

脳疾患に対するNIRSの臨床応用： 過去、現在、未来

日本光脳機能イメージング学会
会長講演
2014年7月26日

日本大学
工学部 次世代工学技術研究センター
医学部 脳神経外科
酒谷 薫

NIRS装置開発の歴史

1977年 Jöbsis 基本原理

1990年 NIRS装置 実用化 (浜松ホトニクス)

1995年 光トポグラフィ (日立)

1999年 光CT (NEDO)

2002年 TRS (浜松ホトニクス)

2007年 ポケット型 NIRS (浜松ホトニクス)

NIRSの基本原則

可視光

近赤外光

NIRSの基本原則

変形 Beer-Lambert 則

$$\Delta OD(\lambda) = \epsilon(\lambda) \cdot \Delta c \cdot d$$

- ϵ = モル吸光係数
- c = 吸光物質の濃度 (mmol/L)
- d = 光路長 (cm)

ヘモグロビン吸光スペクトル

測定パラメータ

- Δ 酸化Hb
- Δ 脱酸化Hb
- Δ 総Hb (=血液量)

光の吸収と散乱

A <非散乱体>

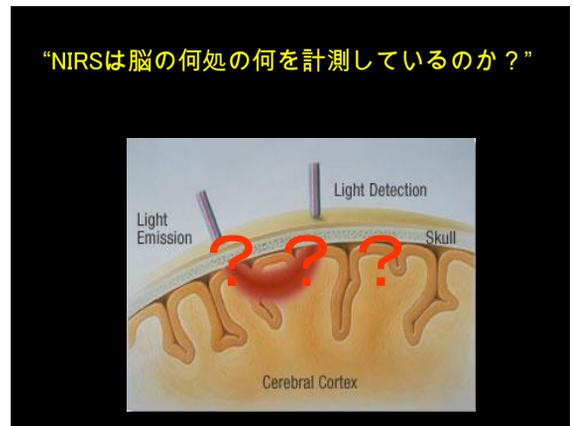
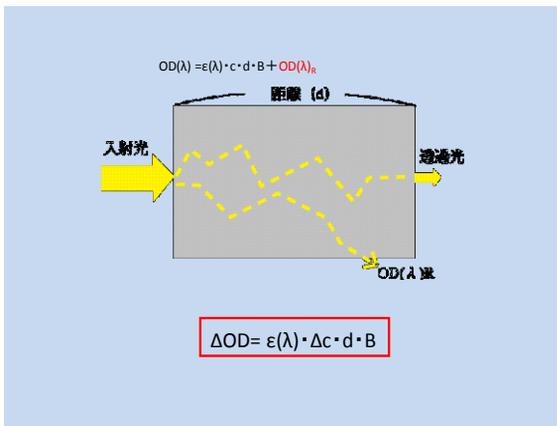
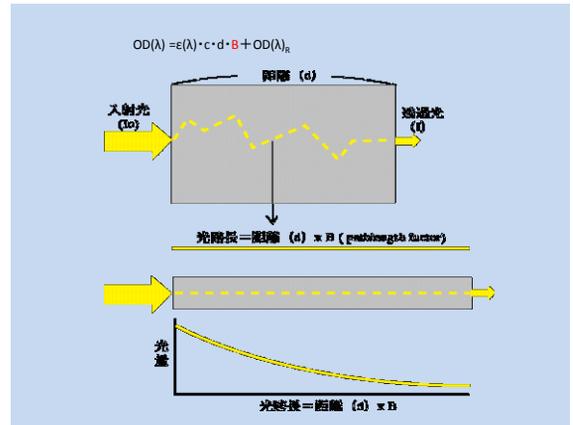
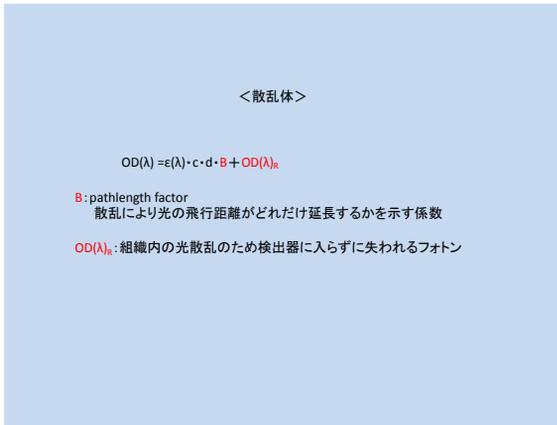
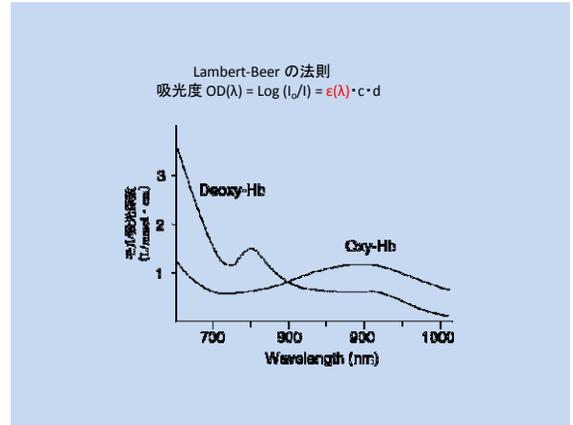
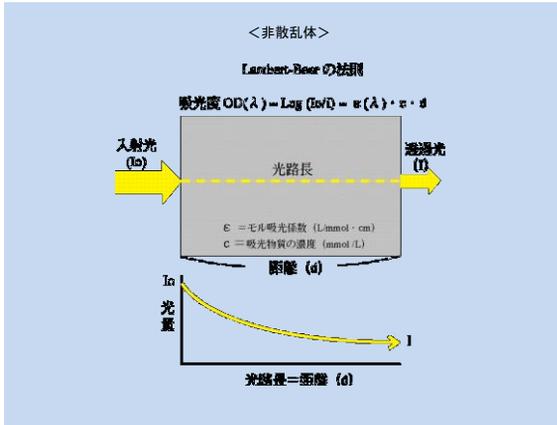
B <散乱体>

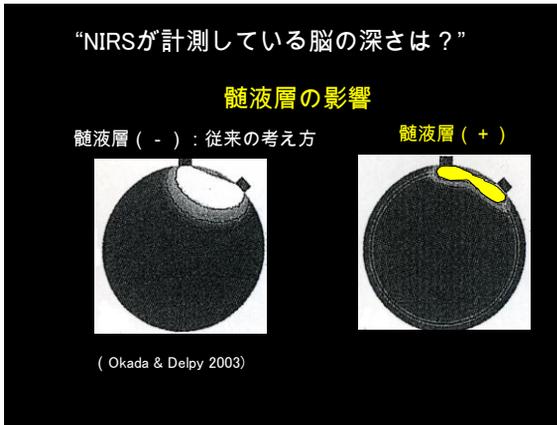
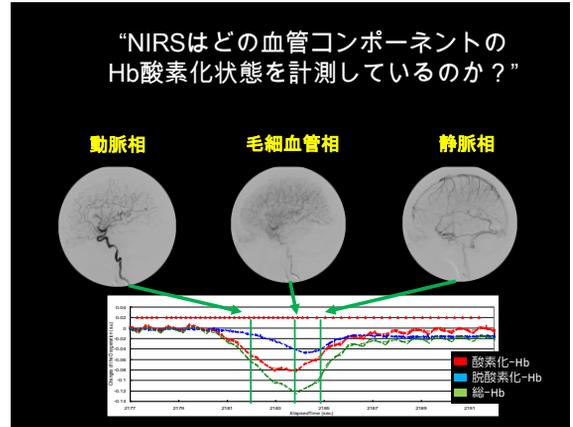
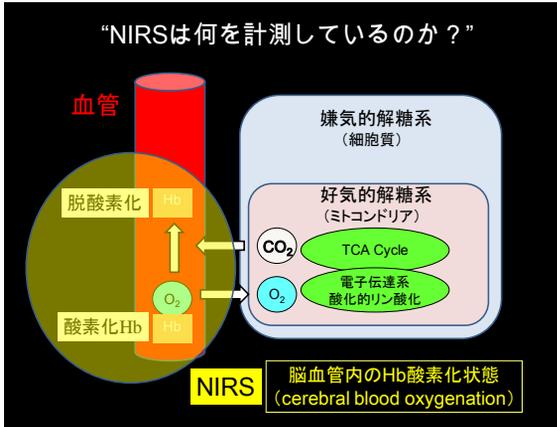
<非散乱体>

Lambert-Beer の法則

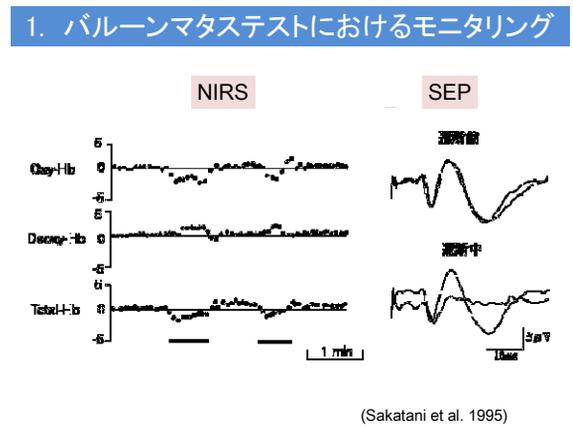
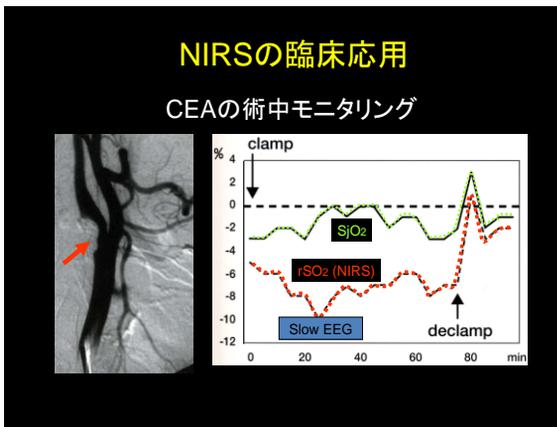
$$\text{吸光度 } OD(\lambda) = \text{Log}(I_0/I) = \epsilon(\lambda) \cdot c \cdot d$$

- I_0 = 入射光量
- I = 透過光量
- OD = 吸光度
- λ = 光の波長
- ϵ = モル吸光係数 (L/mmol·cm)
- c = 吸光物質の濃度 (mmol/L)
- d = 光が飛行する距離、光路長 (cm)

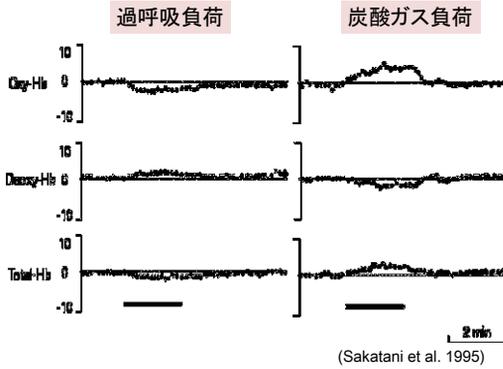




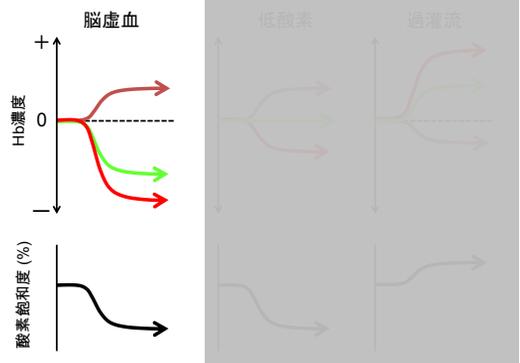
NIRSの臨床応用(1)
脳虚血の検出



2. 脳血管炭酸ガス反応性



脳循環変化とNIRSパラメータ変化の関係 (1)

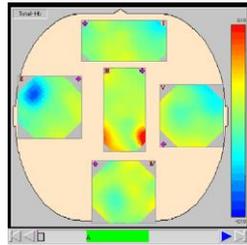


NIRSによる脳機能イメージング

マルチチャンネルNIRS
(光トポグラフィー)

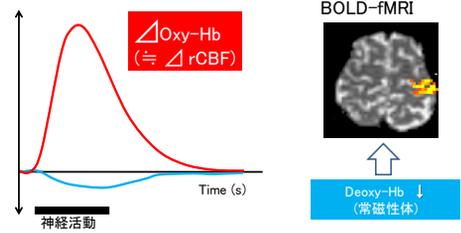


(OMM2001、島津製作所)

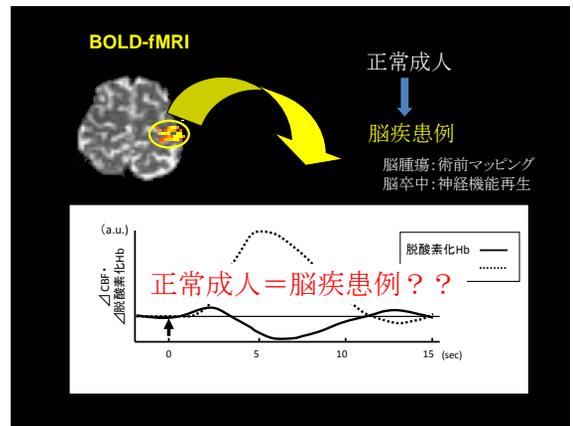
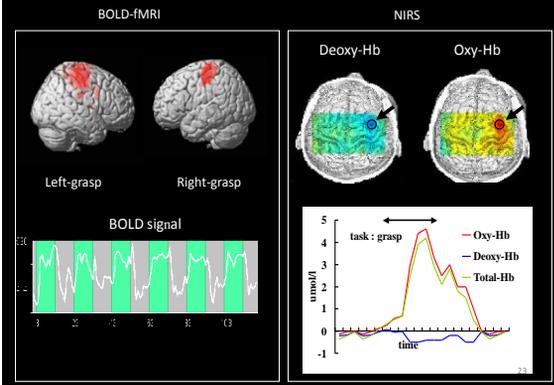


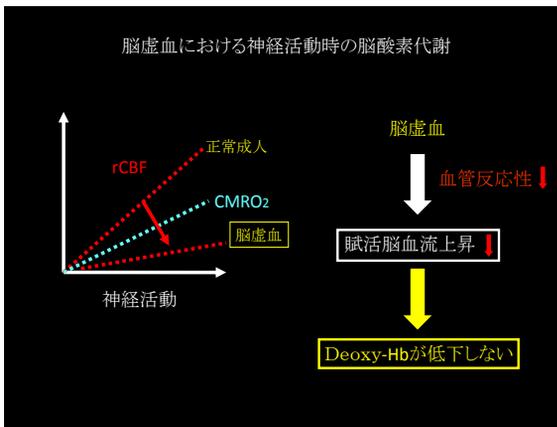
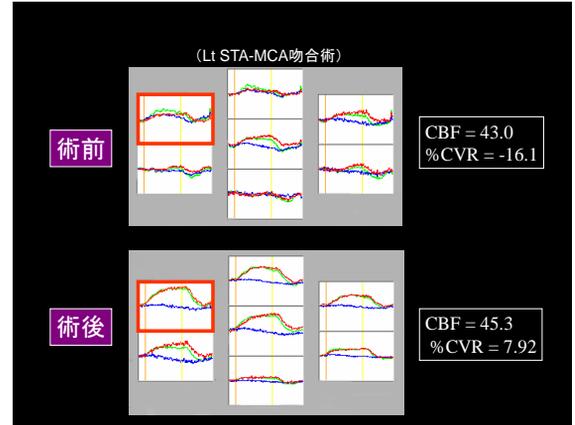
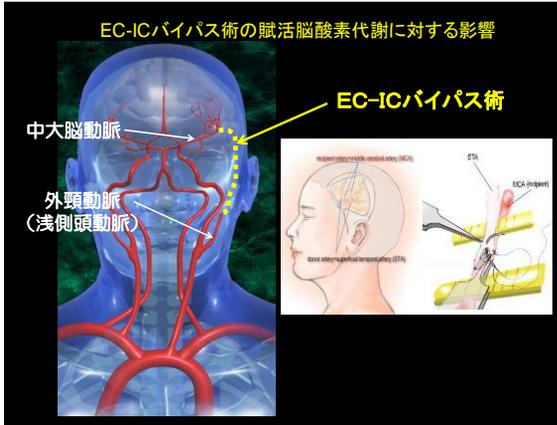
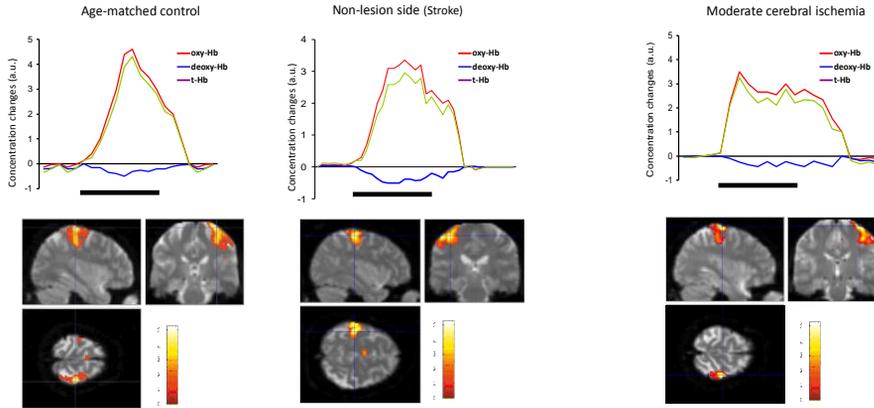
21

神経活動時の脳血流酸素代謝変化

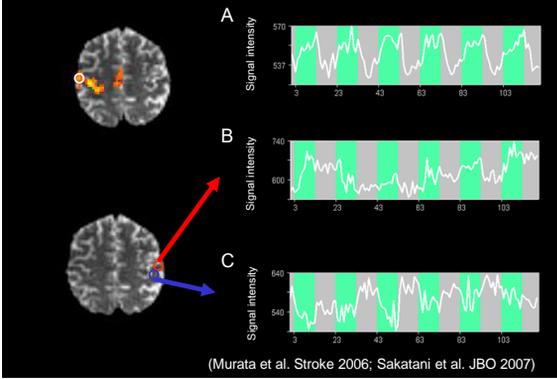


運動機能のイメージング: BOLD-fMRIとNIRSの比較

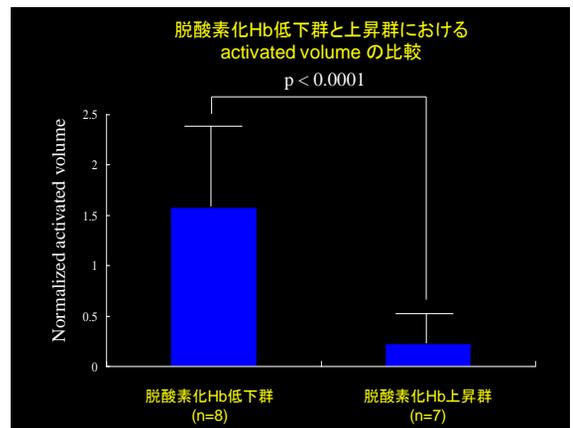
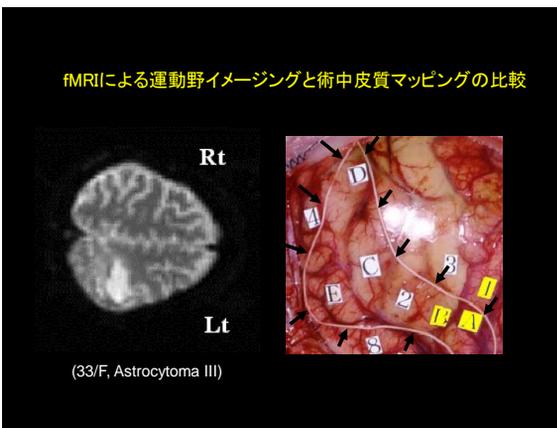
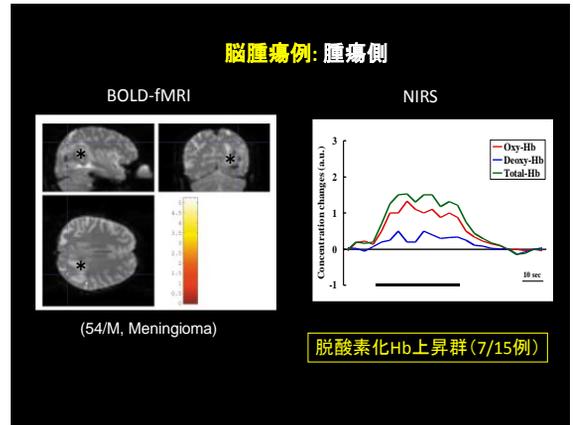
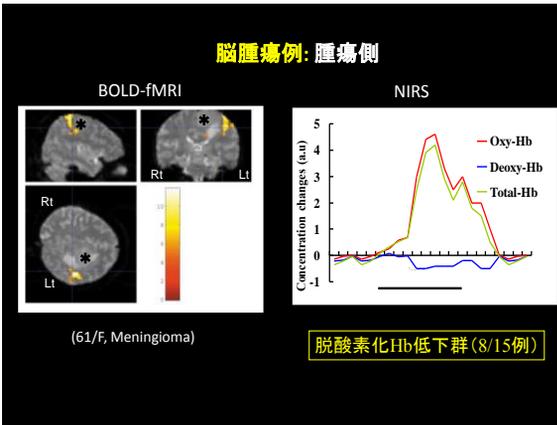
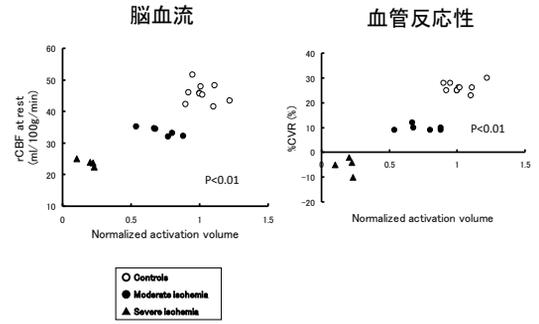


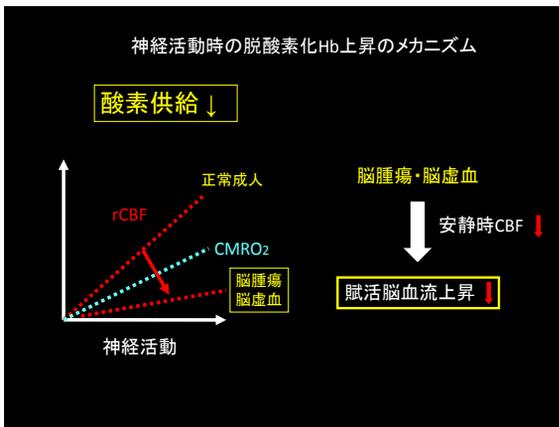
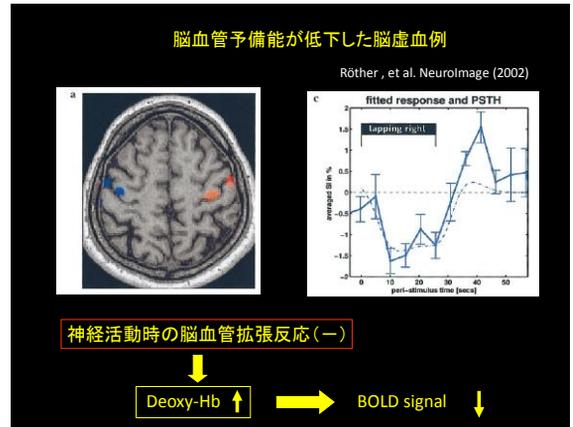
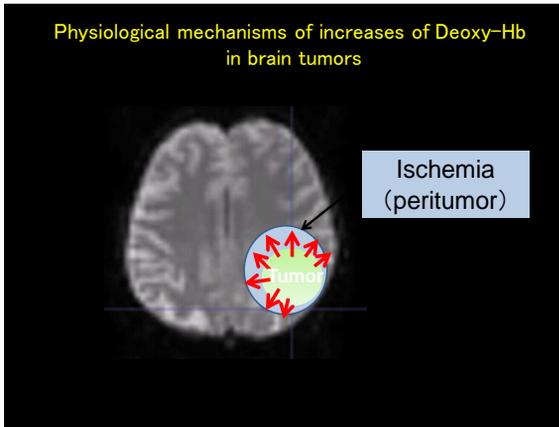
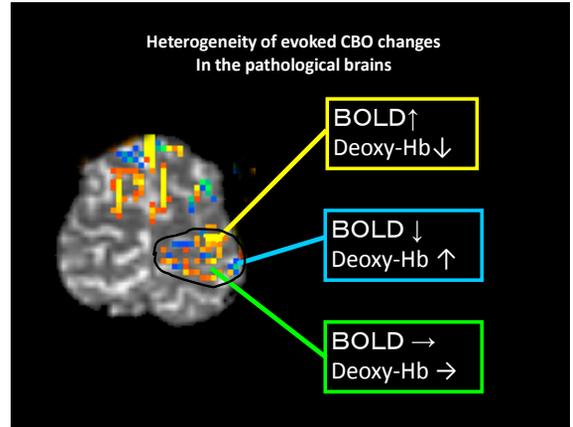
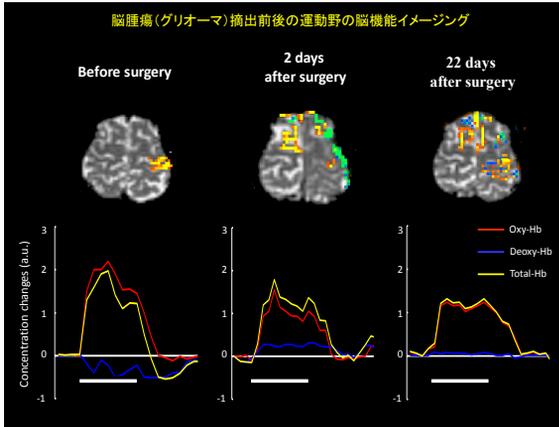


高度脳虚血例における運動野のBOLD信号の変化



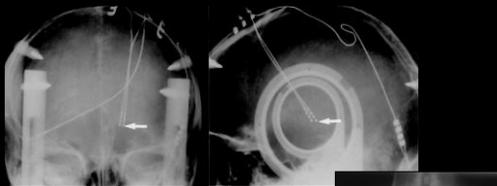
BOLD-fMRIによる神経活動領域のサイズと脳虚血程度の関係





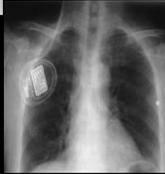
異常脳活動時のNIRSパラメータ変化:
振戦、てんかん

不随意運動に対する脳深部刺激療法 (DBS)

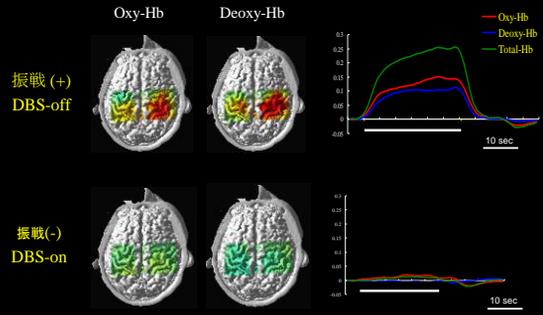


■ 脳内植込み電極

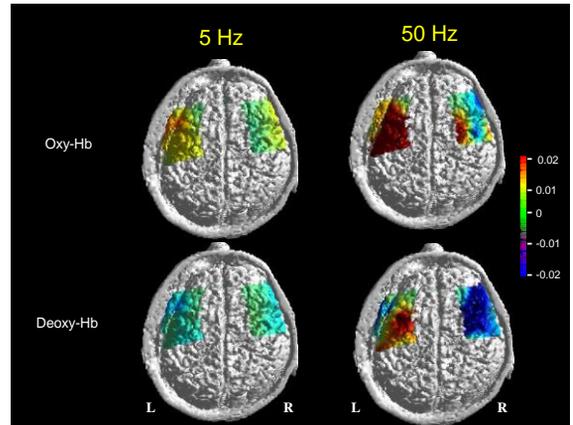
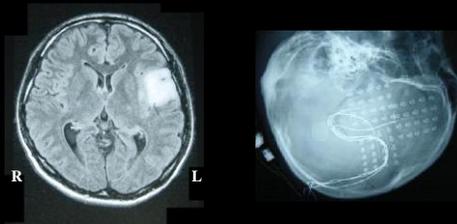
■ 体内埋設刺激デバイス



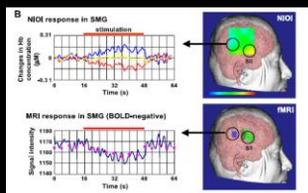
振戦患者に対するDBSの効果



硬膜下グリッド電極による脳皮質マッピング時のCBO変化



Seiyama A, et al. NeuroImage (2004)

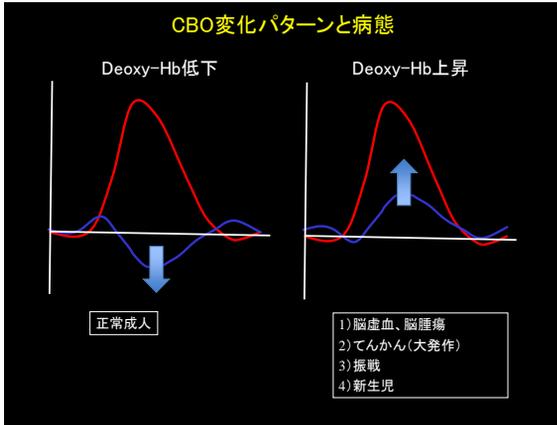


Supramarginal gyrusにおけるdeactivation



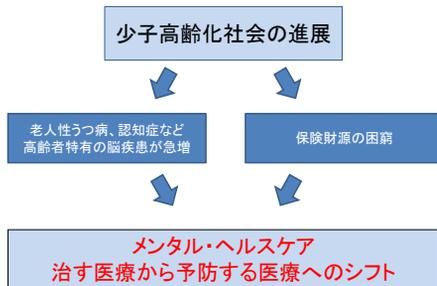
神経活動時の脱酸素化Hb上昇のメカニズム (2)



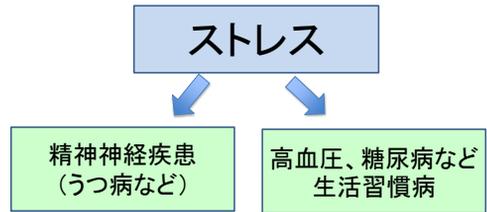


NIRSの予防医学への応用

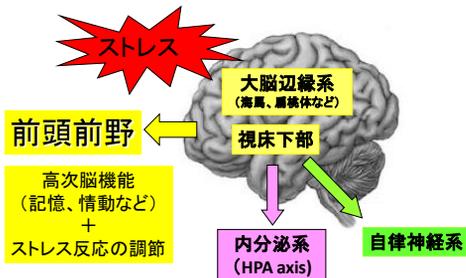
背景



病気を予防するには？



前頭前野のストレス・認知機能における役割



NIRSによるストレスの“見える化”

光トポグラフィー(NIRS)による脳ストレスの客観的評価法

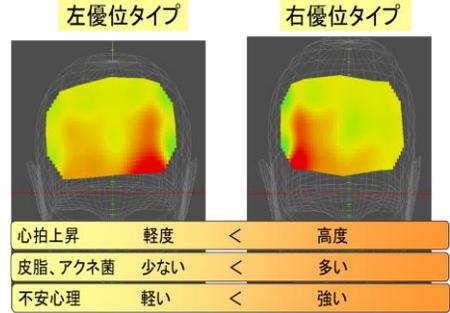


(資生堂との共同研究)

身体ストレス反応
 ・自律神経系(心拍変化)
 ・内分泌系(皮脂、アクネ菌)

55

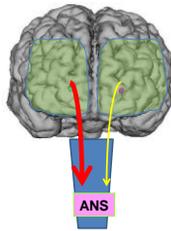
前頭前野の活動とストレス反応の関係



56

大脳半球による自律神経系の制御

- 1) アミタールテストで、左側の内頸動脈にバルビタールを注入すると心拍、血圧が上昇するが、右側に注入すると低下する(Zamrini et al. 1990)。
- 2) 脳波、機能的MRIを用いた研究では、右の前頭葉が活動すると心拍、血圧が上昇する。

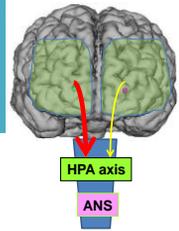


右側・前頭葉 → 交感神経優位
 左側・前頭葉 → 副交感神経優位



大脳半球によるホルモン系の制御

- 1) 機能的MRIの研究では、ストレス負荷に対する右側の前頭葉活動と唾液中コルチゾール量は相関関係がある(Wang et al. 2005)。
- 2) ラットの右前頭葉を破壊すると、ストレス負荷時のコルチゾール分泌量が減少する(Sullivan et al. 1999)

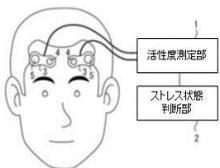


右側・前頭葉 → HPA axis活性化(+)
 左側・前頭葉 → HPA axis活性化(-)



ストレス状態測定装置

出願番号:特願2010-004458 公開番号(特開2011-142967)

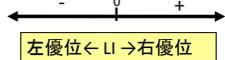


ストレス状態測定装置の概要

- ・スクリーニングに使用
- ・大人数を対象
- ・小型
- ・低価格
- ・ブロープ装着が容易

データ解析

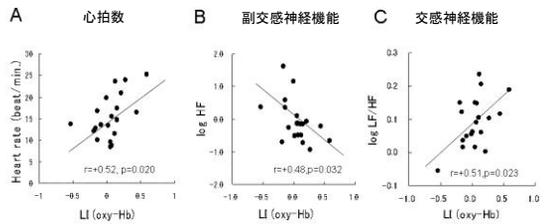
$$\text{偏倚指数} \text{ LI} = \frac{(\text{右}-\text{左}) \Delta\text{oxy-Hb}}{(\text{右}+\text{左}) \Delta\text{oxy-Hb}}$$



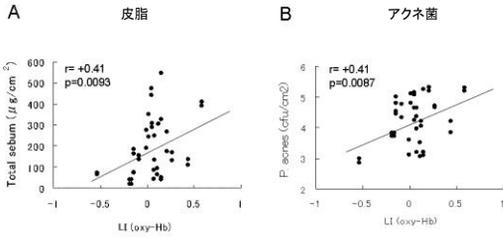
59

暗算課題中のNIRSパラメータと心拍数の変化

心拍変動の周波数解析



前頭葉活動の左右差と皮膚状態の関係



安静時のNIRS信号の解析

NIRSによる安静時のデータから解析

■安静時のNIRSデータ解析

○提案: *Laterality Index at Rest (LIR)*

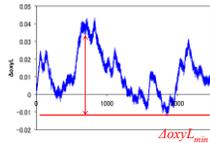
-安静時の前頭前野における脳活動の左右差を解析

$$LIR = \frac{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\text{Doxy}R_t - \text{Doxy}R_{\min}) - (\text{Doxy}L_t - \text{Doxy}L_{\min}))}{\sum_{t \in \text{analysis interval}} ((\text{Doxy}R_t - \text{Doxy}R_{\min}) + (\text{Doxy}L_t - \text{Doxy}L_{\min}))}$$

(最小値の定義)

$$\text{Doxy}R_{\min} = \min_{t \in \text{analysis interval}} \text{Doxy}R_t$$

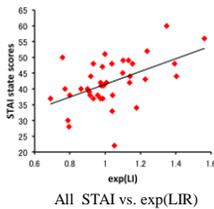
$$\text{Doxy}L_{\min} = \min_{t \in \text{analysis interval}} \text{Doxy}L_t$$



-LIRとSTAIの相関を解析

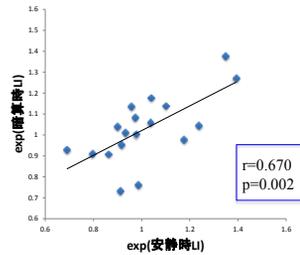
結果2: 安静時LIとSTAIとの関係

-LIRとSTAI間で正の相関が見られた (r=0.513, p=0.0008)



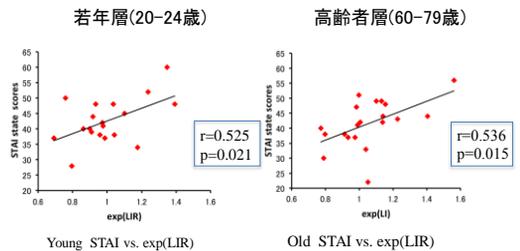
-より高い不安度に対し、右PFCがより活発であったことを意味している

結果1: 安静時LIと暗算時LIの関係



▶安静時に右PFC優位の被験者は、ストレス時(暗算時)においても右PFC優位であった

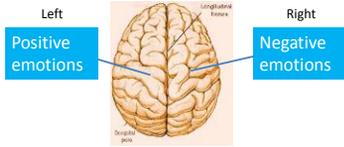
結果3: 年齢の影響



-LIRとSTAIの相関に年齢の影響はないことを示唆

The Lateralization of Emotion: The valence hypothesis

▶PFC活動の左右非対称性は感情に関係していることが報告されている



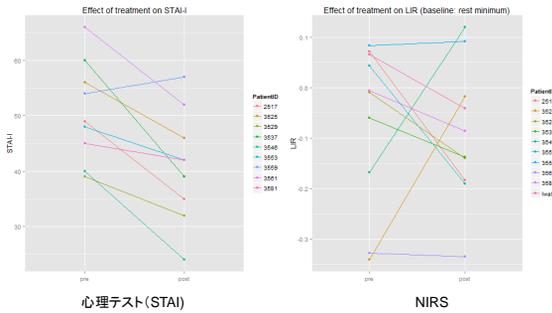
EEG研究

安静状態のPFC活動の非対称性は感情に関係している。
 -大鬱病性障害の患者は、健康対照者と比較して安静状態において左前頭部の活動が減少することを示した。[Kemp et al. 2010].

鍼灸によるうつ病の治療効果



鍼灸の治療効果



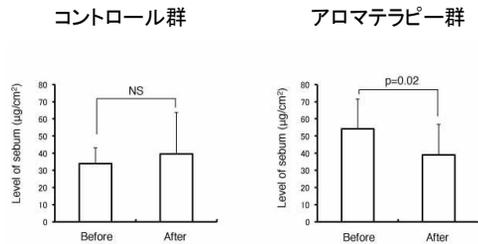
アロマセラピーによるリラクゼーション効果

- ・ミント、ラベンダー、ジャスミンの香りを嗅ぐと不安やうつ症状を緩和する作用がある (Rovesti & Colombo 1973)
- ・香水による嗅覚刺激はストレスによる免疫能力の低下を改善する (Shibata et al. 1991)
- ・ラベンダーやローズマリーの香りを嗅ぐと唾液中のコーチゾール濃度が低下する (Atsumi et al. 2007)

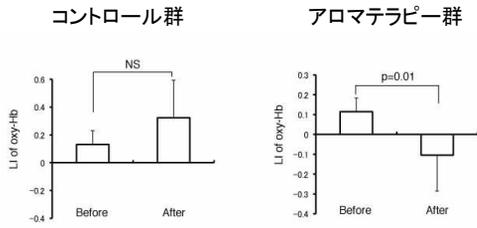


アロマセラピーの前頭前野に対する影響

アロマセラピーが皮脂量に及ぼす影響

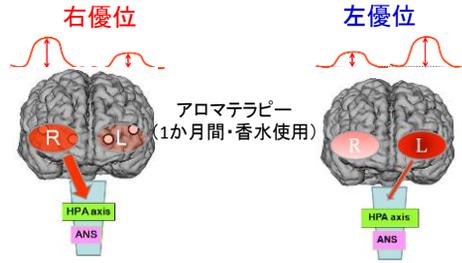


アロマテラピーが前頭前野の活動バランスに及ぼす影響



73

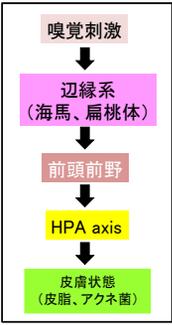
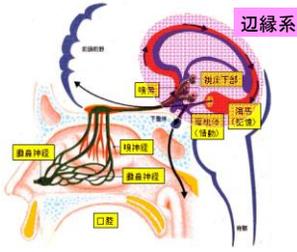
アロマテラピー効果のメカニズム



74

アロマテラピー効果のメカニズム

嗅覚の神経ネットワーク



化粧療法の効果
時間分解スペクトロスコピー (TRS) による検討

76

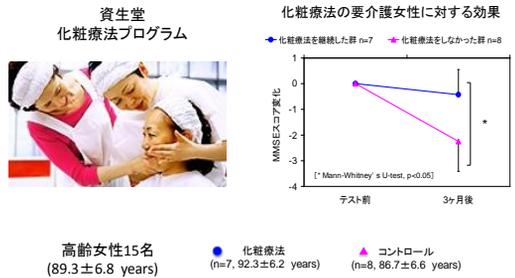
化粧療法の効果



(資生堂)

77

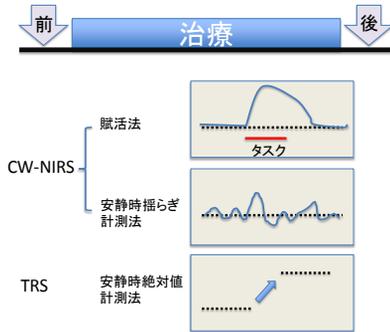
化粧療法の要介護女性の認知機能に対する長期的効果



高齢女性15名 (89.3 ± 6.8 years)
 ● 化粧療法 (n=7, 92.3 ± 6.2 years)
 ▲ コントロール (n=8, 86.7 ± 6.6 years)

78

NIRSによる治療効果の検討



近赤外分光法

時間分解スペクトロスコーピー (TRS)

短パルス光
光拡散方程式

拡散方程式

TRS Using Pulsed Light

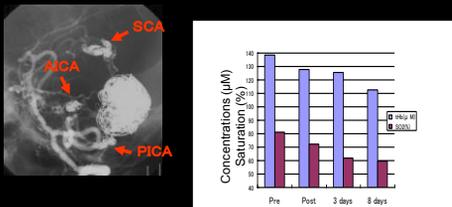
INPUT I_0 → Tissue → OUTPUT I

時間: $t=0$ → $t=T$

ヘモグロビン濃度の安静時絶対値が計測可能

TRSによるコイル塞栓術後の脳血液量の変化

Coil-embolization後



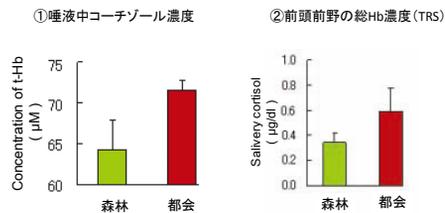
森林浴の効果：TRS研究



- 測定項目
- ①唾液中コチゾール濃度
 - ②前頭前野の総Hb濃度 (TRS)

(Tsunetsugu and Miyazaki et al. 2006)

森林と都会における唾液中コチゾール濃度、前頭前野の総ヘモグロビン濃度の差異



(Tsunetsugu and Miyazaki et al. 2006)

方法

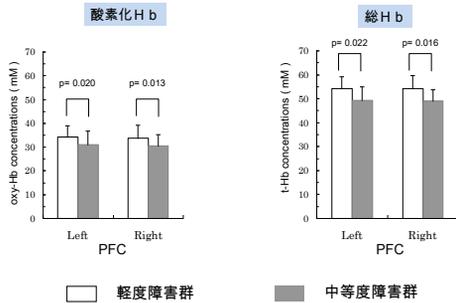


対象：高齢女性61名 (82.2±6.3才)

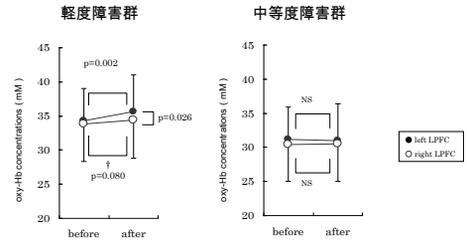
- ・軽度認知機能障害群 (29名、平均MMSE 24.1±3.8)
- ・中等度認知機能障害群 (32名、平均MMSE 10.3±5.8)

83

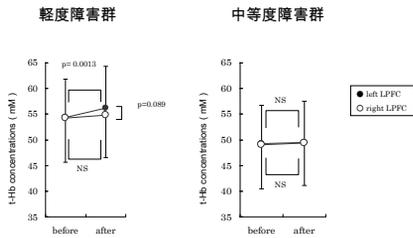
軽度、中等度認知機能障害例における前頭前野の安静時酸素化Hb及び総Hb濃度の差異



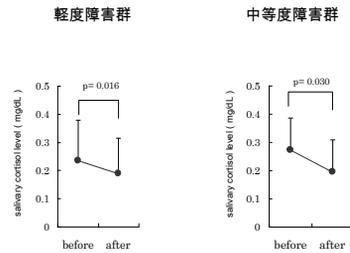
軽度、中等度認知機能障害例における化粧療法の効果 (1) (酸素化Hb)



軽度、中等度認知機能障害例における化粧療法の効果 (2) (総Hb)



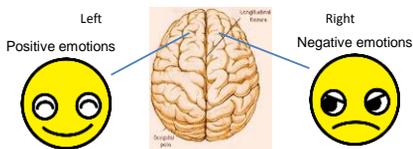
軽度、中等度認知機能障害例における化粧療法の効果 (3) (唾液中コルチゾール)



Discussion (1)

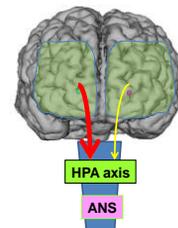
The CT-induced changes of PFC activity were observed mainly on the left side, resulting in left dominant PFC activity.

Left/right asymmetry in PFC activity at rest is correlated with emotional state (ISOTT2013); right dominant activity was correlated to negative emotions, whereas left dominant activity was correlated to positive emotions.



Discussion (2)

Salivary cortisol levels ↓ in mild & moderate CI.



This may be related to the left dominant PFC activity since left dominant PFC activity was associated with reduced stress responses (ISOTT2010).

認知症に対する”ユマニチュード“



ユマニチュードの神経生理学的メカニズムの解明

本田美和子医師(国立病院機構東京医療センター)、竹林洋一教授(静岡大学情報学部)、郡山市医療介護病院との共同研究

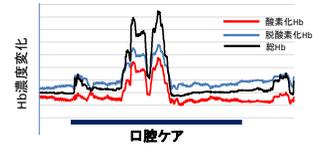
口腔ケア



ビデオによる行動観察



NIRS計測



今後の研究開発プロジェクト

Active agingを支援するバイオメディカル工学の研究拠点
-福島県の震災復興に貢献する医工連携研究-

平成26年度私立大学戦略的研究
基盤形成事業
(平成26～30年)

アクティブエイジング(Active aging)



- 国際保健機関(WHO)の定義
"Active ageing is the process of optimizing opportunities for health, participation and security in order to enhance quality of life as people age."
- 「生活の質を低下させることなく、社会参加を続けながら、年を重ねていく」

欧州連合(EU):
2012年を「アクティブエイジングと世代間の連帯のための年」と定めた。

若者が高齢者を支えるという従来の社会通念から脱し、**老若共に支え合う社会**へのパラダイム転換を目指すもの。

高齢者の社会参加を阻害する主な疾患



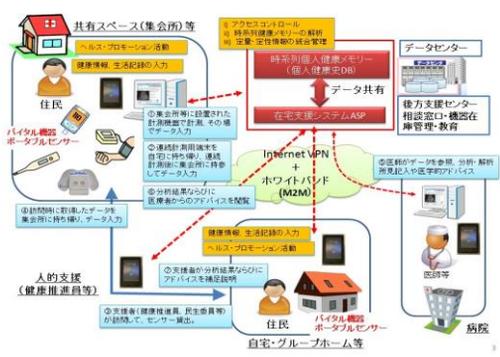
DH14P-6711184

Life in the 21st Century: A vision for All (World Health Report). Geneva: WHO

**開発目標：
小型、操作容易、低価格、遠隔診断**



97



健康管理システム(評価)

健康の維持増進

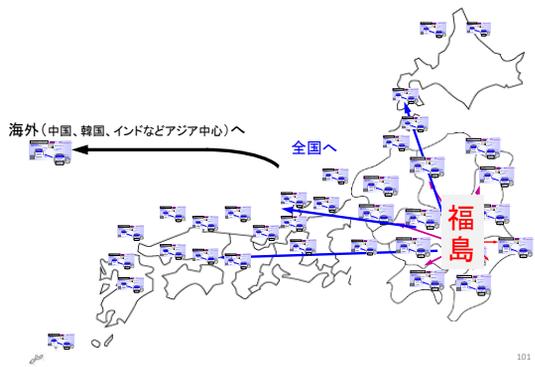


”エコメディカル・タウン”構想

Active agingサポートシステム
+
再生可能エネルギー



Fukushima発の予防医学システム



101

