

## 1 . 研究課題名 :

ヒト一次運動野における血流信号応答と BOLD 信号応答との関係

## 2 . 研究機関 :

秋田県立脳血管研究センター

## 3 . 研究者名と所属 :

柏倉健一 ( 科学技術振興事業団秋田研究室 )

## 4 , 研究協力者名と所属 :

柏倉明美 ( 科学技術振興事業団秋田研究室 )

BA Ardekani ( 秋田県立脳血管研究センター )

J Kershaw ( 科学技術振興事業団秋田研究室 )

菅野巖 ( 秋田県立脳血管研究センター )

## 5 . 研究期間 : 1997 年 1998 年

## 6 . 要約

ヒト一次運動野における血流信号応答と BOLD 信号応答とを比較した。BOLD 信号応答は脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量の影響を受けており、血流信号応答と BOLD 信号応答との関係を検討することは、他章の結果の解釈とも関係し、きわめて重要である。この結果、両者のタイムコースに違いは見られなかったが、賦活面積については血流信号の方が小さかった。ただし、両画像の信号雑音比を考えると面積に関してもほぼ同等と考えられた。従って、BOLD 信号応答は脳血流信号応答とよく相関していたと考える。

## 7 . 研究目的

従来、fMRI では主として BOLD 信号を用いて賦活試験を行ってきた。BOLD 信号は、血中の還元ヘモグロビン量に由来する信号で、脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量の相互関係によって信号強度が変化する。他方、近年 Kim ら [1] により、MRI で脳血流画像を撮像するシーケンス ( flow-sensitive alternating inversion recovery、FAIR ) が考案された。これにより、fMRI では発生源の異なる 2 種類の信号を用いて、賦活検査を行うことが可能になった。

本章では、手指運動刺激を用いて両信号を連続的に収集し、同一解析手法を用いることにより賦活領域、タイムコース、平均信号変化率の比較を行うことを目的とする。

## 8 . 材料と方法

### 1) 対象

23~38 歳までの右利き健常成人男子 6 名を対象とした。実験は秋田県立脳血管研究

センター倫理委員会の承認を受け、医師による十分な説明を行った後、同意書を得て実施した。

## 2) 収集条件

使用装置は、標準ヘッドコイルを装着したシーメンス Magnetom Vision 1.5T を用いた。撮影は各ボランティアにつき 1~3 断面ずつ行った ( $n=10$ )。FAIR シーケンスとは 2 種類の画像 (slice-selective (ss) 画像及び non-slice-selective (ns) 画像) を撮影し、これを減算することにより脳血流画像 (flow-weighted (fw) 画像) を求める方法である。撮影条件は、FAIR 信号収集がシングル・スライス、TR=3 s、TE=9 ms、TI=1200 ms、フリップ角 (FA) = $90^\circ$ 、インバージョン・スラブ厚 20 mm、イメージング・スライス厚 10 mm、128 x 128 マトリクス (ハーフ・フーリエ使用)。また、BOLD 信号収集はシングル・ショット EPI、シングル・スライス、TR=3 s、TE=66 ms、FA= $90^\circ$ 、スライス厚 10 mm、128 x 128 マトリクスである。またスキャン時の騒音を低減させるためにヘッドホーンを使用し、頭部の動きを押さえるために固定パッドとテープを用いた。

## 3) 実験パラダイム

12 フレームの安静収集の後、約 3 Hz の右手手指自律対向運動を開始し、10 回刺激 10 回コントロールのブロック・パラダイムで計 92 フレームの撮影を行った。撮影終了後に最初の 2 フレームを除外し、計 90 フレームを解析対象とした。FAIR 収集終了後、引き続き BOLD 収集を行い、スライス位置を変えこれを繰り返した。撮影スライス AC-PC ラインと平行に一次運動野上に設定した。また、賦活試験直後に血管強調 FLASH 画像 (TR=30 ms、TE=11 ms、FA= $90^\circ$ ) を同一スライス断面で撮影し、太い静脈の同定に用いた。さらに、T2 強調画像の撮影も行った。収集データは院内ネットワークを利用してワークステーション (INDY R5000、日本シリコングラフィクス、横浜) に転送し、解析を行った。

## 4) データ解析

解析ソフトウェアはミネソタ大学の STIMULATE [2]を用いた。“box-car”を参照関数とし、hemodynamics 遅延を考慮した cross correlation (cross correlation 係数 = 0.4、 $p < 0.0003$  にほぼ相当) [3]を用いて解析を行った。FAIR の ss 画像、fw 画像及び BOLD 画像の一次運動野に対し、太い静脈を含まないように関心領域を設定し、関心領域中の賦活ピクセル数、賦活ピクセルの平均タイムコース及び平均信号変化率を求めた。各タイムコースにおける 1 フレーム目の信号強度を 1 とした相対値表示を行い、被検者間の平均タイムコースを求めた。また、各ブロックの両端 2 フレームを除いた 8 フレームを用いて平均信号変化率を計算した。さらに、BOLD 信号変化率 / FAIR(fw)信号変化率を計算した。なお、賦活ピクセル数の検定は paired t-test、タイムコースの検定は two-way repeated-measures ANOVA を用いて行った。

## 9 . 結果

表 1 に各被検者ごとの賦活ピクセル数と信号変化率を示した。賦活ピクセル数は FAIR 信号に比べ BOLD 信号で有意に多く ( $p < 0.005$ ) 約 1.7 倍であった。平均信号変化率は BOLD 信号が約 5 %であったのに対し、FAIR 信号は約 54 %と大きかった。また BOLD 信号変化率 / FAIR(fw)信号変化率は約 9 %であった。

図 1 に FAIR、BOLD 信号の平均タイムコースを示す。検定の結果、両者間に違いは見られなかった ( $p = 0.71$ )。

図 2 に典型例を示す。同一ボランティアの 2 断面及びタイムコースを示した。なお、断面位置は 5 mm 異なっている。しきい値 (cross correlation 係数 = 0.4) を越えたピクセルの信号変化率を 10 段階のカラーテーブルで色別表示した。FAIR 画像 (A) では 10 %を最低 (赤)、100 %を最高 (黄色) とし 10 %毎、BOLD 画像 (B) では 1 %を最低、10 %を最高とし 1 %毎に分割した。一次運動野に関心領域を設定し、得られたタイムコースを (C) に示した。なお、両グラフとも値軸は任意値である。FAIR、BOLD 画像とも一次運動野及び補足運動野が賦活されているが、その面積は BOLD 画像の方が広いことがわかる。また、FAIR 画像では賦活されていない中心溝外側部付近が BOLD 画像で賦活されていることがわかる。一方、タイムコースに関しては、各ブロック中の FAIR 信号変動が大きく、信号雑音比 (signal-to-noise ratio、SNR) の低さを示唆している。

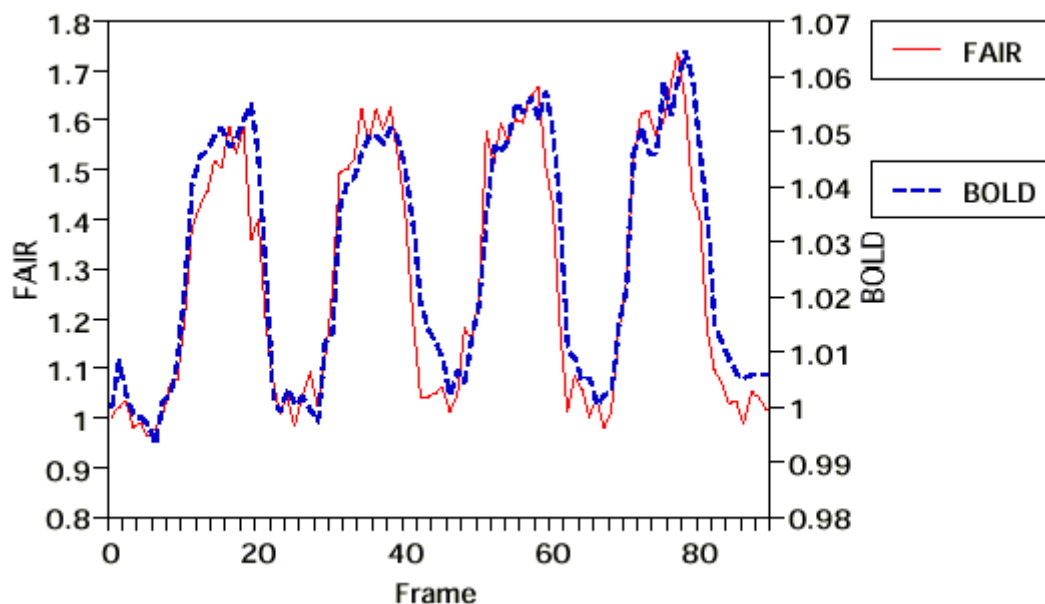


図 1 : FAIR、BOLD 信号の平均タイムコース (n=6)

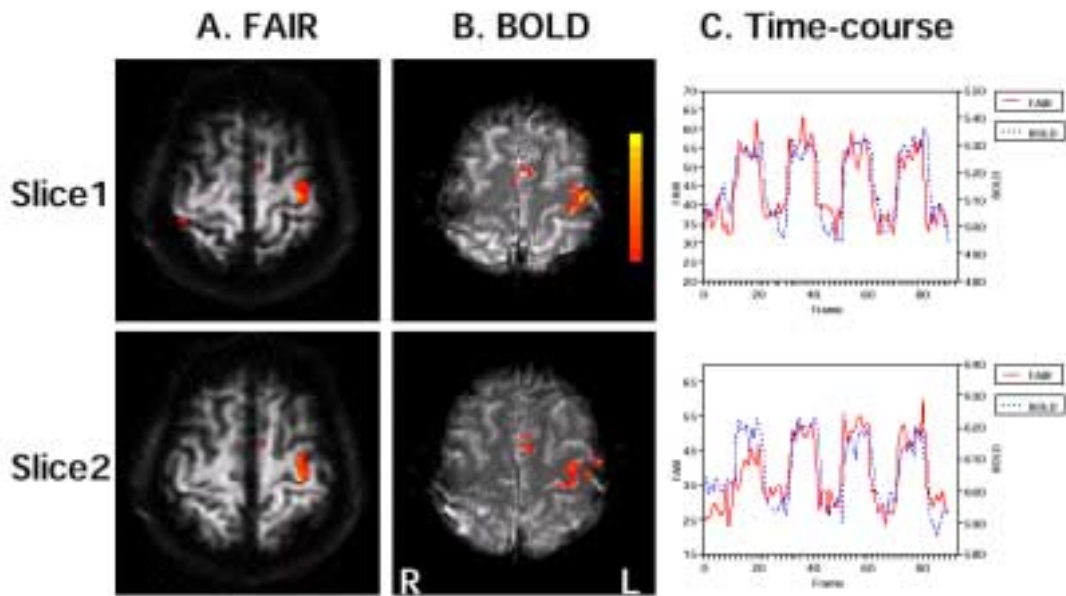


図 2：賦活画像及びタイムコース例

表 1：被検者ごとの賦活ピクセル数と信号変化率

Subject	Number of Activated Pixels			Percent Signal Changes			
	FAIR(ss**)	FAIR(fw***)	BOLD	FAIR(ss)	FAIR(fw)	BOLD	%BOLD/FAIR(fw)
1	26	13	21	2.5	53.4	6.4	12.1
2	39	19	12	2.6	39.0	5.1	13.2
3a	20	28	36	3.2	62.9	3.5	5.6
3b	31	27	36	2.7	49.0	5.2	10.6
4a*	50	23	41	3.1	61.1	3.8	6.2
4b*	16	19	32	4.4	66.3	3.8	5.7
4c*	60	22	40	4.7	52.0	4.2	8.1
5a	7	7	21	2.7	57.2	3.9	6.8
5b	33	6	26	3.2	45.0	5.0	11.0
6	20	15	36	3.0	48.9	4.9	10.0
Mean±SD	30.2±16.1	17.9±7.6	30.1±9.6	3.2±0.8	53.5±8.5	4.6±0.9	8.9±2.8

\*a,b,c, slice-position

\*\*ss, slice-selective

\*\*\* fw, flow-weighted

## 10. 考察

### 脳神経活動と脳血流量及び脳酸素代謝量との関係

安静時及び賦活時の脳神経活動と局所脳血流量がカップリングしていることに関しては、ほぼ異論はないものと考えられる[4]。一方、BOLD 信号に関しては、賦活時に局所脳血流量と局所脳酸素代謝量との乖離が生じ、これが血中酸素レベルを変化させ信号を発生すると考えられている[5]。しかし、脳神経活動との関係に関しては未だ意見の一致を見ていない。最大の理由は、神経興奮の程度と局所脳酸素代謝量との関係が明確にされていないことにある。例えば、Fox ら[6、7]によれば刺激頻度が増

大しても局所脳酸素代謝量はあまり変化しなかったとするが、Roland ら[8]によれば局所脳血流量、局所脳酸素代謝量、局所ブドウ糖代謝量とはカップリングしたとする。後者に関連して、Buxton らにより局所脳酸素代謝量のわずかな増加を担保するために必然的に局所脳血流量の過大な増加が発生するという説も提唱されている[9](第2章参照)。このように BOLD 信号は賦活試験に広く用いられているにもかかわらず、神経興奮と局所脳酸素代謝量との空間及び時間的關係が明確でなく、賦活細胞群と賦活領域とが対応しない可能性が残されている。加えて、1.5T 程度の静磁場強度の臨床マシンでは静脈の描出が問題になる。静脈が賦活された場合、この領域は賦活細胞群と異なる場所に出現する可能性が高い。従って、この領域を除外する必要が生じる。

### FAIR 信号の特性

MRI を用いて脳血流を測定する方法はいくつか提唱されているが、代表的なものの一つとして FAIR 法がある。この方法は当初 Kwong [10]らによって T1 perfusion model として導入され、Kim [1]によって flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) と命名された。FAIR 法は外因性造影剤を用いた方法と比べ侵襲性が低く、また Edelman [11]らが提案した EPISTAR (Echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency) と比較しても、同一断面で減算が可能という特徴から、MTC (Magnetization transfer contrast) 及び T1 緩和率に影響されないという利点がある。

FAIR 信号の特性に関しては、Kim [12、13]らが詳細な検討を行っている。彼らは運動野及び視覚野で相対及び絶対信号変化率を求め、それぞれ  $53 \pm 17\%$ 、 $27 \pm 17$  SD ml / 100g / min (一次運動野)、 $43 \pm 16\%$ 、 $31 \pm 11$  SD ml / 100g / min (一次視覚野) の値を報告した。さらに、Tsekos [14]らは動物実験で動脈血中二酸化炭素分圧 (pCO<sub>2</sub>) を変化させ、脳血流量値との関係式 ( $6.07$  ml / 100g / min / mmHg) を得た。これらの結果は過去の核医学トレーサ研究[15~19]と比較し妥当と考えられる。従って、FAIR 値が脳血流量を反映していることは、ほぼ確かなものと考えられる。

FAIR 画像の血管・組織コントラストは TI によって変化する。TI が短いほど血管コントラストが強く、延長するに従い組織コントラストが強調されてくる。また、この関係は静磁場強度に依存する。我々は以前 1.5TMRI 装置で TI 値と FAIR 信号強度との関係を求め、信号強度を最大とする TI 値 (1200 ms) を選択した[20]。この値は、結果的に Kim らが 4T マシンで用いている 1400 ms 及び 9.4T マシンの 2000 ms にほぼ相当するものとなった。

### 信号発生源の違い

FAIR 及び BOLD 信号の信号発生源は異なると考えられる。FAIR 信号は信号強度 (T1 回復) との関係から TI の長さに制限がある。従って核医学で用いられている拡散性トレーサによる脳血流量測定とは異なり、主として細動脈あるいは毛細管レベルの inflow を観察しているとされる[12]。一方、BOLD 信号の発生源 (血管径) は静

磁場強度に依存すると考えられている[5]。Ogawaらによれば、BOLD効果は細静脈及び静脈では $B_0$ に比例し、毛細血管では $B_0$ の2乗に比例するとされる。従って、1.5Tでは主として静脈、3~4Tでは静脈-細静脈レベルを観察していると推測される。すなわち、FAIR画像は毛細血管より上流を観察し、BOLD画像は下流を観察していることになる。

BOLD画像で問題になるのが、太い静脈の描出である。BOLD画像と同時に撮影した血管強調FLASH画像と比較したところ、BOLD画像では10例中7例で中心溝外側部付近に静脈とみられる部位の描出がみられた。当該部位の信号変化率は約15%前後と大きく、これが静脈であることを裏付けている。しかし、この静脈周囲にも信号変化率が5%程度を示し、かつFAIR画像では賦活されない領域が存在する場合がある。この領域が何を意味するかは不明であるが、FAIR画像でcross correlation係数を0.3に下げた場合でも、同領域は賦活されないことから、静脈の一部である可能性が高いと考えられる。一次運動野に関心領域を設定するにあたり、FLASH像で確認できる太い静脈は除外しているが、その周辺部の賦活領域は含めている。この部位が静脈関連賦活領域であるとするならば、当該領域を含めたことによりBOLD画像の賦活ピクセル数はFAIR画像と比べて多くなると考えられる。

### SNRの違い

SNRの違いは賦活ピクセル数に影響を及ぼすと考えられる。板垣ら[21]によれば、SNRの低下の結果、信号変化の割合に比べ信号強度の偏差の平方和が著しく増加したとされる。従って、t検定やcross correlationのようなSNRを反映する統計学的手法を解析に用いる場合、SNRの低下により賦活面積が減少すると考えられる。Kimら[12]も同様な指摘を行っているが、彼らは4TマシンでBOLD解析に用いるcross correlation係数を0.4にしたところFAIR画像における賦活領域(0.3)にほぼ対応した領域が得られたとする。われわれの測定ではFAIR画像のSNRはBOLD画像の約1/3~1/8であった。従って、両画像のSNRの違いがFAIR画像での賦活ピクセル数の減少をまねいたと考えられる。

### タイムコースに関して

FAIR、BOLD信号間では信号強度が大きく異なるため、タイムコースの比較を行うには信号絶対値を同等にする必要がある。それぞれの平均信号値をもとにy軸フィッティングを行い、two-way repeated-measures ANOVAを用いて検定(n=10)したところ、両タイムコース間に違いはみられなかった。本実験ではTRが3秒と長く、かつブロック・パラダイムを用いているため、信号発生源の違いに起因するわずかな時間差は、仮に存在していたとしても検出できなかったものと考えられる。

ただし、FAIR及びBOLD信号のタイムコースに違いが観察されなかったということは両信号間で時間応答特性の相対的比較が可能であることを意味する。

## 信号変化率の違い

今回我々の得た平均信号変化率は約 54 %であった。これは Kim らのデータ (48 ± 14, 53 ± 17 %) [1, 12]、及び Ye らのデータ (42 ± 15 %) [22]と同等と考えられ、妥当性が示された。従来、PET で報告されている一次運動野刺激時の信号変化率は 15-35 %程度[15, 16]であるが、本実験の結果がこれと比べて大きい理由は部分容積効果の影響と推測される。本実験では約 1.8 x 1.8 x 10 mm のボクセルサイズを用いており、PET 報告で実質的に用いられている分解能の 1/3 以下を確保している。

BOLD 信号の平均信号変化率が約 5 %であったのに対し、FAIR 信号では約 10 倍の変化率が得られた。これは、FAIR 画像が subtraction を用いた計算画像であるためと考えられる。FAIR の ss 画像に対し、fw 画像と同位置に関心領域を設定した場合、平均信号変化率は BOLD 信号と同程度の約 3 %にとどまり (表 1) これを確認できた。

以上をまとめると次のようになる。

- 1、平均信号変化率は BOLD 信号が約 5%であったのに対し、FAIR 信号は約 54%となった。この値は過去の fMRI 及び PET 報告とよく一致し、FAIR 信号が局所脳血流量を反映していることが示唆された。
- 2、ブロック・パラダイムにおいて FAIR 及び BOLD 信号のタイムコースに違いは観察されなかった。従って、両信号間で時間応答特性の相対的比較が可能と考えられた。
- 3、一次運動野賦活試験時の賦活ピクセル数を FAIR 及び BOLD 画像間で比較したところ、BOLD 画像の方が有意に多かった。この違いは、静脈の描出及び SNR の違いに起因するものと考えられた。
- 4、SNR の違いを考慮した解析を行ったところ、賦活画像領域はほぼ等しくなった。また、両画像の賦活領域を比較することにより、1.5T の BOLD 賦活領域に混入する静脈成分を分離できる可能性が示された。

## 12 . 参考文献

- [1] Kim SG (1995) 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
- [2] Strupp JP (1996) Stimulate: A GUI based fMRI analysis software package. *Neuroimage* **3**, abstract p607
- [3] Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC and Hyde JS (1993) Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn. Reson. Med.* **30**, 161-173
- [4] Jueptner M and Weiller C (1995) Does measurement of regional cerebral blood

- flow reflect synaptic activity? -Implications for PET and fMRI. *Neuroimage* **2**, 148-156
- [5] Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM and Ugurbil K (1993) Function brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging: A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* **64**, 803-812
- [6] Fox PT and Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **83**, 1140-1144
- [7] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA and Dence C (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* **241**, 462-464
- [8] Roland PE, Eriksson L, Stone-Elander S and Widen L (1987) Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? *J. Neurosci.* **7**, 2373-2389
- [9] Buxton RB and Frank LR (1997) A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neuronal stimulation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **17**, 64-72
- [10] Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA and Rosen BR (1995) MR perfusion studies with  $T_1$ -weighted echo planar imaging. *Magn. Reson. Med.* **34**, 878-887
- [11] Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM and Warach S (1994) Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targetting with alternating radio frequency. *Radiology* **192**, 513-520
- [12] Kim SG and Tsekos NV (1997) Perfusion imageing by a flow-sensitive alternating inversion recovery (Fair) technique: Application to functional brain imaging. *Magn. Reson. Med.* **37**, 425-435
- [13] Kim SG and Ugurbil K (1997) Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: Estimation of relative oxygen consumption change. *Magn. Reson. Med.* **38**, 59-65
- [14] Tsekos NV, Zhang F, Merkle H, Nagayama M, Iadecola C and Kim SG (1998) Quantitative measurements of cerebral blood flow in rats using the FAIR technique: Correlation with previous iodoantipyrine autoradiographic studies. *Magn. Reson. Med.* **39**, 564-573
- [15] Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC and Phelps ME (1991) Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J. Neurophysiol.* **66**, 735-743



- [16] Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ and Frackowiak RS (1991) Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J. Neurophysiol.* **65**, 1392-1401
- [17] Iadecola C and Xu X (1994) Nitro-L-arginine attenuates hypercapnic cerebrovasodilation without affecting cerebral metabolism. *Am. J. Physiol.* **266**, R518-R525.
- [18] Morii S, Ngai AC, Ko KR and Winn HR (1986) A venous outflow method for continuously monitoring cerebral blood flow in the rat. *Am. J. Physiol.* **250**, H304-H312
- [19] Shockley RP and LaManna JC (1988) Determination of rat cerebral cortical blood volume changes by capillary mean transit time analysis during hypoxia, hypercapnia and hyperventilation. *Brain Res.* **454**, 170-178
- [20] 柏倉明美、柏倉健一、豊嶋英仁、藤田英明、Ardekani BA、Kershaw J、松浦哲也、関千江、菅野巖、岡本淳、滝沢修 (1997) FAIR 法を用いた脳血流測定. *日磁医誌* **17**、supplement 190
- [21] 板垣博幸、小野寺由香里、岡島健一、山本悦治、小泉英明 (1997) 位相空間分割 Echo Planar 法 (EPI) を用いる脳機能計測. *日本臨床* **55**、1666-1669
- [22] Ye FQ, Smith AM, Yang Y, Duyn J, Mattay VS, Ruttimann UE, Frank JA, Weinberger DR and McLaughlin AC (1997) Quantitation of regional cerebral blood flow increases during motor activation: A steady-state arterial spin tagging study. *Neuroimage* **6**, 104-112

### 13 . 研究業績

13-1.原著論文：なし

13-2.総説など：なし

13-3.国際学会発表：なし

13-4.国内学会発表：

[1] 柏倉健一、柏倉明美、田村元、藤田英明、B.A. Ardekani、松浦哲也、関千江、豊嶋英仁、菅野巖、S-G. Kim、岡本淳：「FAIR 及び BOLD 法による賦活領域の比較」、日本磁気共鳴医学会第 26 回大会 98 年 9 月 24-26 日、京都

[2] 柏倉健一、柏倉明美、豊嶋英仁：「連続した視覚刺激下での BOLD 信号の変化」、日本放射線技術学会総会、1998 年 4 月 8-11 日、神戸

[3] 柏倉健一、柏倉明美、豊嶋英仁：「FAIR 法を用いた activation study」、日本放射線技術学会総会、1998 年 4 月 8-11 日、神戸

[4] 柏倉明美、柏倉健一、豊嶋英仁、藤田英明、B. A. Ardekani、J. Kershaw、松浦哲也、関千江、菅野巖、岡本淳、滝沢修：「FAIR 法を用いた脳血流測定」、第 25

回磁気共鳴医学会大会、1997年9月3-5日、大宮

14 . The relationship between CBF and BOLD signal response in human M1

15 . Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels

16 . Kenichi Kashikura (JST Akita)

17 . Akemi Kashikura (JST Akita)

BA Ardekani (Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels)

J Kershaw (JST Akita)

Iwao Kanno (Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels)

18 . 1996-2000

19 . Abstract

To compare the activation area obtained by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) contrast and blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast, we performed motor activation task in six right-handed male volunteers. Auditory-cued, self-paced repetitive finger opposite movement of the right thumb against digits 2-5 was performed at rates of approximately 3 Hz. Both FAIR and BOLD data were acquired alternatively and analyzed using the same statistical methods. Number of activated pixels, averaged percent signal changes, and time-courses were calculated and compared.

Results and discussions were: 1) the number of activated pixels in the BOLD contrast were larger than those in the FAIR contrast ( $p < 0.005$ ), which may be caused by the differences of vessel depiction and signal-to-noise ratio (SNR); 2) averaged percent signal change in the BOLD contrast was  $4.6 \pm 0.9\%$  (mean  $\pm$  SD) compared with that of the FAIR contrast ( $53.5 \pm 9\%$ ); latter showed good agreement with previous fMRI and PET results, after considering the partial volume effect; 3) statistical difference was not observed between FAIR and BOLD time-courses, which suggested that the direct comparison in signal intensity and percent signal change between FAIR and BOLD contrast was feasible; 4) the ratio, calculated by percent signal change of BOLD contrast divided by that of FAIR contrast, showed approximately 9%, which may indicate the relative changes of cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO<sub>2</sub>).