化ヘモグロビンの両方を利用する必要がある。PET では、外因性のトレーサーを利用しているので、毛細血管内の酸素交換は

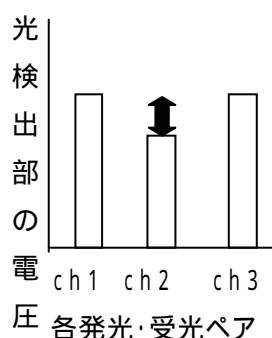
計測できない。PET を用いた脳機能計測と fMRI を用いた脳機能計測は、同様に下水道効果がたっぴりと反映されているために、仮にマッピング表示してみると同様な機能誤診の絵が出現することになる。この 2 つの異なった技術による計測結果の一致性は、下水道効果を反映する技術的な限界によるもので、脳酸素交換機能の観点からは、でたらめな表示と結果といえる。これらの理由から、酸素交換機能部位を同定することは、不可能に近い。

● NIRS-imaging を用いた脳機能誤診

近赤外光を利用して、ヒト脳機能をイメージングする原理は、講演者（本人ら）が最初に考案実現したものである。機能誤診のソースは明快に述べる事ができる [12,13,14]。従来、近赤外光を頭皮上から用いた場合は、動脈、静脈、毛細血管の区別が当然、困難であった。

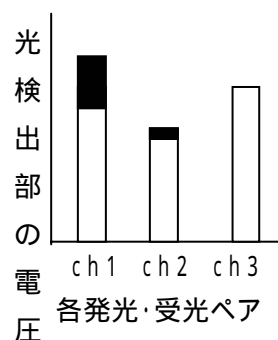
1991 年以前の光マッピングがどのような問題をかかえていたかを図示した。

1991年以前の光マッピングの問題点



発想の転換
による解決策

光機能画像法の原理と実証(1991年)



安静時における各チャンネル間の電圧差の背景因子を分離できていなかったのである。

光を照射して受光した際の電圧差が、髪の毛などの影響か？ヘモグロビンの分布差か？脳構造に起因するものか？判定できなかった。それまでの計測対象は、血腫や腫瘍などの解剖学上の相違であった。

これが、現在の脳機能計測では、なぜか？計測開始時の受光電圧差をむしろ均一にしようとしているのである。このなぜか？が私の逆転の発想である。この点を十分に理解しないとデータの解釈と解析法を誤って選択し機能誤診につながる。

脳活動時の各光機能画素の電圧変化が、安静時とは異なった機能分布を示すことを証明することで、光機能画像法が誕生した。これにより脳活動に伴う受光電圧の時間変化が、光機能画素の信号成分の相対的な違いを生み頭皮上で光機能画素として位置情報を持つようになるので、安静時とは異なった機能分布が頭皮上に配列分布画像として計測される。これは、最初に誰か一人証明することで、成立された話である。すなわち、安静時における各ペアチャンネル間の電圧差の背景因子が、不確なためにおこる機能誤診は解消していない。

- 安静時の各チャンネルの成分には、動脈、毛細血管、静脈いずれも含まれるが、脳活動の変化成分とは、異なる。
- 安静時の各チャンネルは、生理情報から位置情報の独立性が不明確で画素と表現するのは適切でない側面がある。
- 安静時は静脈成分が多いとの報告もある。また賦活時に毛細血管が反応することは 1960 年台に明らかになっている。

注意：多チャンネルを並べて計測したら、突然、光機能画像が出てきたという説明は、誤りである。これは、一般ユーザーに、歴史的経過を述べず、容易にだまることができる説明である。この説明は、機能誤診を隠すことにつながり、正しくもなく好ましくもない。また光機能画素を並べて加工すると画像表示できるのであり、画像の表示法自体は無数に考えうるのである。

- 光機能画素のサンプリング技術には、光同時照射法、時間差照射法、位相差照射法があるが、どれを利用しても光機能画像法は成立する。これは、光機能画像法成立後の技術的な応用課題に過ぎない。
- 1991 年以降は、光機能画素のサンプリング精度と脳機能指標としての意義が問題になるべきである。
- 安静時の各機能画素間の不均一性の問題は、fMRI、PET と同様に NIRS-imaging に残っている。
- 散乱・拡散光をもちいた発光受光のペアがどの程度の領域をカバーするかなどのシミュレーション研究は、光機能画素としてのサンプリング法が可能になり、ようやく活発になったのであり、光機能画像法の原理の詳細な説明はこれからの進歩が必要である。

以下の内容は、今後のために必要と思われるので加えたので、自主学习するとよいと思われる。

4) サンプリング速度からくる機能誤診のメカニズム

100ms のサンプリング時間の限界

NIRS を用いて計測されるチャンネルの時間的空間的相対的变化量によって抽出される光機能画素に含まれる神経機能、酸素交換機能、血流機能反応についての可能性と問題点を考慮すると、NIRS の計測は 100ms ではすでに不十分であることが明らかになってきている[15]。

特に、COE 計測法の誕生[16,17,18]により、Kety の時代には不可能であった個人レベルの脳機能計測評価が可能となっている。そこで、以下の問題点が列挙される。

- 脳酸素交換機能 COE が計測されていなかったために起こった機能誤診
- 毛細血管機能を計測対象としていなかったために起こった機能誤診

- 個人の脳機能を扱えていなかったために起こる機能誤診
- CBF が病的な血管異常などの場合以外は個人特性を反映しにくいためにおこる脳機能指標としての限界と機能誤診

これらの問題は、脳機能指標としての CBF の限界を解消する神経酸素カップリング (Neuro-oxygen coupling 加藤の造語)に関する脳酸素交換機能(COE)計測理論とそこから生まれた新しい脳生理的指標の「酸素交換度」などにより、NIRS の計測対象と装置が COE 装置として飛躍した。神経血管カップリング (N-V coupling) の間には、本来、ヘモグロビン酸素カップリング (H-O coupling) のメカニズムが存在しているはずである。その見えなかった毛細血管内の酸素とヘモグロビンの調節機序が、酸素交換波動方程式として一部公表された。現在まで、すべてのヘモグロビン変化の現象はこの公式を満たしている。数学上、もっとも美しいとされるオイラーの公式と虚数が、生体の酸素交換機能を支配していることが明らかになった[17]。生体の現象をあらわす式に虚数が入るのは、おそらく有史以降初めてかもしれない。往復書簡中にアインシュタインに天才といわしめた波動力学の祖シュレーディンガーの方程式[19,20]以来の大問題にこの分野は直面している。

ほとんどの場合、理論より先に事実が生まれる。COE の可能性を乗せた NIRS 飛行機はすでに飛び立っている。その飛行機の向かう先は、後世の利用者である。心をわが身にむけて、機能誤診をしていないか細心の注意をお互いに払いたいものである。

[文献]

1. Amiram Grinvald and Tobias Bonhoeffer : Optical Imaging Based on Intrinsic Signals: 3.9 Optical Imaging of the Human neocortex. <http://www.opt-imaging-usa.com/support/methodology/Methodology.htm>
2. 富田稔 : 脳循環代謝測定の新進 測定理論の面から-基礎理論と問題点. CLINICAL NEUROSCIENCE 22: 370-375, 2004
3. Iadecola C: Intrinsic signals and functional brain mapping: caution, blood vessels at work. Cereb Cortex 12: 225-233, 2002.
4. NHK「老化に挑む」プロジェクト:老化に挑むよみがえる脳, 延びる寿命, 脳科学監修 加藤俊徳, NHK出版, 東京, 2004.
5. 脳と障害児教育編集委員会, 加藤俊徳, 坂口しおり : 脳と障害児教育. ジアース教育新社, 東京, 2005.
6. 加藤俊徳:リハビリテーションMOOK. 10 神経疾患とリハビリテーション. Functional MRI pp.53-73, 金原出版株式会社, 東京, 2005.
7. Kato T, Okuyama K: Assessment of maturation and impairment of brain by 123I iodoamphetamine SPECT and MR imaging in children. The Showa University Journal of Medical Science 5: 99-115, 1993.

8. 加藤俊徳:脳機能の局在化とfMRIの決定力. 脳神経外科, 30 : 685-700, 2002.
9. 加藤俊徳: 1.5T と4TにおけるfMRIの原理と測定法. 臨床精神医学講座 10:精神科臨床における画像, 中山書店, 東京, 47-78, 2000
- 10.加藤俊徳 : リハビリテーション支援脳機能検査法のゴールドスタンダード. 脳科学とリハビリテーション5: 7-14, 2005.
11. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science 241: 462-464, 1988.
- 12.高嶋幸男, 加藤俊徳, 平野悟,水戸敬: NIR Spectroscopyによる局所脳血流変動の観察 . 心身障害児 (者) の医療療育に関する総合的研究の報告書 (厚生省) p.179-181,1992
- 13.Kato T, Kamei A, Takashima S, Ozaki T: Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab 13: 516-520, 1993.
- 14.Kato T: Principle and technique of NIRS-Imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. International Congress Series 1270: 85-90, 2004.
- 15.Gratton G, Goodman-Wood MR, Fabiani M. Comparison of neuronal and hemodynamic measures of the brain response to visual stimulation: an optical imaging study. Hum Brain Mapp. 13:13-25, 2001
- 16.加藤俊徳: COE(脳酸素交換機能マッピング)-光機能画像法原理の利用-. 小児科 46 : 1277-1292,2005
- 17.加藤俊徳: COE装置(脳酸素交換機能マッピング) -酸素交換波動方程式の応用- 日本機械学会誌.108: 877,2005
- 18.加藤俊徳: COE(脳酸素交換機能マッピング) -酸素交換度と酸素交換直交ベクトルの利用- 臨床脳波.印刷中
- 19.プルチブラム K:波動力学形成史 シュレーディンガーの書簡と小伝, 江沢洋 訳/解説, みすず書房,東京,1981.
- 20.Schrödinger E: Wuantisierung als Eigenwertproblem. I, Ann Physik 79: 261-376, 1926. (received on Jan. 26, 1926)