

第39回日本小児放射線学会総会シンポジウムより
特集 *Functional MRI* – 基礎と臨床

4. 機能的MRIと光トポグラフィの同時計測

柏倉健一

群馬県立医療短期大学 診療放射線学科

Simultaneous Measurement of Functional MRI and Optical Topography

Kenichi Kashikura

Department of Radiological Technology, Gunma Prefectural College of Health Sciences

Abstract

We have developed a simultaneous measurement system using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and near-infrared spectroscopy (NIRS) technique. Twenty-two normal volunteers aged 21 to 43 were studied with a 3T MRI system (GEYMS Signa Horizon LX) and an optical imaging system (Hitachi ETG-100). Optical cable-bundle was extended to the MR head-coil to set up the simultaneous acquisition system. Various photic patterns and durations were used for the visual activations. Retinotopic and event-related studies showed that the localization and linearity of the responses with these two systems were nearly identical. The fMRI contrast (blood oxygenation level-dependent, BOLD) uses deoxyhemoglobin information, and NIRS uses both oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin dynamics (the sum of these are named total hemoglobin, related to cerebral blood volume). Simultaneous measurement system provides and integrates the spatial and temporal dynamics with respect to the brain physiological parameters (e.g., CBF, CBV, and CMRO₂).

Keywords : fMRI, NIRS, Simultaneous measurement

はじめに

大脳皮質の機能は部位により異なる。この機能局在を最初に実証的に支持したのは、フランスの神経学者ブローカである。彼は、1861年に脳の特定の領域に運動性言語野を発見し、脳の機能局在を明らかにした。1950年代に入り、カナダの脳外科医ペンフィールドは大脳皮質の表面を電気刺激することで運動、感覚機能や一部の高次脳機能の局在を実験的に明らかにした。現在の脳機能測定はこの機能局在論を前提にしている。

健常人に用いられる脳機能測定法には大きく分けて2種類ある。一つは刺激に応じて起こる神経活動そのものを電氣的、磁氣的变化として捉える方法

である。この中には脳波 (electroencephalography, EEG)、脳磁図 (magnetoencephalography, MEG) などが含まれる。二つ目の方法は神経活動に伴って二次的に起こる脳血流及び代謝の変化を捉え、一次信号である神経活動の部位、時間変化を推定しようとする方法である。この中には、陽電子放射断層法 (Positron Emission Tomography, PET)、機能的磁気共鳴画像法 (Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)、近赤外計測法 (Near-Infrared Spectroscopy, NIRS) などが含まれる。

後者の脳機能画像は次のような生理学的機序に基づき獲得される。

1. 特定の刺激を与えるとその刺激に関連する脳の神経細胞群が興奮する。

2. 神経細胞群が興奮するとその周辺の脳血流が増加する。
3. 特定の課題を与えた時（刺激時）と与えない時（安静時）の画像を比較して脳血流が増加した場所があれば、そこは課題に応じて興奮（賦活）した神経細胞群であると考える。

特定の1要素のみ内容が異なる2種類の作業行為を被検者に与え、その脳血流像を引き算することにより、両者の違いのみに関係した領域を描出する手技はサブトラクション法と呼ばれる。PETで始められた古典的な手法ではあるが、基本は現在も変わらない。一方、神経活動が起こると脳血流量が増加する機序、活動電位及びシナプス活動と脳血流量との関係、脳血流量と脳代謝量との関係など脳機能測定の本質をなす生理学的メカニズムの詳細に関しては現在も不明な点が多い。

機能的MRIと光トポグラフィの原理について簡単に説明をする。

fMRIは、MRI装置を用いて脳機能を画像化する方法を指す。fMRIは1980年代後半から脳賦活測定に使われていたPETと比べ、被曝がなく、非侵襲的、簡便な検査であり、また時間及び空間分解能が高いという特徴を持つ。高速撮像法の進歩を受けて1990年代前半に臨床機へ応用され、以降急速に普及した。Ogawaらが提唱したBOLD (blood

oxygenation level-dependent) コントラストは代表的な測定原理の一つである¹⁾。本法は、刺激に応じた血液酸素化レベルの相対的变化を磁化率効果の変動として検出し、神経細胞群が活動した場所及びその状態を推定する方法である。血液中に存在する還元ヘモグロビン (deoxy-Hb) は、その特性上周圍組織との間に磁場不均一性を生じ、MRI信号を低下させる。被検者が課題を実行すると、その課題に必要なとされる神経細胞群が活動する。その領域の局所脳血流が30~50%増加し、酸化ヘモグロビン (oxy-Hb) が増加する。一方、酸素消費量は5%程度しか増加しないとされる²⁾。この結果、単位ボクセル内のdeoxy-Hb量が相対的に減少し、MRIの信号強度が上昇する。このように、BOLDコントラストは脳血流量、脳酸素代謝量、脳血液量の各生理学的指標の影響を受ける複合的な信号といえる。被検者に提示した課題中の刺激、安静のタイミングとこれに対応するMR画像の信号値との相関を求めることで賦活領域が統計値として表現される。

近赤外光 (700~1000nm) は、可視光 (450~700nm) よりやや波長の長い電磁波である。可視光はメラニンなどの色素の影響を受け、また長い波長の光は水の影響を受ける。このため両者とも生体組織内で強く吸収される。一方、近赤外光は、

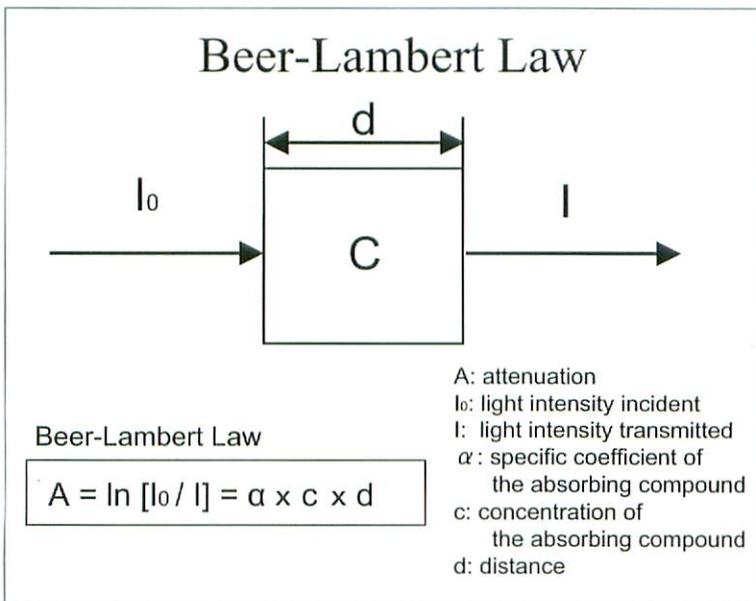


Fig.1
 Schematic representation of Beer-Lambert Law. Equation shows that the NIR light absorption is linearly correlated with concentration of the absorbing compound.

皮膚、骨、筋肉などの組織に対する透過性が比較的高い。頭皮上から頭蓋内に向けて近赤外光を照射すると光は組織内で吸収、散乱を繰り返す、一部は頭皮上に戻って来る。戻って来た光を検出、処理し、二次元画像あるいはタイムコースとして表示する手法が近赤外計測法（日立メディコでは光トポグラフィと呼ぶ）である³⁾。測定原理はBeer-Lambertの法則に依る（Fig.1）。光の吸収量は通過する物質の濃度に比例し、その傾きは αd となる。実際には散乱光の要素を考慮したModified Beer-Lambertの法則が使われることが多い。近赤外光は頭蓋内ではヘモグロビンの影響を強く受ける。このため、波長の違う2種類の近赤外光（780nm, 830nm）を用いることでoxy-Hb, deoxy-Hb, その合計である総ヘモグロビン（total-Hb, 血液量に関係）の各濃度変化を空間的、時間的に計測できる。

両モダリティにはそれぞれ特徴がある。fMRIは高い空間分解能を持ち、全脳断面を数秒以内に取得できる。このため脳深部を含めた三次元情報を安定的に得ることが可能である。ただし、前述のようにBOLDコントラストは脳血流量のみならず、脳酸素代謝量、脳血流量の影響を受けるため信号変化が示す生理学的意義は明確ではない。さらに、信号の発生源が静磁場強度に依存し、脳組織あるいは毛細管レベルの血流代謝情報を得ようとすると1.5T程度の臨床機では不十分である。一方、近赤外計測はサンプリング時間が0.1秒程度ときわめて短く、時間分解能が高い。また、deoxy-Hbのみならず、oxy-Hb、あるいはその合計であるtotal-Hbを求めることができる⁴⁾。ただし、空間分解能が2~3cm程度と低く、また、脳深部の情報を得ることはできない。このため、測定部位の位置関係が不明確であるという欠点がある。そこで今回両モダリティの欠点を補い、かつ取得情報を相補的に統合する目的で機能的MRIと光トポグラフィの同時計測を行った⁵⁾。

方法

被験者は健常成人男女計22名である。光トポグラフィ装置（日立メディコ、ETG-100）に10m延長ケーブルを接続し、3T MRI装置（GE横河メディカル、Signa Horizon LX）内で視覚刺激による脳賦活検査を行った。データ収集については、MRI

では3方向（ax, sag, cor）のT2強調画像を用いて解剖画像を撮像した後で、BOLD法によりT2*像の撮像を行った。条件はTR=2s, TE=30ms, FA=70deg., 23 slices, 5mm/1mm, FOV=24cmとした。一方、光トポグラフィは16プローブ（4×4配列）を使用し、30秒のプレスキャンの後、20秒安静/20秒刺激（実験3）、30秒安静/2, 4, 6, 8, 10秒刺激（実験4）を行った。サンプリング時間はいずれも0.1秒とした。実験3では矩形チェッカーボード刺激を用い4種類の網膜地図を作成し位置局在の比較を行った（n=12）。実験4では、放射状チェッカーボードを用い刺激時間を2~10秒と変化させ、時間応答特性の比較を行った（n=5）。また、fMRIの解析にはSPM99を用い、光トポグラフィの解析には装置に内蔵されたアプリケーションを用いて線形補間（5s-10s-5s）を行った。実験手順及び実験3における刺激、撮像タイミングはFig.2, 3に示す。ちなみに、実験1では、刺激に用いるパターンの決定、実験2では再現性を検討した（結果省略）。正確な位置の同定を行うため、光トポグラフィ装置の各プローブには直線マーカーを配置した。タイミングの正確性を確保するためMRIと刺激提示ソフト及び光トポグラフィ装置間でゲーティングを行った。

結果

Fig.4に解剖画像を示す。マーカー及びプローブ先端の位置が描出されている。実験3の結果、各脳賦活画像（BOLD信号及びoxy, deoxy-Hb）は空間的に良好な相関を示した（Fig.5）。また、実験4の結果、時間応答特性にも相関が認められた。ただし、時間不変線形システムによる検討では特にBOLD信号及びdeoxy-Hbにおいて線形性からの乖離が顕著であった（Fig.6）。以上の結果は両モダリティが同一の生理学的現象を観察していることを示唆する。

考察

本研究では近赤外計測情報とfMRI情報との統合システムの構築を行った。以下に本システムの持つ意義、問題点及び可能性を考察することにする。

機能的MRIを用いて脳血流量の測定を行う試みは1990年代前半から始まった^{6, 7)}。1990年代末に

Experimental Procedure

- Experimental setup
 - visual or motor stimuli
 - marker
 - pain reduction
- Exp. 1 : Photic pattern (n=2)
- Exp. 2 : Reproducibility (n=3)
- Exp. 3 : Retinotopic mapping (n=12)
- Exp. 4 : temporal dynamics (n=5)

Fig.2

Representative experimental procedures. After the experimental set up, the following studies were performed : 1) decision of photic patters (n=2), 2) reproducibility test (n=3), 3) retinotopic map testing for the localization of the activations (n=12), and 4) event-related test using various short photic durations checking for the linearity of time-invariant system (n=5).

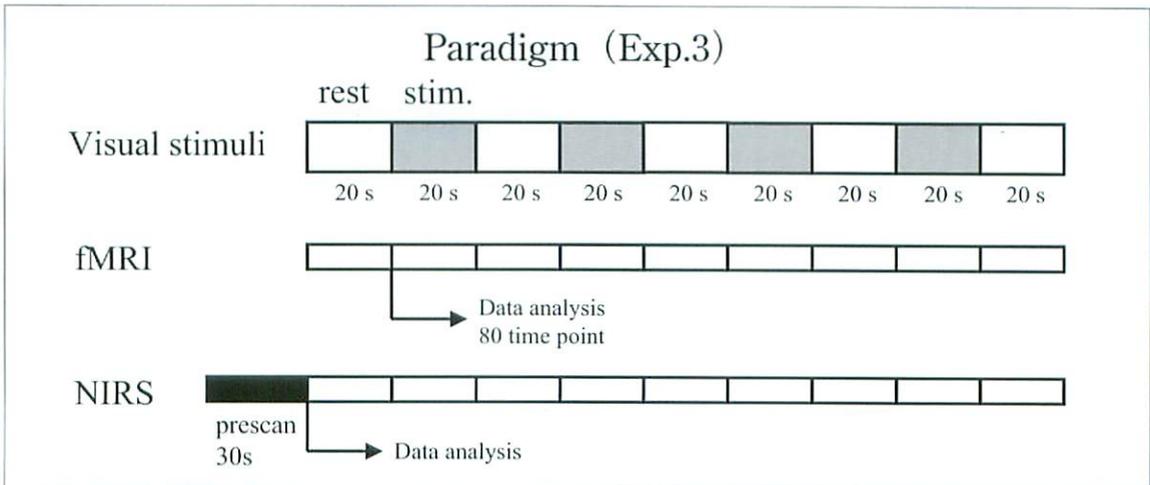


Fig.3 Schematic representation for visual stimulation and data acquisition timing for fMRI and NIRS.

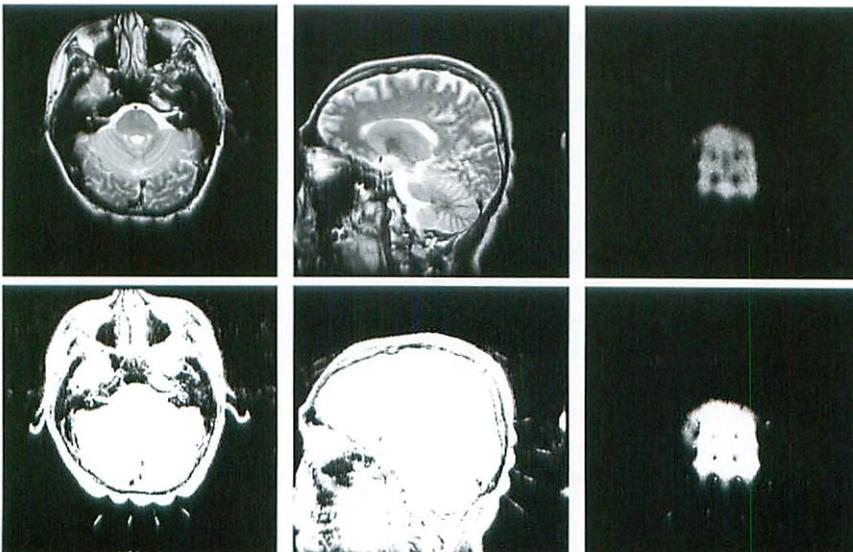


Fig.4 Representative anatomical T2-weighted images showing the markers attached on the probes (lower columns).

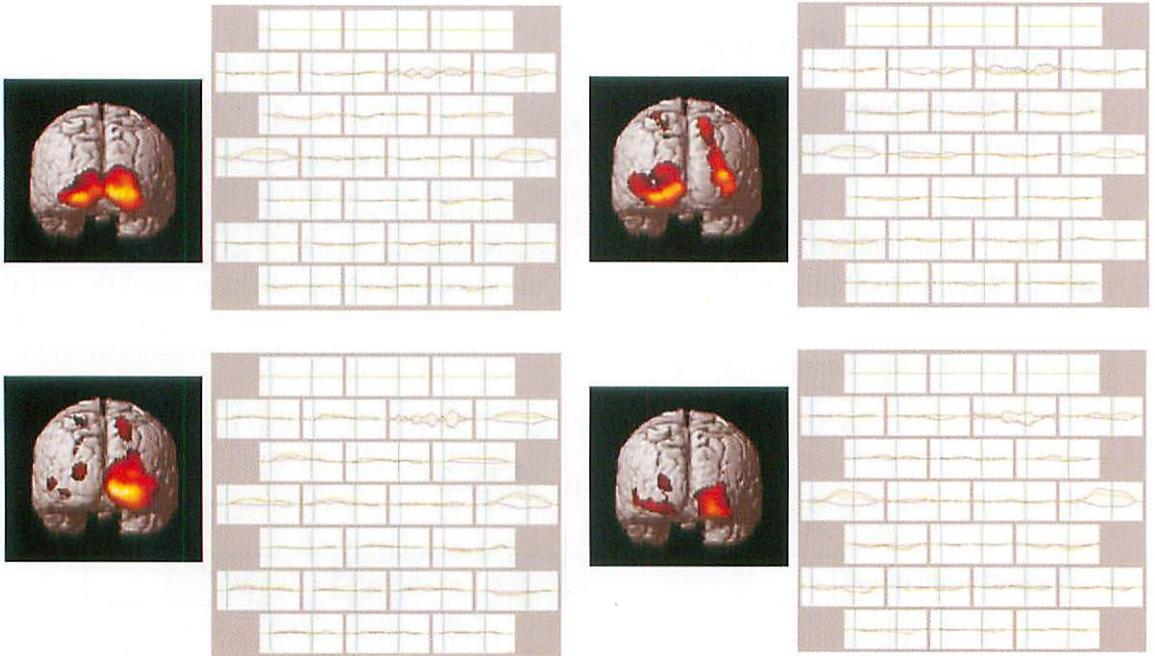


Fig.5 Retinotopic functional maps showing the BOLD activations and the corresponding hemoglobin dynamics. Color shows the localizations of the activations induced by full screen (left, upper), left-side (left, lower), right-side (right, upper), and small circle (right, lower) checkerboard stimulations.

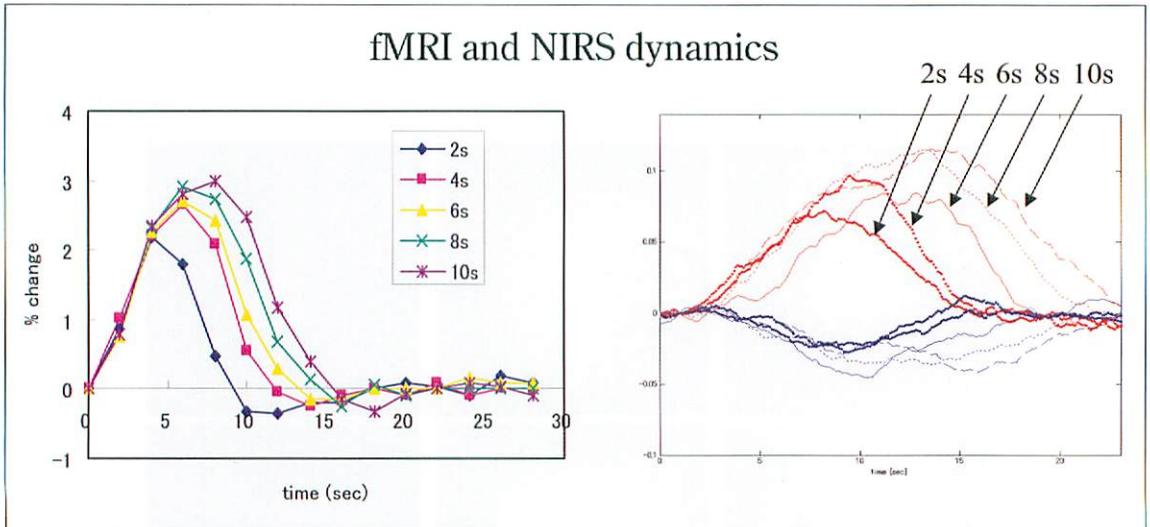


Fig.6 Temporal dynamics induced by event-related visual stimulation for fMRI and NIRS. Both responses showed strong non-linearity according to the time-invariant systems, but the magnitude of the non-linearity between these two responses was approximately equal.

は機能的MRIを用いた脳酸素代謝量の測定も報告された^{8, 9)}。一方、機能的MRIのみを用いて脳血液量を測定する手法は原理的にきわめて難しく、これまで報告はほとんどない。光トポグラフィは酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの変化量を別々に測定することができ、その総和はヘモグロビン総量となり脳血液量と強い相関を持つ、これを利用することで脳賦活時の脳循環代謝指標(脳血流量, 脳酸素代謝量, 脳血液量)を1回のパラダイムで得ることが可能になる。

信号発生源の同定

まず、機能的MRIと光トポグラフィという異なるモダリティのデータを精度良く統合できるかを検討した。異なるモダリティのデータを同じ尺度で評価するためには前もって同一測定部位での応答特性を評価しておくことが必要である。信号発生源部位の同定に関して、MRIは信号単位が立方体(voxel)であり、取り扱いが比較的容易である。ただし、高磁場MRIは高い信号雑音比の画像を得ることができ一方、アーチファクトが顕著になり画像が歪む欠点がある。機器の均一性の向上により歪みの低減は可能であるが、完全に無くすることはできない。一方、光トポグラフィはかなり困難を伴う。本装置では近赤外光の発光及び受光プローブを格子の交点上に交互に配置する仕組みであり、頭表に固定された発光プローブより放射された近赤外光は方向性を持たず散乱する。仮に脳内が均一な吸収体で構成されているとするならば、近赤外光の減弱計数は光路長によって一義的に決定され、測定部位の同定及び定量化は容易である。現実には、頭蓋骨、硬膜、脳脊髄液で吸収、散乱を受けた後で脳実質を透過し一部が脳表に戻ってくると考えられている。また、脳実質内でも太い血管によって吸収、散乱を受ける。以上の要因により生体内での光路を明らかにすることはきわめて難しい。すなわち被検者ごとに脳の解剖構造は異なることから測定している脳表からの深さ、光路が異なり、従って近赤外光の吸収及び散乱計数が変化してしまう。単純な幾何学的フェージョンでは解決できない課題である。今回は、網膜地図を作製し、マクロ的に応答の局在性を評価した。タイムコースの作成に当たり便宜的に光路を発光・

受光プローブを結ぶバナナ状と仮定し、その中点における応答特性を比較した。この上で、視覚刺激時間を変化させ応答特性の線形性を比較することにより、時間不変線形システムに則った信号特性評価を行った。この結果、両信号はほぼ同一の時間応答特性を示した。ただし、deoxy-Hbに関しては両者とも強い非線形性を示した^{10, 11)}。今後はモンテカルロ法を応用し、確率論的に光路及び減弱計数の推定を行えるようなアルゴリズムを導入し、評価の精度を上げていきたいと考えている。

脳血液量の測定

光トポグラフィを機能的MRIに組み合わせる理由としてoxy-Hb, deoxy-Hb(及びtotal-Hb)を測定できること、光ファイバーを延長することによりMRIのガントリ内での同時測定が容易に可能になることが挙げられる。還元ヘモグロビンを信号源としていることは機能的MRIと同様であり、常に両値を比較することで各モダリティにおいて適切な測定が行われているかどうかを確認できる。当面の課題として個々のデータをより安定的に取得できるよう収集方法の改良を行う必要がある。我々の経験では光トポグラフィの成人での実験成功例が施行数の約半分程度とやや安定性に欠ける面がある。男性での成功例が少ないにもかかわらず、小児及び女性では問題なくデータ収集ができる場合が多い。被検者の個人的要因に左右されることが多く、この障害要因を明らかにし、取り除く手法を考案する必要がある。これまでの実験からレーザー光量の不足が原因の一つであることは確認されており、(可能であれば)レーザー出力の増加、光ケーブルの伝導効率の向上、ゲインの調整を十分に行う必要がある。次に、MRIのヘッドコイル内での視覚刺激負荷目的での使用に耐えうるプローブ及び固定具の改良が挙げられる。非磁性体であることはもちろんのこと、仰臥位になり後頭部にプローブを装着したままヘッドコイル内に収めることができ、かつ1時間以上の検査時間中に痛み、苦痛を感じさせないような形状にすることは実際の実験を行う上できわめて重要なポイントとなる。脳血液量の取得に関しては、total-Hb量を脳血液量に変換するモデルはすでに報告されているが、この信頼性をさらに検証する必要

がある。少なくとも安静状態及び脳賦活状態でのヘマトクリットの変化を十分確認しておくことは必須と考える。

脳酸素代謝量の測定

脳血流量及びBOLD信号を用いて脳酸素代謝量を求める方法論に関して少し説明をする。本手法を理解するためにはBOLD信号の特性を把握する必要がある。BOLD信号は血液中の還元ヘモグロビン量を測定する方法であり、その信号値は脳血流量、脳酸素代謝量、脳血液量の3指標の変化量に依存する。具体的には脳血流量が増加すればBOLD信号は上昇し、脳酸素代謝量及び脳血液量が増加すればBOLD信号は低下する。通常の脳賦活時には脳血流量が大きく増加するにもかかわらず、脳酸素代謝量及び脳血液量は相対的に低い増加率を示すことから、BOLD信号は上昇する。この原理に基づき脳賦活時の脳血流量及びBOLD信号の変化を二酸化炭素負荷時の脳血流量の変化及びBOLD信号の変化と比較することにより、酸素代謝量の変化を求めようとするものが本手法の骨子である。脳賦活時には脳血流量と酸素代謝量の両方が増加する。一方、二酸化炭素負荷時には脳血流量は増加するにもかかわらず、基本的に酸素代謝は変化しないものと考えられる。従って、例えば双方の負荷時に脳血流量の増加を等しくするよう設定し、その時にBOLD信号の変化量に違いが検出できれば、それは脳賦活に伴う酸素代謝量の変化と考えられる。

以上のように、BOLD信号は脳血流量、脳酸素代謝量、脳血液量の3種類のパラメータに左右される。従って、本システムにより脳血流量と脳血液量の変化率を厳密に求めることができれば、結果的に脳酸素代謝量の動態をより精度良く求めることが可能になる。

同時収集システムの可能性

脳賦活時の脳循環代謝指標をパラダイム毎に定量的数値として獲得できれば、長い間その機序が不明であった脳循環代謝の局所調節の機序の解明にきわめて有用と考える。高磁場MRI装置を使用すれば高い信号雑音比 (Signal to Noise Ratio, SNR) を確保することができ、これを高い空間及

び時間分解能に振り分けることができる。静脈系のアーチファクトを低減させた状態で各指標を動的な変化として測定表示することが可能となり、神経細胞群の活動後に予想される局所脳酸素代謝量の上昇、続く脳血流量の上昇、さらに脳血液量の上昇などを時間変化として捉えることが可能になる。これによりFlow-Metabolic Couplingの機序解明の手がかりを得ることも可能になるかもしれない。賦活直後の応答は酸素代謝変化が先なのか、脳血流変化が先なのか、また、相互の関係はどうなっているのか長い間議論が続けられているが、最終的に結論が得られるものと期待する。さらに、ヒト及び動物を用いて介在物質と推定される化学物質で負荷揺動を行うことも可能になる。このように神経活動と二次信号との関係解明にきわめて有効な手段を提供できるシステムと考える。

●文献

- 1) Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al: 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.
- 2) Fox PT, Raichle ME: Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol* 1984; 51: 1109-1120.
- 3) Maki A, Yamashita Y, Ito Y, et al: Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 1995; 22: 1997-2005.
- 4) Jones M, Berwick J, Mayhew J: Changes in Blood Flow, Oxygenation, and Volume Following Extended Stimulation of Rodent Barrel Cortex. *NeuroImage* 2002; 15: 474-487.
- 5) M-Schipper J, van der Kallen BFW, Colier WNJM, et al: Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp* 2002; 16: 14-23.
- 6) 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 : 5675-9.
- 7) Kim SG, Tsekos NV : Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique : application to functional brain imaging. *Magn Reson Med* 1997 ; 37 : 425-35.
 - 8) Hoge RD, Atkinson J, Gill B, et al : Linear coupling between cerebral blood flow and oxygen consumption in activated human cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 9403-9408.
 - 9) Hoge RD, Atkinson J, Gill B, et al : Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption : the deoxyhemoglobin dilution model. *Magn Reson Med* 1999 ; 42 : 849-63.
 - 10) Kashikura K, Kershaw J, Yamamoto S, et al : Temporal characteristics of event-related BOLD response and visual-evoked potentials from checkerboard stimulation of human V1 : a comparison between different control features. *Magn Reson Med* 2001 ; 45 : 212-216.
 - 11) Kershaw J, Kashikura K, Zhang X, et al : Bayesian technique for investigating linearity in event-related BOLD fMRI. *Magn Reson Med* 2001 ; 45 : 1081-1194.
-