

## 1.5Tの脳機能磁気共鳴画像 (fMRI) における 信号変化の機序：血液の磁化率効果の寄与

山田直明, 佐久間利治, 西野敏博, 今北 哲,  
山田幸典, 高宮 誠

国立循環器病センター放射線診療部

### はじめに

脳機能画像における信号強度変化は、脳の賦活→血流の増加→デオキシヘモグロビンの濃度の減少→血液の磁化率の減少→脳組織の  $T_2^*$  の延長→信号の増強という筋書きで説明されてきた (BOLD contrast: blood oxygen level dependent contrast)<sup>1),2)</sup>。つまり、BOLD contrast の本態は磁化効果である。しかし賦活部位は脳表の静脈に沿っていることが多いことや、

中磁場の装置でも観測されることから、1.5T 以下の臨床用装置では、血流の関与が大きい可能性が指摘されている。しかし、信号変化に占める脳表静脈の割合はどの程度か、脳表静脈は流入効果によって信号を変化させるのか又は磁化率の変化に伴う緩和時間の延長によるもの (磁化率効果) かなど、はっきりしない点が多い。

一般に信号を発する組織を、血液と血管外組織に分けることができる。また信号が変化する機序を磁化率効果とそれ以外のもの (本論文では灌流効果と呼ぶ) に分けることができる (Fig.1)。

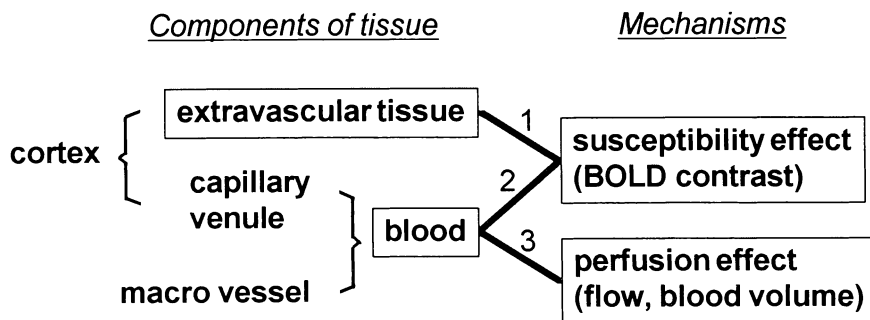


Fig.1. Components of tissue and mechanisms of signal change on activation of brain tissue. Three combinations among them are possible (1-3).

筆者は、以下の理論に基づいて、磁化率効果と灌流効果を分離し、さらに、磁化率効果の中で血液が占める役割について検討した。

## 理 論

### 1) 磁化率効果と血流効果の分離

Spoiled gradient echo (GrE) における信号強度 ( $S$ ) は、横磁化が単一の横緩和時間 ( $T_2^*$ ) に従って減衰すると仮定すると、一般に式 (1) で表される。

$$S = f \cdot \exp(-TE/T_2^*) \quad (1)$$

ここで  $f$  は RF パルスにより励起された直後の横磁化の大きさであり、スライスに流入する血流 ( $F$ )、ボクセルの体積に占める血液の割合 ( $VB$ )、血液及び脳組織の縦緩和時間 ( $T_{1b}$ ,  $T_{1t}$ )、スライスの厚さ ( $TH$ )、繰り返し時間 ( $TR$ )、および励起角 ( $\alpha$ ) の関数である。一般には血流量を単一のベクトルで表すことはできないし、縦緩和時間も一つではないから、 $f$  は複雑な関数である。

脳の安静時 ( $r$ ) と賦活時 ( $a$ ) の信号強度をそれぞれ  $S_r$ ,  $S_a$  として、その比の対数をとると、

$$\ln(S_a/S_r) = \ln(f_a/f_r) + TE \cdot (1/T_{2r}^* - 1/T_{2a}^*) \quad (2)$$

となる。 $\ln(S_a/S_r)$  を賦活率 (activation ratio) と呼ぶ。賦活率は一般に 1 より十分小さいから、 $\ln(S_a/S_r) \cong (S_a - S_r)/S_a$  である。式 (2) の右辺第一項は、 $TE=0$  における賦活効果を表す。これは、撮像パラメーター ( $TH$ ,  $TR$ ,  $\alpha$ ) が一定の時、流入血流量 ( $F_a$ ,  $F_r$ ) と血管床の体積 ( $VB_a$ ,  $VB_r$ ) のみに依存する。つまり、右辺第 1 項は、流入血流量が大きくなる影響 (流入効果) と血液の体積が増大する影響 (体積効果) を現す。本論文では、これら二つの効果を合わせて灌流効果と呼ぶ。右辺第 2 項はエコー時間 ( $TE$ ) と横緩和率の変化 ( $1/T_{2r}^* - 1/T_{2a}^*$ )

に比例し、磁化率効果を現す。従って、いくつかの  $TE$  に対して賦活試験を行って  $\ln(S_a/S_r)$  をプロットして回帰直線を求めると、その傾きから ( $1/T_{2r}^* - 1/T_{2a}^*$ ) を、 $TE=0$  における切片から灌流効果を知ることができる。

### 2) 血管内血液の磁化率効果の評価

まず、 $Ht=40\%$ 、単位体積当たりの赤血球数  $= 450 \cdot 10^4 / \text{mm}^3$  とした。これから、赤血球を球としてその半径 ( $a = 2.77 \cdot 10^{-6} \cdot \text{m}$ ) を求めた。次に、赤血球 1 個あたりが占める血液の体積 ( $1/\text{赤血球数}$ ) から、その有効占有半径 ( $a_{occupied} = 3.76 \cdot 10^{-6} \cdot \text{m}$ ) を求めた。

球状の赤血球の中にデオキシヘモグロビンが均一に分布しているとすれば、赤血球の周囲の磁場の変化 ( $\delta H$ ) を簡単に計算できる<sup>3)</sup>。

$$\delta H(r, \theta) = (3\cos^2 \theta - 1) \cdot \frac{M}{r^3} \quad (3)$$

ここに、 $r$  は赤血球の中心からの距離、 $\theta$  は主磁場とのなす角、 $M$  は赤血球の磁化である。赤血球周囲の磁場不均一性 ( $\delta\omega$ : 線幅 = 横緩和率の増加) を  $a$  の外で  $a_{occupied}$  の内側の磁場の標準偏差として求めることができる。

$$\delta\omega = \gamma \sqrt{\langle \{\delta H(r, \theta)\}^2 \rangle_{average}} \quad (4)$$

完全に脱酸素化された (酸素飽和度 = 0 の) 全血の磁化率  $= 0.08 \cdot 10^{-6}$  (c.g.s.)<sup>4)</sup> と仮定して上式を計算すると、 $\delta\omega = \delta(1/T_2^*) = 38\text{s}^{-1}$  となる。一般に、酸素飽和度が  $x\%$  のとき、

$$\delta\omega(x) = \left( 1 - \frac{x}{100} \right) \cdot \delta\omega \quad (5)$$

となる。安静時酸素飽和度 = 60%、賦活時酸素飽和度 = 80% とすると、賦活率の減少は  $7.6\text{s}^{-1}$  となる。

## 実 験

静磁場強度 1.5T の臨床用装置 (Magnetom H15, Siemens) において、通常の頭部用コイル

を用いて、5名の右利きのボランティアで、脳の賦活に伴う信号強度変化を観測した。脳の賦活は右手母指と示指の屈伸運動により行った。脳機能画像は速度補正をしたGrEにより、脳梁体部の上縁から頭頂を3分割する2面で得ることとした。脳賦活に先立って、同断面の2D-MRA像 ( $TR=0.08s$ ,  $TH=3mm$ ,  $TE=0.018s$ ,  $\alpha=40^\circ$ ) を得た。脳機能画像の撮像パラメーターは、マトリックス=128・128, FOV=25・25cm, スライス数=2, 加算回数=2,  $TR=0.2s$ , スライス厚=3mm,  $\alpha=60^\circ$  (データ収集時間 52 秒) とした。1回の検査で、安静と賦活を各2分間ずつ2回繰り返す間(8分間)に8回の撮像を行った。 $TE$  は各ボランティアで20, 40, 60 ミリ秒の3段階変えた。

賦活時の平均から、安静時の平均を差し引いて脳賦活図を得た。賦活図の上で、視覚的に、左運動感覚野に近い高信号部分を賦活部位とした。この賦活部位に面積  $0.2cm^2$  (5 pixels) の関心領域をとり、原画像の上で信号強度を測定した。視覚的に選択した賦活部位の中から、t検定により5%以上の危険率のある部分を除外した。

## 結 果

19点の脳賦活部位が得られたが、13点は2D-MRAにおける脳表の静脈に一致し(v群)、6点は静脈に一致しなかった(c群)。代表的な脳賦活図をFig.2に示す。信号強度の周期性をFig.3に示す。信号強度変化の $TE$ 依存性をFig.4-5に示す。回帰直線の $TE=0$ における切片から灌流効果は、平均1.57%(v群2.09%, c群0.03%)であった。安静時横緩和率( $1/T_{2r}^*$ )は平均 $8.0s^{-1}$ (v群 $8.0s^{-1}$ , c群 $7.9s^{-1}$ )であり、賦活による横緩和率の減少( $1/T_{2r}^*-1/T_{2a}^*=\Delta(1/T_2^*)$ )は、平均 $0.97s^{-1}$ (v群 $0.86s^{-1}$ , c群 $1.33s^{-1}$ )であった。信号強度変化率( $\Delta S/S \equiv (S_a - S_r) / S_r \cong \ln(S_a / S_r)$ )は $TE=20, 40, 60ms$ でそれぞれ平均3.5, 5.7, 7.6%であった。

## 考 察

今回の実験結果の示すところは、信号変化は、2D-MRAで静脈に一致する(v群)か否(c

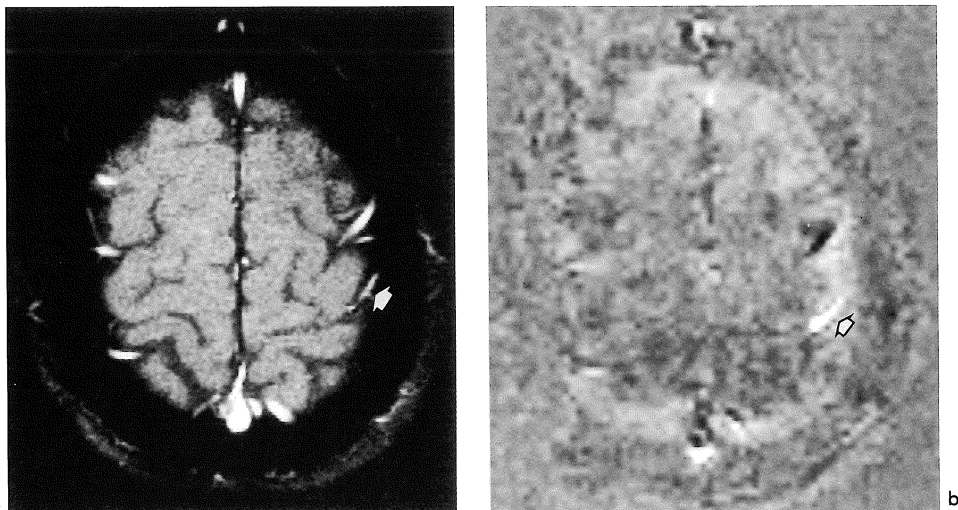


Fig.2. A representative example of functional imaging at  $TE=40ms$ . a) 2D-MR angiography. b) Activation map. The activated region in the sensorimotor area coincided with a cortical vein (arrow).

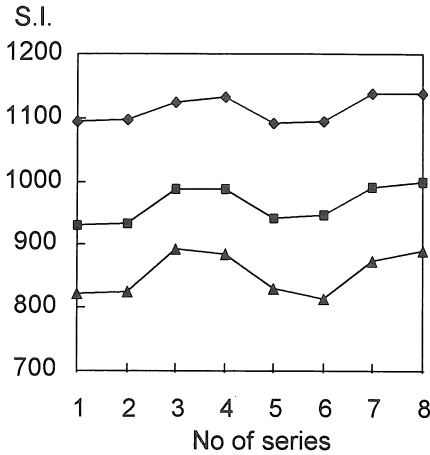


Fig.3. Periodicity of signal intensity at the activated regions. The signal intensity (arbitrary unit) was averaged in the all activated regions. TE(ms)=20 ( $\diamond$ ), 40 ( $\square$ ), 60 ( $\triangle$ ). Images were acquired every one minute (total eight minutes). Series No 1-2, 5-6 were at rest, No 3-4, 7-8 were at task.

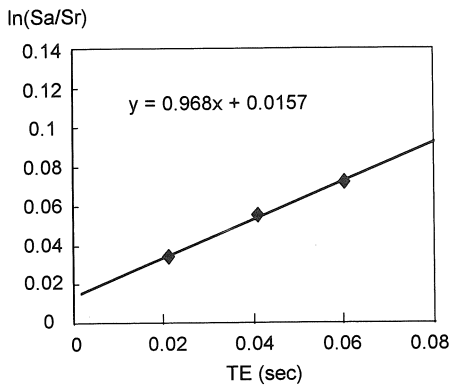


Fig.5. Average activation ratio as a function of TE. A linear regression line is superimposed.

群) かに拘わらず磁化率効果 (BOLD contrast) によるところが大きいということである。従来磁化率効果の議論は血管外の脳組織について行われている<sup>11,2)</sup>が、血液それ自体も、デオキシヘモグロビンの濃度の低下により信号が上昇する。

全血が完全に酸素化された状態から完全に脱酸素化されたときの横緩和率 ( $1/T_2^*$ ) の増加に

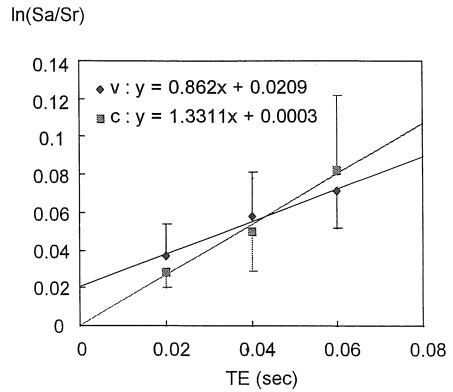


Fig.4. Activation ratio of v- and c-groups as a function of TE. Vertical bars indicate 1 SD. Linear regression lines are superimposed.

関する計算結果 ( $38s^{-1}$ ) は Wright らが Luz-Meiboom モデルにより求めた値 ( $41.5s^{-1}$ ) に近い<sup>5)</sup>。Chien らが 1.5T の臨床装置において血液試料を測定した結果では、酸素飽和度 98.4, 82.5, 73.6% のとき、 $T_2^*$  は 185, 95, 70ms であった<sup>6)</sup>。これより計算すると、完全な脱酸素化により横緩和率 ( $1/T_2^*$ ) は  $57.7s^{-1}$  増大することになる。Gomori らはヘマトクリット 45% の全血において  $T_2$  を測定した<sup>7)</sup>。その論文に示されたグラフ (Ref. 7, Fig.3) をもとに計算すると、1.41T で、エコー間隔 32ms の CPMG 系列において、完全な脱酸素化により、 $15-20s^{-1}$  横緩和率 ( $1/T_2$ ) が増加している。 $T_2$  の短縮は  $T_2^*$  のそれよりも小さいから、上記の  $T_2^*$  に関する結果と矛盾しない。

我々の計算モデルは水分子の拡散運動による  $T_2^*$  の延長 (運動による尖鋭化: motional narrowing) を考慮していないことと、赤血球を球で近似したこと、および隣接する赤血球間の相互作用を無視したという点で不完全である。しかし、結果的には妥当な値が得られたといえる。つまり、デオキシヘモグロビンの減少に伴う血液の信号変化は、主として赤血球の周囲に作られる磁場不均一性が変化するためであると推定される。

Banderttini らがヒトの脳で TE を変化させて賦活による横緩和率の変化を推定した結果は、0.5, 1.5, 3.0T でそれぞれ  $1/T_{2r}^* - 1/T_{2a}^* \equiv \Delta(1/T_2^*) = 0.4, 0.84, 1.76\text{s}^{-1}$  であった<sup>8)</sup>。Menon らは 4T での高分解能 fMRI により、皮質と静脈を分けて測定し、それぞれ  $\Delta(1/T_2^*) = 1.3, 3.0\text{s}^{-1}$  という結果を得た<sup>9)</sup>。

常磁性体によって作られる磁場は主磁場の強さに比例する。それゆえ単純に考えると、磁化率効果は主磁場の強さに比例する。分子拡散を考慮すると磁場に単純に比例しないとする意見もある<sup>2)</sup>が、Banderttini が測定した  $\Delta(1/T_2^*)$  はほぼ主磁場強度に比例している<sup>8)</sup>。そこでとりあえず Menon らの結果を、主磁場の強さに比例するとして 1.5T に換算すると、皮質と静脈でそれぞれ  $\Delta(1/T_2^*) = 0.49, 1.1\text{s}^{-1}$  となり、皮質における値は我々や Banderttini らが得た実験結果より小さい。いいかえると、我々や Banderttini らの実験結果には、血液成分が多く含まれていることを示唆する。

Menon らの実験の皮質の中には細い静脈や毛細血管が含まれているはずである。それ故、血管外脳組織の  $\Delta(1/T_2^*)$  は  $0.49\text{s}^{-1}$  より小さいと考えられる。Ogawa らは皮質（血管外脳組織）の磁化率効果について計算し、拡散を考慮すると 1.5T では TE=40ms で  $\Delta S/S = 0.016$ （つまり、 $\Delta(1/T_2^*) = 0.40\text{s}^{-1}$ ）と推定した<sup>2)</sup>。また、Menon らが静脈としたボクセルの中には部分的に皮質が含まれていると考えられる。それゆえ、静脈の  $\Delta(1/T_2^*)$  は過少評価されているはずである。

以上の結果と考察をふまえて、磁化率効果による信号変化に血液（静脈）が寄与する割合を計算した (Fig.6)。ここで、皮質の  $\Delta(1/T_2^*)$  として  $0.49\text{s}^{-1}$  を用い、静脈の  $\Delta(1/T_2^*)$  として、賦活により酸素飽和度が 20% 増加するとして計算した値  $7.6\text{s}^{-1}$ （理論 (2) 項）を用いた。Fig. 6 によれば、TE=40ms で 5% の信号増強を得るためには、約 10% の静脈の信号が含まれていなければならない。それ故、1.5T で数% 以上の信

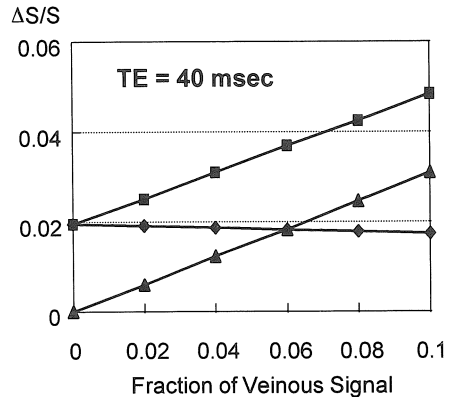


Fig.6. A simulation of the activation ratio ( $\Delta S/S$ ) of vein and cortex due to susceptibility effect at TE=40ms as a function of fraction of venous signal in a voxel. In the cortex, capillaries and venules are included. ( $\Delta$ : vein,  $\diamond$ : cortex,  $\square$ : sum)

号増強を得た場合、その大きな部分を静脈の磁化率効果に帰着できるものと思われる。既に述べた様に、Menon の皮質には血液が含まれている。それゆえ、血管外脳組織の信号変化率は Fig.6 の皮質よりも小さくなる。

v 群では血液成分が大きな割合を占めるはずであるが、横緩和率の変化は c 群よりむしろ小さかった。v 群は太い静脈で、下流にあるから、賦活されなかった部分の血液が合流してデオキシヘモグロビンの変化が弱められた可能性がある。v 群で灌流効果が認められたが、流入効果か体積効果かはわからない。また、TE が長くなるにつれて速度に対する位相補正が不完全になって信号が低下するといった技術的な問題により灌流効果が見かけ上生じた可能性もある。

v 群はもちろん c 群も賦活領域は点状または線状に近いものも多く、細い脳表静脈を見ている可能性が強い。賦活部位の安静時横緩和時間が長かったこと ( $1/T_{2r}^* = 8.0\text{s}^{-1}$ , つまり  $T_{2r}^* = 125\text{ms}$ ) も血液が占める割合が大きいことを示唆する。

灌流効果による信号増加率は、平均 1.6% であった。太い皮質静脈の流速は安静時でも数 cm/秒以上との報告がある<sup>10)</sup>が、この場合スライ

ス厚が3mmならTR(0.2秒)の間にほとんど完全に血液が入れ替わり、脳賦活により更に流速が増加しても、あまり信号は増強しないはずである。前飽和法により流入血液の信号を抑制すると信号増加率が低下する<sup>11)</sup>が、この現象も、血液信号が抑制された結果、血液の磁化率効果による信号変化分が減少したとして説明できる可能性がある。

今回の検討では賦活部位を先ず視覚的に判定したので、関心領域の選択方法に任意性があった。また、被検者の体動その他の原因によるアーチファクトを十分小さくすることができなかった。それゆえ、賦活部位として強い信号変化を示した部分しか選択することができなかったし、得られた結果の量的な信頼性は不十分である。しかしながら、1.5TのfMRIでも、撮像条件にもよるが、磁化率効果が主たる役割を果たしていることが示された。また、太い静脈のみならず、明らかな静脈が認められない部分でも、血液の磁化率効果が重要な役割を果たしていることを指摘した。つまり、残念ながら、賦活された皮質の磁化率効果はとらえられてない可能性が強い。1.5Tでは皮質の磁化率効果は小さい(2-3%以下、Fig.6)と予想され、これをとらえるためには、ノイズの逓減や撮像法と画像処理法の改善が必要である。

#### 文 献

- 1) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al. : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high fields. *Magn Reson Med*, 14 : 68-78, 1990.
- 2) Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al. : Functional brain mapping by blood oxygen level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophysical J*, 64 : 803-812, 1993.
- 3) Yamada N, Imakita S, Sakuma T, et al. : Evaluation of the susceptibility effect on the phase images of a simple gradient echo. *Radiology*, 175: 561-565, 1990.
- 4) Thulborn KR, Waterton JC, Mathews RM, et al. : Oxygen dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochim Biophys Acta*, 714 : 265-270 ; 1982.
- 5) Wright G, Hu BS, Macovski A : Estimating oxygen saturation of blood in vivo with MR imaging at 1.5T. *J Magn Reson Imag* 1 : 275-284, 1991.
- 6) Chien D, Levin DL, Anderson C : MR gradient echo imaging of intravascular blood oxygenation : T2\* determination in the presence of flow. *Magn Reson Med* 32 : 540-545, 1994.
- 7) Gomori JM, Grossman RI, Yu-IP C, et al. : NMR relaxation times of blood : Dependence on field strength, oxidation state, and cell integrity. *JCAT* 11 : 684-690, 1987.
- 8) Banderttini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, et al. : MRI of human brain activation at 0.5T, 1.5T, and 3.0T : Comparisons of  $\Delta R2^*$  and functional contrast to noise ratio. *SMR (abstr)*, 1994, 434.
- 9) Menon RS, Ogawa S, Tank DW, et al. : Tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex. *Magn Reson Med* 30 : 380-386, 1993.
- 10) Yamada K, Naruse S, Furuya S, et al. : Effect of velocity on functional MRI : assessment by cine-MR angiography. *SMR (abstr)* 654, 1994.
- 11) Kikuchi K, Ishimaru Y, Sadamoto K, et al. : Inflow and susceptibility effects in functional MR imaging using gradient echo at conventional 1.5T MR unit. *SMR (abstr)* 641, 1994.

## Role of Susceptibility Effect of Blood in Functional MRI at 1.5T

Naoaki YAMADA, Toshiharu SAKUMA, Toshihiro NISHINO,  
Satoshi IMAKITA, Makoto TAKAMIYA

*Department of Radiology, National Cardiovascular Center  
5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565*

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) with right finger tapping was performed on a 1.5T unit in five volunteers by using a gradient echo with TE of 20, 40, and 60 ms, TR of 0.2s, and flip-angle of 60°. By linearly fitting the activation ratio ( $\Delta S/S$ ) as a function of TE, susceptibility and perfusion (inflow and volume) effects were estimated separately. In the results, at TE=20, 40, 60 ms,  $\Delta S/S$  was 3.5, 5.7, 6.6% respectively, in which the perfusion effect was 1.6%. Average transverse relaxation rate ( $1/T_2^*$ ) was 8.0 s<sup>-1</sup> at rest, and decreased by 0.97 s<sup>-1</sup> by the task. Two thirds of the activated regions coincided with cortical veins on 2D-TOF MRA. A calculation of the line broadening in blood on the basis of static model demonstrated that susceptibility effect of venous blood draining the motor cortex area can be essential in fMRI at 1.5T. BOLD contrast in the cortex should have a lower activation ratio than a few percent at 1.5T.