
 テクニカルノート

functional MRI による脳機能解析

小笠原淳一, 根来 清, 三隅俊吾, 多田由紀子, 森松光紀

山口大学医学部 高次統御系・神経内科学講座 宇部市南小串1-1-1 (〒755-8505)

Key words: 機能画像, 脳機能, statistical parametric mapping, functional MRI

はじめに

1973年にLauerburらにより核磁気共鳴現象を利用した画像法¹⁾が示されて以来, 近年にわたる magnetic resonance imaging (MRI) の技術的発達は目覚ましいものがある。開発当初は解剖学的情報・生化学的情報を提供してきたMRIだが, 脳の機能情報も画像化可能となり, 大脳・小脳といった中枢神経系の働き, または感情などの心の働きを非侵襲的に繰り返し観測できるようになった。脳機能を画像化するMRIのためfunctional magnetic resonance imaging (fMRI) と呼ばれ, これまで動物では扱いにくかった記憶活動・情動活動のようなより高次の脳機能の理解にも有用である。MRI に特有の高い空間的・時間的分解能・非侵襲性により, 大脳生理学, 認知科学, 神経心理学, 精神神経学などの幅広い分野の研究者に注目されている。また研究者だけでなく臨床においても神経疾患の原因究明, 脳外科手術の術野決定の補助, 優位半球の決定, リハビリテーションの評価など様々な試みが行われている。その一方, 急速に普及しつつある1.0～1.5テスラMR 装置により多種多様な fMRI の検討がなされているが, 十分な統計学的な裏付けが成されていない報告も多く見られ, これを危惧する研究者もいる²⁾。

当科では1995年より脳機能解析として fMRI を導入, 当初はシーメンス社製1.5テスラ MRI 装置搭載の解析ソフトウェアを使用していたが, 1998年冬よ

りMR装置と SGI 社製ワークステーションとのネットワークを構成し, Sensor Systems 社製 MEDx 3.2 を導入した。以後バージョンアップを重ね, 現在 MEDx 3.4 による解析を行っている。今回は fMRI の原理と撮像・解析の注意点, ならびに当科で解析された代表的な解析結果を呈示する。

fMRI の原理

fMRI では脳神経活動に伴った血流の変化をMRI 信号の変化として捕え, それにより脳の活動を間接的に観察しようとするモダリティである。現在は組織 T2* の変化を利用することによる blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast 法が主流であり, Ogawa ら³⁾により1990年に発見された。BOLD 法では血中のオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの磁化率の違いを利用し, 画像のコントラストを作り出している⁴⁾。デオキシヘモグロビンはオキシヘモグロビンに比べ磁化率が高いとされており, Ogawaらは血管内にデオキシヘモグロビンが増加したときに血管の信号強度が低下して暗い線として撮像されることをラットによって示し, 組織の磁化率の違いがMRI 画像の信号強度に影響を及ぼすことを示した。これを BOLD 効果と呼んだ。

fMRI では, 被験者に対し課せられた課題の実行に伴い, 課題に必要とされる神経細胞群が賦活される。この賦活された神経細胞群の周囲の血管に存在するオキシヘモグロビン・デオキシヘモグロビンの濃度の変化に伴うピクセル毎のMR 信号の強度変化

 平成13年12月25日受理

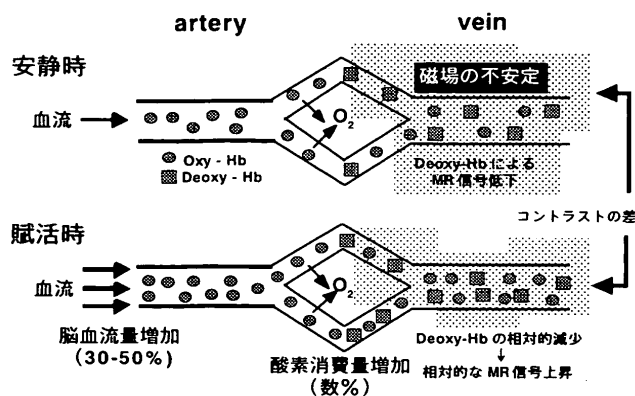


図1

と、与えられた課題の相関性を検出し、それを神経細胞群の活動を間接的に表すものとして測定する。つまり、神経細胞の興奮や代謝を直接観測しているわけではなく、間接的に神経細胞群の活動を計測している。

脳の神経細胞がある課題を行わせることにより活動を始めると、脳神経組織周辺の脳血流量・脳血管床が増大し脳血流中の酸素運搬量が30~50%程度増加する、しかし血液中から脳神経組織への酸素移動は5%前後の増加にとどまるため、相対的な酸素量増加が脳神経組織の賦活に伴い認められる。つまり、神経細胞群の賦活部位は相対的なオキシヘモグロビン増加状態により、デオキシヘモグロビンの相対的低下となり、これにより磁場の不均一性が改善し、 $T2^*$ が延長することにより、脳賦活部位のMR信号は賦活前に比し増加する(図1)。

このように安静時と賦活時のMR信号の差を検出し、これを脳賦活部位と見なすのである。1.5テスラのMR装置を用いたとき、BOLD法によるMR信号の差は元画像の信号強度の数パーセント程度となることが多く、肉眼的に判定することは困難である。また単なる信号強度差の検出ではなく、神経活動を行わせる課題に伴った信号強度の変化をきたした部位を抽出する必要性から、fMRI画像の構成には統計学的手法が必要となる。

現在多くの研究者は statistical parametric mapping (SPM) と呼ばれる処理ソフトウェアを使用している。これは従来 positron emission tomography (PET) の解析に用いられていたが、近年では fMRI の処理機能が充実している。このソフトは University of London, Wellcome

Department of Cognitive Neurology よりインターネット上で供給されているフリーウェアで、MATLAB (The Mathworks Inc.) 上にて操作できる。またSPM 機能を取り込んだ有償ソフトウェアが各種ソフトウェアメーカーから販売されているが、当科ではMEDx 3.4 (Sensor Systems 社) を使用している、これは SPM をより高速に処理でき、また各種3D表示機能も充実している。

実際の撮像・解析

fMRI ではターゲットとなる $T2^*$ 値の変化に敏感な撮像シーケンスが望ましく、また時間的分解能を向上させるために撮像時間も短時間である必要性がある。以上のことからgradient echo系⁵⁾の撮像シーケンスが選択されることが多く、我々は single shot echo planar image 法⁶⁾を選択している。

MR信号は、測定対象の $T2^*$ 値とエコー時間が等しいときに最大の信号強度が生まれることから、1.5テスラのMR装置では40~50msec前後が選択されることが多い⁷⁾。しかし実際には、ボクセル数、スライス厚、周囲組織の磁場の安定性などに左右され、最適のBOLD効果をもたらすエコー時間を決定するのは困難である。また繰り返し時間は、測定するボクセルサイズ・総スライス枚数・課題にもよるがおおむね1秒から4秒が選択される。1秒以下ではBOLD効果以外に、inflow効果と呼ばれる血流の流入効果による信号強度の変化が生じる可能性が指摘されており⁵⁾、1秒以上に設定するのが一般的である。

fMRI測定に使用される課題としてblock paradigm と event related paradigm がよく知られている。当科ではblock paradigm を主に検討している。block paradigm は脳賦活部位の局在の検討によく使用され、たとえば左一次運動感覚野の賦活の場合、右手の離握手運動を30秒間繰り返し行い、その間に連続的にMRIを撮像する。次に安静時のMRIを30秒間連続的に撮像し、これを数セット繰り返し返す。課題遂行時と安静時のMRI画像の比較を行い、統計学的手法を用いて有意な賦活部位を検出する。数種類の異なる課題を一連のパラダイム中に行わせるblock paradigmも多数検討されているが、結果の解釈が困難になることもしばしばあり、

安静時との比較が重要である。

SPM による撮像結果の統計解析処理はピクセル毎に行われるので、被験者が撮像中に動くことにより、隣接するピクセルの信号が入り込むことは好ましくない。撮像されたデータは、集積後に各画像の動きを調べ、それを修正する必要がある。撮像中の頭部動揺を検知し、これを補正するためのモジュールは SPM にも付属し、これのみならず、様々な補正ソフトがインターネット上で提供されている。しかし動き補正の機能には限界があり、過大な動きは補正できない。また補正アルゴリズムにより MR 信号が修飾されることは好ましくないとの報告もある²⁾。そこで我々は頭部動揺をボクセルサイズの 10%以下に抑える目的で被験者の頭部固定を十分に行うようにしている。額・上唇部をスポンジ・テープで head coil に固定し、課題によっては肩・肘部もベルトで MR 装置の検査台に固定する。十分な頭部固定にもかかわらず、頭部動揺の抑制されないデータは採用しない。

次に撮像した MRI 画像を標準脳に補正する作業を行う。脳梗塞、脳腫瘍など脳の破壊・変形が著しい例では補正は行わず、被験者の T1 画像をそのままテンプレートとして使用する。標準脳としては MNI brain (Montreal Neurological Institute), Talairach brain などが多用されている。特に Talairach brain は前交連を基準点とした 3 次元座標軸が決定され、Brodmann の分類が比較対照されているので脳賦活部位の同定、症例間・症例群間の比較が行いやすい。MNI brain は正常者 152 名の頭部 MRI 画像を平均化した標準脳である。MNI brain と Talairach brain は異なる標準脳であるが、標準脳間の座標の違いを補正する計算式がインターネット上に公開されており、簡単に標準脳間の座標変換を行うことができる。

標準脳に補正されたデータは各種フィルターを使用してノイズを取り除く。MR 信号の変化の中には課題に関連したものだけでなく、様々なノイズが混入されている。主に環境要素・MR 装置によるもの・被験者によるものに分けられるが、特に被験者の心拍や呼吸に起因するノイズが中心とされており³⁾、high pass filter によりノイズの軽減を行う。ノイズを軽減されたデータは Gaussian 線形写像関数を用いて画像の平滑化を行う⁴⁾。その結果得られた

Paradigm

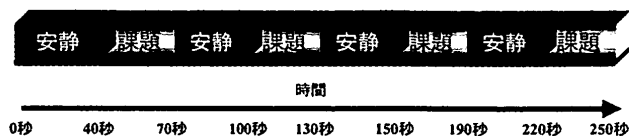


図 2

データは一般線形モデル理論に基づき¹⁰⁾、予想される MR 信号変化と実測された信号変化との相関をピクセル毎に処理され、 $p < 0.001$ を有意水準として処理されることが多い。その結果を Z 値に変換し標準脳に投影する。変形の著しい損傷脳などの場合には標準脳は使用せず、被験者の解剖画像に投影する。

当科での実例

28歳、右利きの健常男性。課題は右手の指対立運動とした。右第 1 指を第 2 指から第 5 指まで、約 2 ヘルツで順番に、自発運動で対立させていく。block paradigm を用い、安静・運動の繰り返しを合計 4 回施行した。安静・運動はそれぞれ 30 秒間だが、初回の安静は 40 秒間とし、合計で 250 秒の課題とし、これを 2 セッション撮像した (図 2)。

撮像はシーメンス社製 1.5 テスラ MR 装置 Vision を用い、シークエンスは single shot echo planar image, FOV は 256 mm, マトリックスサイズは 64×64 , 繰り返し時間は 5000 msec, フリップ角は 90 度, エコー時間は 55.24 msec とした。撮像は AC-PC line に平行に、厚さ 4 mm, ギャップなしで、1 スキャンあたり 30 スライス撮像した。撮像枚数は合計 50 スキャンだが、最初の 2 スキャンは解析には用いない。得られたデータは SPM 96 にて一般線形モデルに基づく解析を行い、2 セッションの撮像を重ね合わせて解析した。Z 値が 3 以上を有意な脳活動部位とし、MNI brain に投影した。

図 3 は glass brain に表示された全活動領域の MIP (maximum intensity projection) 画像である。左上図は右側から、左下図は上部から、右上の図は後方からの透過像である。右手の指対立運動に伴い、左一次運動感覚野および右小脳半球・虫部が活動している。図 4 は MNI brain に投射した図である。Z ≥ 3 の賦活部位が赤～黄色にて表示されている。

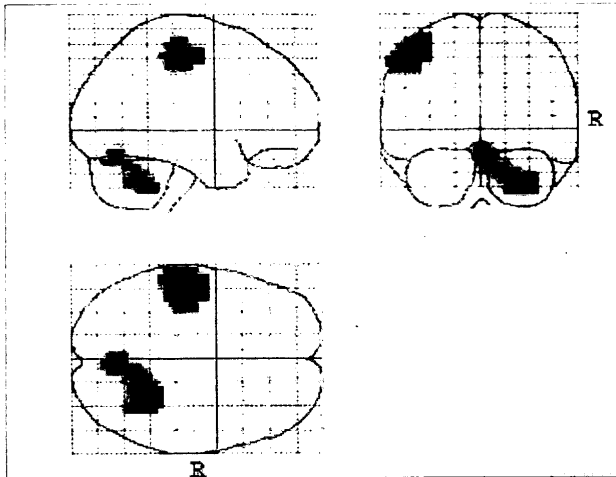


図 3

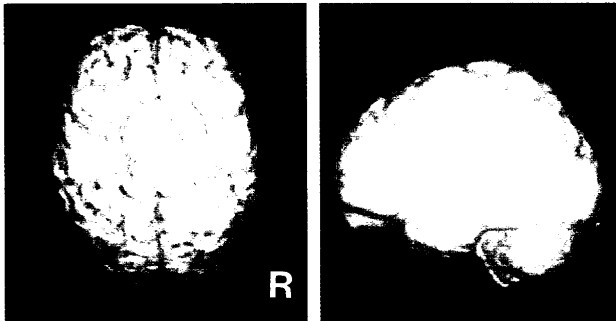


図 4

今後の展望

現在の fMRI の問題点として頭部動揺に対する脆弱性、長い撮像・解析時間、解析手法の限界が挙げられる。またこれらの問題点が研究手段から臨床応用への広がり大きく阻んでいる。

中枢神経疾患を抱えた対象者は様々な認知機能・運動機能障害を伴うことが多く、頭部動揺を抑えることが困難である。現在頭部動揺に対して補正アルゴリズムを用いて補正を行っているが、これにも限界がある。近年では、MRI 撮像時に navigator echo¹¹⁾ を用い、頭部動揺に伴う動きを別に撮像しながら次々と MR 信号を集積する手法が検討されており¹²⁾、新しい動揺補正手法の開発により、今まで以上に頭部動揺に対し許容範囲の広い fMRI が実現されつつある。

臨床検査としては、画像の撮像・作成に長時間が必要なことは被験者に対する検査時間が延長し望ましくない。撮像・効率解析時間の短縮にはハードウェアとソフトウェアの改善が考えられる。ハードウ

エアとしては高速撮像を可能にする高磁場装置の応用とコンピューターの高速化による解析時間の短縮が可能であり、ソフトウェアとしては画像フォーマットの改善による画像情報の高密度化と解析アルゴリズムの高速化が進められている。

解析手法としては現在の SPM は仮説検証型の解析方法だが、近年探索型解析方法として ICA (independent component analysis) が注目されている¹³⁾。ICA では fMRI のデータを、独立にふるまう複数の信号が未知の線形作用により混合されたものととらえ、信号の持つ統計的な性質に注目して元の独立な信号に復元する手法である。SPM などの従来の解析手法では、最初に時間変動に伴う MR 信号の変化のモデルを仮説としてあげ、それに対してどの程度フィットしているかを検定している。一方、ICA では仮説を立てる必要がないため、時間的賦活パターンが不明な場合でも脳活動部位を探索することが可能とされている。

ここ数年間での磁気共鳴画像分野の進歩は著しく、fMRI は解析機材・手法ともに進歩し、今後より信頼性の高い脳機能画像撮像が可能になると考えられる。

おわりに

現在 fMRI は健常者における機能分析が中心となっているが、被験者を限定することにより神経変性疾患・機能性疾患の解明に有用な手段になりうると考え、当科では現在パーキンソン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、眼瞼痙攣を対象にして症例を集積中である。

謝 辞

fMRI 撮像に関し多大なるご協力・ご助言をいただいた放射線部部长松永尚文教授、山内秀一氏、橋田昌弘氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) Lauterbur PC. Image formation by induced local interaction : examples employing nuclear magnetic resonance imaging. *Nature* 1973 ; 241 : 190-191.
- 2) 伊藤浩介, 藤井幸彦, 中田 力. fMRI で得られた情報. *Clin Neurosci* 1999 ; 17 : 59-64.
- 3) Ogawa S, Lee T. Oxygenation - sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990 ; 14 : 68-78.
- 4) Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin and carbonmonooxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1936 ; 19 : 210-216.
- 5) Kennan RP. Gradient echo and spin echo methods for functional MRI. In : Moonen CTW, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, 2000, p.127-136.
- 6) Cohen MS. Echo-planar imaging and functional MRI. In : Moonen CTW, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, 2000, p.137-148.
- 7) 田中忠蔵, 恵飛須俊彦, 梅田雅弘, 福永雅喜, 成瀬昭二. fMRI. 画像診断 1999 ; 19 : 1146-1152.
- 8) Jezzard P. Physiological Noise : Strategies for correction. In : Moonen CTW, Bandettini PA, eds. *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, 2000, p.1173-1181.
- 9) Ashburner J, Fristou KJ. Spatial transformation of images. *SPM Course Notes* 1997, 320 chapter 2.2 : p7.
- 10) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical parametric maps in functional imaging : general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995 ; 2 : 189-210.
- 11) Ehman RL, Felmlee JP. Adaptive techniques for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology* 1989 ; 173 : 255-263.
- 12) Lee CC, Jack Jr CR, Grimm RC. Real-time adaptive motion correction in functional MRI. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 436-444.
- 13) McKeown MJ, Sejnowski TJ. Independent component analysis of fMRI data : examining the assumptions. *Hum Brain Mapp* 1998 ; 6 : 368-372.