

# 乳幼児研究におけるイメージング研究の 効用と限界 (1)

橋本優花里・近藤武夫・利島 保

(2003年9月30日受理)

The utility and limitation of brain function imaging technique on infant (1)

Yukari Hashimoto, Takeo Kondou, and Tamotsu Toshima

Studies on brain activity in infant have been poorly understood because the application of brain function imaging technique using functional magnetic resonance is seemed to be impossible under awaking condition in infants. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is an optical method which allows non-invasive in vivo measurement of brain activity. There are several advantages of NIRS in comparison with other imaging methods, i.e., flexibility, portability, low cost and biochemical specificity. This paper introduces the potential of NIRS to establish a quantitative cerebral monitoring technique in developmental study of infant.

Key words: imaging, infant, near infrared spectroscopy

キーワード：脳機能イメージング，新生児，近赤外線分光法

## 1. 序

乳幼児が持つ能力についての研究は、今日、世界中で盛んに行われている。その成果により、数十年前には全くの無力であると信じられていた乳幼児が、多くの能力を携えていることが明らかになってきた。わが国でも、乳幼児を多方面から科学的に分析し、氾濫した育児情報を正確なものにまとめあげるため、2001年に「日本赤ちゃん学会」が誕生している。

近年、乳幼児に関する研究では、成人に関する研究と同様、脳活動レベルでの検討が行われている。これまでの行動科学的手法に加えて、脳科学的手法を用いることによって、乳幼児の行動を脳活動レベルで裏付けようとしている。乳幼児に適用される脳科学的手法の代表的なものとしては、機能的核磁気共鳴法 (functional MRI, 以下 fMRI), 光トポグラフィ

(近赤外線分光法, Near infrared spectroscopy, 以下 NIRS) などの脳機能のイメージングがある。

まず、fMRI と NIRS の原理について、簡単に説明する。fMRI は、脳の活動とともに変化する血液中の還元型ヘモグロビンの量の変化を処理して画像化する。脳は、外から刺激が与えられると、神経細胞が活性し、多くの酸素が消費され、二酸化炭素が増加する。そのため、二酸化炭素と結合した還元型ヘモグロビンは一時的に増加するが、その後、不足した酸素を補充するために新しい血液が流れ込むため、還元型ヘモグロビンの濃度が下がる。fMRI は、還元型ヘモグロビンを持つ弱い磁性の量的変化を fMRI 信号として検出し、画像処理することによって脳の活動の様子を描き出す (小西, 2003)。

NIRS は、脳の活動とともに変化する酸素化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、そしてその総和であり血液量に対応する総ヘモグロビン濃度変化を多点で同時に計測し、その変化の様子をヘモグロビングラフと2次元トポグラフィとして画像化する。近赤外光は、人体の透過性が高く、吸光特性がヘモグロビンの種類に

本論文は、平成14年度科学研究費補助金 (基盤研究 (A)(2)課題番号14201012: 研究代表者 利島 保) に基づいている。

よって異なるため、波長の違う2つの近赤外光を用いることによって、それぞれのヘモグロビンを測定できる。fMRIとNIRSは共に非侵襲的な方法であるが、双方を比較した場合、fMRIはNIRSよりも空間分解能に優れ、脳深部の計測が可能である。しかし、運動が重要なアーチファクトとなるため、覚醒状態の乳幼児の行動研究に適さないとされる(Baird, Kagan, Gaudette, Walz, Herschlag, & Boas, 2002)。一方、NIRSは柔軟な光ファイバーを使用しているため、運動に対応することができ、fMRIに生じるような大きな雑音もなく、乳幼児の研究に反復して使用することに適していると考えられる。また、装置は小型で移動可能なため小スペースでの使用が可能であり、電氣的ノイズや外来光の影響を受けにくく、自然に近い状態での測定が可能であると考えられる。

本稿は、NIRSを用いた乳幼児のイメージング研究を概観し、その有効性と限界について検討する。

## 2. NIRSによる研究

Zaramella, Freato, Amigoni, Salvadori, Marangoni, Suppiej, Schiavo, & Chiandetti (2001)は、1993~1999年までの感覚刺激を用いたNIRS研究をまとめた。これに、2000年~現在までの研究を追加し、改変したものが表1である。表1には、それぞれの研究について、対象者、対象としたモダリティ、使用した刺激、プローブの位置、測定時間と休息・ベースライン時間、そして結果としての酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、総ヘモグロビンの変化を要約して示した。なお、表1には、運動を対象としたものや、成人のアルツハイマー病、感情障害、統合失調症などを対象とした研究は含んでいない。

NIRSによる研究を対象者別に見てみると、表1に示すように、研究が盛んになってきた1990年代初頭か

ら後半までは、成人を対象としたものがほとんどである。NIRSを乳幼児に適用した研究は1990年代後半からここ数年の間に増えてきている。また、モダリティ別に見てみると、視覚や聴覚が中心であり、その実験計画も単純な刺激のオンオフといったものが多く報告されている。近年では、課題も複雑化され、様々な条件を設定し、事象関連的に測定する方法が用いられるようになってきたが(例えば、Schroeter, Zysset, Kupka, Kruggel, & von Cramon, D. Y. 2002; Taga, Asakawa, Maki, Konishi, & Koizumi, 2003), その報告数は少なく、研究成果が十分に蓄積されているとはいえない。研究成果の蓄積が不十分であることは、NIRS研究全般に言えることである。さらに、用いられている刺激、測定位置、プローブ数、測定時間などがそれぞれの研究間で異なっており、各研究結果から得られた血流量の変化に対して共通の見解を見出すことの難しさが示されている。

## 3. 結 語

本稿は、近年、非侵襲的に脳活動を計測できる方法として注目されるNIRS研究を概観することを目的として、これまでの研究結果をまとめた。NIRSは、他の測定方法に比べて安全性や拘束性の面で優れているため、小児の脳の発達過程を検討する方法として期待されている(多賀・小西・牧・立花・藤原・小泉, 2000)。また、乳幼児の脳機能を定量的に測定する方法論が確立することによって、乳幼児の脳機能障害の早期発見にもつながる(牧・Pena・Dehane-Lambertz・川口・藤原・市川・小泉・Mehler, 2002)。しかし、上記に示すように、現在行われているNIRS研究は、他のイメージング研究で得られた結果をNIRSで再現し、その有効性を確認する段階である。NIRSの特徴を生かした研究はこれから富に増すであろう。

表1. NIRSによる先行研究一覧

研究	対象	モダリティ	刺激	プローブの位置	測定/rest・baseline時間	酸化Hb	還元Hb	総Hb
Villringer et al. (1993)	成人	視覚	フラッシュライト	右後頭	1min	+**	-	+
			絵画	右後頭	1 min	+	-	+
Hoshi et al. (1993)	成人	視覚	フラッシュライト	後頭	2-3 min	+	+	+
		聴覚	音楽	側頭	2-3 min	+	+	+

乳幼児研究におけるイメージング研究の効用と限界 (1)

Kato et al. (1993)	成人	視覚	フラッシュライト	イニオン*傍	10/10 min		+/0	
Meek et al. (1995)	成人	視覚	動く色付の円盤	イニオン傍と下 (視覚野)	30/30s	+	+	+
Hoshi et al. (1997)	成人	認知課題	3種類の数学問題	両側前頭前野	10min 以上	+/-	+/-	+/-
				左前頭前野				
Ohnishi et al. (1997)	成人	聴覚	サイン波を持つ破裂音	左側頭葉	50ms		+	+
Meek et al. (1998)	新生児	視覚	チェックボード	後頭	10/10s	+	+	+
Fallgatter & Strik (1998)	成人	認知課題	ウィスコンシンカード分類テスト	前頭	25/216s	+	-	
Heekeren et al. (1999)	成人	視覚	赤と緑のチェックボード	後頭皮質	10/30s	+	-	
Bartocci et al. (1999)	新生児	嗅覚	嗅覚刺激	両側前頭眼窩	10s	-	=	
Sakatani et al. (1999)	新生児	聴覚	ピアノ音楽	両側前頭	10min	+	+/-	+
Bartocci et al. (2000)	新生児	嗅覚	嗅覚刺激	左前頭眼窩	30s/2mn	-	=	
Hoshi et al. (2000)	新生児	視覚	フラッシュライト	後頭	30s	+	+/-	+
森・古屋 (2000)	成人	聴覚	大域雑音	両側側頭	20/20s			+
			分析合成語音					(音韻対比の場合にはL>R, 抑揚対比ではR>L)
Bartocci et al. (2001)	未熟児	嗅覚	嗅覚刺激	両側前頭前眼窩回 (T3 よりやや前部)	10/30s	- (L<R)	=	-
Zaramella et al. (2001)	新生児	聴覚	オージオメトリック音	片側側頭	2min40s	+	+	+
Baird et al. (2002)	新生児	恒常性課題	物体 (おもちゃ)	前頭	対象消失後十数秒	+	=	+
Chen et al. (2002)	新生児	聴覚	ピアノ音楽	前頭	10min/10 min	+	=	+
	低酸素脳症の新生児	聴覚	ピアノ音楽			-	=	-

Schroeter et al. (2002)	成人	認知課題	ストループ課題	両側前頭前皮質	1 試行後 3-8sec/1 試 行前 2sec	+	-	+
				頭頂内溝		(不一致 試行)	(不一致 試行)	(不一致 試行)
				第一次視覚野		(条件間の 違いなし)	(条件間の 違いなし)	(条件間の 違いなし)
				第一次運動皮質		(条件間の 違いなし)	(条件間の 違いなし)	(条件間の 違いなし)
						+	-	+
古屋・森 (2003)	成人	聴覚	分析合成語音		1 単語 1sec			+
								(音韻条件 では抑揚 条件と比 較して L>R)
Herrmann et al. (2003)	成人	認知課題	言語流暢性課題	両側前頭前野	53-56s/52s	+	-	
Taga et al. (2003)	新生児	視覚	黒と白のチェ ックボード (テスト条 件)と赤い顔 様の絵(統制 条件)	後頭	3.2s	+	-	
				前頭		=	=	=

注) \*イニオン：後頭骨の分界頂線と正中矢状面と交点

\*\*+, 増加；-, 減少；+/-, 増加または減少；=, 増加も減少もなし

## 【引用文献】

- Baird, A. A., Kagan, J., Gaudette, T., Walz, K. A., Hershlag, N., & Boas, D. A. 2002 Frontal lobe activation during Object permanence: Data from near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, **16**, 1120-1126.
- Bartocci, M., Ruggiero, C., Winberg, J., Lagercrantz, H., Serra, G. 1999 Percezione di stimoli olfattivi sgradevoli nel neonato in terapia intensiva. *Developmental Physiopathology and Clinics*, Atti del Congresso Societa Italiana di Neonatologia, 14-17 Aprile 1999, Stresa, 9, 200-201.
- Bartocci, M., Winberg, J., Ruggiero, C., Bergqvist, L. L., Serra, G., & Lagercrantz, H. 2000 Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: A functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatric Research*, **48** (1), 18-23.
- Bartocci, M., Winberg, J., Papendieck, G., Mustica, T., Serra, G., & Lagercrantz, H. 2001 Cerebral hemodynamic response to unpleasant odors in the preterm newborn measured by near-infrared spectroscopy. *Pediatric Research*, **50** (3), 324-330.
- Chen, S., Sakatani, K., Lichty, W., Ning, P., Zhao, S., & Zuo, H. 2002 Auditory-evoked cerebral oxygenation changes in hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn infants monitored by near infrared spectroscopy. *Early Human Development*, **67**, 113-121.
- Fallgatter, A. J. & Strik, W. K. 1998 Frontal brain activation during the Wisconsin Card Sorting Test assessed with two-channel near-infrared spectroscopy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **248**, 245-249.
- Heekeren, H. R., Kohl, M., Obrig, H., Wenzel, R., von Pannwitz, W., Macher, S. J., Dirnagl, U., Cooper, C. E., & Villringer, A. 1999 Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase

- oxidation in human subjects during visual stimulation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **19** (6), 592-603.
- Herrman, M. J., Ehrlis, A. -C., & Fallgatter, A. J. 2003 Frontal activation during a verbal fluency task as measured by near-infrared spectroscopy. *Brain Research Bulletin*, **61**, 51-56.
- Hoshi, Y. & Tamura, M. 1993 Dynamic multicannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *Journal of Applied Physiology*, **75** (4), 1842-1846.
- Hoshi, Y. & Tamura, M. 1997 Near-infrared optical detection of sequential brain activation in the prefrontal cortex during mental task. *Neuroimage*, **5**, 292-297.
- Hoshi, Y., Kohri, S., Matsumoto, Y., Cho, K., Matsuda, T., Okajima, S., & Fujimoto, S. 2000 Hemodynamic responses to photic stimulation in neonates. *Pediatric Neurology*, **23** (4), 323-327.
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., & Ozaki, T. 1993 Human visual cortex function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **13** (3), 516-520.
- 小西行郎 2003 赤ちゃんと脳科学 集英社新書
- 牧 敦・Pena, M.・Dehane-Lambertz, G.・川口文男・藤原倫行・市川祝善・小泉英明・Mehler, J., 2002 光トポグラフィによる乳幼児言語機能の計測 脳の科学, **22**, 1299-1303。
- Meek, J. H., Firbank, M., Elwell, C. E., Atkinson, J., & Wyatt, J. S. 1998 Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants. *Pediatric Research*, **43**(6), 840-843.
- 森 浩一・古屋 泉 2000 多チャンネル近赤外分光法による聴覚言語反応の観察とリハビリテーションへの適用可能性 脳の科学, **22**, 1203-1297。
- 古屋 泉・森 浩一 2003 左右聴覚野の音声言語処理における機能分化—多チャンネル近赤外分光法 (NIRS) による検討— 脳と神経, **55**, 226-231。
- Onishi, M., Kusakawa, N., Masaki, S., Honda, K., Hayashi, N., Shimada, Y., Fujimoto, I., & Hirao, K. 1997 Measurement of hemodynamics of auditory cortex using magnetoencephalography and near infrared spectroscopy. *Acta oto-laryngologica Supplementum*, **532**, 129-131.
- Sakatani, K., Chen, S., Lichty, W., Zuo, H., & Wang, Y. 1999 Cerebral blood oxygenation changes induced by auditory stimulation in newborn infants measured by near infrared spectroscopy. *Early Human Development*, **55**, 229-236.
- Schroeter, M., Zysset, S., Kupka, T., Kruggel, F., & von Cramon, D. Y. 2002 Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during color-word matching stroop task in event-related design. *Human Brain Mapping*, **17**, 61-71.
- 多賀殿太郎・小西行郎・牧 敦・立花達史・藤原倫行・小泉英明 2000 光トポグラフィによる新生児の脳血流変化の観測 脳の科学, **22**, 1305-1309。
- Taga, G., Asakawa, K., Maki, A., Konishi, Y., & Koizumi, H. 2003 Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100** (19), 10722-10727.
- Zaramella, P., Freato, F., Amigoni, A., Salvadori, S., Marangoni, P., Supppei, A., Barbara, S., & Chianetti, L. 2001 Brain auditory activation measured by Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) in Neonates. *Pediatric Research*, **49** (2), 213-219.
- Villringer, A., Planck, J. Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. 1993 Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience Letter*, **154**, 101-104.