

総 説

MRI を用いた脳機能・代謝評価の検討と問題点

原 田 雅 史

徳島大学医学部保健学科診療放射線技術学講座

(平成14年9月18日受付)

(平成14年9月21日受理)

MRI で脳機能を評価する方法としては局所の酸素飽和度の変化を検出する Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法と血流量を測定する方法及び乳酸等の代謝物を対象とする方法があるが、最近では比較的簡便で検出感度の高い BOLD 法が用いられることが多い。しかしこの方法にも原理的に神経細胞の電気活動を検出していない点などで問題点がある。また代謝物を MRI で測定する方法として MR spectroscopy (MRS) の方法があるが、感度がやや低いために精度の良い測定と装置のコンディションの維持等が問題である。

このように MRI による脳機能や代謝の評価には気をつけるべき問題点が少なからず存在するが、非侵襲的に繰り返し臨床患者に応用できる点など魅力的な利点も多い。従って、検出された結果の原理的な背景をよく理解した上で、問題点や欠点を克服する工夫を行い、慎重な解釈を行えば、これまで得ることができなかった貴重な臨床情報を取得することができるようになることを期待される。

はじめに

脳のメカニズムは最近のニューロサイエンスの進歩により多くのことが知られるようになってきており、MR を用いた方法もニューロサイエンスの領域で少なからぬ貢献を果たしている。今後 MR による機能検査は臨床面においても有用性が期待されるが、手法の特徴からくる限界や誤った情報を提供する危険性も有しており、十分な知識と技術に裏付けられた慎重な判断が必要と考えられる。また、代謝の変化が脳機能へ及ぼす影響も知られており、脳代謝を測定する方法として MRS の臨床診断における可能性についても検討する。

1. 脳機能と MR

神経細胞はほとんどグルコースのみをエネルギー源としていることから脳血流低下による低酸素状態に非常に弱いとされ、脳の働きを考える上でも血流と代謝が重要な要因であり、これらとの関係を知ることが要求される。代表的な手法としては下記のようなものがある。

血流：1) 造影剤投与による dynamic scan method

2) スピンラベリングによる T1 contrast method

代謝：MR spectroscopy (MRS) & spectroscopic imaging

機能：Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) method

1-1. BOLD 法による fMRI

BOLD 法は約10年ほど前に Ogawa らにより報告され¹⁾、その後 fMRI として広く使用されるようになった。これは毛細血管レベルでの血液中のヘモグロビンの性質と濃度の変化に基づいた信号変化を利用している。脳賦活に伴う変化は oxyhemoglobin の脱酸素化 (deoxyhemoglobin の増加) よりも血流増加による deoxyhemoglobin 濃度の相対的な低下をきたし、MRI 信号の上昇として認められることができる。この MR 信号の変化をピクセルごとに統計学的に検討し有意差のある部分を mapping したものが BOLD 法による fMRI である。

MRI の測定には高速撮像法である T2* 強調画像 (T2* WI) のエコープラナー法 (EPI) を用いることが多いが、T2* WI であればどの撮像方法でも可能で、枚数は制限されるが FLASH 等の方が望ましいという研究者もいる。測定時に最も問題となるのが task にともなった体動であり、動かないように頭部を固定することが重要である。task の種類としては、簡単な指や足の動きや感覚刺激によるもののほか、スクリーン等を利用した視覚刺激や言語や記憶といった高次機能に関する

task も行うことが可能である。しかし、狭い装置内で行う関係上制約も多く、特に頭部が動きやすいtaskは敬遠した方が望ましいと思われる。

測定されたデータは撮像装置付属のソフトでも評価でき、最近ではリアルタイムに賦活を観察できるソフトも開発されているが、統計処理の向上のためにはやはりワークステーションに転送してfMRI用の専用ソフトで解析することが現時点では要求される。代表的な一般用のfMRI用解析プログラムとしては表1のようなものがある。その中でもSPMとよばれるものが最も利用されているようであるが、性能や解析手法に表に示したような特徴があり、使用目的や研究環境にあわせてものを使用すればよいと思われる。解析の流れとしては、

motion correction masking and filtering
normalization study design の決定
statistical analysis cluster の検出と P 値の決定
mapping (重ね合わせ)

という手順で行うのが一般的と思われる。statistical analysisの方法としては、t-testによるもののほか、non-parametricな方法やcross-correlation法に加えて、最近ではprior-knowledgeのいらぬindependent component analysis (ICA)等の方法も紹介されている²⁾。

BOLD法によるfMRIの臨床報告も次第に増加しているが、最近BookheimerらによるAlzheimer病におけるfMRIの検討が報告された³⁾。我々もAlzheimer病が疑われる患者に対ししりとり(word chain game)をtaskとするfMRIを施行し、正常者に比べて非優位半球をふくめたひろい領域にhemodynamic changeを認めた(図1)。

このように今後は脳高次機能の解析にfMRIの応用が

期待されるが、いくつかの点で問題があるように思われる。まず第一にBOLD効果による信号変化は血流量の変化を基礎としており、本来神経活動のある領域と関係ない領域にも変化が検出される可能性がある点である。またニューロンのコネクティビティーの高い領域はhemodynamic changeの相関性も高いことが示唆されており⁴⁾、今後賦活を施行しないベースラインにおける検討も含めて神経活動と血流との相関性について研究をすすめていく必要があると思われる。第二の問題点に検出すべきhemodynamic changeがboxcar typeの変化をとるとは限らず、boxcar typeの統計処理では限界があると思われる点である。そのためには既知情報を必要としないICAのような方法が必要となるが、その場合抽出された反応が神経活動から生じたものかどうかの判断が難しいと思われる。第三は、motion correctionの限界である。体動の抑制が可能であっても、呼吸や脈拍による影響も今後補正していく必要があるが、精度の向上をはかるほど臨床患者への応用へのハードルが高くなってしまいう傾向がみられる。第四は、特に高次機能の場合患者がtaskを正確に施行できたかどうかの確認が難しく、臨床応用可能なパラダイムの設定に苦慮する点である。これらの点がfMRIに課せられた今後の課題であり、今後解決していく必要があるが、少なくとも現時点でfMRIを臨床応用していく際には、このような問題点があることを認識し、できるだけこのような問題を回避するとともに、解釈においても問題点に配慮しながら慎重に行う必要があると考えられる。

1 - 2 . BOLD法以外のfMRI

血流の変化を直接知る方法として、スピンラベリング

表1 fMRIの代表的な処理プログラム

Feature	SPM 99	Stimulate	Medx	FSL
URL	www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm	www.cmrr.drad.umn.edu	www.sensor.com	www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html
Platform	SGI, SUN, (MATLAB)	SGI, SUN	SUN, Linux	SUN, SGI, Linux, MACOSX
Statistical	t-test, F-test	t-test, correlation, temporal statistics	t-test, correlation, temporal statistics, non-parametric, IRVA	t-test, correlation, ICA
3Doutput	Yes	No	Yes	No
ROI analysis motion correction	No	Yes	Yes	No
	Yes	No	Yes	No

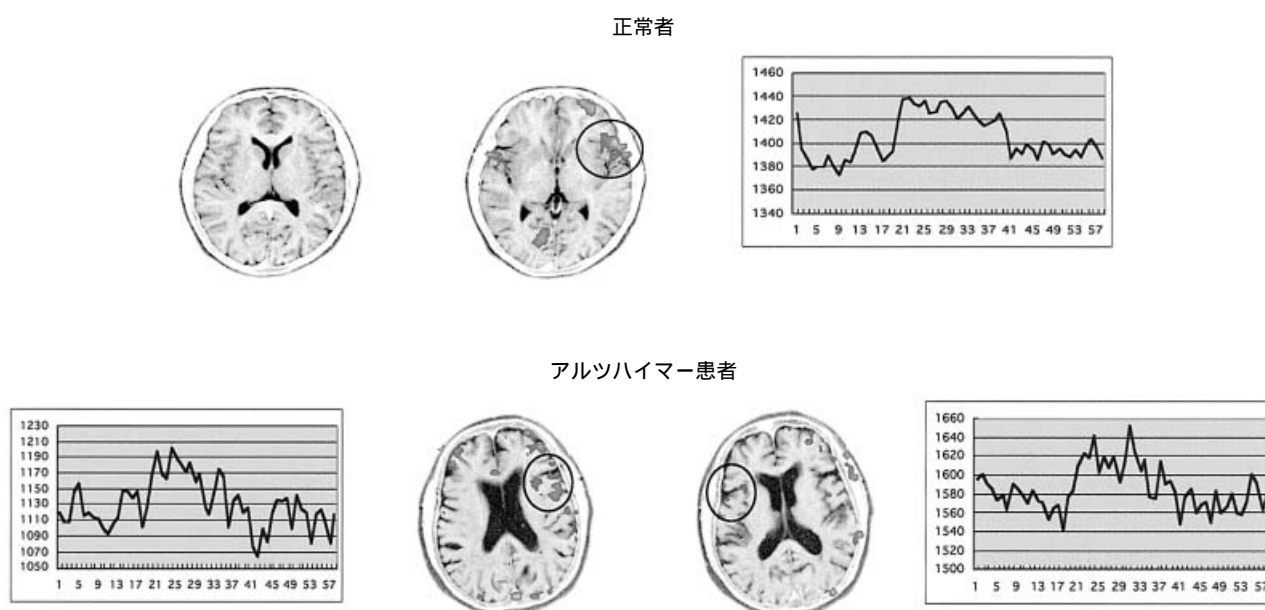


図1 しりとりによるfMRI

による perfusion MRI が fMRI に応用可能である。実際スピラベリングの一法である flow-sensitive alternating IR (FAIR) 法は当初より、脳機能の評価法として報告されており、task による脳賦活部位近辺での血流量の増加が示唆されている⁵⁾。

また代謝の変化から脳機能の状態を評価する方法としては MRS を用いたものがいくつか報告されている。proton MRS を用いて賦活部位での乳酸の増加がみられており⁶⁾、また別の報告では賦活部位でのグルコースの減少が示唆されている⁷⁾。今後 BOLD 法の機序の解明にも、このような手法が有用と考えられ、応用も広がる可能性がある。

2. MRS の臨床応用

現時点で臨床用として供給される MRI 装置で測定可能な方法はほとんど proton MRS のみであり、一部の装置でのみ³¹P-MRS が可能となっているようである。従って観察できる代謝物も限られたものであるが、これらをうまく利用すれば形態のみでは評価できない疾患や機能的な異常が評価可能である。

MRI 以上に局所磁場の均一性とパルス幅や周波数の精度に高いクオリティーが要求され、装置の性能により得られるスペクトルの質が変わるため常に装置の状態に気を配る必要がある。また後処理についても最近の装置

は自動化されているが、代謝物濃度を定量しようとする一部は独自に計算する必要がある。proton MRS で観察できる主な脳内代謝物としては下記のようなものがある(図2)。

- 1) N-acetyl aspartate (NAA): 成人では神経細胞に特異的に存在し、neuronal marker として扱われている。小児では oligodendrocyte にも存在することが報告されている。NAA は脳内のオスモライトあるいはアセチル基供与体としての機能が示唆されているが、まだはっきりとしていない。NAA はアスパルギン酸と acetyl-CoA からアスパルギン酸 N アセチルトランスフェラーゼによって合成される。
- 2) creatine and phosphocreatine (Cr): エネルギー代謝に関係する代謝物であるが、Cr の総量として検出され両者を区別することは困難である。神経細胞より astrocyte に多いとされ、グリアの増殖の時に総量が増加する傾向にある。虚血等の病変においても総量が増加することが少ないため、内部指標とされることもあるが、年齢による変化も最近報告されている。
- 3) choline containing substances (Cho): 細胞膜のリン脂質の材料となる物質であり、細胞膜の合成あるいは破壊の時に増加する物質を含んでいる。合成か破壊かの区別はこの信号のみでは困難である。悪性リンパ腫等の細胞膜の代謝が亢進している場合に上

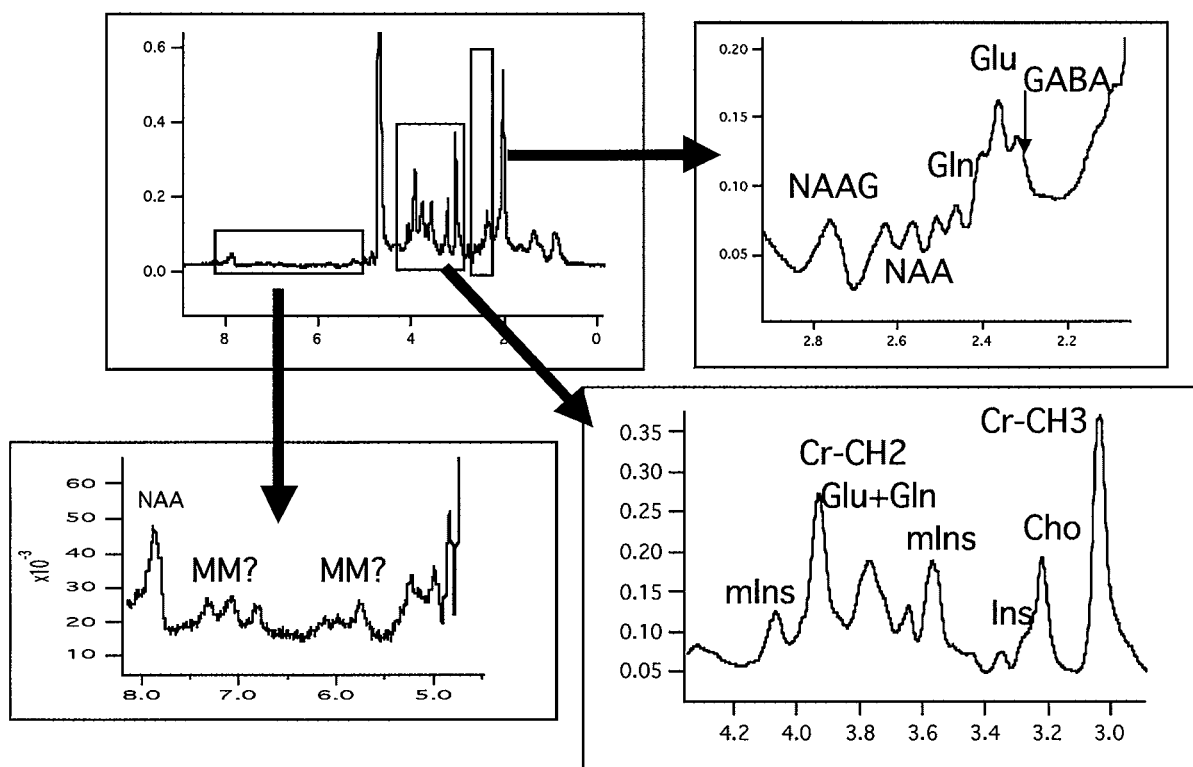


図2 プロトン MRS で観察されるピークと代謝物

昇するとされている。小児では相対的に多く、成長により相対的に低下していく。

4) myo-inositol (myo-Ins): 短い TE で の 測 定 に よ り 観 察 可 能 である。細胞内の浸透圧保持に利用されているとも考えられており、その他の生体での役割は明確ではない。グリア細胞内におおくグリア増生の指標とも考えられている。アルツハイマー病や異染性白質変性症等で上昇することが知られている。正常新生児でも高値である。

5) Glutamine and Glutamate (Gln and Glu): Glutamate は神経系の最も重要なトランスミッターで、中枢神経の興奮性シナプスはほとんどすべて Glutamate を伝達物質としている(図3)。この代謝物は多峰性の信号としてみられるために解析方法に工夫が必要である。このピークの近傍にγアミノ酪酸(GABA)の信号も存在することが知られており、測定を工夫することにより検出することができる。有用な疾患: 興奮性シナプスの異常(精神分裂病, 強迫神経症等), 肝性脳症では増加が報告されている。

6) lactate: 嫌気性代謝の際に生成される産物であり、

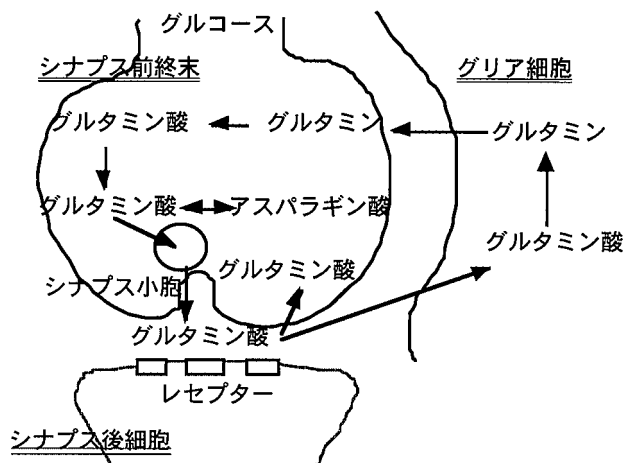


図3 グルタミン - グルタミン酸サイクル

嫌気性代謝の亢進により増加すると考えられる。但し生体内では産生と洗い出しの両者の相互関係で局在濃度が決定されると考えられる。J coupling の関係で TE = 136ms での SE 法では反転する二峰性のピークとして認められる。

7) macromolecules: nucleotide やペプチドのような大

きな代謝物と考えられるが、どの代謝物を特定することは困難である。腫瘍における増加と治療による形態に先行する変化が示唆されている。

これらの代謝物の濃度を定量化するためには緩和時間の影響の少ない条件 (long TR, short TE) で測定するか、緩和時間を測定して補正する必要がある。我々の経験では long TR, short TE での測定のほうが臨床応用しやすい印象を持っている。また、定量化のほかに、代謝物を画像化することも重要な課題である。そのためには脳実質の外側にある脂肪からの信号を抑制する必要がある、その精度も次第に向上してきている。今後 MRS の方向性としては疾患により定量法と画像化を適宜選択し、応用することになると考えられる。

文 献

- 1) Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson Med.*, 14 : 68 78 ,1990
- 2) Mckeown, M.J., Makeig, S., Brown, G.G., Jung, T.P., *et al.* : Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum. Brain Mapp.*, 6 : 160 188 ,1998
- 3) Bookheimer, S.Y., Strojwas, M.H., Cohen, M.S., Saunders, A.M., *et al.* : Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl. J. Med.*, 343 : 450 451 ,2000
- 4) Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, VM, Hyde, J.S. : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson Med.*, 34 : 537 541 ,1995
- 5) Kim, S.G. : Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique : application to functional mapping. *Magn. Reson Med.*, 34 : 293 301 ,1995
- 6) Prichard, j., Rothman, D., Novotny, E., Petroff, O., *et al.* : Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89 : 5829 5831 ,1991
- 7) Merboldt, K.D., Bruhn, H., Hanicke, W., Michaelis, T., *et al.* : Decrease of glucose in human visual cortex during photic stimulation. *Magn. Reson Med.*, 25 : 187 194 ,1992

Evaluation of function and metabolism of the brain using MRI

Masafumi Harada

Department of Radiologic Technology, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

SUMMARY

Several methods have been introduced in order to evaluate brain function using MRI. One is the blood oxygen level dependent (BOLD) method, which detects oxygen saturation level in a capillary region, and other is the method of flow volume measurement. Each method can detect activated regions in the brain depending on a kind of tasks and give us functional geometric information of activated brain. However, the activated pixels are not detected depending on electric activity of neurons, but the hemodynamic changes using MRI. Then there may be some cases with discrepancy between true activation of neurons and depicted activation areas by MRI. It will be important to consider difference of mechanism to depict activation when the result of functional MRI is interpreted.

To evaluate metabolism in the brain, MR spectroscopy (MRS) is useful for both scientific research and clinical diagnosis. But the sensitivity of MRS is relatively lower than radioisotope methods, and our attention should be paid to maintenance of instrument condition and accuracy of the MRS measurement.

MRI has huge possibility to detect function and metabolism in the brain noninvasively, but it will be important to understand background mechanism of used technique and avoid misinterpretation.

Key Words : MRI, function, metabolism, BOLD, MRS