

3 テスラ MRI システムにおける、ナビゲータ・エコーとリアラインを用いた BOLD コントラストの増強の研究

中井敏晴¹, 松尾香弥子¹, 加藤知佳子^{1,2}, 守谷哲郎¹,
Gary H. Glover³, 岡田智久^{1,4}

¹通商産業省工業技術院電子技術総合研究所ライフエレクトロニクス研究センター

²豊橋創造大学経営情報学部

³Lucas MRS/MRI Center, Department of Radiology, Stanford University

⁴国立岡崎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

目 的

磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging ; fMRI) による脳機能計測の臨床応用を進めるためには、測定の特異性、再現性、定量性に関する十分な基礎研究が必要である。我々は静磁場強度や使用する測定パラメータがどのように脳賦活マップに影響を与えるか検討を進めてきた¹⁾。測定パラメータの最適化は、測定の高感度化とアーチファクトの除去、そして測定が反映する情報の明確化を行う上で重要である。特に、fMRI による脳賦活検査においては、被検者の体動や生理的ノイズなどが実際の BOLD 効果を反映しないアーチファクト (非 BOLD 性ノイズ) の原因となる。非 BOLD 性ノイズは、ピクセルごとの時系列データでは、信号雑音比 (SNR) の低下や周期性の変動成分として認められ、機能マップにおいては神経活動を反映しない領域として表現される。その対策は大きく分けると、画像再構成後に一連の時系列画像データに対する再整列処理 (realignment ; R 処理) を行う方法²⁾と、

画像収集時にアーチファクトの原因となるパラメータを記録して補正を行う方法とに分けられる。後者としては、ナビゲータ・エコー (navigator echo ; N 処理) の有用性が報告されている^{3)~5)}。本研究では、超高磁場 (3T) の静磁場においてスパイラル法 (spiral k-trajectory acquisition) を用いて行う fMRI 計測において、この二つのアプローチの非 BOLD 性ノイズに対する除去効果の特異性と、その効果の独立性について検討し、スパイラル法による fMRI 計測におけるアーチファクトの特質を明らかにすることを目的とする。

方 法

fMRI による脳機能計測法に関する一般的な事柄については、他の総説を参照されたい^{6)~8)}。本実験は当研究施設の定める倫理委員会において認められた実験計画に基づき、健康成人被検者 12 名 (男 7 名, 女 5 名, 全員右利き) を対象として、インフォームド・コンセントを実施した上で行われた。使用した MRI

キーワード functional magnetic resonance imaging (fMRI), navigator echo, realignment, motor cortex, motion correction

装置は 3T 全身用 MRI 装置 (GE, 3T Signaver5.4) である。傾斜磁場は 3 軸方向とも強度が 1 G/cm (slew rate; 17 mT/m/s) の線型システムを使用した。脳機能マップ作成のための参照画像として用いる解剖画像は、スピンエコー法 (T_1 強調像; spin echo, TR 600 ms, TE 40 ms, 256×256 matrix, スライス厚 5 mm, スライス数 20, interleaved, FOV 24 cm, FSE 像; fast spin echo, TR 3000 ms, TE 40 ms, echo train 12, 他の条件は T_1 強調像と同じ) を用い、機能画像と同一ボリュームのデータを収集した。機能画像は、グラディエントエコー法による BOLD 法 (TR 750 ms, TE 30 ms, FA 50, 4 shots, spiral k-space sampling, スライス厚 10 mm, スライス数 10, FOV 24 cm) を用い、画像再構成後のピクセル数は 128×128 とした。この条件では、各スライスごとの実効時間分解能は 3 秒であり、頭頂部から中側頭回付近までを含んだ 10 cm 厚スラブ内の BOLD 信号を検出している。

被検者は、MRI 装置のストレッチャーの端に設置された透過型スクリーンに、液晶プロジェクターにより投影される黒点 (直径 1 cm, 白色背景) の点滅に従って、右手指の対立運動 (finger tapping) を行った。指運動課題は、母指と示指の単純な対立運動 (単純課題) と、母指を示指から、中指、薬指、小指まで順に対立させてゆく順序運動 (系列課題) の二種類を行った。いずれも、繰り返し速度を 2 Hz, 1 ブロックの長さを 30 秒とした。1 回のデータ収集は、4 課題ブロックと 5 休止ブロック (最初の 1 休止ブロックのみ 60 秒)、総計 5 分の構成とし、時系列方向に 1 スライス当たり 100 画像を収集した。被検者には、休止ブロック中は出来る限り安静を保つよう指示が与えられた。

N 処理は画像再構成の計算過程でその有無を

設定した。N 処理は BOLD 応答における真の変動に由来する信号強度の変化に影響しないように位相情報のみを用い、FID 上で補正を行ったが、アルゴリズムの詳細は別稿を参照されたい⁹⁾。空間変換処理を含めたデータ解析には、“statistical parametric mapping” (SPM96)¹⁰⁾ を用いた。R 処理は、SPM で採用されている 6 パラメータ (三次元方向および 3 軸回転) による剛体モデル (rigid body) に基づく Affine 変換で、補間は bilinear 関数により行った^{10)~12)}。統計処理は t 検定を基礎とした SPM の統計量である SPM{Z} を用い、その敷居値は、ピクセル単位方向 (height threshold) を $p=0.001$, クラスタ方向 (extent threshold) を $p=0.5$ とした。N 処理, R 処理のそれぞれによる補正を行った場合と行わない場合、合計 4 条件で作成した各々のデータに対して集団解析 (group analysis) を行い、脳賦活信号領域の最大 Z 値と、その領域のピクセル数 (クラスタサイズ) を比較した。更にクラスタサイズに対して、2 (N 処理の有無) × 2 (R 処理の有無) の 2 要因の分散分析 (ANOVA) を行い、それぞれの主効果の有無と、その交互作用を検定した。なお、集団解析とは複数被験者のデータを標準画像に正規化した上で、一括統計処理を行うものである。

結 果

単純課題の集団解析 (被検者 12 名) の結果においては、再整列処理とナビゲータ・エコーの併用処理 (NR 処理) を行った場合、対側の一次感覚運動野 (Brodmann's Area 3-4), 対側の運動前野 (BA6), 補足運動野 (BA6), 対側の視床, 両側の中心前回下部 (BA6), 同側の縁上回 (BA40) の賦活が認められ、わずかであるが両側の角回 (BA39) の賦活も認め

1999 年 3 月 29 日受理 1999 年 10 月 9 日改訂

別刷請求先 〒300-4201 茨城県つくば市寺具 1497-1 工業技術院筑波第二研究センター電子技術総合研究所
中井敏晴

SPM {Z}

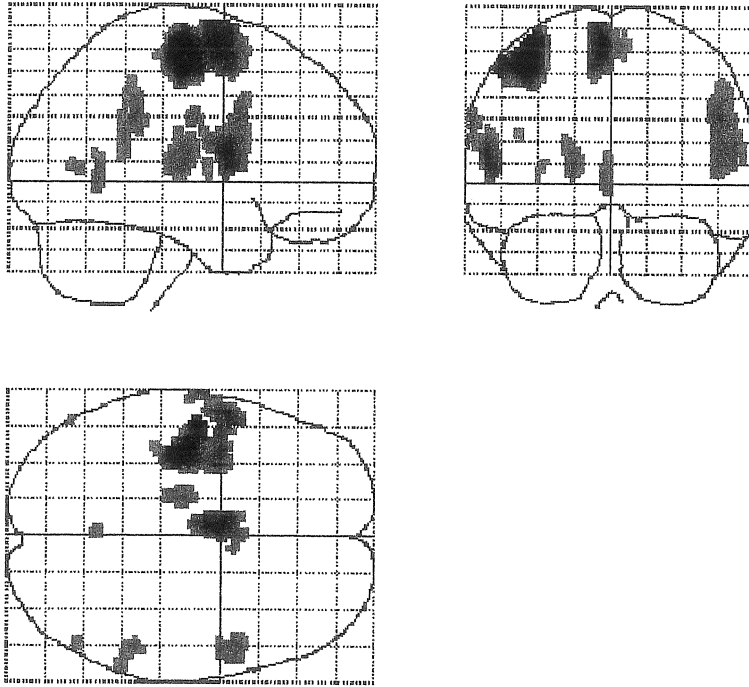


Fig. 1. An activation map obtained by the simple finger movement task. The SPM{Z} is shown by maximum intensity projection on the standard MNI template. The gray scale represents the relative value of the Z value. Activation of the primary sensory-motor area, supplementary motor area, inferior frontal gyrus, precentral gyrus, postcentral gyrus and supramarginal gyrus were detected. n=12. Height threshold ; p=0.001. Extent threshold ; p=0.5.

た (Fig. 1). 系列課題のNR 処理に対する集団解析では, 単純課題で賦活が認められた領域に加えて, 対側の被殻, 両側の中心後回から縁上回下前部にかけて, 同側の視床, 小脳虫部の賦活が認められた (Fig. 2). また, 対側の一次感覚運動野, 対側の運動前野, 補足運動野, 対側の視床の賦活領域は増大した.

N 処理と R 処理の有無による 4 条件のそれぞれで集団解析を行い, 指運動と対側の一次感覚運動野および補足運動野のクラスタサイズを比較した結果を Table 1 および 2 に示す. 単純課題の R 処理データに対する集団解析では,

対側の一次感覚運動野のみが明瞭に描出されたが, N 処理では NR 処理で描出された領域のうち両側の角回以外の部分の賦活が検出された. いずれの処理も行わない場合 (O 処理) は, 対側の一次感覚運動野, 補足運動野, 対側の中心前回下部が描出されたが, 指運動と同側の各領域の賦活は検出できなかった.

系列課題では, R 処理データの集団解析では, 対側の一次感覚運動野, 対側の中心前回下部, 補足運動野, 対側の中心後回の下部の賦活が認められたが, 同側の縁上回や角回の賦活は検出できなかった. また, 補足運動野や運動前

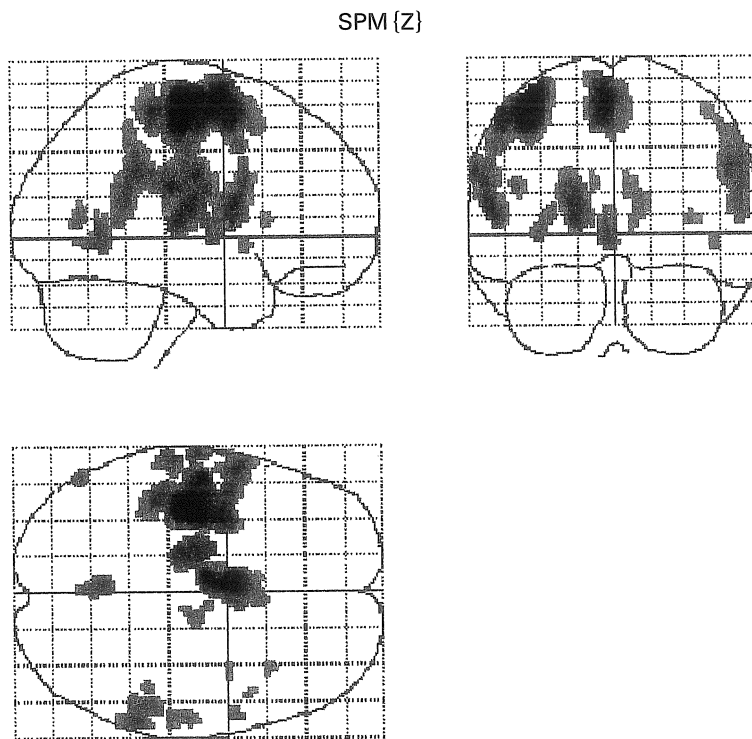


Fig. 2. Activation by the sequential finger movement task. The data are shown in the same manner as in Fig. 1. The areas associated with the task performance are larger than the simple finger movement task.

野で検出された賦活領域は、NR 処理に比べてかなり縮小した。N 処理のみの場合は、NR 処理で認められた賦活領域がすべて検出されたが、特に同側の縁上回や対側の角回などは、かろうじて検出される程度であった。O 処理で検出された領域は、R 処理の場合と同等であったが、各々のクラスタサイズはより小さかった。いずれの領域も NR 処理によって、より最大 Z 値が高く、かつクラスタサイズも増大しており、運動関連領域がネットワークとして活動している状況を示すことに成功している。

個々の領域の検出においては、R 処理単独よりも N 処理単独の方が、クラスタサイズの回復および非 BOLD 性ノイズ（アーチファクト）消去の両面で、より有効的であることが

示された。また、R 処理の効果はクラスタサイズの回復よりもアーチファクトの抑制においてその意義が認められた。単純課題では O 処理の場合に 12 例中 1 例でアーチファクトを認めたが、これは N 処理により消去出来たものの、R 処理では消去出来なかった。また、8 例において N 処理のみによりクラスタサイズの回復が認められたが、R 処理のみにより回復が認められたのは 2 例であった。系列課題においては、O 処理の場合に 12 例中 3 例においてアーチファクトを認めたが、そのうちの 1 例は N 処理のみがその消去に有効、1 例は R 処理のみが有効、1 例は双方が有効であったが N 処理の効果の方がより強かった。また、10 例において N 処理のみにより最大 Z 値の増大

Table 1. Detection of Activation in the Motor Areas by the Simple Finger Movement Task with or without Navigator Echoes and Realignment

		nav(+)	nav(-)
SM1+PMA	re(+)	840	253
		8.38	6.96
	re(-)	879	496
		8.42	7.44
SMA	re(+)	591	—
		7.24	—
	re(-)	247	39
		6.98	5.75

$$\left(\frac{\text{cluster size}}{\text{maximum Z score}} \right)$$

The effect of navigator echoes and realignment on the size of activation in the motor areas by the simple finger movement task. The cluster size and the maximum Z value obtained by each of the 4 conditions are summarized. SM1+PMA; the area including the primary sensorymotor area and premotor area, SMA; supplementary motor area. nav(+/-); with or without navigator echoes, re(+/-); with or without realignment. n=12. Height threshold; p=0.001, extent threshold; p=0.5.

が認められたが、R処理のみでは3例のみがその増大を示した。

それぞれの賦活領域のクラスタサイズを2要因のANOVAを用いて比較すると、一次感覚運動野と運動前野を含む領域、および補足運動野のいずれにおいてもN処理の有無の主効果は認められたが(p<0.05)、R処理の有無についての主効果は認められず、N処理とR処理の間に交互作用は認められなかった。また、平均値を見ると賦活領域のクラスタサイズはN処理およびR処理のいずれによっても増大し、それらの併用によりクラスタサイズの増大が認められた。ただし、単純課題の一次感覚運動野と運動前野を含む領域においてはクラスタサイズの増大は認められなかった。

Table 2. Detection of Activation in the Motor Areas by the Sequential Finger Movement Task with or without Navigator Echoes and Realignment

		nav(+)	nav(-)
SM1+PMA	re(+)	1858	694
		8.53	7.79
	re(-)	1485	676
		8.53	7.61
SMA	re(+)	956	122
		7.94	6.11
	re(-)	624	426
		7.91	6.37

The effect of navigator echoes and realignment on the size of activation in the motor areas by the sequential finger movement task. The cluster size and the maximum Z value obtained by each of the 4 conditions are summarized in the same manner as table 1. Abbreviations; see Table 1.

考 察

fMRIのデータ収集法の進歩に伴い、非BOLD性ノイズ除去の考え方も変遷してきた。現在は、いわゆる一回励起のみで画像を収集するsingle shot EPI法などの超高速撮影法が普及しており、1画像を収集している間に発生する体動の影響はほとんど問題にならなくなった。しかし、たとえ超高速撮影法を用いたとしても、数分間のデータ収集時間内では頭部の位置が微妙に変化することは避けられず、また、被検者によっては課題の実行に伴う周期的な体動を示す場合もある。また、MRI装置の安定性の限界により、画像のドリフトが生じる場合もある。これらはBOLD信号の基線の変動を生じさせるため、確率統計処理の結果に影響を与える。したがって、fMRIの臨床応用を目指すためには、有効な生理的ノイズの抑制方法を確立することが重要である¹³⁾。

ナビゲータ・エコーは、もともとはスピン・エコー法において、体動アーチファクトの補正

法として提唱された¹⁴⁾。その後、拡散強調画像¹⁵⁾の実用化において、その有用性が見い出され、次いで fMRI にも応用された^{3)~5)}。原法¹⁴⁾では、スピン・エコーそのものをナビゲータとして用いている。fMRI においてグラディエント・エコー法を用いる場合には、位相エンコードを行う前にナビゲータ・エコーの読み出しを行う³⁾が、幾つかの変法が提唱されており^{4),5),9),15),16)}、本実験では Glover らによるスパイラル法用に改変された方法⁹⁾を用いている。

近年、スパイラル法による高速画像法の有用性が注目されている^{9),16),17)}。スパイラル法は、EPI 法に比べて画像のゆがみが少ない、血流や体動による影響を受けにくい、傾斜磁場装置への負荷が少ない、interleave でデータ収集が可能である、など多くの利点がある。特に超高磁場装置においては、画像のゆがみが少ないことの意義が大きい。画像のゆがみは、参照画像や標準画像への変換 (co-registration, normalization) により補正することは可能であるが、ゆがみが大きければ変換に伴う誤差も大きくなり、位置情報や集団解析の結果に影響を与える。

本実験では、10 mm という厚いスライス幅を用いたにもかかわらず、R 処理と N 処理を併用することにより、課題実行時における脳内ネットワーク活動の高感度検出が可能であることが確認された。N 処理のみによって除去可能なアーチファクトが認められたことは、N 処理と R 処理では異なった成分を処理していることを示しており、これは被検者の頭部の位置がスキャン中に微妙にずれるために生じる影響と、生理的ノイズのように常時周期的に発生する影響とが、得られた時系列データ内に異なった成分として含まれることに基づくためと考えられる。注目されるのは、スパイラル法においては R 処理は非 BOLD 性ノイズの除去には有用であったものの、クラスタサイズの回復への効果は小さく、最大 Z 値に対する効果は

ほとんど見られなかったことである。これは、通常の EPI により収集されたデータを処理する場合¹²⁾と対照的である。画像の辺縁情報により検出される位置情報の誤りは R 処理で補正可能であるが、ピクセルの微妙な信号強度の変化として表れる成分に対しては R 処理は効果はない。スパイラル法においては、画像の辺縁成分である高周波成分よりも、信号強度をより反映する低周波成分を反映した画像が得られ、もともと動きによるアーチファクトに対して頑強性をもつため^{9),17)}、R 処理を行ってもクラスタサイズの増大が小さかったものと考えられる。N 処理は一般的には、ショット間の位相のずれを補正することにより、コヒーレントな信号の加算を実現するので、BOLD 信号の SNR を向上させる効果がある。更に、スパイラル法では低周波数領域をより重点的にサンプリングしていることも、N 処理による BOLD 信号の SNR 向上に寄与していると考えられる。

本実験では、視覚提示により指の単純運動、あるいは系列運動を行わせる課題を用いた。縁上回、角回などの活動が認められたのは、系列運動を実行するにあたって、多くの被検者が計数作業を利用した結果と考えられる¹⁸⁾。中心前回下部の賦活は、その際の言語産出の側面を反映するものと考えられる。複雑な運動を行う場合に、数を数えて運動の調節を行うことは、いろいろな場面で観察される。一方、言語処理において、補足運動野や運動前野などの運動調節領域が役割を果していることは、fMRI を用いた脳賦活研究で明らかになりつつあり^{19),20)}、運動機能と言語機能の相補的な関係は、今後脳内ネットワークのメカニズムを考えてゆく上で、重要なポイントと考えられる。

今後は MRI の最大の利点である画像の分解能の良さを生かすための方策を考えてゆくことが、より信頼性の高い脳賦活検査法を確立してゆく上で重要である。特に、超高磁場装置を使用する場合は、毛細血管レベルの BOLD 現象

への高感度化の結果、脳賦活領域が従来よりもより限局して現れるようになる²¹⁾ため、標準画像への変換における誤差の影響を強く受けるようになる。したがって、集団解析の結果だけではなく、個別のデータ解析 (individual analysis) の結果も十分検討すべきである。また、本実験結果にも示されるとおり、使用するデータ収集アルゴリズムにより、個々のデータ補正の意義も変わってくることに注意すべきである。

結 語

マルチショットスパイラル法を用いた fMRI 計測を行う場合、再整列処理は非 BOLD 性ノイズの除去には効果があったが、クラスタサイズの回復効果は小さく、最大 Z 値にはほとんど寄与しなかった。一方、ナビゲータ・エコーはいずれに対しても有用であり、特に非 BOLD 性ノイズ除去のためには、その使用が不可欠と考えられた。両者の併用により、クラスタサイズで2~3倍の信号検出の向上が実現され、運動指令・実行に関与する脳内ネットワークがより効果的に描出された。

謝 辞

本稿は、日本磁気共鳴医学会による平成10年度の「国際飛躍賞」を受賞いたしました。また、本研究を実施するに当たり、科学技術振興事業団、日産科学財団からご支援を頂いたことに感謝いたします。

文 献

- 1) Nakai T, Matsuo K, Okada T, et al.: Detectability of the SMA and the ipsilateral MA activation by complex finger movement task - a comparative fMRI study between 1.5T and 3T magnet. *Neuroimage* 1998 ; 7 : S573
- 2) Jiang A, Kennedy DN, Baker JR, et al.: Motion detection and correction in functional MR imaging. *Hum Brain Mapp* 1995 ; 3 : 224-235
- 3) Hu X, Kim S : Reduction of signal fluctuation in functional MRI using navigator echoes. *Magn Reson Med* 1994 ; 31 : 495-503
- 4) Lee CC, Jack CR, Grimm RC, Rossman PJ, Felmlee JP, Ehman RL, Riederer SJ: Real-time adaptive motion correction in functional MRI. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 436-444
- 5) Butts K, de Crespigny A, Pauly JM, Moseley M : Diffusion-weighted interleaved echo-planar imaging with a pair of orthogonal navigator echoes. *Magn Reson Med* 1996 ; 35 : 763-770
- 6) 小川 誠二 : Functional Magnetic Resonance Imaging. *神経研究の進歩* 1994 ; 38 : 309-318
- 7) DeYoe EA, Bandettini P, Neitz J, Miller D, Winans P : Functional magnetic resonance imaging (fMRI) of the human brain. *J Neurosci Methods* 1994 ; 54 : 171-187
- 8) 中井敏晴, 松尾香弥子, 加藤知佳子, 守谷哲郎, 岡田智久 : 核磁気共鳴法を用いた脳機能測定法 (fMRI) の方法論入門. *認知科学* 1998 ; 5 : 100-118
- 9) Glover GH, Lai S : Self-navigated spiral fMRI : interleaved versus single-shot. *Magn Reson Med* 1998 ; 39 : 361-368
- 10) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. *Human Brain Function*. San Diego, USA : Academic Press, 1997
- 11) Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak RSJ : Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Map* 1995 ; 2 : 165-189
- 12) Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R : Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996 ; 35 : 346-355
- 13) Hu X, Le TH, Parrish T, Erhard P: Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional MRI. *Magn Reson Med* 1995; 34: 201-212
- 14) Ehman RL, McNamara MT, Brasch RC, Felmlee JP, Gray JE, Higgins CB : Influence of physiologic motion on the appearance of tissue in MR Imaging. *Radiology* 1986 ; 159 : 777-782

- 15) de Crespigny AJ, Marks MP, Enzmann DR, Moseley ME : Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magn Reson Med* 1995 ; 33 : 720–728
- 16) Sachs TS, Meyer CH, Hu BS, Kohli J, Nishimura DG, Macovski A : Real-time motion detection in spiral MRI using navigators. *Magn Reson Med* 1994 ; 32 : 639–645
- 17) Noll DC, Cohen JD, Meyer CH, Schneider W : Spiral k-space MR imaging of cortical activation. *J Magn Reson Imaging* 1995 ; 5 : 49–56
- 18) Rueckert L, Lange N, Partiot A, Appollonio I, Litvan I, Le Bihan D, Grafman J : Visualizing cortical activation during mental calculation with functional MRI. *Neuroimage* 1996 ; 3 : 97–103
- 19) Inui T, Otsu Y, Tanaka S, Okada T, Nishizawa S, Konishi J : A functional MRI analysis of comprehension processes of Japanese sentences. *Neuroreport* 1988 ; 9 : 3325–3328
- 20) Nakai T, Matsuo K, Kato C, Matsuzawa M, Okada T, Glover GH, Moriya T, Inui T : A functional magnetic resonance imaging study of listening comprehension of languages in human at 3 tesla - comprehension level and activation of the language areas. *Neurosci Lett* 1999 ; 263 : 33–36
- 21) Gati JS, Menon RS, Ugurbil K, Rutt BK : Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson Med* 1997 ; 38 : 296–302

Enhanced BOLD Contrast in fMRI by Using Navigator Echoes and Spatial Realignment on a 3.0T MRI System

Toshiharu NAKAI¹, Kayako MATSUO¹, Chikako KATO^{1,2},
Tetsuo MORIYA¹, Gary H. Glover³, Tomohisa OKADA^{1,4}

¹*Magnetic Resonance Science Laboratory, Electrotec Laboratories
1497-1 Teragu, Tsukuba 300-4201*

²*Department of Management Information, Toyohashi Sozo College*

³*Lucas MRS/MRI Center, Stanford University*

⁴*National Institute for Physiological Sciences Okazaki*

The advantages of higher field strength in fMRI studies are the better SNR and higher sensitivity to BOLD signal from capillary level. We compared the effect of correction by navigator echoes and spatial realignment using finger movement tasks. Their synergistic effect on the quality of the fMRI data obtained by spiral k-space trajectory sequence at 3.0T was evaluated. The usage of navigator echoes was effective in increasing the cluster size of the activation by a factor of two to three folds, enhancing the maximum Z score and reducing artifacts. Realignment was mostly effective in reducing artifacts and increasing the cluster size to some extent. Without navigator echoes and realignment, major motion artifacts appeared in 3 out of the 12 data sets, which could be removed by combining both methods. An ANOVA analysis indicated that there were no interactions between the application of the two methods, and suggested that the confounds removed by each method were different. Navigator echoes were quite effective to make the most of the higher BOLD contrast obtained by spiral k-trajectory sequence on a high field magnet.