

脳の functional MRI

福永雅喜¹, 田中忠蔵^{1,2}, 梅田雅宏¹, 恵飛須俊彦²,
青木伊知男¹, 染谷芳明², 渡辺康晴², 森 勇樹²,
成瀬昭二³

¹明治鍼灸大学医療情報学 ²同脳神経外科 ³京都府立医科大学放射線科

はじめに

機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) 法は, 超高速撮像法の一つであるエコープラナー法 (echo planar imaging: EPI) をはじめとする近年の MRI 撮像技術の革新的発展および一般臨床用装置への導入の実現とともに普及してきた. 1990 年代前半 fMRI 法が考案された当初, EPI などの超高速撮像法は, 高速スイッチングが可能な傾斜磁場システムを独自に装備している非常に限られた研究機関でしか利用することができなかった. そのため臨床用装置を使用した fMRI 測定・研究の多くは, FLASH などの一般的なグラディエントエコー (conventional gradient echo imaging) 法を使用して実施されていた. これらの測定法では, 画像 1 枚当たりの測定時間が長く, またスライス数の制限からカバーできる脳領域も限定されるなど, もっぱら健常ボランティアを対象とし, シンプルな課題を用いた限られた脳研究に応用される程度であった. しかし, 1990 年代後半から超高速撮像法を施行できる臨床用 MRI 装置が国内でも次々に導入され, 拡散強調画像 (diffusion weighted imaging: DWI) のように動物実験などの基礎的検討で, その有用性が確認されているにもかかわらず技術的な問題で未用化されていなかった測定法が, 一般臨床でも

利用できるようになった. これらの測定技術の進歩は, fMRI においても非常に大きな変革をもたらし, 当初の限られた脳領域や応用範囲から全脳を対象としたより高次の脳機能研究に応用されるようになり, また積極的に臨床応用も可能となってきた.

fMRI は, 現在のところ血中の還元ヘモグロビン (deoxy-Hb) の脳賦活に伴う相対量の変化を磁化率効果 (magnetic susceptibility effect) としてとらえるとする BOLD (blood oxygenation level dependent) contrast^{1,2} が主たる測定原理であると考えられている. 内在性物質であるヘモグロビンを利用しており, 外部から造影剤や放射性物質の投与を必要としない非侵襲的脳機能計測法である.

以上のように, 現在では高性能臨床用 MR 装置に特別なハードウェアを追加することなく超高速撮像法を利用することができ, 多くの施設で fMRI の施行が可能な環境を有している. また比較的短時間で測定できることや繰り返し測定が可能など, 機能検査として優れた特性を有している. これらの脳科学研究を施行する上での好条件が, fMRI を研究および臨床で使用される脳機能解析ツールとして普及させるキープポイントととして挙げられる. 最近では, MR 装置メーカーが fMRI の画像統計解析用のソフトウェアをパッケージとして用意するなど, 以前に比較すると少ない労力で検査を行うことが

キーワード functional MRI, fMRI, BOLD, brain activation

できるようになってきた。しかし、単に MRI 撮像・解析が行われるだけでは目的とする機能を正確に反映した結果や成果をあげることはできない。fMRI の施行は大きく分けて、①測定(実験)計画、課題の準備、②測定装置の準備、③fMRI 測定、④データ解析の 4 段階に分類され、これらがすべて遂行されて初めて結果が得られる。これらの点を踏まえ測定準備、賦活パラダイム、測定、解析法等について解説する。

測定(実験)計画、課題の準備

1) 課題の選択：fMRI の測定を実施する前には大きく分けて、対象となる脳の機能を活性化させる課題の考案とそれらの課題を fMRI に応用するための賦活パラダイムのデザインといった脳賦活課題に関する準備と、実際の測定においていかにクオリティーの高い画像を取得するかといった MR 装置に関する準備が必要である。

現在では、視覚、聴覚、体性感覚、運動等の他のモダリティによる先行研究において比較的理解され検討が行われてきた脳機能を対象とした課題に加え、言語、記憶、感情など他のモダリティでも依然としてコンセンサスの得られていない高次脳機能をターゲットとした複雑な課題が fMRI で検討されているが、これらの課題や負荷はできる限りシンプルに構成される必要がある。対象となる脳機能が高次になればなるほど洗練された課題の選択が要求される。この課題の選択に失敗すると全く賦活領域がみられなかったり、あまりにも多くの脳領域に賦活がみられるといった解釈が困難な結果を導くことになる。fMRI の成功を握るカギは、この課題の選択と後述する賦活パラダイムのデザインにあるといっても過言ではないほど、重要なポイントである。

2) 実験計画の注意点：課題の準備に関して

もう一つ重要なポイントが測定時間である。被験者が MR 装置内に保持される時間を短くする必要がある。はじめて MR 装置のガントリに入る被験者には、狭く暗い場にじっとしているだけで身体的にも精神的にも大きな負担になることが少なくない。また、測定に慣れている被験者でも長時間同じ姿勢が強いられると、時間がたち疲労するにつれ体動が大きくなる傾向がある。このような環境下で、課題に対するモチベーションが長期間にわたり持続できるとは考えにくく、これらのことからできる限り短時間にすべての測定が終了できるような課題を選択する。事前に被験者に対して MRI 測定に関して十分な説明を行い、同時に明確に課題を理解してもらった上で実際の測定に入るようにすることも重要である。圧迫感・拘束感の強い MRI 測定環境、わずかな体動も許されない fMRI 測定の特殊性など測定そのものの十分な理解が必要であり、またそのような環境内での課題の遂行は、事前に課題そのものに対して十分理解ができていなければ満足いくパフォーマンスが得られない。被験者が MR 装置に入る前に、その課題を一度経験してもらうことも理解を助ける一つの方法である。もちろん課題によっては、事前のインストラクションができないようなものもあるだろうが、特に高齢者を対象とした場合や臨床応用などで患者に対して fMRI が施行される場合には、事前にベッドサイドでのリハーサルなどを行うとより理解されやすい。例えば、最もシンプルな課題の一つである手指運動課題を考えてみても、測定中は会話ができないので運動開始と終了は足をポンと叩くことで合図する、体動を抑えるために手指運動時は前腕や上肢全体をもち上げて行わずできる限り指先のみの動作で運動を遂行する、測定中は頭だけではなく口なども動かさないよう心掛けるなどの指示を与えることができ、実際の測定に際して問題となりそうな事象を事前に

2001年7月19日受理

別刷請求先 〒629-0392 京都府船井郡日吉町 明治鍼灸大学医療情報学 福永雅喜

知ることができる。せっかく時間をかけて測定したデータが、体動などで使い物にならないデータとなり被験者や患者の負担を無駄にってしまうようなことだけは避けなければならない。そのためにも十分な説明、理解は重要である。

3) 賦活パラダイムのデザイン：課題が決定すると、次はその課題を fMRI 測定に応用するためのパラダイムデザインを選択する。fMRI のパラダイムのデザインは、block design (boxcar, state related) fMRI と event-related fMRI の 2 種類に大別される。Block design fMRI は、PET (positron emission tomography) の脳賦活研究に用いられるデザインと同様に、ある期間（多くは 20~60 秒）持続して刺激や課題を被験者に行わせ、それに伴う脳賦活を測定する方法である。一方、event-related fMRI^{3)~5)} は、ある事象に関連する脳賦活を測定するものであり、single event や短時間の刺激、課題が対象となる。Block design fMRI は、event-related fMRI の課題を連続して繰り返しているものとも考えることもできる (Fig. 1)。

a) Block design fMRI：二つ以上の状態を交互に繰り返しその間の脳活動の差をとらえる方法である。一定期間、ある状態が持続されるため（課題を連続的に施行させたり、刺激を与え続けるなど）、それぞれの状態におけるデータポイント（測定画像数）も十分確保され、解析もシンプルに行うことができる。Block design fMRI では、安静時と課題負荷時の差分以外に、課題 A と課題 B の差分、安静時と課題 A と課題 B の比較、課題 A と課題 B と課題 C

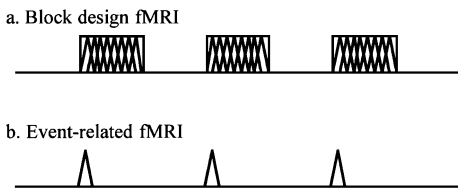


Fig. 1. Block design and event-related fMRI

との比較などの応用が可能である (Fig. 2)。また、一定の周期をもって課題が繰り返されるため、後処理で課題の応答以外の周期性信号変動成分（例えば、拍動や呼吸運動に伴う信号変動など）をフィルタリングしたり、周波数解析により除去することも可能となる。Block design fMRI は、最も一般的に使用されるパラダイムデザインであり多くの研究者がこの方法を用いている。

b) Event-related fMRI：ある短期間の事象に対する脳の反応特性や経時的变化に注目するパラダイムデザインである (Fig. 3)。この特徴を述べると、1) 課題順序のランダム化：異

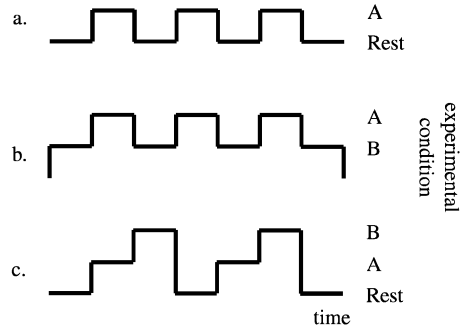


Fig. 2. Type of block design fMRI
 a. Simple comparison (subtractive) between rest and task condition.
 b. Simple comparison (subtractive) between task (A) and task (B) condition.
 c. Three condition categorical and blocked experiment.

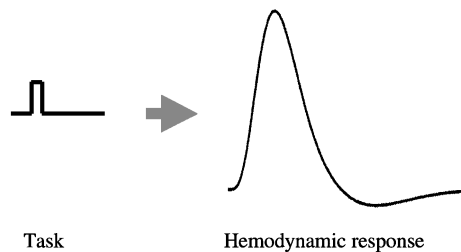


Fig. 3. Task paradigm and hemodynamic response in event-related fMRI

なる刺激をランダムに提示することにより、試行を繰り返す場合の前試行の影響をキャンセルすることが可能となる。また、刺激のインターバルをランダムにすることも可能である。2) 被験者の応答に基づき、測定後に事象を分類することが可能となる。例えば、event-related fMRI により被験者に次々に画像を提示した際の脳活動を測定しておき、その後 MR 装置の外でどれだけ提示した画像を記憶しているかをテストし、その結果で記憶できた画像とできなかった画像を提示した際の脳活動に分離するなどの応用が報告されている⁶⁾。3) Block design の不可能な課題への応用：オッドボール課題など、もともと block design として課題を構成できないものへの応用⁷⁾。4) 被験者主導型の課題（自発的課題）への応用：自発運動など、トリガーが被験者に由来する課題への応用⁸⁾。5) 統計上 S/N 比が block design fMRI に比較し低い：刺激や課題が短時間で終了するためそれらの反応としての脳賦活も短時間となり、課題とコントロールのそれぞれに対し十分な持続期間を構成することのできる block design fMRI に比較すると、反応コントラストが弱くなる。6) 課題の繰り返し試行数が block design fMRI に比較し多く必要：event-related fMRI は、上述のようにコントラスト/ノイズ 比が低いために block design fMRI に比較し繰り返しの試行回数を多く設定しなければならない。これらの特徴を有する event-related fMRI であるが、最も注意すべき点として、fMRI は脳の活動に伴う脳局所の血行動態変化をとらえていることを忘れないことである。fMRI は、ミリ秒オーダーの神経細胞の活動や情報伝達そのものを直接とらえているわけではない。したがって event-related fMRI は、神経の電気的活動を測定対象としている ERP (event-related potential) と名称は類似しているが、その測定対象となる現象は全く異なるものであることを忘れてはいけない。

c) Parametric design fMRI : Parametric de-

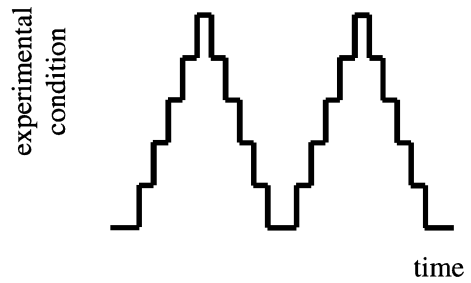


Fig. 4. Parametric design fMRI

sign は、刺激や課題のレベルを経時的に変化させそれに応じた反応を示す脳領域を探索する方法である⁹⁾ (Fig. 4)。例えば視覚刺激で、明暗コントラストを徐々に変化させ、それに同期した信号変化がみられるかを検討するなど。また、被験者自身により事象が定義される課題にも応用が可能である。例えば、奥行き知覚課題で徐々に視差を増加させてゆき、奥行き感が現れた時点を被験者に報告させ、奥行き感に付随する脳活動を測定するといった課題へも応用することができる。

4) デバイス：課題、パラダイムデザインの決定に従って、課題の遂行、刺激提示、反応測定に用いるデバイス（インターフェイス）を選択する。fMRI 測定に使用できるデバイスを課題ごとに準備することは困難なので、むしろ限られたデバイスをうまく活用して課題の組み立てを行う方が一般的である。ここでは、課題別にマグネットの中で使用可能なデバイスの例を幾つか紹介する。

a) Scan room 内に持ち込む物を極力減らすことが、安全性の面からも、画像クオリティー維持のためにも大前提となるが、やむを得ず装置を scan room 内に配置するのであれば、装置が発生源となるノイズに注意する。装置本体やケーブル類にアルミ箔を巻き付けシールドすることは、作業として単純な割に大きな効果が得られることが多い。装置を scan room 内外に分割して配置するとその間を接続するケーブル

ルが必要となるが、この場合は scan room 外のノイズがケーブルを介して room 内に混入することに注意しなければならない。装置間の接続はメタルケーブルが使用される。これを使用して room 内外を直接接続するとノイズ混入の経路ができるので、ノイズフィルター付きの接続パネル (penetration panel) を経由して room 内外を接続する。電気信号から光信号への変換装置を使用すれば、room の内外を光ファイバーで接続することができ、フィルターを経由しなくとも RF ノイズが混入することはない。

b) 視覚を介した課題では、多くの場合コンピュータなどで作成した刺激を、液晶プロジェクターと透過型又は反射型スクリーンを用いて提示する。投影するスクリーンは、マグネット外に大きく設置される場合とマグネット内に小さく設置される場合がある。マグネット外に設置する場合は、素材がプラスチック、シリコン、すりガラスなど非磁性体を使用されている一般的な投影スクリーンを使用することができ、固定台や金具に注意すれば scan room 内にも設置可能である。マグネット内に設置する場合は、マグネット外の場合と同様のスクリーンを小型にして被験者の下顎付近に設置する。この場合、プロジェクターの標準レンズを使用するのでは画像が拡大して投影されてしまうため、市販のカメラ用ズームレンズを取り付けて拡大せずに投影する。マグネット内へのスクリーンの設置では、マグネット外の場合より広い視野角を確保でき、また輝度および解像度の高い刺激提示を行うことができる。プロジェクターは scan room 外に設置することが望ましいが、ほとんどの施設の窓にはシールド用のネットが入っているため投影された画像がその影響を受けていないか確認する方がよい。プロジェクターを scan room に持ち込む場合は、自身のノイズを抑えるシールドはもちろんのこと、理想的にはビデオ信号も光信号に変換して room 内外を接続するべきであるが、コン

ピューターのビデオ信号はアナログの高周波が使用されているため、光信号への変換には高速のアナログ-デジタル/デジタル-アナログ変換が必要で、これらの装置を含めるとかなり高価になってしまう。メタルケーブルで接続する場合は、ビデオ信号のケーブルにフェライトコア等を設置し不要なノイズが room 外から混入することを防ぐ。被験者は、ミラーを通してスクリーンを見つめることになるが、ヘッドコイルに標準で付属するミラーでは視野角が狭いため独自に設置しなければならないこともある。この場合、一般的な銀蒸着のものではアーチファクトの原因になる可能性があるのでプラスチックミラーを使用するのが好ましい。市販品には、MR 対応型の液晶パネル付きゴーグルや光ファイバーを用いた潜望鏡スタイルの画像提示装置がある。これらは、眼前で画像が提示されるため、左右の目に対して異なった刺激を提示することができる(例えば視差を付けて画像を提示し奥行き感をもたせるなど)が、プロジェクターとスクリーンのシステムに比較して数倍高価である。

c) 聴覚を介した課題では、MR 対応ヘッドフォンを使用する。最近では、臨床でも MR 検査中のリラクゼーションのためにヘッドフォンシステムを導入していることが多く、これを利用する。MR 対応ヘッドフォンは、マグネットの外に配置したトランスデューサーからビニールチューブで音声を伝導させるタイプが一般的である。特に fMRI 測定では、高速に傾斜磁場反転を行う EPI が使用されるため、測定に伴う音ノイズ (100~130 dB) が大きく、遮音効果の高いヘッドフォンを用いることが望ましいが、メーカー製品に標準で付属してくるヘッドフォンでは遮音効果が十分得られない場合は、射撃用などのイヤプロテクタを利用して改造することも可能である。これらの音ノイズは、MRI の測定に必ず伴うので、バックグラウンドノイズとして解析対象から除外できるとする報告もあるが、聴覚や音声を対象とした

fMRI では、上記のような対策が望ましい。また MR 対応ヘッドフォンを利用して、音ノイズと逆位相の波形の音波を発生させノイズをキャンセルするシステム active noise reduction (cancellation) system も考案されているが、現在のところ研究レベルにとどまっている。

d) 触覚、温冷覚、振動覚、痛覚などの体性感覚を介した課題には、MR 対応デバイスはほとんど販売されておらず、生理学実験などで使用される装置を応用することになる。経皮的神経電気刺激装置などは、電源を直流のものを使用するかアイソレートして刺激する。RF を送受信するヘッドコイル内へ電極を設置することは、強いノイズを発生するので難しいが、手指や下肢などへの設置ではシールドさえ十分に行えばノイズは気にならない程度である。この場合、電極に付属するケーブルがマグネット内でループを形成しないように注意しないと、変動磁場によりケーブルに電流が誘導される場合がある。温冷覚には、電氣的に熱を発生させたり冷却することができるペルチェ素子によるもの、温水や冷水を循環させるもの等が応用されている。外科手術の術前検査として中心溝同定を行うことがあるが、このような場合は被験者の手掌を台所用のスポンジなどで擦過するような手軽な方法でも十分有効である。これら以外に味覚、嗅覚の刺激装置も検討されており、香料を霧状に噴出する装置等も利用されているが、そもそも両感覚とも刺激の ON-OFF を明確に区分することが難しいこともあり、あまり多くの施設では行われていない。

e) 一方、課題提示や刺激装置とは逆に被験者の課題に対する反応や生理学的情報を観測するデバイスも使用される。高次脳機能を対象とした fMRI 測定では被験者のレスポンスをとるためのボタンやマウスがマグネット内に持ち込まれる。テレビゲーム用のキーパッドやマウスは磁性体で作成されたネジなどを接着剤などで置き換えれば使用できる。マウスのボールは、金属が入っている場合が多く注意を要するが、

最近は光学式のタイプもあり応用しやすい。これらはコンピュータの端子に接続されるか、シリアルポートや信号計測カードに接続して計測を行うが、前述の通り scan room の内外を接続する場合はフィルタリング若しくは光信号への変換が必要である。また光ファイバーセンサを利用すれば、電気-光信号の変換は必要なく直接 room 外に信号をもち出すことができる (Fig. 5)。

f) 心電図や呼吸は、同期撮影用のデバイスを用いてモニターすることはできるが、そのデータを記録することは難しい。最近は脳波と fMRI の同時測定も試みられており^{10),11)}、専用電極、リード線、電気-光変換アンプをセットにした商品の販売もされている。しかし MRI 測定時には、傾斜磁場の変動によりリード線に電流が誘起され、通常数十 μ ボルトと非常に微弱である脳波に対し、非常に大きなノイズとなって現れる。同時測定のためには、これらのノイズをハード的およびソフト的に除去する必要がある。脳波計は数十 μ ボルトレベルの測定に特化されているため、磁場の変動により電流が誘起されると完全にスケールが飽和してしまい、脳波を分離することができなくなる。これを防ぐために、減衰回路を組み込んだ上で脳波計測を行う。傾斜磁場の変動は MRI の測定プロトコールからその周期とタイミングを知ることができるので、測定後に周波数フィルターを使って変動磁場によるスパイクを除去する操作を加えることで同時測定が可能となる。またリード線は、振動・揺れなど静磁場内を移動するだけで電流が誘導されるので固定にも注意を要する。また、静磁場内では通常の脳波測定よりも強く心臓の影響を受けること (ballistocardiogram) も特徴的である¹²⁾。

測定装置の準備

a) 装置の安定性とそのチェック：fMRI のコントラストの基本となる磁化率効果を反映す

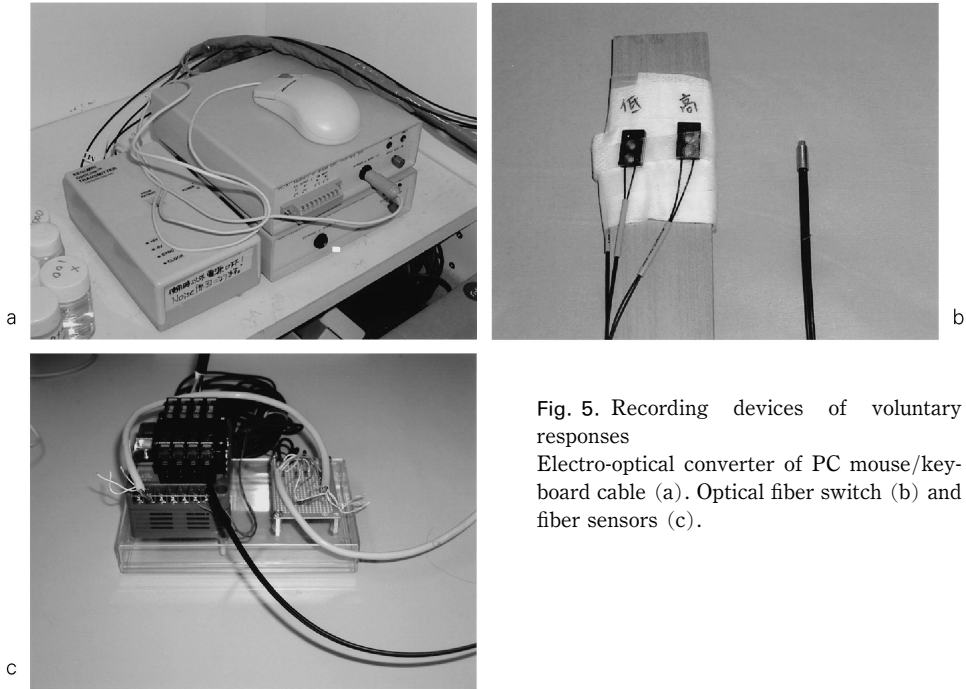


Fig. 5. Recording devices of voluntary responses

Electro-optical converter of PC mouse/keyboard cable (a). Optical fiber switch (b) and fiber sensors (c).

る MR パラメータは T_2^* であり，磁化率効果が強くなるに従い T_2^* は短縮する．この T_2^* を鋭敏にとらえるのは原則的に TE を脳組織 T_2^* の値に設定した (1.5T : 40~60 ms) グラディエントエコー法である．短時間に連続して画像収集するために超高速撮像法を用いたグラディエントエコー EPI およびグラディエントエコー SPIRAL 法などがあり，シングルショットで用いられる．SPIRAL 法は，サンプリングデータのグリッディングなど特殊な画像再構成が必要であり現在のところ一般には普及していないため，多くの施設では EPI が使用されている．高い画像クオリティを得るためには，装置の安定性が必要である．この安定性は MR 装置のみに起因する問題ではなく，装置のおかれる環境からも影響を受けることがある．MR マグネット付近を大きな磁性体が移動すると磁場が掃引され静磁場が揺らぐことがある．エレベータに近接していたり，道路沿い

に装置が設置されている場合にみられることがある．同様に振動や電源供給の安定性なども問題となることがある．ここで，最も注意されなければならないのは，連続撮像時の画像の安定性である．通常の MRI 測定では問題とならなくとも，同じ画像を連続的に数分間にわたって撮像し，その中で数%の信号強度変化をとらえようとする fMRI では元画像の信号強度のゆらぎは致命的である．連続測定時の安定性に関する装置の調整基準はメーカーが想定していない場合がある．臨床撮像より厳しいパフォーマンスが要求される fMRI は，測定者自身が装置の状況を常に正確に把握する必要がある．例えば，fMRI で使用するパラメータでファントムを連続撮像し，画像の信号強度のゆらぎが何%程度あるかを定期的に確認することが重要である．

装置の安定性は日々変動しており，例えば，静磁場の中心周波数も経時的には変動している．高次シム (1.5T 以下の装置では，日常的

に高次シムを操作することはできないことが多い。)の最適化も定期的に行われなければならない。これら上述のすべての希望を担当のサービスに要求することには無理があるが、ユーザが簡単に操作することのできないパラメータに関してサービスとディスカッションして対応することは、装置の癖や独特のトラブル回避法を知るためにも有効である。これは我々の経験であるが、通常通り fMRI を測定していたところ、ある日突然 fMRI の結果が不安定になった。ファントムのテストスキャンで時系列データを観察したところ、所々にスパイク状のノイズが混入していた。スピネコー法などの一般画像の撮像や単発の EPI では出現しなかったため、定期点検でもチェックから漏れたようであった。原因は、強力な傾斜磁場反転を行う EPI 撮像の振動のためにパッシブシムがコイルと接触したため発生したノイズであった。このように通常使用では問題とはならないようなことでも、突然 fMRI 測定を中断させてしまうこともあり得るので、日頃から MR 装置をチェックするよう心掛けたい。

b) アーチファクト対策：fMRI で用いる、グラディエントエコー EPI は、撮像原理から静磁場の不均一には非常に敏感となる。この静磁場の不均一に対する感受性の高さが fMRI での BOLD 効果つまり磁化率の違いに起因する磁場の乱れに対する感度を直接反映する一方で、静磁場の不均一に由来するアーチファクトに対しても敏感になることを忘れてはいけない。EPI によく見られるアーチファクトとしては、nyquist ($N/2$) ghost, geometric distortion, susceptibility artifact, 脂肪のケミカルシフト信号などがある¹³⁾。Nyquist ghost は、k-space を左右ジグザグに一筆書き様をとる EPI の軌跡において、左から右に読み出されるときのエコーと右から左へ読み出されるエコーつまり奇数番目と偶数番目のエコーのセンターが何らかの理由で一致せず、あたかも二つの物体を含んだ画像を測定したかのような k-space を構成し

てしまうことにより発生する。この原因としては、アナログデジタルコンバーターと傾斜磁場反転の同期のずれ、渦電流の発生などがあり、通常はこれらを補整するための reference scan が prescan に組み込まれている。この reference scan が十分効果を発揮しない場合にも nyquist ghost がみられる。同期のずれは、取り込みタイミングを補正することにより対応できるが、簡便で有効な方法としては reference scan を何度か繰り返してみることである。Geometric distortion は、susceptibility artifact とも共通し、磁場の不均一やシミングの最適化不足が原因する。自動シミングによる磁場の補正が正しく行われなかった場合、かえって余計な磁場の傾斜が定常的に発生し、EPI 測定時に傾斜磁場反転によりエコーを繰り返すに従いエコーセンターが k-space の中心よりずれてゆく。このようにして埋められた k-space を画像再構成すると斜めにひしげられた画像となってしまう。また、含気骨の付近など元々磁化率効果の強い部位では distortion や信号欠損を避けることはできない。このような部位の EPI 測定の対策としては、測定対象となる個々のスライス内（励起されるスライスは厚みがあるボリュームである）で磁場の不均一が極力みられないようにする。具体的には、鼻腔や前頭洞ができる限り少数のスライスに収まるように、オリエンテーションを水平断から傾斜をかけるようにする、スライス厚方向に磁場の勾配が存在する場合はスライス厚をできる限り薄く設定し、厚み方向への磁場不均一ができる限り少なくなるようにする（もっとも、スライス厚を薄くすることにより信号そのものの低下を招くことにはなる）。

fMRI 測定

a) 測定パラメータの選択：選択が可能な測定パラメータとしては、空間分解能 (matrix size, FOV, スライス数, スライス厚), TR

(時間分解能), scanning order, read out/phase encode direction, band width 等があり, 課題や解析上のパラメータとの間で最適値を選択する必要がある。

空間分解能は, 一見, 高ければ高いほど脳機能局在に関する詳細な研究を行うことができるように感じるが, 一方で S/N 以外にも犠牲にする部分が多く (特に EPI の元画像の画質に関して), 必ずしもプラスに作用しない。Matrix size は, 高くなるに従い収集するエコーの数が増加するとともに acquisition time も延長し, 前述のエコーセンターの misalignment による image distortion の問題が顕著となる。特に, phase encode step の増加による artifact が問題となり, 1 shot の EPI では, 256×256 以上の matrix size は現在のところほとんど使い物にならない。1 shot の EPI で空間分解能を改善するためには, phase encode よりも frequency encode を高く設定する rectangular acquisition を用いて k-space 上で補完する方が現実的である。FOV やスライス厚は, 小さくなるに従い encoding 時の傾斜磁場が強くなる。この結果, 高速な磁場反転が困難になり band width が低下したり, 傾斜磁場アンプの duty cycle の問題から単位時間 (1 TR) 当たりのスライス測定枚数の減少が出現してくる。これらのパラメータは, ほとんどが空間分解能とトレードオフとなる。

TR は, fMRI 測定において時間分解能としての意味をもつ。通常の block design fMRI では 3~4 秒で測定を行うことが一般的であるが, event-related fMRI では 1~2 秒かそれ以下が選択されることが多い。1.5T における灰白質の縦緩和時間は 1 秒前後であるため, 1.5 秒以下の TR が選択される場合は saturation の影響を考慮して flip angle の調整が必要な場合がある。また, event-related fMRI の中には数百ミリ秒の TR を使用している報告もあるが, TR が短くなると小血管の血流速度の変化に伴う inflow effect に対する感受性が高くなる。シ

ミュレーションでは変化率が数%といわれている BOLD 効果を大幅に上回る信号強度変化として検出される可能性があるので注意が必要である。数百ミリ秒の TR を用いて, 課題に伴う信号強度上昇直前にみられる一過性の信号低下 (initial dip) を観察する研究も行われているが, 信号低下そのもののメカニズムもほとんど理解されていないことや, fMRI は脳の神経活動を血行動態の変化として二次的に観測しておりそれらの応答性を考慮すると, 百ミリ秒オーダーの時間分解能がもたらす情報の解釈には慎重になる必要がある。

fMRI で一般的に用いられる axial スライスでは, ascending order と descending order の scanning order があるが, ある程度の期間賦活が持続する block design fMRI の測定においては, 特に問題となるような差異はみられない。しかし, 全脳をカバーする 1 回の TR の期間でも最初と最後のスライスではタイミングに数秒のずれが生じるため, 非常に短期間の課題に対する信号変化の時間特性を対象としている event-related fMRI では, スライス間の変化曲線のピークにずれが生じる場合がある¹⁴⁾。この場合, どの順でスライスを測定しているかの考慮が必要である。また, sequential order と interleave order でも同様な問題が発生する。一般的に, スライスギャップのない連続断面に対する測定では, スライス間にクロストークが発生するため interleaved order が推奨されており, タイミングの問題が少ない block design では採用されることが望ましい。

Read out/phase encode direction は, EPI では nyquist ghost, motion artifact の発生する方向として考慮されるべきである。例えば, 眼球運動を誘発するような課題の場合, 眼球の含まれるスライスでは phase encode 方向に motion artifact が発生する場合がある。このような場合, phase encode 方向を脳の左右方向に設定することで artifact が, 脳と重ならないようにすることができる。

b) モーションアーチファクト対策：fMRI では、被験者の体動をできる限り抑える必要がある。安定性を得るためにバイティングボードが使用されることがあるが、被験者がもつ違和感、不快感が強く、基礎研究として測定に習熟した被験者に対しては利用できても、本来動きを抑制したい患者などには応用が難しい。また、ヘッドコイルと併用すると、頭部の前方はバイティングボードが、後方はヘッドレストにより固定されるため、全く身動きがとれなくなる。それに加えコミュニケーションも言葉を介して行えないため、被験者のモニタリングに注意しなければならない。我々の経験では、非常に強力な固定具を使用するよりも、弾力性のあるスポンジやクッションを隙間なく詰める方が、被験者の違和感も少なく体動も減少できている。ただし、後頭部に厚いクッションを置くと時間経過とともに頭全体が沈んでしまうことがあるので注意しなければならない。

しかし体動の抑制にも限界があり、これで十分という明確なものはない。むしろ、固定することよりも実際にどの程度の体動がみられたか、データの棄却基準を超えていないかを測定とリアルタイムにモニタリングすることが最近行われるようになった。この方法では、測定直後に fMRI の結果や頭部の移動量が算出されるため、測定後結果が思わしくない場合など速やかに測定を繰り返すことができる。また、体動などが大きい場合には、患者や被験者にその都度、適切なアドバイスを与えることも可能となる。特に、臨床応用では、患者に機会をかえて何度も検査をうけてもらうのは困難であり、これらの方法は非常に有用である。(Fig. 6)

データ解析

最終ステップは、測定データの解析である。fMRI のデータ解析方法の代表が一般線型モ

デル general linear model を利用した SPM* (statistical parametric mapping) である。一般線型モデル以外にも、t-test や cross correlation 法などが用いられる。以下 SPM による解析手順を追って解説するが、近年の複雑な post-processing は、正確な MRI 測定が前提になっており、解析以上に MRI 測定時の条件が結果を左右してしまうことを心にとめておかなければならない。解析法の詳細は他書を参考にさせていただきたいが、以下簡単にまとめる。

fMRI の解析には、Realignment, Spatial normalize, Smoothing, Statistics の四つのステップがある。Realignment は、fMRI の時系列データ中の頭部の移動を検出し補正するいわゆる motion correction である。fMRI では、頭部の移動量が voxel size の 1/2 程度 (voxel size の 1/2 の移動量でも近接する voxel の約 50% の信号が混入してしまう) でも結果に大きな error (false positive/false negative) を招く。つまり、 $3 \times 3 \times 3$ mm 程度の voxel size で測定されることが多い fMRI では約 1 mm が許容範囲となる。これらを検出し補正するために、subvoxel での移動量が計算されるが、これには複雑なデータの操作が加わるため、移動量のみ求めて補正は行わないとするグループもある。Spatial normalize は、fMRI 解析に必ずしも必要ではないが、被験者間の比較、グループ解析を容易にするために脳形態の個体差を取り除く作業である。個人の脳データを標準脳とよばれるテンプレートに線型・非線型変換することにより、一定の空間座標をもったデータに変換する。基準となる脳としては、Talairach & Tournoux¹⁵⁾ の方法や Montreal Neurological Institute (MNI) が使用されるのが一般的である。Smoothing は、平滑化フィルタを適用することにより、画像の S/N を改善する目的に使用されるが、空間分解能とトレードオフとなる。これらの前処理を終えて、統計学的処理を

* <http://www.fil.jon.bpmf.ac.uk/spm/>

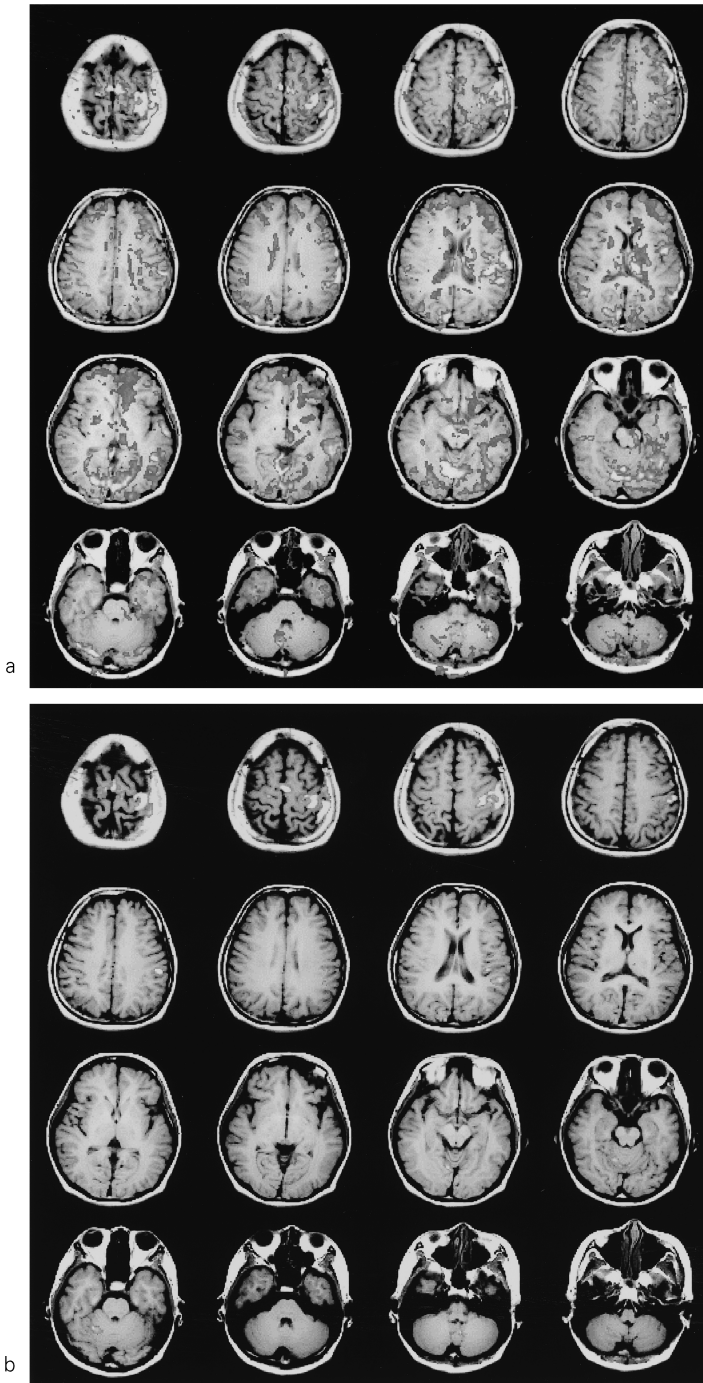


Fig. 6. Results of realtime fMRI analysis during right finger opposition

Fig. 6a shows results of fMRI without any instruction for subject about head movement during MRI scan. Its results were very noisy due to movement of subject. Fig. 6b shows results of fMRI after instruction for subject about motion artifact. Its results were very clear. Tools of realtime fMRI analysis were very useful for clinical fMRI study.

行う。

ま と め

fMRI は、基礎的な脳科学研究および臨床医学に広く応用される可能性をもち、現実にも広く使用され始めている。また、3.0~4.0T の高磁場装置の導入などその適用範囲はますます広がるものと予想されるが、現在はその測定結果のみ注目され、測定系の検証が十分されていないことも少なくない。まず、正確な MRI の測定が前提となることを再度確認し各種研究に応用されたいものである。また、臨床応用では、通常検査になる技術的準備は整いつつあるものの、一般検査よりも測定自体や測定後の解析に長い時間を要するなど、改善される余地はまだ残る。しかし、fMRI で得られる脳の機能的情報は、それまでの形態的情報と対をなす重要なものであり、また MRI は、両者を同時に測定することのできる唯一の手法である。今後、更なる発展を期待したい。

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, Giynn P : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990 ; 14 : 68-78
- 3) Josephs O, Henson RNA : Event-related functional magnetic resonance imaging : modeling, inference and optimization. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999 ; 354 : 1215-1228
- 4) Rosen BR, Buckner RL, Dale AM : Event-related functional MRI : past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 773-780
- 5) Josephs O, Turner R, Friston K : Event-related fMRI. *Hum Brain Mapping* 1997 ; 5 : 243-248
- 6) Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD : Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport* 1998 ; 9 : 3711-3717
- 7) Clark VP, Fannon S, Lai S, Benson R, Bauer L : Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 2000 ; 83 : 3133-3139
- 8) Toma K, Honda M, Hanakawa T, Okada T, Fukuyama H, Ikeda A, Nishizawa S, Konishi J, Shibasaki H : Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation : an event-related fMRI study. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 3527-3534
- 9) Kleinschmidt A, Buchel C, Zeki S, Frackowiak RS : Human brain activity during spontaneously reversing perception of ambiguous figures. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1998 ; 265 : 2427-2433
- 10) Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL : Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993 ; 87 : 417-420
- 11) Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V, Edelman RR, Schomer DL : EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996 ; 47 : 89-93
- 12) Bonmassar G, Anami K, Ives J, Belliveau JW : Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. *Neuroreport* 1999 ; 10 : 1893-1897
- 13) Fischer H, Ladebeck R : Echo-planar imaging image artifacts. In: Schmitt F, Stehling MK, Turner R, eds. *Echo-Planar Imaging Theory, Technique and Application*. Berlin Heidelberg, Germany : Springer-Verlag, 1998 ; 179-200
- 14) Henson RN, Rugg MD, Shallice T, Josephs O, Dolan RJ : Recollection and familiarity in recognition memory : an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 1999 ; 19 : 3962-3972
- 15) Talairach J, Tounoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Stuttgart, Germany : Thieme, 1988

参考図書

1. Schmitt F, Stehling MK, Turner R, ed. Echo-Planar Imaging Theory, Technique and Application. Berlin Heidelberg, Germany : Springer-Verlag, 1998
2. Moonen CTW, Bandettini PA, ed. Functional MRI. Berlin Heidelberg, Germany : Springer-Verlag, 1999
3. Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. Human Brain Function. San Diego, USA : Academic Press, 1997

Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain

Masaki FUKUNAGA¹, Chuzo TANAKA^{1,2}, Masahiro UMEDA¹,
Yoshiaki SOMEYA², Ichio AOKI¹, Toshihiko EBISU²,
Yasuharu WATANABE², Yuuki MORI², Shoji NARUSE³

¹*Department of Medical Informatics, ²Department of Neurosurgery, Meiji University of Oriental Medicine Hiyoshi, Funai, Kyoto 629-0392*

³*Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine*

In various fields of basic brain science and clinical neurology, fMRI is being widely used. It cannot give as good a result as MRI however, unless it is used properly. The choice of an optimum parameter, optimum experimental design, and the use of appropriate methods of fMRI analysis are very important in obtaining good fMRI results. In this report, we describe the following points necessary to perform good fMRI studies. First, the planning of experimental design. Second, the preparation of the MRI hardware. Third, the execution of the fMRI experiments. Finally, the analysis of the fMRI data sets.