

Fig. 9 A : Filled with I-123 solution. Images can be degraded when homogeneity correction is insufficient as shown on the left. This can be fixed after applying quality control. One way to confirm the quality control is to view these phantom images.

B : Energy spectra obtained from two typical detector systems. NaI detector normally display two peaks, for which energy windows to cover both peaks are recommended. In case of a plastic scintillator, peaks are not visible, and thus careful attention is needed.

(VT) が定義でき、これと結合能との関係は次式で表せる。

$$V_T = f_p \left(\frac{1}{f_{ND}} + \frac{B_{avail}}{K_d} \right) \quad (1)$$

よって IMZ の実行的な結合能 BP (すなわち B_{avail} / K_d) はおよそ

$$BP \cong V_T - 1 \quad (2)$$

で求めることができる。つまり十分に V_T が大きいときには BP はほぼ V_T に一致する。

また、Fig. 8A 下図のようなコンパートメントモデルに対しては、early スキャン、delayed スキャンそれぞれの時刻において次式が成り立つ。

$$\begin{aligned} C_i(t_e) &= K_1 C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e} \\ C_i(t_d) &= K_1 C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d} \end{aligned} \quad (3)$$

両辺を除すと

$$\frac{C_i(t_e)}{C_i(t_d)} = \frac{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}}{C_p(t_d) \otimes e^{-k_2 t_d}} \quad (4)$$

を得る。この式により、early 画像と delayed 画像のそれぞれの画素値の比が、 K_1 には無関係となり、 k_2 のみの関数として記述できることがわかる。すなわち、あらかじめ (4) 式により 2 つの画像の画素値の比を k_2 を変化させて表として計算しておけば、実際の画像の画素値の比から一意に k_2 の画像を計算することができる⁶⁾。いったん k_2 値が得られれば、画素ごとに

$$K_1 = \frac{C_i(t_e)}{C_p(t_e) \otimes e^{-k_2 t_e}} \quad (5)$$

により K_1 値を、すなわち K_1 画像を計算することができる。これらの画像から V_T 画像を k_2 、 K_1 として、および BP 画像を (2) 式に基づいて計算することができる。

健康者における IMZ の early 画像と delayed 画像、および本計算法で得た K_1 画像と BP 画像の例を Fig. 8B に

示す。健常者の画像であるので delayed 画像と BP 画像は類似しているが、今後虚血性疾患における検討、特に血流量が低下している領域での診断が期待される。

従来は安静時の脳血流イメージだけであった SPECT において、1 回の検査のみで血管反応性の定量評価ができるようになり、さらに神経受容体イメージに基づく残存神経細胞の空間的広がり と 結合能に関して定量的な情報が得られるようになった。すでにてんかんなどへの臨床診断に利用されているが、さらに虚血性疾患への貢献について高い期待が寄せられる。

QC の標準化について

当該研究グループでは、すでに本定量的 SPECT 画像再構成および機能画像解析プログラムを複数の施設に提供し、施設間の一致、施設内の再現性、さらに PET との一致について検討してきた。機器メーカーを超えた機能画像の一致を確認する一方で、機器の日常管理の重要性が再認識されてきている。具体的な注意事項として以下が挙げられる。

- 1) コリメータおよび検出器感度の均一性補正にかかる QC
- 2) 撮像パラメータの確認
- 3) 検査実施プロトコルの詳細管理
- 4) 採血カウントを計測する井戸型検出器の日常管理
- 5) その他

特に均一性補正は日常の SPECT 撮像を行う際に最も基本的な確認事項であり、これが保証されないと正確な画像を撮像することができない。機器メーカーの提示する種々の補正パラメータによって不均一な誤差は確認しにくい場合もあるが、例えば定期的に一様円筒ファントムにおける一様性の目視によって確認することができ (Fig. 9A)。また、血液放射能濃度の計測においては、Fig. 9B に示すようにエネルギーウィンドウ設定を毎回確認することが望ましい。NaI シンチレータの場合とプラスチックシンチレータの場合で状況は異なるが、前者の場合には 2 つのピークの両方を含むのが理想である。プラスチックシンチレータの場合には、カウントの閾値の設定によって絶対感度が大きく変化することを認識しておくべきである。

今後の課題

本稿で述べた血行動態力学的な脳虚血の定量的診断法は、今後多くの新規治療プロトコルの客観的評価などに

貢献することが期待されている。適切な QC の下であれば、当該研究グループの開発したプログラムパッケージを利用することによって、正確な放射性薬剤の分布画像を撮像することができ、さらに数理モデル解析プログラムを適用することで種々の生理・生化学的機能画像の定量評価が行える。当該プログラムは臨床研究を目的に開発されたものであり、当該研究機関との共同研究によって無償利用が可能である。利用にあたっては、まず QC を確認するための必要最小限のファントム実験が推奨され、万一結果に不備がある場合には機器メーカーのサービスを受けるなどの調整作業が不可欠である。さらに、安定した結果を得るためには、当該研究グループの提示する検査プロトコルに厳密に従うことも推奨される。

現在のところ IMP を使った安静時および血管拡張時の局所脳血流量画像の定量診断の際には 1 点の動脈血採血を必要としている。これは予め求めてある標準入力関数を較正するためである。しかし、分布体積を固定する本法においては、採血を行わなくても絶対値の定量を行えることが確認できている。より詳細な精度評価を行うことで、無採血定量診断プロトコルの構築が今後の課題である。IMZ についても同様に、採血を行わずに標準入力関数のスケールを任意としても、相対的な VT 画像、すなわち相対的な BP 画像が定量評価できることが示されている。相対的な欠損の診断評価のためには無採血診断は可能である。スキャンのタイミングを含めた誤差評価が必要である。

このような 1 回の検査で血管拡張能を定量的に評価できる SPECT 診断法は、糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの、循環器疾患のリスク因子に基づく潜在的な病態進行の検出に利用できる可能性が考えられる。過去の PET を使った研究によると、リスク因子の数は冠血流予備能と相関し、また糖尿病患者における造影上正常な冠動脈における血流予備能の低下とアセチルコリン反応性の低下、高血圧非合併糖尿病患者における血流予備能の低下、無自覚無症状の糖尿病患者における血流予備能の低下、血糖コントロールの過去数年間の平均値と血流予備能が逆相関することなどが報告されている。多くの臨床機関に設置されている既存の SPECT 装置を用いて、脳・心の血管反応性や血流予備能の定量評価が実施可能になると、PET ではできない大規模な臨床試験が実施可能になり、病態の調査研究や新規治療薬の効率的な開発推進に貢献する可能性が期待される。糖尿病や高脂血症、高血圧、喫煙などの血管病変のリスクを抱える疾患予備軍において、潜在的に進行している動脈硬化の早期発見に貢献し、また治療薬有効性の客観的評価が可能

になる。

いずれにせよ、新規治療法の開発プロセスにおいて画像情報を利用すること、これに基づくEBM医療の企画と実施は、近年米国FDAもガイドラインを作成したところであり、今後の検査実施体制の整備と検証が望まれる。SPECTはすでに多くの施設に設置された機能画像診断装置であり、PETと同様、あるいはそれ以上の可能性を秘める。さらなる方法論の整備が望まれる。

まとめ

SPECTの画像診断は、当該QSPECTプログラムパッケージを用いることでPETに匹敵する定量精度を確保することが可能になった。初回循環移行係数の高いIMP検査に数値モデル解析を適用することで、安静時だけでなく血管拡張後の局所脳血流量、および血管反応性を定量評価することができる。1回の検査で2つの血流量画像を計測することも可能であり、血行力学的脳虚血の病態診断への利用が可能になった。またIMZに対して当該プログラムを適用することで、残存する神経細胞の空間的広がりや定量評価が可能になった。従来懸念された低血流量領域における残存分布の過小評価の問題は数値モデル解析を適用することで解消できると考えられた。

文献

- 1) Fujita M, Ichinose M, van Dyck CH, Zoghbi SS, Tamagnan G, Mukhin AG, Bozkurt A, Seneca N, Tiple D, DeNucci CC, Iida H, Vaupel DB, Horti AG, Koren AO, Kimes AS, London ED, Seibyl JP, Baldwin RM, Innis RB: Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in human brain using [¹²³I] 5-I-A-85380 SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1620-1629, 2003.
- 2) Fujita M, Varrone A, Kim KM, Watabe H, Zoghbi SS, Seneca N, Tiple D, Seibyl JP, Innis RB, Iida H: Effect of scatter correction on the compartmental measurement of striatal and extrastriatal dopamine D₂ receptors using [¹²³I] epidepride SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 644-654, 2004.
- 3) Fujita M, Ichise M, Zoghbi SS, Liow JS, Ghose S, Vines D, Sangare J, Lu JQ, Cropley VL, Iida H, Kim KM, Cohen RM, Bara-Jimenez W, Ravina B, Innis RB: Widespread decrease of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 59: 174-177, 2006.
- 4) Hapdey S, Soret M, Ferrer L, Koulibaly P, Henriques J, Gardin I, Darcourt J, Buvat I: Quantification in SPECT: Myth or reality? A multi-centric study. *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2004 IEEE* 5: 3170-3173, 2004.
- 5) Iida H, Kanno I, Miura S: Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. *Chiba Found Symp* 163: 23-42, 1991.
- 6) Iida H, Ito H, Bloomfield PM, Munaka M, Higano S, Murakami M, Inugami A, Eberl S, Aizawa Y, Kanno I, Uemura K: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Euro J Nucl Med* 21: 1072-1084, 1994.
- 7) Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Ito H, Koga S, Komatani A, Kuwabara Y, Momose T, Nishizawa S, Odano I, Ohkubo M, Sasaki Y, Suzuki H, Tanada S, Toyama H, Yonekura Y, Yoshida T, Uemura K: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [¹²³I] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 781-793, 1996.
- 8) Iida H, Narita Y, Kado H, Kashikura A, Sugawara S, Shoji Y, Kinoshita T, Ogawa T, Eberl S: Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 39: 181-189, 1998.
- 9) Iida H, Eberl S: Quantitative assessment of regional myocardial blood flow with thallium-201 and SPECT. *J Nucl Cardiol* 5: 313-331, 1998.
- 10) Iida H, Shoji Y, Sugawara S, Kinoshita T, Tamura Y, Narita Y, Eberl S: Design and experimental validation of a quantitative myocardial ²⁰¹Tl SPECT System. *IEEE Trans Nucl Sci* 46: 720-726, 1999.
- 11) Iida H, Hayashi T, Eberl S, Saji H: Quantification in SPECT cardiac imaging. *J Nucl Med* 44: 40-42, 2003.
- 12) Kado H, Iida H, Miura Y, Narita Y, Ogawa T, Okudera T, Uemura K: Head-to-head comparison of Tc-99m ECD SPECT and O-15 PET in patients with chronic ischemic lesion. in Ishii Y, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Sadato N (eds): *Recent Advances in Biomedical Imaging*. Amsterdam, Elsevier, 1997, pp.195-200.
- 13) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose [¹²³I] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *NeuroImage* 22: 1126-1135, 2006.
- 14) Larsson A, Johansson L, Sundström T, Ahlström KR: A method for attenuation and scatter correction of brain SPECT based on computed tomography images. *Nucl Med Commun* 24: 411-420, 2003.
- 15) Larsson A, Johansson L: Scatter-to-primary based scatter fractions for transmission-dependent convolution subtraction of SPECT images. *Phys Med Biol* 48: N323-N328, 2003.
- 16) Larsson A, Johansson L: Transmission-dependent convolution subtraction of ^{99m}Tc-HMPAO rCBF SPECT - A Monte Carlo study. *IEEE Trans Nucl Sci* 52: 231-237, 2005.
- 17) Ljungberg M, Larsson A, Johansson L: A new collimator simulation in SIMIND based on the Delta-Scattering technique. *IEEE Trans Nucl Sci* 52: 1370-1375, 2005.
- 18) Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL: A transmission-dependent method for scatter correction in SPECT. *J Nucl Med* 35: 360-367, 1994.
- 19) Narita Y, Eberl S, Iida H, Hutton BF, Braun M, Nakamura T, Bautovich G: Monte Carlo and experimental evaluation of accuracy and noise properties of two scatter correction methods for SPECT. *Phys Med Biol* 41: 2481-2496, 1996.

要 旨

SPECT を使った脳機能画像の定量化と標準化

飯田 秀博 渡部 浩司 赤松 哲哉 中澤 真弓
松原 佳亮 竹内 朝子 岩田 倫明 林 拓也
横田 千晶 福島 和人 福本 真司

SPECT の汎用性は高く、日常の臨床だけでなく多施設臨床評価試験での利用が期待される。しかし、現実には SPECT の定量化は保障されておらず、施設を超えた再現性も確保できていない。当該研究グループでは、正確な吸収補正と散乱線補正を組み込んだ SPECT 画像再構成プログラム (QSPECT) の開発を行い、PET に匹敵する定量化精度を確保した。施設誤差を最小にする試みに基づき、初回循環移行係数の高い IMP 検査に数理モデル解析を適用することで、1 回の検査で安静時と血管拡張後の局所脳血流量、血管反応性を定量化する方法が可能になった。先行研究によって、施設を超えた再現性、施設内での再現性、PET との一致が確認でき、今後血行力学的脳虚血の病態診断への利用が期待される。

脳外誌 16 : 742-752, 2007

第 28 回 日本脳神経外科コンgres 開催のお知らせ

会 期 : 2008 年 5 月 9 日 (金), 10 日 (土), 11 日 (日)

会 場 : パシフィコ横浜 (横浜)

会 長 : 宮本 享 (国立循環器病センター脳神経外科)

連絡先 : 〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病センター脳神経外科

☎ 06-6833-5012 FAX 06-6836-2876

主 題 : 脳神経外科の夢と志

ヒトの大脳皮質基底核連絡線維

林 拓也

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 25 No. 1 2007年1月1日発行

中外医学社

ヒトの脳皮質基底核連絡線維

林 拓也

はじめに

局所脳機能は、外因的特性(線維連絡パターン)と内因的特性(細胞構築、局所神経回路等)に規定される¹⁾。大脳深部灰白質のうち大脳皮質と同じく終脳から発生した大脳基底核は、運動、認知、感情、報酬、学習、言語など様々な脳機能に関連する重要な脳部位である。大脳基底核の中で入力中継地である線条体は被殻と尾状核に分かれるが、発生学的には同じ構造物で、細胞構築も比較的均一で組織化学染色でも明確な線条体内の境界は認められない。そのため、古くからサル脳において線維連絡性に基づいた線条体内の分節化が試みられてきた。ヒト脳の線維連絡性はこれらサル実験の結果から外挿されるのみで、両種間の違いは無視

されてきた。本稿では、大脳皮質・基底核(特に線条体)間の連絡性について近年技術的進歩のめざましい非侵襲的画像法による試みを紹介する。

サル脳からの推定

サル脳での大脳皮質基底核間の線維連絡は、放射能標識アミノ酸や西洋ワサビ過酸化酵素など神経追跡トレーサーを用いた検討から、大脳皮質下行線維が線条体内の最も近い場所に投射する proximity rule²⁾や、長軸方向に延びるように投射する longitudinal pattern³⁾、大脳皮質・大脳基底核・視床・大脳皮質からなる parallel loop⁴⁾などが提唱された(図1)。また Parent⁵⁾らは線条体を大脳皮質との線維連絡性により limbic, associative, sensorimotor striatum の3領域に分けた⁶⁾。近年、サル脳で大脳皮質から視床への逆

はやし たかや 国立循環器病センター研究所放射線医学部室長
モントリオール神経研究所/脳画像研究部門客員研究員

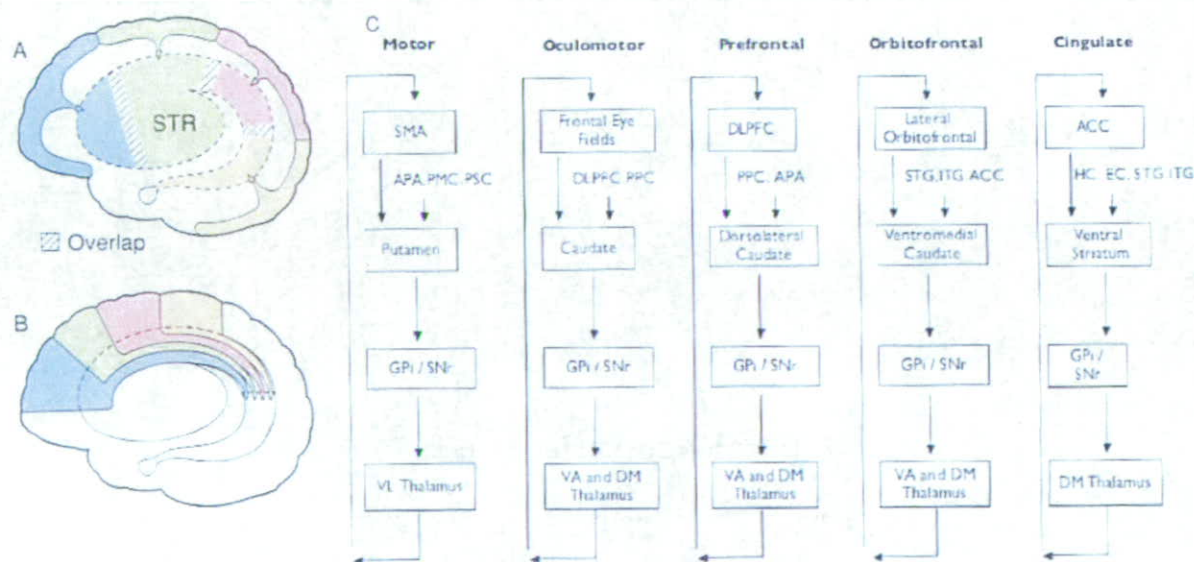


図1 サル脳から推定される大脳皮質・線条体間連絡の様々な投射パターン

A) 被殻の多くの部分は、大脳皮質から近い部位の線条体に投射する closest rule²⁾。B) 尾状核では皮質の投射が長軸方向に延びるように投射する longitudinal pattern³⁾。C) 皮質から線条体、線条体から淡蒼球、視床、大脳と並列に投射ループができていく parallel pattern⁴⁾。(A, Bの図は Parent⁵⁾より改変)

行性線維や、視床から線条体への逆行性線維が発見され⁶⁾、大脳皮質・基底核回路は、従来考えられたよりも複雑な回路網を形成していることもわかってきた。

ヒト脳での解明

ヒト脳の大脳皮質と基底核の連絡性は、近年の非侵襲的画像法の進歩により徐々に明らかにされようとしている。直接解剖学的線維連絡の評価ができない中で、脳機能評価法による「機能的連絡性」という概念が生まれた。これは脳の神経活動を捉える手法(脳波、脳磁図、ポジトロンエ

ミッショントモグラフィ(PET)や機能的磁気共鳴画像法(fMRI)の分野で生まれたもので、脳の離れた部位で得られる脳波形のコヒーレンスや画像信号の相関関係(functional connectivity)を含む。

特にPETやfMRIは大脳皮質だけでなく深部灰白質の活動を評価できるので、皮質・線条体間の機能的連絡性を調べられる。Postumaら⁷⁾は機能画像研究のメタアナリシスにより、さまざまな課題遂行時の脳機能画像(PETまたはfMRI)の結果を横断的に検討し大脳皮質と線条体の各部位の共活動を観察した(図2)。背側・吻側の線条体は前

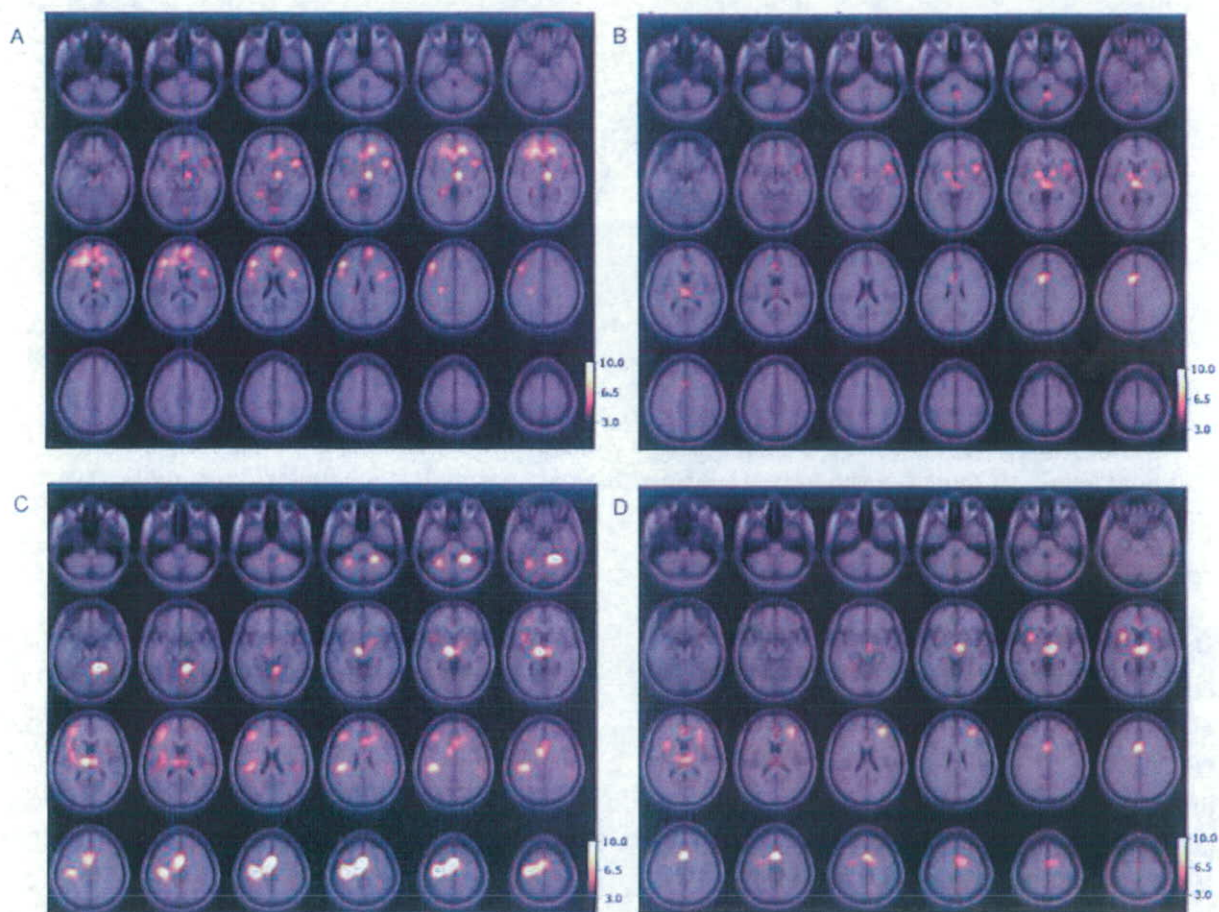


図2 ヒト脳の皮質・線条体間の機能的連絡性

A) 左尾状核, B) 右尾状核, C) 左被殻, D) 右被殻の活動と、統計学的に有意に相関した脳部位。1992~2001年に出版された基底核の活動を認めた126のPET/fMRI研究結果をまとめたもの。カラーバーはICBM 152ヒト標準脳上の統計値(t値)を示す。尾状核の活動は前頭前野背側・腹側と相関した(特に左側, A)。被殻の活動は運動野、補足運動野、小脳皮質と相関した(特に左側, C)。(Postumaら⁷⁾より改変)

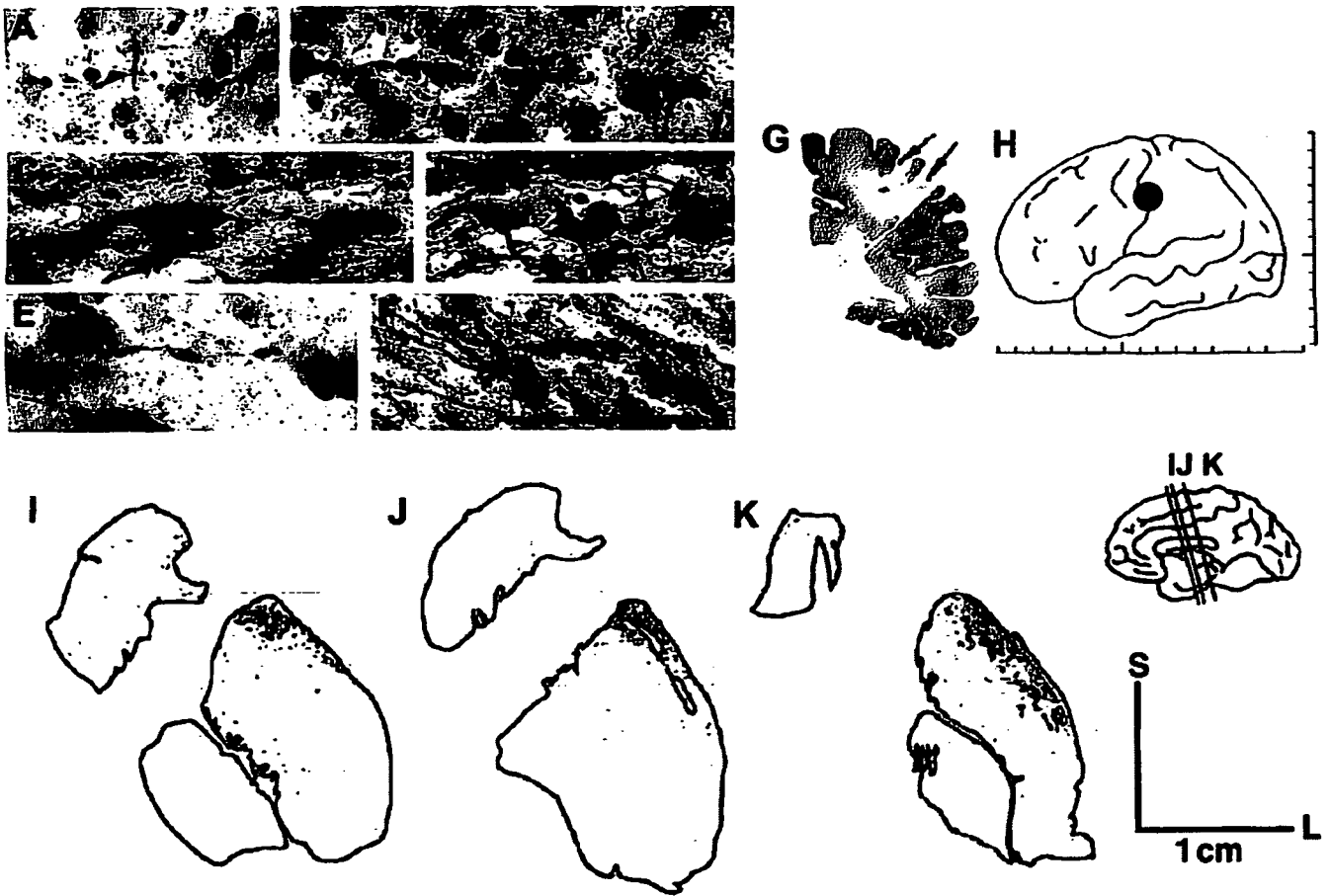


図3 ヒト剖検脳における皮質・線条体線維

A~F) 大脳皮質～線条体に分布する変性神経線維。G) 剖検脳における皮質・皮質直下の陳旧性病変(左大脳半球冠状断)。H) Talairach 空間上における本剖検脳の病変部位。機能的には一次運動感覚野の顔の領域に一致した。I~K) 線条体内で変性神経線維が分布した場所。(Wiesendanger ら¹⁰⁾より改変)

頭前野と、被殻後部は運動野や前運動野と、腹側線条体は中脳腹側との共活動が多くみられた。

しかし機能的連絡性は、“既知の”解剖学的連絡性の上に成り立つ概念である。また相関関係の強度は別の脳内システムの作用により変化すると考えられる(例えばシナプスの可塑的变化を介して)。そこで(サル脳で得た)解剖学的連絡性を制約モデルとして機能画像で得た機能的連絡性をパス解析することで被験者の状態等による違いをみる方法も提唱された⁹⁾。実際 Toni ら¹¹⁾は fMRI を用い、視運動課題を学習する際に前頭葉皮質・線条体間の神経活動の共活動に変化が生じることを観察し、特定の皮質・線条体回路の強化により学習が構築されることを示した。

ヒトの解剖学的大脳皮質・線条体の線維連絡については唯一剖検脳での研究がある。Wiesendanger ら¹⁰⁾は生前に大脳皮質に病変を来した脳の切片において、変性神経線維を染色する方法(Nauta 法)により大脳皮質・線条体の線維連絡を調べた(図3)。一次運動感覚野の顔の領域に一致すると考えられる部分に陳旧性病変を持つ剖検脳で、変性神経線維が被殻後背側部に集中して位置していることを確認した。これはサルで調べられた結果ともよく一致している。しかしこの観察法の検出感度は不明で多数の脳や部位で検討できない。

Diffusion-based tractography

近年、拡散テンソル MRI (DTI) 法の撮像・解析技術の進歩により、ヒトの脳でも脳内の巨視的線維連絡性の評価 (diffusion-based tractography) が可能になりつつある。この方法はそもそも脳内の水分子の拡散運動 (diffusion) の特異性に基づいている。すでに 1980 年代から脳内の水分子の拡散運動が空間的に均等 (等方性 isotropic) ではないという特殊な物理的性質をもっていることが知られていた¹¹。この水分子の拡散移動の空間的特徴を、motion probing gradient (MPG)¹² という傾斜磁場を均等に多方向 (最低 6 方向) で用いることで、拡散運動による移動度を数学的概念である tensor として表現するのが DTI 法である¹³。すなわち脳内のある一点に注目すると、その部分の水分子が全く自由に拡散する (等方性) のであれば、原点からの水分子の相対的移動度は球になり、方向依存性に拡散が制限される場合 (異方性 anisotropic) には楕円体になる¹⁴。この楕円体を tensor で表現すると、その最も長い軸方向 (第一固有ベクトル principal eigenvector) は同画素内で支配的に存在する神経線維方向に一致すると考えられる (図 4 A)。これを隣りの画素同士たどっていくのが神経線維追跡法 (diffusion-based tractography, 図 4 B) で、この開発に日本人研究者の Johns Hopkins 大学の森 進教授が大きく貢献した¹⁵。実際にこの方法により大脳皮質・線条体の線維連絡の追跡も行われた¹⁶ (図 4 C)。

しかし、diffusion-based tractography のデータ収集・解析法は現在も発展段階で精度も十分に検討されていない。精度の高い拡散移動度の推定のために、MPG の角度解像度の高い画像や空間解像度の高い画像撮像法の開発が進ん

¹¹なぜ神経系で拡散が等方性でない (= 異方性 anisotropic と呼ぶ) のか、未だ完全にはわかってないが、動物実験から、① 神経軸索内の長軸方向の巨大タンパク構造物や軸索流によるものでないこと、② 無髄神経・有髄神経ともに異方性が高いことが示され、主に軸索膜、次に髄鞘膜が水分子の拡散運動を制限し異方性の原因となっていると考えられる (総説¹¹参照)。

¹²1965 年に Stejskal & Tanner が開発した拡散を強調するための傾斜磁場。その後 1986 年に LeBihan らが医学領域への応用性を紹介し医学研究が進んだ。特に急性期脳梗塞で強い拡散の変化が生じることが発見され EPI 法と組み合わせて高速撮像が可能となったことで臨床用 MRI 装置に導入が進んだ。

¹³この tensor model は非常に単純なモデルで、拡散の均一性と線形性を仮定しているために単純な形状 (楕円体) になる。

でいる。解析に、非線形性を想定した一般 tensor モデルや、確率的手法の導入によって追跡能を向上させ定量的に評価する手法等が開発されている。Behrens らは、各画素における各方向への拡散移動の確率分布 (pdf) を、ベイズの定理およびブートストラップ法というサンプリング法によって評価しそれに基づいて確率的に線維連絡を評価することで定量的で感度の高い方法 (diffusion-based probabilistic tractography, DBPT) を提唱した¹⁵。実際にこの方法によると大脳皮質との連絡性に基づいたヒト視床の分節化が可能で、剖検脳から推定された視床内亜核にほぼ一致した¹⁶。

著者らは DBPT を用いて正常人の皮質・線条体線維を解析した。顔領域に一致する運動感覚野からの線維連絡性は被殻背外側部に分布した (図 5)。この結果は剖検脳で示された結果 (図 3) とよく一致しており、Parent ら¹⁶ が皮質線維連絡性に基づいて線条体を分類した 3 分画のうちの一つ sensorimotor striatum の一部にも相当する。

さらに DBPT 法がどれほどの特異性・感度かみるため、サルの大脳皮質前頭葉の Brodmann 9 野 (BA 9) からの DBPT による線維連絡性を、マンガン (Mn) を用いた神経線維追跡法と比較した¹⁷。BA 9 からの probabilistic tractography を行い、同部位に Mn 溶液を注入することで、両 tractography で尾状核、被殻、視床内側部、中脳腹側、脳梁など線維連絡性がほぼ同じ部位に分布した (図 6 A)。マンガンは神経細胞に取り込まれて軸索流により遠位に運ばれる前向きトレーサーなので¹⁸、DBPT 法が比較的高い感度と特異性をもって神経線維を追跡できることを示唆する。

また線条体の中でも、ほぼ前交連より前、腹側に位置する腹側線条体は線条体の中でも辺縁系との線維連絡性を強くもっていることがサル脳での研究から知られている¹⁹。ヒト脳とサル脳でこの部位から神経線維追跡を調べたところ、両種とも前頭極、前頭葉内側、前頭葉腹側、側頭葉に投射しているのが観察され (図 6 B)、サルのトレーサーでの実験結果にも一致した¹⁷。また前頭葉皮質を大きく 5 領域に分けてそれら各皮質領域のいずれかの最大線維連絡性を調べると、ヒト・サル脳ともに被殻において各皮質領域の線維が topographical に分布し closest rule に近いパターンを示すことが分かった (図 6 C)¹⁷。今後、サルにおけるトレーサーによる神経線維連絡の解明と同時にサル・ヒ

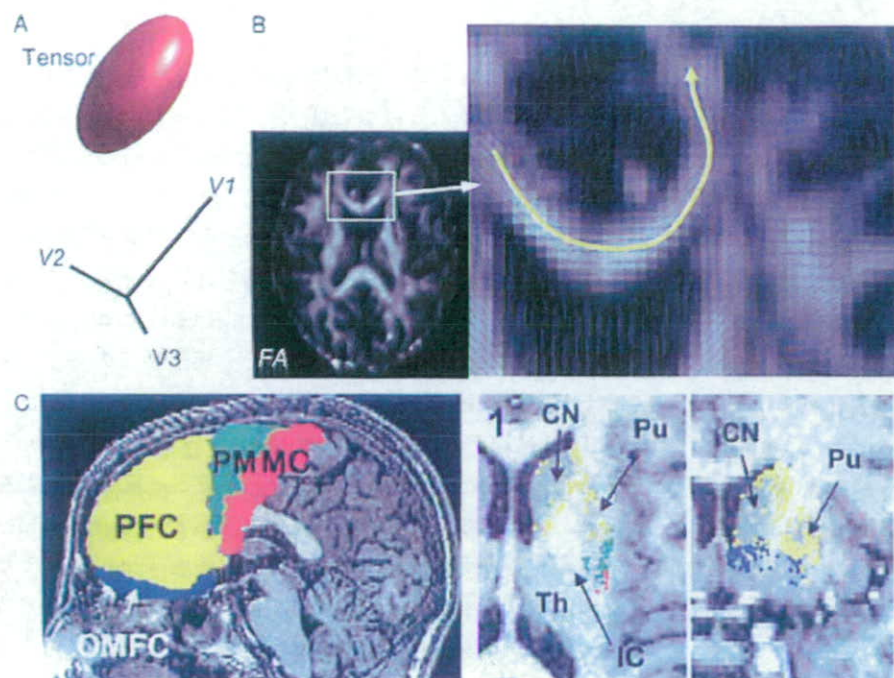


図4 DTI法とdiffusion-based tractography

A) 空間内のある一点における楕円体 (tensor) と軸名 (最も長い軸を主軸 principal eigenvector, V1と呼ぶ)。

B) 各直線の主軸を囲りの画素毎につないでいく操作により神経線維の走行を推定する。図は脳梁部分を示す。FA: 相対異方性値。楕円体の形状の扁平度を示す指標で1のときは無限長の楕円体, 0のときに球になる。

C) Diffusion-based tractography による皮質・線条体連絡, 運動野 (MC), 前運動野 (PM), 前頭前野 (PFC), 眼窩前頭皮質 (OMFC) の皮質から線維連絡をたどることで線条体に分離して投射していた。それぞれ赤, 緑, 黄色, 青の点で線維連絡の到達部位を線条体内に示す。この方法では, 線条体内に線維連絡性の到達しない部分が多々みられる。

(Lehericy ら¹⁴⁾より改変)

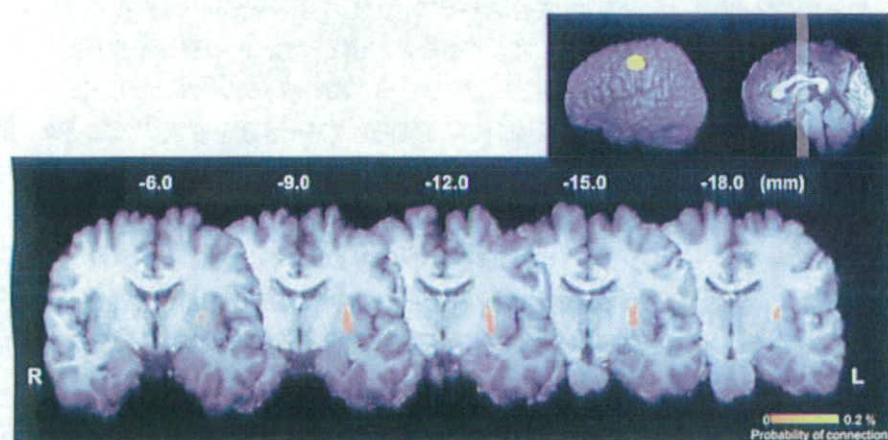


図5 ヒト脳におけるdiffusion-based probabilistic tractography (DBPT)

ヒトの一次運動感覚野前領域に相当する部分 (右上・黄色部分, 図3Hに相当) の線維連絡性の線条体内における分布を Talairach 空間内の T1 画像冠状断 (数字は Y 値) 上にカラーで示す。図3I~Kと比較されたい。カラーバーは全灰白質との線維連絡性に対する probability を示す。(Hayashi ら¹⁷⁾より)

トの両種での DBPT による詳細な解析が期待される。

今後の展開

ヒト脳の線維連絡性の評価は長らくサル脳からの推定か剖検脳による評価しかできない時代が続いた。DTI法や神経追跡法の更なる撮像・解析技術進歩によりヒトの解剖学的線維連絡性が明らかにされると期待されるが、今後、撮像技術の更なる改良に加え本法の精度評価も必要である。特に「線維の連続性」や「線維の方向性 (神経細胞→軸索末

端または軸索末端→神経細胞)」の情報は本法では捉えられずトレーサー法で補う必要もある。画像の高分解能化・高 SN 比, MPG の高角度分解能だけでなく、静磁場不均一性や MPG のうず電流による画像歪みの対策等、細かい技術の集積も重要である。今後、ヒトの大脳皮質・大脳基底核の線維連絡性が明らかにされ基底核疾患の病態が解明されることを期待したい。

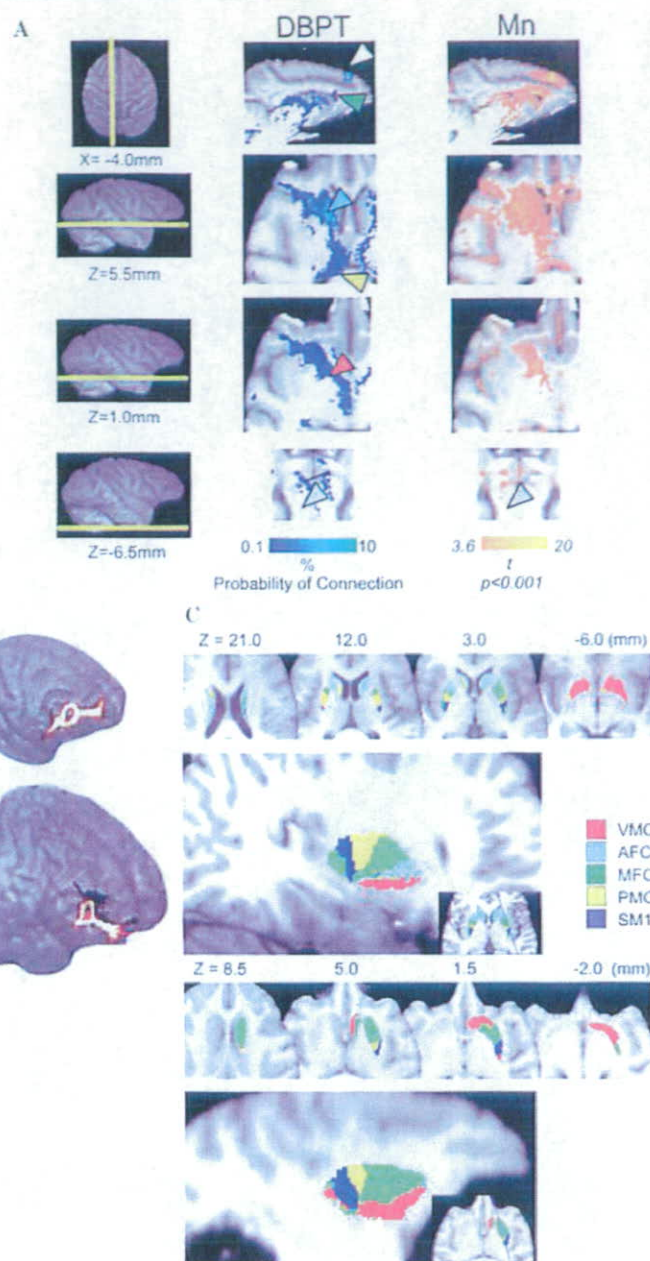


図6 サル・ヒト脳における diffusion-based probabilistic tractography (DBPT)

A) サル脳における DBPT と、マンガン (Mn) による神経線維追跡法との比較。BA 9 からの線維連絡は両測定法で一致しており、尾状核頭部背側、視床内側、淡蒼球、中脳に分布した。

B) 腹側線条体(前交連より吻側、腹側の部位)から前頭前野への投射路。サル・ヒトともに相同的な投射線維が観察される。

C) サル(下)・ヒト(上)において前頭葉を中心とした皮質を5区分に分け、それら皮質と線条体内の各画素間の線維連絡性のうち線維連絡性が最大の皮質領域で色分けして表示した結果。両種とも、被殻では皮質からの線維が最も近い被殻内部に topographical に分布していた。VMC: 帯状回・眼窩前頭皮質, AFC: 前頭極, MFC: 前頭前野, PMC: 前運動野, SM1: 傍中心溝皮質(一次運動感覚野)。(Hayashi ら¹⁷⁾より)

謝辞

本稿の一部は厚生労働省科学研究費・こころの健康科学(こころ H 17-025)の支援を受けた。MRI シーケンス開発に佐藤博司(国立循環器病センター研究所・先進診断機器開発室)、浦山慎一(京都大学・高次脳機能研究センター)、MRI 撮像・解析に花川 隆(国立精神・神経センター研究所)、福山秀真(京都大学・高次脳機能研究センター)、山本明秀、合瀬恭幸、朴日淑、渡部浩司、寺本昇、飯田秀博(国立循環器病センター研究所・放射線医学)各氏に御協力頂きここに深謝する。また解析ソフトウェア(FSL: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>)の精力的な開発者 Stephen M. Steve, Tim Behrens 各氏(オックスフォード大学脳機能センター)に深謝する。

文献

- 1) Passingham RE, Stephan KE, Kötter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 606-16.
- 2) Kemp JM, Powell TP. The cortico-striate projection in the monkey. *Brain.* 1970; 93: 525-46.
- 3) Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriate projections in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 1985; 5: 776-94.
- 4) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9: 357-81.
- 5) Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. 1. The cortico basal ganglia thalamo cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995; 20: 91-127.
- 6) Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical basal ganglia circuits. *Neuroscientist.* 2001; 7: 315-24.
- 7) Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex.* 2005; Published online on Dec 22, 2005.
- 8) Büchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex.* 1997; 7: 768-78.
- 9) Toni I, Rowe J, Stephan KE, et al. Changes of cortico-striatal effective connectivity during visuomotor learning. *Cereb Cortex.* 2002; 12: 1040-7.
- 10) Wiesendanger E, Clarke S, Kraftsik R, et al. Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization. *Eur J Neurosci.* 2004; 20: 1915-22.
- 11) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15: 435-55.
- 12) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66: 259-67.
- 13) Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999; 45: 265-9.
- 14) Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, et al. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol.* 2004; 55: 522-9.
- 15) Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003; 50: 1077-88.
- 16) Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 2003; 6: 750-7.
- 17) Hayashi T, Sato H, Urayama S, et al. Humans have more intensive fronto-striatal connectivity than macaques. *Annual Meetings of Society of Neuroscience.* Atlanta, 2006.
- 18) Sliot WN, Gramsbergen JB. Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia. *Brain Res.* 1994; 657: 124-32.
- 19) Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 877: 33-48.

大脳基底核と皮質の神経線維結合—拡散強調画像による検討

林 拓也

(臨床神経, 47: 838—840, 2007)

Key words: 拡散強調画像, MRI, 神経線維追跡

はじめに

局所脳機能は、外因的特性(線維連絡パターン)と内因的特性(細胞構築, 局所神経回路など)により規定される(Passingham et al., 2002)。大脳皮質と同じ終脳から発生した大脳基底核は従来、運動機能とのかかわりのみ注目されてきたが、近年、言語、認知、感情、報酬、学習など様々な脳機能に関連する重要な部位であることが知られるようになった。とくに大脳基底核の中の入力中継地、線条体は被殻と尾状核に分けられるが発生学的には同じ由来で、細胞構築や組織化学特徴も均一で両者の差異はない。そのため古くからサル脳において線維連絡性に基づいて線条体が区分けされてきた。Parentは線条体を線維連絡性によりlimbic, associative, sensorimotor striatumの3領域に分け機能との関連性を提唱した(Parent and Hazrati, 1995)。

サル脳での大脳皮質基底核間の線維連絡は、放射能標識アミノ酸や西洋ワサビ過酸化酵素などの神経追跡トレーサーにより検討された。その連絡様式として大脳皮質下行線維が線条体内のもっとも近い場所に投射するproximity rule(Kemp and Powell, 1970)や尾状核の前後方向の投射様式に注目したlongitudinal pattern(Selemon and Goldman-Rakic, 1985)が知られる。

ヒト脳の線維連絡性はサル実験の結果から外挿されるのみで、両種間の違いは無視されてきた。ヒト剖検脳のマクロレベルの線維連絡性評価にはKlingler法と呼ばれる古典的方法が知られ剖検脳の凍結をくりかえすことで長線維の分離・同定する方法が知られるが、定量的、多数例の検討は困難である。

拡散強調画像による神経線維追跡

近年、拡散強調MRI画像法により非侵襲的にヒト脳内の巨視的線維連絡性の評価(diffusion-based tractography)が可能になりつつある。この原理は脳内局所の水分子の拡散(diffusion)運動の特性が神経線維方向に依存しているという現象に基づく。

1980年代にLeBihanらが拡散強調傾斜磁場を医療用MRI

に適用することで脳白質が、水分子の拡散運動移動度が方向により均等でないという特殊な物理特性を持つことを紹介した。その後の研究によりこの特性(異方性という)は主に白質に豊富な軸索膜や髄鞘膜によって強く水分子の拡散運動が制限されるため(総説(Beaulieu, 2002)参照)とわかり、水分子の拡散運動移動度を色々な空間的方向で測定することで神経線維方向が推定できると考えられた。

拡散強調傾斜磁場には空間的な方向性があり、その方向に対し平行した拡散運動が大きいために信号低下が大きい。様々な方向の傾斜磁場をもちいて相対信号変化をみることで各方向における相対的拡散運動移動度が推定できる。画像内のある一画素に注目し線形性・均一性を仮定すると、画素中心から一定時間の間に拡散運動により動く水分子移動度は楕円体として表現でき、物理・数学上テンソルtensorとして4×4の行列で記述できる。これが拡散テンソル画像法diffusion tensor imaging (DTI)法(Basser et al., 1994)と呼ばれているものである。画素毎のテンソルのもっとも長い軸方向は同画素内で支配的に存在する神経線維の方向に一致すると考えられ、これを隣の画素同志たどっていくのが神経線維追跡法diffusion-based tractographyである。

しかしdiffusion-based tractographyのデータ収集・解析法は現在も発展途上で精度も十分に検討されていない。とくに神経線維が交差するような場所の方向推定が困難である。このためMPGの角度解像度の高い画像や空間解像度の高い画像撮像法の開発、非線形性を想定した一般化tensorモデルや、交差性線維方向モデル、確率的解法など解析法の改善がおこなわれている。Behrensらは、各画素における交差性の線維も推定し各方向への拡散移動の確率分布(pdf)を、ベイズの定理およびブートストラップ法というサンプリング法によって評価、確率的に線維連絡を評価する方法(diffusion-based probabilistic tractography, DBPT)を開発した(Behrens et al., 2003a)。この方法によると大脳皮質との連絡性に基づいたヒト視床の分節化が可能で剖検脳から推定された視床内亜核にほぼ一致し精度の高さが示唆された(Behrens et al., 2003b)。

また著者らはdiffusion-based probabilistic tractographyがどれほどの特異性・感度をもつかみするため、サル脳において神経線維追跡トレーサーであるマンガン(Mn)をもちいた結

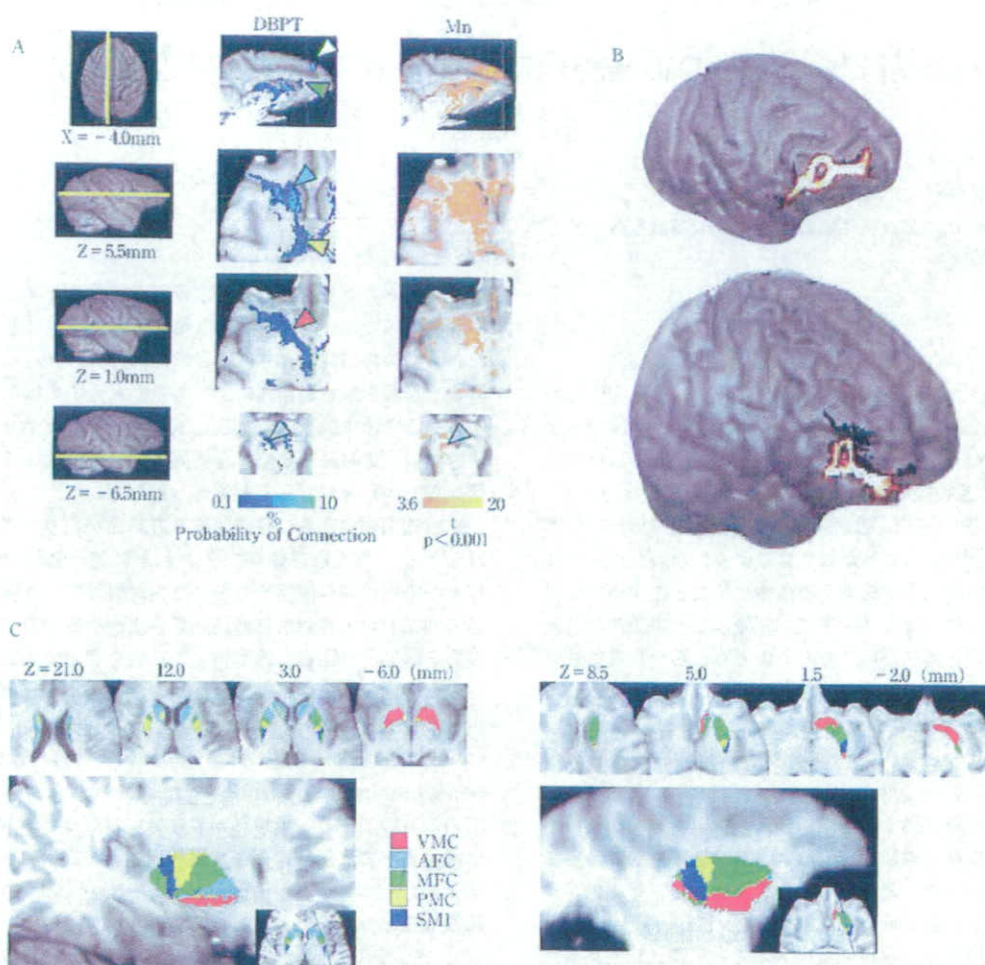


Fig. 1 サル・ヒト脳における diffusion-based probabilistic tractography (DBPT) (Hayashi et al. 2006)

- A. サル脳における DBPT と、マンガン (Mn) による神経線維追跡法との比較。BA9 からの線維連絡は両測定法で一致しており、尾状核頭部背側、視床内側、淡蒼球、中脳に分布した。
- B. 腹側線条体 (前交連より吻側、腹側の部位) から前頭前野への投射路。サル・ヒトともに相同的な投射線維が観察される。
- C. サル (右)・ヒト (左) において前頭葉を中心とした皮質を 5 区分に分け、それら皮質と線条体内の各画素間の線維連絡性のうち線維連絡性が最大の皮質領域で色分けして表示した結果。両種とも、被殻では皮質からの線維が最も近い核殻内部に topographical に分布していた。VMC: 帯状回・眼窩前頭皮質, AFC: 前頭極, MFC: 前頭前野, PMC: 前運動野, SM1: 傍中心構皮質 (一次運動感覚野)。

果と比較した Fig. 1A (Hayashi et al. 2006)。BA9 からの probabilistic tractography をおこない同部位に Mn 溶液を注入することで、両 tractography で尾状核、被殻、視床内側部、中脳腹側、脳梁など線維連絡性がほぼ同じ部位に分布した。マンガンは神経細胞に取り込まれて軸索流により遠位に移動する前向きトレーサー (Sloot and Gramsbergen, 1994) であり、それに匹敵する感度と特異性をもって線維追跡ができることを示唆する。

さらに、ヒト脳の腹側線条体から神経線維追跡をしらべた

ところ、前頭極、前頭葉内側、前頭葉腹側、側頭葉に投射しているのが観察され Fig. 1B。サル脳の結果や既知のトレーサーでの実験結果に一致した (Hayashi et al. 2006)。サル脳では線条体の中でも腹側線条体は辺縁系との線維連絡性が強く Calbindin 免疫組織化学的特性がことなっていることが知られる。また前頭葉皮質を大きく 5 領域に分けてそれら各皮質領域の線維連絡性をしらべると、ヒト・サル脳ともに線条体内の各皮質領域の線維投射が closest rule を示したがヒトでは腹側線条体の皮質連絡が相対的に少ないことがわかった

(Fig. 1C).

今後、サルにおけるトレーサーによる神経線維連絡の解明、サル・ヒトの両種でのDBPTによる詳細な解析により大脳皮質—大脳基底核の線維連絡性が明らかにされ基底核疾患の病態解明に貢献することを期待したい。

謝辞：本講演は厚生労働省科学研究費・こころの健康科学（こころ-H17-025）の支援を受けた。画像収集・解析に、佐藤博司、浦山慎一、花川隆、福山秀直、山本明秀、合瀬恭幸、村日淑、渡部浩司、寺本昇、飯田秀博諸氏、また probabilistic tractography 解析に Tim Behrens 氏の協力を深謝する。

文 献

- 1) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259—267
- 2) Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435—455
- 3) Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al: Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003a; 50: 1077—1088
- 4) Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al: Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003b; 6: 750—757
- 5) Hayashi T, Sato H, Urayama S, et al: Humans have more intensive fronto-striatal connectivity than macaques. In: *Annual Meetings of Society of Neuroscience*. Atlanta, 2006
- 6) Kemp JM, Powell TP: The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 1970; 93: 525—546
- 7) Parent A, Hazrati LN: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91—127
- 8) Passingham RE, Stephan KE, Kötter R: The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 606—616
- 9) Selemon LD, Goldman-Rakic PS: Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776—794
- 10) Sliot WN, Gramsbergen JB: Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia. *Brain Res* 1994; 657: 124—132

Abstract

Connectivity between cortex and basal ganglia revealed by the diffusion-weighted imaging

Takuya Hayashi, M.D.

Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center,
National Cardiovascular Center, Research Institute

Regional brain function is determined by extrinsic connectivity and intrinsic property (Paasingham et al. 2002). The function of basal ganglia has long been associated with motor movements in human, while its connectivity pattern, studied in macaque monkeys has shown widespread connections with cerebral cortex. Recent technical advances in diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) allowed us to look at global neuronal fiber connections in human brain. This technique is based on restricted diffusion motion of water molecule in brain tissue, particularly in white matter, and recent progresses in high resolution acquisition and modeling for local diffusion property are expected to locate connections in more accurate, sensitive and quantitative manner. Validation of this technique is now also evaluated by experiments comparing with the results of neuronal tracers in macaque brain, and some of them show consistent findings in terms of location of connections. The human connectivity between cortex and striatum showed closest pattern as found in macaque monkey, however a large quantity of connection of striatum was originated from dorsal frontal cortex, known as a unique location that executes goal-directed behavior. Future studies using high-resolution DWI may allow us to clarify detailed patterns of connectivity between cortex and basal ganglia, and their pathological changes in diseased brain.

(*Clin Neurol*, 47: 838—840, 2007)

Key words: diffusion, tractography, basal ganglia, striatum, connectivity

MR Perfusion 解析の進歩 The Progress of Data Analysis in MR Perfusion

圓見 純一郎*
Jun-ichiro ENMI

要 旨

常磁性造影剤を使って MRI により脳血流量を計測する方法 (DSC-MRI) は脳梗塞診断の有効な手段となることが期待されている。たとえば、急性期脳梗塞において、拡散強調画像との組み合わせによって penumbra の診断に利用しようとする試みがある。しかし、DSC-MRI には種々の誤差要因があり、現時点では解決されていない問題が多く定量性は低い。本稿では、DSC-MRI における脳血流量定量方法について説明し、誤差要因および現在提案されている対処法を紹介する。

キーワード：MRI, 脳血流量, ガドリニウム, 造影剤, 脳梗塞

The method to estimate a cerebral blood flow (CBF) with MRI using a paramagnetic contrast agent (DSC-MRI) is expected to become a useful tool for the diagnosis of stroke. For example, it is studied to use DSC-MRI to determine the penumbra in an acute stroke with the diffusion-weighted imaging. However, there are various error sources in the quantitation of CBF by using DSC-MRI. In this paper, we introduced the analysis procedure of this method, error sources, and the currently-proposed way of approaching those problems.

Key words: MRI, Cerebral blood flow, Gd, Contrast agent, Stroke
Med Imag Tech 26 (1): 32-38, 2008

1. はじめに

MRI により脳血流量 (CBF) を得る方法には、造影剤を用いない方法と用いる方法の 2 種類がある [1]。前者は arterial spin labeling (ASL) 法と呼ばれ、造影剤を投与する必要がなく、血管確保も必要ないという点で完全に非侵襲的である。ただし、ASL 法は signal to noise ratio (SNR) が低く、そのために撮像時間も長くなる傾向がある。後者の方法は dynamic susceptibility contrast (DSC) 法と呼ばれ、ASL 法に比べれば造影剤を使うという意味で侵襲的であるが SNR が高く、1分から2分程度の短い時間で撮像を終えることができる。臨床 MRI 装置の 3T への高磁場化によって ASL 法の SNR が改善し検査時間が短くな

る傾向があるので、今後 ASL 法が臨床応用される可能性が高まってきているが、現時点では臨床においてはまだ DSC 法の方がよく使用されている。本稿では DSC 法による MR perfusion (DSC-MRI) について紹介する。

2. MRI を使って脳血流量を測定することの意義

CBF を得ることができる代表的な検査法は核医学検査であり、もっとも定量性に優れた検査法である。また、X 線 CT perfusion (CTP) でも DSC-MRI とほぼ同様の手法によって CBF を得ることができる。DSC-MRI と CTP は定量性に関しては核医学検査より劣るが、検査の準備から終了までにかかる時間は現状では核医学検査より短い。CTP に比べると、DSC-MRI では X 線被曝がなく、さらに、 T_2 強調画像、FLAIR、拡散強調画像 (DWI) などのさまざまなコントラストを持った画像を同一検査内で撮影することができるという利点がある。

* 国立循環器病センター研究所放射線医学部 [〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1]: Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute
e-mail: enmi@ri.nccvc.go.jp
論文受付: 2007 年 10 月 22 日
最終稿受付: 2007 年 12 月 29 日

DWI は急性期脳梗塞の診断に不可欠なものとなっており、DWI における高信号域は非可逆的な変化に陥った領域 (ischemic core) と考えられている。ischemic core の周辺には軽度の虚血状態にある回復可能な組織 (penumbra) が存在すると考えられ、penumbra を診断することは急性期脳梗塞の治療にとって重要と考えられている。DWI では高信号を呈していないが灌流異常が認められる領域は diffusion-perfusion mismatch と呼ばれ、この領域と penumbra の関連性が研究されている。DSC-MRI と DWI の組み合わせによって急性期脳梗塞の penumbra の診断を行おうとする試みがある [2~4]。

ただし、定量性に関しては、核医学検査や CTP に比べると DSC-MRI にはより多くの問題があることが知られている [5]。さらに、核医学検査に比べて定量値の再現性が悪く [6]、スライス枚数に制限があるために全脳をカバーすることが難しいという欠点もある。このような DSC-MRI の問題点をより詳細に示すために、次に、DSC-MRI の定量方法およびその誤差要因を紹介する。また、現在提案されている対処法についても紹介する。

3. 定量方法と誤差要因

1) 解析の流れ

DSC-MRI では、急速静注した造影剤により引き起こされた脳組織と動脈血の MR 信号の経時的变化を解析することによって CBF, 脳血液量 (CBV), 血液の平均通過時間 (MTT) を得る [1, 7]。解析の流れを Fig. 1 に示す。以下の説明は、この流れに沿って進めている。

2) データ収集

臨床の DSC-MRI で使用されるガドリニウム (Gd) 造影剤は、組織の緩和時間 (T_1, T_2, T_2^*) を短縮することによって組織の MR 信号を変化させる。脳においては血液脳関門 (BBB) があるために、Gd 造影剤は脳組織に浸透できず血管内だけに存在する (Fig. 2 (a))。脳組織の T_1 が変化するためには脳組織中の 1H と造影剤分子が数 Å 以内の距離に近接する必要がある [8]、脳組織の T_1 は変化しないと考えられる。血液と組織の水の交換によって組織の T_1 が短縮している可能性もあるが、変化量は小さいと考えて、通常は T_1 の短縮は解析では考慮されない。そのた

め、DSC-MRI では、毛細血管内の造影剤が作る空間的な静磁場不均一によって生じる脳組織の T_2 または T_2^* の変化を、 T_2 強調 spin-echo (SE) 法または T_2^* 強調 gradient-echo (GRE) 法を使って観測する。SE 法による MR 信号は、主に毛細血管レベルの細い血管内に存在する造影剤が引き起こす静磁場不均一に影響を受けるが、毛細血管以外の太い血管内に存在する造影剤の影響は受け難い [9, 10]。GRE 法は SE 法に比べて毛細血管レベルの血管の影響をより強く受けるが、太い血管の影響も強く受ける [9, 10]。したがって、毛細血管レベルでの造影剤の動態を観測するには SE 法の方が適している。ただし、SE 法は GRE 法に比べて造影剤による MR 信号変化が小さく、脳灌流画像の画質に関しては SE 法の方が GRE 法より劣る傾向があるので、GRE 法が使われることが多い。GRE 法を用いる場合には、大きい血管の影響が定量の誤差要因になる可能性がある。たとえば、GRE 法による CBF の定量値は SE 法による定量値の 2.53 倍になったという動物実験結果が報告されている [11]。

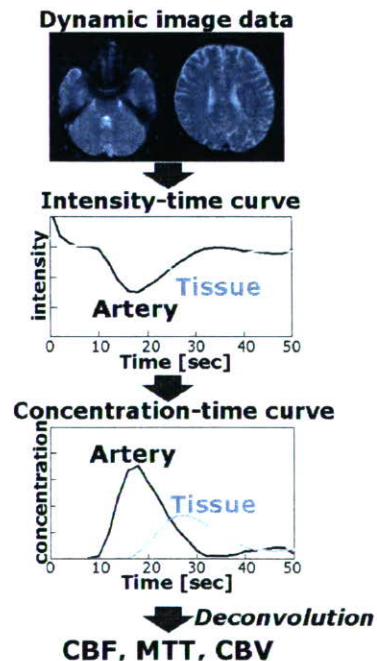


Fig. 1 Flow of data analysis to obtain the quantitative values of cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT), and cerebral blood volume (CBV).

3) 脳組織の濃度 - 時間曲線の推定

MR 信号強度 (S) と $1/T_2$ または $1/T_2^*$ の変化量 (ΔR_2 または ΔR_2^*) の関係は (1) 式で表される。

$$\Delta R_2^* \text{ or } \Delta R_2 = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S}{S_0} \quad (1)$$

ここで、 TE はエコー時間、 S_0 は造影剤到着前の脳組織の MR 信号強度を表す。 ΔR_2 または ΔR_2^* はトレーサ濃度に比例すると仮定する。

$$\Delta R_2^* \text{ or } \Delta R_2 = kC \quad (2)$$

k は緩和度である。DSC-MRI では、(1) 式と (2) 式を使って造影剤濃度を算出する。 k の値は未知なので、脳組織の状態によらずすべての脳組織で 1 と仮定されることが多い。しかし、組織の状態によっては k の値が変化する可能性が示唆されている [12, 13]。 (2) 式の線形関係は、最初に正常ラットを用いた実験によって示唆され [14, 15]、その後、いくつかのシミュレーションによって支持された [9, 10, 16]。一方、比較的最近のシミュレーションでは、すべての濃度範囲、すべての組織で線形性が成り立つとは限らないことが示唆されている [7, 13]。また、GRE 法では線形性が成立するが、SE 法では成立しないというシミュレーション結果も報告されている [17]。 (2) 式の線形関係を仮定した場合と非線形関係を仮定した場合では、CBF 画像における健側と患側のコントラストが変化することを、著者らは慢性期脳主幹動脈疾患の症例にて示した [18]。このように、DSC-MRI では造影剤濃度と観測される信号強度の間に線形関係がなく、造影剤濃度の推定にさまざまな仮定が入っている点が核医学検査や CTP とは異なり、このことが DSC-MRI の定量性の低さに繋がっていると考えられる。

前述のように、DSC-MRI では通常は造影剤は血管外には浸透しないと仮定しているが、この仮定は虚血などで BBB が破綻した部分では成立しない (Fig. 2 (b))。とくに、BBB が破綻または介在していない脳腫瘍においてはこの仮定は成立しない。そのため、主に脳腫瘍の診断に応用する目的で、血管外への造影剤の浸透を考慮した撮像法や解析法が提案され、血管から脳組織への造影剤の permeability や CBV を推定しようとする試みがある [19-23]。 T_1 短縮の影響を除去するためには、dual echo のパルスシーケン

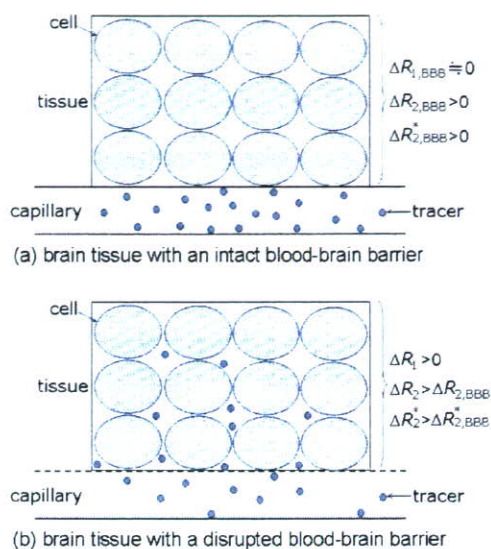


Fig. 2 Distribution of tracer in a brain tissue and the change in the relaxation rate of the tissue ($\Delta R_1 \equiv 1/T_1$ change; $\Delta R_2 \equiv 1/T_2$ change; $\Delta R_2^* \equiv 1/T_2^*$ change).

スを用いた方法が提案されている [19, 20, 23]。また、撮影前に少量の造影剤を投与してあらかじめ T_1 を短縮させた後に DSC-MRI の撮影を行うことによって、 T_1 短縮の影響を小さくしようという試みもある [21]。血管外に浸透した造影剤による組織の T_2 または T_2^* 短縮を考慮するためには、single tissue compartmental model を使った解析法が提案されている [20, 22]。

4) 動脈入力関数の推定

動脈の濃度 - 時間曲線 (動脈入力関数; AIF) は、ダイナミック画像上の動脈 (内頸動脈 (ICA) や中大脳動脈 (MCA) など) を含むボクセルの信号強度 - 時間曲線から決められる。その際、各ボクセルの信号強度 - 時間曲線、または (1) 式と (2) 式を使って得られる濃度 - 時間曲線を目視しながら、造影剤の到着が早く、初回循環のピークが急峻なボクセルを選択するのが一般的であった。しかし、この方法によって得られた AIF の形状はオペレータに依存する可能性が大きく、ボクセルの選択にも時間がかかる。そこで、bolus arrival time (BAT), time to peak (TTP), full width at half maximum (FWHM), maximum concentration (C_{max}), C_{max}/TTP などの客観的な指標を計算して、動脈を含むボクセルを自動的に選択する方法 [24-29] や、クラスタ解析を用

いた方法 [30, 31] が提案されている。

選択されたボクセルの信号強度 - 時間曲線を濃度 - 時間曲線へ変換する際には、脳組織の場合と同じ (1) 式と (2) 式が一般的に使われている。しかし、主に毛細血管中に造影剤が局在している脳組織とは異なり、動脈血には造影剤が溶解している。したがって、MR 信号と造影剤濃度の関係は動脈血と組織で異なる可能性がある。実際、血液の ΔR_2^* は造影剤濃度に関する二次式で表されるという実験結果が報告されている [32]。一方、血液の MR 信号の位相シフト ($\Delta\phi$, Fig. 3 (a)) と造影剤濃度の間に比例関係 ($\Delta\phi \propto C$) が成り立つという実験結果を基に、 ΔR_2^* の代わりに $\Delta\phi$ を使って AIF を計算する方法が提案されている [33~35]。

造影剤による血液の T_1 短縮は考慮されることが多いが、血液中の ^1H は造影剤分子と十分に近い距離まで接近するので、血液の T_1 は短縮し

ていると考えられる。組織の T_1 短縮の場合と同様に、dual echo のパルスシーケンスを用いる方法 [36] や、撮影前に少量の造影剤を投与する方法 [37] が試みられている。

DSC-MRI においては Gd 造影剤は陰性造影剤として作用し、MR 信号を減少させる (Fig. 1)。造影剤濃度が高いほど信号は大きく減少し、bolus のピーク付近では信号がノイズ以下になる (以下では saturation と呼ぶ) 可能性がある [38]。saturation による AIF の形状の歪みは、 ΔR_2^* と $\Delta\phi$ のどちらを使った場合でも起こり得る [35]。TE を短く設定することによって saturation を避けることが可能であるが、その場合には組織の信号変化が小さくなる。そこで、dual echo のパルスシーケンスを用いて、first echo を使って AIF を推定し、first echo と second echo の両方を使って T_1 短縮の影響を除去した組織の濃度 - 時間曲線を推定する方法が提案されている [32, 36]。また、AIF の関数形を仮定して、低濃度領域の AIF の形状から高濃度領域の形状を最小自乗法により推定する方法も試みられている [38]。

選択したボクセル内に血管の周囲の組織が含まれることにより、推定した AIF に誤差が生じる (以下では PVE と呼ぶ) 可能性がある。静脈は動脈に比べると径が太く PVE が少ないと考えられるので、静脈の濃度 - 時間曲線の面積を使って AIF の高さを補正する方法が提案されている [39]。しかし、PVE は AIF の高さだけでなく形状も変化させる [40]。PVE による AIF の形状の変化は、MR 信号を複素信号として表すことによって (Fig. 3) 十分に理解できることが van Oosh らによって示され、AIF の高さだけでなく形状も補正することができる方法が提案されている [32, 40, 41]。ただし、血管内の造影剤が血管外に作る磁場がゼロ (血管が MR 装置の主磁場と平行に走行している場合) で、かつ、造影剤を含んだ血液の周囲組織への灌流が無視できるような場合にのみ、この方法は適用することができる。人の ICA において、この補正方法が有効である可能性が示されている [32, 40, 41]。

PET 検査に比べて DSC-MRI では CBF 定量値の再現性が悪いことが報告されており、DSC-MRI にて推定した AIF の再現性の悪さがその原因として示唆されている [6]。前述の複数の誤差要因が AIF の再現性の悪さを引き起こしている

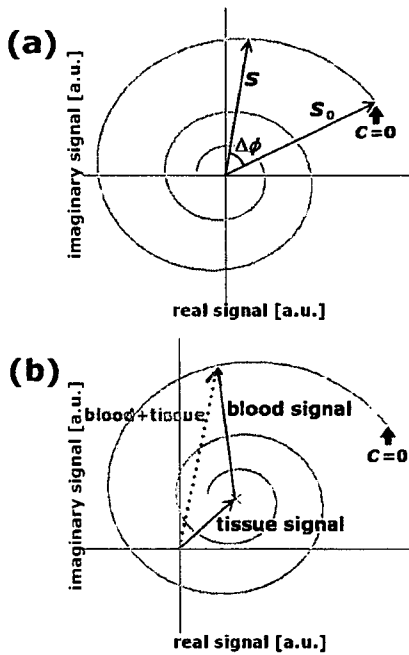


Fig. 3 Example of the complex MR signal in the voxel containing an artery without (a) or with (b) the partial volume effect. C denotes the concentration of tracer in artery, S_0 the signal intensity at $C=0$, S the signal intensity at the increased C , and $\Delta\phi$ the difference between the phases at $C=0$ and at the increased C . As C increases, MR signals rotate around the origin or the tissue signal, and the values of S approach zero or the signal intensity in tissue. In (b), it is assumed that the signal in tissue does not change due to the tracer. Those figures were based on Figure 2 in reference (40).

と考えられる。

これらの AIF 推定の誤差要因を回避するために、動脈を含むボクセルではなく脳組織の信号強度 - 時間曲線から AIF を推定する方法を著者らは提案している [42].

5) デコンボリューション

脳組織の濃度 - 時間曲線 ($C_i(t)$) は下記のように表される [1].

$$C_i(t) = \frac{\rho}{k_H} f R(t) \otimes C_a(t) \quad (3)$$

ここで、 f は CBF, $R(t)$ は残余関数, $C_a(t)$ は AIF を表す. ρ は脳組織の密度であり, 1.04 g/mL という値が使われている [24]. k_H は下記のように表される.

$$k_H = \frac{1 - H_{LV}}{1 - H_{SV}} \quad (4)$$

H_{SV} および H_{LV} は, それぞれ, 毛細血管および太い血管におけるヘマトクリットを表す. H_{SV} は 0.25, H_{LV} は 0.45 という値が使われている [24].

(3) 式を基に CBF, MTT, CBV を計算するには, まず, $f R(t)$ を求める. $R(t)$ は, 造影剤が組織にデルタ関数の形で入力してから t 時間後に組織に残留している造影剤の割合 (残留量 ÷ 組織に入った総量) を表している. $R(t)$ は $t=0$ にて 1 であり, 時間が進むにつれて単調減少する関数である. したがって, $f R(0)$ は CBF に等しい. 実際には, 計算誤差を考慮して, $f R(t)$ の最大値を CBF とする [37, 43]. また,

$$MTT = \int R(t) dt \quad (5)$$

という関係があるので, $f R(t)$ の積分値を $f R(t)$ の最大値 (f) で割ったものを MTT とすることもある [37, 43].

CBV は次式を使って計算される [1].

$$CBV = \frac{k_H}{\rho} \frac{\int C_i(t) dt}{\int C_a(t) dt} \quad (6)$$

また, $f R(t)$ の積分値も CBV になる.

Central volume theorem [44, 45] により,

$$CBF = \frac{CBV}{MTT} \quad (7)$$

という関係が成り立つので, 3つのうちいずれか 2つのパラメータが決まれば, 残りの1つは(7)式

により計算することができる.

$f R(t)$ を求めるためのさまざまな方法が提案されているが, 現在もっとも信頼されて使用されている方法は特異値分解法 (SVD) である [37, 43]. 次に, SVD 法における誤差要因を紹介する.

(3) 式では, AIF は, 注目している組織の直前の動脈における濃度-時間曲線であると仮定されている. しかし, 実際には, AIF は組織から離れた位置にある MCA や ICA にて決められることが多い. こうして決められた AIF と真の AIF の間には, 造影剤到着時間のずれ (以下では delay と呼ぶ) が生じる可能性がある. 加えて, AIF を決定した血管を造影剤が通過してから組織に到達するまでの間に bolus の形状が鈍る (以下では dispersion と呼ぶ) 可能性もある. delay および dispersion は, SVD 法による CBF および MTT の定量値の誤差要因になることが示されている [26, 46, 47]. 濃度 - 時間曲線の立ち上りの関数形を仮定して最小自乗法により各ボクセルの造影剤到着時間を推定し, 実測の濃度 - 時間曲線全体を delay 時間の分だけシフトさせて, delay をなくす方法が提案されている [26]. また, (3) 式を数学的に修正して delay の影響を受けないようにした SVD 法も提案されている [48, 49]. ただし, これらの方法では dispersion の影響を除去することはできない. delay と dispersion の両方による誤差をなくすために, 組織ごとに別々に, できるだけ近い動脈にて AIF を決める方法が提案されている [28, 29]. また, 独立成分分析を用いてボクセルごとに AIF を推定する方法も提案されている [50].

$C_i(t)$ および $C_a(t)$ の時間分解能が低いとデコンボリューションにおける計算誤差が大きくなることが示されている [51]. 全脳をカバーできるような撮影条件では, 時間分解能が低下するために CBF 定量値の誤差は大きくなると考えられる. 計算誤差を小さくするためには, スライス枚数を制限して時間分解能を上げる必要があると考えられる [51].

4. まとめ

DSC-MRI にて CBF を測定することの意義, 定量方法, 誤差要因および現在提案されている対処方法, さらに著者らの提案新法について概説した. DSC-MRI は検査の利便性という点では優

れていると考えられるが、複数の誤差要因があり現時点では未解決の問題も多い。提案されている新しい方法の有効性について今後さらに臨床データを使って検証を行う必要があると考えられる。

謝 辞

DSC-MRI に関してご教授をいただいた林拓也, 山本明秀, 飯田秀博 (国立循環器病センター研究所・放射線医学部), 佐藤博司 (国立循環器病センター研究所・先進診断機器開発室), 山田直明 (国立循環器病センター・放射線診療部) 各氏に深謝します。本研究の一部は新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の助成, 厚生労働科学研究費補助金「こころの健康科学研究」, 厚生労働科学研究費補助金萌芽の先端医療技術推進研究により実施された。

文 献

- [1] Calamante F, Thomas DL, Pell GS et al: Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* **19**: 701-735, 1999
- [2] Schlaug G, Benfield A, Baird AE et al: The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* **53**: 1528-1537, 1999
- [3] Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F et al: Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. *Stroke* **30**: 1591-1597, 1999
- [4] Thijs VN, Adami A, Neumann-Haefelin T et al: Relationship between severity of MR perfusion deficit and DWI lesion evolution. *Neurology* **57**: 1205-1211, 2001
- [5] Calamante F, Gadian DG, Connelly A: Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. *Stroke* **33**: 1146-1151, 2002
- [6] Carroll TJ, Teneggi V, Jobin M et al: Absolute quantification of cerebral blood flow with magnetic resonance, reproducibility of the method, and comparison with H₂(15)O positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **22**: 1149-1156, 2002
- [7] Ostergaard L: Cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Top Magn Reson Imaging* **15**: 3-9, 2004
- [8] 山田直明: 常磁性体の影響, 造影剤. 小塚隆弘, 内藤博昭, 原田貢士編: MRI の基礎と臨床. 永井書店, 大阪, 1994, pp23-34
- [9] Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR et al: MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med* **34**: 555-566, 1995
- [10] Weisskoff RM, Zuo CS, Boxerman JL et al: Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn Reson Med* **31**: 601-610, 1994
- [11] Simonsen CZ, Ostergaard L, Smith DF et al: Comparison of gradient- and spin-echo imaging: CBF, CBV, and MTT measurements by bolus tracking. *J Magn Reson Imaging* **12**: 411-416, 2000
- [12] Johnson KM, Tao JZ, Kennan RP et al: Intravascular susceptibility agent effects on tissue transverse relaxation rates in vivo. *Magn Reson Med* **44**: 909-914, 2000
- [13] Kiselev VG: On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* **46**: 1113-1122, 2001
- [14] Villringer A, Rosen BR, Belliveau JW et al: Dynamic imaging with lanthanide chelates in normal brain: contrast due to magnetic susceptibility effects. *Magn Reson Med* **6**: 164-174, 1988
- [15] Rosen BR, Belliveau JW, Chien D: Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q* **5**: 263-281, 1989
- [16] Kennan RP, Zhong J, Gore JC: Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn Reson Med* **31**: 9-21, 1994
- [17] Kjolby BF, Ostergaard L, Kiselev VG: Theoretical model of intravascular paramagnetic tracers effect on tissue relaxation. *Magn Reson Med* **56**: 187-197, 2006
- [18] Enmi J, Hayashi T, Watabe H et al: Measurement of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast MRI and comparison with O-15 positron emission tomography. *International Congress Series* **1265**: 150-158, 2004
- [19] Miyati T, Banno T, Mase M et al: Dual dynamic contrast-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* **7**: 230-235, 1997
- [20] Vonken EP, van Osch MJ, Bakker CJ et al: Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med* **43**: 820-827, 2000
- [21] Donahue KM, Krouwer HG, Rand SD et al: Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. *Magn Reson Med* **43**: 845-853, 2000
- [22] Johnson G, Wetzel SG, Cha S et al: Measuring blood volume and vascular transfer constant from dynamic, T(2)*-weighted contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* **51**: 961-968, 2004
- [23] Kim EJ, Kim DH, Lee SH et al: Simultaneous acquisition of perfusion and permeability from corrected relaxation rates with dynamic susceptibility contrast dual gradient echo. *Magn Reson Imaging* **22**: 307-314, 2004
- [24] Rempp KA, Brix G, Wenz F et al: Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* **193**: 637-641, 1994
- [25] Carroll TJ, Rowley HA, Haughton VM: Automatic calculation of the arterial input function for cerebral perfusion imaging with MR imaging. *Radiology* **227**: 593-600, 2003
- [26] Ibaraki M, Shimosegawa E, Toyoshima H et al: Tracer delay correction of cerebral blood flow with dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* **25**: 378-390, 2005
- [27] Mlynash M, Eyngorn I, Bammer R et al: Automated method for generating the arterial input function on perfusion-weighted MR imaging: validation in patients with stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* **26**: 1479-1486, 2005
- [28] Lorenz C, Benner T, Chen PJ et al: Automated perfusion-weighted MRI using localized arterial input functions.