

光トポグラフィーでみられる酸素化ヘモグロビン量の 低周波変動の発生源に関する研究

所 司 睦 文^{a*}, 上 野 浩 司^b, 久 保 正 子^c, 小 田 真 珠 子^d,
平 田 直 也^e, 武 本 梨 佳^f, 衣 笠 和 孜^g, 岡 本 基^h

^a川崎医療短期大学 臨床検査科, ^b近畿大学医学部 薬理学講座, ^c東京工科大学医療保健学部 看護学科, ^d倉敷成人病健診センター,
^e福山市民病院, ^f岡山大学病院 医療技術部, ^g岡山療護センター, ^h岡山大学大学院保健学研究科 検査技術科学
(指導責任者: 岡本 基 教授)

The origin of infra-slow oscillations of oxygenated hemoglobin observed in functional near-infrared spectroscopy

Chikafumi Shoshi^{a*}, Hiroshi Ueno^b, Masako Kubo^c, Masuko Oda^d,
Naoya Hirata^e, Rika Takemoto^f, Kazushi Kinugasa^g, Motoi Okamoto^h

^aDepartment of Medical Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions, Okayama 701-0194, Japan,

^bDepartment of Pharmacology, Kinki University School of Medicine, Osaka 589-8511, Japan,

^cDepartment of Nursing, School of Health Sciences, Tokyo University of Technology, Tokyo 144-8535, Japan,

^dKurashiki Medical Center, Okayama 710-0824, Japan, ^eFukuyama City Hospital, Hiroshima 721-8511, Japan,

^fDepartment of Medical Technology, Okayama University Hospital, Okayama 700-8558, Japan,

^gOkayama Ryogo Center, Okayama 700-0927, Japan, ^hDepartment of Medical Technology,

Graduate School of Health Sciences, Okayama University, Okayama 700-8558, Japan

There is increasing interest in the intrinsic activity of the resting brain, especially the activity slower than 0.1Hz (i.e., low-frequency oscillations, or LFOs). To investigate the origin of LFOs observed in functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), we recorded multichannel fNIRS and electroencephalography (EEG) from the frontal cortex of 11 healthy young volunteers in the resting state. Electrocardiography (ECG), electro-oculography and respiration were also measured. Synchronous oscillations of oxy-hemoglobin (oxy-Hb) around 1.0Hz were detected in all fNIRS channels, and their frequency was consistent with a peak frequency of ECG, suggesting the changes of cerebral blood flow due to heart beats. In addition, oxy-Hb oscillations around 0.1Hz (i.e., LFOs) appeared in the fNIRS. The channels where LFOs appeared differed among the subjects, and the LFOs appeared or disappeared even in the same fNIRS channels. The appearance of LFOs in fNIRS channels was significantly higher when the LFOs appeared on the EEG in the adjacent EEG electrodes compared to when LFOs did not appear on EEG. The amplitude and coherence (synchronicity) of the LFOs were increased by changing the subjects' position from dorsal to the sitting position in both fNIRS and EEG, and the coherence in particular was increased in the homologous fNIRS channels on the bilateral hemispheres. These results suggest that LFOs of oxy-Hb couple with resting-state EEG activity.

キーワード: fNIRS, EEG, LFOs, コヒーレンス解析 (Coherence analysis),
連続ウェーブレット解析 (continuous wavelet transforms)

緒 言

光トポグラフィー (機能的近赤外線分光装置 functional near infrared spectroscopy, fNIRS) は, 近赤外光が頭蓋を通過し, 主にヘモグロビンに吸収される性質を持つことを利用して, 大脳皮質の酸素化ヘモグロビン量 (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン量 (deoxy-Hb) の変化をリアルタ

イムに近い時間解像度で測定できる装置である. fNIRS は他の画像検査と異なり, 被験者の束縛が少なく, ベッドサイドでも使用できる. fNIRS では, 安静時にしばしば oxy-Hb と deoxy-Hb の低周波数の変動 (low-frequency oscillations または infra-slow oscillations, LFOs) がみられる. LFOs の周波数は, 典型的には 0.01~0.1Hz である¹⁻³⁾. 同じような低周波数の LFOs は, 脳波⁴⁾や機能的磁気共鳴画像 (functional MRI, fMRI) の BOLD 信号^{3,5-11)} でもみられる.

fNIRS でみられる LFOs の発生源に関してはいろいろな説がある. oxy-Hb の LFOs は, 座位あるいは立位で振幅が

平成25年12月6日受理

*〒701-0194 岡山県倉敷市松島316

電話: 086-464-1032 (内線) 43051 FAX: 086-463-4339

E-mail: shoshi@jc.kawasaki-m.ac.jp

増大することから、全身的な血流の変化、特に Mayer 波と呼ばれる血圧調節機構と関連したものであるとする研究が多い^{1-3,11,12)}。一方、正常者と交感神経機能に障害がある患者を比較した研究では、交感神経機能に障害がある患者でも座位では正常者と同じように oxy-Hb のピークが平均血圧のピークに先行して出現することから、oxy-Hb の LFOs は神経系による脳血流量の調節機構を反映したものではないかとしている⁹⁾。また、全頭型 fNIRS で安静時の LFOs を解析した研究では、血圧変動を同時記録して Mayer 波を差し引いても、0.1Hz 未満のヘモグロビン量の変動がみられ、その位相が左右大脳半球の相同部位間では相関していたが、他の脳領域との相関が低かったことから、LFOs は安静時の神経ネットワーク (resting state networks) の活動を反映したものではないかとしている¹⁾。

fMRI でみられる BOLD 信号の LFOs の発生源に関してもいろいろな説がある。fMRI と NIRS を同時記録した研究では、LFOs の起源は主に血管であり、ニューロンの興奮を直接反映したものではないとしている¹¹⁾。他にもいくつかのグループが LFOs は心拍、呼吸、血圧による全身的な生理的变化の結果だと主張し、別のグループは局所的な大脳皮質の血流調節機構を反映したものだと主張している⁹⁾。その一方で、BOLD 信号の LFOs は安静時の神経活動 (resting state networks) を反映したものとする研究があり⁵⁾、LFOs に一致して神経心理学的課題遂行時に活動が低下する脳領域で BOLD 信号が増強することから、default mode networks とも呼ばれている^{4,5)}。

一方、脳波、脳波と fMRI または NIRS を同時記録した研究は LFOs が神経活動と関連したものであることを示唆している。神経心理学的課題遂行時に頭皮上脳波や皮質脳波で γ 帯域の電位振動が出現し、統合失調症など課題遂行成績が悪い場合は γ 帯域の電位振動が出現しにくいことはよく知られている¹³⁾。神経心理学的課題遂行時の頭皮上脳波を分析した研究では、0.1Hz 前後の電位変動が γ 振動の増減と相関しており、人差し指に加えられた微弱電気刺激を感知する精度が 0.1Hz 前後の LFOs の上昇層では高く、下降層では低下することが報告されている⁴⁾。視覚認知課題遂行中に fMRI と脳波を同時記録した研究では、fMRI でみられる 0.1~0.01Hz の BOLD 信号が脳波の γ 振動の増減と相関することが示されている¹⁰⁾。これらの研究結果は、fNIRS や fMRI でみられる LFOs が脳の活動を反映したものである可能性を示唆している。もしそうなら、fNIRS でみられる LFOs の頭皮上分布は脳波の LFOs の頭皮上分布と一致し、被験者や被験者の状態によって変動するはずであるが、脳波と fNIRS を多チャンネル同時記録して LFOs の分布と位相を解析した研究はない¹²⁾。

この研究では、前頭部に fNIRS のプローブを装着し、安静時の oxy-Hb, deoxy-Hb の変動を記録して LFOs の頭皮上分布と位相を解析するとともに、脳波、心電図、眼球運動、呼吸運動を同時記録して、fNIRS でみられる LFOs との関係を解析した。前頭前野は、注意や神経心理学的課題の遂行に重要なことがわかっており¹³⁾、背側前頭前野は神経心理学課題遂行時に γ -振動がもっとも顕著に出現することから、前頭部の LFOs が被験者の注意や認知機能の状態を反映している可能性ある。

対象と方法

1. 対象

対象者は若年健常成人11名（男性6名、女性5名、年齢平均22.0±1.9名、すべて右利き）とした。被験者全員に、研究の趣旨、意義と倫理的配慮などを文書と口頭で説明し、合意を得た。被験者が6～8分間の安静臥位および安静背面開放座位を維持した状態で fNIRS、脳波、心電図、眼球運動、呼吸運動を同時記録した（図1）。

2. fNIRS の記録

fNIRS の計測には日立メディコ社製光トポグラフィ装置 ETG4000 を用いた。前頭部に入射プローブ8本、受光プローブ7本を脳波検査の10/20電極配置法の Fpz を基準として30mm間隔で3×5の正方形に配置し、合計22チャンネルで記録した（図1）。機器設定はサンプリング間隔を0.1秒、濃度の基準を設定するためのプレスキャン・タイムを5秒、低域通過フィルタを OFF、高域通過フィルタを OFF、ムービング・アベレージを OFF とした。

3. 脳波、心電図、眼球運動、呼吸運動の記録

脳波、心電図、眼球運動、呼吸運動の計測にはティアック社製ポリメイト AP1000 を用いた。脳波は10/20法に従い Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, Fz, Cz に電極を置いて耳朶を基準電極とした基準電極導出法で記録した。心電図は I 誘導を記録するために左右上肢に銀塩化銀電極（不分極電極）を装着した（図1）。呼吸運動は鼻口にサーミスタ型センサ、胸腹部に液体ストレンゲージ型センサを装着した。眼球運動は右眼窩の耳側縁および下縁に銀-塩化銀電極を装着し双極導出した（1/2 接近法）。記録時の機器設定はサンプリング周波数を1kHz、低域フィルタを OFF（低域遮断周波数の下限が0.001Hz）、高域フィルタを OFF としてデジタル記録を行った。指先容積脈波をもとに Mayer 波記録し、oxy-Hb の変動から Mayer 波を差し引けばより純粋な oxy-Hb の変動が記録できるが、毎回指先容積脈波を同時記録するとベッドサイド検査としての利便性が薄れるので、指先容積脈波は記録しなかった。

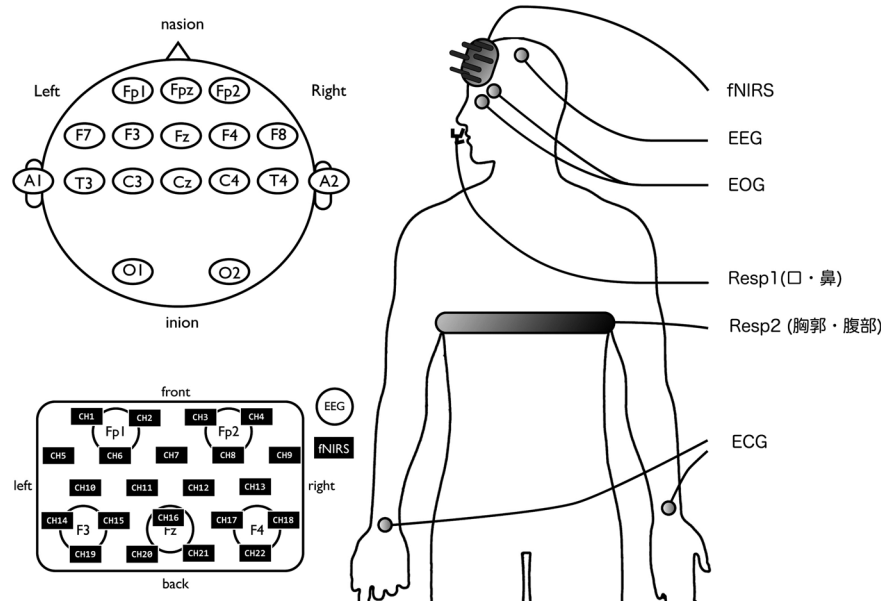


図1 生体情報の収集 — fNIRS と脳波の導出位置関係 —

fNIRS プローブと脳波電極配置法の詳細は本文参照。fNIRS の導出チャンネルと脳波電極の位置関係を左下に示す。略号；EEG：脳波，ECG：心電図，EOG：眼球運動，Resp1：サーミスタ型センサ，Rsep2：液体ストレインゲージ型センサ。

4. データ解析

fNIRS の解析に際しては，1 Hz 前後の成分は低域通過フィルタを2.50Hz，高域通過フィルタを0.10Hz，ムービング・アベレージを OFF とし，0.1Hz 前後の成分の解析に際しては低域通過フィルタを0.50Hz，高域通過フィルタを0.01Hz，ムービング・アベレージを OFF として，数値データをエクセルファイルに出力した。

脳波，心電図，眼球運動，呼吸運動の解析に際しては，エクセルで扱えるデータ量に変換する目的で，サンプリング周波数を200Hzに変更するとともに，低域フィルタを0.005Hz，高域フィルタを60Hzに変更した。サンプリング周波数を200Hzに変更するとエリアシングフィルタのため，実際は1/3の60Hzの高域フィルタが動作することになる。なお，必要に応じて，サンプリング周波数はfNIRSと比較するために10Hzにダウンサンプリングした。なお，心電図はRR解析も実施した。

6～8分間の臥位および座位での記録から，安定な記録が得られた5分間をそれぞれ選んだ。5分間を1分ずつの5つのエポックに分け，高性能テクニカルコンピューティング言語であるMATLABを用いて高速フーリエ変換（FFT，ただし，実際には離散フーリエ変換DFT）を行った。また，記録波形の確認，編集，加工，解析処理等が行えるキッセイコムテック社製の多用途生体情報解析プログラムであるBIMUTAS IIを用いてFFTおよび最大エントロピー法（maximum entropy method：MEM）を行

った。MATLABで解析できるサンプル数が256であるため，1分間の記録のうち1 Hz 前後の波のFFT解析には10秒間，0.1Hz 前後の波のFFT解析には30秒間の記録を使った。

周波数，振幅，位相という波の三要素のうち，位相が記録条件の影響を受けない。そこで，fNIRSで連続して1 Hz または0.1Hz 前後の波が記録された部分についてはコーレンス解析を行った¹⁴⁾。

5. 脳波とNIRSの相関性の分析

脳波で0.1Hz 前後のLFOsが出現している時NIRSでも0.1Hz 前後のLFOsが出現しているかを明らかにするため，前頭部にある脳波電極Fp1，Fp2，F3，F4，F7，F8，Fzとこれらに隣接するfNIRSのチャンネルを選んだ（表1）。脳波を1分間ずつの5つのエポックに分け，各エポックごとに脳波電極に隣接するfNIRSチャンネルのうちFFTでLFOsが出現しているチャンネル数を数えた。これを集計し，被験者ごとに脳波にLFOsが出現しているエポックと出現していないエポックのLFOs陽性fNIRSチャンネル数の平均値を求めた。Fp1，Fp2，F3，F4，F7，F8，Fzについて11人の平均値を求め，脳波でLFOsが出現している時と出現していない時でLFOsが出現するfNIRSチャンネル数に差があるかWelchのt検定で比較した。なお，データの統計，検定処理はエクセル統計2008を利用した。

また，fNIRSのLFOsと脳波のLFOsとの位相をみると

表1 脳波電極と隣接する NIRS 電極の対応

脳波電極	隣接する NIRS 電極	NIRS 電極数
Fp1	CH11, CH12, CH6	3
Fp2	CH13, CH14, CH8	3
F3	CH10, CH14, CH15, CH19	4
F4	CH13, CH17, CH18, CH22	4
F7	CH5	1
F8	CH9	1
Fz	CH16, CH20, CH21	3

左に示した脳波電極に LFOs が出ている 1 分間と出ていない 1 分間で中列に示した NIRS チャンネル (CH) に LFOs が出ているかどうかを FFT で解析し、LFOs が出ているチャンネル数の平均値を求めた。

め、両者の連続ウェーブレット解析を行い¹⁵⁾、それをもとにコヒーレンス解析を行った¹⁴⁾。

結 果

fNIRS では、仰臥位から座位に移行すると oxy-Hb が著明に減少した。deoxy-Hb もわずかに減少したが、チャンネルによって差があり、被験者によっては座位で上昇する場合があった。oxy-Hb の減少は、仰臥位から座位に移行すると、重力効果で脳血流量が一過性に減少するためだと考えられる。こうしたマクロのヘモグロビン量の変化とは別に、仰臥位および座位を通して 1.0Hz 前後と 0.1Hz 前後のヘモグロビン量の周期的変動がみられた (図 2)。この周期的変動は deoxy-Hb より oxy-Hb でより明瞭に観察された (図 2 の吹き出し)。仰臥位から座位になると、0.1Hz 前後の oxy-Hb 変動の振幅が増大した。また、座位では 0.1Hz 前後の oxy-Hb の変動は、0.1Hz 前後の deoxy-Hb の変動とはほぼ逆位相を示した (図 2)。

1. 1.0Hz 前後の低周波変動

10秒間の fNIRS のデータを FFT で解析すると、5 分間の記録のどこを選んでも 1 Hz 前後の明瞭な oxy-Hb の変動が観察された。同時に記録した脳波 (F3)、心電図、眼球運動、呼吸運動を FFT 解析してパワースペクトルを観察すると、心電図でのみ 1.0Hz 前後の電位変化のピークが観察された (図 3)。fNIRS でみられる 1.0Hz 前後の oxy-Hb の変動は、すべての被験者で仰臥位でも、座位でもほとんどのチャンネルに持続的に出現した (図 4)。コヒーレンス解析では、仰臥位でも、座位でもほとんどのチャンネルで位相がほぼ同期していた (図 5)。

2. 0.1 Hz 前後の低周波変動

肉眼的に LFOs が出ていると思われた部分の 30 秒間の

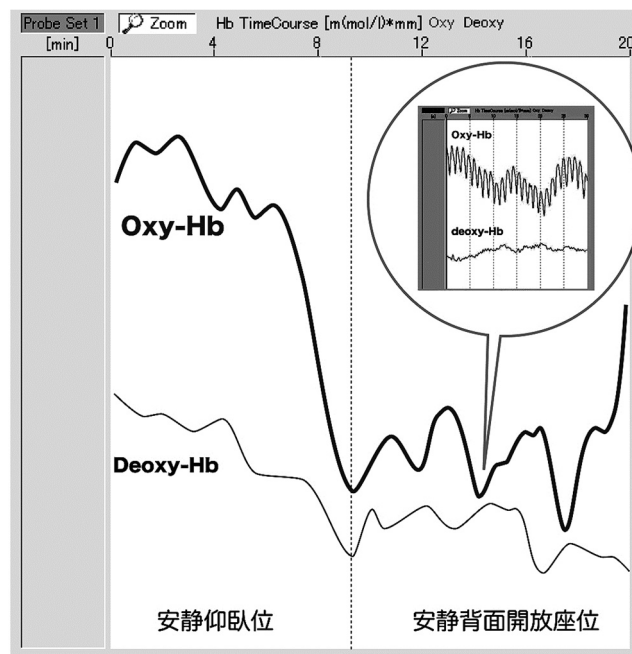


図2 oxy Hb および deoxy Hb のマクロ変動と低周波変動
安静仰臥位から安静背面開放座位に体位が変化すると oxy-Hb (酸素化ヘモグロビン)、deoxy-Hb (脱酸素化ヘモグロビン) とも低下した。このマクロの変動とは別に、oxy-Hb、deoxy-Hb の周期的な変動がみられた。座位では oxy-Hb の変動が、deoxy-Hb の変動とはほぼ逆位相になっていた。本研究では吹き出しの円内に拡大波形を示した周期的なヘモグロビン量の変動のうち、ゆっくりとした低周波数の変動に注目した。

fNIRS データをもとに oxy-Hb の増減を FFT で解析すると、いくつかのチャンネルで 0.1Hz 前後のピークが観察された。同時に記録した脳波 (F3)、心電図、眼球運動、呼吸運動のパワースペクトルを観察すると、脳波と心電図の RR 間隔で 0.1Hz 前後の電位変化のピークが観察された (図 6)。fNIRS でみられた 0.1Hz 前後の oxy-Hb の変動は被験者によって出現するチャンネルが違い、同じチャンネルでもどの 30 秒間を解析するかによって出現したり、消失したりした。また、仰臥位か座位かで出現するチャンネルが変化した。仰臥位、座位を通して脳波でも、fNIRS でも 0.1Hz 前後の LFOs がどの被験者からも検出されない電極やチャンネルはなかったが、0.1Hz 前後の LFOs が出現した被験者数は 1 Hz 前後 oxy-Hb の変動と比べて少なかった (図 7)。脳波で 0.1Hz 前後の LFOs が比較的多くの被験者でみられた電極は、仰臥位では F3, F4, F8, Fz、座位では Fp1, F3, F4, F7 であった (図 7)。また、図には示していないが、座位では C3 で 11 人中 11 人、C4 で 11 人中 10 人で 0.1Hz 前後の LFOs が出現した。

fNIRS でみられた 0.1Hz 前後の LFOs をコヒーレンス解析でみると、仰臥位では隣接チャンネルの位相が同期する

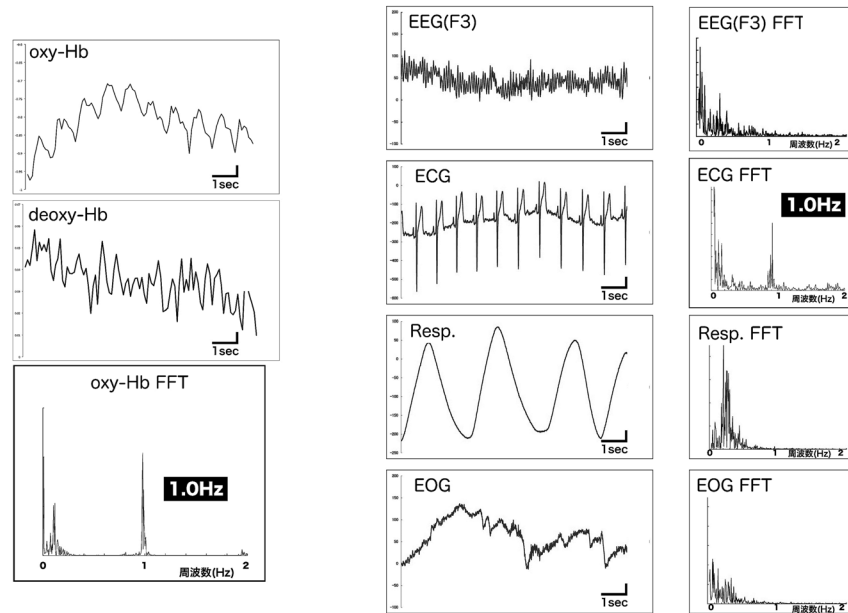


図3 fNIRS でみられる 1 Hz 前後の Hb 量の増減と各生体信号の関係

仰臥位での10秒間のfNIRSのoxy-Hb, deoxy-Hb, および脳波 (EEG, 電極 F3), 心電図 (ECG), 眼球運動 (EOG), 呼吸運動 (Resp.) の原波形と, deoxy-Hb を除くそれぞれの FFT 解析の結果を示す. oxy-Hb の原波形にも FFT 解析結果にも 1 Hz 前後の Hb 量の変動が観察された. 脳波, 心電図, 眼球運動, 呼吸運動の中で 1 Hz 前後の電位変動が観察されたのは心電図だけであった.

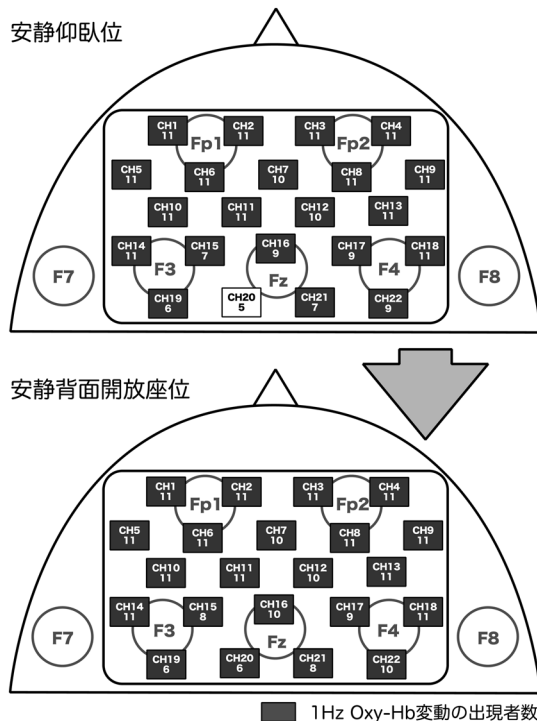


図4 1 Hz 前後の oxy-Hb 量の変動の出現部位と出現者数
四角枠で示した fNIRS の各チャンネル (CH) の下の数字は被験者11名中, 1 Hz 前後の oxy-Hb 量の変動が出現した人数を示す. 11名中 6 以上で出現した CH を背景をグレーで表示した. CH15, CH19, CH20, CH21で出現者数が少ないのは, これらのチャンネルでは fNIRS の導出が不安定で判定不能の場合があり, それを除外したためである. 丸枠は脳波記録電極の位置を示す.

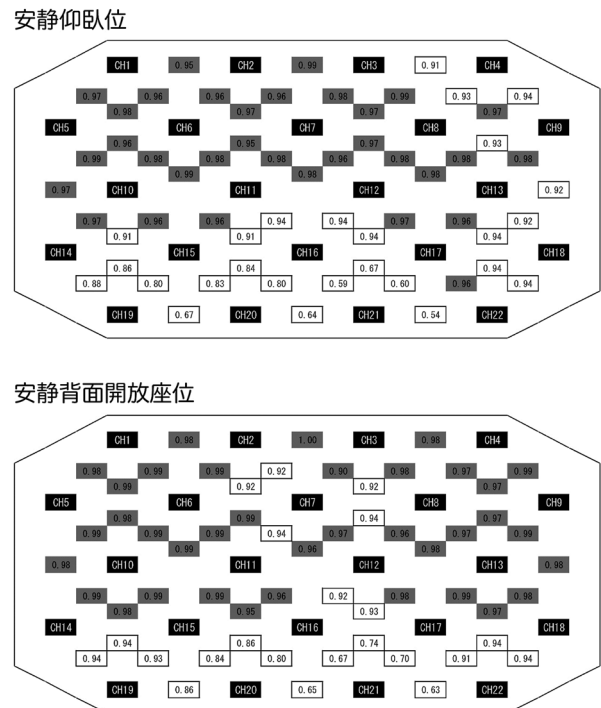


図5 fNIRS でみられた 1 Hz の oxy-Hb 変動のコヒーレンス解析
代表的な 1 例を示す. 1 Hz の oxy-Hb 変動の隣接するチャンネル (CH) とのコヒーレンス値が0.95以上のチャンネル背景をグレーで示した. 1.0Hz 前後の変動は体位と関係なく22チャンネルすべてでみられ, CH12, CH16, CH20, CH21を除きほぼ同期して出現した.

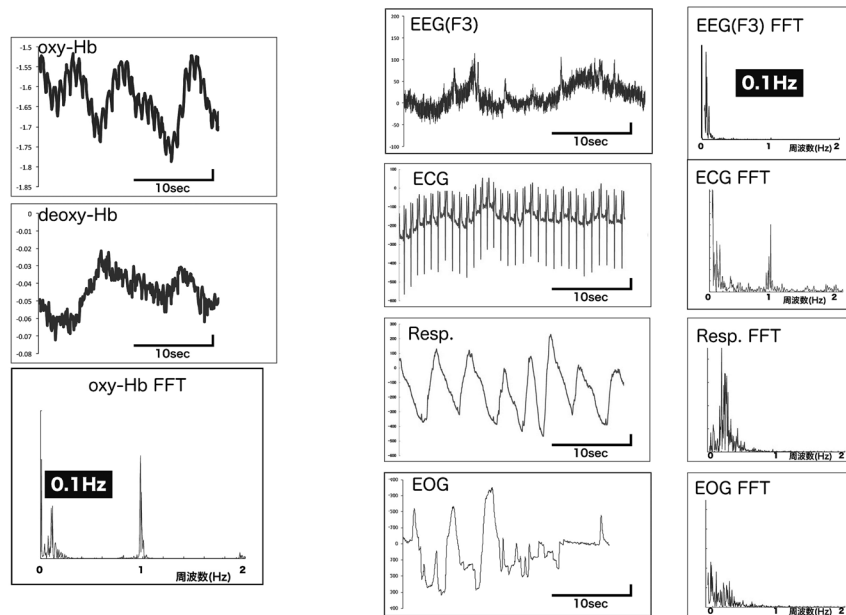


図6 fNIRSでみられる0.1Hz前後のHb増減と各生体信号の関係

仰臥位での30秒間のfNIRSのoxy-Hb, deoxy-Hbおよび脳波(EEG, 電極F3), 心電図(ECG), 眼球運動(EOG), 呼吸運動(Resp.)の原波形と, deoxy-Hbを除くそれぞれのFFT解析の結果を示す。oxy-Hbの原波形にもFFT解析結果にも0.1Hz前後のoxy-Hb量の変動が観察された。呼吸運動では0.3Hz前後のピークがみられたが, 脳波, 心電図, 眼球運動, 呼吸運動の中で0.1Hz前後の電位変動が観察されたのは脳波だけであった。

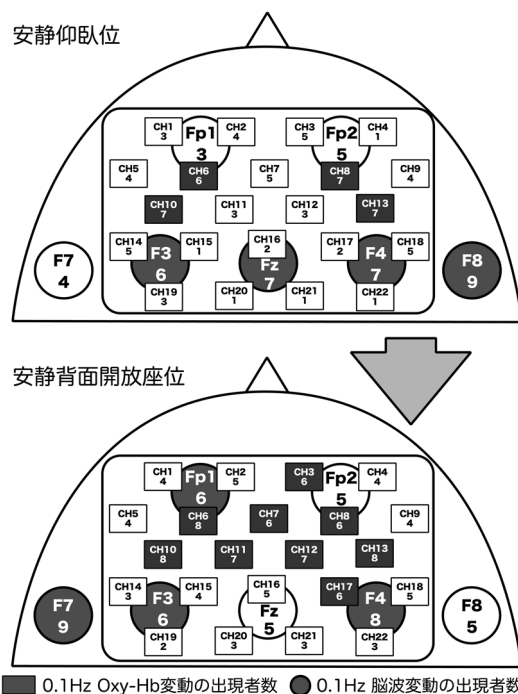


図7 0.1Hz前後のoxy-Hb量の変動および低周波脳波変動の出現部位と出現者数

四角枠で示したfNIRSの各チャンネル(CH)の下に数字は11名中, 0.1Hz前後のoxy-Hb量の変動が出現した人数を示す。11名中6以上で出現したチャンネルをグレーの背景で表示した。また, 丸枠で示した脳波電極の下に数字は11名中, 0.1Hz前後の脳波変動が出現した人数を示す。11名中6以上で出現したチャンネルをグレーの背景で表示した。

ものは少なく, 被験者によっては全く同期しないこともあったが, 座位では仰臥位よりも同期するチャンネルが増加した。とくに, 仰臥位でも座位でも左右大脳半球の相同部位にあたるチャンネル13と10に0.1Hz前後のLFOsが出現した7人についてみると, コヒーレンス値は仰臥位で 0.91 ± 0.05 , 座位で 0.93 ± 0.08 で, LFOsがほぼ同位相で出現していた。脳波電極で左右大脳半球の相同部位にあたるF3およびF4みられた0.1Hz前後のLFOsには位相差があったが, コヒーレンス値は仰臥位で 0.45 ± 0.05 , 座位で 0.79 ± 0.15 であり, 仰臥位と比べ座位で有意にF3とF4のLFOsの同期性が高まった($P < 0.05$)。

脳波で0.1Hz前後のLFOsが出現している時にfNIRSでも0.1Hz前後のLFOsが出現しているか確認するため, 仰臥位, 座位での各5分間の記録を1分間ずつ5つのエポックに分け, 脳波で0.1Hz前後のLFOsが出現している時と出現していない時でLFOsが出現した隣接fNIRSチャンネル数を比較した(表2)。仰臥位ではFp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fzのすべてで脳波にLFOsが出現している時にLFOsが出現した隣接fNIRSチャンネル数が多かったが, 有意差があったのはFp2だけだった(表2)。座位ではFp1, F3, F7についてはLFOsが出ていない時にLFOsが出現した隣接fNIRSチャンネル数が多い傾向があったが, 有意差はなく, Fp2とF4では脳波でLFOsが出現している時のほうがLFOsが出現した隣接fNIRSチャンネル

表2 脳波でLFOsが出現している時と出現していない時の隣接NIRSチャンネルにおけるLFOsの出現

		脳波		p 値 (Welch の t 検定)
		LFOs (+)	LFOs (-)	
仰臥位	Fp1	2.48 ± 0.71	2.11 ± 0.66	0.114
	Fp2	2.40 ± 0.49	1.83 ± 0.84	0.036*
	F3	2.56 ± 1.08	2.00 ± 1.37	0.149
	F4	2.93 ± 0.85	2.67 ± 1.30	0.294
	F7	0.74 ± 0.27	0.79 ± 0.33	0.352
	F8	0.65 ± 0.30	0.48 ± 0.45	0.160
	Fz	2.10 ± 0.56	2.02 ± 0.91	0.401
座位	Fp1	2.59 ± 0.44	2.93 ± 1.57	0.251
	Fp2	2.69 ± 0.47	1.93 ± 1.13	0.030*
	F3	2.73 ± 1.08	2.74 ± 1.32	0.491
	F4	3.11 ± 0.59	2.38 ± 1.23	0.049*
	F7	0.82 ± 0.20	0.64 ± 0.46	0.118
	F8	0.74 ± 0.25	0.61 ± 0.49	0.226
	Fz	2.17 ± 0.94	1.87 ± 0.89	0.225

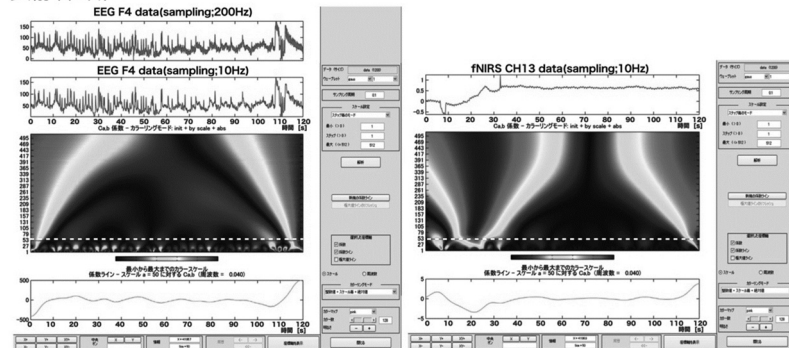
各脳波電極に隣接するNIRSチャンネルのうちLFOsが出現したチャンネル数を示す。表の数値は脳波でLFOsが出現しているエポック（1分間）と出現していないエポックの平均値±標準偏差を示す。

ル数が有意に多かった（表2）。

次に、fNIRSと脳波でみられる0.1Hz前後のLFOsについて連続ウェーブレット解析を行い、両者の時間的関係を調べた。連続ウェーブレット解析の結果、4名で仰臥位、座位のどちらもfNIRSのチャンネル13と脳波のF4で0.1HzのLFOsが観察された（図8）。この4名についてfNIRSのチャンネル13と脳波のF4とのコヒーレンス解析を行った結果、仰臥位ではコヒーレンス値は平均 0.42 ± 0.06 で、fNIRSと脳波の0.1Hz前後のLFOsにはおよそ7.1±1.1秒の位相差が見られた（図9）。仰臥位と比べて座位ではfNIRSと脳波のLFOsが明瞭になり、振幅が増大した（図8，9）。座位でのfNIRSのチャンネル13と脳波のF4とのコヒーレンス値は平均 0.67 ± 0.06 で、fNIRSと脳波でみられる0.1Hz前後のLFOsにはおよそ5.8±2.9秒の位相差が見られた（図9）。

なお、心電図をRR間隔を数値化してFFT解析するとすると、0.05～0.15HzのLF成分と0.15～0.45HzのHF成分がみられた。特に、0.05～0.15HzのLF成分はfNIRSのLFOsと同じ周波数を示し、fNIRSでみられるLFOsとのコヒーレンスを見ると、仰臥位のコヒーレンス値は平均 0.49 ± 0.12 ，座位のコヒーレンス値は平均 0.54 ± 0.10 であった。

安静仰臥位



安静背面開座位

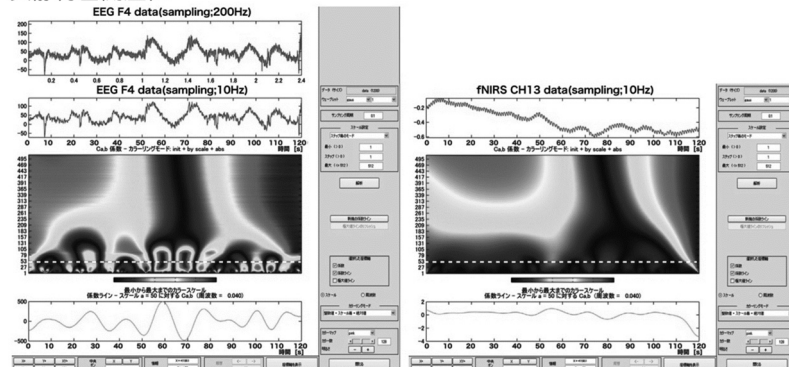


図8 0.1Hz前後のoxy-Hb（チャンネル13）の増減と0.1Hz前後の脳波（F4）の電位変動の連続ウェーブレット解析

仰臥位と座位における連続ウェーブレット解析の1例を示す。左図上段はサンプリング周波数200Hzの脳波波形，その下はfNIRSのサンプリング周波数に合わせるために10Hzにダウンサンプリングした脳波波形，一番下はその連続ウェーブレット解析結果である。右図はサンプリング周波数10HzのfNIRSのoxy-Hb波形，一番下はそのウェーブレット解析結果である。それぞれの点線部が0.1Hzの箇所である。仰臥位，座位のどちらも13チャンネルのoxy-Hbの変動とF4の脳波で0.1Hzの電位変動が観察された。仰臥位と比べて座位では脳波のLFOsの振幅が増大した。

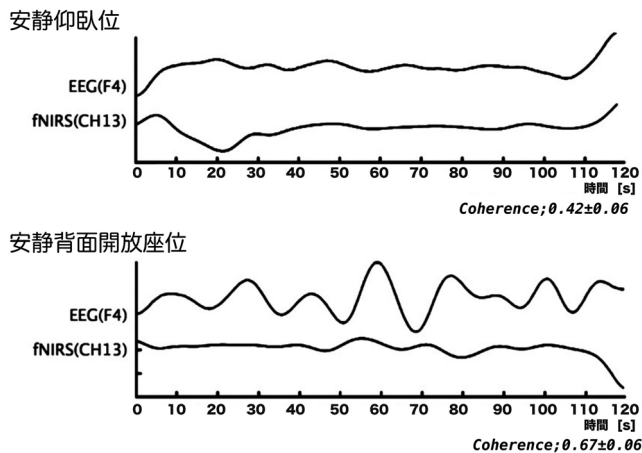


図9 fNIRS (チャンネル13) と脳波 (F4) の0.1Hz 低周波変動のコヒーレンス解析

fNIRS (チャンネル13) と脳波 (F4) の0.1Hz 低周波変動の1例を示す。それぞれの最大値と最小値の間でスケールした波形を提示したため、各波形の振幅は相対値であり、縦軸にはスケールがない。この例では、仰臥位でのfNIRS (チャンネル13) と脳波 (F4) のコヒーレンス値が平均 0.42 ± 0.06 、座位でのコヒーレンス値が平均 0.67 ± 0.06 であった。

考 察

この研究では、安静仰臥位と安静背面開放座位で前頭部からfNIRSと脳波を記録し、ヘモグロビン量の低周波変動の周波数、出現部位と分布、および位相を解析した。その結果、fNIRSでは、1.0Hz前後と0.1Hz前後の2種類のヘモグロビン量の変動が観察された。これらの低周波変動はoxy-Hbにより明瞭にみられた。

1. 1 Hz 前後の oxy-Hb 変動の発生源

FFTでは1.0Hz前後のoxy-Hbの変動と同じ周波数のパワースペクトルのピークが心電図でのみ観察され、脳波では1.0Hz前後のピークはみられなかった。fNIRSでみられた1.0Hz前後のoxy-Hbの変動は、すべての被験者でほとんどのチャンネルに持続的に出現し、コヒーレンス解析ではチャンネル間の位相がほぼ同期していた。この結果から、oxy-Hbの低周波変動のうち、1.0Hz前後の成分は心拍動にともなう脳組織への流入血液量の変動を反映したものと考えられる。

2. 0.1Hz 前後の oxy-Hb 変動の発生源

PfurtschellerらはLFOsと同定するにはoxy-Hbとdeoxy-Hbが逆位相になっていることが重要だと指摘しているが¹²⁾、本研究でも座位ではoxy-Hbとdeoxy-Hbがほぼ逆位相を示した(図2)。したがって、0.1Hz前後のoxy-Hbの変動はアーチファクトではなく、これまでfNIRS、fMRI、脳波で報告されているLFOsに相当すると考えられる。

もし、0.1Hz前後のLFOsが全身的な血流の変動を反映しているなら、1.0Hz前後の変動と同様にほとんどのチャンネルに同期して出現するはずである。しかし0.1Hz前後のoxy-Hbの変動は出現チャンネル数が比較的少なく、被験者によって出現部位が異なり、同じ被験者でも体位変換や時間経過によって出現部位が変動した。また、コヒーレンス解析では1.0Hz前後の変動と異なり、隣接チャンネル間の同期性が低かった。

FFT解析では、0.1Hz前後のLFOsと周波数が一致するパワースペクトルのピークは脳波でのみ観察され、脳波でLFOsが出現している時には、隣接するfNIRSのチャンネルでもLFOsの出現頻度が高かった(表2)。脳波電極すべてについてLFOsが出ている時のほうが隣接fNIRSチャンネルにLFOsが出現する頻度が高くなかった理由は、脳波で電気活動が記録される大脳皮質領域とfNIRSでoxy-Hbが測定される大脳皮質領域が必ずしもオーバーラップしないためと考えられる。また、恣意的に1分間ずつのエポックに区切って解析したためLFOsの出現、消失と解析したエポックがずれることや、fNIRSのチャンネル13と脳波のF4とのコヒーレンス解析の結果が示すようにfNIRSのLFOsと脳波のLFOsの位相が5.8~7.1秒ずれることも関係していると考えられる。

仰臥位でも座位でも左右大脳半球の相同部位にあたるチャンネル13と10にLFOsが出現した7人ではLFOsがほぼ同位相で出現した。Mesquitaらは全頭型fNIRSで安静時のLFOsを解析し、0.1Hz前後の血圧変動を差し引かない状態では広い範囲で0.1Hz未満のoxy-Hb量の変動がみられたが、同時に記録したMayer波を差し引くと、左右大脳半球の相同脳部位間で位相が同期したLFOsがみられたと報告している¹⁾。本研究でも、隣接fNIRSチャンネル間ではLFOsの位相がずれるにも関わらず、左右相同部位ではほぼ位相が一致していた。

fNIRS (チャンネル13) と脳波 (F4) で比較的安定して0.1Hz前後のLFOsがみられた被験者でコヒーレンス解析を行った結果、fNIRSと脳波のLFOsに仰臥位では 7.1 ± 1.1 秒、座位では 5.8 ± 2.9 秒の位相差が見られた。我々の研究では、神経心理学的課題遂行時には前頭部でoxy-Hbが増加するが、その増加は課題開始から5~6秒遅れて始まる¹⁶⁾。本研究では脳波とoxy-Hbのどちらの変化が先行しているかは確認できなかったが、コヒーレンス解析で得られた時間差は以前の研究と合致している¹⁶⁾。

なお、心電図のRR間隔を数値化してFFT解析すると0.05~0.15HzのLF成分が見られたが、fNIRSのLFOsとのコヒーレンス値は低く、脳波のLFOsとのコヒーレンス値と差がなかった。また、fNIRSのLFOsはヒトにより、

チャンネルによって出現部位が異なり，同じチャンネルでも，その時々で出現したり，消失したことから，全身的な血圧の変動（マイヤー波）を反映したとは考えにくい。

以上，被験者によって出現部位が異なり，同じチャンネルでも出現したり消失したりすること，脳波で LFOs が出現している時に隣接する fNIRS チャンネルでの LFOs の出現頻度が高いこと，隣接チャンネル間では位相がずれるが左右の相同チャンネル間では位相が一致することから，fNIRS でみられる oxy-Hb の LFOs は神経ネットワークの活動を反映したものである可能性が高い。

ただし，単純に LFOs が神経活動の変動によると結論するには疑問も残る．本研究では仰臥位から座位へ体位変換すると，fNIRS の LFOs の振幅が増大した．一般に，fNIRS でみられる oxy-Hb の LFOs は座位あるいは立位で振幅が増大することから，全身的な血流の変化，特に Mayer 波と呼ばれる血圧調節機構と関連したものであるとする研究が多いが^{2,3,14}，この研究では脳波の LFOs の振幅も増大した．さらに，fNIRS では左右相同部位の LFOs はほぼ同位相で出現したが，脳波では F3 と F4 の LFOs に位相差があった．座位で脳波の LFOs の振幅が増大した原因は重力効果で頭皮，皮下組織の血流が減少し，記録電極に電流が伝わりやすくなったとも考えられるが，どうして脳波で左右相同部位間の位相差があったのか不明である。

Pfurtscheller らは安静状態で 5 分間 prefrontal cortex（ブロードマンの10野付近）の oxy-Hb を fNIRS で計測すると同時に中心部（C3，Cz，C4）から脳波を記録してコヒーレンス解析を行い，9 人中 8 人で prefrontal cortex の 0.07～0.13Hz の oxy-Hb の変動と脳波の α 波（9～14Hz）， β 波（15～25Hz）のパワーとの間で一過性に時間的相関が認められたが，同時に記録した血圧変動との時間的關係は様々だったと報告している¹²．彼らは，安静状態では prefrontal cortex の oxy-Hb の低周波変動が sensorimotor areas の α パワー， β パワーの変化と連動する一方で，oxy-Hb の低周波変動が運動野の興奮性を調節しているのではないかと考え，neurovascular coupling の概念を提唱している¹²．すなわち，oxy-Hb の低周波変動が神経ネットワークの活動を調節する一方で，神経ネットワークの活動が oxy-Hb の変動を起すという考えである．これに従えば，仰臥位から座位への体位変換で oxy-Hb 振幅の増大に伴って脳波の LFOs の振幅が増大したが，oxy-Hb と脳波の振幅増大が左右大脳半球で常に同時には起らないために F3 と F4 の LFOs に一過性の位相差が起ったとも考えられる．今後，血圧の変動か神経活動の変動かという二者択一的視点ではなく，neurovascular coupling という視点からも fNIRS や fMRI でみられる低周波変動の意味を評価す

る必要がある。

いずれにしても，本研究の結果は fNIRS でみられる LFOs が Mayer 波に代表される血圧の変動を反映したのではなく，脳波でみられる LFOs と密接に関連したものであることを示唆している。

3. 本研究の臨床的意義

fMRI を使った研究で，交通事故等による脳損傷で植物状態にある患者に「テニスをしている光景を思い浮かべてください」，「自分の家の中を歩いている様子を思い浮かべてください」と指示すると，14～18%の患者で正常人に同じ指示をした時と同じように補足運動や頭頂葉後部の BOLD 信号が増強することが報告されている¹⁷．これは植物状態の患者の一部に周囲の指示を認識し応答できる患者がいることを示しているが，植物状態の患者では fMRI が記録できない場合も多い．もし fNIRS の LFOs が大脳皮質の神経活動を反映したものなら，患者が治療者や看護者，さらには家族の呼びかけを認知しているかどうかをベッドサイドで判断することにも応用できる可能性がある。

また，0.1Hz 前後の LFOs は注意や認知機能を反映することが示唆されていることから，fMRI や脳波よりも簡便な fNIRS を活用して，それらを評価できる可能性がある。

謝 辞

本稿を終えるに当たり，快く光トポグラフィー装置 ETG4000 の使用許可をいただきました自動車事故対策機構岡山療養センターの八木良子看護師長に深く感謝致します。

文 献

- 1) Mesquita RC, Franceschini MA, Boas DA : Resting state functional connectivity of the whole head with near-infrared spectroscopy. *Biomed Opt Express* (2010) 1, 324-336.
- 2) Obrig H, Neufang M, Wenzel R, Kohl M, Steinbrink J, Einhaupl K, Villringer A : Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults. *Neuroimage* (2000) 12, 623-639.
- 3) Tachtsidis I, Elwell CE, Leung TS, Lee CW, Smith M, Delpy DT : Investigation of cerebral haemodynamics by near-infrared spectroscopy in young healthy volunteers reveals posture-dependent spontaneous oscillations. *Physiol Meas* (2004) 25, 437-445.
- 4) Monto S, Palva S, Voipio J, Palva JM : Very slow EEG fluctuations predict the dynamics of stimulus detection and oscillation amplitudes in humans. *J Neurosci* (2008) 28, 8268-8272.
- 5) Deco G, Jirsa VK, McIntosh AR : Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat Rev Neurosci* (2011) 12, 43-56.
- 6) Fox MD, Raichle ME : Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev*

- Neurosci (2007) 8, 700–711.
- 7) He BJ, Snyder AZ, Zempel JM, Smyth MD, Raichle ME : Electrophysiological correlates of the brain's intrinsic large-scale functional architecture. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2008) 105, 16039–16044.
 - 8) Pfurtscheller G, Bauernfeind G, Neuper C, Lopes da Silva FH : Does conscious intention to perform a motor act depend on slow prefrontal (de)oxyhemoglobin oscillations in the resting brain? *Neurosci Lett* (2012) 508, 89–94.
 - 9) Rowley AB, Payne SJ, Tachtsidis I, Ebden MJ, Whiteley JP, Gavaghan DJ, Tarassenko L, Smith M, Elwell CE, Delpy DT : Synchronization between arterial blood pressure and cerebral oxyhaemoglobin concentration investigated by wavelet cross-correlation. *Physiol Meas* (2007) 28, 161–173.
 - 10) Scheeringa R, Fries P, Petersson KM, Oostenveld R, Grothe I, Norris DG, Hagoort P, Bastiaansen MCM : Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron* (2011) 69, 572–583.
 - 11) Tong Y, Frederick BD : Time lag dependent multimodal processing of concurrent fMRI and near-infrared spectroscopy (NIRS) data suggests a global circulatory origin for low-frequency oscillation signals in human brain. *Neuroimage* (2010) 53, 553–564.
 - 12) Pfurtscheller G, Daly I, Bauernfeind G, Muller-Putz GR : Coupling between intrinsic prefrontal HbO₂ and central EEG beta power oscillations in the resting brain. *PLoS One* (2012) 7, e43640.
 - 13) Lewis DA, Fish KN, Arion D, Gonzalez-Burgos G : Perisomatic inhibition and cortical circuit dysfunction in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol* (2011) 21, 866–872.
 - 14) cohere (signal processing toolbox) : <ftp://121.52.152.27/MATLAB/jhelp/toolbox/signal/cohere.html> (2013年12月閲覧)
 - 15) Wavelet toolbox- MathWorks : www.mathworks.com/tagteam/58032_TT031_Wavelet_Tlbx_Manual.pdf (2013年12月閲覧)
 - 16) Kubo M, Shoshi C, Kitawaki T, Takemoto R, Kinugasa K, Yoshida H, Honda C, Okamoto M : Increase in prefrontal cortex blood flow during the computer version trail making test. *Neuropsychobiology* (2008) 58, 200–210.
 - 17) Fernandez-Espejo D, Owen AM : Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci* (2013) 14, 801–809.