

MR I による脳の機能画像 —BOLD効果による f MR I 時の局所酸素飽和度の検討—

†田中忠藏, 樋口敏宏, 恵飛須俊彦, 梅田雅宏, 福永雅喜, 青木伊知男

¹明治鍼灸大学脳神経外科学教室

要旨：fMRIの原理の主なものとしてBOLD効果が知られているが、この原理は脳賦活に伴った局所脳組織の血液の酸素飽和度の変化を画像化したものとして知られている。そこで、臨床用1.5テスラMRI装置にグラディエントエコー法を用いて、in vitroにおいてヘマトクリットと酸素飽和度を調整した血液の T_2^* を測定し、さらには手指対向運動のfMRIを測定することから、BOLD効果による局所酸素飽和度の変化を求めた。この結果、賦活前的大脑皮質の T_2^* を50msとして SO_2 は68.7%であり、脳賦活時の一次運動野の T_2^* は55.6msでこのときの SO_2 は71.2%となった。これより、臨床用1.5テスラMRIを用いたfMRIの主な原理としてBOLD法が妥当であることが明らかになった。

I. はじめに

磁気共鳴画像法 (MRI:magnetic resonance imaging) を用いた脳機能画像である f MR I (functional MRI) は、従来のPETなどによる方法と異なり、繰り返して非侵襲的に脳機能の局在検討が行える方法として年々発展を遂げている。近年、米国をはじめとして我が国においても、脳研究が重点研究課題として取り上げられ、fMRIは、脳研究の方法論としても期待されている。理由のひとつには、fMRIが一般に普及している臨床用1.5テスラMR I 装置を用いて比較的容易に脳機能を検討できる能力を有していることが挙げられる。一方では、米国を中心に、現在のところ脳機能研究の専用装置と見なされている3~8テスラの高磁場装置の導入と、これを用いた研究が始まっていて¹⁻³⁾、これらの装置と比較するとS/N比に劣る臨床用1.5テスラMRI装置による研究は、厳しい状況になっていくことが予想される。実際、我が国でも、高磁場装置の導入が徐々に進んでいる。

ところで、f MR I は人体に影響が少なく、くり返し測定を行える方法ではあるものの、一般的に用いられている臨床用装置をそのまま用いて簡単に測定できる方法では決してない。臨床用装置

を用いることが出来るものの、測定装置の性能を限界近くまで発揮できる整備や保守が必要であり、また、得られた信号の安定性や再現性のチェックが定期的に必要であり、さらに、得られたデータの信頼性と測定条件の検討を内省的に行う必要があることは他の解析装置や条件付きの実験を行う場合、あるいは一般の実験系と何ら違いのない方法論である。ここでは、臨床用1.5テスラ装置を用いた f MR I による脳機能画像の基礎的検討として行った f MR I による局所酸素飽和度の検討について報告する。

f MR I は、当初、グラディエントエコー法、その後エコープラナ法を用いて、脳賦活前後における信号強度の変化を差分画像や、統計処理画像で表したものである^{4, 5)}。従来のPETを用いた報告では、脳賦活に伴う局所脳血流量が約30~50%増加するのに対して、局所脳組織の酸素消費量はおよそ5%程度増加するにすぎないとされている^{6, 7)}。一方、MR I の原理から、血液中に多く存在するOxy-Hbは常磁性物質であり、この物質の含有量の変化は直接MR信号に影響を与えない⁸⁾。しかし、Deoxy-Hbは強い T_2^* 短縮作用を有し、血液のMR I の信号はこのDeoxy-Hbの含有量に大きく作用される。これがBOLD(Blood Oxygen

Level Dependent)効果と呼ばれている⁹⁾。従って、BOLD効果によるfMRIとは、脳組織の静脈や毛細血管におけるDeoxy-Hbの含有量が、賦活中、血流量の増加にみあうほどの酸素消費量の増加が生じないため、絶対的、相対的に賦活前のDeoxy-Hbの含有量に比べて少なくなり、このため脳賦活中は、賦活前に比べて賦活領域のMR信号が増強する現象を捕らえている。この現象は、画像化を行う際、ピクセル内に含まれるDeoxy-Hbが常磁性体としてピクセル内の他の組織と大きく位相がずれる現象を引き起こし、結果として脳賦活前と最中とでピクセル内の信号強度が大きく変化するとされている。また、測定シーケンスや磁場強度によっては、このBOLD効果の他に、脳賦活によって生じた局所脳血流量の増加によって脳賦活中の信号強度が賦活前に比べて増加する可能性があり、これはinflow（流れ込み）効果と呼ばれている¹⁰⁾。この例として、脳機能画像の最初の報告には、脳賦活に伴う局所脳血流量の増加を造影剤投与にて増強して観察した研究が報告されている⁴⁾。

本研究では、BOLD効果の基礎的検討を行うと共に、fMRIの機序を用いて、脳賦活時における局所脳循環血液中の酸素飽和度の変化を検討した。

II. 対象および方法

1) シミュレーションによる

測定パラメーターの最適化

従来のfMRIの報告では、比較的長いTeが用いられていた。しかし、最適のTeをもとめるために、fMRIがBOLD効果のみで観察されるという前提の下に、シミュレーションを行った。通常fMRIに用いられるグラディエントエコー系のシーケンスでは、得られる信号強度(S)は、(1)の式で与えられる¹¹⁾。

$$S = S_0 \cdot \frac{\{1 - \exp(-Tr/T_1)\} \sin(x)}{1 - \exp(-Tr/T_1) \cos(x)} \cdot \exp(-Te/T_2) \quad (1)$$

ここで、Trは繰り返し時間、Teはエコー時間、xはフリップアングルである。

$$S = S_0 \cdot \exp(-Te/T_2^*)$$

$$dS/dT_2^* = S_0(Te/T_2^*)^2 \exp(-Te/T_2^*)$$

dS/dT_2^* をさらにTeで微分し、0になるTeを求めると、信号変化の最大値はを与えるTeが求められ、 $Te = T_2^*$ となる。グラディエントエコー系のシーケンスでは、Tr/Te/FAの3つのパラメーターが必要となり、最後のFA：フリップアングルも同様のシミュレーションにて求めることができる。ここで必要となるのは、実際の脳組織、特に皮質の T_2^* の値である。これは、グラディエントエコー法によって、実際にTeを変化させて、求めた。

2) in vitroの検討

血液の T_2^* を求める目的で、健康成人6人から静脈血を採取し、Ht, PaO₂を測定した。さらに、Htは、生食水にて30—45%の範囲に調整し、PaO₂は、酸素ガス(100%)のパブリングを行い、酸素飽和度を5—80%の範囲に調整した。この調整した血液の50検体を、MRIで撮像した。装置は、1.5テスラ臨床用MR装置(Gyroscan S15/HP: Philips社製)を使用し、MRI撮影用頭部コイルを用いた。測定パルスシーケンスは、グラディエントエコー法で、繰り返し時間(Tr)300ms, フリップアングル(FA)30°とし、エコー時間(Te)は30, 40, 50msで撮影した。得られた血液の画像から、それぞれのTeにおける信号強度を求めた。この値をMacintosh 840AV(アップルコンピュータ)上のCriket Graph III(Abacus Inc.)にてcurve-fittingし血液の T_2^* を算出した。

3) 脳機能画像

脳機能画像は、健康成人30人を対象に、測定パルスシーケンスは、グラディエントエコー法で、繰り返し時間(Tr)100ms, エコー時間(Te)50ms, フリップアングル(FA)30°で撮影した。このうち6人については、Teの変化の影響を調べるために、Te:30, 40, 50msの3種類で測定した。うち1例では、20, 35msで撮影した。脳賦活パラダイムは、右手の手指の対向運動を賦活刺激として、安静—賦活をそれぞれ5回繰り返し、最後に安静時を測定する合計11回の賦活系を用いた。実際の運動は、親指と他の4指の連続した対向運動を用い、1回の運動時あるいは安静時について測定時間が10秒のMRIを5枚得ることから、合計55枚のデータを550秒間で得た。データ処理

は、Sparc 20 (Sun Microsystems社製) 上のMR Vision (MR Vision Company) ソフトウェアで Cross Correlation法にて統計処理を行った。

が、Htの値によって T_2^* に影響がみられなかった。従って、生理的な範囲では、Htの値にかかわらず、 PaO_2 と T_2^* は $y = 5.4 \cdot 10^{0.018x}$ の式で得られた。このときの相関係数は、 $r=0.93$ であった。

III. 結果

1) シミュレーションによる

Tr/Te/FAの決定と大脳皮質の T_2^*

健康対照群のグラディエントエコー画像においてTeを変化させたグラフから、大脳皮質の T_2^* は、51msであった。この値を利用して、最適なパラメーターをシミュレーションすると、Teは50ms (図1)、FAは約25°であった。このパラメータで実際の撮像条件を決定したが、装置の制約からTrは100msとなった。

3) 脳機能画像におよぼすTeの関係

1) によって求めた脳機能画像の撮像条件 (Tr/Te/FA:100/50/25°) を基本として、Teを変化させた場合の信号強度の変化を図3に示した。縦軸は負荷なしで得られた画像の信号強度 (S) に対する賦活によって生じた信号強度の差分 (ΔS) の変化率 ($\Delta S/S$) で、これは $1/T_2^*$ に相当する。Teは、30、40、50msと長くなるにつれて直線的に $1/T_2^*$ に対して増加した。つまり、Teの延長に従って、信号強度は直線的に減少し、賦活に伴う変化は $-2/S$ を示した。また、このグラフのTe=0msにおける $\Delta S/S$ は、マイナスの値を示した。

2) Ht, PaO_2 および T_2^* の関係

Htの値は、大きく3群に分けられ、それぞれ $1.1 \pm 2.5\%$ 、 $37.6 \pm 1.4\%$ 、 $43.9 \pm 2.4\%$ であった。この3群の PaO_2 と T_2^* の関係を図2に示した

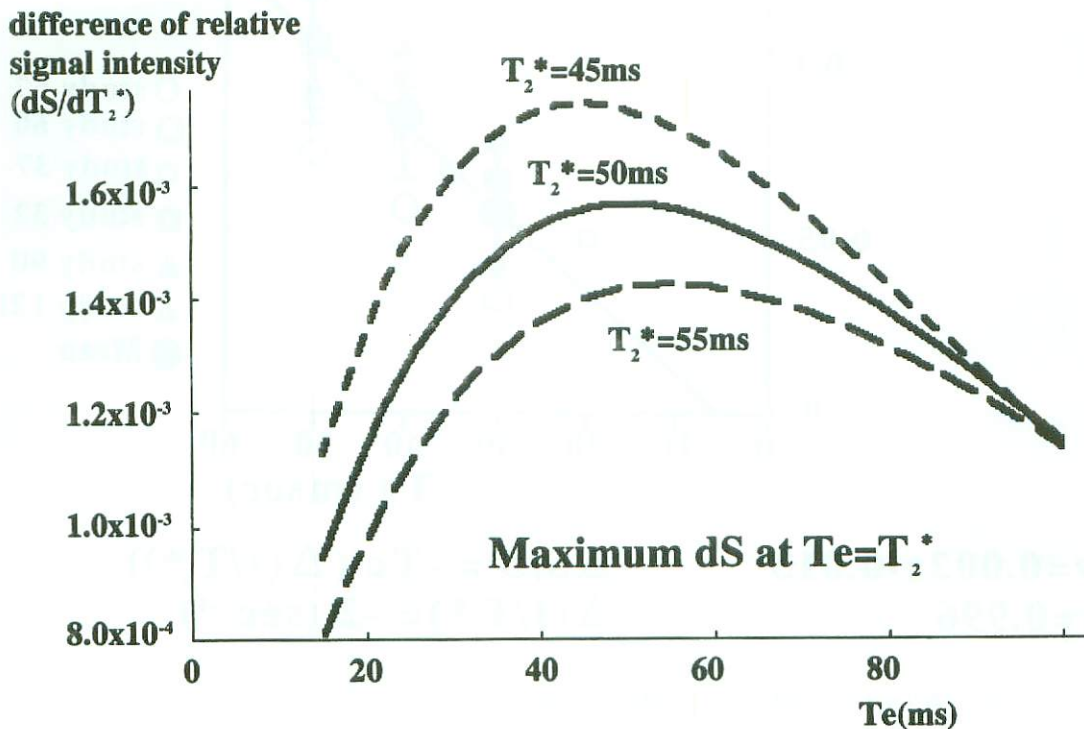


図1 エコー時間 (Te) を変化させた場合、それぞれのTeに対して異なる T_2^* を持つ組織の相対的な信号値の変化のシミュレーションの結果

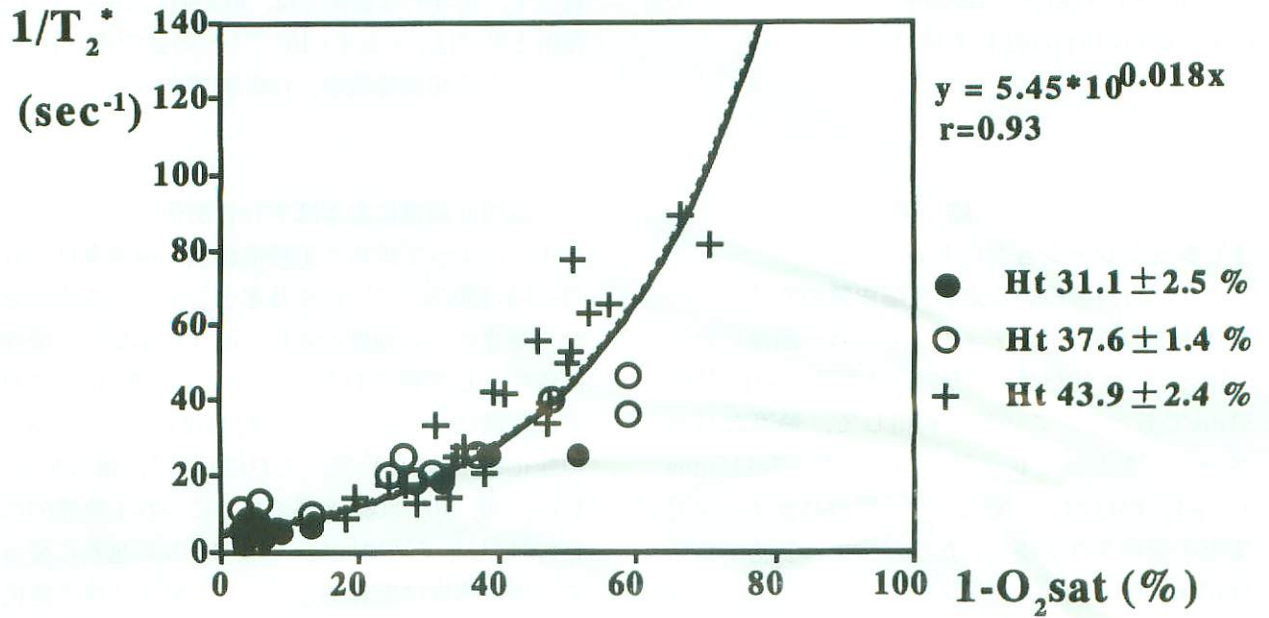


図2 異なるヘマトクリット値の血液の酸素飽和度と T_2^* 緩和率 ($1/T_2^*$) との関係。

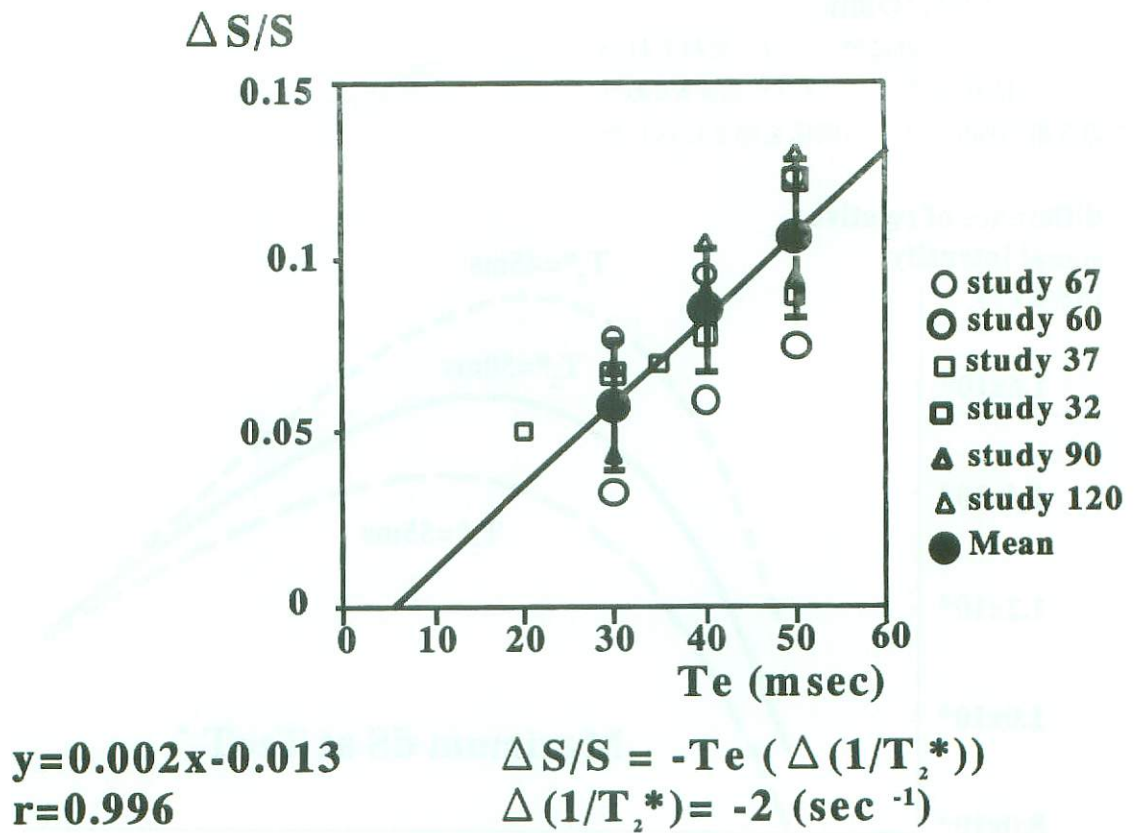


図3 異なるエコー時間 (T_e) でのfMRIの信号値の変化率

4) 脳賦活時の局所脳組織SO₂と脳組織T₂*

以上の結果から BOLD 効果による局所脳組織の酸素飽和度を求めると、上述のグラフから賦活前の大脳皮質のT₂*を50msとしてSO₂は68.7%であり、脳賦活時の一次運動野のT₂*は55.6msでこのときのSO₂は71.2%であった(表1)。

表1 脳賦活時の局所脳組織SO₂と脳組織T₂*の関係

	安静時	運動賦活時
T ₂ *	50msec	55.6m s
S O ₂	68.7%	71.2%

IV. 考 察

fMRIの原理は、主として BOLD 効果によるものの、それ以外に inflow 効果などのその他の影響が無視できないとされている。4 テスラなどの高磁場では、毛細血管レベルの BOLD 効果によると指摘されている^{1,2)}。それ以外の装置ではやはり静脈系の変化を捕らえているとされている。今回、筆者らはfMRIが BOLD 効果によるとの仮定にたつて、測定条件の最適化をシミュレーションにより行った。これによると、シミュレーションによるパラメータ設定が実際の測定条件に極めてよく一致した。装置のハードウェア、ソフトウェアの制限から理想的なパラメーターまでを試すことができなかったが、Trを除いた条件は、他の報告とほぼ一致した^{1,3)}。

次に、この条件を基に、脳賦活に伴う局所酸素飽和度を算定した。今回の測定系では、安静時の脳組織のT₂*が50msとなり、この際の、SO₂は68.7%であり、脳賦活時の一次運動野のT₂*は55.6msでこのときのSO₂は71.2%であった。一般に、脳循環の毛細血管レベルでは、ヘマトクリット値が末梢血に比べ約20%程度低下するとされている。そのため、in vitroの系においてHt値を正常範囲から低く調整して測定を行ったが、この低Htの影響は生理的範囲内ではfMRIの結果に変化を与えなかった。さらに、今回の測定系では、Teの変化に伴う脳賦活の信号変化は直線的に変化したが、Teが0msの場合を仮定すると、正の信号変化を示さなかった。Teが0msの場合の信号変化は、いわゆる BOLD 効果による磁化率の変化が寄与しないために BOLD 効果以外の要素を反映

していると考えられる。通常、inflow 効果による寄与分が正の信号変化を与えるはずであると予想されるが、実験結果からは、むしろ負の値を示した。従って、この測定系では脳賦活に伴う信号の変化に inflow 効果の寄与分がきわめて小さいと考えられた。しかし、この場合の信号強度変化が理想値の0とならず負の値を示した理由は、確定できないものの人体測定に伴う熱ノイズの混入や、測定系の精度の問題などが予想される。

fMRIの測定・処理系の進歩は目覚ましく、現在では、エコープラナー法やスパイラルスキャン法を用いて、1~6秒のくり返し時間内に全脳を十数スライスで測定し、かつスライスあたり数百枚の測定が可能となっている。実際、筆者らの最近の検討は、これらの方法で行っている。さらには、画像処理系では従来PETの処理に発展してきたSPMなどの処理ソフトウェアがfMRIに対応し、一つの脳賦活パラダイムの解析から、グループ間や他のパラダイムとの解析を比較検討できるようになっており、実際、鍼に電気通電を行った賦活が、痛刺激を感じないにも関わらず報告されている痛刺激の場合の脳賦活と同じような結果を得ている。

文 献

- 1) Turner R, Jezzard P, Wen H, et al.: Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med*, 29: 277-279, 1993.
- 2) Ugurbil K, Hu X, Chen W, et al.: Functional mapping in the human brain using high magnetic fields. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 354:1195-213, 1999.
- 3) Robitaille PM, Abduljalil AM, Kangarlu A: Ultra high resolution imaging of the human head at 8 tesla: 2K x 2K for Y2K. *J Comput Assist Tomogr*, 24(1):2-8, 2000.
- 4) Belliveau JW, Kennedy DN Jr, Mckinstry RC, et al.: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 254: 716-719, 1991.
- 5) Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al.: Time-course echo-planar imaging of human brain function during task activation. *Magn Reson Med*, 25: 390-397, 1992.
- 6) Fox P & Raichle ME : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory

- stimulation in human subjects. Proc Natl Acad USA, 83:1140-1144, 1986.
- 7) Fox PT, Raichle ME, Mintun MA et al.: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science, 241:462-464, 1988.
 - 8) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al.: Oxygen sensitive contrast in MRI in rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med, 14: 68-78, 1990.
 - 9) Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al.: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. Proc Natl Acad Sci USA, 89 : 5951-5955, 1992.
 - 10) Duyn JH, Moonen CTW, Van Yperen GH, et al.: Inflow versus deoxyhemoglobin effects in BOLD functional MRI using gradient echoes at 1.5T. NMR Biomed, 7: 83-88, 1994.
 - 11) Zur Y, Stokar S, Bendel P.: An analysis of fast imaging sequences with steady-state transverse magnetization refocusing. Magn Reson Med, 6: 175-193, 1988.
 - 12) Menon RS, Ogawa S, Hu X, et al.: BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. Magn Reson Med, 33: 453-9, 1995.
 - 13) Constable RT, McCarthy G, Allison T et al.: Functional brain mapping at 1.5 T using conventional gradient echo MR imaging techniques. Magn Reson Imaging, 11:451-455, 1993.

Functional brain mapping using MRI

- Evaluation of local cerebral blood oxygenation using fMRI with BOLD effect -

TANAKA Thuzo, HIGUCHI Toshihiro, EBISU Toshihiko,
UMEDA Masahiro, FUKUNAGA Masaki, AOKI Ichio

Dept. of Neurosurgery

Meiji University of Oriental Medicine