

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K04412

研究課題名(和文) 脳組織酸素飽和度の簡易計測法の開発

研究課題名(英文) Development of a simple method for measuring brain tissue oxygen saturation

研究代表者

栗田 太作 (KURITA, Daisaku)

東海大学・理系教育センター・准教授

研究者番号：10547970

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近赤外分光法(NIRS)の修正ピア・ランバート則による脳NIRS信号の酸素化ヘモグロビン(Hb)、脱酸素化Hb、総Hbの拍動成分(P- HbO₂、P- Hb、P- HbT)のS/N比が向上するNIRSデータの積算アルゴリズムを開発した。その手法を用い、吸入酸素濃度を変化させた時の動脈血酸素分圧(PaO₂)に対する拍動成分の変化を明らかにした。PaO₂低下に伴い、P- HbTは増加、P- Hbはマイナス側からプラス側に増加、P- HbO₂は緩徐に増減した。これらの結果は、脳血管拡張による脳血液量の増加、脳血流速度の低下、脱酸素化Hbのwashoutの影響を示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NIRS測定では、一般的に拍動成分はノイズと見なされ平滑化されてきた。積算された拍動成分は、脳酸素化状態を正常状態から低酸素状態に変化させると、脳血管拡張による脳血液量の増加、脳血流速度の低下、脱酸素化ヘモグロビンのwashoutの影響などを反映することが明らかとなった。拍動成分は、NIRSにおいて、脳酸素化状態の新しい有用な情報と成り得る。将来的に、拍動成分から何らかの方法で脳組織酸素飽和度が算出できれば、脳計測科学の発展のみならず、脳卒中などの脳血管疾患やうつ病などの精神疾患の質的診断に用いることが可能となり、医療・福祉などの応用分野で実用化が見込まれ、社会への大いなる貢献が期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed an algorithm for the accumulation of Near-infrared spectroscopy (NIRS) data that improves the signal-to-noise ratio of the pulse waves of oxygenated hemoglobin (Hb), deoxygenated Hb, and total Hb (P- HbO₂, P- Hb, and P- HbT) in brain NIRS signals. Using this method, we found changes in the pulse waves to arterial oxygen partial pressure (PaO₂) with varying PiO₂. As PaO₂ decreased, P- HbT increased, P- Hb increased from negative to positive, and P- HbO₂ decreased after a slow increase. These results suggested that the pulse waves were reflected by an increase in cerebral blood volume due to cerebral vasodilation, a decrease in cerebral blood flow velocity, and a washout effect of deoxygenated Hb.

研究分野：脳機能計測

キーワード：近赤外分光法 修正ピア・ランバート則 拍動成分 酸素化ヘモグロビン 脱酸素化ヘモグロビン 血圧心拍波形 積算アルゴリズム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

近赤外分光法 (NIRS) には、測定原理が異なるいくつかの方法がある。代表的なものに、従来法として照射光に対する検出光の強度変化からヘモグロビン (Hb) 相対的濃度変化を計算する修正ビヤ・ランバート則 (MBL) や、短パルス光の受光点での時間的広がりから Hb 濃度を計算する時間分解分光法 (TRS) がある。脳計測の特徴として、TRS は、計測部位が前額部に限定されるが、Hb 濃度の絶対値が定量的変化として得られるため、前頭葉の組織酸素飽和度 (StO₂) の測定が可能である。MBL は、Hb 濃度の絶対値を直接測定できないが、TRS と比べ、時間分解能や多点同時測定に優れているため、額部のみならず全頭で、Hb 濃度長変化、すなわち相対的 Hb 濃度の定量的変化を得ることにより、脳賦活領域を可視化することが可能である。MBL で計測される Hb 濃度長変化とは、Hb 濃度変化と脳内光路長との積を単位とするもので、局所の脳内光路長が不明のため、Hb 濃度が脳内光路長に依存する。MBL による NIRS 信号は、安静時に対する課題中の脳内の血液血行動態反応に起因する酸素化および脱酸素化、およびそれらの和として総 Hb 濃度長変化 (ΔHbO_2 、 ΔHb 、 ΔHbT) の経時変化となる。そのため、MBL では、頭皮上にオプトード (光照射部と光検出部の対) を設置し、NIRS 計測を開始すると、 ΔHbO_2 と ΔHb の初期値がゼロからの変化となる。また、オプトードを外し、再測定しても初期値がゼロに戻ってしまう。従って、MBL では ΔHbO_2 と ΔHb の連続性が保てないことになる。このことは、複数回測定した同一被験者の脳の部位間や、特定部位の被験者間の直接的な比較ができないことを意味する。この MBL の連続性が保てない問題は、Hb 濃度長変化という単位に起因する。

一方、最新の MBL による NIRS 技術では、その測定原理の特性を活かし、高い時間分解能で計測を行うことができる。MBL によるヒト脳 NIRS 計測において、NIRS 信号に脈派 (拍動成分) が観測されることがあるが、 ΔHbO_2 の拍動成分 (P- ΔHbO_2) に由来するものであった。また、 ΔHbT の拍動成分 (P- ΔHbT) と脳血流が関連する報告があった [文献①]。しかしながら、 ΔHb の拍動成分 (P- ΔHb) は、P- ΔHbO_2 と比べ検出感度や信号対雑音 (SN) 比が低く微弱と考えられるため、一般的に観測困難である。

P- ΔHb が観測可能となれば、MBL による脳組織酸素飽和度 (MBL-StO₂) を定量的に扱うことができると考えられる。すなわち、 $\text{MBL-StO}_2 = \text{P-}\Delta \text{HbO}_2 / \text{P-}\Delta \text{HbT} \times 100$ 。ここで、 $\text{P-}\Delta \text{HbT} = \text{P-}\Delta \text{HbO}_2 + \text{P-}\Delta \text{Hb}$ 、単位は%である。MBL による NIRS 信号の単位が、Hb 濃度長変化という Hb 濃度変化と光路との積で与えられ、光路長の影響を受けるのに対し、MBL-StO₂ では積で与えられる単位に束縛されず、光路長の影響が相殺された割合 (%) で表現される。その結果、MBL の連続性が保てない問題が解決し、同一被験者の脳の部位間や特定部位の被験者間の直接的な比較が、容易となる。また、NIRS 信号の拍動成分の起源が、脳内のどの血管成分に由来するのか生理パラメータを踏まえ解明できる可能性がある。

脳組織酸素飽和度を評価するためには、吸入気酸素濃度 (FiO₂) を変化させ、比較的厳しい生理的条件下で行う必要がある。従って、代替手段として実験小動物を用いる基礎実験を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、実験動物を対象とし、MBL による脳 NIRS 信号の拍動成分の S/N 比が向上する NIRS データの積算アルゴリズムを開発する。その手法を用い、FiO₂ を変化させたときの P- ΔHbO_2 と P- ΔHb および P- ΔHbT の変化を明らかにする。更に、MBL-StO₂ について言及する。

3. 研究の方法

(1) 対象

正常成熟ラット、9-10 週齢、260-310g、雄、42 匹のうち、積算アルゴリズム開発に 24 例、FiO₂ 関連の測定に 18 例使用した。なお、本動物実験計画は、東海大学動物実験委員会で審査され、東海大学動物実験指針に適合したものである。(承認番号：195002、201001、212007)

(2) 研究プロトコール

ラット前処置は、Isoflurane 1.4-2.1% と 30% O₂ 混合の吸入麻酔下で、大腿動静脈にカニューレを挿入し、気管切開後、人工呼吸管理を行って、頭蓋半透明モデルを作製した。NIRS 計測は、脳循環代謝測定で一般的に用いられている alpha-chloralose [文献②] の静脈麻酔のみで行い、50mg/kg 大腿静脈ボラス投与後、シリンジポンプで 40mg/kg/h 連続投与した。

頭蓋半透明モデルは、頭頂骨上の頭皮除去後、体性感覚野皮質上の頭頂骨をブレグマ右吻側 5mm 外側 4mm から尾側 8mm 外側 6mm に沿って、超硬カッターを用い、生理食塩水で冷やしながら薄く削ることで、幅約 3mm の半透明の平面を作製した (図 1 参照)。この頭頂骨の平面からは、架橋静脈が確認できた。このモデルでは、皮膚血流の影響なく脳内の直接的な NIRS 信号を得ることができる。頭蓋半透明モデルの作製と NIRS 計測は、ラット頭部を定位固定フレームに設置して行った。

ラットが生理的条件下であることを確認するため、ヒーティングパッドや各種センサーを装着し、小動物用バイタルサイン監視装置により直腸体温、心拍数、末梢 SpO₂ (下肢掌の経皮的酸素飽和度) などの管理を行った。直腸体温は、 $38.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に維持した。また、血圧測定アンブにより、大腿動脈からの血圧をリアルタイムで監視した。

(3) NIRS 測定

NIRS 装置は、Spectratech OEG-17APD を使用した。オプトード(光照射部と光検出部の対)は、外径 2.5mmφ の光ファイバーケーブルを使用し、光照射部に 1 本、光検出部に 4 本で構成した。オプトード分離距離 (SD) は、2.5、5.0、7.5、10.0 mm とした。図 1 に示すように、観測部位は、オプトードを頭蓋半透明モデルの脳周辺に設置し、主に体性感覚野とした[文献③]。NIRS 信号のサンプリング時間は、ラットの心拍数に十分対応した、 5.12×10^{-3} sec の高時間分解能で行い、血圧データと同時に取得した。

(4) 積算アルゴリズム

図 2 に示すように、血圧心拍波形に対し移動平均波形(前後トータル 5 点(2+1+2)平均)を求め、更に移動平均波形の 1 階微分波形を求めた。微分波形では、負から正のゼロクロスとなるポイント(移動平均波形の下のピーク)を検出し、トリガーとした。NIRS 信号の積算は、各トリガーに対し拍動成分の起点と終点が確認できるように、オフセットを含めたデータポイント数を 45-50 に設定して、16 分間約 5000 回積算した。

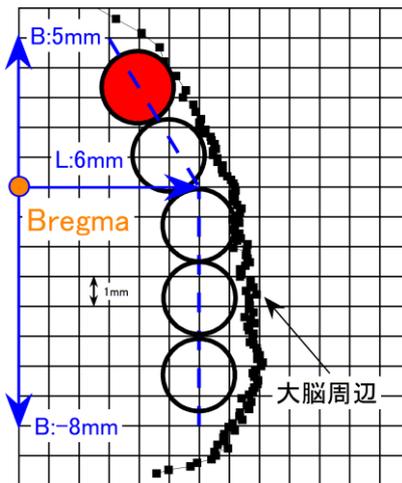


図1 オプトードの設置

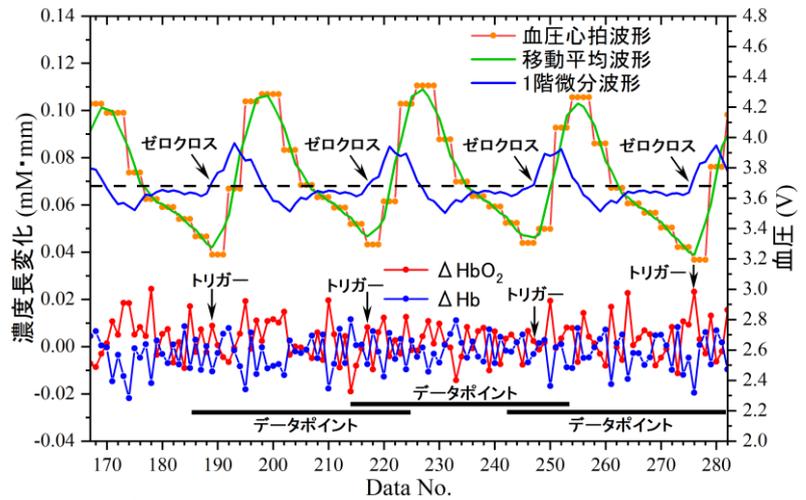


図2 NIRSデータの積算アルゴリズム

(5) 脳組織酸素化状態の NIRS 測定

呼吸管理は、1 回換気量を 8 ml/kg、呼吸数を約 70 回/分とし、 FiO_2 を 30-12% で変化させた。各 FiO_2 条件下において、血液ガス分析 (pH、動脈血二酸化炭素分圧 ($PaCO_2$)、動脈血酸素分圧 (PaO_2)) を施行した。この呼吸管理では、 $PaCO_2$ がほぼ一定の正常範囲 (30-42 mm Hg) で、 PaO_2 が 120-35 mm Hg の範囲で変化した。 PaO_2 が正常範囲である 30% O_2 吸入下を正常状態と仮定した。呼吸管理による血液ガスパラメータは、脳組織酸素化を反映すると考えられる。そのため、NIRS 計測は、脳組織酸素化が正常状態から低酸素状態となる 4-5 状態で行った (9 例)。また、高炭酸状態の影響を調べるため、呼吸数を約 20 回/分 ($PaCO_2$ 約 80 mm Hg) とする呼吸管理の NIRS 計測も行った (9 例)。

(6) 拍動成分の評価

$P-\Delta HbO_2$ と $P-\Delta Hb$ および $P-\Delta HbT$ の評価は、各 FiO_2 に対する経時変化や、起点から終点までの曲線下の面積 (AUC) で行った。

4. 研究成果

代表例として、NIRS データの積算アルゴリズムにより得られた正常状態の拍動成分を図 3 に示す。SD 2.5-7.5 mm の $P-\Delta HbO_2$ の経時変化はプラス側に变化したのに対し、 $P-\Delta Hb$ はマイナス側に变化した。SD 10.0 mm では認められなかった。この $P-\Delta Hb$ のマイナス側の变化は、毛細血管内での变化と仮定するならば、産生された脱酸素化 Hb の washout を反映し、観測部位の脳血流速度に差異があるものと考えられた。今回は、SD 7.5 mm のデータを中心に研究成果を報告する。

代表例として、各 FiO_2 に対する拍動成分の経時変化を図 4 に示す。正常状態 FiO_2 30% から 18% において、 $P-\Delta HbO_2$ の経時変化はプラス側に变化したのに対し、 $P-\Delta Hb$ はマイナス側に变化した。それに対し低酸素状態 FiO_2 15% から 12% の $P-\Delta Hb$ の経時変化は、プラス側に变化し、 FiO_2 12% ではより明確となった。 $P-\Delta HbO_2$ の経時変化の最大値は、正常状態と比較し、低酸素状態で増加した。

FiO_2 は脳組織酸素化状態を反映するため、 PaO_2 の変化と $P-\Delta HbO_2$ や $P-\Delta Hb$ および $P-\Delta HbT$ の 9 例の AUC の平均値 (AUC 平均) との関係を検討した (図 5 参照)。 $P-\Delta Hb$ の AUC 平均は、 $PaCO_2$ をほぼ一定 (30-42 mm Hg) にし、 PaO_2 を 120-35 mm Hg の範囲で変化させると、 PaO_2 120-70 mm Hg

ではマイナス側で、ほぼ一定となり、70-35 mm Hg でプラス側に増加した。P- Δ HbO₂ の AUC 平均は、120-60 mmHg で緩徐に増加し、60-35 mm Hg で僅かに減少する傾向を示した。P- Δ HbT の AUC 平均は、120-80 mm Hg で増加傾向を示し、80-35 mm Hg で急峻に増加した。

なお、今回グラフに示さなかったが、高炭酸化状態は、P- Δ HbO₂ と P- Δ Hb および P- Δ HbT AUC 平均の PaCO₂ 依存性に影響しなかった。

PaO₂ 低下に伴う P- Δ HbT の AUC 平均が増加する変化は、脳血管拡張による脳血液量の増加を反映するものと考えられた。P- Δ Hb の AUC 平均がマイナス側からプラス側に増加する変化は、毛細血管内での変化と仮定するならば、産生された脱酸素化 Hb が PaO₂ 60 mm Hg 以上では washout される脳血流速度を保っていたが、脳血管拡張により PaO₂ 60 mm Hg 以下では脳血流速度が低下して washout されていないと考えられた。P- Δ HbO₂ の AUC 平均が、緩徐に増減する変化は、保たれていた脳血流速度が、血管拡張により低下したためと考えられた。

前述した $MBL-StO_2 = P-\Delta HbO_2 / P-\Delta HbT \times 100$ 、 $\Delta HbT = \Delta HbO_2 + \Delta Hb$ 、単位は%である。この式の問題点は、PaO₂ 60 mm Hg 以上で P- Δ Hb の AUC 平均がマイナス側にあるため、MBL-StO₂ が 100% 以上になることにある。これは、脳血流速度が高く、脱酸素化 Hb が washout されるためと考えられた。従って、この式には、脳血流速度および脱酸素化 Hb の washout を考慮した何らかの補正項が必要と考えられた。

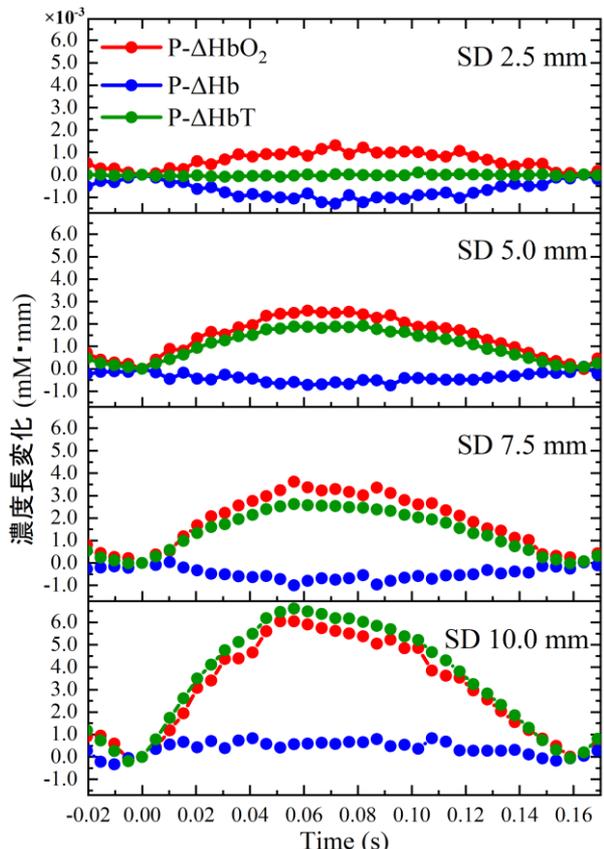


図3 積算アルゴリズムで得られた正常状態の拍動成分

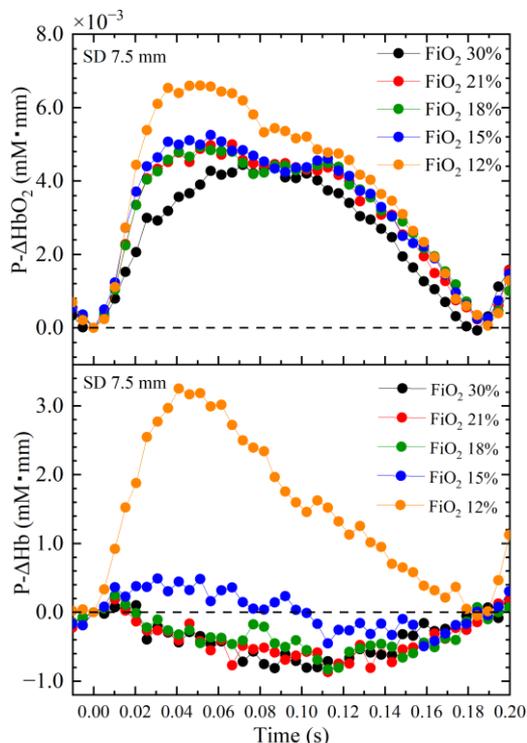


図4 各FiO₂ に対する拍動成分の経時変化

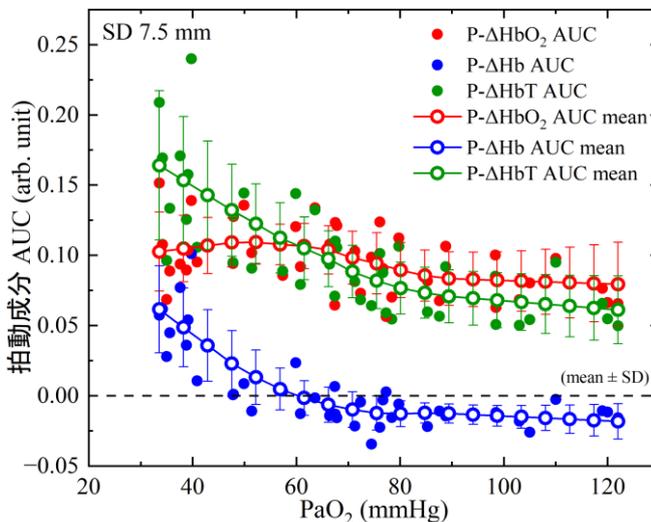


図5 PaO₂ に対する拍動成分の面積(AUC)

<引用文献>

- ① Akira Ebihara et al., Detection of cerebral ischemia using the power spectrum of the pulse wave measured by near-infrared spectroscopy, *Journal of Biomedical Optics*, 18(10), 2013, 106001-1-8
- ② 田桑弘之、松浦哲也、げっ歯類の脳循環測定から探る脳血流調節機序、*比較生理生化学*、29巻4号、2012、226-234
- ③ George Paxinos & Charles Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates (7TH)*, Academic Press, 2013

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 栗田太作、灰田宗孝、沓澤智子、瀧澤俊也 |
| 2. 発表標題 脳NIRS信号の拍動成分の解析 |
| 3. 学会等名 第63回日本脳循環代謝学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗田太作、灰田 宗孝、沓澤 智子、瀧澤 俊也 |
| 2. 発表標題 脳NIRS信号の拍動成分の解析法 |
| 3. 学会等名 第23回日本光脳機能イメージング学会オンライン学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 栗田太作、灰田 宗孝、沓澤 智子 |
| 2. 発表標題 脳NIRS信号の拍動成分の解析法（第2報） Pa02との関係 |
| 3. 学会等名 第24回日本光脳機能イメージング学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東海大学公式ホームページから「東海大学研究者ガイド（英語版）」および「東海大学研究者ガイド（日本語版）」が閲覧可能となった。
 東海大学研究者ガイド（英語版）
http://dgbook.light-sha.co.jp/dgbook/u-tokai_education-research2020en/html5.html#page=139
 東海大学研究者ガイド（日本語版）
<https://www.u-tokai.ac.jp/education-research/book/html5.html#page=235>

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|----|
| 研究協力者 | 灰田 宗孝 (HAIDA Munetaka) (20208408) | 東海大学・スポーツ医学研究所・教授 (32644) | |
| 研究協力者 | 瀧澤 俊也 (TAKIZAWA Shunya) (70197234) | 東海大学・医学部・特任教授 (32644) | |
| 研究協力者 | 沓澤 智子 (KUTSUZAWA Tomoko) (10183310) | 東海大学・医学部・教授 (32644) | |
| 研究協力者 | 岩尾 佳代子 (IWAO Kayoko) | 東海大学・メディカルサイエンスカレッジオフィス（生命科学統合支援担当）・技術職員 (32644) | |
| 研究協力者 | 荻原 早苗 (OGIWARA Sanae) | 東海大学・メディカルサイエンスカレッジオフィス（生命科学統合支援担当）・技術職員 (32644) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|