

# 近赤外分光脳機能計測法における波長差分法を用いた ベースライン安定化の試み

山田 亨\*・梅山 伸二\*

## Use of the Wavelength Differential Method to Eliminate Baseline Drift in the Assessment of Cerebral Function Using NIRS

Toru YAMADA,\* Shinji UMEYAMA\*

**Abstract** The estimation of oxy-and deoxy-hemoglobin (HbO<sub>2</sub> and Hb) concentration change in cerebral blood flow by near infrared spectroscopy (NIRS) has been being used for the assessment of cerebral function in recent years. However, some oscillating artifacts in the estimation seen even when subjects are in the resting state have made practical application difficult. This paper focuses on a method to eliminate the artifacts and level the baseline in the estimation. At first, we examined the appropriateness of the two-component model generally used in NIRS estimation, in which it is believed that HbO<sub>2</sub> and Hb alone cause the changes in absorbance. Several estimations based on observations at different wavelength couples were carried out. If the two-component model is appropriate, these estimations should be identical. However, they significantly differed from each other. In order to avoid this problem, we introduced a wavelength-independent component into the model. This component represents factors such as light scattering, transmittance change in optics, and absorbance change caused by other matter, which are not considered in the two-component model. The wavelength-independent artifact was eliminated by using the differences in absorbance at the point of wavelength coupling. The Wiener filter was used to stabilize the estimation. Compared with the two-component model, the proposed three-component model was able to level the baseline in the estimation of concentration change well. The power spectra of the concentration changes estimated by the two models were also compared. A peak at about 1.2 Hz correlating with the heartbeat was observed in the case of the two-component model; however, it disappeared when the three-component model was used. This method is useful to eliminate artifacts in the estimation of concentration change in HbO<sub>2</sub> and Hb since it does not require any modification when used with multi-wavelength-type NIRS hardware.

**Keywords:** NIRS, absorbance difference by wavelength, Wiener filter, cerebral oxygenation, cerebral function.

### 1. はじめに

近赤外分光測光 (NIRS) を用いた脳機能計測法とは、酸素結合型および酸素脱離型ヘモグロビンの近赤外吸収スペクトルの違いに基づき、脳組織中での各濃度を無侵襲で推定する手法である。fMRI と同じく脳活動に伴う酸素代謝をモニターできることや、サブ秒以下の時間分解能をもち、光計測であるため MRI, MEG, EEG などに較べて電磁的ノイズへの耐性が高いこと、測定解析装置や頭部への装着機具が小型軽量であることなどが利点としてあげられる。そのため医学、脳科学などをはじめとする幅広い分野

で様々な対象への応用が期待されている。測定法としては、比較的簡便な定常光を用いた測定法に加え、測定部位ごとで異なっている光路長を同時に測定するための方法として、時間分解測定法[1]および位相変調測定法[2]などがあげられる。これらのうちで最も簡便な定常光測定法を用いたシステムは内外数社から市販化され、普及が始まっている。

しかし NIRS による計測では、少なくとも定常光を用いた測定の場合、脳機能活動とは同期しない種々の変動が観察され[3]、再現性の高い計測を実現する上で1つの問題となっている。これらの変動の一部は心拍、呼吸など脳活動以外の生理活動に同期していることが知られており[4]、また頸部の屈曲や顎の咬合、および光伝送ケーブルを動かすことによっても容易に生じる。こうしたベースラインの時間変動を除去するために現状では時間平均、多重積算、線形近似によるドリフトの減算処理などが用いられている

2005年9月8日受付, 2005年10月11日改訂  
Received September 8, 2005; revised October 11, 2005.  
\* 独立行政法人産業技術総合研究所脳神経情報研究部門  
Neuroscience Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

が、ベースライン変動の発生機序そのものの十分な検討と、それに基づく対策の提案はなされていない。

近年、NIRSを用いた各ヘモグロビン濃度の推定では、それ以外の物質による吸収や散乱、光減衰の時間変化を実質上考慮しない2自由度モデルが広く用いられている[5, 6]。しかし神経活動に伴い可視から近赤外の領域で散乱光やその他の吸収物質の吸光度が変化することはよく知られた事実である[7]。また入射波長に比べて無視できない大きさをもつ物体による散乱を定式化したMie理論に基づく分析からは、ヘマトクリット値に依存して赤血球の散乱の様相が異なることが報告されている[8]。これらは神経活動と毛細血流のカップリングが種々の光散乱強度の変化をも生じさせる可能性を示唆している。さらに頭皮、脳髄液での光減衰の時間変化の寄与についても議論の余地がある。これらの諸要因は、はじめに述べたNIRSの測定法の違いに関わらず各ヘモグロビン濃度の推定に大きな影響を及ぼし得る。このような状況でいま一度、従来の推定モデルの検証を含めてベースライン変動の発生機序を考察することは有益と考えられる。

この論文では、NIRSによる脳機能計測法の理論的基盤である各ヘモグロビン濃度の推定過程を分光学的に考察し、散乱やその他の時間変動要因が各ヘモグロビン変化量の推定にアーティファクトをもたらし得ることを示す。また実際の実験結果から、それらを考慮しない従来の2自由度モデルによる推定は選択波長により結果の差異が顕著であることを明らかにする。これらを踏まえて推定モデルの3自由度への拡張を提案し、非波長依存的な変動要因を除去するための波長差分法と安定化のためのウィーナフィルタの導入を行い、新しい推定法を定式化する。さらにこれらを定常光を用いたNIRSでの実際の測定例に適用し、ベースラインの安定化を図る上で従来の2自由度モデルに依拠した推定法よりも有効であることを示す。

## 2. 理論的背景

### 2.1 測定分光学的モデル

頭皮表面に照射された光のうち、生体組織を伝播し脳組織に到達したのち一定距離離れた頭皮表面に至るものの光路は図1に示すようなバナナ型の概形を成すことが計算上知られている[9]。この光路での光減衰は各種吸収分子の数 $X_i(t)$ と吸収係数 $\mu_{i,\lambda}$ および散乱の寄与 $S_\lambda(t)$ とを用いてmodified Lambert-Beerの法則により近似的に表せる。実際のNIRSでは、光源および受光器の間には脳組織以外に伝送ファイバー、頭皮、骨組織、脳髄液などの媒質が存在し、種々の条件下でそれぞれの特性に応じた光減衰が生じるので、この過程での減衰係数をいま総体的に $U_\lambda(t)$ と表すと、光源から $I_{\lambda,0}$ の強度で照射され、受光器に戻る光の強度 $I_\lambda(t)$ は以下のように表せる。

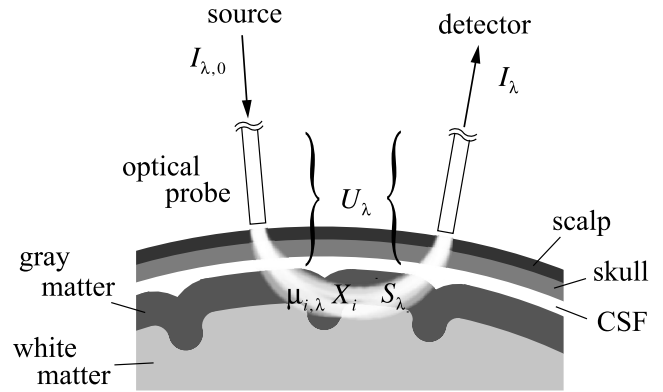


図1 近赤外分光計測による脳血流中の各ヘモグロビン変化量推定の光学モデル

Fig. 1 The optical model on the estimation of HbO<sub>2</sub> and Hb changes in cerebral blood flow using NIRS.

$$I_\lambda(t) = I_{\lambda,0} \exp \left[ -\sum_{i=1}^N \mu_{i,\lambda} X_i(t) - S_\lambda(t) - U_\lambda(t) \right] \quad (1)$$

脳組織における吸光度は以下のように定義される。

$$A_\lambda(t) = -\ln \left( \frac{I_\lambda(t)}{I_{\lambda,0}} \right) \quad (2)$$

ここで、任意に定めた時刻 $t=0$ での吸光度の値を基準にした時刻 $t$ での吸光度変化量 $a_\lambda(t)$ を導入する。

$$a_\lambda(t) = A_\lambda(t) - A_\lambda(0) = -\ln \left( \frac{I_\lambda(t)}{I_\lambda(0)} \right) \quad (3)$$

各吸収分子の変化量 $x_i(t)$ 、脳組織での散乱の変化量 $s_\lambda(t)$ およびその他の経路での光減衰の変化量 $u_\lambda(t)$ を以下のように定義することにより、

$$x_i(t) = X_i(t) - X_i(0) \quad (4)$$

$$s_\lambda(t) = S_\lambda(t) - S_\lambda(0) \quad (5)$$

$$u_\lambda(t) = U_\lambda(t) - U_\lambda(0) \quad (6)$$

式(1)から以下の関係が成立する。

$$a_\lambda(t) = \sum_{i=1}^N \mu_{i,\lambda} x_i(t) + s_\lambda(t) + u_\lambda(t) \quad (7)$$

この $a_\lambda(t)$ を測定する上では上記以外の要因からも観測誤差が生じる。これらは誤差項 $n_\lambda(t)$ の形で残し、以下のように観測量を表現する。

$$a_\lambda(t) = \sum_{i=1}^N \mu_{i,\lambda} x_i(t) + s_\lambda(t) + u_\lambda(t) + n_\lambda(t) \quad (8)$$

分子種 $i$ の変化量 $x_i(t)$ は脳組織内での光の伝播経路の平均長さ $l_\lambda(t)$ と平均濃度の変化量 $c_i(t)$ の積として、以下のように表せる。

$$x_i(t) = l_\lambda(t) \cdot c_i(t) \quad (9)$$

一般には系の吸収・散乱の時間変化に伴って $l_\lambda(t)$ が時間変化することが考えられるが、吸収、散乱の変化量がわずかな場合、 $l_\lambda(t)$ は時間的にほぼ安定と見なすことができる。したがって以下では $x_i(t)$ を求めるべき量として議論を進める。式(8)からわかるように観測される吸光度変化量 $a_\lambda(t)$ は、各吸収分子の光吸収、脳組織内の光路上の光散

乱, 測定経路の光減衰, およびその他に起因する雑音の寄与の総和である. この中から何らかの方法により  $x_i(t)$  を推定することが我々の課題となる.

余談になるが,  $l_\lambda(t)$  は測定部位によって異なる値をもつことが知られており, そのため各部位における  $c_i(t)$  の絶対値比較を行う場合には, それぞれの  $l_\lambda(t)$  を時間分解測定法 [1] や位相変調測定法 [2] を用いて定量し, 補正を行う必要がある. 定常光 NIRS の市販装置で表示できる各ヘモグロビン濃度変化量の二次元マッピングでは, このような補正が行われていないことには十分留意すべきである. 以下では, これら測定法の違いによらず生じ得る個別のチャンネル内でのアーティファクトについてのみ議論し, チャンネル間の絶対値比較には言及しない.

## 2・2 多波長測定による各物質分子数の推定

系が  $N$  種類の物質群で構成されているとき,  $x_i(t)$  の推定は,  $N$  個以上の測定波長において吸光度測定を行い, その結果得られる式 (8) の形を持つ  $N$  本以上の式からなる線形連立方程式を解くことに帰着する. いま各波長で得られた  $a_\lambda(t)$ ,  $s_\lambda(t)$ ,  $u_\lambda(t)$  および  $n(t)$  を縦ベクトル化したものをそれぞれ  $\mathbf{a}(t)$ ,  $\mathbf{s}(t)$ ,  $\mathbf{u}(t)$ ,  $\mathbf{n}(t)$  とし, 各分子種  $i$  の分子数変化量  $x_i(t)$  の縦ベクトルを  $\mathbf{x}(t)$  とすると, 線形連立方程式は以下のように与えられる.

$$\mathbf{a}(t) = M \cdot \mathbf{x}(t) + \mathbf{s}(t) + \mathbf{u}(t) + \mathbf{n}(t) \quad (10)$$

測定波長を  $N$  個選んだとすると,  $M$  は波長  $\lambda$  における分子種  $i$  の分子吸収係数  $\mu_{i,\lambda}$  を行列要素にもつ  $N \times N$  次元の行列である.  $M$  が正則であれば, 逆行列  $M^{-1}$  を用いて  $\mathbf{x}(t)$  を求めることができる. すなわち,

$$\mathbf{x}(t) = M^{-1} \cdot [\mathbf{a}(t) - \mathbf{s}(t) - \mathbf{u}(t) - \mathbf{n}(t)] \quad (11)$$

ところで通常我々は  $\mathbf{s}(t)$ ,  $\mathbf{u}(t)$ ,  $\mathbf{n}(t)$  についての正確な情報をもたずに分子数変化量の推定値  $\hat{\mathbf{x}}(t)$  を算出せざるを得ない. すなわち,

$$\hat{\mathbf{x}}(t) = M^{-1} \cdot \mathbf{a}(t) \quad (12)$$

このとき  $\hat{\mathbf{x}}(t)$  として, 以下を我々は手にしていることになる.

$$\hat{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{x}(t) + M^{-1} \cdot [\mathbf{s}(t) + \mathbf{u}(t) + \mathbf{n}(t)] \quad (13)$$

式 (13) には目的とする  $\mathbf{x}(t)$  以外に散乱  $\mathbf{s}(t)$ , 測定経路とその状態に由来する光減衰  $\mathbf{u}(t)$ , その他の雑音  $\mathbf{n}(t)$  の寄与が付加されていることが分かる. これらの付加項の影響を抑制する手法として通常, 時間平均, 多重積算, 線形近似によるドリフト減算などの処理が行われる. これらは, 脳神経活動と無関係に変動する成分に限り, その寄与を低減させることができる. また時間分解能や測定所要時間が犠牲にされたり, ドリフトの時間変化に何らかの仮定を持ち込んでいる点には留意が必要である.

## 2・3 観測される分光学的変化と推定モデルの自由度

式 (13) は任意の次元数の推定値ベクトル  $\hat{\mathbf{x}}(t)$  に対してそれに相応しい  $M$  を用意することにより解くことができる. 従来, 脳活動の観測から得られる分光学的変化を記述する

モデルとして, 酸素結合型ヘモグロビン ( $x_1$  とする) と酸素脱離型ヘモグロビン ( $x_2$  とする) の変化量にのみ着目し, 脳組織による散乱  $\mathbf{s}(t)$  およびその他での光減衰  $\mathbf{u}(t)$  の変化は十分に小さいと仮定した 2 自由度モデルが広く用いられてきた [5, 6]. この立場では, 推定モデルの自由度 2 よりも式 (12) における  $\mathbf{a}(t)$  の次元数, すなわち選択波長の数が大きかった場合には, 二乗誤差最小の意味での最も望ましい推定を行うため  $M^{-1}$  に替えて擬似逆行列  $M^+$  が用いられる [6, 10].

$$\hat{\mathbf{x}}_p(t) = M^+ \cdot \mathbf{a}(t) \quad (14)$$

この手法により確かに我々は唯一の推定値  $\hat{\mathbf{x}}_p(t)$  を手にすることができるが, そのこと故に 2 自由度モデルが妥当であると考えるのは誤謬である. いま試みに, 3 つ以上の複数の波長で  $a_\lambda(t)$  を測定したとすると, その中の任意の 2 つの測定値  $a_k(t)$ ,  $a_l(t)$  を用いて  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  の推定が可能である. 2 自由度モデルが妥当であるなら, いかなる  $a_k(t)$ ,  $a_l(t)$  の組み合わせを用いた推定でも, その推定値は互いによく一致しなければならないはずである.

このような処理により求めた複数の推定値間での時間変化の不一致の例を図 2A に示す. 測定は 3 つの観測波長 780 nm, 805 nm, 830 nm が設定された市販装置 (島津製作所, NIRStation) を用いて行った. ここで得られた吸光度変化量  $\mathbf{a}(t)$  を用い,  $a_{780 \text{ nm}}(t)$  と  $a_{805 \text{ nm}}(t)$ ,  $a_{805 \text{ nm}}(t)$  と  $a_{830 \text{ nm}}(t)$ ,  $a_{830 \text{ nm}}(t)$  と  $a_{780 \text{ nm}}(t)$ , の 3 つの組み合わせを用いて各々  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  の推定を行った. 図 2A は成人男性がタッピング課題を行った際の頭頂部での各ヘモグロビン変化量の推定例である. ここで示された各推定値間の不一致と同様の結果は, この計測の他のチャンネルでも見られ, また他の多くの測定例でもそれらと同様の結果が得られた. このような結果は 2 自由度モデルの妥当性への疑義を示すものと考えられる.

しかし, この推定値間の不一致が生じる原因の 1 つとして, 式 (13) 中の行列  $M$  の要素である分子吸収係数  $\mu_{i,\lambda}$  の誤差をあげることもできる. 実際に過去に報告されたヘモグロビンの分子吸収係数 [11, 12, 13] の間には最大で 10% 程度の不一致が認められる. また実際の光源波長が想定波長と 10 nm 程度の誤差を含む可能性も考えられる. その場合, 報告値に従えば, やはり最大で 10% 程度の分子吸収係数の誤差が生じる. これらにより  $M$  に生じる誤差は  $\mathbf{x}(t)$  の推定における誤差をもたらす. そこで, この誤差要因を排除する意味で, 各推定値間の分散を最小にするように分子吸収係数を最適化した行列  $M'$  を求めた. 実際に波長誤差が  $\pm 10$  nm 程度あり, それに応じて各吸収係数が誤差を持ち得ると仮定して,  $M'$  を最適化し,  $x_1(t)$ ,  $x_2(t)$  の推定を行った結果を図 2B に示す. 各推定値の時間変動は図 2A とは異なるものの, やはり 3 つの推定値は互いに十分に一致していない. 従って, 各推定値間の不一致は行列  $M$  の誤差の観点からは十分説明できないことが分かる.

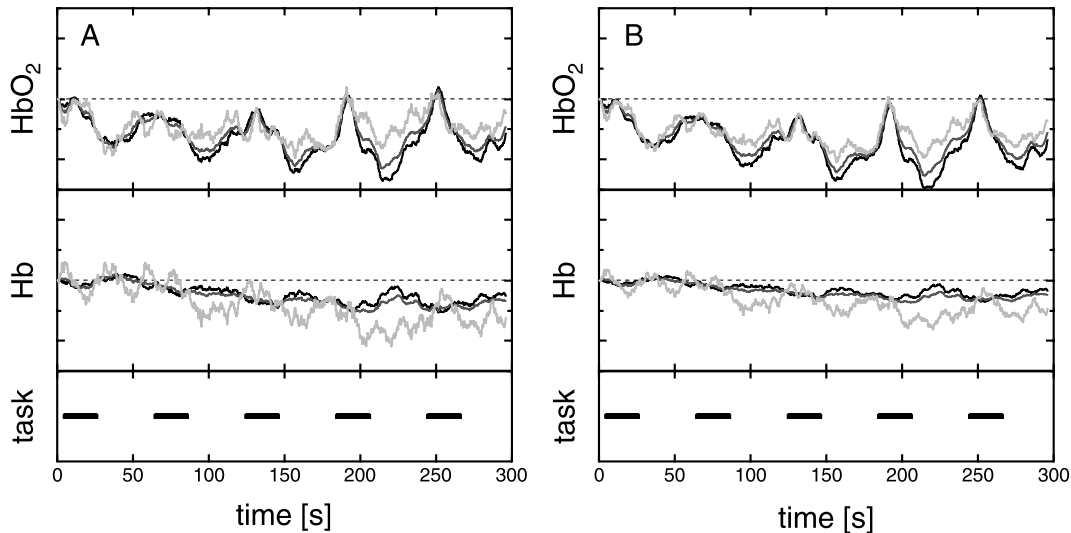


図2 2自由度モデルによるタッピング課題時の頭頂部の各ヘモグロビン変化量の推定値  
 A：分子吸収係数の報告値に基づいて計算した推定値．B：光源波長の誤差を考慮し、各推定値間の標準偏差が最小となるように分子吸収係数を修正して計算した推定値．A、Bとも黒：780 nm，805 nm，濃灰：805 nm，830 nm，淡灰：830 nm，780 nmでの吸光度変化量から推定．上段： $x_1$ （酸素結合型ヘモグロビン），中段： $x_2$ （酸素脱離型ヘモグロビン），下段：タスク．

Fig. 2 Estimations of changes in HbO<sub>2</sub> and Hb based on the two-component model.  
 The change in absorbance by finger tapping was recorded at the parietal area of a human adult. Part A shows estimations using reported absorption coefficients. In part B, the absorption coefficients were modified to minimize the standard deviation of the three different curves in part A, in order to consider the errors in absorption coefficients caused by deviations in the emission wavelength of the light source. In both parts, black, dark gray, and light gray lines are based on detections at 780 nm and 805 nm, 805 nm and 830 nm, and 830 and 780 nm, respectively. Upper, middle, and lower frames show  $x_1$ : oxy-hemoglobin,  $x_2$ : deoxy-hemoglobin, and the task.

一方、脳神経活動に付随する分光学的変化については、神経興奮[14, 15]とそれに続いて生じる神経細胞の形態変化[14, 16]による脳組織の光散乱強度変化や、血流変化に伴う赤血球のMie散乱の変化の可能性[8]などがすでに指摘されている。これらは2自由度モデルには含まれない分光学的な自由度の存在を示唆している。以上から我々は、各ヘモグロビンに加えて脳組織の散乱 $s(t)$ とその他の要因による光減衰 $u(t)$ をまとめて第3成分として導入した3自由度モデルに基づく推定を行った。以下では、その手法の詳細を述べ、ベースラインを安定化させる上での有効性について2自由度モデルに基づく推定法との比較を行う。

#### 2.4 波長差分法

脳活動に関与する物質群の変化量 $\mathbf{x}(t)$ の推定には、それらと異なる何らかの時間的変動が付加する可能性を式(13)は示している。具体的には $\mathbf{s}(t)$ に代表される上記の要因の脳組織内での変化、それ以外の生体組織での分光学的変化や光学プローブと被験体との接触状態、伝送ファイバーの曲げ損失などに起因する $\mathbf{u}(t)$ である。ここで脳組織や生体組織の散乱係数については種々の報告があり[17, 18]、そのほとんどが近赤外波長領域ではそれぞれ一定の有限値をとると考えて差し支えないことを示している。また実際に神経活動に伴う散乱強度の時間変化は波長に依存しないとの報告がある[19]。しばしば指摘される cytochrome c

オキシダーゼの吸収係数変化については従来モデルでの誤差評価では推定値の10%を超えない程度と考えられている[20]。これらに依拠すれば $\mathbf{s}_\lambda(t)$ および $\mathbf{u}_\lambda(t)$ は時間変動はするものの、波長依存性をほとんど持たない第3番目の変数として扱うことが可能である。ただし、プローブと被験体の接触状態やファイバーの曲げ負荷による伝送損失についてもここでは波長依存性がないものと仮定した。この前提に基づいて行った波長差分法の概要について、以下に記す。

$\mathbf{s}_\lambda(t)$ および $\mathbf{u}_\lambda(t)$ が波長依存性を持たないという前提から式(8)は

$$a_k(t) = \sum_i \mu_{i,\lambda} x_i(t) + s(t) + u(t) + n_\lambda(t) \quad (15)$$

となる。ここで、異なる波長 $k, l$ での吸光度変化量 $a_k(t)$ 、 $a_l(t)$ の波長に関する差分量を $\delta a_{k,l}(t)$ とすると、以下のよう表せる。

$$\begin{aligned} \delta a_{k,l}(t) &= a_l(t) - a_k(t) \\ &= \sum_i (\mu_{i,l} - \mu_{i,k}) x_i(t) + \delta n_{k,l}(t) \end{aligned} \quad (16)$$

吸光度変化量の観測誤差である $n_\lambda(t)$ は各波長での観測ごとに独立の値をとるため、波長差分処理によって除去できず $\delta n_{k,l}(t)$ の形で残る。いま式(10)に倣って、 $N$ 種類の異なる波長間の差分値 $\delta a_{k,l}(t)$ および $\delta n(t)$ の縦ベクトルを

$$\delta \mathbf{a}(t) = \begin{pmatrix} \delta a_{1,2}(t) \\ \vdots \\ \delta a_{j-1,j}(t) \\ \vdots \\ \delta a_{N-1,N}(t) \end{pmatrix}, \delta \mathbf{n}(t) = \begin{pmatrix} \delta n_{1,2}(t) \\ \vdots \\ \delta n_{j-1,j}(t) \\ \vdots \\ \delta n_{N-1,N}(t) \end{pmatrix} \quad (17)$$

と表し、波長  $k, l$  での分子種  $i$  の吸収係数の差  $\mu_{i,l} - \mu_{i,k}$  を行列要素とする係数行列を  $m$  とすると、以下のように定式化される。

$$\delta \mathbf{a}(t) = m \cdot \mathbf{x}(t) + \delta \mathbf{n} \quad (18)$$

$m$  が正則であれば、上式から  $\mathbf{x}(t)$  が推測でき、

$$\hat{\mathbf{x}}(t) = m^{-1} \cdot \delta \mathbf{a}(t) = \mathbf{x}(t) + m^{-1} \cdot \delta \mathbf{n}(t) \quad (19)$$

この結果を式 (13) と比較すると、波長差分量  $\delta \mathbf{a}(t)$  を用いた推定により、 $\mathbf{s}(t), \mathbf{u}(t)$  などの変動項が除去され、より真に近い値を推定し得ることが分かる。

### 2.5 ウィーナフィルタ

NIRS 測定では、分子数推定のための分光学的な諸前提 (例えば、波長が近ければ、光路はほぼ同一であり、散乱や他の変動要因はほぼ同一と見なすことができる等) から、測定波長はできるだけ近傍であることが要請される。この条件下では式 (18) における行列  $m$  の正則性は悪く、わずかな  $\delta \mathbf{n}$  の存在が  $\mathbf{x}(t)$  の推定に大きな影響を及ぼす。我々はこれに対処するため  $m$  の正則化の手続きとしてウィーナフィルタ  $K$  を用いて、推定値  $\hat{\mathbf{x}}_w(t)$  を求めた。

$$\hat{\mathbf{x}}_w(t) = K \cdot \delta \mathbf{a}(t) \quad (20)$$

$$K = R_x \cdot m^T \cdot (m \cdot R_x \cdot m^T + R_{\delta n})^{-1} \quad (21)$$

ここで、 $R_x$  および  $R_{\delta n}$  は  $\mathbf{x}$  と  $\delta \mathbf{n}(t)$  の自己相関行列である。簡単のために  $\mathbf{x}$  および観測誤差  $\mathbf{n}(t)$  の性質としてそれぞれの自己相関行列がそれぞれ  $\sigma^2 I$  および  $\zeta^2 I$  となることを仮定すると、

$$R_x = \sigma^2 I \quad (22)$$

$$R_{\delta n} = \zeta^2 \begin{bmatrix} 2 & -1 \\ -1 & 2 \end{bmatrix} \quad (23)$$

となる。このとき、 $K$  は以下の形で得られる。

$$K = m^T \cdot \left( m \cdot m^T + \frac{\zeta^2}{\sigma^2} \begin{bmatrix} 2 & -1 \\ -1 & 2 \end{bmatrix} \right)^{-1} \quad (24)$$

脳活動の観測に関与する主要な分子として酸素結合型ヘモグロビン ( $x_1$ ) と酸素脱離型ヘモグロビン ( $x_2$ ) を考え、それらの吸収係数を  $\mu_{o,\lambda}, \mu_{d,\lambda}$  とすると、 $m$  は以下で与えられる。

$$m = \begin{bmatrix} \mu_{o,1} - \mu_{o,2} & \mu_{o,2} - \mu_{o,3} \\ \mu_{d,1} - \mu_{d,2} & \mu_{d,2} - \mu_{d,3} \end{bmatrix} \quad (25)$$

## 3. 結 果

図 2 の推定で用いた吸光度変化量  $\delta \mathbf{a}(t)$  のデータに基づき、波長差分法と逆行列の組み合わせ (式 19) および波長差分法とウィーナフィルタの組み合わせ (式 20) により新たに各ヘモグロビン変化量の推定を行い、従来法による推定

(式 14) と結果を比較した。ヘモグロビンの吸収係数は既存の報告値 [13] を用いた。正則化パラメータ  $\zeta^2/\sigma^2$  は  $10^{-3}$  とした。図 2 の測定データに基づく各ヘモグロビン変化量の推定結果を図 3 に示す。従来法では 2 自由度モデルに基づくため長周期のベースライン変動が生じているのに対して、3 自由度モデルに基づく 2 つの推定ではこの種の変動が顕著に低減していることが分かる。また 3 自由度モデルによる 2 つの推定の間では、逆行列  $m^{-1}$  を用いた場合と比較して、ウィーナフィルタ  $K$  を用いた場合の方が、白色雑音的な微細変動がより低減していることが分かる。

ベースラインに含まれる各周波数の変動の低減効果を調べるため、成人男性の立座位安静時の頭頂部での各ヘモグロビン変化量の推定値を FFT 解析し、パワースペクトルを求めた。波長差分法とウィーナフィルタ  $K$  を用いた推定と従来法による推定との比較を図 4 に示す。どちらの方法

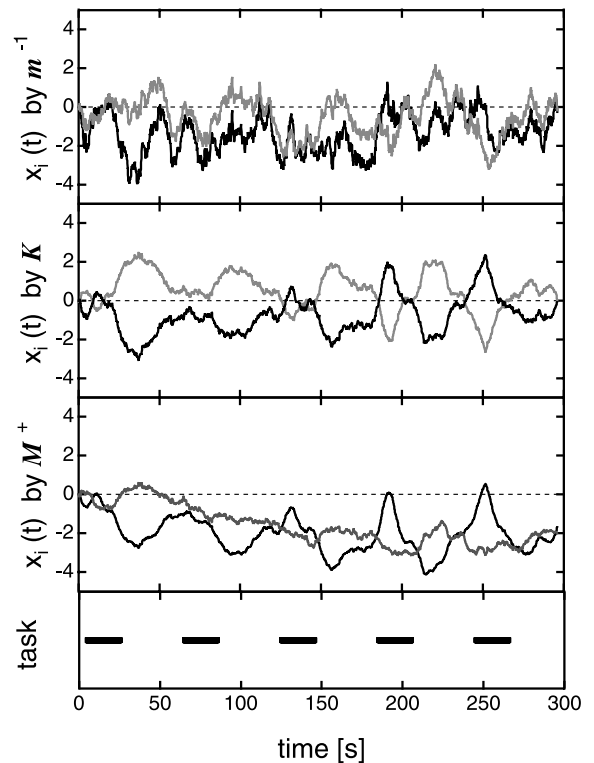


図 3 各推定法によるヘモグロビン変化量の推定値の比較  
 上段：波長差分法と逆行列  $m^{-1}$ 、中段：波長差分法とウィーナフィルタ  $K$ 、下段：擬似逆行列 (従来法)  $M^+$  の各方法により推定し、各結果はそれぞれ標準偏差で規格化した。黒線：酸素結合型ヘモグロビン、灰線：酸素脱離型ヘモグロビン。

Fig. 3 Comparison of estimated changes in HbO<sub>2</sub> and Hb using three different methods.  
 Most upper, second upper, third upper, and lowest frames indicate estimations using the inverse matrix  $m^{-1}$ , the Wiener filter  $K$ , the pseudo-inverse matrix (the two-component model)  $M^+$ , and task, respectively. Each estimation was normalized by its standard deviation. Black and gray lines show HbO<sub>2</sub> and Hb, respectively.

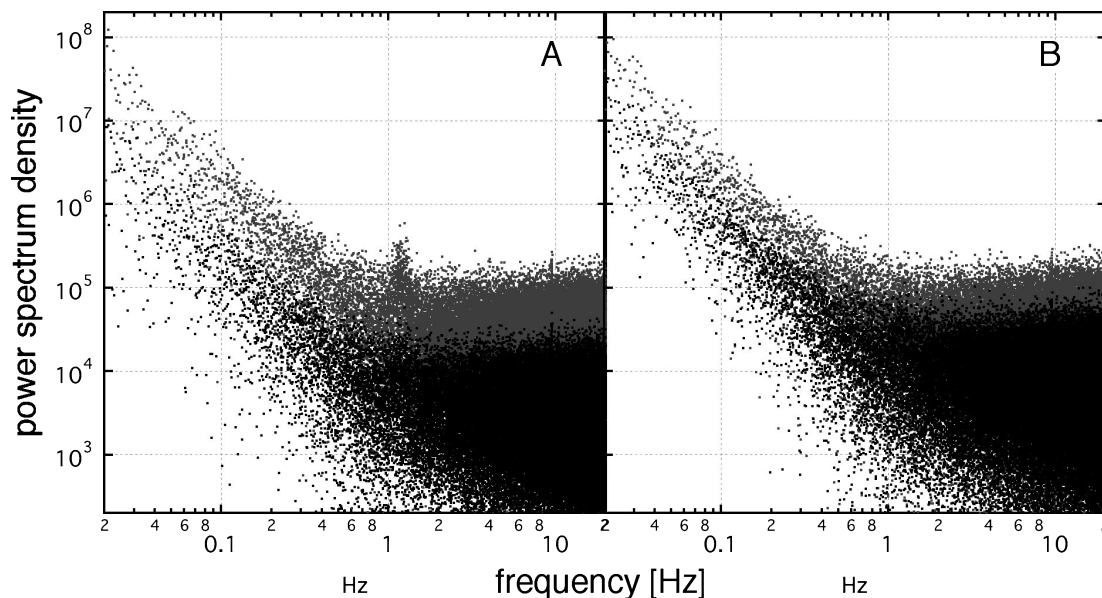


図4 各推定法による成人男性安静時の頭頂部の各ヘモグロビン変化量の推定値のパワースペクトルの比較。A：酸素結合型ヘモグロビン，B：酸素脱離型ヘモグロビン。A，Bとも黒点：波長差分法とウィーナフィルタ  $K$  (3自由度モデル)，灰点：擬似逆行列 (2自由度モデル)  $M^+$  による推定。

Fig. 4 Comparison of power spectra of estimated changes in HbO<sub>2</sub> and Hb based on two models. The absorbance change was recorded at the parietal area of a human adult in resting. Frames A and B show spectra of HbO<sub>2</sub> and Hb, respectively. Estimations using the proposed three-component model and the two-component model are figured with black and gray dots, respectively, in both frames.

による推定でも約 1 Hz 以下の低周波数領域に、白色雑音とは異なり周波数依存性を持つ雑音が含まれることが分かる。従来法による酸素結合型ヘモグロビンの変化量推定では、これに加え、1.2 Hz 付近に心拍に由来する顕著なピークが認められた。これに対して波長差分法とウィーナフィルタ  $K$  を用いた推定ではこのピークは認められなかった。このことから 3 自由度モデルの基づく推定では、従来時間平均処理や多重積算を用いなければ低減が困難だった生理活動に由来するベースライン変動を除去できていることが分かる。

#### 4. 考 察

従来、NIRS の測定値には様々な周期のベースライン変動が生じることが知られており [3]，生理活動との関係が論じられてきた [4]。以上に述べた手法により、これらのうち数 10 秒以上の時間領域で生じるベースラインの変動は、図 3 に見られるように安定化しうることが分かった。

またより短い時間領域に関しても、心拍に対応する変動成分がこの手法で除去できることが長期安静時の推定値のパワースペクトルの比較 (図 4) から分かった。従来法では、推定結果に内在するベースライン変動を時間平均、多重積算、線形近似によるドリフト減算などを用いて低減してきたが、それらは時間分解能や測定所要時間を犠牲したり、線形近似の妥当性を不問にしている点などで問題があった。本手法はそれらの処理を用いずに、しかも従来の多

波長測定装置による測定値をそのまま用いてベースラインの安定化を実現できる点で有用性が高いと考えられる。

分光測光を用いた多成分系の物質濃度推定は、数学的には逆問題の一例と捉えることができる。近赤外領域で観測を行う利点は、もちろん生体組織に対する透過性の高さにあるが、一方で次に述べる測定対象の分光学的性質から逆問題解決上の不安定性の発生を余儀なくされる。すなわち、多波長測定でも光路をほぼ同一と見なす必要上、測定は数 10 nm 以内の近接した波長間に限定されるが、この波長領域では数 10 nm 程度の範囲では物質は緩慢なスペクトル構造しか示さないのである。この条件下では、係数行列のランクはこの系の成分数よりも実質的に低減する傾向を示す。このため各成分の変化量の推定において、その出力値は係数行列の精度および入力値の精度に依存した不安定性を示す。この不安定性を回避するために、我々は以下のように入力値の精度向上と係数行列の正則化を図った。

まず波長差分法を用いることで非波長依存性の変動成分を除去し、入力値の安定化を図った。従来、ベースライン変動の要因とされていた生理活動は血液循環における血流量や血流速度の変化を伴う。それによる組織中の血球数の変動を考慮するのみでも、光路上の光散乱強度の変化は十分想定し得る。我々のモデルでは非波長依存性の成分を新たに導入したため、実際に波長依存性をほとんど持たない散乱に起因する時間変動が除去でき、入力値の精度向上に寄与したと考えられる。

また係数行列に関して正規化パラメータ  $\zeta^2/\sigma^2$  を導入し、ウィナーフィルタによる正規化を試みた。その結果として出力値である各ヘモグロビンの変化量を安定に推定することができた。正規化パラメータ  $\zeta^2/\sigma^2$  の大きさは入力値に含まれる雑音の大きさと相関して決定される。その際、行列の正則性を確保する代償として出力情報の自由度は縮退する。入力値の精度が向上すれば、正規化パラメータがよりゼロに近い、すなわち真の逆行列により近いものを用いることができる。このとき我々は入力情報の本来の自由度により近い自由度を持った出力情報を得ることができる。その意味で入力値の測定精度を向上させることは、NIRS を用いた脳機能計測において本質的に重要である。今回我々の提案した波長差分処理の手法を波長変調分光測光などと結びつけることにより、入力値の測定精度を向上させることがさらに望まれる。

頸部の屈曲や光ケーブルへの接触は NIRS 測定の吸光度値に変動をもたらす。この結果として従来法の各ヘモグロビン変化量の推定値にアーティファクトが生じることはよく知られている。本手法による推定の場合でもこの種のアーティファクトの少なくとも一部は除去できないことが確認されている。その理由として、これらの攪乱によって生じる頭皮と光プローブの接触状態の変化による光減衰が波長依存性である可能性が考えられる。今回提案した手法において我々は式(15)で脳組織での散乱項  $S(t)$  およびその他の要因での光減衰  $U(t)$  をともに非波長依存性と考えたが、今後  $U(t)$  に波長依存性を導入した取り扱いによる改善が望まれる。

**謝辞** 測定にあたって島津製作所から装置のご提供とご助力をいただいた。また 2 成分モデルでの推定誤差の問題については情報通信研究機構および光産業創成大学院大学の江田英雄博士に有益なご助言をいただいた。この場をお借りしてお礼を申し上げたい。

## 文 献

- Eda H, Oda I, Ito Y, Wada Y, Oikawa Y, Tsunazawa Y, Takada M: Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system. *Rev Sci Instrum.* **70**: 3595–3602, 1999.
- Chance B, Cope M, Gratton E, Ramanujam N, Tromberg B: Phase measurement of light absorption and scatter in human tissue. *Rev Sci Instrum.* **69**: 3457–3481, 1998.
- Chance CE, Zhuang Z, UnAh C, Alter C, Lipton L: Cognition-activated low-frequency modulation of light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* **90**: 3770–3774, 1993.
- Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink C, Einhaupl K, Villringer A: Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *NeuroImage.* **12**: 623–639, 2000.
- Obrig H, Villringer A: Beyond the visible-imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab.* **23**: 1–18, 2002.
- Boas DA, Dale AM, Franceschini MA: Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *NeuroImage.* **23**: S275–S288, 2004.
- Vellringer A, Chance B: Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trend Neurosci.* **20**: 435–442, 1997.
- Steinke JM, Shepherd AP: Comparison of Mie theory and the light scattering of red blood cells. *Appl Opt.* **27**: 4027–4033, 1988.
- Okada E, Firbank M, Schweiger M, Arridge SR, Cope M, Delpy DT: Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of adult head. *Appl Opt.* **36**: 21–31, 1997.
- Okamoto M, Dan H, Shimizu K, Takeo K, Amita T, Oda I, Konishi I, Sakamoto K, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I: Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI. *NeuroImage.* **21**: 1275–1288, 2004.
- Takatani S, Graham M: Theoretical analysis of diffuse reflectance from a two-layer tissue model. *IEEE Trans Biomed Eng.* **26**: 656–664, 1979.
- Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EOR: Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome *aa3* and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta.* **933**: 184–192, 1988.
- Matcher SJ, Elwell CE, Cooper CE, Cope M, Delpy DT: Performance comparison of several published tissue near-infrared spectroscopy algorithms. *Anal Biochem.* **227**: 54–68, 1995.
- Malonek D, Grinvald A: Interaction between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for function brain mapping. *Science.* **272**: 551–554, 1996.
- Rector DM, Poe GR, Kristensen MP, Harper RM: Light scattering changes follow evoked potentials from hippocampal Schaeffer collateral stimulation. *J Neurophysiol.* **78**: 1707–1713, 1997.
- MacVicar BA, Hochman D: Imaging of synaptically evoked intrinsic optical signals in hippocampal slices. *J Neurosci.* **11**: 1458–1469, 1991.
- Bevilacqua F, Piquet D, Marquet P, Gross JD, Tromberg BJ, Depeursinge C: In vivo local determination of tissue optical properties: applications to human brain. *Appl Opt.* **38**: 4939–4950, 1999.
- Yaroslavsky AN, Schulze PC, Yaroslavsky IV, Schober R, Ulrich F, Schwarzmaier H-J: Optical properties of selected native and coagulated human brain tissue in vivo in the visible and near infrared spectral range. *Phys Med Biol.* **47**: 2059–2073, 2002.
- Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A: Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by high resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proc Natl Acad Sci USA.* **87**: 6082–6086, 1990.
- Uludag K, Kohl M, Steinbrink J, Obrig H, Villringer A: Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations. *J Biomed Opt.* **7**: 51–59, 2002.

山田 亨 (ヤマダ トオル)

1991年3月筑波大学大学院物理学研究科博士課程修了。1992年通産省電子技術総合研究所量子放射部研究官を経て、2001年4月より産業技術総合研究所脳神経情報研究部門構造生理研究グループ主任研究員。変調分光法の生体物質および生体への計測応用（真空紫外円二色性測定技術，近赤外脳機能計測技術）に関わる研究に従事。

所属学会：日本生物物理学会，応用物理学会。



梅山 伸二 (ウメヤマ シンジ)

1979年3月京都大学大学院工学研究科電気工学第2専攻修士課程修了。同年4月電子技術総合研究所研究官，2003年4月産業技術総合研究所脳神経情報研究部門脳情報工学グループリーダーとなり現在に至る。画像処理，コンピュータビジョン，独立成分分析などのデータ解析手法に関する研究に従事。工学博士。

所属学会：IEEE CS，電子情報通信学会，情報処理学会。

