

3. fMRI を用いた脳機能の評価 —脳虚血への臨床応用の可能性—

原田 雅史

要 旨

functional MRI (fMRI) は、神経賦活に伴う血流増加によって末梢血管の還元型ヘモグロビン濃度が相対的に低下するために磁化率効果が減少し MRI 信号が増加する変化を利用しているものである。還元型ヘモグロビン濃度に伴う MRI の信号変化は BOLD 効果と呼ばれている。この現象は、神経賦活に伴う伝達物質の放出がアストロサイトを介して血管拡張を来す神経血管カップリングと呼ばれる機構で説明されている。脳虚血において神経機能は保たれていても神経血管カップリングや酸素摂取率の増加等の変化により fMRI による賦活の抽出が正常と異なることがある。また、タスクを用いない hypercapnea による BOLD 画像や resting state fMRI でも虚血による変化が評価可能と考えられる。さらに急性期脳虚血の T2*-WI では虚血部位の還元型ヘモグロビンの増加を反映して血管内や脳実質の低信号として認められ、BOLD 効果の脳虚血に対する新たな臨床応用が可能である。

(脳循環代謝 20: 65~70, 2009)

キーワード：脳虚血，機能的磁気共鳴画像，血流，磁化率効果

1. はじめに

MRI を用いた脳機能の評価は 1992 年に Ogawa により BOLD (blood oxygenation level dependent) 法が発表されて¹⁾急速に普及し、脳科学の領域で非常に重用されている。しかし、臨床現場では腫瘍と運動野との関係の術前検討等に使用されるものの非常に限られた範囲での応用にとどまっている。本論文では Ogawa により報告された BOLD 法による古典的な function MRI (fMRI) について簡単に解説し、本手法による脳虚血への応用結果について期待される有用性と問題点について述べる。次に新しい fMRI 手法の臨床応用の試みについて我々の経験を含めて紹介し、最後に急性期脳虚血症例に対して高磁場 MRI による BOLD 法を用いた臨床評価について報告し、fMRI の今後の将来性を展望する。

2. BOLD 法による古典的 fMRI の原理と測定方法について

BOLD 法とは血液内のヘモグロビンの酸素化・還元状態の違いにより、MRI 信号に影響する磁化率効果の変化を利用した方法である。血流の増減や酸素消費の変化のバランスによって還元型ヘモグロビンの相対的な濃度が変化し MRI 信号の違いを生じる。通常、神経賦活では酸素消費の増加にくらべて血流量の増加が大きいため、還元型ヘモグロビンの濃度が相対的に低下し、賦活部位近傍での MRI 信号が増加する現象を利用している。

このような神経活動と末梢血管の反応との関連については、神経血管カップリングと呼ばれる現象により説明されている。Rossi によると軸索の終末から放出されたグルタミン酸等の神経伝達物質がアストロサイト内に摂取され、Ca イオン濃度の変化を生じて cyclooxygenase の活性上昇によりアラキドン酸から血管拡張プロスタグランジンが促進されると考えられている²⁾。従って神経活動による神経伝達物質の放出がアストロサイトを介して末梢血管の拡張の引き金と

Conventional Block Design

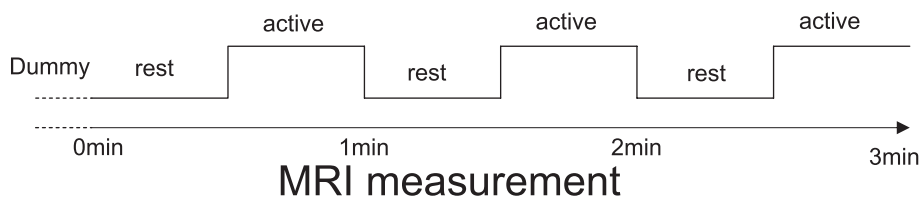


図1. ブロック型のタスクパラダイム例.

MRI 信号を安定させるための dummy scan を最初行い、安静時とタスクを 30 秒おきに繰り返す設定のパラダイムである。安静 3 回、タスク 3 回の繰り返しで MRI の全撮像時間は 3 分である。

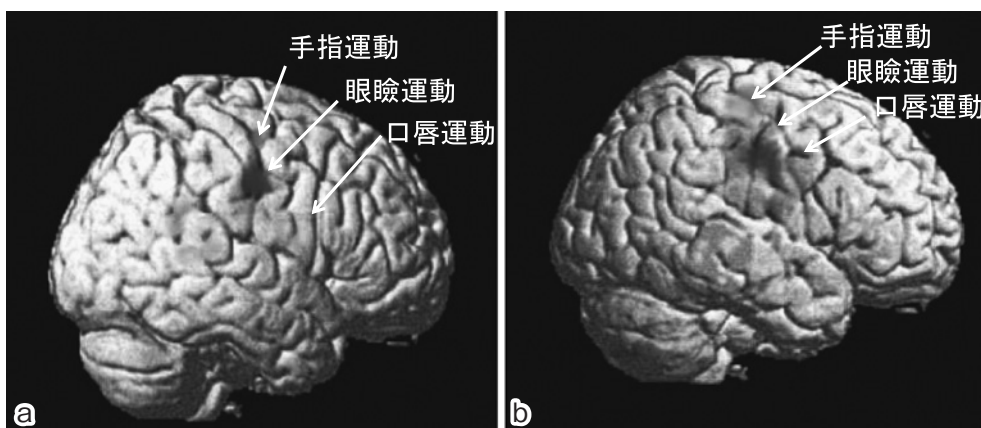


図2. fMRI による手指・眼瞼・口唇運動の賦活領域。(a) 正常者 (b) 顔面神経麻痺患者。正常者では手指、眼瞼、口唇運動部位が分離されてみえるが、麻痺患者では賦活範囲がひろくなり重複している部分が多くなっている。

なっている。この機序の存在により神経活動と局所の血流変化に相関が認められ、BOLD 効果により MRI 信号変化として検出することが可能である。従って神経血管カップリングの機序が消失したり、変化したりしている場合には fMRI の結果は神経活動とは異なるものになることに注意すべきである。

測定方法としては初期から採用されている図1のようなブロックタイプのデザインで行われることが多い。脳科学の領域で事象関連 (event relate) の解析方法が普及してからも、賦活描出の安定性から臨床現場ではブロックタイプの賦活方法が好まれているようである。MRI の撮像シーケンスとしては高速撮像法である Echo Planer Imaging (EPI) 法を用いることがほとんどであるが、信号を得る preparation 法として Spin Echo (SE) タイプか Gradient Echo (GE) タイプかを選択することが可能である。信号変化の検出感度としては GE タイプのものが高いが、血管内の time-of-flow 効果による信号変化も混入し、賦活部位と近接していない流入血管内の信号変化も検出する懸

念があるため、最近では SE タイプを採用する場合も増加している³⁾。

fMRI による神経賦活部位の抽出結果には、統計学的な解析が不可欠であるが、最近の臨床 MRI 装置では、画像の撮像過程で統計学的な処理を開始し、検査終了後時間をおかず賦活部位を簡易に評価することが可能なプログラムも用意されている。臨床で fMRI を応用するためには、検査の成否の判断が必要であることから非常に便利な方法である。

fMRI のデータをできるだけ正確に解析、表示するためには、単純な統計学的処理のみでは不十分で、いくつかの過程を有する後処理が必要である。既に fMRI の解析用に特化したプログラがいくつか用意されており、最も一般的に利用されているのは SPM (Statistical Parametric Mapping) であり、最新版は SPM5 が供給されている (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)。その他 Oxford 大の FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) や市販されている Brain Voyager 等のソフトも使用することができる。一般的な fMRI の後

3. fMRI を用いた脳機能の評価—脳虚血への臨床応用の可能性—

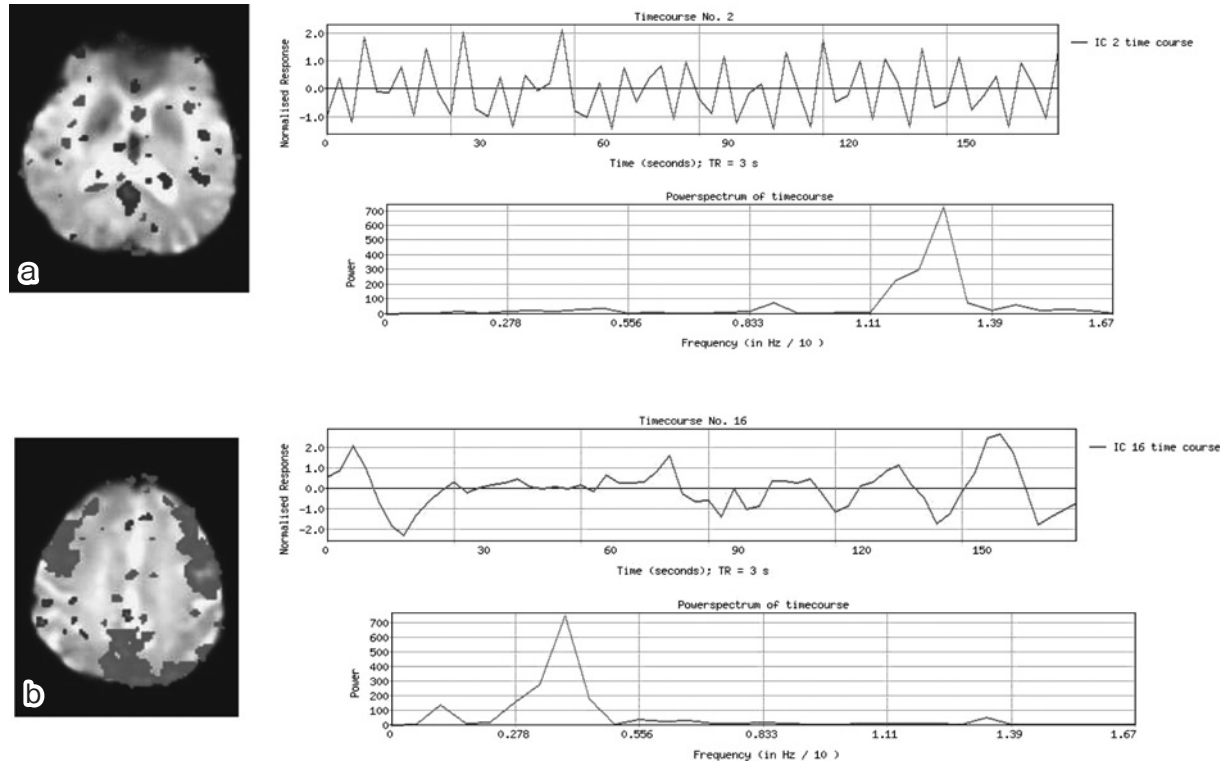


図 3. 独立成分分析 (ICA) による resting state fMRI のコンポーネント. (a) 血管成分と考えられるコンポーネントの抽出マップ (左) と抽出された時間軸変化 (右上段) 及び周波数分布 (右下段). 動脈に一致した抽出部位が多く、周波数も 1 秒以上と早い成分が多い. (b) 前頭葉と後頭葉に認められるコンポーネント. (a) 抽出マップ (左) と時間軸変化 (右上段) 及び (左下段). 血管成分のコンポーネントにくらべて 0.3 秒以下の遅い成分が多い.

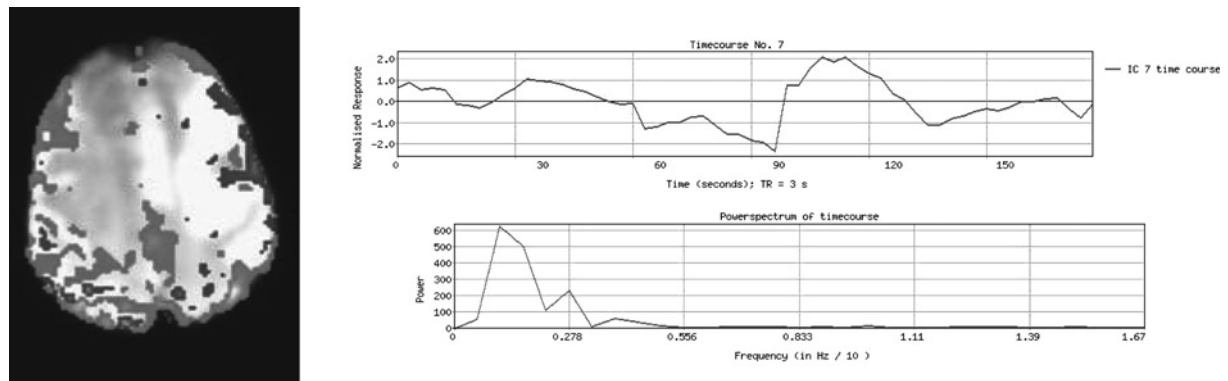


図 4. 左中大脳動脈領域の梗塞を有する症例の resting state fMRI の ICA 解析. 遅い成分のコンポーネントにおいて、正常側と梗塞領域とで BOLD 信号のゆらぎのパターンが異なって抽出された.

処理としては、体動補正と脳テンプレートへの標準化を行い、スムージングやマスク処理を行った後統計学的検討を行うことが多い。統計学的手法としては t 検定や non-parametric な検定のほか、時間パラダイムの仮定を必要としない多変量解析も用いることができる。

3. fMRI の実例

同一被検者に対し、手・眼瞼・口唇の各種運動をそれぞれ行い、fMRI を撮像して各賦活部位を評価した。図 2 のように一次運動野の部位に上から下に手・

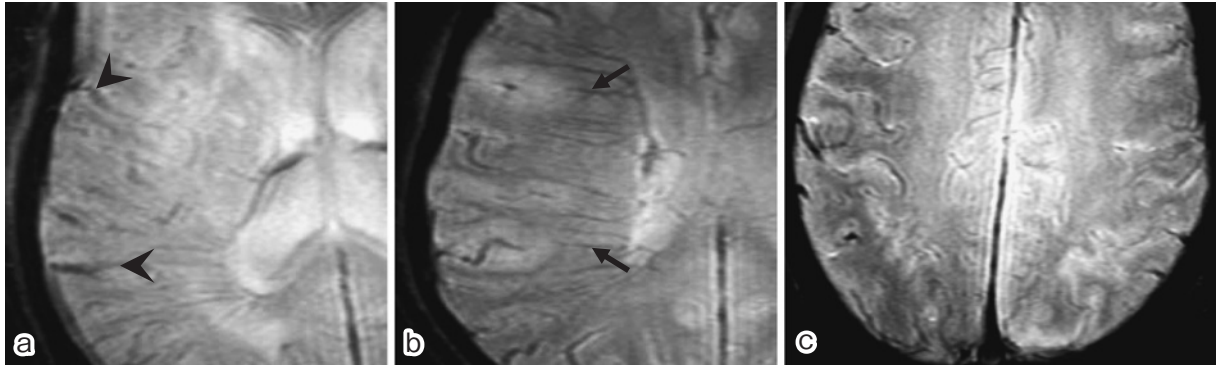


図5. 急性期脳虚血（発症3時間以内）におけるT2*-WIの虚血所見。(a) cortical vessel sign, (b) brush sign, (c) ischemic tissue sign. Cortical vessel signとbrush signは虚血領域血管が対側に比べて低信号化しやや膨化して見える所見である。虚血に伴う酸素摂取利用の亢進の結果灌流静脈における還元型ヘモグロビンの増加による所見と考える。Ischemic tissue signは虚血側の脳実質が対側に比べて低信号に見える所見であり、脳実質の末梢血管における還元型ヘモグロビンの増加を反映していると考えられる。いずれも還元型ヘモグロビンを内因性造影剤とするBOLD効果による所見である。

眼瞼・口唇の賦活部位が認められた。これは既にペンフィールドらによるホムンクルスとして知られる1次運動野の体部位局在によく類似していた。

一方顔面神経麻痺のある患者に対しても同一の条件でfMRIを行ったが、その結果では図3のように各運動の賦活範囲が広く、それぞれで重なりが大きい結果となった。これは麻痺の存在により神経賦活の領域が拡大し、眼瞼と口唇の共同運動が行われやすくなっている現象を反映している可能性がある。この結果は脳内に器質的異常がなく神経血管カップリングも正常に保たれていると予想されるため得られたと考えられる。

4. 脳虚血におけるfMRIの有用性報告

Krainikらは前頭葉に梗塞があるが1次運動野は保たれている症例について手指運動を行い、**虚血側での一次運動野と補足運動野の賦活領域が小さいことから虚血領域ではBOLD反応が障害され、脳血管反応性の異常を反映すると報告している⁴⁾**。

Murataらも虚血程度の異なる症例について手指運動のfMRIを施行し、**虚血程度の強い症例では、一次運動野の賦活が非常に小さいことを述べている⁵⁾**。同時に彼らは近赤外線分光法を測定し虚血程度の強い症例で酸素化ヘモグロビンの上昇に加えて還元型ヘモグロビンも増加していることを報告している。**重度の虚血症例におけるfMRIの賦活の低下は酸素化ヘモグロビンのみならず還元型ヘモグロビンの増加によりMRI信号の上昇が相殺されるためと考えら**

れる。

これらの所見は脳虚血時における血管神経カップリングの異常と酸素摂取率の変化に起因すると考えられ、特に重度の虚血においては真の神経賦活の分布や程度とfMRIによる賦活との間には相違がある可能性を示唆する結果と考えられる。

BOLD効果は内因性造影剤として還元型ヘモグロビンの相対的濃度に依存するため、脳血流量や脳血容量のほか代謝率や動脈血ガス濃度及びヘマトクリットといった生理学的な多因子に影響される。脳虚血ではこれらの因子の病態変化が予想されることから、複合的な要因により信号変化を生じている可能性があり、結果の解釈を複雑にしている。脳虚血による神経血管カップリングに対する影響についても今後検討する必要があると考えられる。また、脳梗塞急性期における被検者依存によるタスクの困難さや装置間や個人間による賦活程度のばらつきもあり、再現性についても課題が残っている。これらの点から、**脳虚血におけるBOLD法によるfMRIとして、タスクを伴う神経血管カップリングに直接関係しない、非タスクfMRIの臨床応用も検討するべきと考えられる。**

5. 非タスクBOLD法による脳虚血評価

1) 非タスクによる血流変化の応用

タスクを行わずに血流変化を生じさせる方法としては、二酸化炭素ガスによるhypercapneaにとacetazolamide負荷による脳血流増加とが考えられる。これまでの報告ではhypercapneaによる脳血流の変化が

安定的なようで、Mandell らは血管狭窄症例において hypercapnea による脳血管反応性 (CVR) が脳血流の変化と高い相関関係を認めている⁶⁾。虚血に伴う局所の血管反応の低下を評価する方法として臨床有用性が期待される。

2) resting state fMRI の応用

タスクを行わない安静状態においても脳血流の周期的な増減が存在し、安静時 BOLD 信号のゆらぎ (fluctuation) として観察が可能であることが報告されている⁷⁾。その成因についてはまだ明らかではないが、BOLD 信号のゆらぎを検出する方法としては、主成分分析や独立成分分析 (ICA) あるいは Cross-Correlation 法が用いられている。Kiviniemi らは ICA を用いて視覚野を含む後頭葉で BOLD の遅いゆらぎ成分を認め、動脈や髄液の拍動とは異なることを報告している⁸⁾。我々も脳梗塞の患者にたいして非タスク fMRI を施行し、ICA 法を用いて信号分離を行った。その結果動脈の拍動と思われるコンポーネントのほか、後頭葉や前頭葉に 1 Hz 以下のゆっくりとした周期のコンポーネントが認められた (図 3)。また脳梗塞症例においては前頭葉皮質を中心に認められるコンポーネントで、図 4 のように正常と脳梗塞とで異なる成分であることが示唆された。

Chuang らは perfusion MRI によっても血流のゆらぎから BOLD と同様の領域が抽出可能であることを報告している⁹⁾。

これらはまだ preliminary な結果であるが resting state fMRI による BOLD 信号のゆらぎが脳虚血の機能的な診断に使用できる可能性を示唆している。今後安定的で効果的な解析方法を明確にした上で、臨床症例の蓄積により評価していく必要があると考えている。

6. 脳虚血における実用的な BOLD 所見について

磁化率効果が高い画像として GE 法による T2*強調画像 (T2*-WI) があり、出血の検出感度が高いことからアルテプラゼによる血栓溶解療法症例等における頭蓋内出血の否定に利用されている。また、以前から T2*-WI により血管閉塞部位における塞栓子が太い低信号として認められることが報告されており¹⁰⁾、閉塞部位の同定に利用されることがある。特に高磁場においては磁化率効果の増強により T2*-WI による出血や塞栓子の検出率が上昇する。

さらに高磁場では BOLD 効果も増強することから、還元型ヘモグロビンの増加に対しても鋭敏になると考えられる。我々は脳虚血の急性期において、静脈

等の血管が低信号に太くみえることを経験した (図 5)。皮質の血管に一致した低信号の増強を cortical vessel sign と称し、上衣下から髄質にかけて線状にみえる低信号は brush sign として報告した¹¹⁾。これらは脳虚血に伴う酸素摂取率 (OEF) の上昇に伴い静脈に還流する還元型ヘモグロビンの濃度が増加していることを反映する所見と考えている。また虚血が強い脳実質部位においては対側に対して低信号にみえることがあり (図 5)、ischemic tissue sign と称しているが、この所見が見えない虚血症例にくらべて T2*-WI における低信号部位では灌流画像における血流低下は強い傾向を認めた¹¹⁾。この所見は OEF 上昇及び酸素利用率 (CMRO₂) の増加に伴う酸素化ヘモグロビンの減少と還元型ヘモグロビンの増加による変化と考えられ、CMRO₂ の上昇は ischemic penumbra と関連する貧困灌流の重要な臨床情報となる可能性がある。T2*-WI における低信号部位の存在は再還流療法の必要性を示唆する所見とも考えられる。

以上の所見は神経活動とは直接関係しないが、脳虚血における脳組織の酸素代謝と関連ある所見であり、拡散強調画像や灌流画像とは異なる虚血代謝情報として、臨床有用性は高いと考えている。

7. 最後に

BOLD 法以外の fMRI については、血流や拡散を利用する方法等が臨床応用可能であるが、これまでの開発や研究の経緯から BOLD 法が最も使いやすいと考えられる。しかし、古典的な BOLD 法による fMRI は、神経血管カップリングに依存している点や施設及び個人による再現性の問題点もあり、臨床応用においては限界と欠点があることを考慮して慎重に結果を解釈することが必要と考えられる。

一方、非タスク fMRI については臨床症例の蓄積による有用性の評価が今後の課題であるが、被検者の協力に依存することが少なく、被検者の生理的環境に基づく検討が可能と考えられ、再現性についても期待されることから、今後臨床現場で検討を続けていくべき手法であると考えられる。

また脳虚血における T2*-WI は、出血や塞栓子の検出に加えて、脳虚血による BOLD 効果を反映した所見を得ることができ、特に高磁場装置においては酸素代謝の評価として脳虚血の治療選択にも応用できる可能性も考えられ、最も実用的な BOLD 画像となるかもしれない。今後高磁場装置の臨床普及が進み、臨床検討が進展することを期待している。

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* 87: 9868—9872, 1990
- 2) Rossi DJ: Another BOLD role for astrocytes: coupling blood flow to neural activity. *Nature Neurosci* 9: 159—161, 2006
- 3) Parkes LM, Schwarzbach JV, Bouts AA, Deckers RH, Pullens P, Kerskens CM, Norris DG: Quantifying the spatial resolution of the gradient echo and spin echo BOLD response at 3 Tesla. *Magn Reson Med* 54: 1465—1472, 2005
- 4) Krainik A, Hund-Georgiadis M, Zysset S, von Cramon Y: Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke* 36: 1146—1152, 2005
- 5) Murata Y, Sakatani K, Hoshino T, Fujiwara N, Kano T, Nakamura S, Katayama Y: Effects of cerebral ischemia on evoked cerebral blood oxygenation responses and BOLD contrast functional MRI in stroke patients. *Stroke* 38: 2514—2520, 2006
- 6) Mandell DM, Han JS, Poubanc J, Crawley AP, Stainsby JA, Fisher JA, Mikulis DJ: Mapping cerebrovascular reactivity using blood oxygen level dependent MRI in patients with arterial steno-occlusive disease. *Stroke* 39: 2021—2028, 2008
- 7) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34: 537—541, 1995
- 8) Kiviniemi V, Ruohonen J, Tervonen O: Separation of physiological very low frequency fluctuation from aliasing by switched sampling interval fMRI scans. *Magn Reson Imaging* 23: 41—46, 2005
- 9) Chuang K-H, van Gelderen P, Merkle H, Bodurka J, Ikonomidou VN, Koretsky AP, Duyn JH, Talagala SL: Mapping resting-state functional connectivity using perfusion MRI. *NeuroImage* 40: 1595—1605, 2008
- 10) Rovia A, Orellana P, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Aymerich X, Grive E, Molina C, Rovira-Gols A: Hyperacute ischemic stroke: middle cerebral artery susceptibility sign at echo-planar gradient-echo MR imaging. *Radiology* 232: 466—473, 2004
- 11) Morita N, Harada M, Uno M, Matsubara S, Matsuda T, Nagahiro S, Nishitani H: Ischemic findings of T2*-weighted 3-tesla MRI in acute stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 26: 367—375, 2008

Abstract

Evaluation of Brain Function using fMRI
—Possibility of Clinical Application for Patients with Cerebral ischemia—

Masafumi Harada

Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima

Functional MRI (fMRI) can depict the neuronal activation depending on the decrease in deoxyhemoglobin by the increase of regional perfusion, which is derived from the neuro-vascular coupling. The signal changes induced by deoxyhemoglobin is called as blood oxygenation depending (BOLD) effect. Because classic fMRI depends on a task-related neuro-vascular coupling, the disturbance of this coupling and the change of vascular reactivity may cause different results from actual neural function.

Under the consideration of this mechanism and the reproducibility on fMRI, non-task fMRI would be useful for the clinical application of BOLD imaging. It was reported that hypercapnea was used for the evaluation of cerebral vascular reactivity and the resting-state fMRI might show the difference of neuronal connectivity on the pathological state. These results might indicate the new direction of non-task fMRI for the application of clinical patients with cerebral ischemia.

We reported that the increase of susceptibility effect by high field strength causes new findings of acute cerebral ischemia on T2*-WI, which are the hypointensity in the cortical and medullary vessels and the decrease of intensity in severe ischemic parenchyma. It is considered that these findings are induced by the increase in deoxyhemoglobin reflecting the change of oxygenation metabolism.

BOLD imaging is a useful method for the diagnosis of cerebral ischemia as not only classic fMRI but also non-task fMRI and T2*-WI.

Key words: cerebral ischemia, fMRI, BOLD, resting state, susceptibility effect