

## 近赤外線スペクトロスコピーを用いた反復計算による脳血流応答の研究

### The study of the cerebral hemodynamic response to repeat calculation using near infrared spectroscopy

牧 亮, 伊藤 挙

Akira MAKI and Susumu ITO

#### Abstract

Purpose: This study was to investigate relation between results of repeat calculation and the cerebral blood flow using near infrared spectroscopy (NIRS).

Method: Subjects were nine right-handed healthy persons (seven males and two females, mean age  $19.9 \pm 0.6$ ). They performed the problems in subtraction for five minutes at twice including three minutes interval. The cerebral blood flow was continuously measured by NIRS during the experiment. The difference of calculation results of two times and the changing of the cerebral blood flow were examined.

Results and Discussion: 1) In the calculation result upturn group, Oxy-Hemoglobin was significant increased in the left frontal lobe. 2) The calculation result upturn group was significant higher Oxy-Hemoglobin level than the fall group in the frontal lobe. This study was suggested that relation between calculation and the cerebral blood flow. NIRS can be used to measure various brain functions.

#### 1. まえがき

1990年代から実用化され始めた、近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy、以下NIRSと略す)<sup>1)</sup>は、現代では、広く認知されるようになった。特に、脳神経学、精神医学や発達心理学などの分野でNIRSは応用され、いくつかの研究報告<sup>2) 3) 4)</sup>がみられた。しかし、NIRSは血流変化量の絶対値を求めることができず、得られたデータをそのまま個体間で比較で

きないことから、応用範囲としては限界点があった<sup>5)</sup>。その点を解決するためには、NIRS観察時のタスクが非常に重要であると考えられるが、未だ確立したタスクの方法論は報告されていない。そこで、私たちは、同じタスクでも反復させると、NIRSデータに変化が生じることに着目し、その変化で生じた差を検討することで、個体間の比較が可能ではないかと考えた<sup>6)</sup>。つまり、私たちは、短いインターバルにおいて2回速計算を反復する(以後、反復計算と呼ぶ)タスクを新たに考

案し、NIRSの定量的評価や個体差の検討に応用した。また、以前より、速計算は、前頭葉機能を活性化させ、子どもの教育効果の向上<sup>7)</sup>や高齢者の認知障害の予防<sup>8)</sup>に有効であることは知られていた。しかし、個人の計算能力差と脳の活動性の違いを検討した研究は過去に見ることはできなかった。したがって、本研究では、反復計算成績の変化とNIRSの変化の差を分析して、両者の関連性や個体間の比較が可能であるか、どうかを検討した。

2. 目的

本研究は、反復計算をNIRS測定下で行い、成績結果の個人差と脳活動性の変化について、主に次の3点について検討した。

- ①反復計算の成績と脳血流変化量
- ②NIRSデータの個体間比較
- ③計算による脳の活動性の変化

3. 方法

3.1 対象

被験者は、男性7名、女性2名の計9名(平均年齢 19.9 ± 0.6歳)で、それぞれをA~Iと名付けた。全被験者は、生来健康の右利きであった。

被験者には、本研究の趣旨説明を実験前に行い、理解の上で、同意が得られた。

3.2 計算方法

計算試験は、表計算ソフト excel 2003 (Microsoft社製)にある乱数表を引用した。1~99までの乱数を並べて、解答を記入しやすいうように、2組毎の整数をセル内に入れて、5 × 20の表を作成した。計算は、セル内の右の整数から左の整数への引き算で、同セル内に得られた解答を記入させた。解答時間内で、最大限の努力で暗算による速計算を行った。採点は、被験者以外の実

験協力者2名の者が、計算機を用いて行い、正解数を記録した。図1は、本研究で実際に行った計算表と解答の例である。

3.3 計算手順

安静座位の計算前3分間(以下、preと示す)後に、上記の計算方法による1回目の計算試験5分間(以下、cal.1)行い、続いて安静座位3分間で休息(以下、pause)をとった後に、前回と異なる乱数問題表を使用して、2回目の計算試験5分間(以下、cal.2)を行い、以後安静座位の3分間(以下、post)の観察期間をとった。

3.4 NIRSの測定法

NIRSは、光トポグラフィETG-7000(日立メディコ社製)を使用し、probeは3 × 5の配置で、probe1は左前頭部に、probe2は右前頭部にかけて左右対称に装着した。NIRSの記録は、pre開始時からpost終了時までの連続19分間である。

	1	2	3	4	5
1	24 11 13	83 11 12	42 90 48	54 25 29	50 51 1
2	91 43 49	83 53 36	76 58 18	32 79 47	20 22 2
3	43 62 18	44 19 25	94 89 7	34 33 1	95 13 92
4	63 53 10	50 5 45	75 23 52	40 37 3	39 68 48
5	33 73 46	57 77 70	75 59 16	38 81 43	26 38 12
6	45 48 1	27 89 62	95 89 26	5 28 23	92 11 81
7	62 61 1	79 46 73	46 87 41	27 18 11	14 85 71
8	91 98 17	11 7 4	17 18 1	28 25 1	77 68 11
9	40 51 11	53 72 18	51 32 18	60 68 8	79 61 18
10	36 44 8	68 82 24	42 67 55	50 88 36	21 72 51
11	72 28 26	39 78 79	57 31 26	8 88 80	90 32 88
12	57 99	96 27	79 24	28 24	53 1
13	21 43	38 68	84 20	51 70	70 18
14	21 35	52 8	24 69	79 28	89 85
15	82 94	67 1	50 15	13 93	93 39
17	40 87	37 63	4 51	16 83	25 68
18	18 81	24 50	24 81	90 80	53 36
19	13 60	71 25	7 51	5 75	36 19
20	86 25	61 15	11 9	62 12	53 19

図1 計算表と解答例

記録データは、左右のprobeともに、22chの測定部位で、0.1秒毎に、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量を同時に記録した。

### 3.5 統計解析法

記録データの解析は、表計算ソフト excel 2003 (Microsoft社製) および統計解析ソフト statview ver.5.0 (HULINKS社製) を用いた。

同一の被験者のcal.1とcal.2の値の変化についての検討は、paired t-testを用い、成績上昇群と成績下降群の2群間の比較はunpaired t-testを用いた。それぞれ、P値0.05未満を統計学的有意とした。

表1 反復計算成績結果

被験者	cal.1 正解数	cal.2 正解数	正解 変化数
A	66	76	10
B	98	89	-9
C	71	60	-11
D	46	56	10
E	23	26	3
F	93	94	1
G	64	54	-10
H	61	53	-8
I	53	37	-16

## 4. 結果

### 4.1 計算成績結果

表1に反復計算成績の結果を示す。cal.2正解数からcal.1正解数を引いた差(cal.2正解数 - cal.1正解数)を正解変化数とした。

cal.1よりcal.2の方が正解数を増加させた、つまり正解変化数がプラスであった者は、A、D、E、Fの4名であり、これらを成績上昇群とした。また、cal.1よりcal.2の方が正解数は減少した者、正解変化数がマイナスであった者が、B、C、G、H、Iの5名であり、これらを成績下降群とした。

### 4.2 NIRSによる経時的脳血流変化

NIRSによる、総・酸化・還元ヘモグロビンの22chの変化量を全て平均化して経時的な記録をグラフ化した。

#### 4.2.1 成績上昇群の経時的脳血流変化量

成績上昇群の典型例である被験者Dのグラフ(図2)を示す。左右前

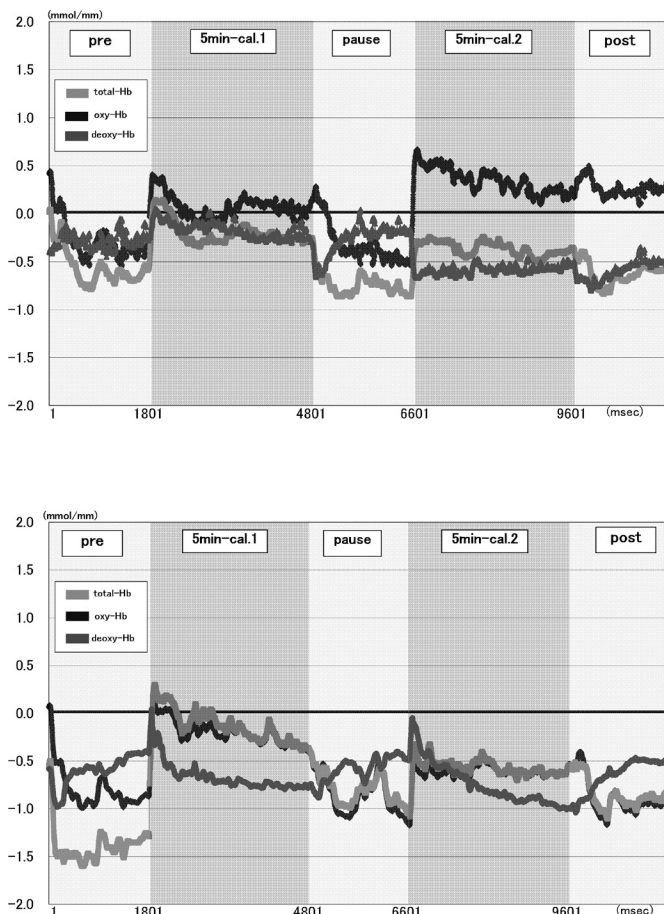


図2 成績上昇群：被験者DのNIRSデータ (上グラフ：左前頭葉、下グラフ：右前頭葉)

頭葉ともに、cal.1およびcal.2の計算負荷時には、総・酸化ヘモグロビンの上昇を認めた。さらに、左前頭葉における酸化ヘモグロビン量は、cal.1よりcal.2の方が明らかに上昇する特徴が観察された。

#### 4.2.2 成績下降群の経時的脳血流変化量

成績下降群である被験者Cのグラフ（図3）を示す。各2回の計算負荷時に、総・酸化ヘモグロビンの上昇を左右前頭葉ともに認めたが、その振幅は低かった。さらに、酸化ヘモグロビンにおいては、cal.1よりcal.2の方が上昇の程度が低かった。

また、グラフのパターンは個人差が大きく、一定のものではなかった。

#### 4.3 血流変化量の平均値および反復計算による血流変化値の差

22ch、0.1秒毎に記録されたデータの定量的検討を行うため、数値的处理を行った。

pre、cal.1、pause、cal.2、postの各時間帯のデジタル記録の数値を平均した。さらに、計算負荷時の血流変化をより厳密に評価するために、計算負荷時の前値を差し引く、補正値を求めた。すなわち、cal.1平均値にpre平均値を引いた値（cal.1平均値 - pre平均値）をcal.1補正値とし、cal.2平均値とpause平均値の差（cal.2平均値 - pause平均値）をcal.2補正値とした。また、cal.2補正値からcal.1補正値を引いた値（cal.2補正値 - cal.1補正値）をcal.変化値として、反復計算による血流変化の差を求めた。

##### 4.3.1 成績上昇群の脳血流平均変化値

成績上昇群の左・左前頭葉における酸化・総ヘモグロビンのcal.1補正値、cal.2補正値、cal.変化値の結

果を表2に示す。左前頭葉の酸化ヘモグロビンは全ての症例において、cal.変化値は正の値を示した。総ヘモグロビンは、症例Dで、cal.変化値-0.001mmol/mmと、極わずかに負の値を示したが、その他の3例では正の値を示した。すなわち、左前頭葉では、反復計算の成績上昇にあわせて、脳血流の変化量の増加を示唆する結果となった。

右前頭葉のcal.変化値は、酸化ヘモグロビンおよび総ヘモグロビンともに、症例A、Fでは正の値、症例D、Eでは負の値を示し、左前頭葉と比較して、一定の結果は得られなかった。

##### 4.3.2 成績下降群の脳血流平均変化値

成績下降群の左・左前頭葉における酸化・総ヘ

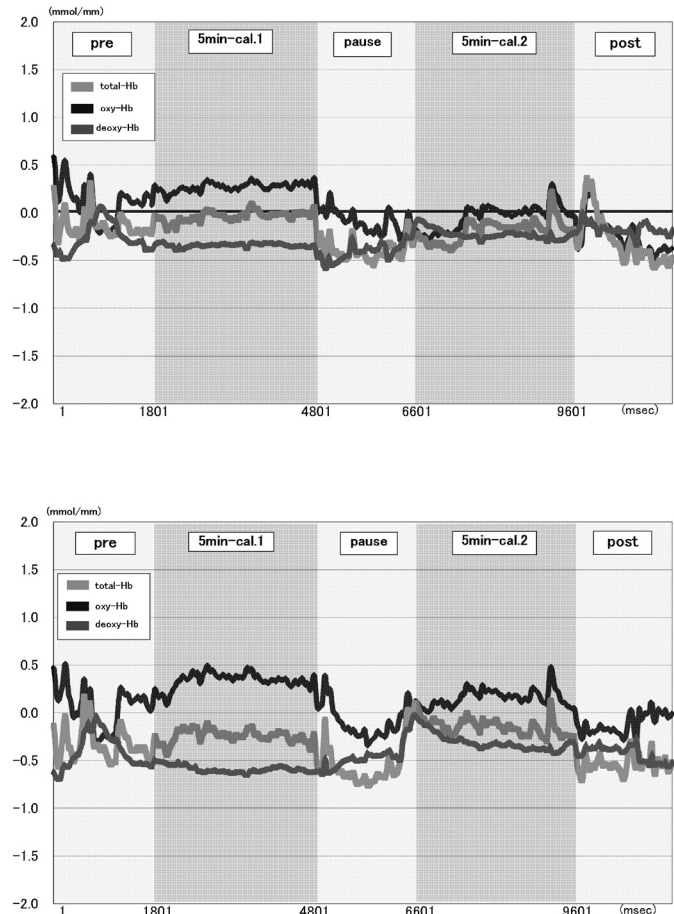


図3 成績下降群：被験者CのNIRSデータ（上グラフ：左前頭葉，下グラフ：右前頭葉）

表2 成績上昇群の脳血流平均変化値

部位	Hb	症例	cal.1 補正值	cal.2 補正值	cal. 変化値
左前頭葉	酸化	A	-0.146	0.246	0.392
		D	0.263	0.689	0.426
		E	0.177	0.553	0.378
		F	-0.093	0.132	0.225
	総	A	0.086	0.425	0.338
		D	0.378	0.372	-0.001
		E	0.463	0.485	0.022
		F	-0.305	0.019	0.323
右前頭葉	酸化	A	0.118	0.724	0.607
		D	0.611	0.252	-0.358
		E	0.410	0.229	-0.181
		F	0.187	0.318	0.130
	総	A	0.176	0.462	0.286
		D	0.541	0.088	-0.452
		E	0.278	0.154	-0.124
		F	0.080	0.310	0.230

(Hb: ヘモグロビン, 数値単位: mmol/mm)

モグロビンのcal.1補正值、cal.2補正值、cal.変化値の結果を表3に示す。左右前頭葉の酸化および総ヘモグロビンのcal.変化値は各症例で異なるパターンを示しており、反復計算成績の下降と脳血流変化値に何らかの関連性を見出すことはできなかった。

#### 4.4 成績上昇群の脳血流量の変化

成績上昇群における症例毎のcal.1からcal.2にかけての脳血流変化をグラフ化し、paired t-testを用いて、変化値を統計学的に検討した。

左前頭葉における酸化ヘモグロビンはcal.1からcal.2にかけて、有意 ( $P < 0.005$ ) に増加した (図4)。しかし、左前頭葉の総ヘモ

表3 成績下降群の脳血流平均変化値

部位	Hb	症例	cal.1 補正值	cal.2 補正值	cal. 変化値
左前頭葉	酸化	B	0.630	0.368	-0.262
		C	0.190	0.016	-0.174
		G	0.091	0.272	0.181
		H	0.489	0.404	-0.085
		I	-0.216	0.096	0.312
	総	B	0.694	0.446	-0.248
		C	0.100	0.195	0.096
		G	0.424	0.228	-0.197
		H	0.261	0.174	-0.087
右前頭葉	酸化	I	-0.165	0.085	0.250
		B	-0.045	-0.357	-0.312
		C	0.284	0.241	-0.043
		G	0.008	0.071	0.063
		H	0.263	0.054	-0.209
	総	I	-0.195	0.510	0.705
		B	0.106	-0.419	-0.525
		C	0.084	0.406	0.328
		G	-0.145	-0.058	0.087
	H	0.242	0.269	0.026	
	I	-0.085	0.421	0.506	

(Hb: ヘモグロビン, 数値単位: mmol/mm)

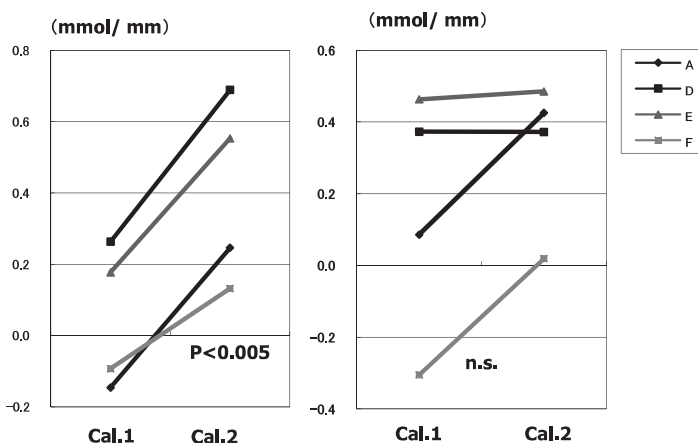


図4 成績上昇群 左前頭葉の脳血流量の変化 (左: 酸化ヘモグロビン 右: 総ヘモグロビン)

グロビンおよび右前頭葉の酸化ヘモグロビンと総ヘモグロビンにおいては、明かな変化を認めなかった(図5)。

4.5 成績下降群の脳血流量の変化

成績下降群も成績上昇群と同様な検討を行った。しかし、左・右前頭葉共に、酸化ヘモグロビンおよび総ヘモグロビンの cal.1 から cal.2 にかけての有意な変化は認められなかった(図6, 7)。

4.6 成績上昇群と成績下降群の脳血流変化の平均値の比較

成績上昇群と成績下降群の cal. 変化値の平均値を左右の酸化および総ヘモグロビンで比較した。結果、左酸化ヘモグロビンにおいて、成績上昇群は成績下降群に比較して、有意に高い値(成績上昇群対成績下降群:  $0.355 \pm 0.089 \text{ mmol/mm}$  vs  $-0.006 \pm 0.243 \text{ mmol/mm}$ ,  $P=0.0269$ )を示した(図8)。しかし、左総ヘモグロビン、右酸化ヘモグロビン、右総ヘモグロビンにおいては、両群間に有意な差は認めなかった。

5. 結論および考察

本研究は、5分間の反復計算をNIRS測定下で行い、成績結果の個人差と脳活動性の変化を検討した。注目すべき結果としては、成績上昇群で酸化ヘモグロビンが左前頭葉の部位で増加することが観察できたことである。

我々は過去に、NIRS を用いて3分間計算時の正解変化数と脳血

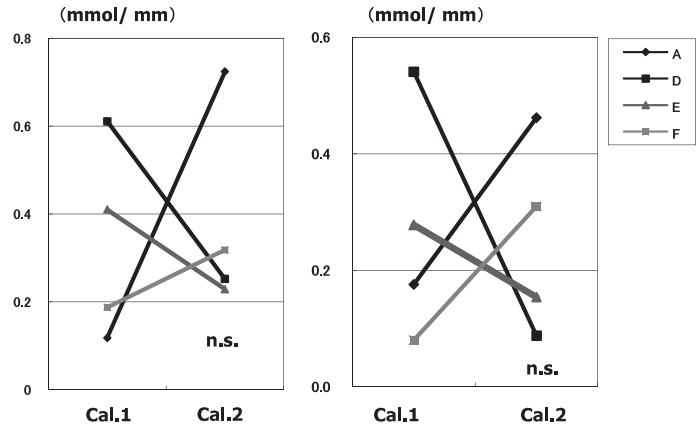


図5 成績上昇群 右前頭葉の脳血流量の変化 (左:酸化ヘモグロビン 右:総ヘモグロビン)

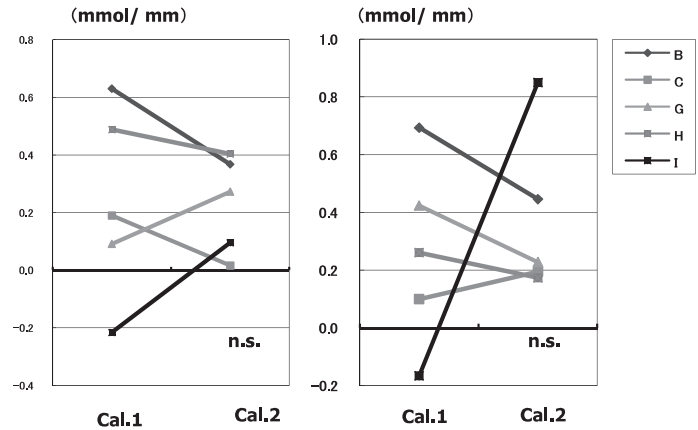


図6 成績下降群 左前頭葉の脳血流量の変化 (左:酸化ヘモグロビン 右:総ヘモグロビン)

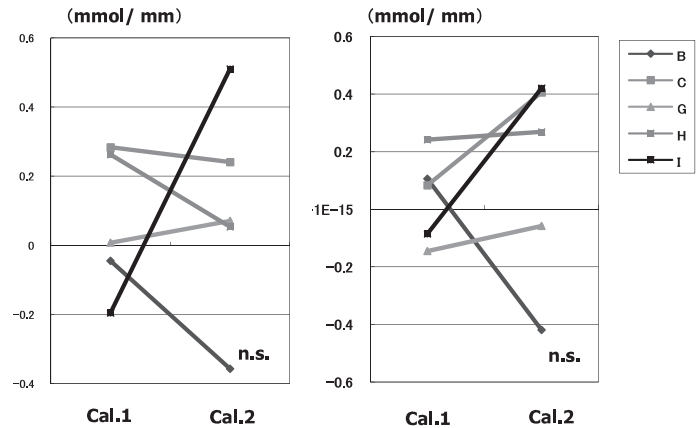


図7 成績下降群 右前頭葉の脳血流量の変化 (左:酸化ヘモグロビン 右:総ヘモグロビン)

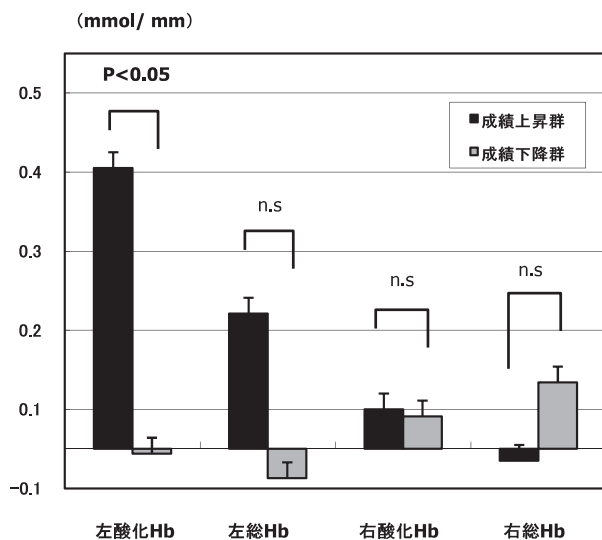


図8 成績上昇群と成績下降群の脳血流変化の平均値の比較 (Hb:ヘモグロビン)

流の変化について実験<sup>6)</sup>をしたが、これらの結果に合理性がなく、論理的に結論付けることはできなかった。その理由として、3分間の計算成績では時間的に短く、反復計算を行っても、成績に大きな差を生じなかったことや正解変化数を1次元的に並べて、脳血流の変化を検討するには複雑な要因が絡まり、再現性が乏しいことが考えられた。したがって、本研究では、①5分間の反復計算により、成績の差を大きくする。②被験者に3分間の反復計算のプレテストを行った後に、本試験である5分間の反復計算を行う。③反復計算の成績結果を大きく成績上昇群と成績下降群に分けて、統計処理をする。このような変更点を加えて検討したのが本研究である。

本来、NIRSは脳表層の血流変化に関する情報を得る有用な手段であることは明かであるが、得られた信号の意味合いについては不明確な点が多い<sup>9)</sup>。さらに、脳の活動や脳血流の状態も非常に複雑であることも事実である<sup>10)</sup>。本実験でも示されたように、計算負荷時だけでなく、pre・pause・postの安静時においても、脳血流変化量が一定を維持できない例が多かった。つまり、複数の対象例を全て、計算成績差とNIRSのデータをプロ

ットして相関関係を厳密に求めることは非常に困難であり、合理性に欠けると思われた。そこで、反復計算成績の結果を大きなカテゴリーで2分して、成績上昇群と成績下降群にしたのが、本研究の意図するところである。それにより、成績上昇群と成績下降群では、各群内の変化や両群間の比較において、左前頭葉の酸化ヘモグロビンに有意差を認めるといふ、整合性のある結果が得られた。これは、既に広く認知されている、計算能力は前頭葉優位側にあるという概念<sup>7)</sup>と一致した。

同程度の学力を有する者同士でも、計算能力の差はある。その差が生じる原因としては、各個人の数的処理の技術や経

験、または、その時のやる気や集中力などの精神状態によると考えられる。しかし、その点に関して、客観的に定量的検討を加えた研究は、過去にはない。脳の活動性を観察することが可能とされるNIRSも、従来の方法では、刺激またはタスクに対しての個々の反応性をみることは可能ではあるが、得られたデータをそのまま個人間で比較することはできない。しかし、本研究では、新たに考案した、反復計算というタスクにより、1回目と2回目の計算成績で生じた個人差を応用し、その変化数とNIRSで得られた脳血流の変化量を検討した。そして、計算能力の個体差には、脳の血流量の変化が影響するのではないか、という仮説を立てることができた。

NIRSで得られる情報量は膨大であるが、そのデータを評価する方法はまだ統一されていない。本研究で得られた結果を確立するためには、今後も症例数を増やしての再現性の追求やf-MRIや脳波などの別の検査をパラメーターにして検証をする必要があると思われる。今後、更なる検討を加えて、脳機能の評価及びNIRSの新たな可能性を見出ししていくことになるであろう。

## 5. ま と め

本研究は、非侵襲的に脳の血流変化量を測定できるNIRSを用いて、反復計算成績による脳血流応答について検討した。得られた結果は次の2点であった。

- ①成績上昇群において、左前頭葉の酸化ヘモグロビンは、1回目の計算時より2回目の計算時の方が明かに上昇した。
- ②成績上昇群と成績下降群の比較では、成績上昇群の方が左前頭葉の酸化ヘモグロビンの平均変化値は有意に高かった。

今後、更なる検討を加えて、脳機能の評価及びNIRSの新たな可能性を追求していくことになるであろう。

本研究は、国土館大学ハイテクリサーチセンター（KHRC）の援助・協力にて行われたものである。

## 参考・引用文献

- 1) 小泉英明, 牧敦, 山本剛, 他. 光トポグラフィを用いた脳機能計測. 計測と制御, 42 (5), pp.402-407, 2003.
- 2) 宮井一郎. 神経リハビリテーションにおけるfNIRSの応用. MEDICAL NOW, 52, pp.33-36, 2004.
- 3) 福田正人. 精神疾患の診断・治療のための臨床検査NIRS測定. MEDIX, 39, pp.410-786, 2003.
- 4) 日下隆, 磯部健一, 伊藤進. 光イメージングの新生児視覚野の応用. MEDICAL NOW, 54, pp.15-19, 2004.
- 5) 渡辺英寿. 近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) による脳機能マッピングの基礎と応用. 画像診断, 22 (5), pp.518-524, 2002.
- 6) 牧亮, 伊藤拳. 近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) の新たな評価法反復計算能力の個体差についての検討. 国土館大学ハイテクリサーチセンター平成16年度研究報告書, pp.104-112, 2005.
- 7) 川島隆太. 「読み・書き・計算」が前頭葉を活性化する. 教育ジャーナル, 41, pp.26-29, 2002.
- 8) 宮井一郎. 脳科学に立脚したリハビリテーション. 医学のあゆみ, 205, pp.869-872, 2003.
- 9) 灰田宗孝. 脳機能計測における光トポグラフィ信号の意味. MEDIX, 36, pp.17-21, 2002.
- 10) 渡辺英寿, 牧敦, 川口文男, 他. 光トポグラフィの臨床応用. MEDIX, 30, pp.47-52, 1999.