

術前BOLD fMRIおよび拡散トラクトグラフィにおける Simultaneous Multi-Slice (SMS) 撮像: 症例研究

Andreas J. Bartsch^{1,2,3}

¹ Radiologie Bamberg, Germany

² Departments of Neuroradiology, Universities of Heidelberg and Wuerzburg, Germany

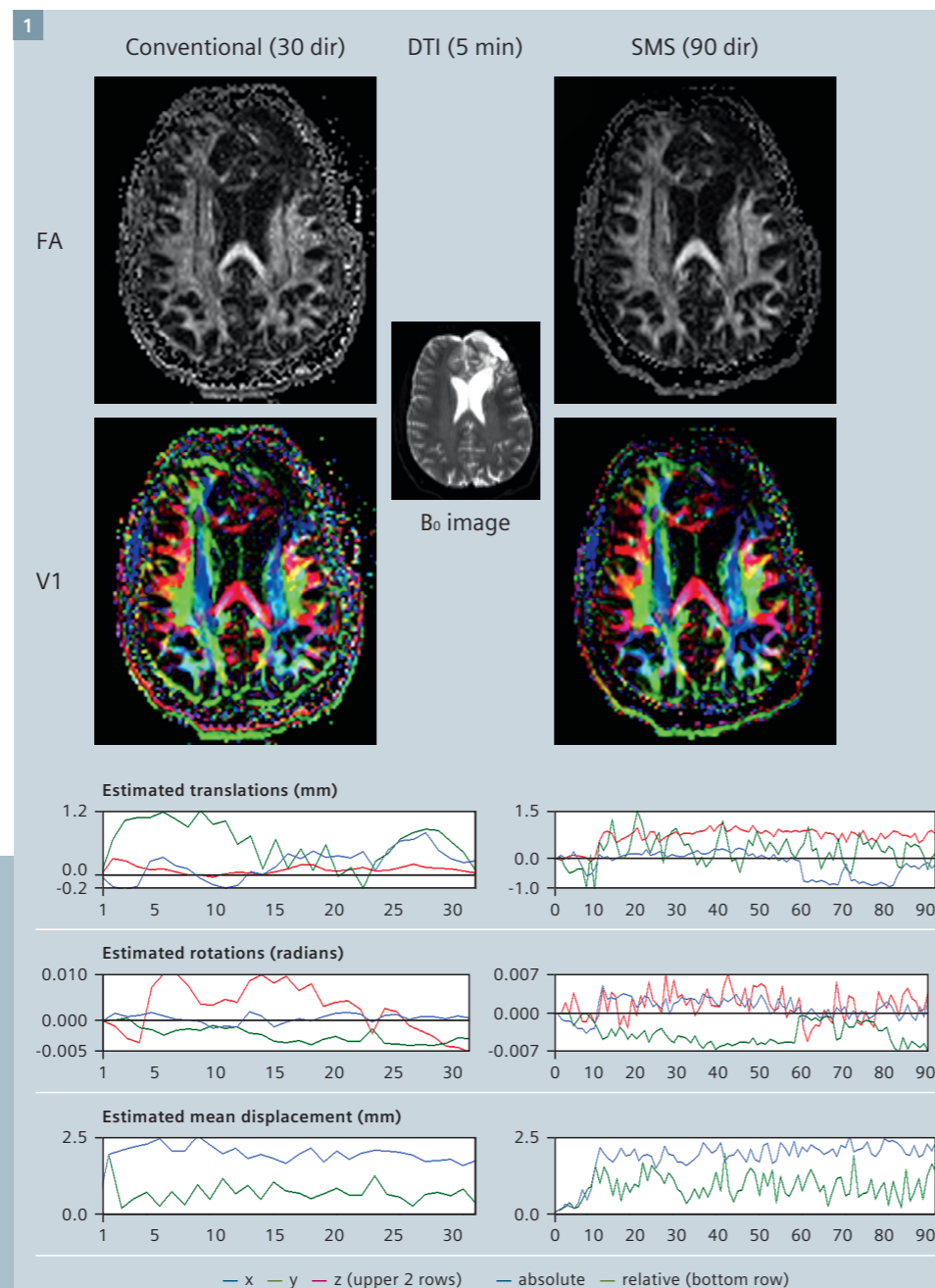
³ Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), University of Oxford, UK

はじめに

Simultaneous Multi-Slice (SMS) 撮像は MRI の時間サンプリングを高速化し、時間分解能をこれまでになく向上させることができる。このため研究のみならず臨床においても関心を集めており、さまざまな臨床応用法が登場している。

SMS による高密度の時間サンプリングは、時間的変動の時系列分析に新たな知見をもたらすものであり、例えば安静時 fMRI (resting-state fMRI) の感度を向上させることが示されている (本書の Miller らによる報告を参照、[15, 19])。また、拡散 MRI においてエンコードする情報の増加 (例えば、図 1 のような拡散方向の増加) や、撮像時間の短縮、空間分解能の向上、撮像範囲の拡大にも利用することができる [8, 10, 18]。

1 左前頭部乏突起神経腫の部分切除例における従来法 (拡散エンコード 30 方向) と SMS DTI (90 方向、SMS ファクター 3) の比較。ともに 1.8mm 等方性分解能で 5 分の全脳撮像 (スライス位置は同じだがスキャン間の位置合わせは行っていない)。オンライン生成の FA マップ (上段) およびカラー V1 マップ (中段) では、SMS によりサンプリングする拡散方向が増えたことでノイズが減少しているのが分かる。従来の DWI に比べて、SMS ではボリウム間のモーションがやや減少する傾向が見られる (下段)。中央の T2 強調画像で左前頭葉に接する硬膜下滑液腫を認める。



SMS 撮像はエコープラナーイメージング (EPI) やターボスピンエコー (TSE) など各種のパルスシーケンスに応用できるが、特に注目を集めているのが BOLD fMRI および拡散 EPI への応用である。SMS で高速化した EPI は臨床 BOLD fMRI における統計的信頼度の向上やスキャン時間短縮を実現しえるが (本稿の図 2、本書の Miller らによる報告の図 4、図 5 を参照)、高速時間サンプリングの効果は特によく現れるのが拡散 EPI である。この分野では、多軸拡散強調撮像 (Multi-Directional Diffusion Weighted; MDDW) および高角度分解能拡散強調撮像 (High-Angular Resolution Diffusion-weighted Imaging; HARDI、複数の b 値シェルの場合もある) が拡散テンソルイメージング (Diffusion Tensor Imaging; DTI、図 1)、拡散尖度イメージング (Diffusion Kurtosis Imaging; DKI)、拡散トラクトグラフィ (図 2、図 3、図 5、図 6) に活かされている。例えば、SMS により従来の DTI の 3 倍の拡散方向を同じ時間内で記録できれば、異方性比率 (FA) マップや第 1 固有ベクトル (V1) カラーマップのノイズを低減することができる (図 1、上段)。

拡散エンコードが 3 方向だけでよい DWI (例えば、脳卒中や類表皮腫の撮像) の場合、収集スピードの向上という点ではあまりメリットがない。この場合の SMS による撮像時間の短縮はわずかで、全脳撮像のアベレージ毎に 15~20 秒程度の短縮にしかならない。10 時間で最高 40 例もの神経放射線学的スキャンを行う多忙な診療環境においては、これでは 1 日当たり 1 例の追加にとどまるかもしれない。

末梢神経系など、拡散の方向がある程度均一で神経線維の交差がほとんどない構造を検討する DTI やトラクトグラフィでは、SMS はサンプリングする拡散方向の増加よりも撮像範囲の拡大や等方的な撮像といった改善に結びつくだろう。

神経線維の交差が多い中枢神経系の構造や病巣周囲浮腫 [6] などの低 FA 領域

のトラクトグラフィでは、収集する拡散方向を増やすと検討対象の神経線維追跡を大幅に改善することができる (図 2、下段)。現在では術前計画や術中神経ナビゲーションを目的とする fMRI を拡散トラクトグラフィで補うのが普通で、その際に SMS を用いれば脳全体の高分解能 (1.8mm 等方) 拡散強調データ (例: $b = 1500\text{s/mm}^2$, 160 方向) を 10 分未満で記録できるが、同等の内容を SMS なしの従来法で行うと一般に患者が耐えられるスキャンではなくなってしまう (特に、fMRI を同一セッション内で行う場合)。

また、少なくとも理論的には、SMS によるスキャンの高速化でモーションアーチファクトが減少する可能性がある。連続するボリウム間のモーションとは異なり、同一ボリウム内のモーションは通常は補正できない。我々の経験では、SMS を用いると EPI ボリウム間のモーション推定値がやや減少する傾向がある (図 1、下段)。したがって、SMS はスキャンの質を向上させる可能性がある。

SMS は fMRI におけるデータの自己相関構造および“スピン履歴効果”を変化させる。前者は統計的モデリングおよび統計的推論により説明することができる。一方、SMS fMRI の高密度時間サンプリングにより、データから後者の効果を取り除くノイズ除去処理がしやすくなる。患者個人レベルで達成しうる“機能的”信号ノイズ比 (SNR) の向上を考慮した臨床応用においては、SMS fMRI は魅力的である。検出された機能的信号が測定毎に直線的に加算され、ランダムノイズが測定回数の平方根で増加すると仮定した場合、“機能的 SNR” はサンプル数の平方根で増加する。つまり、同じ機能的信号を 4 回測定して加算すると、SNR は 1 回の測定に比べて 2 倍に増加する。この仮定は単純化しすぎだが、SMS は統計的信頼度を高めることができ、その向上分を以下の点に役立てることができる。

i) 一次レベルの fMRI 結果の確実 (ロバ

スト) 性を高める (本稿の図 2、本書の Miller らによる報告の図 4、図 5 を参照)

ii) 測定の空間分解能を向上させる (本書の Miller らによる報告の図 4 を参照)

iii) 収集時間を短縮する (本書の Miller らによる報告の図 5 を参照)

臨床応用において、fMRI および拡散トラクトグラフィの空間分解能を高めることは、解剖学的スキャンとの位置合わせなどの空間的な精度を高める上で重要だが、測定信号がボクセルサイズに対してほぼ直線的に低下するので SNR が低下する。また、空間分解能が高くなると熱ノイズの相対寄与が非直線的に増加する。これは、課題遂行時 (task-based) SMS fMRI で従来と同等の結果を得ようとする、低分解能測定のようなスムージングが必要になることが多い理由でもある [11]。しかし、近年の術前 fMRI における統計手法の進歩により、スムージングの有害作用 (偽陽性や偽陰性の賦活部位の検出につながる、大きな賦活信号のボケや小さな賦活信号の消滅) を回避できることが示されている [16]。

患者 (特に、小児¹、高齢者、神経心理学的障害を有する患者、精神障害者、難治性てんかん患者) は長時間のスキャンにあまり耐えられないということを考えれば、SMS により高速化したスキャンで質の高いデータが得られることのメリットは非常に大きい。また、明らかなデメリットがない。騒音特性は従来法も SMS EPI も同等である (リードアウト傾斜磁場のエコースペーシングにより基本周波数のピークを決定、[5])。また、(リードアウト傾斜磁場の高速切り換えによる) 末梢神経刺激のリスクは上昇しないはずである。実際に我々は過去 3 年間、SMS の使用に伴うそのような事象の増加を経験していない。

¹ 胎児および 2 歳未満児に対する MR スキャンの安全性は確立されていない。担当医が MRI 検査のベネフィットを他の画像検査法と比較検討しなければならない。

したがって、術前 BOLD fMRI および拡散トラクトグラフィは、SMS による EPI の高速化が明らかな臨床上のメリットにつながる好例である。本稿では症例を示しながら、この分野における我々の経験を紹介する。

SMS のベネフィットを示す症例

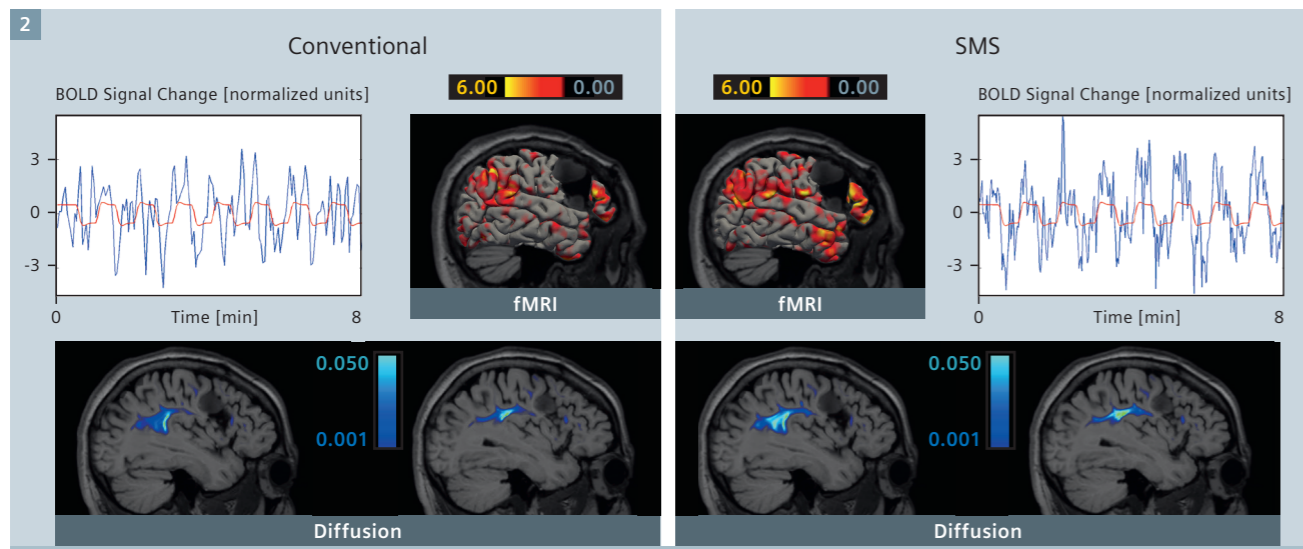
本書の Miller らによる報告の図 4 および図 5 と、本稿の図 1 および図 2 は、SMS による fMRI および拡散強調 EPI と従来法を直接比較したものである。図 2 の主な所見は次の通り。

SMS による高速化に伴い記録できるタイムポイントおよび拡散方向が増えると、fMRI および拡散トラクトグラフィの結果の統計的信頼度を高める

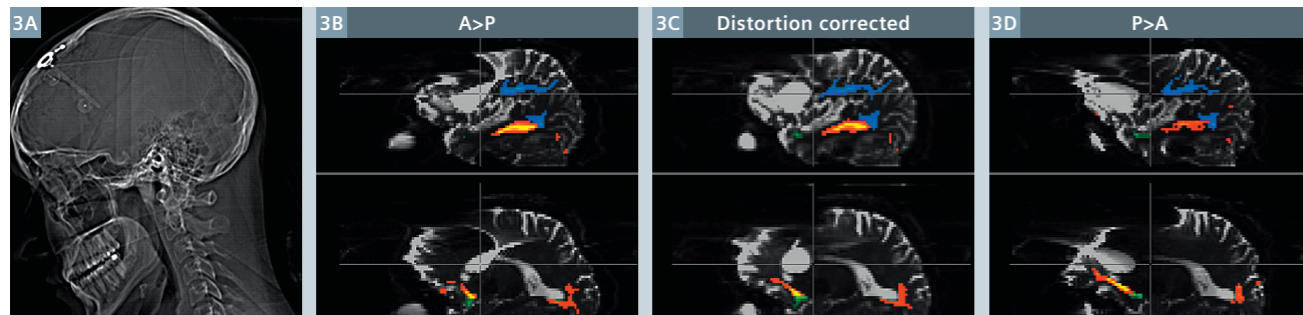
ことができる。こうした改善は、機能の賦活および構造的結合性の検出において、空間的な測定範囲の拡大や検出確率を最高に高めることにつながる可能性がある。つまり、SMS は機能的 MRI および拡散 MRI の感度を高めることができる。術前 fMRI およびトラクトグラフィにおいて感度は非常に重要である。それらは多くの場合、偽陰性の検出結果を可能な限り減らして患者に新たな障害を与えないようにすることを目標としているからである。

図 2 の患者は、一期部分切除術中の電気刺激マッピング (ESM) で言語の右半球優位性がすでに確認されていた。しかし、ESM 実施中に一連の術中発作

が発生しており、再発性の低悪性度神経膠腫と fMRI の皮質賦活部位 (図 2、上段) との間に十分な安全域があることを確認する上で、二期切除術前の fMRI 検査が有用であると考えられた。確率論的拡散トラクトグラフィにより弓状束 (AF) が上内側の腫瘍結節に近接していることが判明し、SMS 拡散トラクトグラフィでは従来法より安全域が小さいことが示唆された (図 2、下段)。我々は常にこのようなデータを手術担当の脳神経外科医に提供し、神経ナビゲーションシステムに転送できるようにしている。機能的に重要な解剖学的構造に合わせて ESM ポイントを設定し、脳神経外科的アプローチを調整することは有用である。



2 従来法と SMS BOLD fMRI (上段、TR 3.0 秒対 1.5 秒) および従来法と SMS 拡散トラクトグラフィ (下段、60 方向対 180 方向、位相反転にて歪み補正、図 3 を参照) の比較。右前頭葉に再発性の低悪性度神経膠腫を有する左利きの患者の二期切除術前に実施。SMS により fMRI の時間分解能が 2 倍になったことで、言語パラダイムに関連する賦活の統計的信頼度が向上し (独立成分分析 ICA / 二段階回帰法にて求めた Z 統計量、赤～黄色)、各経時変化 (青色) とモデル (赤色、 $r = 0.2$ 対 0.7 、上段) の時間相関が改善された。同様に、SMS により拡散方向が 3 倍になったことで、上縦束 / 弓状束の流線再構成の条件付き確率が上昇した (青～淡青色、シードからターゲットまでのサンプル数の 1% で閾値処理 [6]、下段)。

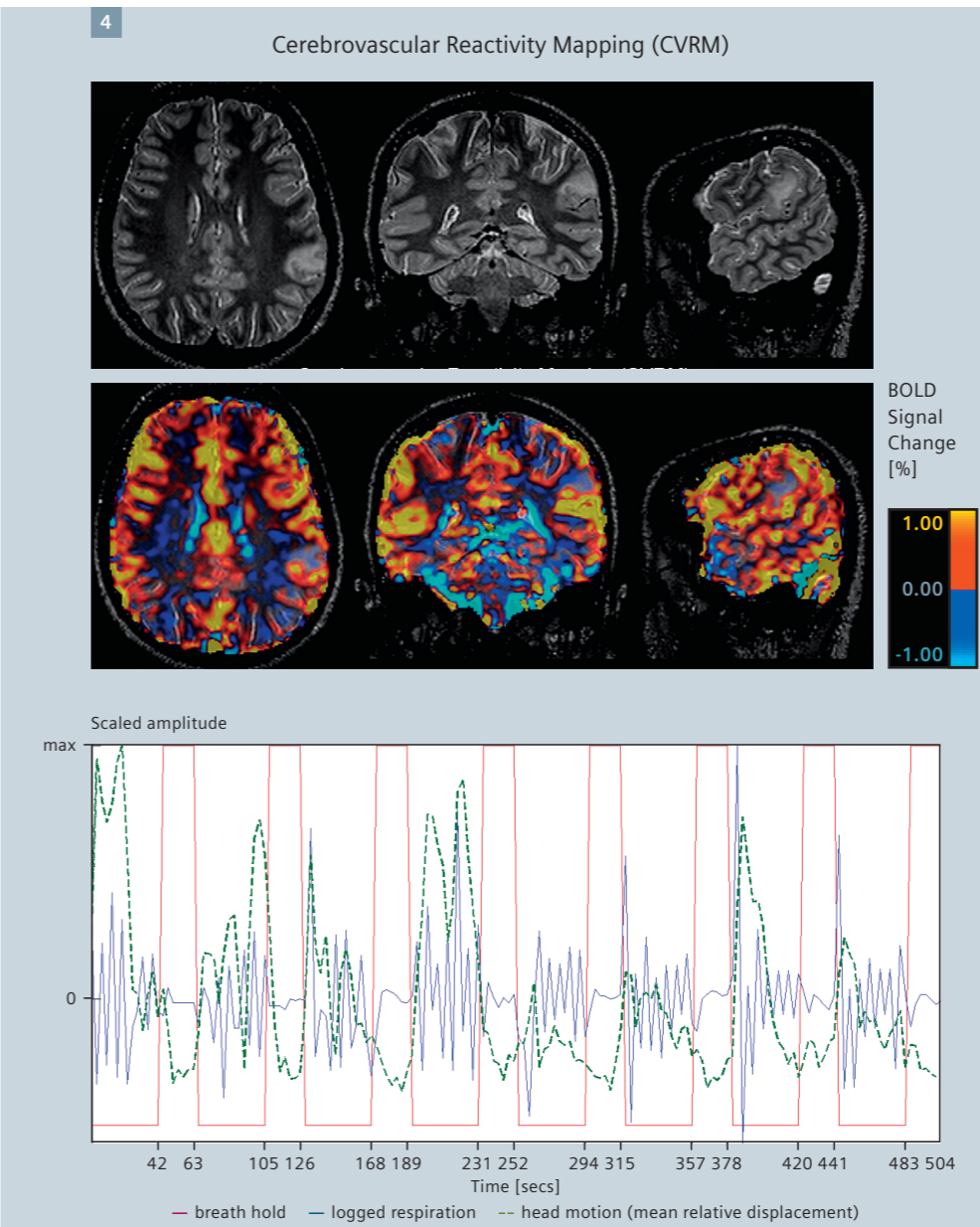


3 位相エンコード交代 [A > P (3B) 対 P > A (3D)] を用いた SMS SE-EPI による歪み補正。左前頭蓋部の囊胞性神経節腫を有する患者で craniocleidyloma および Ommaya reservoir を留置 (3A)。SMS DWI の確率論的トラクトグラフィで弓状束 (青～淡青色)、下縦束 (赤～黄色)、鉤状束 (緑～淡緑色) を描出。十字線で示すように、位相エンコード方向によって囊胞の歪みが異なり、その結果として神経ナビゲーションに誤差が生じている。

図 3～図 6 も術前 fMRI およびトラクトグラフィへの SMS の応用例である。正確な術前計画および術中神経ナビゲーションを行うには、BOLD および拡散強調 EPI の歪み補正が極めて重要で、特に以下の患者では必須である。

- I) 病巣が頭蓋底に近い
- II) 手術歴あり、頭蓋骨固定器具 (craniocleidyloma) および金属製インプラント留置例 (図 3)。今のところ、位相エンコードの交代による歪み補正用のフィールドマップデータを最も高速に収集する方法は SMS スピンエコー (SE) EPI である。図 3 は、幾何学的歪みが適切に補正されなかった場合に発生しえる神経ナビゲーションの大きな誤差を示す。

図 4 は、本書の Miller らによる報告の図 4 と同じ患者で、脳血管反応性マッピング (cerebrovascular reactivity mapping ; CVRM) に SMS BOLD fMRI を用いている [17]。本症例は偶発的に検出された、異常信号 (transmantle sign) を認めない左縁上の限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia ; FCD) で、当初は低悪性度神経膠腫と誤診されたが、その後の検討で腫瘍のスペクトルパターンを全く認めないことが分かり、単純な息止めに伴う血中炭酸ガス増加による変動に対応した BOLD 信号変化の減少が判明した。



4 図 4 は高度な生理学的信号モニタリングの使用例でもある。呼吸、脈拍および ECG を全て SMS と同時に記録することができ、シーメンス独自の機能がこれらの信号を各スライスおよびボリュームと時間的に正確に同期させて (疑似) DICOM シリーズに記録する。例えば、記録された信号を読み出して生理学的ノイズモデリングに用い、fMRI における生理学的ノイズの影響を“回帰的に推定”することができる。この機能により生理学的信号モニタリングの取り扱いが非常に簡便になり、他社製装置は必要ない。

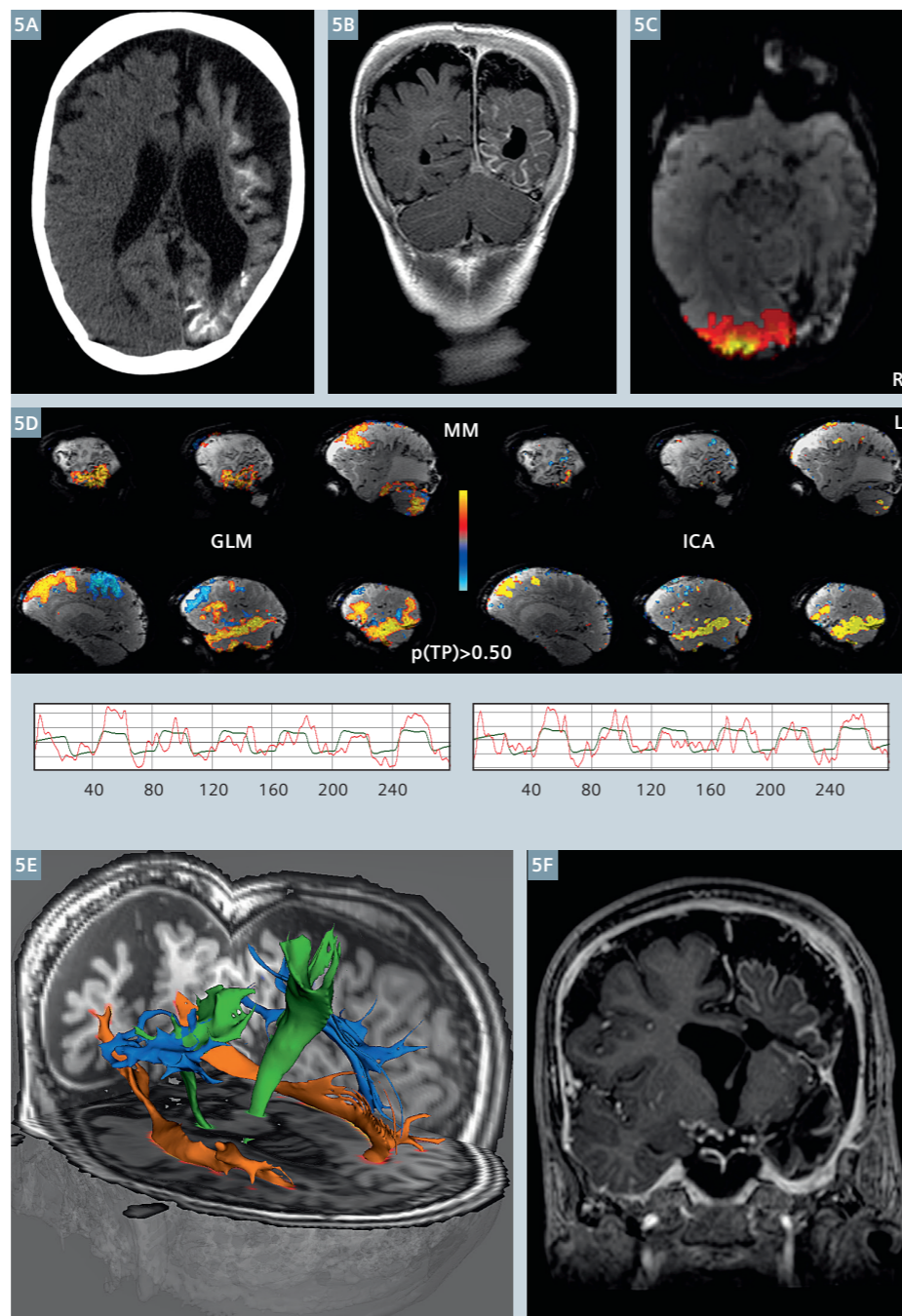
4 本書の Miller らによる報告の図 4 と同じ患者の SMS BOLD fMRI による脳血管反応性マッピング (CVRM)。上段：SMS により左縁上の限局性皮質異形成 (FCD) における脳血管反応性の低下が判明した。下段：シーメンス独自の生理学的モニタリングにより記録された呼吸波形 (青色) で、患者が呼吸停止の指示 (赤色) に従っていたことが確認され、モーション補正の推定結果から自由呼吸時の頭部モーション増加が判明した (緑色)。

脳血管反応性の低下または欠如は、認知課題遂行時および安静時 fMRI の偽陰性所見を増加させる可能性がある。しかし、この病変は SMS による発語・言語機能マッピングに基づき、背面側の神経のつながりの機能的に重要 (eloquent) な部位 [12] を占拠していると考えられた。これは従来の BOLD fMRI ではなく、主に SMS BOLD fMRI によって裏付けられた結果であった (本書の Miller らによる報告の図 4 を参照)。MR エラストグラフィ [7, 9] により機械的コンプライアンス低下が確認された病変の過去 2 年間の追跡結果は安定しており、そのため切除は推奨されなかった。

図 5 および図 6 は、薬剤耐性でんかんの患者に対して、侵襲的な皮質脳波検査およびでんかん手術の前に行った SMS fMRI および拡散トラクトグラフィの応用例である。

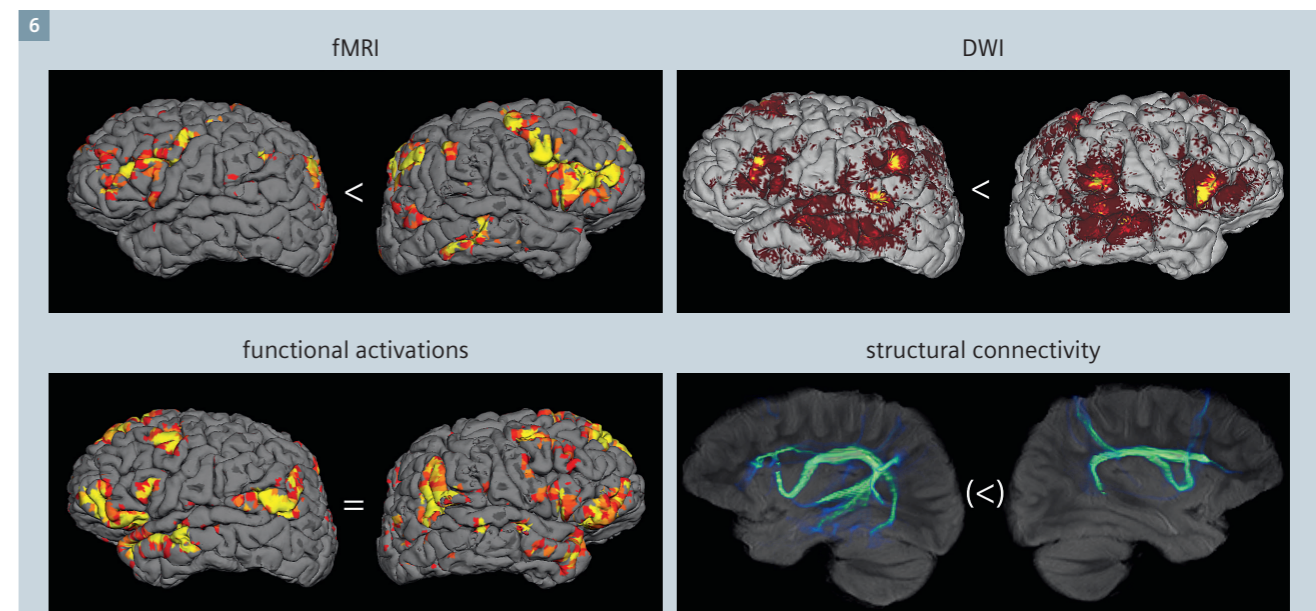
脳病変および術前の神経認知障害を認めない難治性てんかんの患者 (図 6) は、術後障害の新規発症という特別なリスクを負っており、その点でてんかん手術は腫瘍の手術とは異なる。一方、脳腫瘍やその他の脳実質内病変の切除術を受ける患者は、術前に障害がなければ一般に予後は良好である (例えば図 2 の症例)。

図 5 の患者は典型的な Sturge-Weber 症候群 (図 5A、図 5B) の 9 歳男児で、難治性発作に対して左大脳半球離断術が検討され、術前評価が行われた。主な発症部位である左半球において安静時 fMRI の視覚信号変動がなく (図 5C)、この患者の右側半盲を反映していた。SMS BOLD fMRI による言語機能マッピング (文章の受動的傾聴と無秩序な音) では、一般線形モデリング (general linear modeling; GLM、緑色がモデルの経時変化) および空間的な混合モデリング (mixture modeling; MM) [20] による独立成分分析 (independent component analysis; ICA) を用いて統計的推論を行い、右半球優位の賦活が検出された (図 5D)。その後、左内頸動脈に対する Wada テストで言語の右半球優位性が確認され、これは確率論的 SMS 拡散トラクトグラフィ (図 5E) で検出された左側の弓状束 (AF) の変性 (特に後頭部) に一致していた。同様に、患者の右片麻痺 (および不偏的な利き手の評価で見られた障害) に一致する変性の徴候を左皮質脊髄路に認めた。左大脳半球離断術を実施した結果 (図 5F)、以前の頻回発作が効果的に解消され、片麻痺は若干悪化したが発語の合併はなかった。SMS による高速時間サンプリングは、BOLD fMRI および拡散トラクトグラフィの撮像時間を可能な限り (30 分未満) 短縮し、スキャンが患者の許容範囲を超えることなく、質の高いデータ (280 の fMRI タイムポイント、320 の拡散方向) を得るのに役立った。



5 Sturge-Weber 症候群の男児における難治性てんかん手術前の SMS BOLD fMRI および拡散トラクトグラフィ。特徴的な CAT 像 (5A) および造影 T1 強調 MRI 像 (5B) で左側の軟膜腫瘍および脳実質内の石灰化を認める。SMS BOLD fMRI では変性した左後頭葉における安静時視覚ネットワークの信号変動が検出されず、この患者の右側半盲の状態に一致していた (5C)。SMS BOLD fMRI による言語機能マッピングで言語野の右半球優位性が示唆された (5D)。SMS 拡散トラクトグラフィ (5E) では左側の弓状束 (AF、青色) および錐体路 (緑色) の変性を認めるが、左側の下前頭後頭葉 (IFOF、橙色) は概ね正常に見える。その後の左大脳半球離断術は失語を合併することなく成功した (5F)。

的方法で評価する目的で来院した。てんかん焦点部位の同定には ECoG の方がよいと考えられた。左前頭葉を発生源とする難治性発作を認めたが (頭皮 EEG)、その間も発話能力は維持されていた。独立成分分析 (ICA) を用いた SMS BOLD fMRI による言語機能マッピングでは 2 個のパラダイムと相関する独立成分が検出され (一方は右下前頭回の三角部に局在、もう一方は概ね両側性の賦活)、それぞれ発語・言語処理の背側および腹側ストリームに相当すると



6 明らかな病変を (解剖学的 MRI 上で) 認めないが薬剤耐性の左前頭葉てんかんを有する左利きの男児における SMS BOLD fMRI および拡散トラクトグラフィ。SMS BOLD fMRI による言語機能マッピング (左) で 2 個のパラダイムと相関する成分が検出され、一方は右側局在性 (左上)、もう一方は両側性 (左下) であった。確率論的 SMS 拡散トラクトグラフィ (右) により、右三角部の賦活と弓状束の連合線維投射に空間的な相互相関が認められた (右上)。左弓状束前部は形成不全であった (右下)。右ブローカ野優位の可能性が高いと考えられ、詳細な焦点部位同定のために侵襲的な左前頭葉の皮質脳波検査 (ECoG) が推奨された。

思われた [12]。fMRI における背側ストリーム成分の局在は言語構音の右半球優位性を示唆しており、左前頭葉てんかん発作時の発話能力維持に一致していた。しかし、fMRI には本質的な賦活と副次的な賦活 (co-activation) を単独では識別できないという重大な制限がある。そこで我々は、機能的結合性のプロフィールを構造的結合性のプロフィールに関連付けることにより言語機能の右半球優位性を証明しようとした [6, 13]。確率論的 SMS 拡散トラクトグラフィにより、右側に局在する fMRI 賦活と右側の弓状束 (AF) の三角部投射との間に極めて有意な相関が認められた。左側では有意な相関が認められず、左 AF 前部が形成不全であった。本症例は fMRI と拡散分析を組み合わせた高度な臨床応用の好例である。その基礎となる高分解能データ (1.8mm 等方) を、スキャンに対するコンプライアンスが低下した患者に合わせて可能な限り短縮したスキャン時間 (25 分) で得るには SMS が不可欠であった。

結論

本稿の症例研究は、SMS の臨床応用がすぐにでも可能であることを明示するものである。本稿で示したように、SMS は fMRI および拡散トラクトグラフィの結果の統計的信頼度を高めることが可能で、そのこと自体が非常に有益である。また、こうしたメリットを活かして空間分解能の向上や撮像範囲の拡大、術中神経ナビゲーションにおける高分解能の解剖学的スキャンとの位置合わせの改善、撮像時間の短縮も可能になる。最終的には、患者の課題遂行上の制限やスキャンへの忍容性に合わせて、SMS により術前 fMRI およびトラクトグラフィを調整できるようになるだろう。術前 fMRI および拡散トラクトグラフィは、この熱い注目を浴びている新しいテクノロジーをうまく活かすことができる。比吸収率 (SAR) の上昇や好ましくない末梢刺激はあるものの、聴覚的なスキャンの快適性は低下しない。SMS の高密度時間サンプリングは、リアルタイムの fMRI アプリケーションということでも臨床的な関心を集めるだろう。非常に大きなメリット

が得られる可能性があり、植物状態と最低意識状態や閉じ込め症候群の状態をよりよく識別できるようになるかもしれない。ただし、そのような臨床応用のベネフィットはまだ評価されていない。術前 fMRI および拡散トラクトグラフィはこの 10 年間、その分野における方法論の急速な進歩にほとんど追いついていない。例えば、確実な拡散テンソル方向の推定には少なくとも 30 の独立したサンプリング方向が必要であることが示されているにもかかわらず [14]、術前トラクトグラフィにおける拡散方向は 6 方向または 12 方向に限定されることが多い。米国機能的神経放射線学会 (American Society for Functional Neurology; ASFNR) による現在のガイドラインは、臨床の DTI およびトラクトグラフィにおける独立した拡散エンコード方向の最低条件を明確に指定していないし、推奨される前処理および後処理アルゴリズムも提示していない [2]。同様に、臨床 fMRI に関する米国医師会 (American Medical Association; AMA) の医療通用手技用語集 (Current Procedural Ter-

minology ; CPT) コード [2] や、米国放射線学会 (American College of Radiology ; ACR) による fMRI 実施ガイドライン [1] も、fMRI 検査の適正実施を徹底するために推奨されるデータ収集・分析法には言及していない。残念ながら、臨床環境においてはデータ収集・分析の感度や精度よりスピードを優先する傾向が強い。SMS はこうした欠点を確実に克服できる理想的なツールであると思われる。

SMS は全体的に見て、近年開発された、明確なベネフィットを研究 [10, 15, 19] および臨床にもたらす高度なデータ収集・分析法を活用した好例である。臨床的に最適な意思決定を行うための患者個人に合わせた応用を促すことができ [4]、先端技術の進歩を医療に活かすことができる。この点において、SMS は機能的 MRI と拡散 MRI がついに“単なるかつていいカラー脳画像”以上のものになれる、“多機能の”刺激剤”なのである。

謝辞

シーメンスヘルスケア (特に Thomas Beck 氏、Thorsten Feiweier 氏、Heiko Meyer 氏) および University of Minnesota の Center for Magnetic Resonance Research (CMRR、特に Edward Auerbach 氏、Steen Moeller 氏、Essa Yacoub 氏) には、両施設の SMS EPI 機能を利用する機会と多大な協力をいただいた。ここに謝意を表す。

Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB) および Martinos Center for Biomedical Imaging at

MGH/Harvard University (MGH) の Laboratory for Computational Neuroimaging が開発した優れたソフトウェア (FSL & FreeSurfer) は当院の臨床診療に大いに役立っており、ここに謝意を表す。

イスラエル・Optoacoustics 社 (<http://www.optoacoustics.com/>) の優れた Active Noise Cancellation (ANC) システムは、EPI のリードアウトノイズを打ち消し fMRI および拡散スキャンの快適性を大幅に向上させるものであり、fMRI における聴覚刺激伝達も大幅に改善する。図 5 および図 6 のデータは ANC を用いて記録した (これらの患者は EPI ノイズが軽減されなければほぼ耐えられなかったであろう)。ここに謝意を表す。

References

- 1 American College of Radiology (ACR), 2007: <http://www.asfnr.org/wp-content/uploads/fMRI-Clinical-Guidelines.pdf>.
- 2 American Society for Functional Neurology (ASFNR), 2012: <http://www.asfnr.org/wp-content/uploads/ASFNR-Guidelines-for-DTI.pdf> and <http://www.asfnr.org/cpt-codes/>.
- 3 Anderson, J. L. R. (2014). Geometric distortions in diffusion MRI. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.), 2nd edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam (ISBN 978-0-12-396460-1), 2014. pp. 63-85.
- 4 Bartsch, A. J., et al., Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. J Magn Reson Imaging, 2006. 23: 921-932.

- 5 Bartsch, A. J., et al., Scanning for the scanner: fMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. NeuroImage, 2007. 35: 234-243.
- 6 Bartsch, A. J., et al., Presurgical tractography applications. In: Diffusion MRI: from quantitative measurement to in-vivo neuroanatomy. Johansen-Berg, H. & Behrens, T. E. (Eds.), 2nd edition, Elsevier Academic Press, Amsterdam (ISBN 978-0-12-396460-1), 2014. pp. 531-568.
- 7 Bartsch, A.J., et al., Erratum to: State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. Neuroradiology, 2015. 57(10):1075.
- 8 Feinberg, D. A., et al., Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. PLoS One, 2010. 5(12): e15710.
- 9 Gallichan, D., et al., TREMR: Table-resonance elastography with MR. Magn Reson Med, 2009. 62(3): 815-821.
- 10 Glasser, M. F., et al., The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. NeuroImage, 2013. 80:105-24.
- 11 Harms, M. P., et al., Impact of multiband EPI acquisition in a simple fMRI task paradigm analysis. OHBM (Human Brain Mapping Conference), 2013. 3448.
- 12 Hickok, G., et al., The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci, 2007. 8: 393-402.
- 13 Homola, G. A., et al., A brain network processing the age of faces. PLoS One, 2012. 7: e49451.
- 14 Jones, D. K., The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study. Magn Reson Med, 2004. 51: 807-815.
- 15 Kalcher, K., et al., The spectral diversity of resting-state fluctuations in the human brain. PLoS One, 2014. 9(4):e93375.
- 16 Liu, Z., et al., Pre-surgical fMRI Data Analysis Using a Spatially Adaptive Conditionally Autoregressive Model. Bayesian Analysis, 2015. <http://projecteuclid.org/euclid.ba/1440594946>.
- 17 Pillai, J. J., et al., Cerebrovascular reactivity mapping: an evolving standard for clinical functional imaging. AJNR Am J Neuroradiol, 2015. 36(1):7-13.
- 18 Setsompop, K., et al., Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. Magn Reson Med, 2012. 67: 1210-1224.
- 19 Smith, S. M., et al., Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. NeuroImage, 2013. 80: 144-168.
- 20 Woolrich, M., et al., Mixture Models with Adaptive Spatial Regularisation for Segmentation with an Application to FMRI Data. IEEE Trans. Medical Imaging, 2005. 24(1):1-11.

安静時fMRIにおける Simultaneous Multi-Slice 撮像

Karla L. Miller¹; Andreas J. Bartsch^{1,2}; Stephen M. Smith¹

¹ Oxford Centre for Functional MRI of the Brain (FMRIB), University of Oxford, UK

² Departments of Neuroradiology, Universities of Heidelberg and Würzburg, and Radiologie Bamberg, Germany

背景

機能的 MRI (fMRI) は脳活動や特性を非侵襲的に検出し評価することを可能にする神経科学の主要ツールである。fMRI という空間的な“マッピング”を取り上げることが多いが、fMRI は脳活動に関する情報を時間領域でエンコードするという重要な側面も持つ。そのため、全脳撮像ボリューム 1 つ当たりで数秒という時間分解能 (TR) を実現できるエコープラナーイメージング (EPI) が極めて重要になっている。しかし、脳活動を時間領域でエンコードするということは、fMRI データの質は基本的に時間分解能に左右される。例えば、典型的な TR = 3 秒の fMRI ではエンコードするボクセルが数十万個に及ぶことがあるが、10 分間で測定できるタイムポイントは 200 点にすぎない。パラレルイメージングの登場により EPI 画像の歪みを軽減することは可能になったが、多くの構造的 MRI テクニックとは異なり、パラレルイメージングによる“高速化”は fMRI におけるボリュームスキャンの時間短縮にはほとんど効果がない。

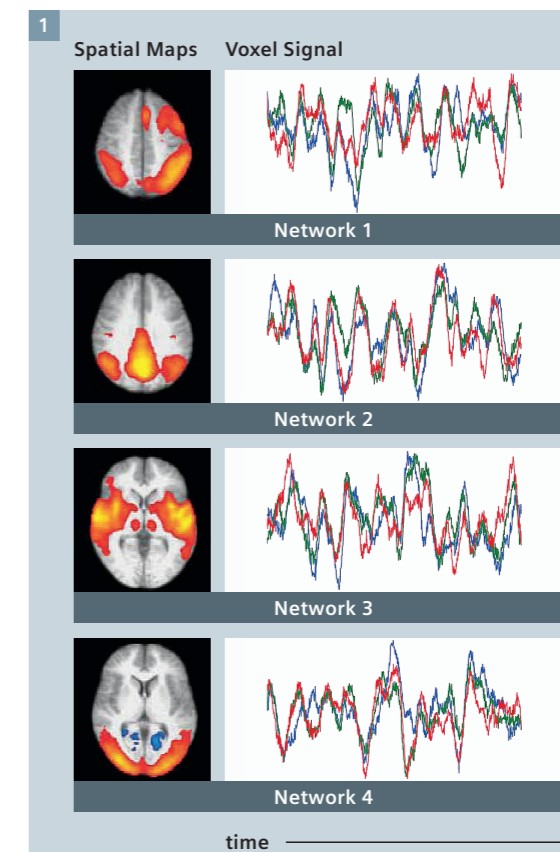
最近まで、fMRI の時間分解能はスライス数に正比例していた (TR = 2 ~ 3 秒)。しかし、この 5 年間で Simultaneous Multi-Slice (SMS、マルチバンドとも言う) の技術が爆発的に発展したことにより (詳しい説明は本書の他稿に譲る)、スライス数と時間分解能のトレードオフによる条件の制限が緩和された。SMS による高密度の時間サン

リングは、ある課題により賦活されるボクセルを特定したり、安静時 fMRI (resting-state fMRI) における自発性の同時賦活領域を決定したりする上で、データの質に関する他の要素を過度に低下させることなく大きなベネフィットをもたらす。その機序はやや複雑なので、以下に少し詳しく説明する。

本稿では、SMS が安静時 fMRI にもたらすベネフィットに重点を置いて説明する。安静時 fMRI [1, 3] では、結合している脳領域は実験的な課題を与えな

くても同時に活動レベルが変動するという (現在では十分に確立された) 仮説に基づき、固有の信号変動を用いて脳内の結合パターンを同定する (図 1)。したがって、あるネットワーク内に共通する活動の経時変化があり、かつ、それが

¹ この独立した経時変化という単純な説明が厳密に当てはまるのは、脳を構成する各ネットワークが孤立している場合のみである。実際には、複数のネットワークが緩く結合したり強く結合したりして、経時変化の共通性の度合いを反映した階層構造を示している。



¹ 安静時 fMRI は (実験的に誘発した精神状態や認知状態ではない) BOLD 信号の自然の変動に基づき脳内の結合パターンを同定する。各マップは 1 つの脳内ネットワークの空間分布を示し、その横のカラープロットは一例として抽出したボクセルの経時変化を示す。脳内ネットワークの推定は、この図に示すように、経時変化が共通する (時間相関を認める) ボクセルを特定することにより行われる。ネットワークの同定に重要なのは時間領域なので、SMS 収集は安静時 fMRI にとって有力な技術である。



Contact

Andreas Joachim Bartsch, M.D.
Radiologie Bamberg
<http://www.radiologie-bamberg.de/>
Heinrichsdamm 6
96047 Bamberg
Germany
bartsch@radvisory.net

ネットワーク外の活動からはほぼ独立している¹、という特性を持つものが神経ネットワークと見なされる。多くの安静時 fMRI 研究は多様なネットワークの動態を捕らえることを目的としており、単純な課題を事前に設定したタイミングで行う研究よりも時間領域に対する要求が厳しい。しかし、高密度時間サンプリングを用いれば、一時的結合などの微細な神経ネットワーク特性を明らかにできる可能性がある。本稿では、こうした目標の達成に向けて SMS が果たすべき役割について述べる。

安静時 fMRI における高時間分解能のベネフィット

高速サンプリングの統計的ベネフィット
fMRI の基本的な特徴の 1 つは、神経活動に対する blood oxygenation level-dependent (BOLD) 反応が比較的緩やかなことでありこれは特定の課題に対する BOLD 反応をモデル化する際に用いる血行動態反応関数のボケとして認められる。ゆっくり変動する信号の場合、その基本的な時間特性の判定に必要なレベルより速いスピードでサンプリングを行っても、一見ほとんど効果がないように思えるかもしれない。BOLD 信号変化の大きさを測定ノイズの標準偏差 (コントラストノイズ比) と比較すると、サンプルの密度がほとんど影響しないので、この直感が裏付けられたと思うだろう。

しかし、“ある閾値を超えたもの”を脳活動として同定する際に用いる統計的検定は、独立した測定値の個数とノイズレベルの両方に大きく依存する。測定を繰り返して平均化するとノイズが減少するように、タイムポイントを増やすと BOLD 信号変化の推定値に及ぼすノイズの影響が小さくなる。つまり、時間的サンプリングレートに比べてはるかに滑らかな信号であっても、タイムポイント数の増加がノイズ推定の改善につながる。この点から見れば、どのようなベネフィットが得られるかはノイズの特性に左右されることが明らかであり、信号モデリングと切り離して考えることはできない。

一般に fMRI の分析では、測定データをモデル化した“信号”とノイズの“残差” (信号モデルで説明されない測定データ成分) に分解する。課題遂行時 fMRI の単回帰分析であれば、事前に定義した課題にマッチする 1 つの時系列を独立変数 (regressor) として用い、各ボクセルの経時変化にフィットさせるだろう。より複雑な分析では、複数の独立変数を用い、独立した認知プロセスや生理学的な変化・体動などの偽変動を説明することもある。いずれの場合も、あるボクセルの残差は完全モデルフィット (全ての独立変数を含めたもの) と測定データの差で与えられる。

独立変数として含める経時変化を増やすと必然的に“ノイズ”残差は減少するが、直感的に考えて、有効にフィットできる独立変数の個数には限界がある。これをある程度定量化したものが時間的な“自由度”で、基本的には回帰分析に利用できるデータポイントの個数である²。SMS は一定の実験時間内に得られるタイムポイントを増やすことが可能で、それにより自由度を直接的に高めることができ、ひいては統計的有意性を高めることができる。

これは fMRI における SMS の役割を理解する上で重要な鍵となる。単位時間当たり収集するサンプルを増やせば自由度が向上し、より多くの独立変数のフィッティングが可能になる。逆に、独立変数が少ない実験はもともと自由度が高いので、SMS による統計的なメリットは小さい。

安静時 fMRI の分析方法

課題遂行時 fMRI では認知、感覚または運動プロセスのタイミングが制御されている。一方、安静時 fMRI では検討対象の安静時ネットワーク (resting-state network ; RSN) の経時変化を実験的に決定しなければならない。それには大きく分けて 2 種類の方法がある。事前に指定した解剖学的情報に基づいて目的の経時変化を抽出する“シード”分析と、一定の条件に基づい

てデータ全体をネットワーク成分に分解するデータ駆動型の“多変量”解析である。

シード分析は、基本的に前述の課題遂行時 fMRI における回帰分析に似ている。まず、検討対象ネットワークの一部であることが分かっているシードボクセルまたはシード領域を指定し、そこから特徴的な時系列を抽出する。次に、課題遂行時 fMRI と同様にこの時系列を独立変数として用い、これと同じ経時変化を示しシードとの結合性を認める脳領域 (すなわち RSN) を表すボクセルを特定する [3]。このコンセプトは、一連のシード領域を設定して重回帰により各領域から固有の時系列を抽出することで、複数のネットワークに拡張することができる。例えば、“二段階回帰法”³では [5]、集団の脳アトラスから得たネットワークマップを用いて被験者個人に特有の経時変化を抽出し、次に重回帰により被験者固有の RSN (一般に数十個のネットワーク) の空間マップを決定する。

立成分分析 (independent component analysis ; ICA) をはじめとする多変量解析は、回帰分析とは根本的に異なる。シード由来の時系列を用いて各ボクセルを個別に解析するのではなく、4 次元データセット全体 (3D 空間× 1D 時間) を同時に分解する。この解析法は、RSN をある意味では独立した 4 次元データの変動の“モード” (または“成分”) として、包括的に同定しようとするものである。各モードが 1 つの RSN を表し、その特性は標準的な経時変化とそれに関連する空間マップにより示される。時間領域の ICA は各成分を時間的な独立性に基づいて同定しようとするものであり、これは変動の同時

² より正確には、自由度はモデルフィッティング残差における独立したタイムポイントの個数であり、モデルの複雑さ (すなわち独立変数の個数) に伴い低下する。

³ 一般に二段階回帰法はシード分析法とは見なされないが、ここではそう見なすのが有用であり妥当である。

性に基づくネットワークの特性評価と同じことである。一方、空間領域の ICA では各モードが空間的に独立していること、すなわち重なっていないことが要求される。実際には、ほとんどの fMRI プロトコルは時間サンプル数に比べて空間サンプル数が数桁多いので、空間領域 ICA は時間領域 ICA よりはるかに確実である。ICA において同定されるネットワークの個数は研究者が設定するものであり、一般に 10～100 の範囲である。

安静時 fMRI における SMS

課題遂行時 fMRI の場合と同様に、シード分析も多変量解析も fMRI データを (RSN に対応する) “信号”とノイズ残差に分解する。したがって、モデルの複雑さ (RSN の個数) と独立したノイズ測定値の個数の双方を考慮しても、自由度から見た SMS のベネフィットに関して安静時 fMRI でも似たようなことが言える。例えば、最も一般的なシード分析法は数個の独立変数しか用いないので、SMS を併用する前から自由度が高い。そのため、SMS はシード分析に対してはメリットがほとんどないことが多いが、スキャン時間を短縮できるならば臨床応用におけるシード分析には有用かもしれない。

SMS の潜在能力が最もよく発揮されるのは多数の RSN を検討する場合で、その一例が二段階回帰法である。本来の定義では [5]、二段階回帰法の第一段階において ICA を用いて RSN 空間マップの集団レベルのアトラスを生成し、場合によっては大脳皮質全体を小領域に区分する。あるいは、Human Connectome Project (HCP) をはじめとする他のデータセットやリソースから生成されたネットワークアトラスに二段階回帰法を用いることもできる。いずれの場合も、自由度が低くなるのは被験者個人レベルにおいてである。この段階で各 RSN から重回帰により被験者固有の空間マップを生成するから、この重回帰の自由度は各被験者のスキャンのタイムポイント数および検

討対象の RSN 数により決まる。二段階回帰法においては、SMS 収集による自由度の向上が多様なネットワークを検討できる可能性に直結している。

ICA のような多変量解析は本来、詳細なネットワークの階層構造を表す数百もの脳領域に fMRI データを分解できる能力を持っているが、一般的に同定される RSN は 20～50 個だろう。RSN を確実に同定するには、このように成分が比較的多いことにより自由度が低下する分だけタイムポイントを増やす必要がある。これまで、タイムポイントを増やすには、大規模コホートの集団レベルで集約するか (各脳領域の位置が被験者間で一致しているという前提が必要)、被験者レベルで長い時系列を収集するしか方法がなかった。被験者 1 例につきもう少し短い時間内 (5～20 分) で SMS を用いて時間サンプリング密度を高めることができれば、時間的機能モードの分析 [6] や以下に示す臨床応用のような、より詳細なネットワーク階層構造の分析が可能になる。

実際の安静時 fMRI

上記のメリットを活かして安静時 fMRI データの質を高める方法はいくつかある。まず、実験時間が一定であるとき、自由度の向上は統計的なベネフィットをもたらす。これはネットワーク間の微妙な差を検出したり、特定のネットワークをより微細なスケールで識別する上で有用だろう。あるいは、この統計的メリットを活かして、空間分解能を高めるためにボクセルが小さくなることによる SNR の低下に対処することができる。また、実験に対する被験者の協力が得られにくい場合に (特に臨床応用において)、スキャン時間を短縮することができる。この時間短縮は SMS によりある程度まで可能だが、安静時 fMRI には脳内ネットワークのさまざまな“状態”を観察するに足る十分に長い収集時間が必要である。

大規模集団研究

近年、安静時 fMRI の大規模データベースの提供を目的とした、いくつかの神経画像イニシアチブが立ち上げられている。それらは、「多数の被験者がいて初めて、脳の機能および結合性について確かな理解が得られる」という共通見解を前提としている。1000 Functional Connectomes Project [7] のようなリソースは、既存の小規模研究を多数集積することで規模の大きさを確保している。これは追加費用が少ないというメリットがあるが、研究プロトコル間の違いを考慮する必要がある。あるいは、単一プロトコルによる大規模コホートを明示的に設定し、データの均質性と精度を最大に高める方法もある。このようなデータ収集の両極端の例として、ヒトコネクトームプロジェクト (Human Connectome Project ; HCP) および英国バイオバンクプロジェクト (UK Biobank Project) がある。これら 2 件の前向き研究における SMS の役割を以下に簡単に紹介する。

HCP コンソーシアムは脳の結合性の特徴を明らかにすることに重点を置いており [8]、その中のワシントン大学・ミネソタ大学コンソーシアム (WashU-UMinn) は健康な成人 1,200 例を対象として安静時 fMRI を含む各種のデータを収集している [9]。SMS は最初から HCP の中心的な技術になっており、HCP はデータの蓄積に加えて多数の技術的な成果を上げている (本書の U↯urbil および Yacoub による報告を参照)。HCP 内では、SMS のベネフィットを最大限に活用して時空間分解能の高い fMRI (2mm、TR = 0.72 秒) を実現している。各被験者に対して、15 分間の安静時 fMRI スキャン 4 回に課題遂行時 fMRI、拡散イメージングおよび解剖学的スキャンを加えた合計 4 時間の撮像を行う。データ収集は、この研究専用設計された単一のスキャナー (MAGNETOM Prisma 3T プラットフォームのプロトタイプ) で行う。最先端の SMS fMRI を用いることで各被験者のデータの質が非常に高くなり、表現型が多岐にわた

る比較的大規模なコホートでプロトコルの均質性が確保されている。

UK Biobank は (画像によらない) 表現型解析、行動・ライフスタイル調査、遺伝子型解析を受けた 45~75 歳の被験者 500,000 例から成る疫学コホートで、英国保健サービス (UK National Health Service) による健康アウトカムの長期追跡が予定されている。現在、Imaging Enhancement 研究のパイロットフェーズが行われており、最終的に脳、心臓および体幹部スキャンを含む 100,000 の既存画像コホートを登録することが目標である。3 カ所の専用センターが週 7 日稼働し、各施設で 1 日当たり 18 例が蓄積されており、5 年間で非常に高いスループットを実現している。脳撮像プロトコルは 35 分に限定されており、この間に数種類の画像データを収集する (課題遂行時および安静時 fMRI、拡散画像、複数の解剖学的画像)。従来のデータに

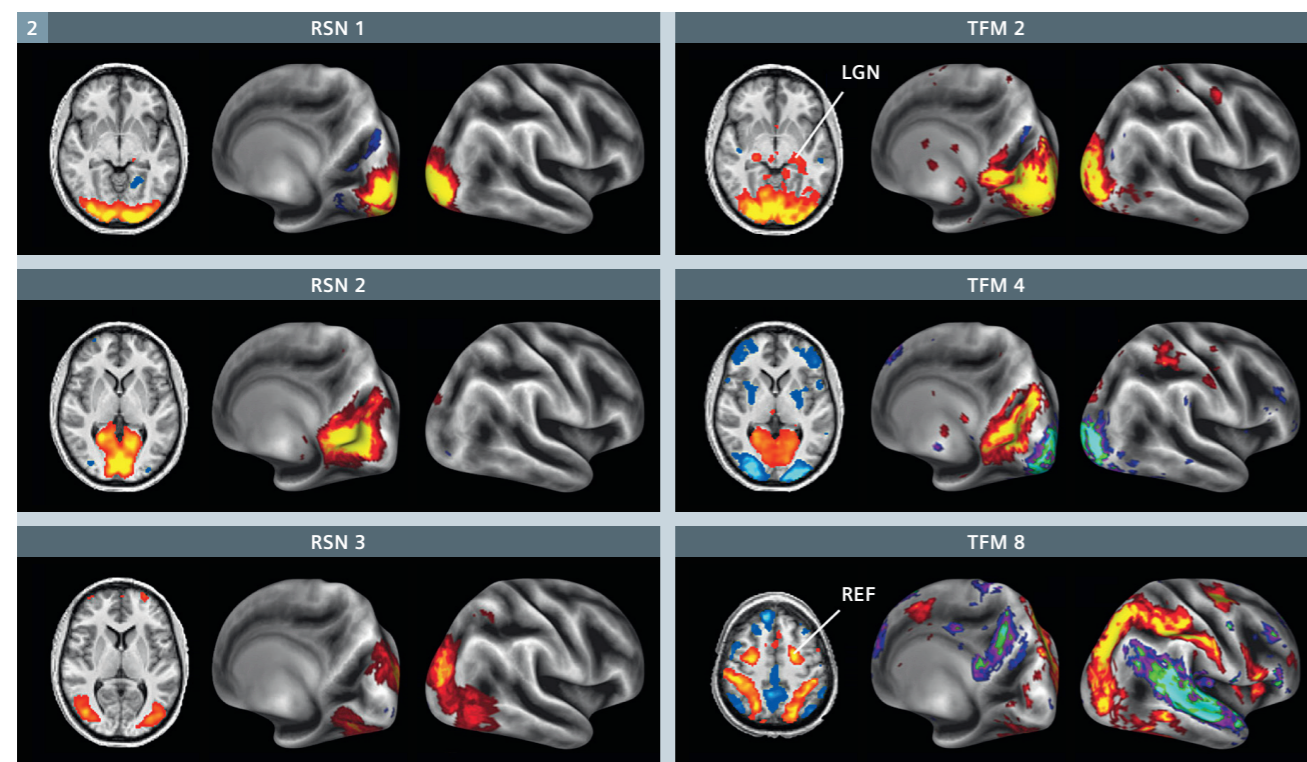
比べて大幅な質の低下を招くことなく、この壮大な目標を達成するには、HCP 向けに開発された SMS 撮像テクニック [10] が不可欠となっている。その安静時 fMRI プロトコルは分解能 2.4mm、8 倍速 SMS による 1 秒以下のサンプリング (TR = 0.73 秒) を実現しており、わずか 6 分で被験者 1 例当たり 500 点のタイムポイントを収集することができる。

機能的結合性の新たな側面の解明

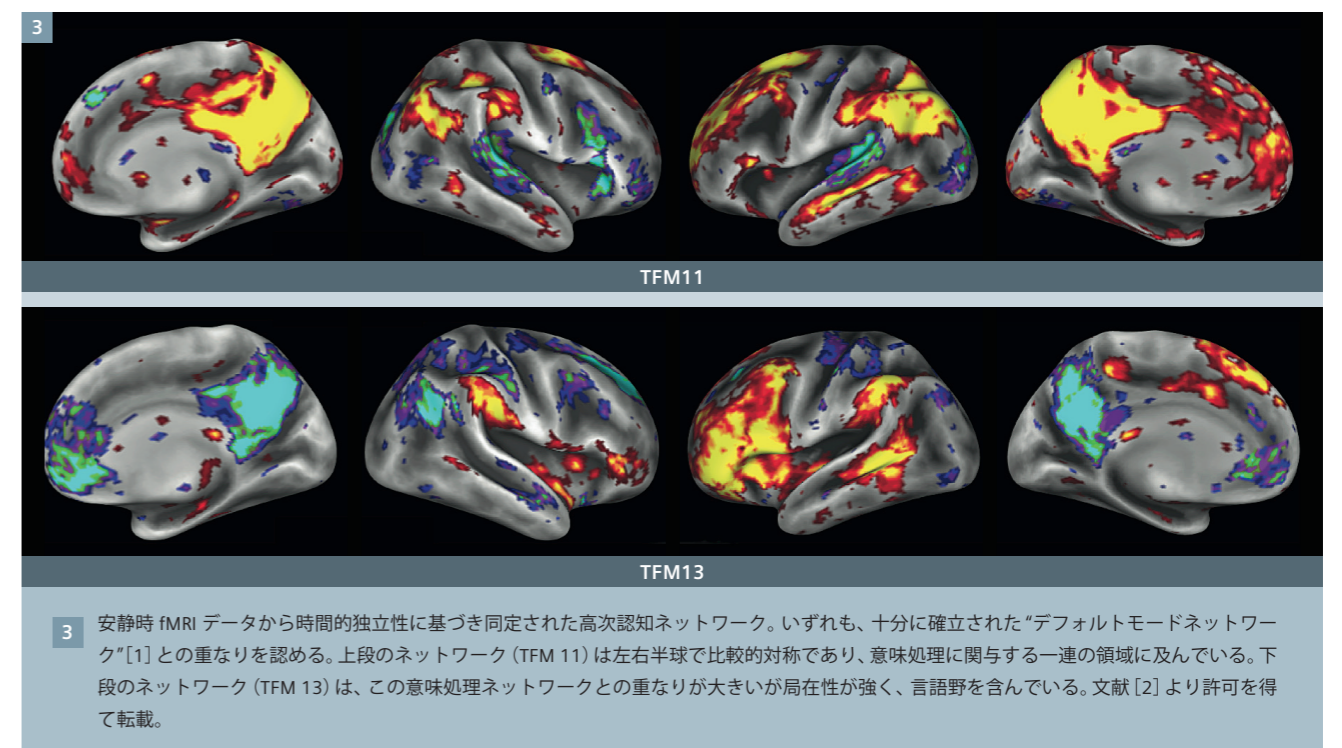
SMS による fMRI の高速化に伴って爆発的に増加しているのが意欲的な安静時 fMRI 研究で、高度なデータ分析法が検討されるとともに、ますます微細な脳機能の検出が試みられている。安静時 fMRI における高時間分解能のベネフィットは、統計的信頼度や空間分解能の向上以外にも及ぶものと思われる。ここに、我々の研究の一例を紹介する。この研究では、SMS が機能的結

合性に関する初歩的な理解と新たな方法論をもたらした。すなわち、時間的に独立した機能的活動モードの同定である。

ほとんどの安静時 fMRI 研究の目標は、脳領域間の見かけの結合強度を推定することである。結合強度の評価基準はいくつもあるが、時間相関に基づくものが最も一般的である。標準法では経時変化に応じて脳を複数の小領域に区分し、一組の領域間の結合強度をその時系列間の相関に基づいて推定する。領域を生成する手段 (シード法か ICA 法か) を問わず、この方法は少々問題のある仮定に支えられている。時間相関は 2 領域間の結合の時間平均しか捕捉できず、神経科学的に興味深い結合強度の経時変動 ("非定常性") を隠してしまうのである。例えば、独立しているが一部が空間的に重なるネットワーク [神経集団の交互嵌合 (interdig-



2 安静時 fMRI データから ICA により同定された視覚系の成分。左側は、空間的独立性に基づき後頭葉を重ならない "安静時ネットワーク" に分解したもので、RSN 1 および RSN 2 が視野の中心部および周辺部における情報処理の初期段階に対応し、RSN 3 が高次の視覚処理に対応している。右側は、これらの領域を時間的独立性に基づき結合して広範な視覚ネットワークを同定したもので、低次の視覚処理 (TFM 2) や、偏心度の高・低による視覚処理の違い (TFM 4)、背側視覚路 (TFM 8) といった既知のプロセスを担う解剖学的構造に対応している。文献 [2] より許可を得て転載。



3 安静時 fMRI データから時間的独立性に基づき同定された高次認知ネットワーク。いずれも、十分に確立された "デフォルトモードネットワーク" [1] との重なりを認める。上段のネットワーク (TFM 11) は左右半球で比較対称であり、意味処理に関与する一連の領域に及んでいる。下段のネットワーク (TFM 13) は、この意味処理ネットワークとの重なりが大きい局在性が強く、言語野を含んでいる。文献 [2] より許可を得て転載。

itation) または単に空間分解能が低いことによる)、注意のようなプロセスによる物理的結合の時間変動などがこれに該当する。共通する (重なる) 領域があるが大部分は独立した複数のネットワークの場合、空間領域 ICA でもシード法でも満足なネットワーク同定ができない。空間領域 ICA では各成分が重なっていないことが要求され、シード法は相関を認める全領域を (拡大領域間では有意相関がないとしても) 単一のネットワークとして同定するからである。このような仮定は基礎神経科学研究において問題となるだけでなく、臨床応用の点でも、特に以下に示すような術前計画において問題となる。

上記の非定常性のような微細な時間的特性の同定は収集データの時間領域に対する要求が非常に厳しく、一般に収集データの時間領域は画像ボクセルの空間領域に比べて数桁小さい。我々は時間的独立性 (時間領域 ICA) を用いた広範な脳内ネットワーク同定の可能性を検討したが、そこでは固有の時間的特徴を有するものが脳内ネットワークとして認識された [2]。空間領域 ICA とは異なり、この分析法はネットワー

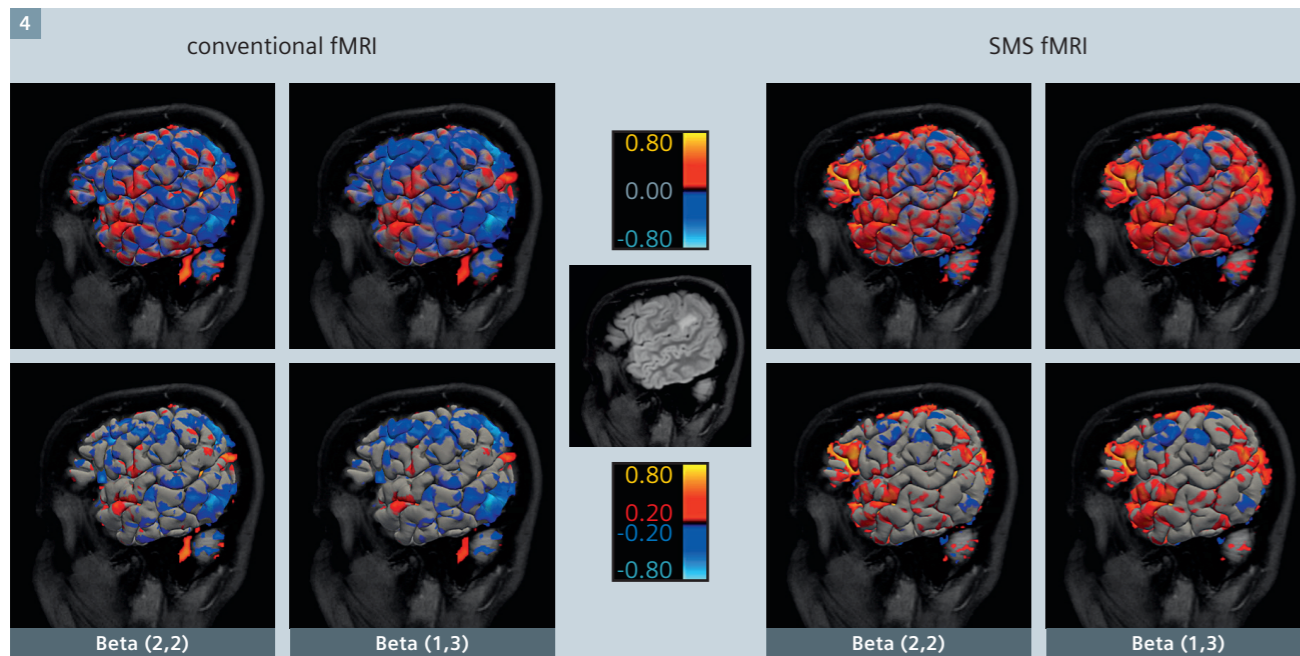
ク間の空間的な重なりが問題にならない。ただし、独立した時間的変化を確実に同定するには多数の時間サンプルが必要になる。我々は HCP が収集した安静時 SMS のパイロットデータを用いてこの方法を実証した。まず、5 例の TR = 0.8 秒のデータを集約して 360 分間に 24,000 点のタイムポイントを蓄積した。データのクリーニング (下記を参照) を慎重に行った後に、空間領域 ICA を用いてデータを 142 個の領域に区分した。次に、時間領域 ICA を用いて 21 個の時間的に独立した機能モード (temporally independent functional mode ; TFM) を同定した。同定された TFM は空間的な重なりが大きく、大部分の空間領域 ICA 区分が複数のモードに有意に寄与していた。幸いなことに、大部分の TFM は既知の機能的構造の広範ネットワークにも対応していた。視覚系は十分に確立された視覚情報処理ストリームに分解され (図 2)、その他の TFM は意味処理や言語などの高次認知機能を捕らえている (図 3)。

患者個人レベルの臨床 fMRI

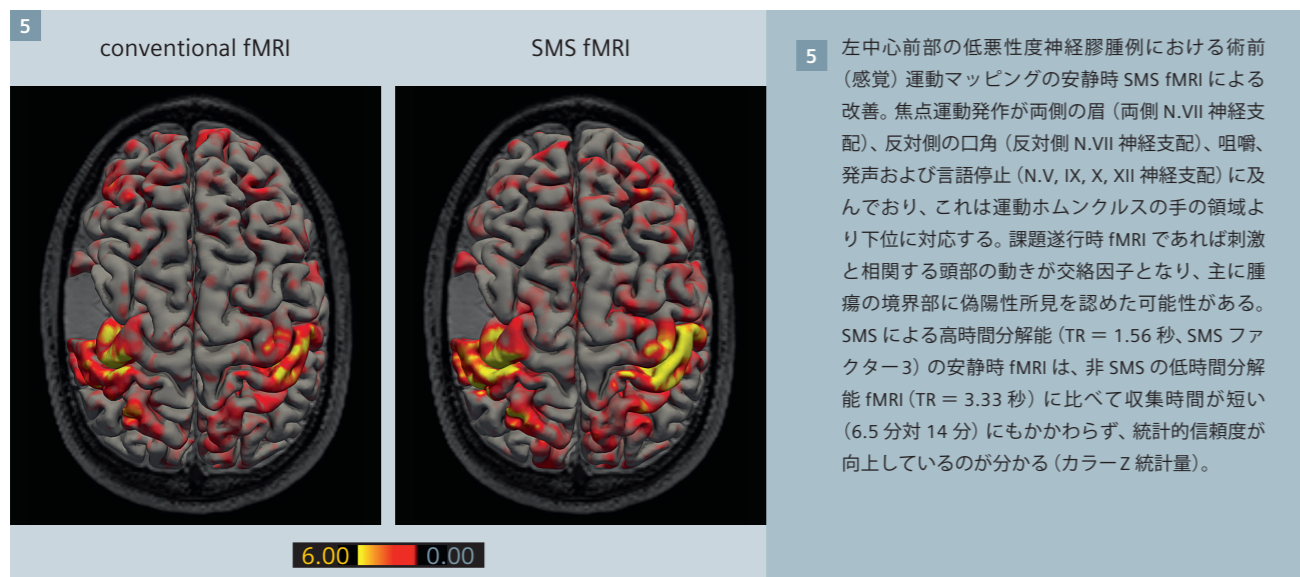
安静時 fMRI の臨床応用が始まったのはつい最近のことだが、全般的に関心

を集めつつあり、特に注目されているのが術前マッピングである [11, 12]。安静時 fMRI は課題遂行能力に依存せず、患者の実験への協力度合いに左右されにくい。実験のセットアップに対する要求も課題遂行時 fMRI ほど厳しくなく、MRI 担当技師が実行しやすい。口腔顔面運動機能などを検討する場合、課題遂行時 fMRI では課題に伴い頭部が動くことが多い。また、安静時 fMRI データは病巣内および病巣周囲の BOLD 反応を確認することが可能で、そのため実験的に誘発した高炭酸ガス血症による脳血管反応性マッピング [13] に比べてストレスが少ない代替法になりうる、というエビデンスも見つかりはじめています。SMS による統計的有意性の向上は臨床応用に直接的なベネフィットをもたらす、統計的メリットを活かして空間分解能の向上やスキャン時間の短縮を図ることができる。いずれも臨床応用にとっては非常に好ましいことである。

fMRI の空間分解能を高めると、解剖学的スキャンとの位置合わせなどの空間的な精度が向上するが、ボクセルの容積に比例して SNR が低下する。場合によっては、高い空間分解能に画像の輪郭を保持したスムージング処理を組み合



4 SMSによる患者個人レベルのfMRIの改善。非SMSの低時空間分解能(3mm、TR = 3秒)とSMSによる高時空間分解能(1.8mm等方、TR = 1.5秒、SMSファクター3)の言語機能マッピング。SMS併用結果の統計的信頼度が大幅に向上しており(上段: 閾値処理なし、下段: スムージングカーネルに代えて複数のベータ事前分布[14]を用いた閾値処理)、SMSにより時間分解能が2倍になったことで高空間分解能におけるSNR低下が過剰に補償されているのが分かる。病巣は偶発的に検出された左縁上の限局性皮質異形成で(中央の小画像)、病巣内および病巣周囲の脳血管反応性が低下しており、当初は低悪性度神経腫と誤診された。



5 左中心前部の低悪性度神経腫例における術前(感覚)運動マッピングの安静時SMS fMRIによる改善。焦点運動発作が両側の眉(両側N.VII神経支配)、反対側の口角(反対側N.VII神経支配)、咀嚼、発声および言語停止(N.V, IX, X, XII神経支配)に及んでおり、これは運動ホムクルスの手の領域より下位に対応する。課題遂行時fMRIであれば刺激と相関する頭部の動きが交絡因子となり、主に腫瘍の境界部に偽陽性所見を認めた可能性がある。SMSによる高時間分解能(TR = 1.56秒、SMSファクター3)の安静時fMRIは、非SMSの低時間分解能fMRI(TR = 3.33秒)に比べて収集時間が短い(6.5分対14分)にもかかわらず、統計的信頼度が向上しているのが分かる(カラーZ統計量)。

わせ、フィルタ補正後の分解能の収集データに比べて部分容積と信号のドロップアウトを抑制しながらSNRを向上させることで、データの質を改善することができる。しかし、スムージングは真の賦活を不自然に延長したり消去したりする可能性があり、いずれも術前マッピングや術中神経ナビゲーションでは問題となる。そのため、SMS fMRIによる時空間分解能の向上を臨床応用に

活かすには、高度なデータ分析法が必要になる[14, 15]。

SMS fMRIによる時空間分解能の向上が、患者の言語機能マッピングにもたらすベネフィットの一例を図4に示す。

検査時間は短い方がよいというのは、臨床においてスキャン時間は貴重だが

らという理由もあるが、患者の課題遂行能力やコンプライアンスの低さへの配慮という側面もある。図5は、そうした面でSMSが術前fMRIにもたらしうるメリットを示す感覚運動マッピングの例である。このようなベネフィットは今後の研究で系統的に検討して実証する必要がある。ただし、大部分の患者において感覚運動領域は純粋な解剖学的基準を用いて同定できるため、占拠性病変

の場合でも運動マッピングの使用はまれである。術前評価における安静時fMRIの真価が問われるのは、絶対的な皮質対応(cortical representation)のない重要(eloquent)な機能のマッピング、つまり解剖学的基準のみでは皮質対応を予測できない重要な機能、特に発語・言語機能の有意義な術前マッピングである。発語・言語機能の半球局在性・優位性に関する仮説の循環性を回避することは本質的に困難だが、HCPの非臨床例を用いて安静時SMS fMRIで認められる結合性の勾配を言語機能の局在性に関連付ける近年の試みには期待が持てる[16]。しかし、課題遂行型の術前fMRIマッピングは3~8分で行えるが、HCPの質の高い安静時SMS fMRIデータの記録には1時間かかっており(上記参照)、このような高度な分析法を6~13分という臨床的に許容できるスキャン時間で実際の腫瘍患者の術前評価に組み込もうとしても困難であることが分かった。一般に、時空間領域の微細な情報(確実な機能的結合性の勾配やTFMなど、上記参照)を検討できる質の高い安静時fMRIデータを収集するには、SMSを用いて高速化したとしても、まだまだ単純な課題遂行時fMRIより長いスキャン時間が必要になるだろう。

注意、課題、交絡因子

SMSのベネフィットをfMRIに活かすには、プロトコルデザインおよびデータ分析にさらなる配慮が必要である。以下に、一般的な課題とその解決方法を紹介する。

SMSを用いて高い時間分解能を得る場合、標準分析パイプラインを慎重に検討する必要がある。一般に残差は(各タイムポイントが他とは独立した)“ホワイトノイズ”と見なされ、あらゆる構造ノイズ源が問題になる。この仮定に反する現象(例えば、時間的にスムーズなノイズ)は残差の自由度を予想より低くする可能性があり、そのため見かけの統計的有意性が高ま

る可能性がある。したがって、時間分解能が高い場合は残差に含まれるあらゆる構造を明らかにすることが重要になる[4]。大部分のfMRIソフトウェアパッケージには適切なノイズ補正機能があるが、デフォルトオプションではないこともある。

SMSによる高速時間サンプリングは一般に繰り返し時間を1秒以下に短縮するので、次のRF励起までの間に磁化が十分に回復しない。このため、一般的な2~3秒のレートでの時間サンプリングに比べて各ボリュームの信号がやや低下する。エルンスト角を用いればこの影響を軽減できるが、ある程度の信号損失は避けられない。それでも、前述の統計的メリットが画像ボリュームの信号損失を補って余りあるものであることは端的に実証できる[17]。

上記のベネフィットはあるものの、高速サンプリングはBOLD反応に基づくfMRIの限界を克服できる万能薬ではない。BOLD信号の遅延に関する神経・血管連関(neurovascular coupling)は領域、生理学的状態、神経血管病変に依存する。そのため、サンプリングの高速化により、神経活動に対するBOLD反応を検出する時間的な精度を高めることはできるが、血行動態反応に不確定性があることから、神経活動のタイミングを推定する精度を高めることはできないだろう[18]。ただし、以前から神経活動部位の空間的特異性を高めるとされていた早期の信号低下(“initial dip”と呼ばれる)のような[19]、血行動態反応の微細な時間的特性は検出できるかもしれない。

短い繰り返し時間に伴うもう1つの問題が、信号の定常状態を崩す“スピン履歴効果”による信号の不安定性で、被験者の体動などが原因となる。しかし、近年のSMSテクノロジーの発展も原動力となって、自動的にこのようなアーチファクトを除去して

データの“クリーニング”を行う機械学習テクニックが開発されている[20]。本法はHCPで幅広く検討されており、生理学的ノイズ、ハードウェアの不安定性、体動による信号変動の大部分を除去することができる。実のところSMSデータは、データクリーニング法の多くが同じ方法(多変量解析[20]や回帰分析[21])に基づいているという事実からすれば、本質的に従来の非SMSデータよりクリーニングに適しているのかもしれない。

結論

SMS撮像はfMRI全般に有益であり、特に安静時fMRIに大きなベネフィットをもたらす可能性がある。その主な由来は自由度の向上という統計的メリットである。それは単純な課題による実験の時間短縮にもつながるが、最も大きなベネフィットが期待されるのは、さまざまな脳機能を反映する多数の独立した経時変化を推定する場合である。安静時fMRIにおいて、脳内ネットワークの多層構造を調べる実験は自由度による制限を受ける。そのため、SMS fMRIはこの分野に特に大きな効果をもたらすと思われる。本稿ではそのベネフィットの例として、大規模コホート研究、結合性に関する独特の知見、臨床応用などを紹介した。

References

- 1 M.E. Raichle, et al., A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2001. 98: p. 676-682.
- 2 Smith, S.M., et al., Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. 109(8): p. 3131-3136.
- 3 Biswal, B., et al., Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995. 34: p. 537-541.
- 4 Bullmore, E., et al., Statistical Methods of Estimation and Inference for Functional MR Image Analysis. *Magn Reson Med*, 1996. 35(2): p. 261-277.
- 5 Filippini, N., et al., Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-e4 allele. *Proc National Academy of Sciences USA*, 2009. 106: p. 7209-7214.
- 6 Smith, S., et al., Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. 109(8): p. 3131-3136.
- 7 Biswal, B.B., et al., Toward discovery science of human brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(10): p. 4734-4739.
- 8 Van Essen, D.C., et al., The Human Connectome Project: A data acquisition perspective. *NeuroImage*, 2012. 62(4): p. 2222-2231.
- 9 Smith, S., et al., Resting-state fMRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 2013. 80(C): p. 144-168.
- 10 Ugurbil, K., et al., Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project. *NeuroImage*, 2013. 80(C): p. 80-104.
- 11 Lee, M.H., C.D. Smyser, and J.S. Shimony, Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. 34(10): p. 1866-72.
- 12 Kokkonen, S.M., et al., Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging*, 2009. 27(6): p. 733-40.
- 13 Zaca, D., et al., Cerebrovascular reactivity mapping in patients with low grade gliomas undergoing presurgical sensorimotor mapping with BOLD fMRI. *J Magn Reson Imaging*, 2014. 40(2): p. 383-90.
- 14 Liu, Z., et al., Pre-surgical fMRI Data Analysis Using a Spatially Adaptive Conditionally Autoregressive Model. *Bayesian Analysis*, 2015. <http://projecteuclid.org/euclid.ba/1440594946>.
- 15 Johnson, T.D., et al., A Bayesian non-parametric Potts model with application to pre-surgical fMRI data. *Stat Methods Med Res*, 2013. 22(4): p. 364-81.
- 16 Haak, K., et al., Toward assessing language lateralization with resting-state fMRI, in *Organization for Human Brain Mapping*. 2015. p. 2304.
- 17 Feinberg, D.A., et al., Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLoS ONE*, 2010. 5(12).
- 18 Smith, S., et al., The danger of systematic bias in group-level fMRI-lag-based causality estimation. *NeuroImage*, 2012. 59: p. 1228-1229.
- 19 Hu, X. and E. Yacoub, The story of the initial dip in fMRI. *NeuroImage*, 2012. 62(2): p. 1103-1108.
- 20 Salimi-Khorshidi, G., et al., Automatic denoising of functional MRI data: Combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *NeuroImage*, 2014. 90: p. 449-468.
- 21 Glover, G.H., T. Li, and D. Ress, Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med*, 2000.

Contact

Karla Miller, Ph.D.
 Professor of Biomedical Engineering
 Nuffield Department of Clinical Neurosciences
 FMRIB Centre
 John Radcliffe Hospital
 Oxford OX3 9DU
 UK
karla@fmrib.ox.ac.uk

