ニューロイメージングの最前線

中田　力

要　旨

1970年代初頭，CTの登場をもって画像診断は画期的変貌を遂げた．しかし，それが単に新しい時代の幕開けに過ぎなかったことは，現在，誰の目にも明らかである．1980年代初頭CTから主役の座を奪ったMR技術の躍進は，21世紀に入った現在でもその衰えを見せず，次から次へと「限界の壁」を破り続けている．高速撮像法は「秒」のハードルをやすやすと越え，高分解画像は「顕微鏡」の世界に突入した．MR機能画像の登場はPETすらも古典化しつつある．real time機能画像をも射程距離に置いたMRの最先端技術は，「こころ」と「からだ」を同時に写し出す「究極の診断学」に向けて，まっしぐらに進んでいる．人類が己を知る時代とも言われ，医学がQOLにその重点を移行した21世紀，臨床実践にとっても脳神経学にとっても欠かすことのできない，MRの最新技術を展望する．

〔日内会誌　94：1172～1182，2005〕

Key words：高磁場，機能局在，ファンクショナルMRI，3DAC，解像度

はじめに

ニューロイメージングの歴史は，より高い解剖学的解像度の探求と，様々な機能画像の追求とに集約できる．本小論では，多様化する近代脳神経画像学の中から，臨床画像に直結する，ファンクショナルMRI（magnetic resonance imaging）と高解像度画像に焦点を絞って，最新動向の概説を試みる．

1．ファンクショナルMRI（fMRI）

1）機能局在と機能画像

近代脳科学の歴史は19世紀初頭，フランスの脳外科医Pierre Paul Brocaによる失語症の記載に端を発する．以来，脳には，それぞれの部位に特異的な機能が存在すると考えられるようになった．いわゆる，機能局在である．20世紀に入り，脳機能の基本ユニットがニューロンの活動電位に帰属することが理解され，電気生理学的手法が脳科学における検索方の主役として君臨することとなったが，ヒト脳機能の検索には致命的となる侵襲性を排除できず，臨床診断学としての価値を持たなかった．

ニューロン活動は，様々な代謝活動を伴う．中でも，autoregulationと呼ばれる局所脳血流の上昇は，局所脳活動を示す良い指針となる．1961年，Sokoloffは網膜の刺激にともなう大脳皮質視覚野のニューロン活動を，この，局所脳血流変化を指標として特異的に画像化することに成功する．これが，世界で最初の「機能画像」となった[1]．ここから，ニューロンの活動をそれに伴う代謝変化で画像化するという「脳賦活試験（brain activation study）」と呼ばれる概念が確立されることとなった．

コンピュータの劇的な進歩に伴い1970年代に

なかだ　つとむ：新潟大学脳研究所・統合脳機能研究センター

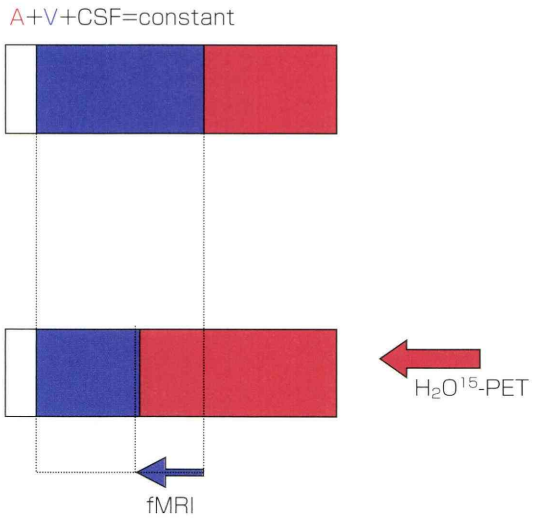


図 1. Munro-Kellie Doctrine
脳におけるそれぞれのcomponentが占める割合を決定する原則．頭蓋容量が変化しない成人では，動脈血（A），静脈血（V），脳脊髄液（CSF）との容量の合計は一定にならなければならない[2]．血流の上昇は動脈血の上昇となり，それに対応して，静脈血か脳脊髄液のどちらかが減少しなければならないが，特殊な場合を除いて，局部の脳脊髄液が移動することは難しい．従って，静脈血の減少が起る．H_2O^{15}-PETが血流そのものを定量的に測定する賦活法であるのに対し，fMRIは相対的におこる静脈血の減少を磁化率効果を介して定性的捉える賦活法である．
[2]（脳実質の要量の急速な変化はあり得ないことに注意！）

起った非侵襲性画像法の飛躍的進歩は，Sokoloffの開発した血流変化による機能画像を，ヒトを直接対象としても実践可能となる状況を提供した．その結果，それぞれの画像法に対応して，脳血流を用いた脳賦活法が確立されることとなる．その中で，最初に一世を風靡したものがO^{15}でラベルされた水を用いた陽電子断層（H_2O^{15}-PET）であった[2]．

80年代初頭，画像診断法として飛躍的な普及を遂げた磁気共鳴画像（MRI）は，MRIにおける脳血流解析とそれを用いた機能画像法の開発を促進した．まずは，H_2O^{15}-PETのMRI版としてgadolinium製剤の投与によるT2*変化を追いかける技法が登場し，ここから，ファンクショナルMRI（fMRI）という名称が生まれた[3]．間もなく，MRI信号が賦活による信号変化を内在することが理解され，統計処理のみで賦活を捉える試みがなされた．当初，この還元ヘモグロビン（deoxy-Hb）の磁化率効果（susceptibility effect）を用いた方法論は，血流ではなく，神経活動に伴う酸素消費量を反映すると考えられ，BOLD（blood oxygenation level dependent）効果と呼ばれた[4]．しかし，現在では，賦活にともなうMRI画像輝度上昇は，血中の酸素消費率とは無関係で，Munro-Kellie Doctrineに従った，血流の上昇に伴って必然的に起る静脈血の減少を捉えていることが理解されている（図1）[5]．

MRI装置の普及度の高さと，fMRIの施行の手軽さがあいまって，現在，脳賦活試験の殆どは，fMRIで行われるようになっている．fMRIが他の賦活画像法と比較して明らかに優れている点は，一人の被験者を対象とした一回の検索で，いくつもの賦活画像が作成可能なことである．これは，個々の症例での検索を必須とする臨床にとっては絶対的な条件であり，脳科学的検索においても，特記すべき利点となる[1]．

2）脳科学とfMRI

ヒトを直接対象とした機能局在検索が可能になると，それまで，住み分けのはっきりしていた脳科学と臨床神経学の世界が少しずつ接近することとなった．H_2O^{15}-PETの時代には限られた施設だけで施行されていたヒト脳機能局在研究は，fMRIの登場で，あっという間にその普及度を増し，脳科学の研究者をこぞって「局在研究」にシフトさせる結果を招いた．脳は複雑系を代表する機能単位であり，決定論的に働く機能ユニットの線形集合として捉えることはできない．従って，ノックアウトマウスの羅列がヒト脳機能の解明につながらないように，fMRI検索の羅列でヒトの脳機能は解明できないことになる．

[1]fMRIの施行法，実践における注意点などの詳細解説は，他書に譲る[6]．

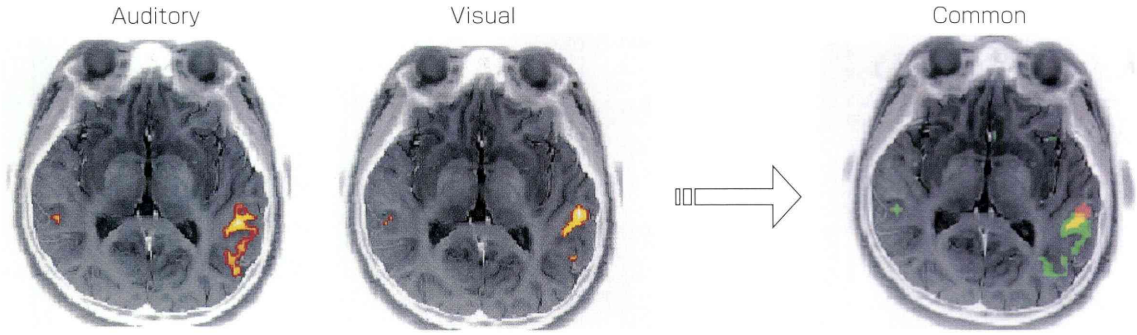


図2．機能による差分解析
一人の被験者の一回のセッションで，再現性の高い，高精度の機能画像を複数獲得できることにより，今まで不可能とされて来た「機能による差分解析」が可能となる．音声言語の理解課題により獲得された機能画像（auditory）と読字による言語理解課題により獲得された機能画像（visual）とを重ね合わせ両者に共通の賦活部位を探し出すことが出来る（common：黄色部位）．この部分が，この被験者における「狭義の言語理解野」であることは明白である[7]．

それでもなお，局在解析が重要な意味を持つヒト脳に特異的な機能解析では，これまでにない威力を発揮する（図2，3，4）[7,8,10]．

3）臨床画像とfMRI

一人の被験者を対象とした一回の検索で，対象とする機能に対する賦活画像が短時間で作成可能であることは，個々の症例での検索を必須とする臨床にとっては絶対的な条件である．fMRIは，その意味で，臨床医が手にした初めての実用的な賦活画像法であり，極めて重要な臨床画像のひとつである．CTが開発された70年代初頭，画像診断が主として脳外科領域を対象としたものであったように，fMRIも現在のところ，手術計画におけるeloquent area（運動野，言語野など，特に重要な機能を果たしていると考えられる脳部位）の同定など，脳外科臨床において活躍することが多い（図5）．しかし，個々の症例に特異的な賦活画像が作成可能なfMRIの特性は，被験者に特異的な機能局在，言い換えれば，通常の局在とは異なった機能局在を持つ被験者での局在解析に威力を発揮することは明らかであり，発達障害からリハビリ医学まで，その応用範囲は無限に広がっている（図6，7）[11,12]．

2．高解像度画像

1）高磁場装置

digital画像における解剖学的解像度は，空間分解能とcontrast分解能との複合効果として捉えることができる．MRIがその開発当初から理想的な画像装置として期待された理由は，tissue contrastにおけるMRIの圧倒的な有利さであった．80年代半ばまでに画像診断の主役の座を揺るがないものとしたMRIは，1.5Tの静磁場強度のもと，90年代には，その黄金時代を迎えた．しかし，70年代から画像装置開発に携わっていたわれわれには満足のいくものではなかった．1.5T装置のS/N不足である．そのためには，装置の磁場強度を上げることが必須とされた．80年代初頭，高磁場装置の臨床化を夢見ながら，研究対象を3.0Tから7.0Tへと進展させていった我々ではあったが，ヒト用大型magnetの作成に必要な経費の莫大さには勝てなかった．しかし，90年代に入り自体は一変する．magnet開発技術のglobal化により，それまで動物実験用の小型magnetでしか実現できなかった3.0T～9.0Tの高磁場装置を，臨床用に開発することが可能となったのである．

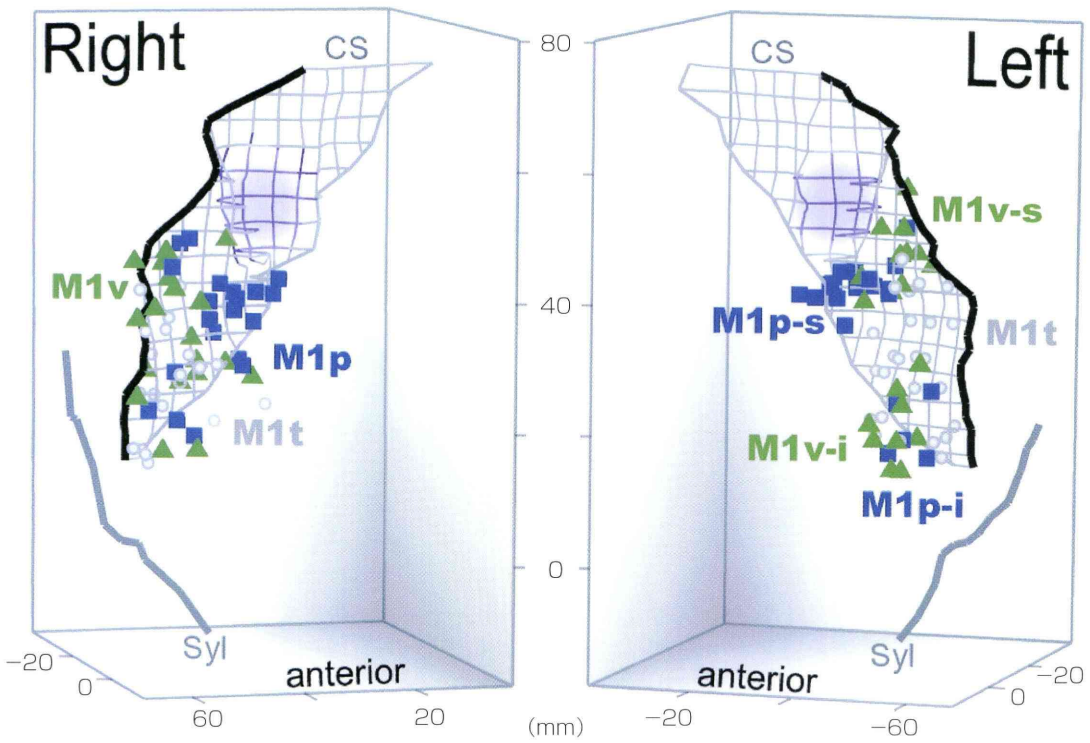


図 3.　一次運動野のhemispheric specialization

半球特異性（hemispheric specialization），特に言語機能におけるそれは，ヒト脳の顕著な特徴とされる．情報理論に基づいた新しいfMRIの時系列信号解析法であるICS法[9]を用いて，言語に関する半球特異性がヒトの一次運動野にも存在することを示すことができる．M1p：発声に特異的な部位；M1t：舌運動に特異的な部位；M1v：発話運動に共通した部位．その分布は右半球（非優位半球）においてはすべて非特異的であるが，左半球（優位半球）においては，M1pとM1vがそれぞれ境界明瞭な二つのクラスター，inferior（i）とsuperior（s），を形成することがわかる．CS：central sulcus，Syl：Sylvian fissure，薄いpinkで塗られた部分：hand button（手の一次運動野）．

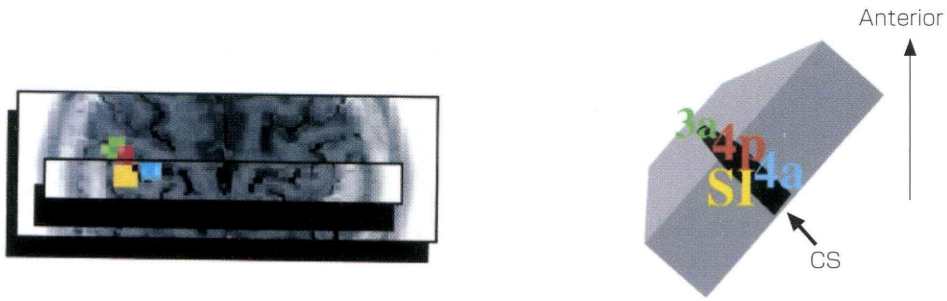


図 4.　一次運動野の機能ユニット

サルを用いた電気生理学的実験により，手に関する一次運動野は，実際には，二つの機能ユニットからなることが知られている．ICSを用いることにより，ヒトにおいても，この機能ユニットを分離，画像化することが可能となる．MI-4a：前一次運動野，MI-4p：後一次運動野，3a：一次知覚野 3a，SI：一次知覚野．

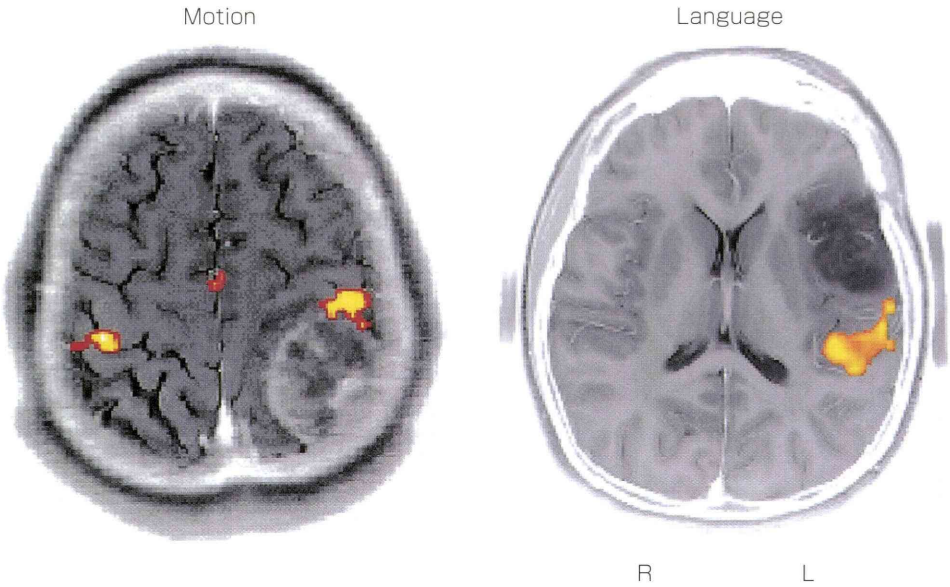


図5. 脳外科疾患におけるeloquent areaの同定.
Motion : Meningiomaに隣接する一次運動野
Language : Gliomaに隣接する言語野

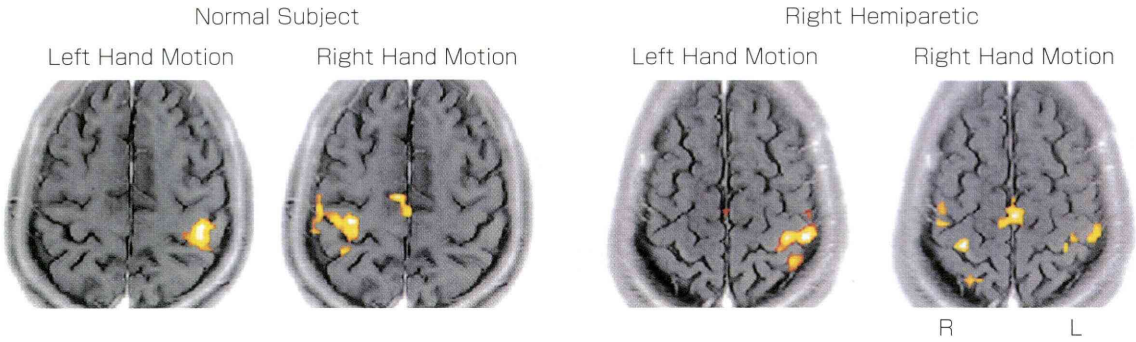


図6. 脳梗塞後の機能再構築
皮質下梗塞による片麻痺を三カ月で克服した患者の右手運動のfMRI(左). 正常者のfMRI(右)と比較して, 明らかな機能再構築が見られる[11].

90年代後半より始まった高磁場装置の臨床現場への導入は, MRIの画像診断装置としての優位性をさらに高める結果となった. 特に, 高磁場装置の長所と短所との折り合いが最適に近い3.0T装置は, 最もバランスの取れた臨床装置として, その主流になりつつある. 3.0T装置のroutine臨床画像法として提唱されたT2R画像[13,14]は, 通常の臨床実践の中で, 無理なく, 肉眼的病理学を超える解像度を誇る画像を提供するに至っている (図8, 9).

2) 3.0装置による3DAC画像

3DAC (three dimensional anisotropy contrast)は, contrast解像度の中で, 唯一, vector contrastを用いる方法論である. 他の画像法に

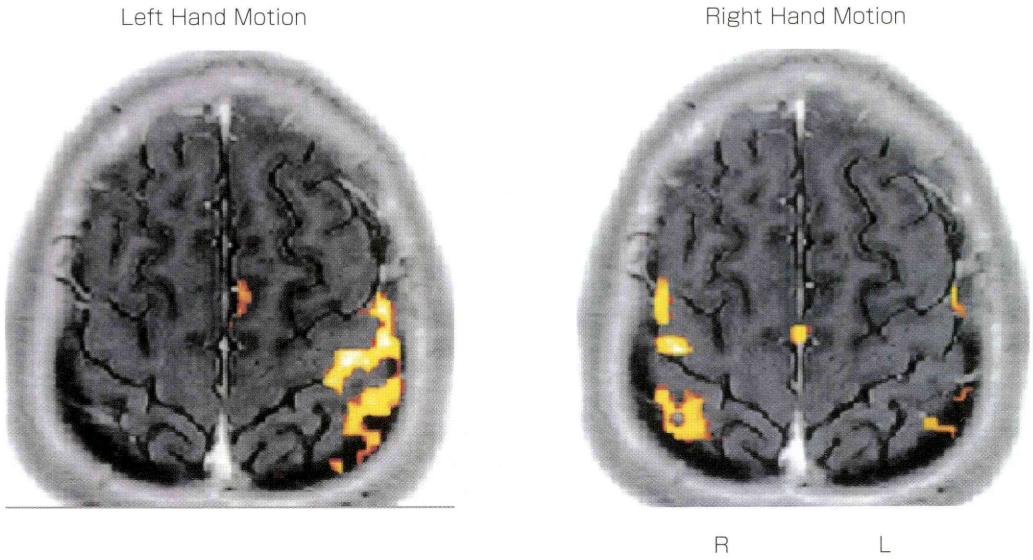


図 7.　強制的に右手を使うことを強いられた左利き正常被験者のfMRI
梗塞後（図 6）に似通った機能再構築が見られることが分かる[12].

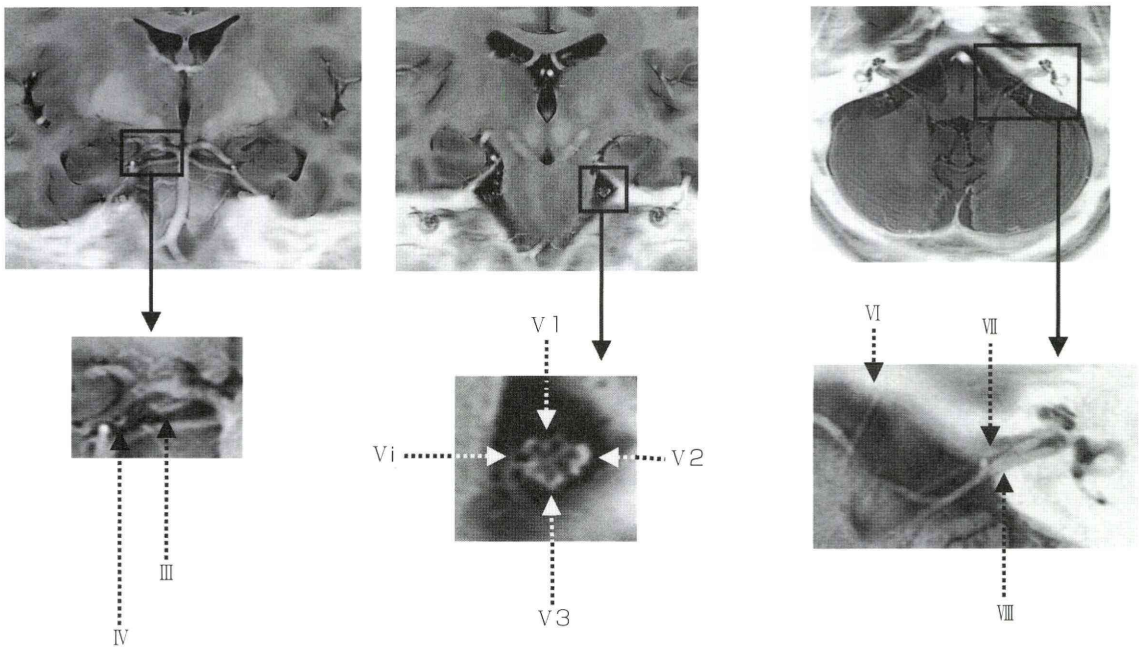


図 8.　3.0TのT2R画像（正常例）
脳神経III～VIIIの画像.

よって得られた画像は，たとえcolor表示されたとしても，もともとはすべてgray scaleで表される一次元contrastである．3DACは，唯一，生体が示す三次元空間上の特質を，それぞれのpixel

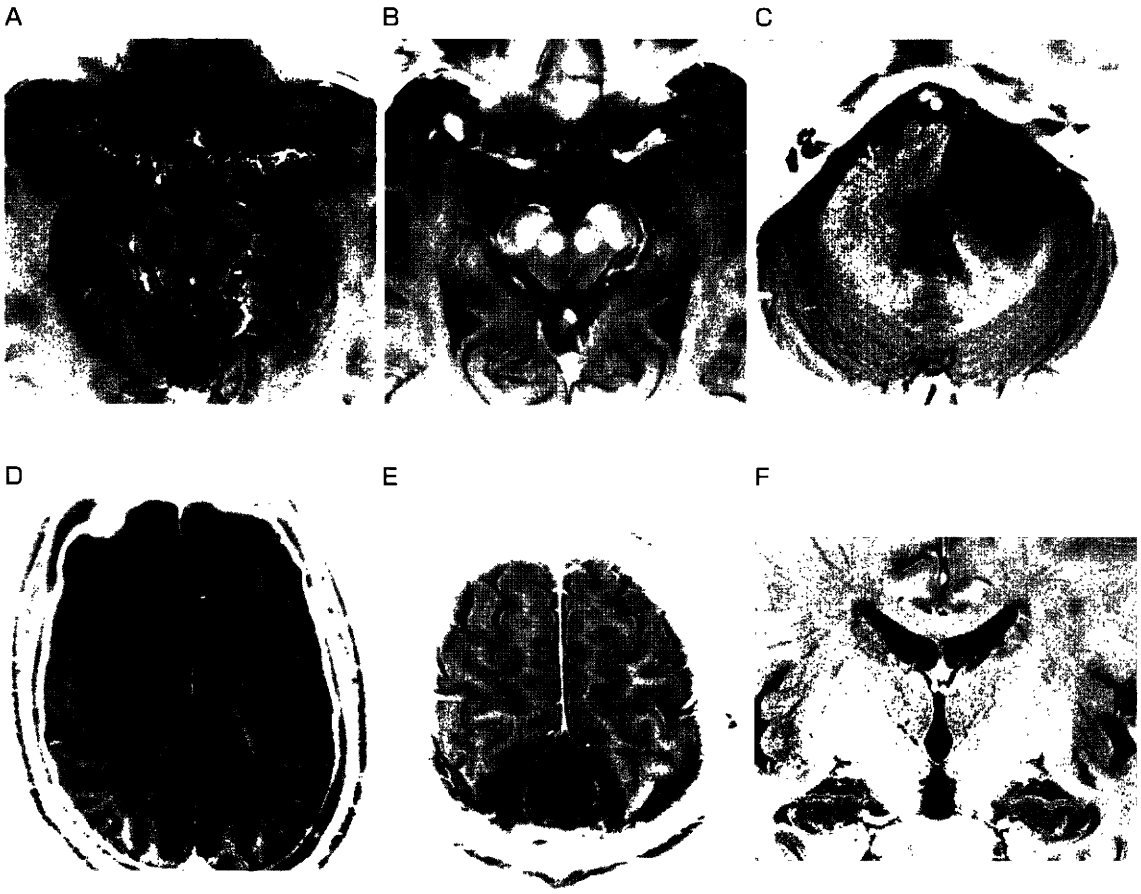


図9. 3.0TのT2R画像（病態例）
A：moyamoya, B：aneurysm, C：neurinoma, D：glioma, E：meningioma, F：transient global amnesia

のcontrastとして用いる．真のvector contrast画像を提供する画像法である．vector contrastを断層画像のpixelごとに表示するために，RGBをXYZの座標軸と考えるcolor表示を用いる（図10）．

3DACは，いまだに，専門家の間でもはっきりとした認識を欠き，計算画像であるdiffusion tensor imaging（DTI）や，単なる色付けにすぎないcolor mappingなどと同一視してしまう研究者を，初学者のみならず，かなりの熟練者にも散見する．しかし，3DACは拡散の不等方性を光学的処理により画像contrastとして用いる方法論であり，通常のDTIなどのように画像解像度の落ちる計算processを含まない．言い換えれば，diffusion tensor analysisを用いる画像法の中で，画質を落とさずにcontrast解像度を飛躍的に上げることのできる，唯一の方法論なのである[15,16]．

1.5T装置においては，3DACによるcontrast解像度の向上が，diffusion pulseを用いるために生じるS/Nの低下と相殺して，明らかな有利性を示すことが難しい症例も多かった．しかし，高磁場装置の開発により，十分なS/Nが確保されるようになると，vector contrastの与える高いcontrast解像度の優位性が，明確なものとなった

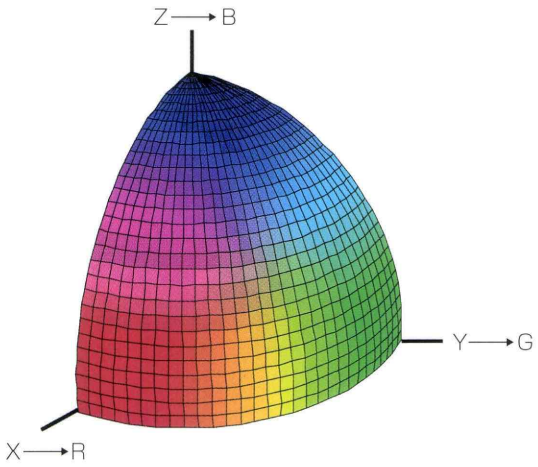


図 10. Vector contrastのcolor表示
研究室座標におけるXYZをcolor座標におけるRGBに展開し，hueによってvectorの位置情報を提供する．これによって，pixel上でvector contrastが表示可能となる．

(図 11)．現在，fMRIと同様に，3DAC画像がもっとも威力を発揮するのは脳外科領域の疾患であるが(図 12)，神経内科疾患においても不可欠の画像法であることに，議論の余地はない(図 13)．

3DAC画像の有用性を経験した臨床医の要求にもかかわらず，3DAC画像の普及が遅れている最大の理由は，経済・政治的な配慮を優先のメーカー側の方針にある．改めて，患者さんの利益を第一とする医療への参加を期待するものである．

3) 7.0T装置への期待

高解像度画像の最終目標は，光学顕微鏡に匹敵する臨床画像の獲得にある．その最終兵器として登場したものが，ヒト用 7.0T装置である．これは，MRIの最新技術がMR microscopyの完成

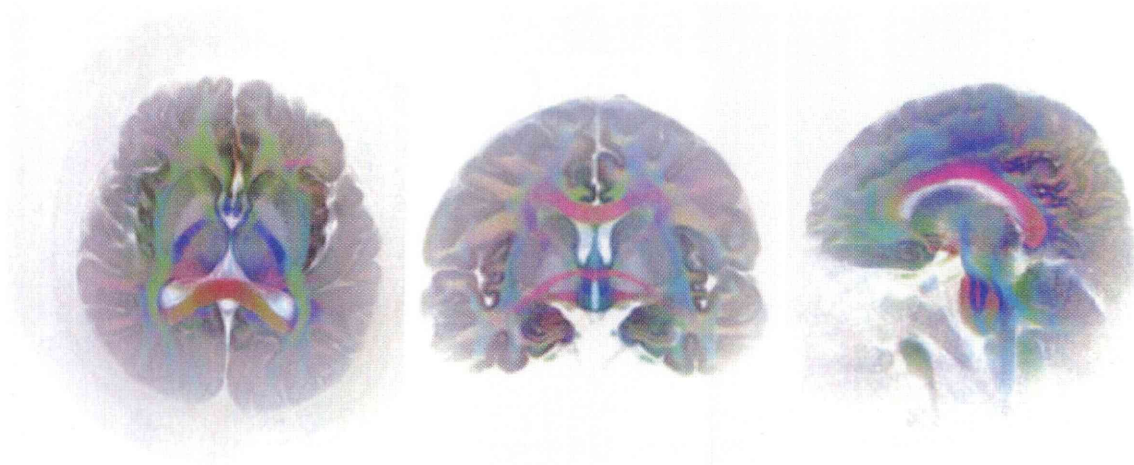


図 11. 3.0T装置による 3DAC画像
3DACは方向性を持った水分子の微細運動をvector contrastとして利用する画像法である．拡散の不等方性が強い軸索とその走行方向が強い影響を与える，いわば，「軸索走行強調画像」である．一般にdiffusion tensor imaging (DTI) と呼ばれるものも同じような軸索の特徴を使った画像法であるが，最終画像は数値計算によるdataを使って作られるもので，画像解像度の著しい低下が免れない．それだけ，一般臨床における画像診断法としての価値が低い．その反面，3DACは光学的処理により，臨床画像を作成する方法であり，画質の低下を伴わない．DTIと 3DACの関係は，MRIの初期に現れたT1 計算画像と一般に用いられているT1 強調画像の関係にある．前者は，画質の低下が著しいため，臨床画像の現場から姿を消した．3DACにおいては，画像断層面を左右に走る軸索は赤 (R)，上下に走る軸索は緑 (G)，断層面を貫く方向に走る軸索は青(B)を呈し，その他の軸索はRGBの直交軸で示される三次元空間での走行方向(R，G，B)に従った中間色を呈する (vector contrast)．

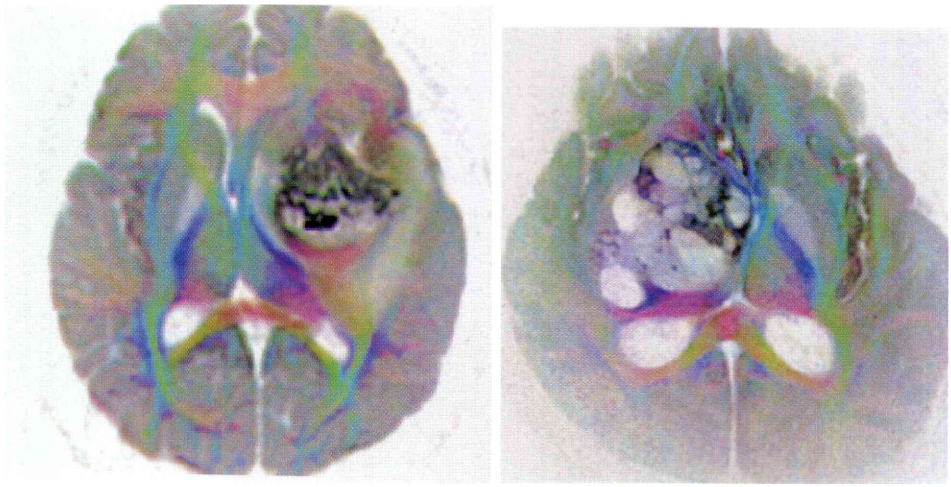
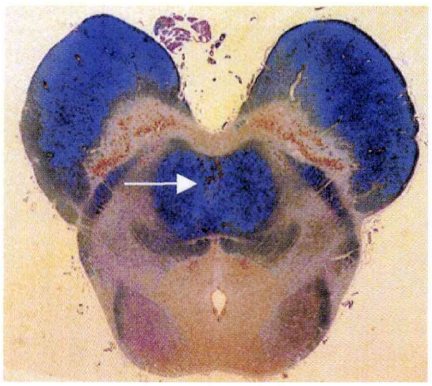


図 12.　脳腫瘍での 3DAC画像
正常脳実質と腫瘍の関係が鮮明に描写されている.



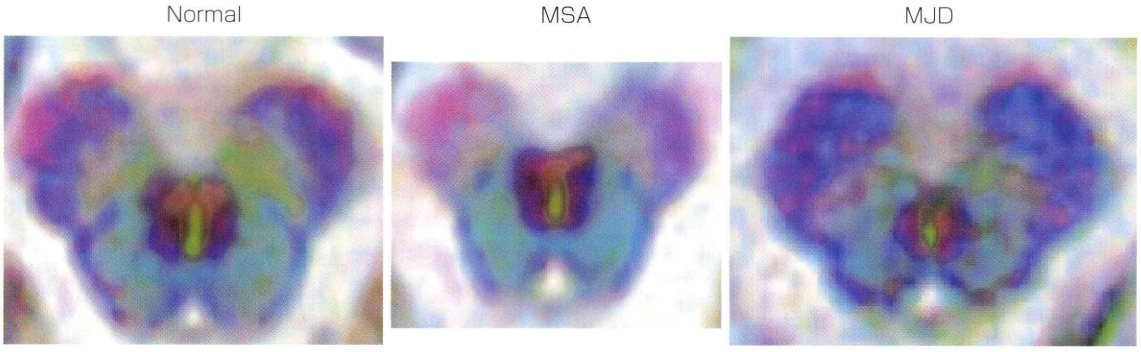


図 13.　MSA vs. MJD
中脳上小脳脚交差部の 3.0T 3DAC画像. MSA : multiple system atrophy, MJD : Machado-Joseph disease. MSAは上小脳脚の病変を伴わないが, MJDは伴うことが知られている. MJDでは 3DAC画像により, 特に前交差部分（histology画像の矢印部分）の線維の変性が激しいことが見てとれる. 上段：正常中脳上小脳脚交差部のdigital enhanced histology（KB染色）.

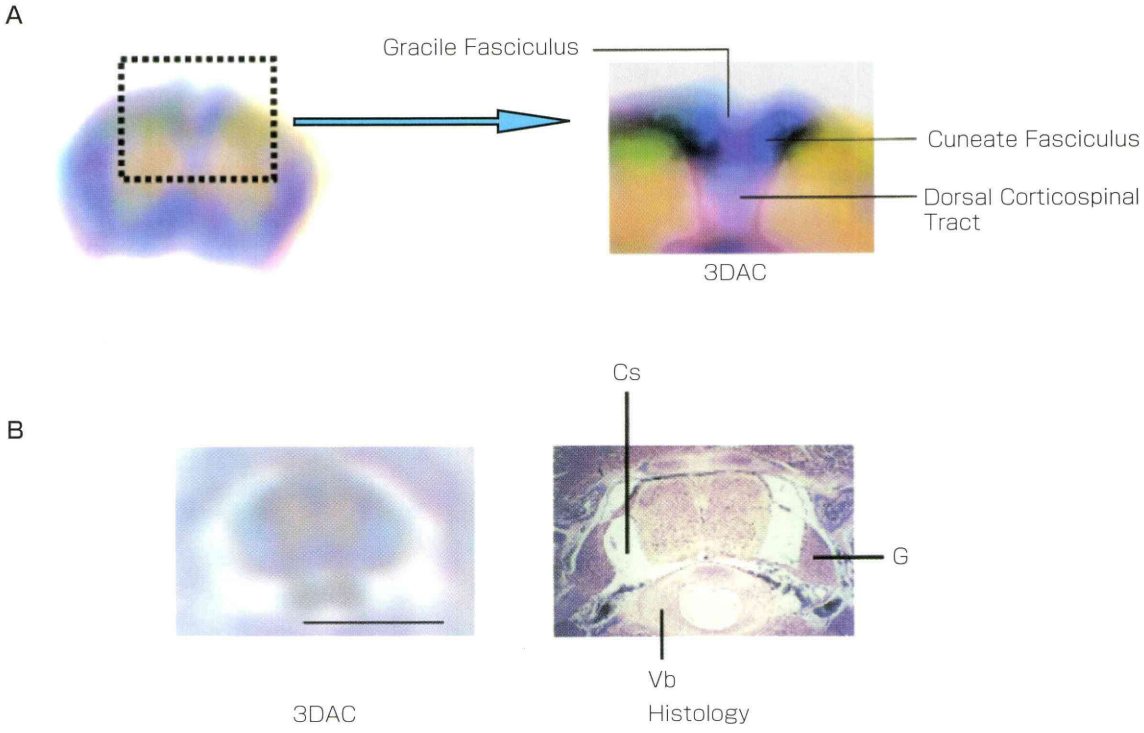


図 14. 麻酔下正常ラットの 7.0T 3DAC脊髄画像
A：成熟ラットの脊髄．直径 4mm程度の組織にもかかわらず，軸索走行が明瞭に画像化されている．B：髄生後 3 日目ラットの脊髄．鞘形成がなされていない，直径 1mm程度の脊髄においても後索の軸索機能が不等方性（青色）として捉えられている．（左）3DAC MRX，（右）髄鞘染色のなされた組織像．Cs：cerebrospinal fluid (CSF) space，G：dorsal ganglion，Vb：vertebral body，bar：1mm

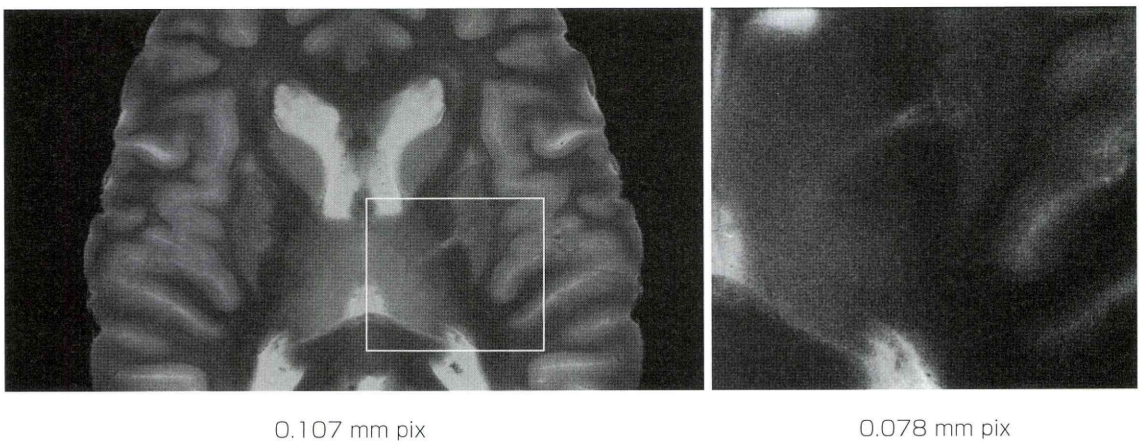


図 15. ヒト脳の 7.0T画像
始まったばかりの研究であるが，すでに，その高い可能性を見せている．

に向かって，秒読み段階に入ったことを物語っている(図14)．Alzheimer病の老人班の検出，脳腫瘍のhistology検索などが，非侵襲性画像診断で可能となる日が，すぐそこまで来ている(図15)．

おわりに

21世紀は「人間の世紀」と言われる．がむしゃらにsuper technologyを追いかける時代は終わり，人々は，ゆっくり生きることの大切さを理解し始めている．医療はquality of life (QOL)の時代を迎え，人々が抱いている医学そのものへの期待も，大きく変化し始めている．「優しい医療」が強く求められる中で，可能な限り診断学から侵襲性を省くことが必須となる一方，短時間により多くの情報を獲得する技術の開発も，強く求められる結果となった．その中で，MRI，特に高磁場装置が果たすべき役割は，日に日に増加している．

文　献

1) Sokoloff L : Local cerebral circulation at rest and during altered cerebral activity induced by anesthesia or visual stimulation. Kety SS, Elkes J, eds. The Regional Chemistry, Physiology and Pharmacology of the Nervous System. Pergamon Press, Oxford, 1961, 107–117.
2) Fox PT, et al : A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H2 (15) O and positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 4 : 329–333, 1984.
3) Belliveau JW, et al : Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR. Magn Reson Med 14 : 538–546, 1990.
4) Ogawa S, et al : Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 14 : 68–78, 1990.
5) Sokoloff L : A historical review of developments in the field of cerebral blood flow and metabolism. Fukuuchi Y, et al, eds. Keio University International Symposium for Life Sciences and Medicine, Volume 6, Ischemic Blood Flow in the Brain. Springer-Verlag, Tokyo, 2001, 3–10.
6) 中田　力：Functional MRI. 脳と神経　54 : 874–882, 2002.
7) Nakada T, et al : Planum temporale where spoken and written language meet. European Neurol 46 : 121–125, 2001.
8) Nakada T, et al : Brain strategies for reading in the second language are determined by the first language. Neurosci Res 40 : 351–358, 2001.
9) Suzuki K, et al : Fast and precise independent component analysis for high field fMRI time series tailored using prior information on spatiotemporal structure. Human Brain Map 15 : 54–66, 2002.
10) Nakada T, Tasaka N:Human brain imaging in the upright position. Neurology 57 : 1720–1722, 2001.
11) Fujii Y, Nakada T : Cortical reorganization in subcortical hemiparesis : Neural mechanisms of functional recovery and prognostic implication. J Neurosurg 98 : 64–73, 2003.
12) Nakada T, et al : Coerced training of the non-dominant hand results in cortical re-organization : High-field fMRI study. J Neurosurg 101 : 310–313, 2004.
13) Fujii Y, et al : High-resolution T_2 reversed magnetic resonance imaging on high magnetic field system. J Neurosurg 89 : 492–495, 1998.
14) Nakada T:Clinical experience on 3.0T systems in Niigata: 1996–2002. Inv Radiol 38 : 377–384, 2003.
15) Nakada T, Matsuzawa H : Three dimensional anisotropy contrast magnetic resonance imaging of the rat nervous system : MR axonography Neurosci Res 22:389–398, 1995.
16) Nakada T, et al : Clinical application of magnetic resonance axonography. J Neurosurg 90 : 791–795, 1999.