

臨床 fMRI の基礎

—課題の作り方と検査施行上の留意点

中井敏晴, 宮腰 誠, 松尾香弥子

国立長寿医療センター研究所長寿医療工学研究部脳機能画像開発研究室

はじめに

磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging ; fMRI) は, 非侵襲的な脳機能計測法 (認知計測法) として研究レベルではかなり普及が進んでいる. 特に 3T MRI 装置が普及して fMRI による脳機能イメージングの信頼性が向上した¹⁾. 1.5T 装置と 3T 装置のパフォーマンスの違いを一言で表現するとすれば, 一次運動野の活動を評価したければ実用上差はないが, 高次運動野の活動の違いを様々な条件間で詳細に比較したい場合は 3T 装置が必要になる, と例えることができる²⁾. 術前マッピングであれば 1.5T 装置で足りるが, 認知症診断のために海馬の活動を評価したければ 3T 装置が推奨される. このように 3T 装置の普及により脳機能イメージングの応用範囲が広がったにもかかわらず, 現状では臨床診断の方法として十分に威力を発揮しているとは言えない. 本稿ではその原因と考えられる fMRI に特有の技術的な要素を理解することを目標としたものである. fMRI による認知計測の手順は, 1) 検査計画の考案, 2) 作業課題の作成, 3) 被検者への教示 (作業内容の説明), 4) 画像データ取得, 5) データ解析 (脳機能マップの作成), 6) 脳機能マップの評価, に分けられる. fMRI の原理や計測法の学術的な面についてはいくつかの総説を書いてきたので (表 1), 本稿では

それらとの重複を避けながら fMRI の臨床現場での実践を念頭において留意すべきことをまとめ, 代表的な基礎認知課題のデザインを紹介する (上記の 1~4 の過程).

fMRI の臨床応用

小川誠二らにより開発された BOLD 法 (blood oxygen level dependency) による fMRI が提案されて間もない頃から, その臨床応用を目指す試みはいくつもなされてきたが, なかなか臨床検査法としては定着しなかった. その理由はいくつか考えられ, 1) fMRI の基礎技術の確立に 10 年以上の年月を要した, 2) fMRI により始めて明らかになった脳機能の知見が非常に多く, それが臨床診断の根拠となる知的基盤として熟成されるまでに, さらに体系的な研究を要した, 3) 神経科学的な研究の手法や関心の対象は必ずしも臨床的な視点に立脚するものではない, 4) データ解析手順が複雑であり必要な計算資源の要求が大きい, 5) 個人データのばらつきや測定の実現性の問題はまた十分に解決されていない, などの問題点が挙げられる. 臨床 fMRI においては, ひとりひとりの脳機能データを高精度で評定する必要があるが, 従来の神経科学的な手法では, むしろ個人差の影響のない平均的な脳活動を知ることによって主眼が置かれており, 解析技術の開発が必ずしも臨床

キーワード functional magnetic resonance imaging (fMRI), brain mapping, clinical fMRI, task design, medical GRID

表 1. 著者らによる fMRI に関する総説等一覧

タイトル	掲載誌	内 容
fMRI のデータ品質	日本神経心理学学会誌, 2007, 23, 84-96	fMRI のデータ品質の考え方と、影響を与える因子
fMRI の実験計画	「可視化ハンドブック」ナノ・バイオ・医療から情報システムまで, 54-65, エス・ディー・エス, 2007	fMRI の基本的な実験手順を段階的に説明しながら, それぞれの要素技術の基本概念を理解する
小児・乳幼児の脳機能イメージング	「発達期言語コミュニケーション障害の新しい視点と介入理論」, 289-310, 医学書院, 2007	小児・乳幼児への fMRI を中心とした神経機能イメージング法適用の指針と実施例について
Real-Time Functional MRI : Development and Emerging Applications	Magnetic Resonance in Medical Sciences, 5, 157-165, 2006	fMRI のリアルタイム解析技術についての総説
fMRI で心のしくみを探る—脳機能画像が私たちに問いかけるもの	Bionics, 2, 2, 46-51, 2005	脳機能イメージングにおける認知心理学の役割と認知心理学における fMRI の位置づけ
fMRI の原理と臨床応用のための技術	日本小児放射線学会雑誌, Vol. 20, 3-9, 2004	BOLD 信号の発生原理と実用化のために克服すべき課題
fMRI による臨床脳機能計測の実用化に向けて	計測と制御 5, Vol. 42, 368-373, 2003	fMRI の臨床応用の現状と測定技術としての開発の方向性
3T 装置を用いた fMRI における自覚症状の調査研究	日本磁気共鳴医学会雑誌, 23, 107-117, 2003	超高磁場装置を使用する時に留意すべきこと
超高磁場装置による fMRI	日本磁気共鳴医学会雑誌, 22, 47-55, 2002	fMRI における超高磁場装置の特徴と利点
BOLD 信号の形成過程	映像情報 MEDICAL, 33, 606-611, 2001	BOLD 信号の発生原理と, 関連する信号の修飾メカニズム

診断の実用化の方向を向いていなかったのである。

臨床 fMRI の適応として比較的早期に確立されたものは, 1) 脳外科手術前の術前マッピング³⁾, 2) てんかんのフォーカス同定⁴⁾の二つであった。その他, パーキンソン病やアルツハイマー病, 統合失調症などの精神・神経疾患の病態評価にも応用されている⁵⁾が, 近年では認知症対策への貢献が急務となっている^{6),7)}。現時点 (2008 年) では, MRI 装置のハードウェアの安定性や EPI 等のパルスシーケンスの仕様はほぼ完成の域に達しており, 脳活動のメカニズムについての基礎的な知見もかなり蓄積されてきた。特に, 脳機能モデリングの手法は, 安静状態 (Resting State) の BOLD 信号解析法

によりデータ駆動型のグローバルな解析が可能になり, 神経束イメージング (Diffusion Tract Graphy) との組み合わせにより神経回路の機能障害を可視化しようとする新たな展開を見せている⁸⁾。fMRI の臨床応用についても報告が増えているが⁹⁾, 個人データの再現性はまだ不十分と言わざるを得ない¹⁰⁾。個人データの再現性には, 同一被検者内で生じる純粋な意味でのデータ再現性の問題と, 測定方法の標準化が徹底していないために生じる再現性の問題の二つの要素がある。前者の解決は, 他の脳機能計測との組み合わせによる情報の高精度化と課題設計の工夫によるところが大きいであろう。後者については, 実際に測定に携わる者が身につけるべきノウハウとして整備してゆく必要があ

2008 年 7 月 28 日受理

別刷請求先 〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3 国立長寿医療センター研究所長寿医療工学研究部脳機能画像開発研究室 中井敏晴

る。個人の脳機能マップの再現性については、共通のプロトコルによる多施設参加型の研究事例がいくつか報告されており、個人差の方が施設差よりも大きい¹⁰⁾とする報告がある一方、施設差を生じる因子が大きな影響を与えているとする報告もある¹¹⁾。

検査計画の考案

研究レベルの fMRI では研究者の考え方や嗜好が尊重されるので、本質は同じ課題であっても、実際に使用する素材や視聴覚刺激の提示条件、それに対する被検者の応答方法の指示などは様々である。しかし、臨床診断としての fMRI では、心理検査のように、誰が行っても同じ手順と内容で計測が再現できるように、プロトコルや評価方法の標準化が必要である。臨床 fMRI の検査計画を考えるにあたって検討すべき項目は以下のとおりである。

検査計画立案における検討事項

- 1) 主たる対象疾患や病態は何か、脳機能の何を調べたいのか
- 2) 対象とする被検者集団と、想定されるパフォーマンスレベル
- 3) どの程度の検査時間が許容されるか、検査に動員できる人員は何名か
- 4) 使用可能な機材 (MRI 装置, 課題発生装置, データ解析用計算機)
- 5) 予想される検査件数, 結果をいつまでに, どのような形で提供するか

まず考えるべきことは、検査体制の見通しである。1名の検査技師が担当する通常の MR 検査の流れの中で基礎的な課題を 1, 2 セッション行うだけか、fMRI のために時間枠を確保して、血管造影のように数名のチームで取り組む体制が作れるかで、可能な検査の内容が変わってくる。詳細は後述するが、被検者に実施する課題 (作業) の内容を詳細に説明し、必要

に応じて練習させ、課題内容が理解できているかどうかを確認したり、行動データや生理データの記録が必要な場合は、そのような作業だけで 1, 2 名の人員が必要となるので、通常の MR 検査を行いながら fMRI の準備を行うことは到底不可能である (例えば、脳波との同時計測を行う場合は、電極キャップの装着作業を 2 名で行ったとしても 15 分程度はかかる)。指運動課題のような比較的容易に思われるような課題でも、確かな測定を行うためには、指運動の方法だけでなく、課題の開始や終了の要領、休止時にはどのようにすべきかなどを実際に即して説明する必要がある。このような準備には 15 分ぐらい必要となる。検査のスループットを考えると、通常の MR 検査の体制で実施可能な課題は、チェッカーボードによる視覚刺激のように、非常に限られたものとなる。検査計画が具体的にどのようなものになるかは、以下に記述する内容をよく理解し、それぞれの施設の実情を考えていただければ、自ずから回答が得られるであろう。

課題の作り方

「課題」とは被検者が具体的に行う作業内容であり、あらかじめ決められた手順に従って行われなければならない。多くの場合、課題提示用に開発されたプログラムを使用して視聴覚情報を提示し、被検者に作業を行わせる (例: 「両手を握ってください」と文書かれた文あるいは握り拳の写真を一定時間ごとに被検者に見せ、それに合わせて把握運動を行わせる)。このような課題発生プログラムを「paradigm generator (PG)」と呼ぶが、そのプログラムを動作させる計算機や、視聴覚刺激の提示に使用する液晶パネル、ヘッドフォン、応答用ボタンボックスなどのハードウェアを含んだシステム全体を PG と呼ぶことも多い。

PG の役割は単に視聴覚刺激を提示するだけでなく、(1)作業実行の確実な時系列制御 (MR

スキャンとの同期も含む), (2)作業内容の恒常性保持, (3)被検者の応答記録, などの役割がある. スキャナーとの同期は PG の重要な機能であり, スキャンの開始や TR オンセットのパルス信号 (TTL) はスキャナーの制御ユニットの端子から取得できる. 「Presentation」 (Neuro-behavioral Systems, <http://www.neurobs.com/>) は MR スキャナーとの高精度の同期機能をもつが, 課題の構成を C 言語様のプログラム言語で記述する仕様になっており, 初心者にとっては修得に時間を要する. もう一つの代表的な PG である「E-Prime」 (Psychology Software Tools, <http://www.pstnet.com/index.htm>) は Graphic User Interface (GUI) による課題記述が可能であり, MR スキャナーとの同期機能を実現している. この他にも汎用の PG としては「Superlab」や「PsyScope X」, 視覚研究用に「ViSaGe」などが用いられている.

以下, E-Prime を例として, 言語優位半球判定法の一つである「単語生成課題 (word generation task; WGT)」の作成過程を例示する. WGT は「言語流暢性検査 (verbal fluency test/task)」を fMRI 用に改変したものと考える. 言語流暢性検査には「意味カテゴリー流暢性検査」と「文字流暢性検査」とがある. 意味カテゴリー流暢性検査では, 被検者にある意味カテゴリーを示す単語 (「果物」など) を提示し, 被検者が 1 分間にどれだけそのカテゴリーに属する単語 (リンゴ, バナナ, ミカン……) を言えるかを数える. 文字流暢性検査では, ある 1 音節 (「さ」など) を提示し, 1 分間にどれだけその音節から始まる単語 (サラリーマン, サンマ, 砂糖……) を言えるかを数える. 伊藤らの研究により, 日本では意味カテゴリー流暢性は「動物」「職業」「スポーツ」を, 文字流暢性は「あ」「か」「し」を用いた場合, 成績が正規分布に近くなることが示されている¹²⁾.

本稿では, 意味カテゴリー流暢性検査に対応する WGT を作成する過程を例示する. 作成するプログラムの仕様は以下のとおりである.

形式は「block-design」とし, 休止ブロック (BL) 30 秒と課題 BL の 30 秒を交互に 5 回ずつ繰り返す (計 5 分). 休止 BL では画面中央に固視点として「+」マークを提示する (画面に何も出ていないと被検者の目がさまよって脳活動に影響しやすく, また眠くなりやすい). 課題 BL では意味カテゴリーを示す単語を中央に提示する. 先述の「動物」「職業」「スポーツ」に「果物」と「家電」を加えた 5 カテゴリーのそれぞれに 1 ブロックを割り当てる. ここで行動データの記録法を考えねばならない. 本来の言語流暢性検査では被検者は口頭で単語を発話しそれを記録するが, fMRI では発声による体動アーチファクトを生じやすいため, 心の中で言葉を思い浮かべる「心内発話 (covert speech)」により課題を実行する. この場合, 被検者が実際にどのような単語を思い浮かべたかを直接確認できないので, 単語を一つ心内発話するたびに被検者は応答用ボタンを 1 回ずつ押し, これを PG に取り込んで間接記録する. 各カテゴリーにつき何個の単語を想起したかを確認し, スキャンが終わった後にどのような単語を思い浮かべたかを被検者に想起・回答させる. 以上の内容を実現するプログラムを E-Prime のモジュールの一つである「E-Studio」を使って作成する手順を以下に説明する.

【準備】 E-Prime では日本語フォントをサポートしていないため, 各カテゴリーを示す単語 (先述の「動物」など) を書いた画像ファイル (BMP 形式) を用意する. 必要に応じて, 被検者に課題の開始や終了を知らせる画面も用意する. 視認性の点で, 黒の背景に白字の組み合わせが用いられることが多い. 被検者の視力矯正が良好ではない場合を想定し, 字は大きくする (1 文字当たりの視野角が 5~10 度以上). この際, 視覚提示装置側の 1 画素当たりの視野角を考慮する.

【開始部分】 本例では開始, 実験, 終了の三つの部分で構成するが (図 1), 終了部はなくても差し支えない. 開始部分の役割は, fMRI の

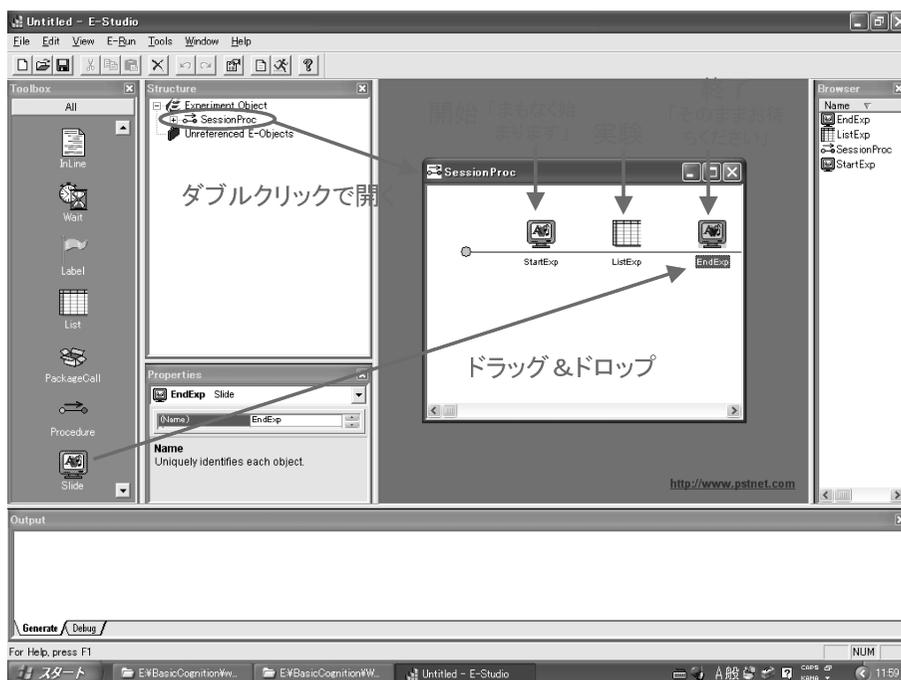


図 1. 課題全体の構成

E-Prime を構成するプログラミング作成アプリケーションである「E-Studio」では GUI によるプログラミングが可能である。図の左端に見える Toolbox から必要なオブジェクトをドラッグ & ドロップし、「StartExp (開始部分)」、「ListExp (実験部分)」、「EndExp (終了部分)」等の名称を割り振って全体の構成を作る。

シーケンスとの同期を取ることである。「まもなく始まります」などの文を提示し被検者に準備態勢を取らせ、fMRI の画像取得開始とともにこの開始部分が終了して、実験部分へ移行する。MRI からの RF 信号を取り込む場合、パルス信号を取得したら開始部分が終了するように設定する (図 2 [Terminate])。手動で同期させるならば、何かキーを押せば開始部分が終了する設定にしておいて、fMRI 画像収集の開始とともに検査担当者がキーを押し、課題の本体を開始させる。

EPI 等を使って数秒の間隔で繰返しスキャンを行う場合、最初の数個のボリュームは、以降のデータと比較して信号強度が相対的に強くなるため BOLD 信号の解析の上でバイアスの原因となる。したがって、RF パルスは加える

が画像データを収集しない「ダミースキャン (dummy data acquisition, DDA)」を用いて、解析に必要なデータを記録しないようにする。具体的な仕様は各社のパルスシーケンスにより異なるが、重要なことは課題の開始を DDA が終了し、実際に画像データが記録されはじめる時点とすることである。課題提示プログラムは MR 装置のコンソールに表示される残り時間を見ながら手動で行うこともできるが、パラダイムジェネレータが RF パルスの開始を受信して動作を開始する機能をもっている場合には、あらかじめ DDA を考慮して課題開始のタイミングを遅らせるように設定する。実験部分の後の終了部分では「そのままお待ちください」などの指示を被検者に与える。

【実験部分】 休止 5BL と課題 5BL の合計 10



図 2. 実験開始 (StartExp) の設定

実験開始前に提示するオブジェクトを登録し、最後にパラレルポートから RF 検知に基づく TTL 信号が入力されたら終了する、という設定を行う。この場合、EPI 画像の収集が開始される前に行われるダミースキャン (DDA) に相当する遅延時間を入れる (図右下)。

ブロックのうち、休止 BL では「+」マークを、課題 BL ではあるカテゴリーを説明する単語 (先述の「動物」など) を 30 秒間提示する。以下、説明の都合上、休止 BL では E-Prime のオブジェクトのうち Text を用い、課題 BL ではフォント適合性の問題を避けるため画像リソースを取り込んだ Slide オブジェクト (後述) を使用する。

(1) 時間制御精度 fMRI を含めた認知計測では、刺激提示に正確な時間制御が求められる。BOLD 信号の推移は秒単位の現象であるため、ERP や MEG を用いた実験のようにミリ秒単位の精密さは要求されないが、それでも通常 5 分程度の fMRI による計測時間全体に対して誤差は 1 秒以内に抑えるべきである。画像や音源など容量の大きなファイルを多用する場合、ファイルの読み出しにかかる時間が蓄積し、全体で数秒の遅れとなってしまう場合があるので

注意を要する。E-Prime ではこの問題への対処として、二つの Timing Mode が用意されている。まず「Event モード」は、提示するイベントの長さを正確に指定したい (例: 画像提示時間を正確に 3000 ミリ秒にしたい) 場合に用いる。これに対して「Cumulative モード」は、イベント発生間隔の精度を優先する場合に用いる。例えば、正確に 3000 ミリ秒ごとに画像を連続的に提示する場合であるが、画像の表示時間は 3000 ミリ秒よりも若干短くなり、画像の読み出し時間を検出して補正された長さとなる。fMRI の実験では撮像との同期が重要であり、「Cumulative モード」を推奨する (図 3)。

(2) ランダム化 (カウンターバランス) 通常、集団を対象とする認知計測では順序効果を避けるため、刺激の提示順序を被検者ごとに変える。例えば、すべての被検者に対して同一のカテゴリー順序に単語想起を行わせた場合、脳

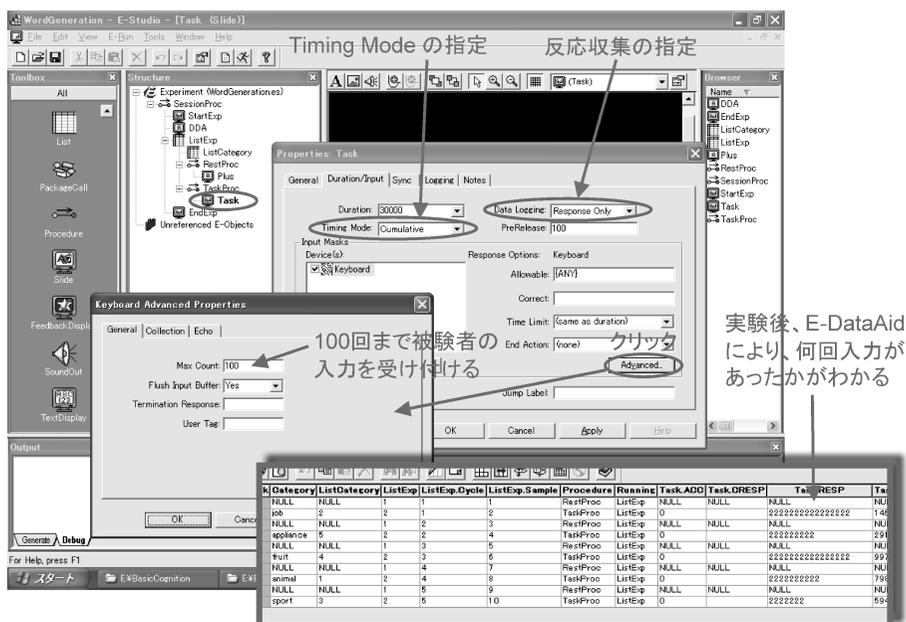


図 3. 課題オブジェクト (Task) の設定

Slide オブジェクトを使用した場合、開始から正確に 30 秒後に次のオブジェクト (Rest) に移る。被検者からのボタン押し入力を 100 回まで受け付ける設定とした。E-Prime モジュールの一つ、「E-DataAid」ではプログラムの実施状況や被検者の反応を記録しており、何回ボタン押し入力があったかを確認できる (図右下)。スキャン後に被検者が何の単語を想起したかを確認するときに参考データとなる。

活動マップはそのカテゴリー順序を反映しているのではないかと、単語生成課題一般の脳活動マップとはならないのではないかと、という批判が必ずと言ってよいほど出てくる。通常、E-Prime などの認知心理学実験用ソフトウェアでは、ランダムに刺激を出す機能をもっている (図 4)。しかし、ランダム化を行う場合には被検者数に注意しなければならない。何十人もの大量の被検者を対象としたランダム化であれば、実際に様々な提示順序が実行されることになるが、少数 (10 名以下) の被検者群の場合は、ランダムを指定するとかえって偏ってしまう場合がある。そのような問題を避けるには、あらかじめ検査担当者がある程度バランスのとれた刺激提示順序をいくつか決めておき、その中から被検者ごとに選んでゆけばよい。例えば

「動物」カテゴリーが最初にくる人、最後にくる人、真ん中ぐらいにくる人、というように作為的に振り分けるのである。こういった方法はランダム (無作為) とは言えないので、「疑似ランダム化 (pseudo randomize)」あるいは「カウンターバランス」と言う。以上に指摘した点を踏まえてプログラムがほぼでき上がった状態を図 5 に示す。

同様に、聴覚提示は wav 等の音源ファイルを配置して制御を行うが、被検者が使用する聴覚提示用のデバイス (ヘッドフォン) 等の性能により実際にどの程度正確に音源が再生されているかを検討する必要がある。特に fMRI では、MR 装置の発生する騒音の影響があるため、被検者の聴力も考慮する必要がある。聴覚提示が適切に行われているかどうかを常に検証するこ

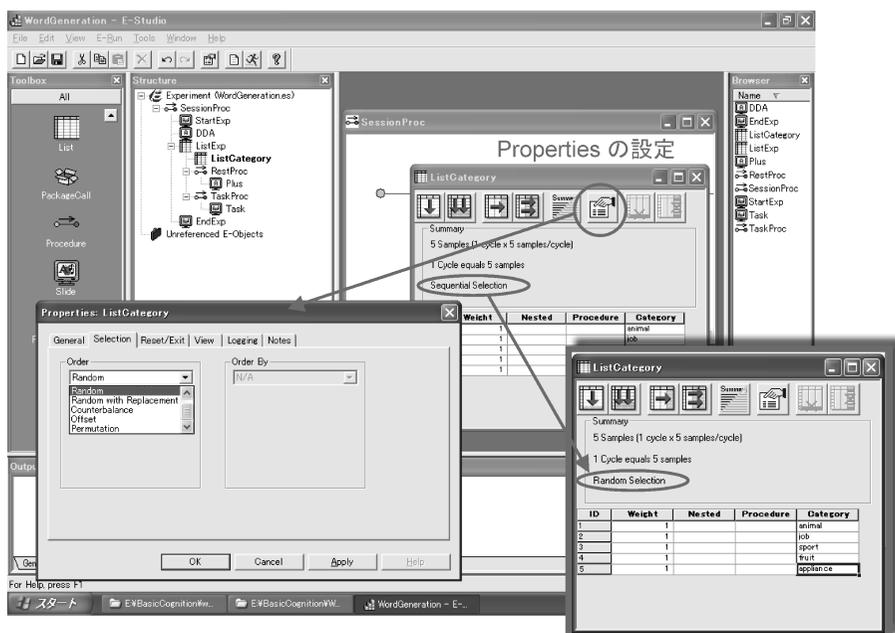


図4. ランダム化の指定

プルダウンタブから指定するのみ。この例では5つのTaskブロックに提示する意味カテゴリをランダムに提示する設定としている。

とが重要である。なお、E-Primeでは、画像リソースと音源リソースを一体化して扱う「Slideオブジェクト」という仕様が準備されており、画像を見せながら聴覚提示を行うことができる。

課題プログラム作成上の注意点

1. 空打ち・DDAを考慮したプログラムを作成する。
2. ランダム化・カウンターバランスを適切に行う。
3. 刺激提示装置のモニターやヘッドフォンなどの特性に合った刺激を作成する。
4. 被検者・患者の視力・聴力を考慮して刺激を作成する。
5. なるべく被検者の反応を客観的に確認できる工夫を行うのが望ましい。

(3) TRと課題施行の関係 課題の試行(イベント)間隔はTRの整数倍にならないようにする(例:TRが3000msの場合、刺激画像の提示は3秒、又は6秒ごとにならないようにする)。整数倍になると、それぞれの脳断面(スライス)で常にBOLD波形の同じ部分で信号を収集することになり、スライス位置によっては脳活動が検出されにくくなる¹³⁾。最近のEPIシーケンスでは、1ボリュームに含まれるすべての断面の画像収集を最短時間で行い、TR間隔の中で画像収集を行わないサイレントな時間帯を設定できる仕様が設定されている。例えばGE社では「Clustered Volume Acquisition」というオプションにより画像収集をTRの前方に寄せ、後にブランクを設けることができる。Siemens社の装置ではデータ収集の前にdelay期間を設けるようになっている。このような空白期間は傾斜磁場反転の音が発生せず無

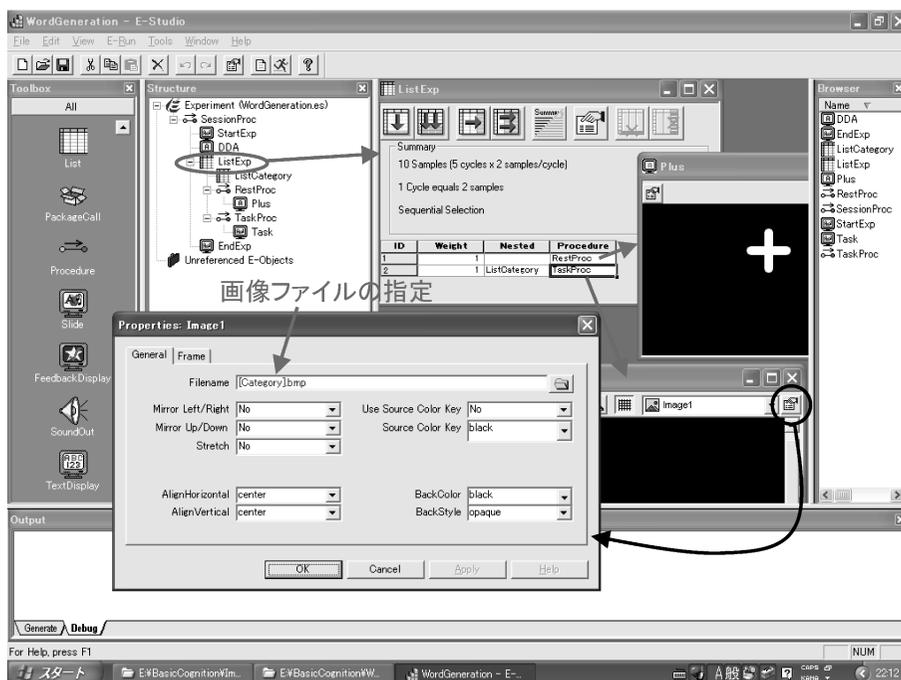


図 5. プログラム完成

図中の Structure ウィンドウの中に全体の構造が示されている。RestProc と TaskProc を順番に 5 回繰り返すことが List オブジェクト (ListExp) で指定されている。RestProc では Text オブジェクトにより、黒い背景に白い十字 (プラスマーク) が提示される。TaskProc では Slide オブジェクトにより、意味カテゴリーを日本語フォントで表示した画像が提示される。画像は ListCategory と名付けた List オブジェクト (図 4) の右端に設けた Category 欄によって、簡単に指定できる。

音になるため、その間に聴覚提示を行ったり、発声や咀嚼運動などを行わせることができる。反面、このようにすると TR と試行が同期してしまうので注意が必要である。ER 形式の場合、イベント (試行) のスケジューリング方法が検定力 (脳活動の検出力) に影響する (例えば Wager らの方法¹⁴⁾)。試行と、その比較のためのベースラインとなる「null event」を単純に交互に繰り返すと検定力は低くなる。BL デザインと同様、TR と試行とが同期しない方がよい。

課題施行の統制 (被検者側の要素)

脳機能計測においては、いくら高性能の MR 装置と課題提示装置を導入してみても、被検者に課題を適切に行わせるための工夫が徹底しなければ信頼性の高いデータは得られない。理解度の異なる様々な被検者に一定のパフォーマンスを達成させることは決して容易ではなく、熟練と忍耐を要する。研究として fMRI を行う場合の一例を下に示すが、MR スキャナの中での滞在時間は 40 分程度 (5 分の fMRI セッション×4 回を目安とする) であっても、検査全体には 2 時間ぐらいを要する。臨床目的で fMRI を行う場合には不要の項目も含まれているが、

課題の説明や練習、視力補正などは不可欠であり、少なくともスキャンとほぼ同じぐらいの時間が必要と見ておくべきであろう。

fMRI 計測のタイムスケジュールの一例 (研究の場合)

0:00-0:10	同意書の確認, 問診等
0:10-0:40	課題の説明と練習
0:40-0:50	安全確認 (磁性体等), 視力補正
0:50-1:30	fMRI セッション, 解剖画像収集
1:30-1:45	事後検査 (心理検査, アンケート等)
1:45-1:55	必要書類作成

【課題の事前説明と練習】 被検者が課題を十分理解した上で脳機能計測に臨むことが何よりも重要である。検査担当者が自分では丁寧に説明したつもりでも、また、被検者が「はい」と答えていても、実際には完全に理解していないことはしばしばある。被検者の理解度を高めるためには、パワーポイントなどを用いて口頭での説明を視覚的に補うとよい。また本実験を模擬する施行を実際に行わせ、説明が理解されているかどうかを確認する。先述の単語生成課題ならば、本実験で使わない意味カテゴリー、例えば「乗り物」などを用いて教示を行う。

インタラクティブな説明を心がける

検査担当者：このスキャンでは、画面に何かことばが提示されます。例えば、画面に「乗り物」といった単語が提示されますので、そうしましたら、乗り物の名前をできるだけたくさん、心の中で思い浮かべてください。例えばどのようなものがありますか？

被検者：電車、バス、くるま……

検査担当者：そうですね。それから船とか、飛行機とか、モノレールとか、ありますね。その要領で、できるだけたくさん思い出して

ください。ただし、MRI の中でやるときには、実際には声に出さず、心の中だけで考えてください。

また、運動制御機能を見る指運動課題は一見難しそうな印象がないが、実際には施行が困難な被検者がしばしば見られる。撮影室に入る前に、パソコンの画面に提示したキューに合わせるなどして実際に指運動を行わせ、施行が適切であるかどうかを確認すべきである。

【被検者の特性への配慮】 被検者の視力・聴力を考慮して、「字が小さくて読めない」「課題が聞き取れない」などの理由により課題施行が不適切にならないように配慮する。特に高齢被検者の場合は、視聴覚検査を実施して、視聴覚機能の低下による課題遂行困難が生じていないかどうかを客観的に確認しておくといよい。さらに、被検者の基礎認知能力について考慮して課題を準備する必要がある。例えば、何等かの物体の絵を見せて、そのカテゴリー判断を行わせる場合に、若年成人ならば1秒に1回の速さで施行を行っても回答できるが、高齢被検者にとっては速すぎて課題が適切に遂行できず、期待する脳活動が検出されない結果となり得る。ここで、実験群と対象群で課題の難易度が異なる点をどう考えるかが問題になる。これは、従来より神経心理学分野で問題となってきたことである。被検者群ごとに一定の課題施行パフォーマンスが期待できるような条件設定を決める方法は予備実験を必要とするが、分かりやすい考え方になろう。

【fMRI の実務的事項】 被検者ができるだけ快適な状態でfMRIの計測に臨めるように配慮すれば、それが測定データの信頼性向上につながる。スキャン中の体動(頭部の動き)を最小限に抑えるためには、頭部の固定をあまり強くない方がかえってよい。バイト・バーによる頭部の厳密な固定法が提案された時期もあったが、一般の被検者にとっては拘束感が強く、パニックに陥った場合に口腔内を損傷する可能性

もある。パッドを使って頭部周囲のスペースを丁寧に埋め、ベルクロテープにより額を固定する程度で十分である。ガントリー内の送風ファンは MR 装置によって仕様が異なるが、被検者によって快不快の感じ方が異なる。被検者がリラックスした状態で、かつ自分で動きを制御できるような状況になるよう、被検者と対話しながら準備を進めるとよい。

一般の被検者は、課題がうまくできるだろうか、という不安をもつことが少なくないので、スライスの位置決めが完了後、先に fMRI のセッションを行った方が被検者にとっても楽である。検査時間が長くなれば、それだけ被検者のストレスが増え、体動や課題施行パフォーマンスの低下につながるため、検査時間ができるだけ短くなるよう工夫する。我々の調査では、一回のセッションが 6 分を超えると、被検者は検査時間が長いと感じ始める傾向がある¹⁵⁾。

検査の安全面については、MRI 検査の安全管理一般に準じる。fMRI ではパルスシーケンスとして EPI かそれに同等のものを使用するので、IEC 規格で言う「第一次水準管理モード」の動磁場の要件に相当し、医療管理が必要である。3T 装置を用いれば「第一次水準管理モード」の静磁場要件に該当する。また、fMRI では周辺機器の取り扱いに関する注意事項が多い。撮影室への磁性体や導電性物質の持ち込みは禁止事項であるが、MR 適合とされる周辺機器であっても、すべての部品が完全に非磁性でできているわけではない。しかし、磁性体の質量がわずかであったり、EMC (electromagnetic compatibility) 対策が施されているため、通常の使用法をとる限りは危険性はないと考えてよいのである。完全に MR 適合ではない装置を撮影室内で使用したい場合もあるが、そのような場合はそれぞれの施設の安全管理の枠組みで十分な検討をしていただきたい。重要なことは、周辺装置を実際に設置する位置でどの程度の漏洩磁場が検出されるかであり、ガウスメータで実際の漏洩磁場を測定してみる

とよい。

【行動データ・生理データ】 行動データとは被検者の認知活動（思考、判断、目的をもった操作など）の結果行われる何等かの操作、動作等を記録し、被検者の認知活動を定量的、定性的に評価しようとする方法を言う。fMRI との関連では、行動データは二つに分類できる。その第一は、fMRI スキャン中の課題実施作業として行うボタン押しを記録して正答率や反応時間を調べたり、マウス等の入力デバイスを使った空間認知処理の記録取得など、課題施行との時間的関係をもつものである。第二は、fMRI スキャン中の課題実施とは独立して被検者の特徴を調べるために行うものであり、撮影室外で行う心理検査がこれに該当する。一方、生理データは fMRI スキャン中の課題施行中に記録される生体信号（脳波や筋電図など）や、反射運動（瞳孔の収縮や眼球運動など）などである。生理データは、課題施行との因果関係があったとしても、被検者の判断や意図に基づいた応答として出力されたものではない点で行動データとは区別される。

(1) 利き手検査 脳活動は利き手により異なっていることが知られており¹⁶⁾、利き手検査を行っておくことが望ましい（正式なデータとして論文にまとめる場合は不可欠）。世界的に最も広く用いられている利き手検査はエンジンバラ検査¹⁷⁾であるが、「文字を書く」などのいくつかの項目について、右手か左手のいずれを使用するかを回答する。利き手は文化の影響を受けるという考えから、日本人向けに作成された利き手検査もある¹⁶⁾。

(2) 認知機能検査 高齢者や患者を対象とした脳機能計測では、課題施行の妥当性を裏付ける傍証として通常の認知能力が保たれているかどうかを確認しておくといふ。日本では長谷川式簡易認知症評価スケールがしばしば用いられるが、米国で開発された Mini-Mental State Examination (MMSE) は見当識、記憶力、言語的能力、図形的能力などを網羅しており、臨

床診断でよく用いられている。

臨床 fMRI 用認知計測プロトコル

臨床 fMRI の普及を進めるためには、臨床現場で再現性のよい共通の測定プロトコルに統一すべきであろう。現段階では、国際的にコンセンサスの得られた標準プロトコルと言えるものはないが、臨床 fMRI を念頭に置いた認知計測プロトコルの提案はいくつかなされている^{18),19)}。本稿では、ニーズの高い脳外科の術前マッピング（言語、運動）と認知症の前面症状である記憶障害に絞った臨床 fMRI 用基礎課題を紹介する（表 2, <http://agingrid.medgrid.org>）。以下、それぞれの課題について概説する。

(1) チェッカーボード（視覚刺激）課題は視覚野（V1/2, V5）を描出するもので、視野異常だけでなく脳腫瘍の術前マッピングに用いられる。受動的な課題であり再現性はよいが、被検者の視力調整に留意する。課題施行のパフォーマンスを調べるとすれば Eye Tracker を使って眼球運動を追尾し、固視の程度や閉眼状態の有無を調べればよいが、臨床 fMRI のレベルではそこまでの必要性があるとは考えにくい。

(2) 指運動課題は運動野を同定するために用いられる。本プロトコルは一定の系列運動を行う方法であるが、高次運動野の描出能がよい。もし、被検者にとって系列運動が難しい場合や、一次運動野のみを描出したい場合は母指と示指の対立運動のみを行わせればよい。2本の指を最大限に開閉させ、勢いよく対立運動を行うように教示する。課題 BL では左右の運動を交互に行い、計測を1セッションで行うと効率性がよい。同様の運動をボタン押し作業として行わせればパフォーマンスモニタは確実になるが、ボタン押しは運動量が少ないために、特に一次運動野の活動が十分でなくなる場合がある。臨床 fMRI のレベルでは課題施行中の指運

動の様子を検査者が視認するだけでも十分であり、むしろ、指運動をできるだけ力強く行わせる方が重要である。

(3) 掌握運動は、主に一次運動野を描出するための課題であり、疾患や加齢のために複雑な指運動や速い運動が困難な被検者を想定している。表面に突起物を多数配置したボールを使用して掌握運動を行わせれば、一次感覚野の活動がより強く検出される。

(4) 単語意味判断は言語野を同定するために用いられ、術前マッピングでは優位半球を判断する指標の一つとなる。数多くの言語課題が考案されてきたが、単語意味判断課題の利点はブローカ野とウェルニッケ野の両方がバランスよく描出される点である。本プロトコルでは単語を読み上げて録音し、聴覚刺激の素材を作成する。特に日本語話者の場合には、視覚提示と比べ聴覚提示の方がウェルニッケ野の描出がよい傾向がある。比較条件 BL（コントロール課題）としては、言語以外の音源（ビープ音など）の判断課題を組み合わせ、聴覚野への一次刺激やボタン押しによる運動制御を「引き算」して、脳機能マップのコントラストを作成する。

(5) 映像文脈判断（屋内・屋外判断）は記憶機能検査用の課題であり、提示された映像が屋内（室内）の光景であるか屋外かを判断する。この課題の利点は、被検者にとって記録（encoding）や記憶の再生（retrieval）の作業内容が分かりやすく、あまり負担に感じられない一方、海馬の活動がよく検出される点である。比較条件 BL（コントロール課題）としては、屋内・屋外判断で使用する写真をモザイク処理したものを使用し、映像内容の意味判断を伴わない視覚処理過程やボタン押しによる運動制御などの分を「引き算」する。本スキャンに引き続き、事前の予告なしに、「先ほどのスキャン中に出てきた画像かどうか」についての判断過程を事後検査によって調べる（スキャンを行わない行動実験）。これは記憶の保持を調べるものだが、事後検査で本スキャンとは異なる課題を

表 2. 高齢者用基礎認知課題セット

各ブロックの作業内容
<p>チェッカーボード 対象：一次視覚野，高次視覚野（V5） 課題：白と黒が50%の灰色（RGB：808080）を背景とし，100%白色（RGB：FFFFFF）および100%黒色（RGB：000000）で形成された市松模様の checker dart 型楕円図形を提示し，8 Hz で白黒反転する．中央に白い十字（+）の注視点を提示する． 休止：灰色の背景に白い十字（+）の注視点．課題・休止条件とも被検者は常に固視点（+）を注視する．</p>
<p>指運動 対象：一次運動野，高次運動野（運動制御） 課題：画面の中央に「右」ないし「左」の文字を1.5ヘルツ（2秒に3回の速度）で点滅させ，被検者はその文字の点滅に従い，右手ないし左手の親指と示指以下の各指を順番に合わせる動作を行う．休止—右手課題—休止—左手課題を繰り返す． 休止：黒色の背景に白色で「休」を提示し，被検者はそれを注視する．</p>
<p>掌握運動 対象：一次運動野（運動機能低下例など） 課題：両手握り拳の写真を3秒間提示し，続けて開いた両手の写真を3秒間提示する．被検者は写真に合わせて両手の掌握運動を行う． 休止：黒色の背景に白色で「休」を提示し，被検者はそれを注視する．</p>
<p>単語意味判断 対象：言語優位半球判定，言語機能の全般的な活動状況の確認 課題：単語（名詞）を聴覚提示する．被検者はそれが，ア）生き物（動植物）か，イ）猫より大きいかを判断し，両方に該当する場合は示指，それ以外は中指のボタンを押す． 比較：2種類の高さの音からなる系列を提示する．被検者は系列内に高い音が2つ（だけ）ある場合は人差指，そうでなければ中指のボタンを押す．</p>
<p>映像文脈判断 対象：記憶（海馬） 課題：(1) 新奇条件 屋内（室内）の写真や屋外の風景写真をそれぞれ1回ずつ提示する．(2) 繰り返し条件 特定の屋内および屋外写真各一つを繰り返して提示する．被検者は提示された映像が屋内なら示指，屋外なら中指のボタンを押す． 比較：上記の写真を処理して作成したモザイク画像を左右に2つ並べて提示する．左右が同じモザイク画像なら示指，同じでなければ中指のボタンを押す．</p>
<p>いずれの課題も「Block Design (BL)」で設計されている．1セッション当たり5~6分以内になるようにする．1BLの長さは最低15秒必要だが，30秒を超えると被検者のパフォーマンスが低下する可能性がある．我々は臨床用としては18秒を標準としている．課題ブロックは最低3BL必要，通常は4BLで十分な検定力が得られるが，1課題BL当たりのサンプリング数（1BLの長さ/TR）が8~10程度必要である．TRはスライス厚，スライス数の上限を決めるので，装置の仕様により最適パラメータは変わってくるが，我々はTR=2000ms，TE=24ms，スライス数39，スライス厚3mm（gap 25%），FOV=192mm，画素数64×64としている．対象：主な関心対象となる脳活動 課題：課題ブロック 休止：休止ブロック 比較：比較条件ブロック（コントロール）</p>
<p>施行できるかどうか，思考の柔軟性を調べることもなる．</p>

展 望

計測の標準化と並んで臨床 fMRI の実用化に

において重要な事項は、解析方法の標準化である。生体組織の「ありのまま」を画像化する通常のMRIやX線CTでは、画像の再構成やノイズ除去のフィルタ処理など、基礎的な画像処理だけで通常の画像表示が可能であったが、fMRIでは複雑かつ多段階の画像処理を経て脳機能マップが作成される。解析方法も年々改良されたり新しい解析方法が提案されつつあり、課題の作り方や統計処理の考え方により様々な解析プロトコルが採用される。他の脳機能計測モダリティとの融合解析を行う場合は、さらに複雑かつ大容量の計算が必要となる。このように脳機能マップ作成の計算方法の複雑化、大容量化を背景として、ネットワークで接続された複数のイメージング装置から得られる画像データを統合的に解析する「Medical GRID」の開発が進められている^{20)~23)}。さらには、多様な脳機能画像をデータベース化するために、バイオインフォマティクスの手法を導入する研究も進められている²⁴⁾。高齢化社会においては認知症の進行抑制と国民の労働寿命の延伸が課題であり、脳機能イメージングには大きな役割が期待される。今後は、ネットワーク化された情報処理システムとしての画像診断システムが医療保険制度の中でも適切に位置づけられる必要があるだろう。

文 献

- 1) 中井敏晴：超高磁場装置によるfMRI。日磁医誌 2002；22：47-55
- 2) Nakai T, Matsuo K, Kato C, Okada T, Moriya T, Isoda H, Takehara Y, Sakahara H: BOLD contrast on a 3T magnet: detectability of the motor areas. J Comput Assist Tomogr 2001；25：436-445
- 3) Sunaert S: Presurgical planning for tumor resectioning. J Magn Reson Imaging 2006；23：887-905
- 4) Gotman J: Epileptic networks studied with EEG-fMRI. Epilepsia 2008；49：42-51
- 5) Hennig J, Speck O, Koch MA, Weiller C: Functional magnetic resonance imaging: a review of methodological aspects and clinical applications. J Magn Reson Imaging 2003；18：1-15
- 6) Ries ML, Carlsson CM, Rowley HA, Sager MA, Gleason CE, Asthana S, Johnson SC: Magnetic resonance imaging characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review. J Am Geriatr Soc 2008；56：920-934
- 7) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. In: Proc Natl Acad Sci USA, 2004；101：4637-4642
- 8) Thomas C, Moya L, Avidan G, Humphreys K, Jung KJ, Peterson MA, Behrmann M: Reduction in white matter connectivity, revealed by diffusion tensor imaging, may account for age-related changes in face perception. J Cogn Neurosci 2008；20：268-284
- 9) Matthews PM, Honey G D, Bullmore ET: Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. Nature Rev Neurosci 2006；7：732-744
- 10) Bosnell R, Wegner C, Kincses ZT, et al.: Reproducibility of fMRI in the clinical setting: implications for trial designs. Neuroimage 2008；42：603-610
- 11) Friedman L, Stern H, Brown GG, et al.: Test-retest and between-site reliability in a multicenter fMRI study. Hum Brain Map 2008；29：958-972
- 12) 伊藤恵美, 八田武志, 伊藤保弘, 木暮照正, 渡辺はま: 健常成人の言語流暢性検査の結果について —生成語数と年齢・教育歴・性別の影響—。神経心理学 2004；20：254-263
- 13) Price CJ, Wise RJ, Watson JD, Patterson K, Howard D, Frackowiak RS: Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. Brain 1994；117：1255-1269
- 14) Wager TD, Nichols TE: Optimization of experimental design in fMRI: a general framework using a genetic algorithm. Neuroimage 2003；18：293-309
- 15) 中井敏晴, 松尾香弥子: 3T装置を用いたfMRI

- における自覚症状の調査研究. 日磁医誌 2003 ; 23 : 107-117
- 16) Hatta T : Handedness and the brain : a review of brain-imaging techniques. *Magn Reson Med Sci* 2007 ; 6 : 99-112
 - 17) Oldfield RC : The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971 ; 9 : 97-113
 - 18) Drobyshevsky A, Baumann SB, Schneider W : A rapid fMRI task battery for mapping of visual, motor, cognitive, and emotional function. *Neuroimage* 2006 ; 31 : 732-744
 - 19) Engström M, Ragnehed M, Lundberg P, Söderfeldt B : Paradigm design of sensory-motor and language tests in clinical fMRI. *Neurophysiol Clin* 2004 ; 34 : 267-277
 - 20) Bagarinao E, Matsuo K, Tanaka Y, Sarmenta LF, Nakai T : Enabling real-time functional MRI analysis using grid technology. *Methods Inf Med* 2005 ; 44 : 665-673
 - 21) Keator DB, Grethe JS, Marcus D, et al. : BIRN Function, BIRN Morphometry, BIRN Coordinating. A national human neuroimaging collaboratory enabled by the Biomedical Informatics Research Network (BIRN). *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2008 ; 12 : 162-172
 - 22) Erberich SG, Bhandekar M, Chervenak A, Kesselman C, Nelson MD : funcLAB/G-service-oriented architecture for standards-based analysis of functional magnetic resonance imaging in HealthGrids. *Neuroimage* 2007 ; 37 : S135-143
 - 23) Neu SC, Valentino DJ, Toga AW : The LONI Debabeler : a mediator for neuroimaging software. *Neuroimage* 2005 ; 24 : 1170-1179
 - 24) Nakai T, Bagarinao E, Tanaka Y, Matsuo K, Racoceanu D : Ontology for fMRI as a biomedical informatics method. *Magn Reson Med Sci* 2008 ; 7 : 141-155

An Introduction to Clinical fMRI : Considerations for Paradigm Design and its Performance

Toshiharu NAKAI, Makoto MIYAKOSHI, Kayako MATSUO

*Functional Brain Imaging Lab, Department of Gerontechnology, National Center for Geriatrics and Gerontology
36-3 Gengo, Morioka-cho, Ohbu 474-8522*

Since the discovery of the blood oxygen level-dependent (BOLD) phenomenon by S. Ogawa, techniques for functional magnetic resonance imaging (fMRI) have evolved explosively, and much knowledge of human cognition and the functional structure of the brain has been obtained. In contrast to such progress in neuroscience, the application of fMRI as a conventional tool for clinical diagnosis has been slow because of difficulties in evaluating individual fMRI data. Improved MR imaging hardware and analysis techniques in the past decade have resolved some of those difficulties. However, acquisition of reliable brain maps requires the control of reproducible task performance based on standard task design. In this review article, we summarize points to be considered in designing tasks and their programming using a paradigm generator, setting up for clinical fMRI, and the conduct of fMRI sessions to maintain the reproducibility of fMRI. Furthermore, we introduce the protocols of basic paradigms for clinical purpose.