

fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定 *

三 島 健 司 **	秋 武 義 治 ****
松 山 清 **	三 島 健 一 ****
加 藤 貴 史 **	藤 原 道 弘 ****
末 次 正 ***	藍 浩 之 *****
荒 牧 重 登 ***	阿 比 留 正 弘 *****
入 江 圭 一 ****	

Measurement of Cerebral Blood Oxygenation during a Verbal Fluency Task by means of fNIRS*

Kenji MISHIMA**, Kiyoshi MATSUYAMA**, Takafumi KATO**, Tadashi SUETSUGU***, Shigeto ARAMAKI***, Keiichi IRIE****, Yoshiharu AKITAKE****, Kenichi MISHIMA****, Michihiro FUJIWARA****, Hiroyuki AI***** and Masahiro ABIRU*****

Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) was used to study changes in cerebral blood oxygenation during a verbal fluency task. Five right-handed male volunteers matched on demographic variables and verbal fluency performance participated in the study. Images were acquired over 5 minutes at 1.5 T while the subjects performed two tasks. The first involved paced silent generation of words beginning with an aurally presented cue letter. This task alternated with paced silent repetition of the aurally presented word "rest." Significant responses were observed in the left prefrontal cortex, the insula bilaterally, the midline supplementary motor area, and the medial parietal cortex.

Key Words : Cerebral Blood Oxygenation, Measurement, Near-Infrared Spectroscopy, Verbal Fluency Task

1. 緒言

近年、高齢化の進む先進国において、後天的な脳の器質的障害により、いったん正常に発達した知能が低下する認知症 (Dementia) は、医療費や介護家族の負荷の増大などまねき、社会全体の広域的重要課題となっ

ている¹⁾。認知症に対する治療・予防医療・介護に関する研究も数多く報告されている。認知症の中でも、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease) に関しては、多く研究が行われている。アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease) の中でも老年期 (60 歳以上) に発症するアルツハイマー型老年認知症については、病理学的に脳組織の萎縮、大脳皮質の老人斑の出現が多いことが報告されている。老人斑はアミロイドベータの沈着であることが明らかになった。認知症とアミロイドベータの沈着に関連性がある可能性はあるが、薬剤により沈着したアミロイドベータのみを除去することは困難であり、認知症に関しては、認知症の前段階である脳機

* 平成 21 年 12 月 24 日受付

** 化学システム工学科

*** 電子情報工学科

**** 薬学部薬学科

***** 理学部地球圏科学科

***** 経済学部産業経済学科

能の低下を科学的予測し、予防する予防医学的な手法の開発が望まれている。また、認知症に限らず、うつ病等の精神科の診療においても、簡単に測定できる精神疾患の生理的指標となる診断法が必要とされている。気分障害に関する近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を用いた研究により、うつ病患者では認知症課題時の前頭部酸素化ヘモグロビン (oxyHb) 増加が減衰する傾向にあるなど具体的な研究も進展しつつある。

しかし、認知症や精神疾患の前段階である脳機能の低下を科学的に簡便に測定する技術の開発は十分ではない。臨床や心理学的研究では、前頭葉機能検査の一つである言語流暢課題が利用されているが、言語流暢課題遂行時の脳機能の科学的測定に関して十分なデータの蓄積がなく、脳機能の低下を定量的に測定する技術の開発が望まれている。

そこで本研究では、脳活動に対して、直接近赤外線を用いた分光吸収測定 (NIRS: near-infrared spectroscopy) の光イメージング (f NIRS: functional near-infrared spectroscopy) を応用し、ヒトの脳皮質の血液中の酸素化ヘモグロビン (oxyHb ; oxyhemoglobin) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb ; deoxyhemoglobin) 濃度測定と言語発声との関連性について検討した。具体的には、臨床や心理学的研究で使用される言語流暢課題をプロトコルとして用い、言語流暢課題遂行中の前頭前野脳血流量の変化を fNIRS により測定し、酸素化ヘモグロビン (oxyHb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) 濃度の時間的変化の値から、言語流暢課題と脳内血流量の関係を考察した。

2. 実験方法

2.1 装置

本研究では、装置として、島津製作所社製の研究用脳機能イメージング装置 FOIRE3000 を使用した。脳機能イメージング装置は、光源として、次の3波長の近赤外半導体レーザを使用している。使用している3波長は、1) 脱酸素化ヘモグロビンの吸収帯である780nm, 2) 酸素化ヘモグロビンの吸収帯である830nm, 3) 等吸収点である805nmである。可視光 (400 ~ 700nm) では、ヘモグロビンや他の生体構成物質の光に対する吸収が大きく、生体内に光が進む距離が極めて小さい。これらの近赤外の波長では、光の強度が1/10に減衰するまでに10mm程度かかるので、これらの波長の近赤外線を用いることで、生体内の酸素と結合しているヘモグロビンと、酸素と結合していないヘモグロビンの濃度を動的に測定することができる。脳機能イメージング装置では、図1に示す自在調整局面ホルダ (FLASH; Flexible Adjustable Surface Holder) を用いており、頭部に正確に照射用光ファイバ最大16本、検出用光ファイバ最大16本を設置することができる。照



図1 被験者に装着した自在調整局面ホルダ

射用光ファイバと検出用光ファイバの設置位置は、自在調整局面ホルダの格子状に設定された35箇所のファイバホルダのいずれかに予め決めた位置で設定される。光源である近赤外半導体レーザからの光は、照射用光ファイバを通して、被験者の頭部に投射され、脳皮質内で散乱する。散乱した光は、近接の検出用光ファイバで集光され、装置内の光電子増倍管 (ホトマルチプライヤ) にて高感度に検出される。研究用脳機能イメージング装置 FOIRE3000 では、ヘモグロビンの近赤外光領域の吸収スペクトルと変形ベールーランバート (Beer-Lambert) 則から、脱酸素化ヘモグロビン、酸素化ヘモグロビン、総ヘモグロビンそれぞれの初期値からの相対変化 deoxyHb, oxyHb, 総 Hb を算出している。総ヘモグロビン変化量、総 Hb は血流量を示しており、ヘマトクリットと脳灌流圧が一定であれば局所脳血流と相関する。

2.2 測定方法

図2に示すように被験者の頭部に自在調整局面ホルダを固定する位置を決める。まず、被験者の後頭隆起から鼻根までの長さを頭部に沿って測定し、鼻根-後頭隆起間の中間点を決定する。同様に鼻根-後頭隆起間の中間点を經由した両外耳道間の頭部に沿った長さを測定し、被験者の後頭隆起から鼻根まで長さの半分の箇所を頭頂とする。鼻根から頭頂までの長さの10%の位置を基準点である pf1 とする。

本試験では、言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血流量を測定するために、被験者の pf1 を起点に自在調整局面ホルダを被験者の頭部に固定した後、図3に

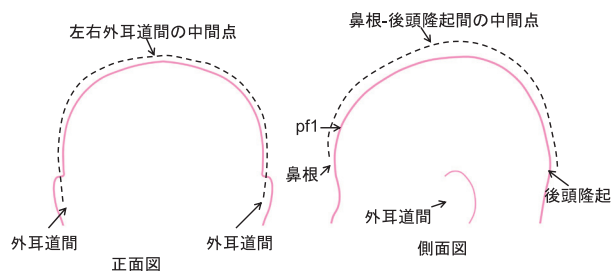


図2 被験者の頭部への自在調整局面ホルダの装着位置の決定方法



図3 自在調整局面ホルダに接続した照射用光ファイバと検出用光ファイバの接続位置

示すような構成にて照射用光ファイバと検出用光ファイバを自在調整局面ホルダに接続した。赤色および青色部分が照射用および検出用ファイバの接続位置をそれぞれ示す。

2.3 言語流暢課題

fNIRS 測定には、タスクとして言語流暢課題を用いた。言語流暢課題は、出題者の音声指示に従って、1 分間で知っている単語（例えば、「あ」で始まる単語をできるだけ多く発声する。）を考え発声する課題である。本研究では、言語流暢課題のプロトコルとして、1)30 秒間のレスト（頭の中で「あいうえお」を思い浮かべさせる。）、2)1 分間のタスク（言語流暢課題）、3)30 秒間のレスト（頭の中で「あいうえお」を思い浮かべさせる。）からなるレスト・タスク・レストを 1 プロトコルとした。このプロトコルを 3 回繰り返す。測定結果の加算平均値を実験結果として採用した。本測定は、被験者に装着した自在調整局面ホルダに光ファイバを接続し、数分間レスト状態にて deoxyHb, oxyHb, 総 Hb の測定値が安定したことを確認した後、プロトコルを開始した。

3. 実験結果

fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の全チャンネルの測定結果を図 4 に示す。各チャンネル（測定点）において、言語流暢課題遂行時に oxyHb, deoxyHb および総 Hb の値がそれぞれ変化

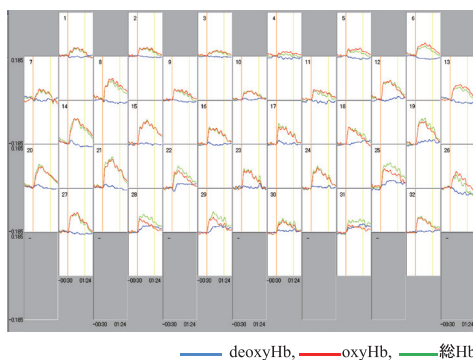


図4 fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定結果（全チャンネルの測定結果）

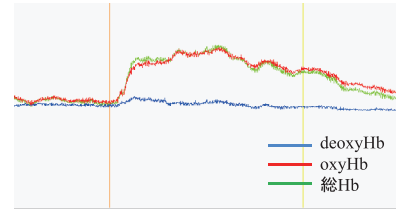


図5 fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定結果（21 チャンネルの測定結果）

図5 fNIRS による言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定結果（21 チャンネルの測定結果）

しており、前頭前野において、血流量に変化が起きていることがわかる。特に、21 チャンネルの測定結果の拡大図を図 5 に示す。oxyHb および総 Hb の相対値は、タスクの開始とともに増加することがわかった。また、deoxyHb の相対値は、oxyHb および総 Hb の相対値に比べ、ほとんど変化していないことがわかった。脳内の血流の一部は、脳で酸素が消費されると毛細血管の拡張等が起こり、その部位における酸素化ヘモグロビンが大量に増加する。これにより、脳が酸素欠乏に陥るのを防いでおり、この調節の一部にはグリア細胞（アストロサイト）が関わっていることが知られている³⁾。今回のタスクにより言語探索活動において、前頭前野の oxyHb と総 Hb 量が上昇した。一方で、deoxyHb は有意に上昇していない。脳中の酸素が消費されたにもかかわらず、deoxyHb の上昇が検出されなかったのは、測定値が総 Hb 量に対する deoxyHb をあらわしているため、脳内で起こる毛細血管の拡張等に伴う大量の oxyHb の増加により、deoxyHb の変化量をマスクしてしまったためと考えられる。この現象は脳機能特有の現象で、筋肉組織等においては見られない現象である。筋肉組織等において、酸素が消費された場合は、脳のグリア細胞などによる血流調節機構がないため、酸素消費後の deoxyHb は有意に上昇することが知られている。これらのことから、本グラフは脳における特徴的な oxyHb・deoxyHb の動きをあらわしていると考えられる。

さらに、全チャンネルの測定結果より決定した前頭前野全体の血液量のマッピング結果を図 6 に示す。一般的に右利きの人の大半、左利きの人の約 7 割が、脳の左半球に言語中枢をもっているとされている。本実験の被験者は右利きであったことから、優位半球は脳の左半球であることが予想され、ここに言語中枢の 1 つが存在すると思われる。図 6 の前頭前野全体の血液量マッピングによると、確かに左半球、前頭葉の下方において、言語流暢課題遂行時強く脳血液量の上昇がみられており、この部位が課題遂行に関わっていることを示している。このことから、言語中枢が言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の分布を fNIRS により測定可能であることがわかる。

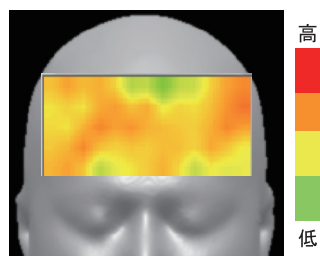


図6 fNIRSによる言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定結果（全チャンネルの測定結果の解析によるマッピング結果）

4. おわりに

fNIRS を用いて言語流暢課題遂行時の前頭前野における脳血液量の測定を試みた。酸素化ヘモグロビンおよび総ヘモグロビンの相対値は、言語探索タスクの開始とともに増加することがわかった。また、脱酸素化ヘモグロビンは、ほとんど変化しないことがわかった。

参 考 文 献

- 1) Shub, Denis; Kunik, Mark E (April 16, 2009). "Psychiatric Comorbidity in Persons With Dementia: Assessment and Treatment Strategies". *Psychiatric Times* 26 (4).
- 2) Azuma T: Working memory and perseveration in verbal fluency. *Neuropsychology* 2004, 18:69-77
- 3) Olaf B Paulson, Steen G Hasselbalch, Egill Rostrup, Gitte Moos Knudsen, Dale Pelligrino : Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009, 9: 1-13