

# 超高磁場（3 テスラ）MRI を用いた脳機能画像

岡田知久<sup>1</sup>, 定藤規弘<sup>1</sup>, 米倉義晴<sup>2</sup>

<sup>1</sup>岡崎国立共同研究機構生理学研究所 <sup>2</sup>福井医科大学高エネルギー医学研究センター

## はじめに

MRI 装置を用いた脳機能磁気共鳴画像 (functional MRI : fMRI) は, echo planar imaging (EPI) に対応できる, 高速かつ強力な傾斜磁場をかけることができるグラディエント・コイルとそれに伴い生じる渦電流を抑える技術の実用化により, 1990 年代に入り本格化した. 当初は健常人を対象として, 視覚などの生理学的な機能を中心に適用されてきたが, 現在ではより高次の脳機能や認知分野へも応用されている. さらに fMRI の利点として, 個人ごとに脳賦活部位の解析が可能である点が挙げられる. そのため, 最近では神経・精神疾患患者における脳機能の解析や脳腫瘍患者において, 機能温存のための運動野・言語野の術前部位診断などといった領域にも広く用いられている.

現在の fMRI 撮像の基本原則となっているのが BOLD (blood oxygenation level dependent) 効果<sup>1,2)</sup>である. BOLD 効果では, 血液中の還元型ヘモグロビンが磁性体としての性質がより強いために生じる周囲磁場の不均一化により緩和が促進され局所信号が低下する現象 (磁化率効果又は  $T_2^*$ 効果)<sup>3)</sup>を利用している. 安静時には脳組織の毛細血管から静脈にかけて還元型ヘモグロビンが存在するが, 賦活時には酸素消費量の増加を大きく上回る局所血流増加が生じるため酸化型ヘモグロビンの増加が起り還元型ヘモグロビン濃度が低下する. このため, 局所磁場の不均一が軽減され賦活化された脳領

域の局所で信号増加が認められることになる. この磁化率効果は静磁場強度に応じて増加する<sup>4)</sup>ため, 超高磁場 MRI 装置での脳機能計測に対する期待は大きく, 現在のところ, 世界では数十台, 国内でも 7 施設 8 台が稼働中である. さらに米国 FDA による医療機器としての超高磁場 MRI 装置の認証に伴い, 今後臨床の現場への応用が加速されていくものと推測される. しかしながら, 現状ではヘッド・コイルのみに対応した機種が主流であるため頭部への応用がほとんどで, ボディ・コイルへの対応を含めた装置自体の改良が現在でも進んでいる状態である. そこで, 超高磁場 MRI 装置における脳機能計測の視点からヒト用超高磁場 MRI 装置の利点と注意点について述べる.

## 脳機能画像における統計解析

神経活動に伴う局所脳血流の変化を fMRI により計測する際には, BOLD 効果による信号増加として検出することで脳機能の局在を調べているが, その増加量は神経活動と linear な関係を示すことが多い. そこで, 安静時又は対照課題施行時をベースとして, 目的とする種々の課題を施行させることで生じる信号増加をモデル化することができる. 現在 fMRI の解析に広く用いられている SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London) はこうした考え方を一般化した General Linear Model<sup>5)</sup>に基づいて課題

キーワード 3 tesla, functional MRI

による経時信号変化をボクセルごとに解析している。超高磁場 MRI 装置では静磁場強度の増加に伴い MRI の信号強度と磁化率効果が共に増加するため、BOLD 効果を利用する fMRI ではより大きな信号増加率（コントラスト）が得られると期待されているのは前述のとおりである。しかし、実際の脳機能画像の統計解析では、局所血流増加に伴う信号増加量を、それを除いた後に残った信号変化、すなわち広い意味でのノイズ量と比較することで統計的な有意差を検定している。そこで、コントラストと広義のノイズを生じる要因について検討する。

### BOLD 効果と静磁場強度

還元型ヘモグロビンにより生じる局所静磁場の不均一化はその静的な効果のみならず、水分子の拡散（diffusion）により spin が不均一な局所磁場内を移動することで更に dephasing が起き、その効果が増強される。このとき拡散

の影響を考慮した横緩和速度  $R_{2D}^*(1/T_{2D}^*)$  は、

$$R_{2D}^* = 4\pi^2 F_{\text{plasma}} F_{\text{erythrocyte}} t_e (\Delta f)^2 \times [1 - (2t_e/TE) \arctan(TE/2t_e)]$$

で表される<sup>6)</sup>。 $\Delta f$  は Larmor 周波数の差であり、 $F_{\text{plasma}}$  は血漿、 $F_{\text{erythrocyte}}$  は赤血球の割合、 $TE$  は echo time、 $t_e$  は時定数（約 6.7 ms）である。 $\Delta f$  は中心周波数の定数倍 ( $\alpha$ ) であることから、 $\Delta f = \alpha \gamma B_0$  ( $\gamma$ : 磁気回転比、 $B_0$ : 静磁場) であり、実際の撮像では、 $TE \gg t_e$  であることから、

$$R_{2D}^* = 4\pi^2 F_{\text{plasma}} F_{\text{erythrocyte}} t_e \alpha^2 \gamma^2 B_0^2$$

と近似できる。このことから、diffusion の影響は静磁場強度の 2 乗に比例して増加することがわかる。

以上の結果は血液のみが存在する場合のものだが、実際には一つのボクセルの中に血液と脳組織とが混在することになる。こうした状態下では diffusion の効果はどの方向にも等しく可能な場合に比較して、特定の方向にのみ拡散が

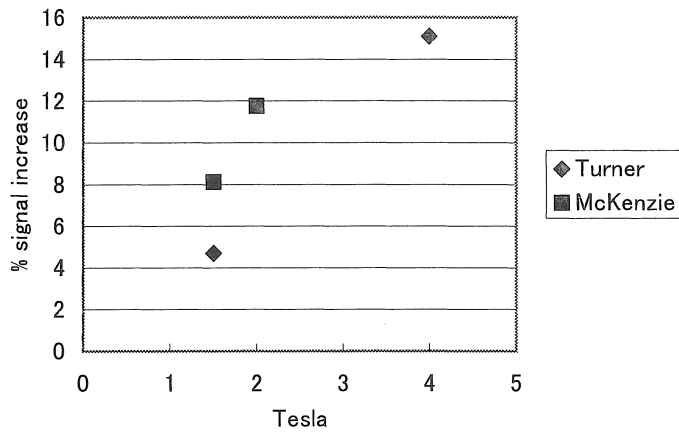


Fig. 1. Effect of static magnetic field strength on percent signal increase

Former studies of activational signal increases at different field strengths are presented. More than linear contrast increase was observed. Adjustment for different TE values is not performed.

自由であるように制限が加わった場合により強くなる。小川ら<sup>7)</sup>のモデルによれば、8ミクロン以上の血管（細静脈・静脈）では静磁場強度に比例し、8ミクロン以下の血管（毛細血管）ではその2乗に比例して増加する。しかし、通常の撮像は組織と毛細血管、静脈が混在する2~5mm程度の解像度で行われるため、直接それだけの効果が認められるわけではない。異なる磁場強度で信号変化を計測した報告をFig. 1に示す。1.5T装置を対象とした場合の静磁場強度の変化量に対する信号増加率の変化量の比をみると、2T装置での計測であるMcKenzieら<sup>8)</sup>の結果（共にTE=60ms）では1.09であるのに対して、4T装置での計測であるTurnerら<sup>9)</sup>の結果（TE=25ms）では、1.5T装置（TE=40ms）に対して1.2とコントラストに対する毛細血管からの信号の関与が強くなっているのがわかる。後者の場合、より正確にTE値を等しくして比較すると増加率は更に大きくなるが、コントラストが最大になるのはTEがT<sub>2</sub>\*にはほぼ等しい場合とされており、上記の値は実際の測定条件に適合している。我々も視覚刺激の実験で3T（TE=30ms）

装置において12%程度の信号増加を認めている。この結果からすると、信号変化の多くは10ミクロン以上の血管（細静脈・静脈）由来の信号変化と考えられるが、静磁場強度の増大に伴い、より組織に近い毛細血管からの信号変化をとらえることができるようになり、また同時により良好なコントラストを得られることがわかる。

### 広義のノイズ

EPI画像を連続して撮像する場合には、統計上、画像信号の経時的な変動も広義のノイズとなる。システムの不安定性やthermal noiseのほかに、特に生体においては呼吸・心拍に伴う生理学的なノイズの影響を強く受ける。ノイズは計測方法により異なるが、脳の外側にROIを設定することでシステムが原因で生じる信号変動とthermal noiseを、賦活されていない脳領域内にROIを設定することで生理学的なノイズを推定することが可能である。この方法によりノイズを計測し、コントラスト・ノイズ比（CNR）が静磁場強度とノイズの成

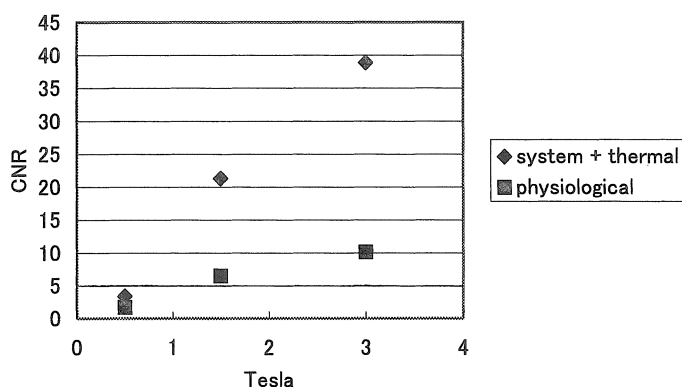


Fig. 2. Contrast to noise ratio at different static magnetic field. Percent signal increase was compared with standard signal deviation in the time course at both background for system+thermal noise and resting cortex for physiological noise. Measurements were performed at 0.5, 1.5 and 3T. Effect of noise increases to the static magnetic field strength.

因によりどのように変化するかを検討した報告<sup>10)</sup>がある (Fig. 2). 1.5T から 3T へ 2 倍に静磁場強度が増加すると, CNR はシステム変動と thermal noise に対する比較では 1.83 倍に, 生理学的なノイズに対する比較では 1.56 倍であり, 2 倍には達しなかった. 1 枚ごとの画像の信号・ノイズ比は静磁場強度に比例するとされているが, 経時的な変動をも考慮した場合にはノイズがより大きな影響を与えているのがわかる. ただし, 統計処理の際には band pass filter を使用することでノイズの低減が期待できるため, CNR はより高い値を示し得るものと考えられる. この点については更なる検討が必要であろう.

### 空間分解能

よりボクセルを小さくすることで解剖画像において同定可能な血管を避けて, より灰白質に限定した賦活を見ることができると期待される. 超高磁場 MR 装置では信号・雑音比の向上によって, より小さなボクセルの設定は可能であるが, 全体としての信号増加は依然静脈の影響を強く受ける. これを除くため, BOLD 現象の陽性の効果ではなく, 陰性の効果, すなわち還元型ヘモグロビンの増加による信号現象をとらえる方法がある. それには小さなボクセルでも良好な信号強度があり, 更に強い  $T_2^*$  コントラストが得られることが条件となる. 4T 装置で行われた視覚野の実験では, 刺激提示から 2 秒後に最大 1% の信号低下が認められている<sup>11)</sup>. 陰性効果を示すボクセルは灰白質に局限し, より広い賦活化が認められる陽性効果の領域の 30~50% であったとされており, しかもその陽性効果の大きさも, 前者の領域では 2% をほとんど超えることがないのに対して, 後者では平均で 6% 以上に及んでいた. 超高磁場 MR 装置ほど毛細血管レベルでの信号変化を強くとらえられない臨床用 MR 装置では賦活化された局所よりも下流の静脈による影響が強くなるた

め, 注意が必要である.

### 時間分解能

MRI の時間分解能をより有効に利用する方法として, 課題を 20~30 秒のブロックとして複数回行わせるのではなく, 10~20 秒の間に 1 回だけ短時間行わせることで, 課題の内容を限定・細分化し, ごく短期間の脳活動をとらえようとする event-related fMRI が最近用いられるようになってきている. 例えば, 問題を一つずつ与えることで, 正解した場合と間違えた場合の脳活動を分けて調べることが可能となる. しかし, 脳の活動は短期間ながらもそれに伴う血流変化は課題直後から直前の値に戻るまで約 12 秒かかる. この間血流は定常状態ではないため, 最低でも 0.5 秒間隔の頻回のサンプリングが必要となる. 同一種類の課題を複数回加算するとしても, 1~2 秒程度のより短い TR を用いる必要が生じる. このとき, より強い信号が得られる大きな flip angle (FA) を使用した場合には  $T_2^*$  効果のみならず  $T_1$  効果の関与が生じるため, 通常 60 度以下の FA を使用するが, 使用可能な縦磁化の大きさは 1/2 以下となる. この点からもより強い信号の得られる 3T 装置の利点には大きなものがある.

### シミング

超高磁場 MRI 装置の利点として述べてきた  $T_2^*$  効果であるが, 脳実質と空気や骨との境界部では信号欠損をより強く引き起こす. このため, 静磁場の調整 (シミング) が重要となる. 不良の場合には, 信号欠損以外にも画像のゆがみや位置ずれ, 濃度不均一といった画像の劣化が認められる. Fig. 3 は同一被検者での頭蓋底近傍の EPI 画像である. 3T 装置の画像では信号の欠損・不均一と画像のゆがみがより強く認められている. 高い静磁場の均一性の確保が重要であることが理解できるであろう. 通常, 超

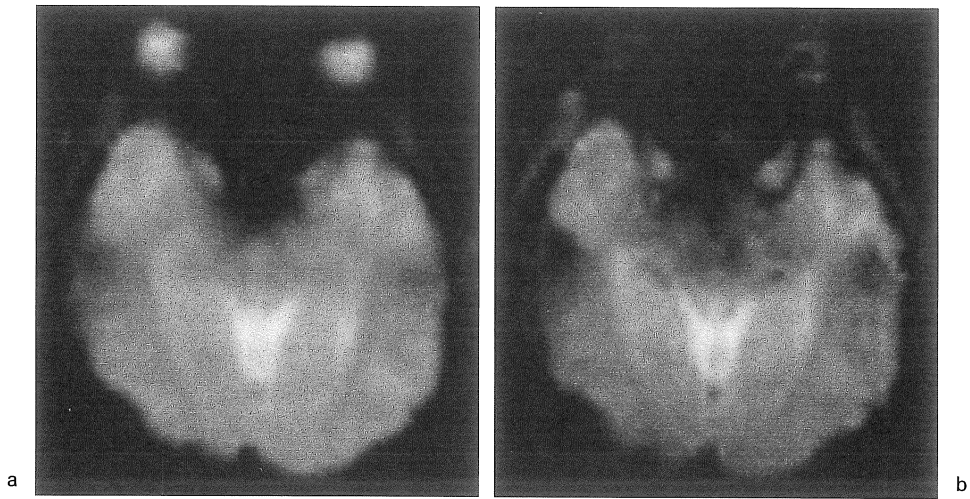


Fig. 3.  $T_2^*$ -weighted EPI images at the skull base  
Axial slices of single-shot GE-EPI images at a) 1.5T (TR/TE : 4000/45 ms) and b) 3T (TR/TE : 4000/30 ms). Slice thickness was 5 mm. Larger area of signal defect and inhomogeneity are observed in the image at 3T. This comparison illustrates the necessity of high-order shimming for each subject.

高磁場 MRI 装置では一次のシム ( $x, y, z$ ) 以外に、高次のシム ( $z^2, z^3, zx, zy, xy, x^2-y^2$  など) の調整が可能となっている。被検者ごとに一次のシムだけを調整する場合と比較して、高次のシムの調整を加えることで、中心から 0.1 ppm の静磁場変動におさまる領域が 30% 増え、更に頭蓋底部での  $T_2^*$ 効果に伴う信号欠損も軽減されるといった大きな効果が認められる<sup>12)</sup>。こうした高次シムの調節は現時点では手動で行われているが、一つの項目を動かすことで全体に影響が出るためすべてを操作しなくてはならないこともあり調整は容易ではない。ただし、こうした調整を自動的に行うプログラムがリリースされ始めており、効果が期待される。

### ま と め

本稿では現在適用が可能な頭部画像、中でも脳機能画像に絞って論を進めた。ノイズの増大

やシミングという問題点はあるものの、超高磁場 MRI 装置の利点は大きいと考えられる。さらに、心臓に対する適用例なども紹介され始めており、より広範かつ臨床に即した用途が広がっていくものと期待される。

### 文 献

- 1) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990 ; 87 : 9868-9872
- 2) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 1990 ; 14 : 68-78
- 3) Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK : Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. Biochim Biophys Acta 1982 ; 714 : 265-270
- 4) Brooks RA, Di Chiro G : Magnetic resonance

- imaging of stationary blood : a review. *Med Phys* 1987 ; 14 : 903-913
- 5) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ : Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human Brain Mapping* 1995 ; 2 : 189-210
  - 6) Luz Z, Meiboom S : Nuclear magnetic resonance study of the protolysis of trimethylammonium ion in aqueous solution? Order of the reaction with respect to solvent. *J Chem Phys* 1963 ; 39 : 366
  - 7) Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K : Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 1993 ; 64 : 803-812
  - 8) McKenzie CA, Drost DJ, Carr TJ : The effect of magnetic field strength on signal changes  $\Delta S/S$  in functional MRI with BOLD contrast. *Proc., SMR, 2<sup>nd</sup> Annual Meeting, San Francisco, 1994 ; 433*
  - 9) Turner R, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS : Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993 ; 29 : 277-279
  - 10) Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Prost R, Cox RW, Hinks RS, Hyde JS : MRI of human brain activation at 0.5T, 1.5T and 3.0T : comparisons of  $\Delta R_2^*$  and functional contrast to noise ratio. *Proc., SMR, 2<sup>nd</sup> Annual Meeting, San Francisco, 1994 ; 434*
  - 11) Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ugurbil K : 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* 1995 ; 33 : 453-459
  - 12) Spielman DM, Adalsteinsson E, Lim KO : Quantitative assessment of improved homogeneity using higher-order shims for spectroscopic imaging of the brain. *Magn Reson Med* 1998 ; 40 : 376-382

## The Advantage in Higher Static Magnetic Field for fMRI

Tomohisa OKADA<sup>1</sup>, Norihiro SADATO<sup>1</sup>, Yoshiharu YONEKURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*National Institutes for Physiological Sciences  
38 Nishigonaka, Myodaiji-cho, Okazaki, Aichi 444-8585*  
<sup>2</sup>*Biomedical Imaging Center, Fukui Medical University*

The advantage of going higher in the static magnetic field in MRI has often been discussed. Signal to noise ratio (SNR) and magnetic susceptibility effect are key fMRI areas influenced by a higher static magnetic field. In fMRI analysis, the level of significance is measured by comparing activation signal increases (contrast) with residual signal fluctuation (noise). The contrast increases progressively with the increase of magnetic field strength. However, at a higher field strength physiological noise and a less homogenous magnetic field can be problematic. Band pass filtering and automated higher order shimming will alleviate these problems.