

磁気共鳴法を用いた脳神経活動の解析に関する研究

新潟大学脳研究所神経内科学部門（主任：辻 省次教授）

渡 邊 浩 之

Magnetic Resonance Study on the Analysis of Brain Function

Hiroyuki WATANABE

*Department of Neurology,
Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Shoji TSUJI)*

Magnetic resonance spectroscopy and imaging were applied to study human brain functions. In the present study, localized brain proton MR spectra and T_2^* weighted MR images were acquired in the occipital visual cortex under photic stimulation (PS) from normal volunteers, and patients with migraine and mitochondrial encephalomyopathies (Kearns-Sayre syndrome) (KSS) using whole-body 1.5T clinical MR system. In the controls, lactate elevation was detected after the onset of PS. With continued PS, there was a decrease from the maximum. After PS was stopped, the lactate decreased almost to the baseline value. These results are consistent with the view that PS activated brain visual cortex, which stimulated glycolysis more predominantly than oxidative pathway. In the patients with migraine and KSS, the resting values of occipital lobe cortex lactate were significantly higher than those of controls. Furthermore, lactate values in KSS were significantly higher than those of migraine. However PS did not increase lactate significantly suggesting the blunted glycolysis in the impaired oxidative metabolism.

The T_2^* weighted MR images of the occipital visual cortex of human brain were studied by means of fast low-angle shot (FLASH). Among normal volunteers, elevation of image intensity up to 2% was observed in primary and associative visual cortex. After the PS was turned off, the MR signal fell below the pre-PS baseline level. In the patient with basilar migraine, MR signal change was smaller than those of normal volunteers, which may be understood as a hyporeactivity of vessels.

Key words: brain function, MRS, FMRI, lactate, photic stimulation

脳機能, MR スペクトロスコピー, MR 機能画像, 乳酸, 光刺激

Reprint requests to: Hiroyuki WATANABE,
Department of Neurology, Brain
Research Institute, Niigata
University, Asahimachi-dori 1,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科 渡邊浩之

I. 結 言

脳神経活動は様々な生理学的、生化学的プロセスにより実現されているが、その機構については未だその一部が明らかになっているに過ぎない。さらに非侵襲的に体外より測定できる手段は限られ、従来、脳波、視覚誘発電位や体性感覚電位などの誘発電位、脳磁図、SPECT (single photon emission CT)、PET (positron emission tomography) などが行われている。それらの捉えているプロセスは異なるものであり、各々意義あるものであるが、空間または時間分解能や、経済的な面で利点、欠点を共有している。

近年、1.5T 以上の臨床用高磁場磁気共鳴 (MR) 装置の登場により、従来の解剖学的構築の観察のみでなく、ヒトにおいても磁気共鳴分光法 (magnetic resonance spectroscopy: MRS) を適用することが可能となり、組織を破壊・抽出することなしに生化学的情報を得ることができるようになった。Prichard ら¹⁾は ^1H -MRS を用いて、光刺激 (PS) によってヒトの脳後頭葉視覚野において乳酸が産生され、さらに刺激を継続することにより乳酸が低下することを報告した。このように ^1H -MRS を用いて乳酸やグルコースを測定することにより、脳内局所での糖代謝を経時的に観察できることが示され、脳の生化学的変化の動的解析 (functional MRS: FMRS) が可能となりつつある。

他方、MR 画像診断の分野では内在性の常磁性物質を用いて脳の機能変化を観察しようとする試み (functional magnetic resonance imaging: FMRI)²⁾⁻²⁰⁾ も行われるようになった。

この FMRI によって、十分な空間、時間分解能が得られるようになり、PS³⁾⁵⁾⁻⁸⁾ や運動負荷¹⁰⁾ などによる脳活動の mapping が可能となった。

今回、健康成人および神経疾患症例において、PS による FMRS と FMRI を施行し、脳代謝の動的解析および疾患における病態解析を行ったので報告する。

II. 対象および方法

MR 装置は臨床用 1.5T (MAGNETOM, Siemens) で表面コイルを使用した。PS は 10 Hz の閃光刺激 (視覚誘発電位測定用フラッシュライト、日本光電製) を光ファイバーにて両眼へ誘導した。検定は対応のない t 検定を用いた。

MRS は、対照群 (健康成人) 6 名、片頭痛患者 3 名 (前兆を伴う片頭痛 1 名、片麻痺型片頭痛 1 名、basilar

migraine 1 名)、そしてミトコンドリア脳筋症 (MT) 患者 4 名 (Kearns-Sayre 症候群: KSS, 4 名) で検討した。そのうち PS は対照群 6 名、片頭痛患者 2 名 (片麻痺型片頭痛 1 名、basilar migraine 1 名)、そして MT 患者 3 名 (KSS) で施行した。

^1H -MRS の測定は、Spin Echo (SE) 法によって得た画像より、後頭葉視覚野に $3.5 \times 3.5 \times 3.5 \text{ cm}$ の関心領域を設定し (Fig. 1-A, B)、同部より局所 MRS を測定した。water suppression は chemical shift selective (CHESS) で行った。局所 MRS は SE 法を用い、TR/TE = 1,500/270 msec とした。1 回の測定には 256 回加算で 6.5 分を要した。測定は PS 前の閉眼安静時、PS 中に 3 回、PS 後 1 回の連続測定を行った。

FMRI は対照群 (健康成人) 5 名と片頭痛患者 1 名 (basilar migraine) で検討した。

SE 法より得た画像より鳥距溝を通る平面を選択し (Fig. 1-C)、FLASH 法にて T_2^* 強調画像を得た。TR/TE を 50/30 msec, flip angle を 20 度, matrix は 128×64 , スライス厚は 12 mm とした。1 回の撮像に約 6 秒を要した。測定は暗所で 5 回連続測定を行ったのち、PS 下で 5 回連続測定を行い、これを 2 回繰り返し、再び暗所で 5 回測定した。

両側後頭葉視覚野に直径 3.0 cm の関心領域を設定し (Fig. 1-D)、内部の信号強度の推移を経時的に測定した。信号強度の推移は、PS 負荷前 5 回の平均信号強度に対する値の変化率で示した。

III. 結 果

Fig. 2 に PS に伴う対照群、片頭痛、MT 患者の代表的な ^1H -MRS の推移を示す。それぞれ choline (CHO), creatine (CRE), N-acetylaspartate (NAA) と 1.33 ppm に lactate (LAC) のピークが同定される。

Fig. 3 に各ピーク面積比を示す。NAA/CRE, CHO/CRE 比は各群で有意差を認めなかった。LAC/CRE 比は片頭痛群、MT 患者群ともに対照群と比べ 5% の危険率で有意に上昇していた。また片頭痛群よりも MT 患者群の方が 5% の危険率で有意に上昇していた。

連続 PS による LAC/CRE 比の推移を Fig. 4 に示す。対照群においては、従来の報告のように PS 開始直後に増加し、その後、PS を継続すると減少傾向を示した。PS 中止によって基準値のレベルにまで低下した。MT 患者においては、3 例とも対照群と比べて安静時より上昇しており、PS による変化は 2 例ではほと

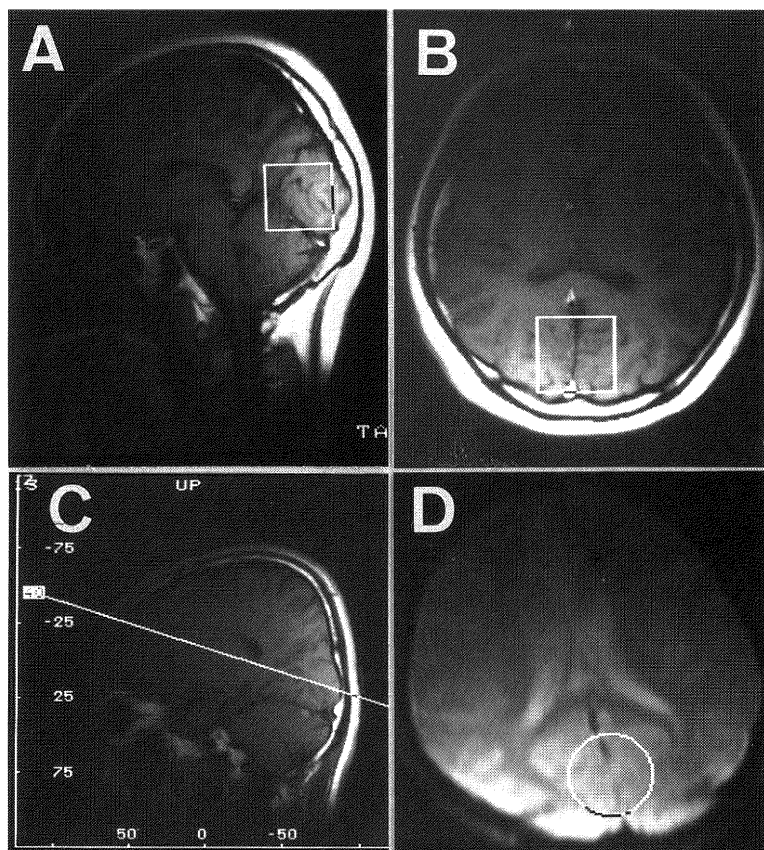


Fig. 1 関心領域の設定

- A, B : 頭部 MRI 正中矢状断 (A) 及び水平断 (B) (Spin-echo 法, TR/TE=20/15 ms) にて MRS の関心領域を, 後頭葉視覚野を中心に $3.5 \times 3.5 \times 3.5$ cm に設定した。
- C : 頭部 MRI 正中矢状断 (Spin echo 法, TR/TE=20/15 ms) にて, 鳥距溝に沿って, FMRI の横断面を設定した。
- D : 得られた FMRI 画像 (FLASH sequence, TR/TE=50/30 ms, flip angle=20°, 128×64 matrix, 12 mm slice thickness). 関心領域を後頭葉視覚野を中心に直径 3 cm に設定した。

んど変化なく, 1例では上昇は軽度で, かつ遅延する傾向を示した。片頭痛患者でも, 前値より対照群と比べて増加を認めるが, その程度は MT 患者より軽度で, PS に対する反応は MT 患者に類似し, 対照群と比べると乏しく, かつ遅延する傾向を示した。

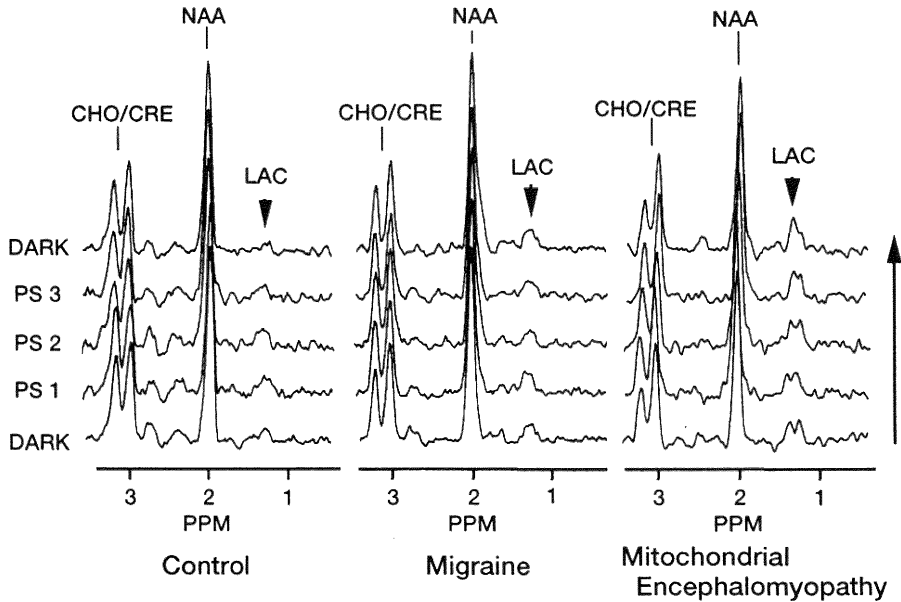
Fig. 5 に対照群の PS 負荷時の T_2^* 画像の差分画像の1例を示す。後頭葉視覚野での輝度の上昇が認められた。さらに同部に設定した関心領域内の信号強度の推移を Fig. 6 に示す。信号強度は PS 開始と共に増加

し, 2回目ではほぼピークに達し, 約2%の増加が認められた。PS 中止にて徐々に信号強度は低下し, 最低信号強度は PS 開始前値よりも低下した。PS を再開することにより, 信号強度は再度増加した。

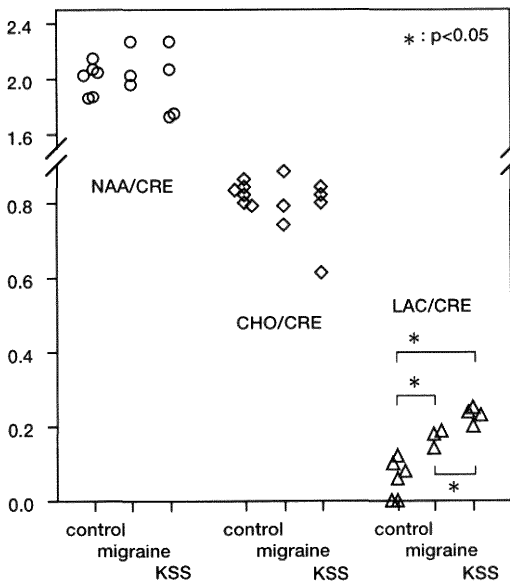
basilar migraine 患者においては, これらの変化は明らかに少なかった。

IV. 考 察

安静時の大脳後頭葉視覚野における ^1H -MRS で,

Fig. 2 光刺激による ^1H -MRS の推移

左より正常対照, 片頭痛 (片麻痺型片頭痛患者), ミトコンドリア脳筋症 (Kearns-Sayre 症候群). CHO: choline, CRE: creatine, NAA: N-acetylaspartate, LAC: lactate. PS: photic stimulation.

Fig. 3 安静時における ^1H -MRS の各ピーク面積比

NAA/CRE, CHO/CRE 比には各群に有意差を認めなかった. LAC/CRE 比は片頭痛, Kearns-Sayre 症候群 (KSS) で有意に上昇していた ($p < 0.05$). また片頭痛に比べ KSS のほうがさらに有意に上昇していた ($p < 0.05$).

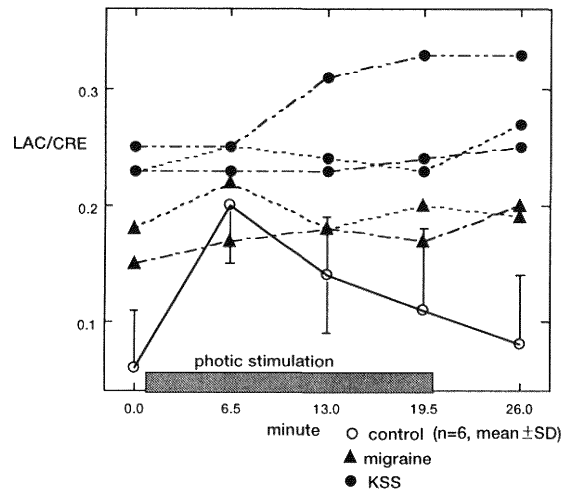


Fig. 4 光刺激による LAC/CRE の推移

健康成人においては光刺激直後より増加し, 刺激の継続によって徐々に低下する. ミトコンドリア脳筋症患者においては刺激前より増加しており刺激による反応は少なく, 遅延かつ遷延する傾向を示した. 片頭痛患者においては, 同様に前値より高いがその程度は低く, 光刺激による反応は同様であった.

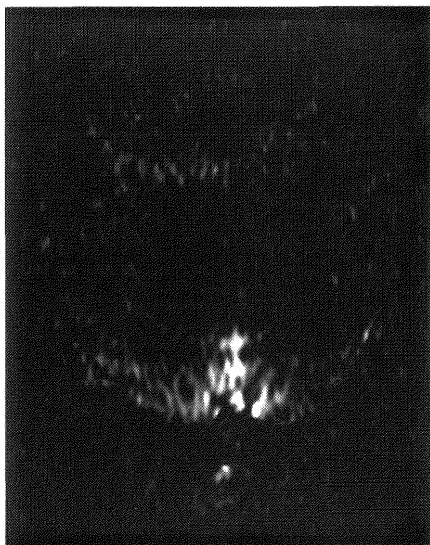


Fig. 5 暗所と光刺激時の T_2^* 強調画像の差分画像の1例
後頭葉視覚野に輝度の増加を認める。

LAC/CRE 比は片頭痛群, MT 患者群ともに上昇していた。NAA/CRE, CHO/CRE 比には有意の差を認めず, これは乳酸の上昇を示すものと考えられ, 嫌気性解糖の亢進を示唆する所見と思われる。LAC/CRE 比はエネルギー代謝における酸化機能の指標としても用いられる。従って上記の結果より, 両疾患で何らかのエネルギー代謝異常が存在することが推測される。

片頭痛患者における ^1H -MRS の報告は, 検索し得た限りでは見あたらないが, 筆者は片麻痺型片頭痛患者での病側の前・頭頂葉で, 乳酸が上昇していた症例を経験している²¹⁾。脳梗塞巣において, ^1H -MRS にて乳酸の上昇が報告されており²²⁾, 乳酸は神経症状と何らかの関係があることが推測される。

MT 患者の ^1H -MRS について, 最近 Matthews らにより KSS 患者2例において, LAC/CRE 比の上昇と NAA/CRE, CHO/CRE 比の低下が報告された²³⁾。今回 NAA/CRE, CHO/CRE 比には有意差を認めなかったが, 画像上で軽度の脳萎縮を認める重症2例においては, NAA/CRE 比はやや低い傾向を示した。NAA は

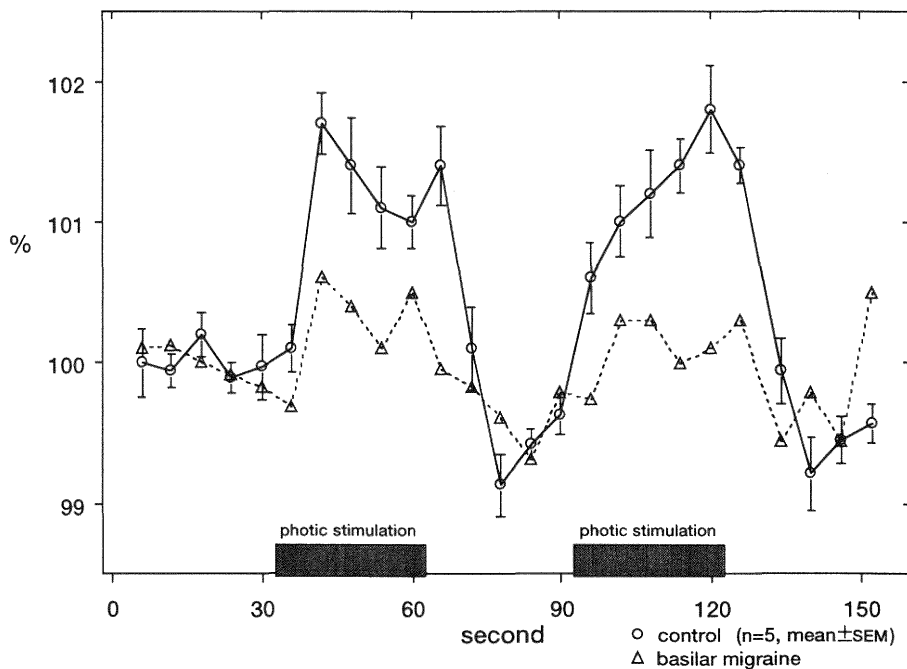


Fig. 6 FMRI での関心領域内の信号強度変化
(暗所5回の平均値を100として%表示)

健康成人では光刺激により信号強度は増加し光刺激の中止により低下する。反応には1スライス程度の遅延が認められる。1回目の刺激終了後に信号強度は刺激前より低下する。basilar migraine では変化の程度は少なかった。

神経細胞に多く含まれ、その低下は神経細胞障害の指標とされる²⁴⁾。従って KSS 重症例においては軽度の神経細胞障害が生じていることが推測される。また CHO/CRE 比は、MRI の T₂ 強調画像で大腦白質に高信号域を認めた 1 例で軽度低下していた。¹H-MRS で認められる CHO のピークの大部分は髄鞘リン脂質形成の前駆体である phosphatidylcholine といわれている²³⁾。KSS の病理では大腦白質の海綿状変性が報告²⁵⁾されており、この変化を反映しているものと考えられる。

正常では、安静時において脳神経活動のエネルギーはほとんどが好気性解糖系で賄われ、糖代謝の約 90% が好気性解糖であり、乳酸に代謝されるのは約 5% であるとされる。これに対し PET を用いた検討では、手指運動や光刺激などの刺激による局所脳血流と糖摂取率の上昇率は感覚運動野で約 29%²⁶⁾、視覚野で約 50%²⁷⁾であるにも関わらず、酸素消費の上昇率は約 5% に過ぎないとされ、その結果、脳血流・糖代謝と酸素消費の平衡関係が崩れることが指摘されている。すなわち、神経活動時には脳組織は相対的な低酸素状態に陥ると考えられる。

¹H-MRS における健康成人での PS 時の乳酸の上昇はこれらの報告を裏付けるものである。生理的な刺激によっても嫌気性解糖が誘導される原因について、Fox らはミトコンドリア機能の予備能が低いことと関連づけている。すなわち好気性解糖系の酵素容量が安静時でも限界に近いことより²⁸⁾、刺激時にはそれを越えてしまうと推測している。

また Prichard らの報告¹⁾ならびに今回の検討でも、PS を継続すると乳酸は低下傾向を示した。Sappey-Marini ら²⁹⁾は、同じ負荷下に視覚誘発電位を検討し、P₁₀₀ 信号強度が乳酸の減少にともなって減衰してくることを報告し、乳酸の減少は神経細胞の慣れ現象による神経活動の低下によるものと推測した。

今回検討した MT 患者では、安静時より乳酸の上昇を認めた。さらに PS で乳酸の上昇がほとんどないか、あるいは反応が遅延し、しかも高値が遷延した。安静時での乳酸の上昇は、ミトコンドリア機能異常に伴う嫌気性解糖の亢進が推測される。PS による反応異常は、MT 患者ではすでに嫌気性解糖が飽和状態に近くっており、健康人に比べて乳酸の上昇の程度が少ないことを示している可能性が考えられる。

片頭痛患者での検討では、安静時では健康成人よりは乳酸が上昇していたが、その程度は MT 患者よりも低かった。さらに PS による上昇率は低くて、反応は遅延し、かつ遷延する傾向を示し、MT 患者と類似して

いた。

片頭痛の本態は、血管学説や神経学説などが提唱されているが、不明な点が多い。この解明を目的に、Montagna らは発作間欠期の、合併症を伴う片頭痛³⁰⁾、前兆を伴う片頭痛³¹⁾、および前兆を伴わない片頭痛³²⁾症例で、³¹P-MRS を検討した。彼らは運動負荷時の骨格筋と安静時の脳でエネルギー代謝に異常を認めた。さらに筋肉のミトコンドリア DNA の欠失を認めた症例を見だし³³⁾、片頭痛の原因として、ミトコンドリア機能異常による脳での酸化機能障害の関与を疑った。

Naritomi ら³⁴⁾は ³¹P、²³Na-MRS を用い、血流低下の増悪に伴い順に、組織の酸性化と脳波異常、Phosphocreatine (PCr) の低下、高エネルギーリン酸化化合物の低下、そして Na ポンプの障害を生じることを示した。さらに低酸素血症の増悪に伴い順に、乳酸の上昇、PCr の低下、高エネルギーリン酸化化合物の低下を認めたとの報告³⁵⁾もあり、乳酸は虚血による軽度の組織障害の鋭敏な指標となり得る。従って、乳酸の上昇は片頭痛の病態に伴う虚血を反映している可能性もある。Ueki ら³⁶⁾は一過性の脳虚血をおこしたラットにおいては、電気刺激を与えても体性感覚誘発電位は出現するが、脳での血流・糖代謝・乳酸・pH などは変化しなくなることを報告している。この機序は不明であるが、片頭痛患者において、PS による FMRS で乳酸の反応に乏しかった事は、同様の機序によることも考えられる。

以上のように、片頭痛にて認められた乳酸の上昇と PS に対する反応異常は、脳組織における好気性糖代謝の障害を示すものと思われるが、これが神経細胞自体を原因とするものか、虚血に伴う二次的なものかは、更に検討を要すると思われる。

FMRS では、神経活動時における糖摂取と酸素消費の差を利用して、脳神経活動を描出していたが、fMRI は脳血流と酸素消費の差を利用している。酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) は組織で酸素を放出すると還元ヘモグロビン (deoxy-Hb) となるが、この時 Hb の磁気特性が反磁性 (diamagnetic) から常磁性 (paramagnetic) へと変化する。これは oxy-Hb は鉄イオンの第 6 配位が酸素分子で結合されているのに対し、deoxy-Hb では空いているため 4 個の不対電子が生じるためである。常磁性体は、その分布が不均一であると、磁化率 (susceptibility) に変化を生じ、T₂* を短縮させる。脳神経活動が賦活されると、前述したように脳血流が酸素消費の上昇率を上回るため oxy-Hb の増加と deoxy-Hb の相対的低下がもたらされ、結果的に T₂* は延長し、T₂*

強調画像を得ると神経活動の活発な部位が高信号領域として描出される。これが FMRI の原理であり, blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast 法と呼ばれている。

FMRI は、当初は種々の常磁性体を中心とした外因性物質を投与し、それによる一過性の脳内微小血管内の信号低下を捉え、脳活動時の perfusion の変化を画像化していた³⁷⁾。しかしこの方法では、造影剤のクリアランスの問題もあり、短時間に繰り返し施行することが困難であった。それに対し内在性常磁性物質を用いる BOLD contrast 法は何度でも繰り返し施行が可能である。また FMRI は、その空間及び時間分解能が優れていることが大きな利点である。1ピクセルごとの信号変化を追うことが可能であり、対象を動かさずに通常の MRI も撮像可能であることから、局在の決定も容易かつ正確である。また近年の高速撮像法の発達により、Echo Planer (EP) 法を用いれば数百 msec にて一枚の撮像も可能となり、著明な時間分解能の改善が得られている。また PET では通常、複数測定の平均化が必要なことが多いが、FMRI では1回測定での評価が十分可能である。

以上のように BOLD contrast 法は従来の脳機能画像法と比べ多くの利点を持っており、1990年 Ogawa ら²⁾により、動物実験で報告されて以来注目され、この1～2年で急速に進歩している。ヒトにおいては4Tなどの超高磁場機での報告³⁾に加え、1.5Tの通常臨床機での報告⁴⁾⁵⁾もされてきている。

今回の結果では、健康成人においてはPS開始とともに、後頭葉視覚野にて信号強度は上昇したが、最高信号強度を得るまでに6秒程度(1画像分)の遅延を生じた。またPS中止後の信号強度の低下にも同様の遅延を認め、脳実質の血流変化が神経活動の変化にやや遅れることを示している。EP法を用いて時間分解能を高めた報告⁵⁾では、その遅延は平均4.4秒であり、これは超音波血流計による値³⁸⁾とほぼ同等である。

今回の信号強度変化は約2%程度であった。過去の報告では関心領域を狭めることにより1.5Tでも7～8%の信号強度変化を認めている⁶⁾⁷⁾。しかし、空間分解能を高めた検討の結果、このような高度の信号強度変化を呈した部位は、静脈であることが報告され⁸⁾、かつ計算上1.5Tでは大脳皮質における信号強度変化は1～2%程度になることが報告されている。従って、今回示した結果は大脳皮質機能を反映したものとして妥当なものと思われた。

また、PS終了後の信号強度が、負荷前の信号強度よりさらに低下している原因は、今回の実験のみからは明らかにし得ない。Stern らは⁹⁾、神経活動による組織での二酸化炭素の産生の結果、酸素-Hb 解離曲線の左方偏位が生じ、deoxy-Hb の量が増加するために T_2^* 信号強度が低下すると推測している。

FMRI は以上に述べたPSのほか、手指運動刺激¹⁰⁾、聴力刺激¹¹⁾、知覚刺激¹²⁾による一次運動あるいは感覚野の報告がなされた。さらに運動刺激による運動野前域や補足運動野¹³⁾、光刺激や手指運動のイメージ刺激¹³⁾¹⁴⁾による一次運動あるいは感覚野、言語刺激による言語中枢¹⁵⁾ならびに前頭葉¹⁶⁾、記憶にもとづく運動刺激による前頭葉¹⁷⁾など、より高次機能への応用が可能となってきた。また大脳皮質以外にも小脳¹⁸⁾や脊髄¹⁹⁾での報告も散見される。さらには多スライス化により、一度に小脳も含めて脳全体からの、広範囲での観察も可能となっている²⁰⁾。

しかし疾患への応用はまだ始まったばかりである。今回、basilar migraine 患者において信号強度の低下を認めた。これは血管反応性の低下を反映した所見と考えられるが、その原因は不明である。片頭痛自体の病態によるものか、あるいは前述した Ueki らが報告したような³⁸⁾、発作に伴う一過性の虚血による組織への障害を反映した可能性が考えられる。しかし FMRI の検出力については種々の議論があるところである¹²⁾。PETでの検討では、刺激に集中しているときの方が、刺激に対する脳血流の反応が亢進するとの報告³⁹⁾もされており、信号強度変化の強さの評価には注意を要する。本例の場合は25歳と若年で、検査にも協力的であり、繰り返し施行しても同様の結果であったため、有意な所見と考えられたが、今後定量的な評価も必要と思われる。

以上のように、MRを用いた脳機能解析法は近年急速に進歩を遂げており、これらを組み合わせることにより、より多方面からの解析が可能になると思われる。他にも脳活動によるプロトンの脳組織内での拡散の変化を見る拡散強調画像などもあり、今後広く脳代謝解析法の中核として臨床応用が進むと考えられる。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました辻 省次教授、研究の場を与えていただいた宮武 正前教授、御指導を賜りました東京医科歯科大学神経内科学部門湯浅龍彦助教授に心から感謝の意を表します。また、直接御指導いただきました桑原武夫助手に深く御礼申し上げます。さらに放射線医学教室酒井邦

夫教授，日本医科大学第2内科学教室山室 学先生らの諸先生に御指導，御助言を賜りましたことを深謝いたします。最後に，日頃の実験を通じて終始御指導を受けた，新潟大学医療短期大学部診療放射線技術学科大久保真樹助手の協力なくしては本研究は成し得なかったことを記し，心より感謝を申し上げます。

尚，本研究の一部は第21回日本磁気共鳴医学会大会（筑波，1993），第12回 Society of Magnetic Resonance in Medicine（ニューヨーク，1993）において発表した。

参 考 文 献

- 1) Prichard, J., Rothman, D., Novotny, E., Kuwabara, T., Avison, M., Howseman, A., Hanstock, C. and Shulman, R.: Lactate rise detected by ^1H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**: 5829~5831, 1991.
- 2) Ogawa, S., Lee, T.-M., Nayak, S.A. and Glynn, P.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields., *Magn. Reson. Med.*, **14**: 68~78, 1990.
- 3) Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.-G., Merkle, H. and Ugurbil, K.: Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 5951~5955, 1992.
- 4) 渡辺浩之，桑原武夫，大久保真樹，酒井邦夫，辻省次，湯浅龍彦：MRIによる脳神経活動の画像化—MR functional brain imaging—，*脳と神経*，**45**: 941~944, 1993.
- 5) Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., Cheng, H.-M., Brady, T.J. and Rosen, B.R.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**: 5675~5679, 1992.
- 6) Turner, R., Jezzard, P., Wen, H., Kwong, K.K., Le Bihan, D., Zeffiro, T. and Balaban, R.S.: Functional mapping of human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxyge nation contrast EPI., *Magn. Reson. Med.*, **29**: 277~279, 1993.
- 7) Schneider, W., Noll, D.C. and Cohen, J.D.: Functional topographic mapping of the cortical ribbon in human vision with conventional MRI scanners., *Nature*, **365**: 150~153, 1993.
- 8) Menon, R.S., Ogawa, S., Tank, D.W. and Ugurbil, K.: 4 tesla gradient recalled echo characteristics of photic stimulation-induced signal changes in the human primary visual cortex., *Magn. Reson. Med.*, **30**: 380~386, 1993.
- 9) Stern, C.E., Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Baker, J.R. and Rosen, B.R.: MR tracking of physiological mechanisms underlying brain activity., *Book of abstract, 11th Annual Meeting of S.M.R.M.*, Berlin, 1992, p.1821.
- 10) Bandettini, P.A., Wong, E.C., Hinks, R.S., Tikofsky, R.S. and Hyde, J.S.: Time course EPI of human brain function during task activation., *Magn. Reson. Med.*, **25**: 390~397, 1992.
- 11) Turner, R., Jezzard, P., Bihan, D.L., Prinster, A., Pannier, L. and Zeffiro, T.: BOLD contrast imaging of cortical regions used in processing auditory stimuli., *Book of abstract, 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.1411.
- 12) 成瀬昭二，堀川義治，田中忠蔵：MRIによる脳の機能画像，*神経内科*，**39**: 487~497, 1993.
- 13) Rao, S.M., Binder, J.R., Bandettini, P.A., Hammeke, T.A., Yetkin, F.Z., Jesmanowicz, A., Lisk, L.M., Morris, G.L., Mueller, W.M., Estkowski, L.D., Wong, E.C., Haughton, V.M. and Hyde, S.J.: Functional magnetic resonance imaging of complex human movements., *Neurology*, **43**: 2311~2318, 1993.
- 14) Menon, R., Ogawa, S., Tank, D.W., Ellermann, J.M., Merkle, H. and Ugurbil, K.: Visual mental imagery by functional brain MRI., *Book of abstract, 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.1381.
- 15) Hinke, R.M., Hu, X., Stillman, A.E., Kim, S.-G., Merkle, H., Salmi, R. and Ugurbil, K.: Functional magnetic imaging of Broca's area during internal speech., *NeuroReport*, **4**:

- 675~678, 1993.
- 16) **McCarthy, G., Blamire, A.M., Rothman, D.L., Gruetter, R. and Shulman, R.G.:** Echo-Planar magnetic resonance imaging studies of frontal cortex activation during word generation in humans., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**: 4952~4956, 1993.
 - 17) **Cohen, J.D., Forman, S.D. and Noll, D.C.:** Spiral-Scan imaging of dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task., *Book of abstract. 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.1405
 - 18) **Ellermann, J.M., Flament, D., Kim, S.-G., Merkle, H., Fu, Q.-G., Ebner, T. and Ugurbil, K.:** Studies of human cerebellar function using multislice nuclear magnetic resonance imaging at high magnetic field., *Book of abstract, 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.1401
 - 19) **Yoshida, T., Sanders, J.A., Moore, G.J., McKay, M.D., Nose, T. and Sillerud, L.O.:** Functional MRI of spinal cord activity during a motor task., *Book of abstract, 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.55
 - 20) **Bandettini, P.A., Rao, S.M., Binder, J.R., Hammeke, T.A., Jesmanowicz, A., Yetkin, F.Z., Bates, S., Estkowski, L.D., Wong, E.C., Haughton, V.M., Hinks, R.S. and Hyde, J.S.:** Magnetic resonance functional neuroimaging of the entire brain during performance and mental rehearsal of complex finger movement tasks., *Book of abstract, 12th Annual Meeting of S.M.R.M.*, New York, 1993, p.1396
 - 21) 渡辺浩之, 桑原武夫, 大久保真樹, 酒井邦夫, 辻省次: ^1H -magnetic resonance spectroscopy にて脳内局所での乳酸の上昇を認めた片頭痛. *臨床神経*, **34**: 504~507, 1994.
 - 22) **Saphey-Marinier, D., Calabrese, G., Hetherington, H.P., Fisher, S.N.G., Deicken, R., Dyke, C.V., Fein, G. and Weiner, M.W.:** Proton magnetic resonance spectroscopy of human brain: Applications to normal white matter, Chronic infarction, and MRI white matter signal hyperintensities., *Magn. Reson. Med.*, **26**: 313~327, 1992.
 - 23) **Matthews, P.M., Andermann, F., Silver, K., Karpati, G. and Arnold, D.L.:** Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies., *Neurology*, **43**: 2484~2490, 1993.
 - 24) **Birken, L.D. and Oldendorf, H.W.:** N-acetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in ^1H -NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **13**: 23~31, 1989.
 - 25) **Karpati, G.:** The Kearns-Sayre-Shy syndrome., in Vinken, P.J., Bruyn, G.W., eds. *Handbook of clinical neurology*. New York, Elsevier: 221~232, 1979.
 - 26) **Fox, T.P. and Raichle, E.M.:** Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**: 1140~1144, 1986.
 - 27) **Fox, T.P., Raichle, E.M., Mintun, A.M. and Dence, C.:** Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural Activity., *Science*, **241**: 462~464, 1988.
 - 28) **Van den Berg, C.:** in *Energetics and Human Information Processing*, ed by Hockey G.R.J. and Gaillard M.G.H., Nijhoff, Boston, 1986, p.131.
 - 29) **Saphey-Marinier, D., Calabrese, G., Fein, G., Hugg, J.W., Biggins, C. and Weiner, M.W.:** Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ^1H and ^{31}P magnetic resonance spectroscopy., *J. Cereb. Blood. Metab.*, **12**: 584~592, 1992.
 - 30) **Barbiroli, B., Montagna, P., Cortelli, P., Martinelli, P., Sacquegna, T., Zaniol, P. and Lugaresi, E.:** Complicated migraine studied by phosphorus magnetic resonance spectroscopy., *Cephalalgia*, **10**: 263~272, 1990.
 - 31) **Barbiroli, B., Montagna, P., Cortelli, P., Funicello, R., Iotti, S., Monari, L., Pierangeli, G., Zaniol, P. and Lugaresi, E.:** Abnormal brain and muscle energy metabolism shown by

- ³¹P magnetic resonance spectroscopy in patients affected by migraine with aura., *Neurology*, **42**: 1209~1214, 1992.
- 32) **Montagna, P., Cortelli, P., Monari, G., Pierangeli, G., Parchi, P., Lodi, R., Iotti, S., Zaniol, P., Lugaresi, E. and Barbiroli, B.:** ³¹P-Magnetic resonance spectroscopy (³¹P-MRS) in migraine without aura (MWOA)., (abstr.) *Neurology*, **43**: A326~A327, 1993.
- 33) **Bresolin, N., Martinelli, P., Barbiroli, B., Zaniol, P., Ausenda, C., Montagna, P., Gallanti, A., Comi, G.P., Scarlato, G. and Lugaresi, E.:** Muscle mitochondrial DNA deletion and ³¹P-NMR spectroscopy alterations in a migraine patient., *J. Neurol. Sci.*, **104**: 182~189, 1991.
- 34) **Naritomi, H., Sasaki, M., Kanashiro, M., Kitani, M. and Sawada, T.:** Flow thresholds for cerebral energy disturbance and Na⁺ pump failure as studied by in vivo ³¹P and ²³Na nuclear magnetic resonance spectroscopy., *J. Cereb. blood Flow Metab.*, **8**: 16~23, 1988.
- 35) **Siesjo, B.K. and Nilsson, L.:** The influence of arterial hypoxemia upon labile phosphates and upon extracellular and intracellular lactate and pyruvate concentrations in the rat brain., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **27**: 83~96, 1971.
- 36) **Ueki, M., Linn, F. and Hossmann, K.-A.:** Functional activation of cerebral blood flow and metabolism before and after global ischemia of rat brain., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **8**: 486~494, 1988.
- 37) **Beliveau, W.J., Kennedy, N.D., McKinstry, C.R., Buchibinder, R.B., Weisskoff, M.R., Cohen, S.M., Vevea, M.J., Brady, J.T. and Rosen, R.B.:** Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging., *Science*, **254**: 716~719, 1991.
- 38) **Aaplid, R.:** Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation., *Stroke*, **18**: 771~775, 1987.
- 39) **Meyer, E., Ferguson, S.S.G., Zatorre, R.J., Alivisatos, B., Marrett, S., Evans, A.C. and Hakim, A.M.:** Attention modulates somatosensory cerebral blood flow response to vibrotactile stimulation as measured by positron emission tomography., *Ann Neurol*, **29**: 440~443, 1991.

(平成6年2月14日受付)