

脳賦活検査における MRI と PET : その役割分担

定藤規弘¹, 米倉義晴²

¹岡崎国立共同研究機構生理学研究所 大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門

²福井医科大学高エネルギー医学研究センター 生態イメージング研究部門

はじめに

臓器としての脳における機能の局在と統合という特徴を非侵襲的に観測することは、脳を理解する上で不可欠である。ポジトロン断層画像 (PET), 機能的磁気共鳴画像 (機能的 MRI) による非侵襲的脳機能画像の発達がこのような観測を可能にした。これらは、局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が連関しているという事実に基づき¹⁾, 課題遂行中の脳血流から安静時の脳血流を減算して、脳血流の増大している領域の分布を全脳にわたり描出するという方法を用いている (脳賦活検査)。

信号の由来

O-15 水と PET を用いた脳血流測定においては、RI 信号と血流の間にはほぼ直線関係が成立する。一方、機能的 MRI においては、還元型ヘモグロビンと酸化型ヘモグロビンの磁性体としての違いが、脳血流の違いに反映される。すなわち、磁化率効果のより高い還元型ヘモグロビンが血管内に分布することにより、その周囲の局所磁場の不均一性を将来する。神経活動の上昇により局所脳血流の増加がおり、これに伴い、組織で消費される以上の酸素が供

給され、これが、還元型ヘモグロビンの相対濃度を下げ、このために局所の磁場不均一性を減少させるために、MR 信号が増大すると考えられている²⁾。この機構の詳細は不明の点もあるが、正常な成人の脳組織では当てはまると考えられている。しかしながら、MR 信号と脳血流の間に酸素代謝バランスが関与しているため、脳血管障害患者や、神経系の代謝が活発になっていると考えられる発育初期の小児では、このような現象がおこっている保証はないので注意を要する。実際、生後 8 週以降の乳児では、視覚刺激により、一次視覚野の信号低下が観察されている^{3),4)}。なお、適切な画像データ収集と再構成は、PET あるいは MRI を用いた脳賦活検査の前提である。とりわけ、echo planar 法をはじめとする超高速撮影法を用いることの多い機能的 MRI においては、post-processing 以前に発生する artifact に対する理解と対策が重要である⁵⁾。以下に元画像が適切な撮影条件に基づいて得られた後の処理につき概説する。

統計解析の概要

データ解析の点では、PET 脳血流画像の集団解析における標準的な統計処理方法がほぼ確立され、三次元 PET データの個人解析、更に

キーワード magnetic resonance imaging, positron emission tomography, cerebral blood flow

は機能的 MRI へ拡張されつつある。その概要と、機能的 MRI に特異的な問題を指摘する。

PET における統計解析は、当初課題遂行時の脳血流画像と、その対照状態のそれとの差分をとり、画素ごとにその差の t 検定を行うことから始まった。その後、parametric approach, factorial approach を含む柔軟なモデル化を可能とする general linear model が取り入れられた。画素ごとの統計値計算は、必然的に parametric map を形成することになる。これを statistical parametric map という。これには、(1)統計分散を減少させるための前準備、(2)統計値計算、(3)統計値の検定というプロセスが含まれる。

Realignment (位置ずれ補正)

脳賦活検査では、画素ごとに脳血流の増分を統計検定する必要がある。その際、被験者の頭部の動きによる位置ずれは、統計雑音を著しく増加させる。これを抑制するためには、頭部固定を十分に行うことが必要である。しかし、一般に長時間にわたる完全な固定は困難であり、画像後処理により、位置ずれ補正をすることが行われている。脳全体を剛体として、評価関数を最小とするような、回転と並行移動の 6 パラメータを推定、画像の resampling を行う^{6)~8)}。PET では、RI 信号は脳実質に由来する一方、機能的 MRI では、脳脊髄液からも大きな信号が発生する。このため、位置ずれの影響は、PET の場合よりも大きい。更に傾斜磁場内における位置により信号の強度が変化する問題もあり⁹⁾位置ずれ補正の問題は PET の場合より複雑である。また、課題遂行に一致するような頭部の動きがある場合に、課題遂行による脳血流の増加との区別が困難となることがある。

Anatomical normalization (解剖学的正規化)

解剖学的正規化とは、個々人の機能画像を、標準的な鋳型（一般には Talairach's atlas¹⁰⁾ が用いられる）に線形的あるいは非線形的に写像することで、様々な方法が提案されている^{6),11)~13)}。元来は、低解像度の PET 画像から解剖学的位置を客観的に推定するために開発された方法であるが⁶⁾、複数の被験者データを同一空間に集約することにより、統計的 S/N を上げることが出来ること、様々な実験による結果を共通の座標に集約することが出来ることから頻用されている。機能的 MRI では、個人データの自由度が高いため、統計処理には必ずしも必要ではない。しかしながら、個人での所見を一般化するためには、有力な手段と考えられる。なお、機能的 MRI では、画像の局所的なゆがみが PET あるいは解剖学的 MRI に比べると大きいので、これを正規化することには困難がある。また脳底部の空気—組織境界では susceptibility artifact を生じ、そのために信号の消失をきたす。この場合には、信号の消失した部分に関しては正規化は不可能である。

Spatial smoothing

Spatial smoothing とは一つのピクセルの値を、そのピクセルの付近に分布する値を近いところは大きく、遠いところは小さく重みをつけて平均する（加重平均）ことである。PET においては、spatial smoothing は分解能を犠牲にして雑音を減少させるのが主目的であった。機能的 MRI においては、更に統計値の検定（多重比較補正）において重要な役割を果たす theory of Gaussian field（後述）の仮定を満たすために行う。これは、機能的 MRI においては、pixel size と空間分解能が一致することに

1999年2月15日受理

別刷請求先 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38 岡崎国立共同研究機構生理学研究所 大脳皮質機能研究系心理生理学研究所 定藤規弘

よるものである。具体的には 2 pixel 分の spatial smoothing により, theory of Gaussian field の仮定を満たすことができるとされている¹⁴⁾。

統計値計算

脳局所の脳血流が増加しているかを統計的に検定するためには, 複数回の測定と統計モデルを基に, 局所ごと(各 voxel ごと)に統計値(例えば t 値あるいは正規化した z 値)を計算する必要がある。Generalized linear model を用いると, condition effect の評価も, covariate (例えば task performance や reaction time) に相関する血流変化も, 同じ regression analysis の枠組みで計算できるので便利である¹⁵⁾。更に課題遂行に無関係な信号の変動を統計的に評価し, これを covariate of no interest として統計的に除去することも可能である。この枠組みは PET, 機能的 MRI で共通に用いることができるが, temporal autocorrelation の補正が必要である。これは, MR と PET の, データサンプル間隔の違いに起因するものである。電気的神経活動により惹起される脳血流変化の時定数は約 5 秒程度と推定されている¹⁶⁾。PET ではサンプル間隔が約 10 分であるから, 時間的に隣り合うデータは独立と考えて良い。一方, MR によるデータサンプル間隔は, 数秒程度であるので, 隣り合うデータは独立ではなく, 相関しているものと考えられる (temporal autocorrelation)。Temporal autocorrelation によるバイアスは, 自由度の大きさにかかってくるが, temporal smoothing の大きさが分かっている場合には補正が可能である^{17),18)}。

統計値検定

各 voxel ごとに t 値を計算する際の帰無仮説はその voxel に特異的なものである。これを観察している脳全体にわたって検定する場合にはその voxel の数だけの帰無仮説があることにな

る。これが多重比較問題といわれるものである。実際に必要なのは, 観察されている領域全体にわたって, ある閾値以上の値をとる領域の出現確率を知ることである。これは, theory of Gaussian field によって与えられる。すなわち, “各 voxel の統計値が正規分布をもち, お互いに空間的に関連している (spatial autocorrelation) とき, ある閾値を超える値により形成されるクラスターの数はポアソン分布に従う”^{14),19),20)}。脳全体を, Gaussian field と仮定し, 近接する voxel の脳血流値の似通っている程度 (これを spatial autocorrelation あるいは smoothness という) を実測して, Gaussian field theory を適用することにより, 観察している領域における多重比較における偽陽性率をコントロールすることが試みられている^{15),20)}。

展 望

機能的 MRI では, 個人のデータで十分なサンプルをとることができるので, 臨床的な応用が更に進むものと期待される。データの収集方法, 解析方法のかなりの部分が標準化されてきたことで, 今後, 課題の設計が脳賦活検査の中心的命題となると考えられる。

このような状況を踏まえ, PET と機能的 MRI の得失と役割分担を明瞭にすることが今後の研究の方向付けに重要である。機能的 MRI は, 簡便に繰り返し脳血流変化を計測できる利点がある。統計的に自由度の大きな機能的 MRI は個人データの解析に威力を發揮する。正常成人, 正常大脳皮質のマッピング (例えば脳外科手術前の機能的マッピング) のうち, かなりの部分は機能的 MRI により達成されるであろう。しかし, 撮影原理上, 脳底部付近の撮像に弱点があり, 高磁場ではより大きな制限因子となる。また, 機能的 MRI の信号増強と脳血流増加の間には, 局所酸素濃度の増大という因子が関与しており, 信号変化と脳血流変化の一意的対応が成立しない場合が存在す

る。特に、脳虚血などの病的状態あるいは発育初期など、成人正常脳と異なる状況における脳賦活検査においてはデータ解釈に慎重さが必要である。神経活動と、血流調節および酸素代謝の関係に関する基礎的な検討が望まれる。一方、PET は脳から頸部脊髄まで撮影可能で、脳血流量の gold standard であり、実験に付随する生理学的パラメータの計測が容易で、課題に載せにくい状態（睡眠、快不快など）に伴う神経活動の描出に適している。更に、神経伝達物質の変動を画像として捕らえる可能性のある唯一の modality である。実際に課題による内因性の dopamine の増加が既に画像化されており、chemical machine としての脳理解への重要な第一歩が踏み出された²¹⁾。今後機能的 MRI と PET は、機能的 MRI を主な手段とする脳血流変化による機能地図に加えて、PET による神経伝達物質の変動を観測することにより、知情意を総合的に理解するための key modality として相補的に使われるであろう。

文 献

- 1) Raichle ME : Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In : Handbook of Physiology. Bethesda : Am. Physiol. Soc., Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, ed. vol Section 1 : The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain 1987 ; 643-674
- 2) Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. : Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 5675-5679
- 3) Born P, Rostrup E, Leth H, Peitersen B, Lou HC : Change of visually induced cortical activation patterns during development. Lancet 1996 ; 347 : 543
- 4) Yamada H, Sadato N, Konishi Y, Kimura K, Tanaka M, Yonekura Y, Ishii Y : A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. NeuroReport 1997 ; 8 : 3775-3778
- 5) Fisher H, Ladebeck R. Echo-planar imaging image artifacts. In : Schmitt F, Stehling MK, Turner R, ed. Echo-planar Imaging Theory, Technique and Application. Berlin, Germany : Springer, 1998 ; 179-200
- 6) Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ : Spatial registration and normalization of images. Hum Brain Mapp 1995 ; 2 : 165-189
- 7) Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA : An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. J Nucl Med 1992 ; 33 : 1579-1585
- 8) Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC : Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. J Comput Assist Tomogr 1992 ; 16 : 620-633
- 9) Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R : Movement-related effects in fMRI time-series. Magn Reson Med 1996 ; 35 : 346-355
- 10) Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York : Thieme, 1988
- 11) Fox PT, Perlmutter JS, Raichle ME : A stereotactic method of anatomical localization of positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr 1985 ; 9 : 141-153
- 12) Minoshima S, Koeppe RA, Mintun MA, Berger KL, Taylor SF, Frey KA, Kuhl DE : Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. J Nucl Med 1993 ; 34 : 322-329
- 13) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE : Anatomic standardization : linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. J Nucl Med 1994 ; 35 : 1528-1537
- 14) Friston KJ, Holmes A, Poline J-B, Price CJ, Frith CD : Detecting activations in PET and fMRI : levels of inference and power. Neuroimage 1996 ; 4 : 223-235
- 15) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JB, Frith CD, Frackowiak RSJ : Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. Hum Brain Mapp 1995 ; 2 : 189-210
- 16) Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS : Time course EPI of human brain function during task activation. Magn Reson

- Med 1992 ; 25 : 390-397
- 17) Worsley KJ, Friston KJ : Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage* 1995 ; 2 : 173-181
- 18) Seber GAF. *Linear regression analysis*. New York, USA : Wiley, 1977
- 19) Adler RJ. *The geometry of random fields*. New York, USA : John Wiley & Sons, 1981 ; 133
- 20) Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC : Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1994 ; 1 : 210-220
- 21) Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, Brooks DJ, Bench CJ, Grasby PM : Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 1998 ; 393 : 266-268

Brain Activation Studies with PET and Functional MR Imaging: A Review from Technical Aspects

Norihiro SADATO¹, Yoshiharu YONEKURA²

¹*National Institute for Physiological Sciences
Myodaiji, Okazaki 444-8585*

²*Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University*

Noninvasive functional neuroimaging techniques such as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) were reviewed mainly from the technical point of view. Particular stress was placed on post-processing of the image data for statistical analysis. Whereas most of the processes including realignment, anatomical normalization and statistics calculation developed for PET can be applied to fMRI with relatively minor modification, characteristics of MR signal should be considered to avoid misinterpretation. Finally the role of PET and fMRI in system neuroscience was discussed.