

□原著論文□

リハビリテーションの評価を目的とした 機能的磁気共鳴画像検査における掌握運動条件の検討

室井 健三* 飯沼 一浩**

抄 録

脳血管障害患者のリハビリテーションを対象とした fMRI のルーチン検査化を目的とし、健常人ボランティアで様々な掌握条件による fMRI を実施して最適な掌握条件を検討した。まず個人差を軽減できる新しい表示法を考案し、さらに最適条件を求めるための評価指標として、新たに掌握運動と MRI 信号の相関の強さを表す SPM(32)を定義して実験によりその妥当性を示した。

この評価指標を用いて、掌握の頻度が 1Hz と 2Hz、掌握の強さが強と弱、運動時間が 15 秒と 30 秒について比較評価を行った結果、掌握の頻度に大きな差はなく、掌握の強さは強がやや高く、運動時間は 30 秒が高い評価指標を示した。被検者の負担を考慮すれば、掌握の頻度は 1Hz、掌握の強さは可能な範囲で強くし、運動時間はデータの安定性から 30 秒が好ましい。

今後、健常人についての詳細な検討結果をもとに運動障害をもった被検者による臨床評価を進め、リハビリテーションを目的とした fMRI のルーチン検査の確立を目指したい。

Experimental study of the grasp exercise conditions for evaluation of rehabilitation under the examination of functional Magnetic Resonance Imaging

MUROI Kenzo and IINUMA Kazuhiro

Abstract

Tests for grasp exercise under various conditions were analyzed precisely to obtain an optimum test condition for grasp exercise to evaluate the effect of rehabilitation for stroke patients using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The objectives of this study are to devise some indicator eliminating individual variation, and furthermore, to define SPM (32) which indicates correlative strength between grasp exercise and MRI signals. Its validity has been proved by the experiments.

Test condition comprises three factors: grasping frequency (1 Hz and 2 Hz), grasping strength (strong and weak), and grasping time (15 and 30 seconds). Five right-handed healthy subjects (age: 34.6 ± 19.9) participated in this experiment. By using a newly developed index SPM (32) which indicates the correlation strength between movement and brain neural activity, the experiment brought forth the following interesting results. First, there was little difference among grasping frequencies, and secondly, strong grasping was slightly higher, and lastly, 30 seconds of grasping time clearly showed higher index. These results lead to the conclusion that factors for an optimum condition should be grasping frequency of 1 Hz, grasp as strong as possible, and grasping time of 30 seconds to carry out fMRI as a routine examination for rehabilitation. Based on this fundamental study with healthy subjects, the next procedure will be the experiments with stroke patients in order to establish the routine examination using fMRI.

Keywords: magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像), brain neural activity (脳活性), rehabilitation (リハビリテーション)

受付日：2007年8月10日 受理日：2007年10月22日

*国際医療福祉大学大学院 医療福祉学研究科 保健医療学専攻 放射線・情報科学分野 博士課程
Division of Radiological Sciences, Doctoral Program in Health Sciences, Research Institute of Health and Welfare Sciences, Graduate School, International University of Health and Welfare
E-mail : kmuroi@iuhw.ac.jp

**国際医療福祉大学 保健医療学部 放射線・情報科学科
Department of Radiological Sciences, School of Health Science, International University of Health and Welfare

I. はじめに

手の操作運動は、日常生活を営む運動として最も重要な動作のひとつである。この運動は意志により筋を動かして行う運動であり、意志を伝える脳内での信号伝達経路は、大脳の一次運動野、運動前野、補足運動野、帯状回運動野、基底核および小脳である。脳神経の活動が安静時より活発になることを脳活性といい、運動時には信号伝達経路が活性化され、その部位では血流量が増加することが明らかになっている (Buxton.& Frank 1997)。

この局所脳血流の変化の測定法として、近年機能的磁気共鳴画像撮像法 (functional Magnetic Resonance Imaging : fMRI) が注目され多くの研究がなされている (Ward et al. 2003 ; Verstynen et al. 2005 ; 月本ら 2007)。fMRI は、脳の局所血流量の増加が MRI の T2*強調画像の信号変化域として表されることを利用している。この効果を BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 効果と呼ぶ (Ogawa et al. 1990)。fMRI はこの BOLD 効果を利用して、全脳にわたり安静時と課題遂行時における脳血流を比較して、増加が認められる領域を描出するという手法である。使用する MRI 装置は通常の臨床検査で用いている装置であり、fMRI における T2*強調画像の撮影時間は高速撮像法であるエコープラナー法の導入により、1 スライスあたり数 10 ミリ秒、全脳の測定が約 3 秒、それを繰り返し行い片側の運動で 1 検査当たり約 4 分、両側で約 8 分である。部位を同定するための T1 強調画像、3次元画像の撮影を含めると 1 検査に要する撮影時間は 15 分程度であり、fMRI は比較的簡便な検査といえる。しかし、この検査方法はまだ研究段階にありルーチン検査として用いられるには至っていない。その理由は、第一に fMRI の臨床検査としての効果が十分確立されていないこと、第二に検査結果は個人差がきわめて大きくまた再現性に乏しいこと、第三に検査の条件や手順、結果の表示方法が確立していないことなどである。そのため、

現状では小数の施設で専門の医師が主導して検査が行われており、医師のオーダーによって診療放射線技師が行うルーチン検査とはなっていない。

脳機能検査のおもな目的としては、腫瘍を摘出する場合に位置を正確に同定して脳機能障害を最小限にすることを目的とした外科的応用、脳梗塞などの脳機能障害の回復の評価を目的としたリハビリテーションへの応用がある。

脳機能検査の方法としては fMRI のほかに、陽電子放射画像撮像法 (Positron Emission Tomography : PET)、近赤外線分光法 (Near Infrared Spectroscopy : NIRS) が用いられている。

PET は、ポジトロン放出核種を投与することにより、脳循環代謝および神経レセプターの動態を測定し、その断面画像を得る方法である。撮像範囲の広さ、定量性、再現性に優れており、脳の一次～二次中枢の位置同定に関する様々な知見が得られている (Fox.& Mintun 1989)。しかし、PET は設置および運用に多額の費用を要することから、一般の病院には普及していないのが現状であり、また、放射性同位元素の体内投与による被曝を伴い、撮影中に複数回の動脈採血を行うなど被検者の負担が大きいこと、薬剤投与の検査のため繰り返し検査が出来ないなどの問題点があり、脳機能検査の方法としては優れた方法であるがリハビリテーションの目的には適していないと考えられる。

NIRS は近赤外線を利用し頭蓋外から脳局所のヘモグロビン濃度の経時的な変化を計測する方法である (Villringer et al. 1993 ; Maki et al. 1996)。装置は比較的小形であり、頭皮上に近赤外光入射および検出のプローブを多数配置して同時計測することにより、部位ごとの脳血流の変化を連続的に計測することが可能である (Watanabe et al. 1996)。NIRS は時間分解能が 0.1 秒程度と高く、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンに対して近赤外光の吸収波長域が異なるためそれぞれの変化を分離して求めることができる。一方、空間分解能が 2～3cm

と低いことおよび原理的に脳の表面付近のみの測定となる問題点がある。臨床応用の効果についてはまだ確立されたものはなく、現在、NIRSを用いた脳機能に関する基礎的な研究やリハビリテーションへの応用の研究がなされている (Takeda et al. 2007)。

筆者はこれまで診療放射線技師として MRI 検査にかかわってきたことから、fMRI の検査上の種々の問題点を解決してリハビリテーションへの応用を対象としたルーチン検査の実現を目標として研究を行ってきた。目標とするルーチン検査とは、医師のオーダーにより、30 分の通常の検査時間の枠内で診療放射線技師が実施できる検査である。fMRI によるリハビリテーションを目的とした検査は、左右の手の掌握運動による fMRI 画像を比較評価することによって行う。しかし、表示される fMRI 画像は個人差が非常に大きく掌握条件によっても異なり再現性に乏しいのが現状である (Ward et al. 2003)。

本研究は、従来の個人差の大きな画像の表示方法に対して個人差に大きく影響しない新たな表示方法を考案し、さらにリハビリテーションへの応用が可能な再現性のよいデータを得るための最適な掌握条件と fMRI 画像との関係について検討することを目的とする。掌握条件と fMRI 画像との関係に関するこれまでの報告は、掌握運動の頻度を 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0Hz と変えた場合、0.25 ~ 2Hz までは頻度とともに脳活性が増加するがそれ以上の頻度では減少傾向にあることを示した 1 例のみであり (Sadato et al. 1997)、掌握の継続時間や掌握の強さと fMRI 画像との関連を定量的に調べた報告は見当たらない。本研究では、検査の条件として必要な掌握の頻度、掌握の強さ、掌握の継続時間のそれぞれについて最適な条件を求めるための比較検討を行った。

最適な掌握条件を求めるにはそのための適切な定量的な評価指標が必要であり、はじめに評価

指標を明確にしその評価指標に基づいて掌握条件を比較検討する。fMRI 画像の評価方法については、目視以外の定量的な評価指標として、これまでの報告ではすべて表示画像のボクセル数が用いられている (Kim et al. 1993 ; Carey et al. 2002 ; Verstynen et al. 2005 ; Sadato et al. 1997)。しかし、ボクセル数は個人により大きく異なり、また画像上に表示するボクセルの閾値の設定で大きく変わることから、最適な掌握条件を検討するための定量的な指標としては十分とはいえない。そこで筆者らは掌握条件を比較するための新しい評価指標を定義し、その評価指標をもとに掌握条件の検討を行った。

臨床検査として定着させるには、最終的には障害を持つ被検者について最適な条件を求めなければならないが、その第一段階として健常人による十分な事前検討が必要であり、また、実際の臨床では被検者の健常側と麻痺側との比較により評価を行うのでまず健常側で安定したデータが得られることが重要であると考え、本研究では健常人ボランティアでの様々な掌握条件による fMRI を実施した。これらのデータから新たな表示方法と評価指標を見出し、それをもとに掌握条件と得られる fMRI 画像との関係を明らかにすることができた。これにより健常人による準備段階が完了し、次の段階として障害をもった被検者による臨床検査での検討に進む見通しが得られた。

II. 方法

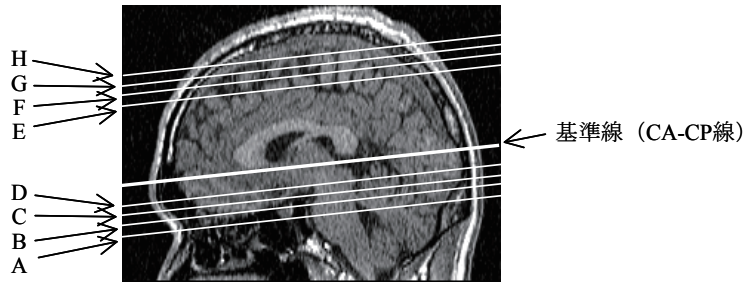
MRI 装置は、1.5T Gyroscan Intera (Philips, Netherlands)、撮像用コイルは標準ヘッドコイルを使用した。撮像シーケンスは、機能解析用画像としてエコープラナー法による T2*強調画像 (TR:3,000ms, スライス厚 4mm, スライス数 26)、断面内での部位を同定するための画像として 2 次元 T1 強調画像 (TR:691ms, スライス厚 4mm, スライス数 26)、および脳全体の解剖学的な位置を示すための 3 次元 T1 強調画像 (TR:9.7ms, 再構成スライス厚

1.5mm, スライス数 100) を用いた。臨床的には T1 強調の 2 次元断層像に T2* 強調画像を解析して得られる機能画像を重ねて表示する。図 1 に 2 次元 T1 強調画像および T2* 強調画像の撮像断面設定方法と fMRI 画像の一例を示す。図 1(a) に示すように前交連と後交連を結んだ線 (CA-CP 線) を基準線として、基準線に平行な頭頂部から小脳を含む範囲に撮像断面を設定し、スライス間隔 5mm で 26 枚の画像を撮像する。図 1(b) は T1 強調画像で得られた 2 次元断層像に T2* 強調画像の解析により得られた画像を重ねて表示したもので、fMRI 画像の例であり、一次運動野、補足運動野、小脳の活性

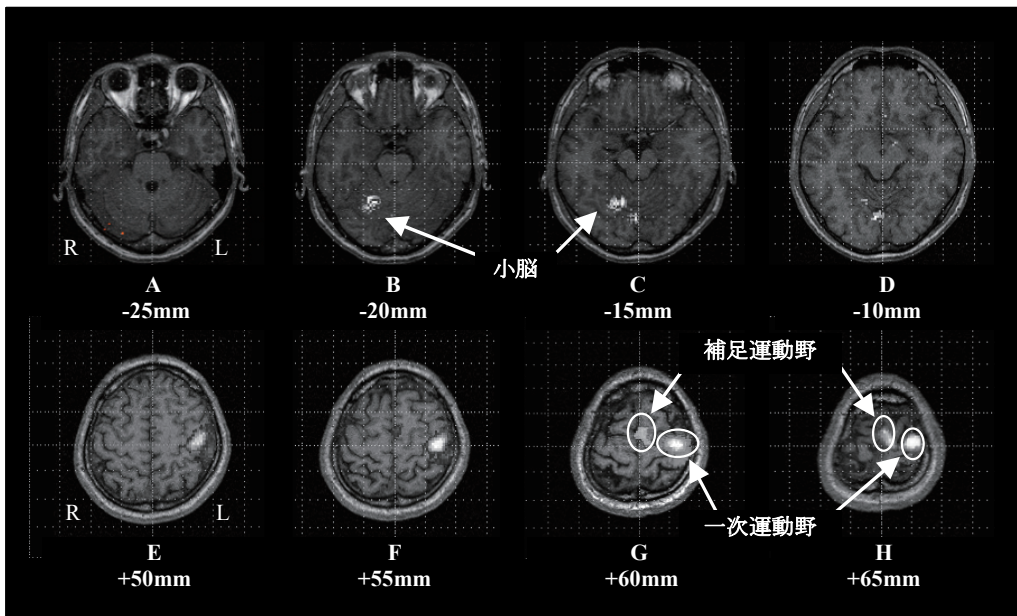
領域が表示されている。

被検者は本研究の目的を説明して同意を得た健康人の男性 5 名 (利き手: 右側, 年齢: 22~68 才, 平均 34.6 才) で、検査に先立ち頭部 T1 強調画像を取得し、脳内に明らかな器質的疾患が無いことを確認した。倫理的な面からはニュー倫ベルグ綱領およびヘルシンキ宣言に基づき、被検者へ本研究の目的と実施内容、危険性および不利益が無いこと、また個人情報については個人が特定できるいかなる情報も公表しないことを十分説明し、本研究実施の同意を得た。

運動負荷のおもな方法には、手の親指と他の指



(a) 前交連と後交連を結んだ線 (CA-CP 線) を基準線としてそれに平行な 26 断面 (スライス厚 4mm, スライス間隔 5mm) を設定する。



(b) fMRI 画像の一例。図中の数値は基準線からの高さを表す。

図 1 2 次元 T1 強調画像および T2* 強調画像の撮像断面の設定方法と fMRI 画像の一例

の開閉を行う手指運動と手の握り開きを繰り返す
 掌握運動があるが、運動障害のある被検者のやり
 やすい掌握運動を用いることとした。掌握運動の
 条件としては左手および右手のそれぞれについて、
 掌握の繰り返し頻度(以下、掌握の頻度)、掌握の
 強さ、および掌握運動の継続時間(以下、運動時
 間)に着目し、条件を変えた場合のfMRIの結果を
 比較した。掌握の頻度は、掌握の繰り返しが比較
 的容易な1Hzと2Hzとした。掌握の強さは、被検
 者が最大限に強く握った場合(強)とその半分程
 度に弱く握った場合(弱)とし、掌握の強さの調
 節は本人の感覚により実施した。運動時間は、こ
 れまでに報告されている30秒と(Kato et al. 2002)
 被検者の負担軽減を考慮してその半分の15秒にて
 実施した。図2に運動時間30秒、休憩時間30秒
 の場合の掌握運動タイムシーケンスとfMRI信号
 との時間的な対応関係を示す。なお、掌握の頻度
 は2Hzで、30秒の間に掌握を60回繰り返すこと

なる。信号変化はT2*強調画像のMRI信号におけ
 る一連の画像撮像時間240秒間の平均値に対す
 る変化分(%)である。体位は背臥位とし、上肢は下垂
 位にて肘関節と手関節は屈曲しない状態で掌握運
 動を実施した。条件を変えて測定したデータ数は、
 2(左右)×2(掌握の頻度)×2(掌握の強さ)×
 2(運動時間)×4(同一条件で測定した被検者数)
 で合計64である。被検者5名のうち全例の測定を
 実施した被検者は3名、掌握の頻度が1Hzのみお
 よび2Hzのみの被検者が各1名である。

機能解析は、機能解析用画像(T2*強調画像)に
 一般に使用されている画像解析ソフトSPM2
 (Statistical Parametric Mapping 2)を適用した*。

解析ソフトSPM2により得られたfMRI画像を以
 下SPM画像という。SPM2では、まずT2*強調画
 像を2次元T1強調画像に合わせて形を修正する。
 つぎに、26枚の2次元T1強調画像を位置あわせと
 補間によって3次元T1強調画像に合わせ込んで3

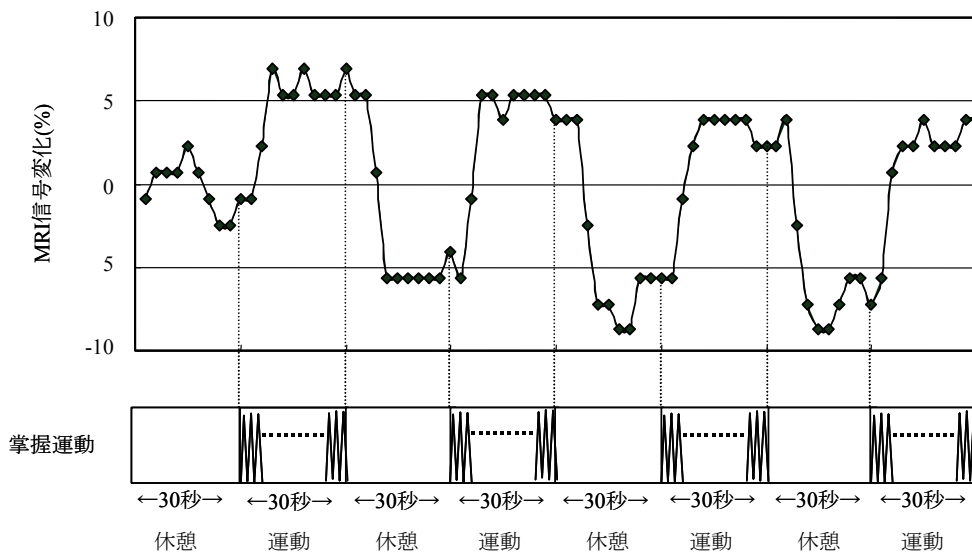


図2 掌握運動のタイムシーケンス

掌握の頻度2Hz、運動時間30秒の場合。30秒の間に掌握を60回繰り返す。
 3秒間隔でT2*強調画像が得られ、掌握運動あり・なしのMRI信号の変化を解析する。

* SPM2は、University College LondonのWellcome Department of Imaging NeuroscienceのKarl Fristonらが作成・更新し、脳機能解析用として国際的に広く使われているフリーソフトの2002年度版である。

次元の画像データを作成し、さらに、ボクセルサイズが $2 \times 2 \times 2\text{mm}$ の標準脳に変換する。修正されたT2*強調画像も標準脳に合わせた形に変換し、各ボクセルについて運動負荷時と無負荷時のMRI信号と掌握運動との相関の程度を統計処理(t検定)によって求め、この相関の強さをボクセル値とした機能画像を作成する。この機能画像と形態画像を3次元的に重ねて最大値投影像(Maximum Intensity Projection : MIP)として表示したものがSPM画像である。MIP像は視線方向の信号の最大値を投影した画像である。(Friston et al. 1995 ; 月本ら 2007)。

掌握条件の比較は、一次運動野、補足運動野、小脳に確実に信号が表示されるかどうかによって行う。一次運動野は身体のあらゆる筋に対して支配領域をもち、補足運動野は運動の手順や経過に関わり、小脳は運動の調節機能に係る。比較

に用いる評価指標として従来用いられている関心領域のボクセル数は、とくに個人差が非常に大きくまた表示されるボクセルの閾値の設定で大きく変わり評価指標としては不十分である。このため、まず個人差ができるだけ少なくなる表示方法および、閾値に依存しない評価指標を新たに見出し、その評価指標を用いて掌握条件の比較を行う。

III. 結果

1. 画像の表示方法と評価指標

図3(a)に被検者Aの右手掌握運動によるSPM画像を示す。図3(a)のSPM画像は解析ソフトSPM2で得られた各ボクセルの信号強度(ボクセル値)を頭頂および後方からMIP像として示したもので、p値(統計処理における閾値)はSPM2で標準としている $p=0.001$ を用いている(Friston et al. 2004)。MIP像にて、運動側と対側の左側の一次運動野、

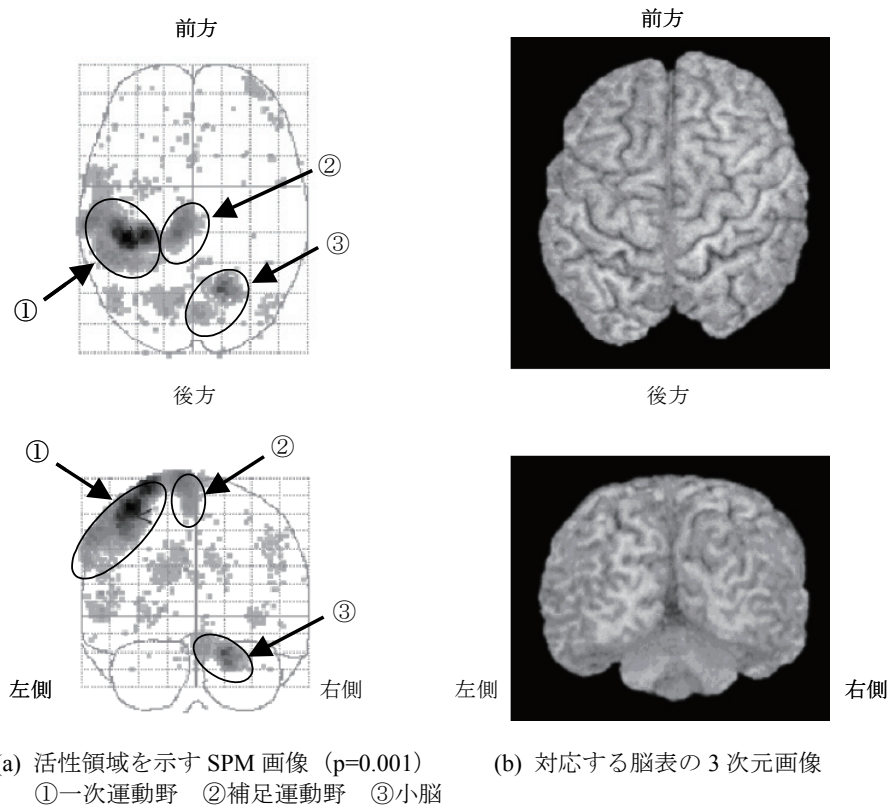


図3 SPM2により得られた機能画像(SPM画像)と対応する脳表の3次元画像

補足運動野, 運動側と同側の右小脳に信号域が観察される。図3(b)にはそれぞれに対応する脳表面の3次元画像を示す。

図4に被検者Bについてp値を変えた場合のSPM画像を示す。被検者Bでは, 被検者Aとは大きく異なり標準の閾値 $p=0.001$ ではほとんどの領域が活性化され一次運動野, 補足運動野, 小脳が分離できない。しかし, p値を非常に小さな値 ($p \leq 10^{-7}$) にして閾値を高くし, きわめて相関の高い領域のみを表示すると一次運動野と補足運動野を分離することができる。また, この条件では小脳も分離することが確認できた。そこで, 新たなSPM画像の表示方法として, 標準の閾値としては $p=0.001$ を用い, 一次運動野と補足運動野が分離できないときは一次運動野と補足運動野が分離できる最大のp値を用いることとする。このようなp値を選ぶことにより極端な個人差もかなり軽減することができる。一方, この方法では個人によりp値を変えることになるので, 評価指標としてはp値によって変わるボクセル数ではなくp値に依存しない値を用いるのが適切である。そこで考えられるのがボクセル値であり, 関心領域にあるボクセル値の最大値だけではなく上位複数個の和ある

いは平均値を用いることによりノイズによる変動を緩和することができる。解析ソフト SPM2 には個々のボクセル値を出力する機能がなく, まず関心領域内の最も高いボクセル値を求め, そのボクセルの周囲26個(合計27個)のボクセルを除き関心領域内で次に高い第2のボクセル値を求めるといった操作を繰り返し, 上位32個までのボクセル値を出力する機能がある。そこでSPM2のこの出力機能を利用して, 上位32個のボクセル値の合計をSPM(32)と定義しこの値を評価指標として用いることにした。

図5は一次運動野のボクセル数とSPM(32)の関係を示す。データは被検者および掌握条件の異なる181の全てについてであり, p値は $p=0.001$ を標準とし, 一次運動野と補足運動野が分離できない場合は分離可能な最大のp値に設定した。図5からボクセル数がおおよそ860以上では, 表示される一次運動野のボクセル数に対してSPM(32)も単調に増加する傾向が見られる ($R^2=0.5058$)。ボクセル数860は27個のボクセルの塊が32個に相当し, それ以下になると加算されるボクセル値が減少するため急な減少傾向を示す。

図6に被検者Bのp値を変えた場合の一次運動

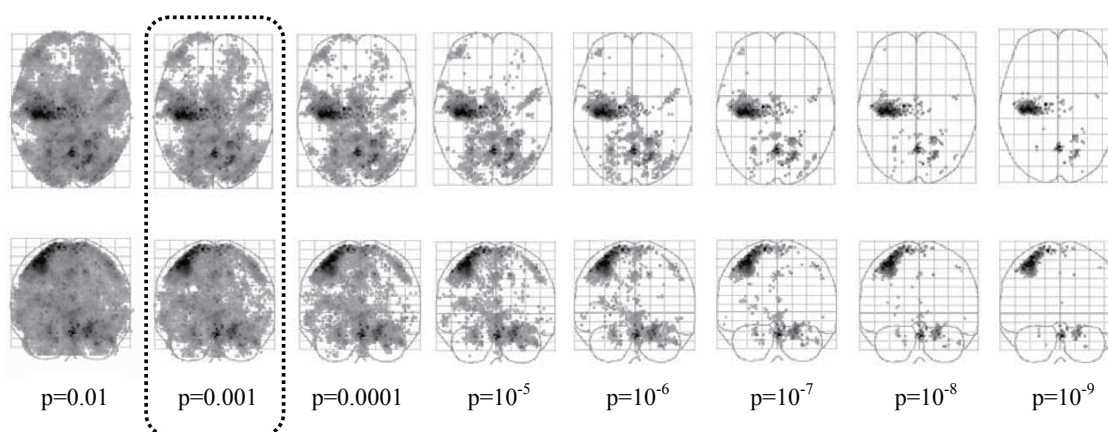


図4 統計処理におけるp値(閾値)の変化に伴う信号表示領域の変化

被検者Bの右掌握運動, 掌握の頻度2Hz, 掌握の強さ「強」, 運動時間15秒, 点線で囲まれた画像のp値は標準値0.001である。

野の SPM(32)および表示領域のボクセル数の関係を示す。図6からp値を減少させるとボクセル数は減少するが SPM(32)の値はほぼ一定であることが確認できた。ボクセル数が860以下では加算するボクセル値の数が減少するため SPM(32)もボクセル数とともに減少する。すなわち、異なるデータ間ではボクセル数が多いほど SPM(2)の値も大きくなりボクセル数と SPM(2)は同じ傾向を示すが、

同じデータではボクセル数はp値によって変わり、SPM(32)はp値を変えても一定である。したがって、p値に依存しないSPM(32)がより適切な評価指標であるといえる。このことから、掌握条件の比較に用いる評価指標としては、一次運動野と補足運動野を分離できる最大のp値における上位32個のボクセル値の合計 SPM(32)を用いることとした。

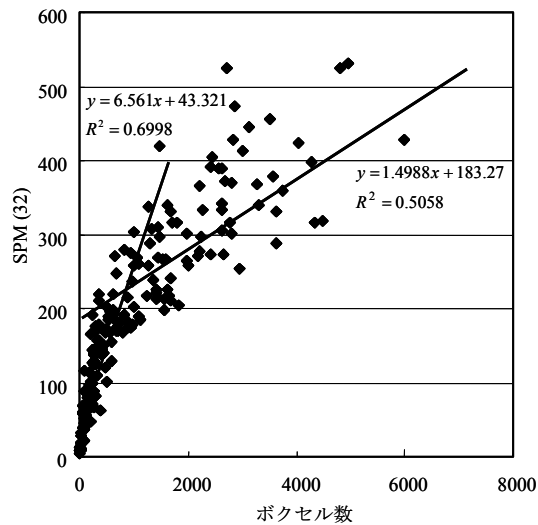


図5 表示されるボクセル数と SPM(32)との関係

被検者、部位、掌握条件の異なる全データ(データ数181)での結果を示す。p値は0.001を標準とし、一次運動野と補足運動野が連結している場合は、分離できる最大のp値に設定した。直線近似は、ボクセル数が0から860までと、861から最大値(5991)までに分けて行った。

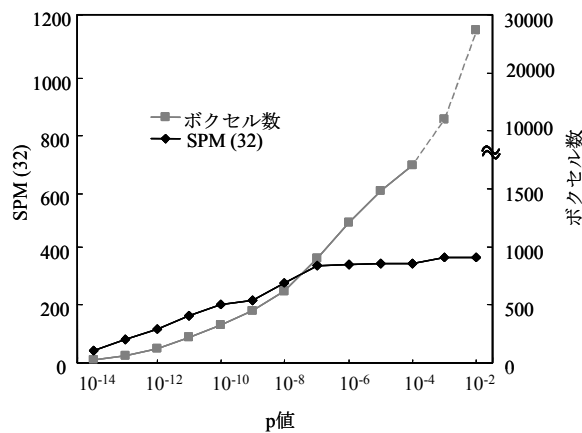


図6 統計処理におけるp値(閾値)に対する一次運動野領域に表示されるボクセル数および SPM(32)の関係

被検者 B の右掌握運動、掌握の頻度 2Hz、掌握の強さ「強」、運動時間 15 秒

2. 掌握条件による比較結果

図7に運動時間が15秒と30秒の場合の右掌握運動のSPM画像の例を示す。掌握の頻度は1Hz、掌握の強さは強である。被検者A、被検者Bとも $p=0.001$ では一次運動野と補足運動野の分離ができず、それぞれ分離可能となった最大の p 値に設定した。両被検者において、運動時間が15秒と30秒のいずれの場合も右掌握運動に対する対側(左側)の一次運動野および補足運動野が確認できた

が、一次運動野と補足運動野が分離する最大の p 値は30秒の方がより低い値となった。小脳については、被検者Aの運動時間15秒の結果を除き、運動側と同側に信号域が認められる。

図8に運動時間が15秒と30秒の場合について被検者5名のSPM(32)の平均値の比較結果を示す。掌握の頻度は1Hz、掌握の強さは「強」である。一次運動野、補足運動野、小脳のそれぞれにおいて、左右とも15秒より30秒の方が高い傾向を示した。

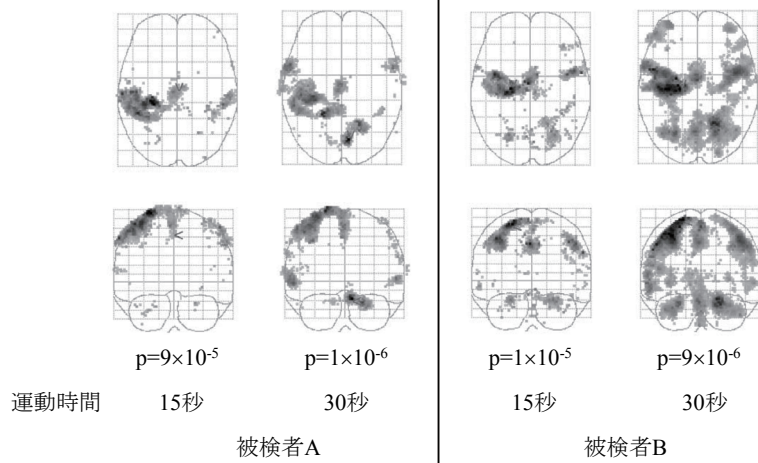
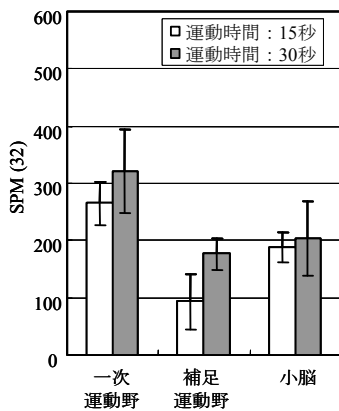
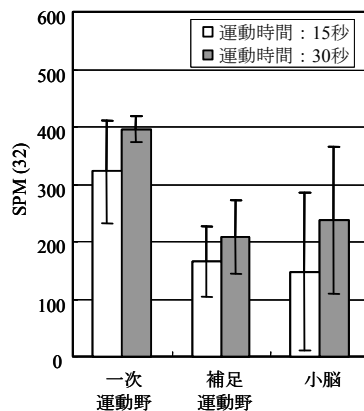


図7 運動時間15秒と30秒でのSPM画像の比較

右掌握運動、掌握の頻度1Hz、掌握の強さ「強」、 p 値は一次運動野と補足運動野が分離できる最大の値に設定した。



(a) 右掌握運動における左側一次運動野、左側補足運動野、右側小脳



(b) 左掌握運動における右側一次運動野、左側補足運動野、左側小脳
いずれも掌握頻度1Hz、掌握の強さ「強」

図8 運動時間に対するSPM(32)の比較

また、左右とも一次運動野が他の部位より SPM(32)の値が大きい結果となった。この傾向は被検者や掌握の条件により変化する。

表1に個々のデータについて運動時間15秒に対する30秒のSPM(32)の比を示す。強く握った場合は96%、弱く握った場合は64%、全体では77%が1より高い値すなわち30秒の方が高い値を示している。

図9に掌握の頻度が1Hzと2Hzの場合の比較結果を示す。SPM(32)の値は左右、掌握の強さ強・弱

および被検者全例での平均値である。一次運動野と小脳では差は少ないが、補足運動野では、1Hzの値が大きい傾向を示した。

表2に個々のデータについて掌握の頻度1Hzに対する2HzのSPM(32)の比を示す。個々のデータについても、一次運動野および小脳では大きな差はなく、補足運動野では多くのデータで1以下となり1Hzの方が大きい傾向を示した。

図10に掌握の強さの違いによるSPM(32)の比較結果を示す。運動時間が15秒における補足運動野

表1 運動時間15秒に対する30秒のSPM(32)の比
(A: 38才, B: 68才, C: 23才, D: 22才, E: 22才)

運動頻度	被検者	一次運動野		補足運動野		小脳	
		強	弱	強	弱	強	弱
1Hz	A	1.27	<u>0.67</u>	1.66	<u>0.74</u>	5.30	*
	B	1.19	1.32	1.51	1.31	2.98	2.04
	C	1.07	1.86	1.72	<u>0.90</u>	1.04	2.13
	E	1.43	1.37	1.42	2.68	<u>0.81</u>	<u>0.74</u>
2Hz	A	1.49	1.45	4.86	*	7.41	2.30
	B	1.38	<u>0.93</u>	1.29	1.47	1.59	<u>0.95</u>
	C	1.54	1.22	**	<u>0.63</u>	1.89	<u>0.99</u>
	D	1.51	1.73	1.32	2.17	1.07	1.38
平均		1.34		1.69		2.17	
標準偏差		0.29		1.05		1.86	

* : 15秒の位置確認不良のため計算できず
** : 30秒の位置確認不良のため計算できず
下線は1.0未満を示す

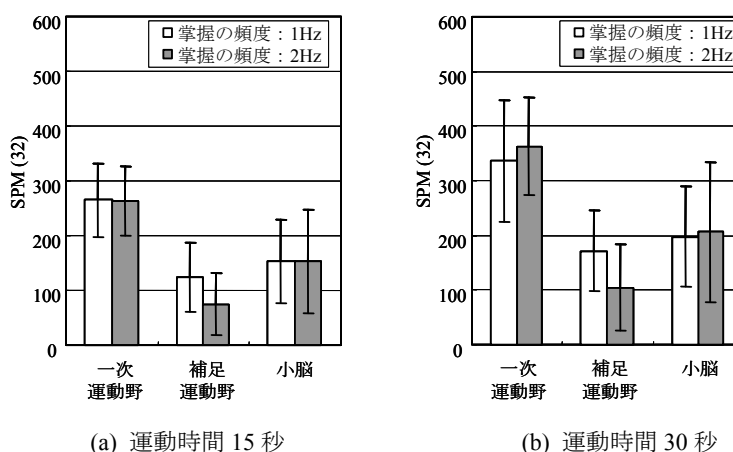


図9 掌握の頻度に対するSPM(32)の比較

いずれも左右および掌握の強さの平均。一次運動野と補足運動野は運動側と対側、小脳は同側。

表2 掌握の頻度 1Hz に対する 2Hz の SPM(32)の比
(A : 38 才, B : 68 才, C : 23 才, D : 22 才)

運動時間	被検者	一次運動野		補足運動野		小脳	
		強	弱	強	弱	強	弱
15 秒	A	<u>0.75</u>	2.01	<u>0.08</u>	*	*	*
	B	1.03	<u>0.99</u>	<u>0.75</u>	<u>0.78</u>	2.64	1.75
	C	<u>0.81</u>	1.61	*	<u>0.64</u>	<u>0.75</u>	1.27
30 秒	A	<u>0.87</u>	<u>0.94</u>	<u>0.22</u>	1.32	<u>0.83</u>	<u>0.76</u>
	B	1.03	<u>0.75</u>	<u>0.87</u>	<u>0.87</u>	1.41	<u>0.82</u>
	C	<u>0.81</u>	<u>0.87</u>	**	<u>0.45</u>	1.29	<u>0.78</u>
平均		1.04		<u>0.66</u>		1.23	
標準偏差		0.38		0.38		0.60	

* : 15 秒の位置確認不良のため計算できず
** : 30 秒の位置確認不良のため計算できず
下線は 1.0 未満を示す

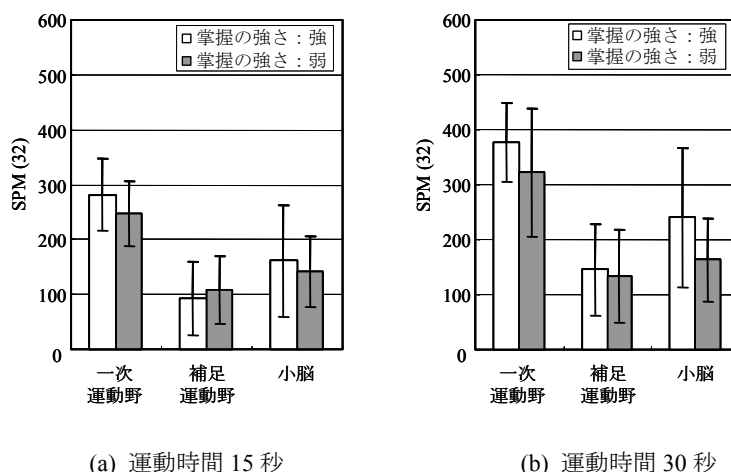


図 10 掌握の強さに対する SPM(32)の比較

いずれも左右および掌握の頻度 (1Hz, 2Hz) の平均。一次運動野と補足運動野は運動側と対側, 小脳は同側。

を除き強の方がやや大きい傾向を示した。

表 3 に個々のデータについて掌握の強さ「弱」に対する「強」の SPM(32)の比を示す。個々のデータについても全体の約 73%で強の値が大きい結果となったがばらつきも大きい。

部位に着目し, 図 6, 図 8, 図 10 の各掌握条件を総合した平均値で比較すると, 一次運動野: 305±58, 補足運動野: 121±43, 小脳: 182±43 となり, 他の部位と比較して一次運動野が高い結果と

なった。ついで補足運動野, 小脳の順となった。

また, 左右の掌握運動により, 運動側と対側の一次運動野に全例 (64 例) 信号域を認めたが, 補足運動野では 92.2% (59 例/64 例), 同側の小脳では 93.8% (60 例/64 例) で信号域を認めた。

これまで, 評価指標として掌握運動と MRI 信号の相関の強さを表す SPM(32)を用いたが, 臨床的には SPM(32)の絶対値ではなく, 掌握運動の左右の比較すなわち健常な側と障害のある側を比較するこ

表3 掌握の強さ「弱」に対する「強」のSPM(32)の比
(A: 38才, B: 68才, C: 23才, D: 22才, E: 22才)

運動時間	被検者	一次運動野		補足運動野		小脳	
		1Hz	2Hz	1Hz	2Hz	1Hz	2Hz
15秒	A	1.33	1.06	<u>0.94</u>	*	*	*
	B	1.14	1.20	<u>0.83</u>	<u>0.80</u>	<u>0.87</u>	1.31
	C	1.34	<u>0.82</u>	<u>0.81</u>	1.56	2.24	<u>0.95</u>
	D	***	1.19	***	1.10	***	1.37
	E	1.18	***	1.18	***	1.34	***
30秒	A	2.51	1.09	2.09	<u>0.35</u>	1.30	1.43
	B	1.03	1.74	<u>0.96</u>	<u>0.70</u>	1.27	2.19
	C	<u>0.77</u>	1.15	1.55	**	1.09	1.80
	D	***	1.04	***	<u>0.67</u>	***	1.06
	E	1.24	***	1.18	***	1.46	***
平均		1.24		1.08		1.40	
標準偏差		0.42		0.45		0.43	

* : 15秒の位置確認不良のため計算できず
 ** : 30秒の位置確認不良のため計算できず
 *** : データなし
 下線は1.0未満を示す

とが重要である。左右の機能を比較するための量として新たに以下の左右比を定義する。

$$\text{左右比} = \frac{\text{SPM(L)} - \text{SPM(R)}}{\text{SPM(L)} + \text{SPM(R)}} \quad \text{---(1)}$$

ここで、SPM(L)は左掌握運動による右側の一次運動野、補足運動野、左側の小脳のSPM(32)の値、SPM(R)は右掌握運動による左側の一次運動野、補足運動野、右側の小脳のSPM(32)の値である。左右比は左右対称であればゼロであり、左掌握運動による脳活性が右掌握運動による脳活性より強ければ正、右掌握運動による脳活性が左掌握運動による脳活性より強ければ負となる。表4に最適掌握条件と思われる運動時間30秒、掌握の頻度1Hz、掌握の強さ「強」における左右比を示す。被検者は健常者であるため左右比はゼロに近くほぼ左右対称ではあるが、ほとんどがわずかに正の値であり利き手ではない左掌握運動による脳活性がわずかに強いことを示唆している。

IV. 考察

1. 画像の表示方法と評価指標

本研究では、fMRIのリハビリテーションへの応

表4 掌握運動の左右比

	一次運動野	補足運動野	小脳
A	0.15	0.11	-0.42
B	-0.05	0.22	0.10
C	0.17	0.06	0.26
E	0.17	-0.10	0.12
平均	0.11	0.07	0.01
標準偏差	0.11	0.13	0.30

$$\text{左右比} = \frac{\text{SPM(L)} - \text{SPM(R)}}{\text{SPM(L)} + \text{SPM(R)}}$$

SPM(L) : 左掌握運動による右側一次運動野、右側補足運動野、左側小脳のSPM(32)の値
 SPM(R) : 右掌握運動による左側一次運動野、右側補足運動野、右側小脳のSPM(32)の値

用を目的として再現性のよいデータを得るための最適な掌握条件を検討した。fMRIによる脳機能画像は個人差が極めて大きいことが特徴であり、まず個人差を最小限に抑える表示方法として、閾値を標準としているp=0.001に固定せず、一次運動野と補足運動野を分離できる最大のp値に設定するという新しい表示方法を見出した。このようなp値を選ぶことにより極端な個人差もかなり軽減することができた。一方、この方法では個人によりp

値を変えることになるので、 p 値に依存する評価指標は適切ではない。これまで評価指標として用いられてきたボクセル値は p 値に大きく依存するため、 p 値に依存しない新たな評価指標として SPM(32)を見出した。この評価指標 SPM(32)は、図6の実験結果から p 値を変えても一定であることが確認され、 p 値に依存する従来のボクセル値に比較してより適切な評価指標であることが裏付けられた。この新しい評価指標を定義できたことにより、掌握条件の定量的な比較が可能になった。

2. 掌握条件による比較結果

今回実施した左右掌握運動による SPM 画像では、一次運動野は全例 (64 例) 描出され、補足運動野は 92% (59 例/64 例)、小脳は 94% (60 例/64 例) が描出され、平均の SPM(32)も一次運動野、小脳、補足運動野の順となった。運動中枢として一次運動野、運動前野、補足運動野、帯状回運動野、基底核および小脳などの領域が複雑なネットワークを形成して互いに情報伝達を行いながら適切な運動の発現や制御に大きく関与している。これらの領域の中で、一次運動野は他の領域より比較的運動との関連が明瞭であり、運動中枢の情報伝達により形成された最終的な末梢の筋収縮運動の信号を発する領域である。このため、今回着目した他の領域に比べ、描出の割合、および刺激との相関の割合である SPM(32)も高くなるという結果は、これまでの報告されている内容と矛盾しない (久保山と大柿 2005)。補足運動野および小脳は、一次運動野に比べ SPM(32)で半値程度であり、また描出できないケースもあった。描出できないケースに着目するとすべて運動時間が 15 秒の場合であった。30 秒の結果ではすべてのケースで描出がされており、また SPM(32)も 15 秒に比べ高い値を示している。これらのことから、運動時間は 15 秒に比較して 30 秒が信号検出の確率が高いといえる。ただし、障害のある被検者では検査の負担をできるだけ軽

減するため運動時間を 15 秒とした場合の検討も今後の課題である。

運動の頻度については、これまでの先行研究で、PET および NIRS による手指運動の頻度が増すと局所脳血流量も増加するとの報告がある (Jenkins et al. 1997 ; Kuboyama et al. 2004)。また、Sadato ら (1997) の報告では、6 人の健常人による fMRI の測定において、手指運動の頻度が 1Hz に比較して 2Hz では一次運動野のボクセル数の増加が 5 例見られボクセルの数増加率は平均で 1.25 であり、また、2Hz に比較して 4Hz では 2 例の増加にとどまり、平均の増加率は 0.73 で逆に減少している。表 2 の掌握の頻度 1Hz と 2Hz の比較では、一次運動野が 1.04、小脳が 1.23 で明らかな差は見られず、補足運動野で 0.66 と 2Hz の方が低い傾向が見られた。運動機能に障害のある被検者を対象とする fMRI 検査では、負担が少ない検査手法が求められるため 1Hz での検査がより適していると考えられる。

掌握の強さについて「弱」に対する「強」の平均の増加率は、表 3 に示すように一次運動野が 1.24、小脳が 1.40 で「強」がやや高い傾向を示し、補足運動野が 1.08 で差が見られないがいずれも変動が大きい。健常人にとってはできるだけ強く握る方が意図的に弱く握るより行いやすい。これらを考慮すると、リハビリテーションを目的とした臨床検査においては、被検者に無理の無い範囲でできるだけ強く握る方法が有効であると考えられる。

以上の結果を総合すると、リハビリテーションを目的としたルーチン検査としては運動時間 30 秒、掌握の頻度 1Hz、掌握の強さ「強」での撮像が今回の実験では最適と考えられる。

今回新たに(1)式で定義した左右比の結果では、被検者は健常人であるため左右比はゼロに近くほぼ左右対称ではあるが、ほとんどがわずかに正の値であり利き手ではない左掌握運動による脳活性がわずかに強いことを示唆している。Kim ら (1993) は、fMRI を用いて手指運動による脳活性を調べた

中で、右利きの健常人では左手の手指運動による脳活性が右手の手指運動による脳活性より強く現れると報告しており、本研究の結果と一致している。fMRI 検査における脳活性の指標として運動時の対側運動野に対する同側運動野の活性範囲を比較する側化指数 (Laterality Index : LI) が用いられている (Marshall et al. 2000)。ここで定義した左右比は側化指数とは異なるものであり、fMRI により脳血管障害患者のリハビリテーションの回復の程度を評価する他の指標として有効ではないかと考えられる。

V. 結論

fMRI の検査上の種々の問題点を解決してリハビリテーションへの応用を対象としたルーチン検査の確立を目的として、健常人ボランティアで種々の掌握条件による fMRI を実施し、再現性のよいデータを取得するための適切な画像の表示方法および最適な掌握条件を検討した。

画像の表示方法としては、一次運動野と補足運動野を分離できる最大の p 値を選ぶ方法を新たに考案し、極端な個人差に対しても適切な画像が得られることが分かった。掌握条件を比較するための定量的な評価指標としては、関心領域に含まれる上位 32 個のボクセル値の合計を SPM(32)として新しく定義し、従来の評価指標であるボクセル数に比較しより適切な評価指標であることを示した。

本研究では、新たに定義した評価指標 SPM(32)を用いて、掌握の頻度が 1Hz と 2Hz、掌握の強さが「強」と「弱」、運動時間が 15 秒と 30 秒の場合について比較評価を行った。その結果、掌握の頻度については明らかな差はみられず、掌握の強さは「強」がやや高い評価指標を示したが変動が大きく優劣の差は明らかではない。運動時間は 30 秒の方が評価指標は高くより安定したデータが得られることが分かった。被検者の負担を考慮すれば、掌握の頻度は 1Hz、掌握の強さは可能な範囲で「強」

が好ましい。運動時間はデータの安定性から 30 秒が好ましいが、被検者の負担を考慮すると 15 秒の可能性も残されている。

SPM(32)を用いて新たに定義した左右比は、これまでに提唱されている他の指標とともに臨床検査における回復の程度を表す有効な指標ではないかと考えられた。

これらの健常人についての詳細な検討により、実際に運動障害をもった被検者による臨床評価を行うための十分な準備が整ったといえる。今後、臨床評価を進め、リハビリテーションを目的とした fMRI のルーチン検査の確立を目指したい。

謝辞

研究を進めるにあたり MRI 検査および画像解析にご協力いただきました国際医療福祉大学病院放射線室松村義光氏、成田充穂氏、小野寺恵美さんおよび放射線室 MRI スタッフの皆様にご心から感謝申し上げます。

文献

- Buxton R.B. and Frank L.R., 1997, A Model for the Coupling Between Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism During Neural Stimulation., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 17, 64-72
- Carey J.R., Kimberley T.J. et al., 2002, Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke, *Mbrain*, 125, 773-788
- Fox P., Mintun M., 1989, Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H₂ [¹⁵O], *J. Nucl. Med.*, 30, 141-149
- Friston K.J., Frackowiak R.S.J. et al., 1995, Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach., *Human Brain Mapp.*, 2, 189-210
- Friston K.J., Frackowiak R.S. et al., 2004, *Human Brain Function*, Second Edition, 867-879
- Jenkins I.H., Passingham R.E., Brooks D.J., 1997, The effect of movement frequency on cerebral activation. a positron emission tomography study, *J., Neurol. Sci.*, 151, 195-205
- Kato H., Izumiyama M., Itoyama Y. et al., 2002, Near-Infrared Spectroscopic Topography as a Tool to Monitor Motor Reorganization After Hemiparetic Stroke: A Comparison With Functional MRI, *Stroke*, 33, 2032-2036
- Kim S.G., et al., 1993, Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: Hemispheric asymmetry and handedness., *Science*, 261, 615-616
- 久保山直巳, 大柿哲朗, 2005, 大脳皮質運動野の神経配置と筋収縮信号の出力, *健康科学*, 27(3), 1-13

- Kuboyama N., Nabetani T. et al., 2004, The effect of maximal finger tapping on cerebral activation, *J. Physiol. Anthropol. App. Human Sci.*, 23, 105-110
- Maki A., et al., 1996, Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography, *Med.Phys.*, 22, 1997-2005
- Marshall R.S., Perera G. M., Lazar R.M. et al., 2000, Evolution of Cortical Activation During Recovery From Corticospinal Tract Infarction, *Stroke*, 31, 656-661
- Ogawa S., 1990, Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 9868-9872
- Sadato N., Ibañez V., Deiber M.P., 1996, Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movement, *J.Cereb. Blood Flow Metab.*, 16, 23-33
- Sadato N., Ibañez V. et al., 1997, Frequency-Dependent Changes of Regional Cerebral Blood Flow During Finger Movements: Functional MRI Compared to PET, *J.Cereb. Blood Flow Metab.*, 17, 670-679
- Takeda K., Kato H. et al., 2007, Shift of motor activation areas during recovery from hemiparesis after cerebral infarction: A longitudinal study with near-infrared spectroscopy, *Neuroscience Research*, 59(2), 136-144
- 月本洋ら, 2007, fMRIの応用—言語系と運動系, 脳機能画像解析入門, 49-51, 110-129, 医歯薬出版
- Verstynen T., Diedrichsen J. et al., 2005, Ipsilateral Motor Cortex Activity During Unimanual Hand Movements Relates to Task Complexity, *J.Neurophysiol.*, 93, 1209-1222
- Villringer A., Planck J., et al., 1993, Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults., *Neurosci. Lett. [Suppl]*, 154, 101-104
- Ward N.S., Brown M.M. et al., 2003, Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study, *Brain*, 126, 2476-2496
- Watanabe E., Yamashita Y. et al., 1996, Non-invasive functional mapping with multi-channel near infra-red spectroscopic tomography on humans, *Neurosci. Lett. [Suppl]*, 205, 41-44