

拡散テンソル磁気共鳴画像法による脳内導電率のイメージング

Conductivity Imaging of the Brain Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging

関野正樹・山口喜久雄・入口紀男*・上野照剛

東京大学大学院 医学系研究科 医用生体工学講座, 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-0033)

*熊本大学 総合情報基盤センター, 熊本県熊本市黒髪 2-39-1 (〒860-8555)

M. Sekino, K. Yamaguchi, N. Iriguchi*, and S. Ueno

Dept. of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, Univ. of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

*Center for Multimedia and Information Technologies, Univ. of Kumamoto, 2-39-1 Kurokami, Kumamoto 860-8555

Conductivity tensor images of a rat's brain were obtained by a method using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI). Signal attenuations in the cortex and the corpus callosum were measured using the stimulated echo acquisition mode (STEAM) sequence with a motion probing gradient (MPG). The fast and slow components of the apparent diffusion coefficient (ADC) were obtained by fitting a biexponential attenuation function to the measured signals. The conductivity tensor of the tissue was calculated from the fast component of ADC and a fraction of the fast component. The mean conductivity (MC) of the cortex and the corpus callosum were 5.1×10^{-2} S/m and 8.9×10^{-2} S/m, respectively. Using a spin-echo imaging sequence, diffusion-weighted images were obtained with b factors up to 3600 s/mm^2 . Conductivity tensor images were calculated from images of the fast component of ADC and images of the fast component fraction. Tissues with highly anisotropic cellular structures, such as the corpus callosum, the internal capsule, and the trigeminal nerve, exhibited high anisotropy in conductivity.

Key words: nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, conductivity measurement

1. はじめに

脳内導電率分布を求めることは、解剖学的情報のみでは得られない生理学的、病理学的な情報を提供するもので、脳の研究や脳疾患の診断に重要である。導電率は細胞の形状や細胞内液、細胞外液の組成に依存するため、導電率から組織の物理的、生理学的な情報が得られる。従来、生体内導電率分布を求めるために、表面の電極から電流を印加して表面電位分布を測定する electrical impedance tomography (EIT)の応用が試みられてきた^{1),2)}。しかし限られた数の電極を用いて十分な空間分解能を得るのは困難である。さらに脳は導電率の小さい頭蓋で囲まれているため、印加した電流は頭蓋をほとんど透過せず³⁾、脳実質の導電率分布を測定するのは極めて難しい。そこで新しい方法として、磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI)を用いて導電率分布を求める試みがなされている。

MRIを用いれば、スピンの位相の変化から試料内部の電流分布を測定できる⁴⁾。この方法では表面の電位分布から推定するより正確に電流分布を求められるため、EITの精度が向上する⁵⁾。また試料外部から交流磁場を印加して導電率に依存した渦電流を発生させ、導電率を反映した画像

を得る方法も報告されている^{6),7)}。

生体組織中の電流は、低周波では主としてイオンの移動により媒介される。また細胞膜はイオンの移動に対して大きな障壁となるため、電流の大部分は細胞外液中を流れる。イオンの移動速度は静電気力と粘性抵抗の釣り合いから決定されるため、導電率は細胞外液の粘性係数に依存する。また Stokes-Einstein の式で知られるように、細胞外液の拡散係数もまた粘性係数に依存する量である。これらの関係に基づけば、細胞外液の拡散係数から生体組織の導電率を求めることが可能である。

MRIを用いて生体組織中の水分子の拡散を画像化する拡散MRIが、画像診断^{8),9)}や脳内神経走行路の研究¹⁰⁾等に広く用いられている。拡散MRIで測定される水の自己拡散係数(後述のようにADCと呼ばれる)は、細胞形状の非対称性のために異方性を持つことが指摘されており、一般にADCは異方性を考慮してテンソルで表される¹¹⁾。低周波電流は主として細胞外液中を流れることから、導電率も細胞形状に依存し、異方性を持つと考えられるが、従来の導電率イメージング法では、測定の複雑さのため、異方性を考慮に入れた導電率分布の測定は困難であった。我々は、ADCの速い成分とその割合から生体組織の導電率テンソルを推定する方法を示し、ラットの脳の2次元導電率テンソル画像を得た¹²⁾。本論文では、この手法を一般性の高い3次元の導電率テンソルに対して拡張する。また、stimulated echo acquisition mode (STEAM)法を応用して、脳内の特定の領域について導電率を推定する場合に、より短い測定時間で妥当性の高い推定結果を得る方法について、新たに提案する。さらに、これらの方法の有効性について、ラットの脳を測定対象とした実験により検証する。

2. 理論

MRIの撮像時に、motion probing gradient (MPG)と呼ばれる1対のパルス傾斜磁場を印加すれば、拡散係数 D の試料の信号強度は次式のように減少する¹³⁾。

$$\frac{S(b)}{S(0)} = \exp(-bD) \quad (1)$$

ここで $S(b)$ と $S(0)$ は傾斜磁場の印加時および非印加時の信号強度である。減衰因子 b は次式のように定義される。

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (2)$$

ここで γ は磁気回転比, G は傾斜磁場の大きさ, δ は MPG のパルス幅, Δ は MPG の間隔である. 式(1)を用いれば MRI による拡散の測定が可能である. ただし MRI による測定は灌流等の影響を受けるため, D は Apparent Diffusion Coefficient: ADC と呼ばれる. MRI で測定される ^1H の信号は主に水分子から発生するので, MRI の信号強度からは水の自己拡散係数が測定される.

式(1)から, 信号強度 S の対数と b factor の関係は直線となり, これは液体等の均一な試料ではよく成立する. しかし生体組織は一般に拡散係数の異なる複数の成分から構成されるため, 直線関係は成立しない¹⁴⁾. そこで複数の成分の存在を仮定して, 式(1)は次のように修正される.

$$\frac{S(b)}{S(0)} = f_{\text{fast}} \exp(-bD_{\text{fast}}) + f_{\text{slow}} \exp(-bD_{\text{slow}}) \quad (3)$$

ここで D_{fast} は ADC の速い成分, D_{slow} は遅い成分と呼ばれ, f_{fast} , f_{slow} は各成分の割合である. 速い成分と遅い成分の由来についてはまだ解釈が確立していないが, いくつかの実験結果から, 早い成分は細胞外液に由来し, 遅い成分は細胞内液に由来すると考えられている¹⁵⁾.

組織の実効的な導電率 σ は, 電流は全て細胞外液中を流れると仮定して, 次の式から計算できる¹⁶⁾.

$$\sigma = \frac{2v_{\text{ext}}\sigma_{\text{ext}}}{3 - v_{\text{ext}}} \quad (4)$$

ただし σ_{ext} および v_{ext} は細胞外液の導電率および体積比である. イオンが電解質中を移動するとき, イオンが電界から受ける力と粘性抵抗との釣り合いは次式で表される.

$$qE = 6\pi\eta r_i v \quad (5)$$

ただし q はイオンの電荷, E は電界強度, r_i はイオンの Stokes 半径, η は電解質の粘性係数, v はイオンのドリフト速度である. また, イオンのドリフト速度と電流密度 j の間には次式が成立する.

$$j = qNv \quad (6)$$

ここで N はイオンの密度である. Stokes-Einstein の式から, 細胞外液の自己拡散係数 D_{ext} は次式で与えられる.

$$D_{\text{ext}} = \frac{kT}{6\pi\eta r_w} \quad (7)$$

ここで k は Boltzmann 定数, T は温度, r_w は水分子の Stokes 半径である. 式(5)(6)(7)から, 細胞外液の導電率と拡散係数の間には次式が成立する.

$$\sigma_{\text{ext}} = \frac{j}{E} = \frac{q^2 N}{6\pi\eta r_i} = \frac{r_w q^2 N}{r_i kT} D_{\text{ext}} \quad (8)$$

式(4)(8)から次式が得られる.

$$\sigma = \frac{2v_{\text{ext}}}{3 - v_{\text{ext}}} \cdot \frac{r_w q^2 N}{r_i kT} \cdot D_{\text{ext}} \quad (9)$$

細胞外液は本来多種類のイオンや高分子を含む複雑な電解質である. しかしここでは単純化したモデルとして, 細胞外液の組成は生理食塩水(0.15 M NaCl)に等しいと仮定する¹⁷⁾. すると各定数は $r_w/r_i = 0.76$, $q = 1.6 \times 10^{-19}$ C, $N = 2.0 \times 10^{25}$ m⁻³, $kT = 4.1 \times 10^{-21}$ J で与えられる¹⁸⁾. さらに

ADC の速い成分は細胞外液に由来するとの解釈にもとづいて, 細胞外液の拡散係数および体積比は, ADC の速い成分およびその割合に等しいと仮定する.

$$D_{\text{ext}} = D_{\text{fast}} \quad (10)$$

$$v_{\text{ext}} = f_{\text{fast}} \quad (11)$$

以上のモデルから, 組織の導電率は ADC の速い成分およびその割合から次式により求められる.

$$\sigma = \frac{2f_{\text{fast}} \times 9.5 \times 10^7 \times D_{\text{fast}}}{3 - f_{\text{fast}}} \quad (12)$$

以下の議論では導電率異方性を考慮して, 導電率テンソルを 3×3 の対称行列で表す.

$$C = \begin{pmatrix} \sigma_{xx} & \sigma_{xy} & \sigma_{xz} \\ \sigma_{xy} & \sigma_{yy} & \sigma_{yz} \\ \sigma_{xz} & \sigma_{yz} & \sigma_{zz} \end{pmatrix} \quad (13)$$

導電率テンソルは 6 つの独立な要素を持つため, 導電率テンソルの各要素を計算するためには, 6 方向に MPG を印加して導電率を求める必要がある. 方向 G_i ($i = 1, 2, \dots, 6$) に傾斜磁場を印加して測定した導電率を σ_i とすると,

$$\sigma_i = \frac{G_i \cdot C G_i}{G^2} \quad (14)$$

が成立する. $G = |G_i|$ は MPG の大きさである. 拡散テンソル MRI で通常行われているように¹⁹⁾, MPG の方向を $G_1 = (G/\sqrt{2})(-1 \ 0 \ 1)^T$, $G_2 = (G/\sqrt{2})(1 \ 0 \ 1)^T$, $G_3 = (G/\sqrt{2})(0 \ 1 \ 1)^T$, $G_4 = (G/\sqrt{2})(0 \ -1 \ 1)^T$, $G_5 = (G/\sqrt{2})(-1 \ 1 \ 0)^T$, $G_6 = (G/\sqrt{2})(1 \ 1 \ 0)^T$ のように選んだ場合, 導電率テンソルの各要素は

$$\sigma_{xx} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 - \sigma_3 - \sigma_4 + \sigma_5 + \sigma_6}{2} \quad (15)$$

$$\sigma_{yy} = \frac{-\sigma_1 - \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 + \sigma_5 + \sigma_6}{2} \quad (16)$$

$$\sigma_{zz} = \frac{\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3 + \sigma_4 - \sigma_5 - \sigma_6}{2} \quad (17)$$

$$\sigma_{xy} = \frac{-\sigma_5 + \sigma_6}{2} \quad (18)$$

$$\sigma_{yz} = \frac{\sigma_3 - \sigma_4}{2} \quad (19)$$

$$\sigma_{zx} = \frac{-\sigma_1 + \sigma_2}{2} \quad (20)$$

のように求められる. また次の式で定義される mean conductivity (MC)により, 異方性を排除して導電率を評価できる.

$$MC(C) = \frac{\sigma_{xx} + \sigma_{yy} + \sigma_{zz}}{3} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (21)$$

ここで λ_1 , λ_2 , λ_3 は導電率テンソルの固有値である. MC は導電率テンソルの 3 つの主軸方向における導電率の値の平均を表す. さらに次の式で定義される fractional anisotropy (FA)により, 導電率異方性を評価できる.

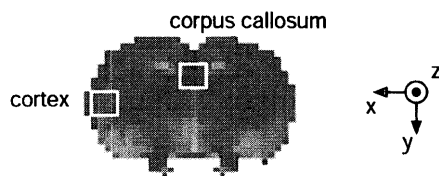


Fig. 1 Positions of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ voxels in the right somatosensory cortex and the corpus callosum.

$$FA(C) = \sqrt{\frac{3}{2} \cdot \frac{\sum_{i=1}^3 (\lambda_i - MC(C))^2}{\sum_{i=1}^3 \lambda_i^2}} \quad (22)$$

FA は 0 と 1 の間の値をとり、完全に等方的な組織の場合は $FA = 0$ となる。

3. 実験方法

雄の Wistar ラット (350 g) をウレタン 1.5 g/kg で麻酔した。血液ガス分析のサンプル採取および薬液注入のため、右の大腿動脈および大腿静脈にカテーテルを挿入した。気管切開のうえ、酸素濃度を高めた空気 (Air : O_2 : 9 : 1) で 3.5 cc, 80 rpm にて人工呼吸を行い、筋弛緩剤として臭化パンクロニウム 0.5 mg/kg/hour を投与した。測定中はラットをアクリル性保温器に載せ、37°C の温水を循環させた。大腿動脈に挿入したカテーテルから 1 時間毎に血液を採取し、pH および pO_2 , pCO_2 を測定した。血液ガスの測定値を一定に維持するよう、人工呼吸のパラメータを必要に応じて再調整した。

測定は Varian 4.7 T MRI 装置を用いて行った。装置の最大傾斜磁場は 60 mT/m である。内径 66 mm の quadrature ボリュームコイルを用いて信号の送受信を行った。Fig. 1 に示すように、大脳皮質体性感覚野および脳梁に $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ のボクセルを設定し、Fig. 2(a) に示す stimulated echo acquisition mode (STEAM) シーケンスで信号を測定した¹⁹⁾。測定パラメータは $TR = 1500 \text{ ms}$, $TE = 75 \text{ ms}$, $TM = 10 \text{ ms}$ である。motion probing gradient (MPG) を $\delta = 25 \text{ ms}$, $\Delta = 50 \text{ ms}$ で印加した。b factor が $b_0, b_1, \dots, b_{60} = 0, 100, \dots, 6000 \text{ s/mm}^2$ となるように MPG の振幅を変化させた。振幅の最大値は 56.3 mT/m であった。各 b factor の値について、MPG の方向を 6 方向に変化させた。信号対雑音比を改善するため、8 回の加算平均を行った。測定時間は 170 分であった。各方向の信号減衰の測定値に対して、Marquardt-Levenberg アルゴリズム²⁰⁾を用いて式(3)の近似曲線を求め、 D_{fast} および D_{slow} , f_{fast} を決定した。また式(12)により各方向の導電率を計算し、式(15)~(22)により導電率テンソルの要素およびテンソル不変量を計算した。

大脳に coronal 方向で厚さ 2 mm のスライスを設定し、Fig. 2(b) に示す spin echo imaging シーケンスを用いて、 $TR = 1500 \text{ ms}$, $TE = 80 \text{ ms}$ にて画像を測定した。MPG を

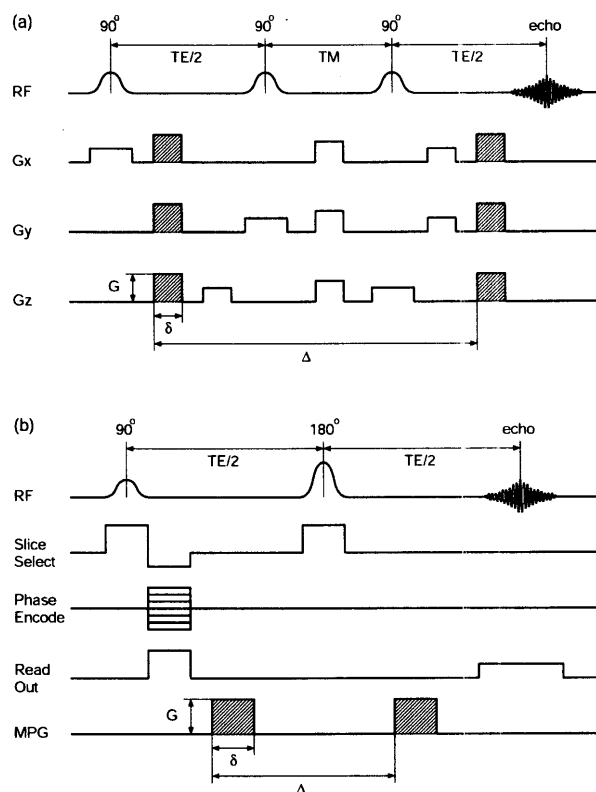


Fig. 2 Pulse sequences of (a) the stimulated echo acquisition mode (STEAM) and (b) spin echo imaging. A motion probing gradient (MPG) was applied with amplitude G , pulse width δ , and pulse separation Δ .

再収束パルスの前後に、 $\delta = 30 \text{ ms}$, $\Delta = 35 \text{ ms}$ で印加した。FOV = $32 \times 32 \text{ mm}$, Matrix = 64×64 であり、画像の面内分解能は $500 \mu\text{m}$ である。傾斜磁場は $G = 0, 27.3, 38.6, 47.3 \text{ mT/m}$ の 4 段階に印加したが、この条件で b factor は $b = 0, 1200, 2400, 3600 \text{ s/mm}^2$ となる。8 回の加算を行い、信号対雑音比を改善した。画像は合計 19 枚取得し、測定時間は 243 分であった。b factor は 4 段階のみに変化させたので、この場合は ADC の速い成分および遅い成分の計算に式(3)をそのまま用いることはできない。そこで ADC の各成分の計算には、式(3)を線形化した次式を用いた²¹⁾。

$$D_{\text{fast}} = -\frac{1}{b_1 - b_0} \ln \frac{S(b_1)}{S(b_0)} \quad (23)$$

$$D_{\text{slow}} = -\frac{1}{b_3 - b_2} \ln \frac{S(b_3)}{S(b_2)} \quad (24)$$

$$f_{\text{slow}} = \frac{b_2}{b_3 - b_2} \left(\frac{S(b_2)}{S(b_0)} - \frac{S(b_3)}{S(b_0)} \right) + \frac{S(b_2)}{S(b_0)} \quad (25)$$

$$f_{\text{fast}} = 1 - f_{\text{slow}} \quad (26)$$

これらの式では、ADC の速い成分は $b_0 = 0 \text{ s/mm}^2$ と $b_1 = 1200 \text{ s/mm}^2$ の 2 点間の信号減衰の傾きから計算され、遅い成分は $b_2 = 2400 \text{ s/mm}^2$ と $b_3 = 3600 \text{ s/mm}^2$ の 2 点間の信号減衰の傾きから計算された。速い成分および遅い成分の

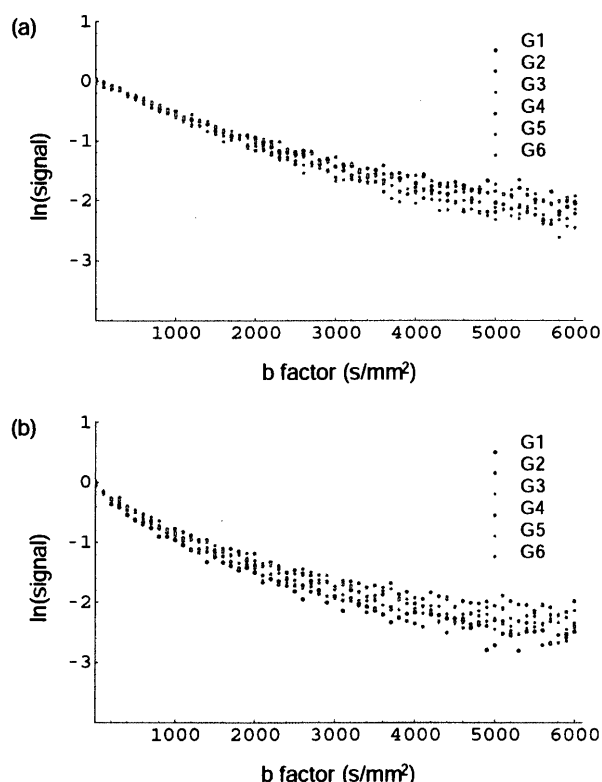


Fig. 3 (a) Diffusion attenuation in the cortex. The signals were obtained with motion probing gradients (MPGs) in the following directions: $G_1 = (G/\sqrt{2})(-1 \ 0 \ 1)^T$, $G_2 = (G/\sqrt{2})(1 \ 0 \ 1)^T$, $G_3 = (G/\sqrt{2})(0 \ 1 \ 1)^T$, $G_4 = (G/\sqrt{2})(0 \ -1 \ 1)^T$, $G_5 = (G/\sqrt{2})(-1 \ 1 \ 0)^T$, $G_6 = (G/\sqrt{2})(1 \ 1 \ 0)^T$. Different colors have been assigned to the six directions. (b) Diffusion attenuation in the corpus callosum. The MPGs were applied in the same directions as (a).

割合は、遅い成分を単純に $b = 0$ に外挿した値から推定された。さらに式(12)により各方向の導電率を計算し、式(15)～(22)により導電率テンソルの要素およびテンソル不変量を計算した。

4. 結果

Fig. 3(a)(b)に、STEAMで測定した大脳皮質および脳梁における信号強度を、式(1)左辺のように規格化して、さらに対数をとった形で示す。b factorの増加とともに、信号は徐々に減衰した。大きなb factorを用いて得られた従来の測定結果と同様に、信号強度の対数とb factorの間に、直線関係はみられなかった。脳梁は大脳皮質に比べてわずかに大きな信号減衰の異方性を示した。Table 1に、大脳皮質および脳梁におけるADCの速い成分および遅い成分と、速い成分の割合を示す。 D_{fast} については大脳皮質に比べて脳梁の方が大きな値を示した。方向について平均した値は、大脳皮質および脳梁についてそれぞれ $6.56 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ および $20.2 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。一方で f_{fast} については大脳皮質の方が大きな値を示した。方向について平均した値

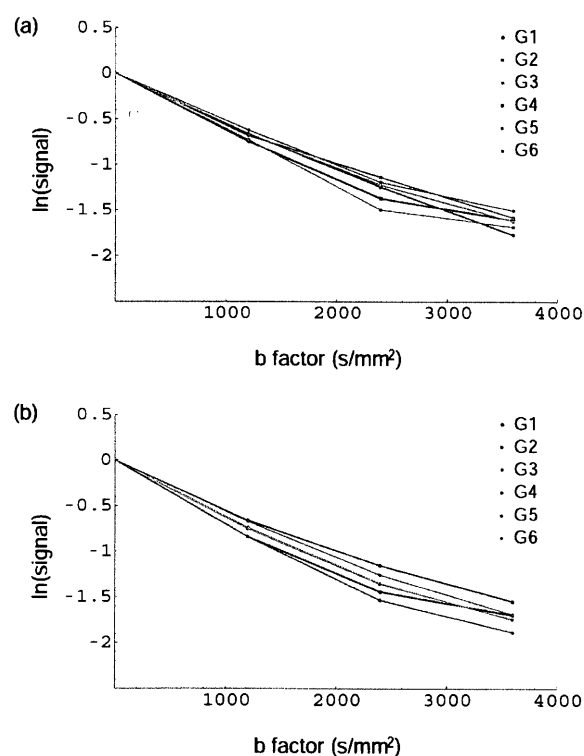


Fig. 4 Signal attenuations in diffusion-weighted images. Regions of interest (ROIs) with dimensions of $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ were located in (a) the cortex and (b) the corpus callosum. Different colors have been assigned to the six directions.

は、大脳皮質および脳梁についてそれぞれ 0.88 および 0.57 であった。これらの f_{fast} の値は、速い成分の割合が遅い成分の割合に比べて大きいことを意味するが、これは従来の測定結果とも一致する¹⁴⁾。Table 2に、式(12)から計算した大脳皮質および脳梁における各方向の導電率と、Mean Conductivity (MC)およびFractional Anisotropy (FA)を示す。MCは大脳皮質および脳梁においてそれぞれ $5.1 \times 10^{-2} \text{ S/m}$ および $8.9 \times 10^{-2} \text{ S/m}$ であり、脳梁の方が大きな値を示した。FAは大脳皮質および脳梁においてそれぞれ 0.11 および 0.26 であり、脳梁の方が大きな値を示した。脳梁の方がFAの値が大きかったのは、脳梁が神経線維を多く含んだ異方性の高い組織であるためと考えられる。

Fig. 4 (a)(b)に、拡散強調画像における信号減衰を示す。大脳皮質および脳梁に設定した $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ の region of interest (ROI)の中で信号を平均した。Fig. 3の結果と同様、信号強度の対数とb factorの間に、直線関係はみられなかった。大脳皮質に比べて脳梁の方がわずかに大きな信号減衰の異方性を示した。 D_{fast} を方向について平均した値は、大脳皮質と脳梁についてそれぞれ $5.7 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ および $6.3 \times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。また f_{fast} を方向について平均した値は 0.55 および 0.58 であった。STEAMによる測定から得られた値との差は、完全な biexponential function を用いた回帰分析と、線形近似計算の違いに由来するもので

Table 1: Biexponential diffusion parameters in the cortex and the corpus callosum.

		G1	G2	G3	G4	G5	G6
cortex	$D_{fast} (\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	6.38	6.65	6.79	7.06	6.84	5.63
	$D_{slow} (\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	0.38	0.27	0.27	1.04	0.59	0.97
	f_{fast}	0.86	0.90	0.90	0.78	0.88	0.94
corpus callosum	$D_{fast} (\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	24.6	15.9	18.0	25.2	20.8	16.4
	$D_{slow} (\times 10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s})$	3.46	2.81	2.91	2.82	2.92	2.93
	f_{fast}	0.56	0.65	0.60	0.50	0.54	0.56

Table 2: Conductivities measured in the six MPG directions, the mean conductivity (MC), and the fractional anisotropy (FA) in the cortex and the corpus callosum. The MC represents an averaged conductivity between three principal axes of the conductivity tensor. The FA indicates the degree of tissue anisotropy in conductivity.

	G1	G2	G3	G4	G5	G6	MC	FA
cortex ($\times 10^{-2} \text{ S/m}$)	4.9	5.4	5.5	4.7	5.4	4.9	5.1	0.11
corpus callosum ($\times 10^{-2} \text{ S/m}$)	10.8	8.4	8.6	9.7	8.6	7.1	8.9	0.26

ある。

撮像された拡散強調画像上に、特に目立った artifact はみとめられなかった。Fig. 5 に、6 方向の MPG について式(23)から計算した D_{fast} の画像を示す。脳梁は大脳皮質に比べて D_{fast} の値が大きく、これは STEAM による測定結果とも一致する。白質組織は灰白質組織に比べて大きな異方性を示した。Fig. 6 に、式(26)から計算した f_{fast} の画像を示す。MPG の方向に対して、 f_{fast} もある程度の依存性を示した。Fig. 7(a)から(f)に、MPG の各方向について式(12)から計算した導電率の分布を示す。白質組織は灰白質組織に比べて導電率の値が大きく、また導電率の異方性も大きかった。白質組織では、神経線維の配向している方向に MPG が印

加された場合に、導電率が大きな値を示した。Fig. 7(g)(h)に、式(21)および(22)から得られた mean conductivity (MC)および fractional anisotropy (FA)の画像を示す。脳梁および脳室において、MC が高い値を示した。また脳梁、内包および三叉神経において、FA が高い値を示した。大脳皮質および脳梁に設定された ROI において、MC はそれぞれ $2.5 \times 10^{-2} \text{ S/m}$ および $2.9 \times 10^{-2} \text{ S/m}$ であり、FA はそれぞれ 0.46 および 0.50 であった。

5. 考察

脳内導電率の測定技術は、生体工学や脳機能研究に関連して高い重要性を持つ。本論文では、高い b factor を用い

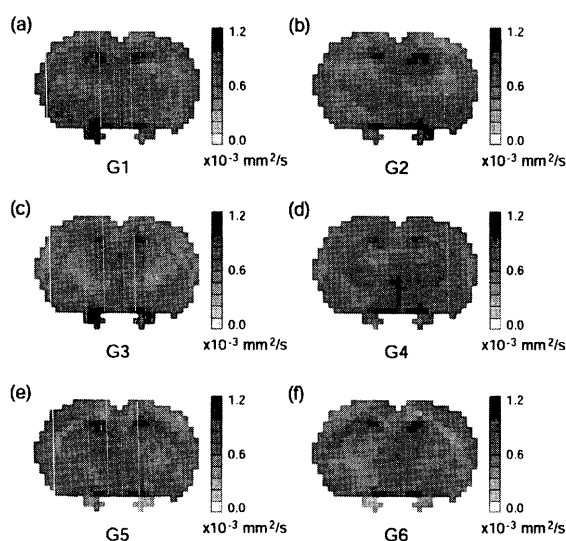


Fig. 5 Images of the fast component of the apparent diffusion coefficient (ADC) obtained in the six MPG directions.

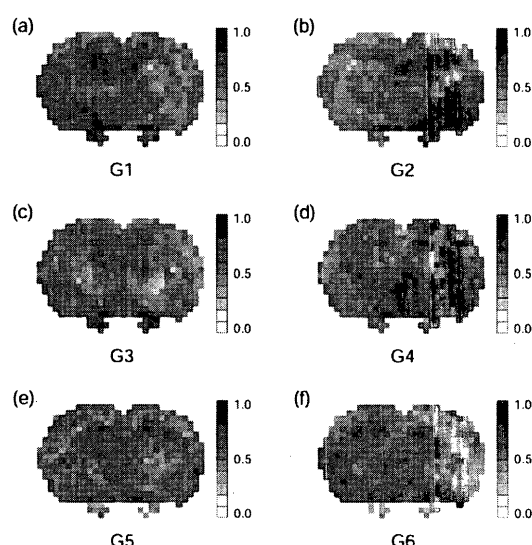


Fig. 6 Images of the fraction of the fast component obtained in the six MPG directions.

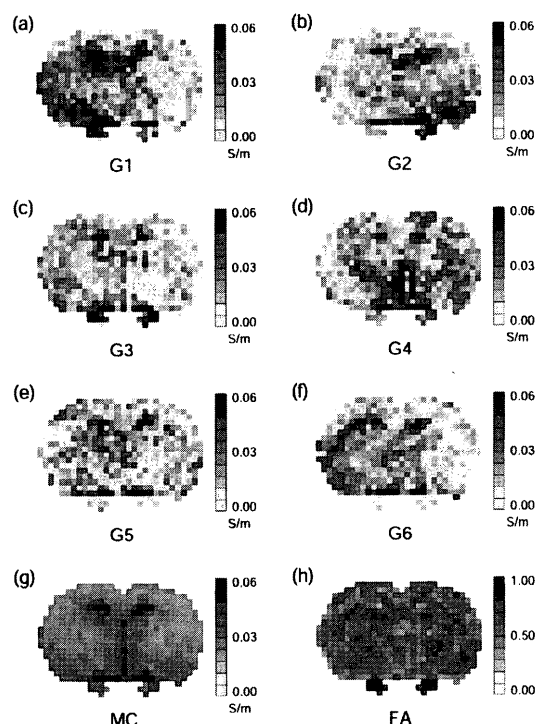


Fig. 7 (a)-(f) Images of the conductivity in the six MPG directions. Tissues exhibited high conductivity when the MPG was applied in the same direction as the orientation of neuronal fibers. (g) The mean conductivity (MC) image and (h) the fractional anisotropy (FA) image. The MC was high in the corpus callosum and the ventricle, while the FA was high in the corpus callosum, the internal capsule, and the trigeminal nerve.

た拡散強調画像から、脳内導電率を画像化した。組織中でイオンが移動するとき、細胞膜はイオンの移動に対して大きな障壁となるため、組織の導電率は細胞の形状に大きく依存する。しかし、電流を印加する方法を用いて、脳内導電率の分布や方向依存性を詳細に測定することは、困難であった。そこで従来行われてきたほとんどの脳内電流分布解析では、脳は一様で等方性の導体として扱われている³⁾。本研究の実験結果から、白質組織は灰白質組織に比べて導電率が大きく、また異方性も大きいことが示された。これは、白質が神経線維を多く含み、その線維が特定の方向に配向していることに由来すると考えられる。本研究から得られた脳内導電率テンソル画像を応用すれば、脳内電流分布のより正確な解析が可能となる。

脳組織の導電率の直接的な測定、すなわち脳組織に接する複数の電極間にある大きさの電流を与え、その際に生じる電位差を測定する方法(あるいは逆に電位差を与えた際の電流を測定する方法)については、以下に述べるような測定結果が報告されている。Freygang らは、ネコの大脳皮質において、幅 0.3~0.7 ms の矩形パルス電流に対する導電率を測定した²²⁾。大脳皮質全体の平均として、0.45 S/m の測定結果を得た。Hoeltzell らは、ネコの大脳皮質(体性感

覚野)の各層における導電率を、周波数 10 Hz において、互いに直交する 3 方向について測定した²³⁾。導電率の値や異方性の程度は層ごとに異なり、例えば II・III 層において、中外側方向には 0.29 S/m、前後方向には 0.49 S/m、脳表面と垂直方向には 0.55 S/m との結果を得た。Van Harreveld らはウサギの大脳皮質(側矢状溝)および直下の白質組織における導電率を周波数 1 kHz において測定した²⁴⁾。その結果、導電率は大脳皮質において 0.45 S/m、白質において 0.098 S/m であった。Nicholson はネコの内包における白質組織の導電率を周波数 20 Hz から 20 kHz において測定した²⁵⁾。その結果、周波数の増加とともに導電率は単調に増加し、神経線維に対して垂直な方向には 0.11~0.13 S/m、平行な方向にはその約 9 倍であるとの結果を得た。大脳皮質について、本研究の推定結果($MC(C) = 5.1 \times 10^{-2}$ S/m)はこれら測定例の 0.09~0.18 倍の大きさに相当する。白質について、本研究の推定では線維に平行な方向の導電率、すなわち導電率テンソルの最大固有値は 0.11 S/m であり、線維に垂直な方向の導電率、すなわち最小固有値は 0.07 S/m であった。したがって、MRI を利用した方法では、直接的な方法に比べて低い値が推定される傾向が認められる。この原因についてはまだ断定的に述べられる段階にないが、考えられる要因としては以下に述べるように、導電率の周波数依存性や、細胞外液と ADC の速い成分が正確には一致しない、すなわち式(10)および(11)の仮定が必ずしもよく成立していない可能性を挙げることができる。

生体組織中の電荷は、イオンの移動、膜構造の静電容量の充放電、極性分子の回転等、複数の機構により伝導されるため、導電率は周波数に依存する。一般に周波数が低下するほどイオンの移動が支配的な伝導機構となり、導電率は減少する。本論文では、電気伝導はイオンの移動のみによると仮定して導電率を定式化している。したがって ADC から計算された導電率は、直流または非常に低い周波数の交流に対する値を示すと考えられる。より高い周波数に対する導電率を MRI から計算するためには、新たなモデルの構築が必要である。

本論文における導電率の計算は、式(10)(11)に示されているように、ADC の速い成分および遅い成分は、それぞれ細胞外液および細胞内液に由来するというモデルに基づいている。in vitro での実験結果から、式(3)から求められた速い成分の割合は、細胞外空間の割合に近い値であることが報告されている²⁶⁾。しかし、このモデルは必ずしも確立されたものではない²⁷⁾。Table 1 および Fig. 6 に示したように、 f_{fast} の値は MPG の方向に依存した。しかし、式(11)のように、ADC の速い成分の割合すなわち f_{fast} が細胞外液の体積比に等しいならば、 f_{fast} は MPG の方向に依存しない値をとることが期待される。MPG の方向の変化にともなう f_{fast} の変動は、STEAM の場合に十数%、画像の場合にはそれ以上の大きさであった。この変動は、本研究から得られた導電率の推定値と、他の直接的な方法により測定された導電率との間に差が生じる一つの要因となり得る。画像の

場合により変動が大きかった原因は、式(25)(26)の近似を導入したためと考えられる。ADCの速い成分および遅い成分の由来の問題を含め、生体内水分子の拡散現象には現在もまだ不明な点が多く、さらなる研究が必要とされている。

実験ではSTEAMとspin echoの2種類の方法で導電率を求めた。STEAMによる測定は、脳内の特定の領域についてのみ導電率を求める場合に有効であり、測定時間は短い。また、式(23)~(26)の近似を用いないため、導電率推定結果の妥当性がより高い。これに対して、spin echoによる測定は、脳全体の導電率分布を画像化する場合に有効である。大脳皮質および脳梁について測定されたMCの値を2種類の方法の間で比較すると、STEAMの場合は 5.1×10^{-2} S/m および 8.9×10^{-2} S/m であり、spin echoの場合は 2.5×10^{-2} S/m および 2.9×10^{-2} S/m であった。STEAMを使用した場合に、直接的な方法による導電率測定値により近い値が得られたことは、上に述べたような両者の妥当性の差と矛盾しない結果である。

本論文では脳の導電率分布を画像化したが、ADCから導電率を計算する手法は、原理的にはどの組織にも適用できる。脳は筋肉や脂肪等の組織に比べて拡散係数が小さいため、高い振幅のMPGを印加しても信号強度の減衰が比較的小さい。しかし大きな拡散係数を持つ組織では、MPGの印加により信号強度が大きく減少する。また骨組織は T_1 緩和時間が長く T_2 緩和時間が短いため、他の組織と比較して信号強度が小さい。 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 程度の条件で多数回の信号加算を行って、骨髄や皮質骨の拡散テンソル画像取得に成功したとの報告はある²⁸⁾。しかし、 b factorが高い領域では十分な信号対雑音比(S/N比)を確保するのが難しいため、導電率を計算する際に大きな誤差を生じることが予想される。現在のところ、本論文の測定条件で脳以外の組織における導電率の画像化にはまだ成功していないが、加算回数をさらに増加すればS/N比が改善され、他の組織でも導電率分布を画像化できる可能性がある。特に骨組織の導電率を得られれば、脳波や脳磁図の解析に寄与することが期待される。

表面電極から電流を印加する従来の手法では、目的とする組織が骨のように導電率の非常に低い組織に囲まれている場合に測定の精度が低下する。また脳は軸索等の線維状構造を多く含むため、高い導電率異方性を有すると考えられてきたが、従来の手法で異方性の評価を行うのは難しかった。ADCから導電率分布を得る手法は、EIT等の従来の手法と比較して高い空間分解能が得られる。また電流を印加する必要がないため、周囲の組織の影響を受けることがなく、組織に対する侵襲も少ない。さらにADCから導電率を計算する手法では、容易に異方性の分布を画像化できる。

6. まとめ

本論文では、拡散MRIを用いてラットの脳内導電率分布を画像化した。拡散係数と導電率の比例関係にもとづいて、

組織の3次元導電率テンソルと拡散強調画像の信号強度との関係を定式化した。STEAM法を用いて、大脳皮質および脳梁について、MPGの印加による信号減衰を測定した。得られた信号減衰から、組織の導電率テンソルを推定した。大脳皮質および脳梁のmean conductivityはそれぞれ 5.1×10^{-2} S/m および 8.9×10^{-2} S/m であった。またspin echo法を用いて、脳の導電率テンソル画像を撮像した。異方性の高い細胞構造を持つ脳梁、内包および三叉神経等の組織は高い導電率異方性を示した。

謝辞 本研究は文部科学省科学研究費補助金特別推進研究(No. 12002002)および特別研究員奨励費の援助によった。

文 献

- 1) P. Matherall, D. C. Barger, R. H. Smallwood, and B. H. Brown: *Nature*, **380**, 509 (1996).
- 2) G. J. Saulnier, R. S. Blue, J. C. Newell, D. Isaacson, and P. M. Edic: *IEEE Signal Processing Magazine*, **18**, 31 (2001).
- 3) M. Sekino, and S. Ueno: *J. Appl. Phys.*, **91**, 8730 (2002).
- 4) M. L. G. Joy, G. C. Scott, and R. M. Henkelman: *Magn. Reson. Imaging*, **7**, 89 (1989).
- 5) H. S. Khang, B. I. Lee, S. H. Oh, E. J. Woo, S. Y. Lee, M. H. Cho, O. Kwon, J. R. Yoon, and J. K. Seo: *IEEE Trans. Med. Imaging*, **21**, 695 (2002).
- 6) S. Ueno, and N. Iriguchi: *J. Appl. Phys.*, **83**, 6450 (1998).
- 7) Y. Yukawa, N. Iriguchi, and S. Ueno: *IEEE Trans. Magn.*, **35**, 4121 (1999).
- 8) D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, and M. Laval-Jeantet: *Radiology*, **161**, 401 (1986).
- 9) M. E. Moseley, J. Mintorovitch, Y. Cohen, H. S. Asgari, N. Derugin, D. Norman, and J. Kucharczyk: *Magn. Reson. Med.*, **14**, 330 (1990).
- 10) P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, and A. Aldroubi: *Magn. Reson. Med.*, **44**, 625 (2000).
- 11) P. J. Basser, and C. Pierpaoli: *Magn. Reson. Med.*, **39**, 928 (1998).
- 12) M. Sekino, K. Yamaguchi, N. Iriguchi, and S. Ueno: *J. Appl. Phys.*, **93**, 6730 (2003).
- 13) E. O. Stejskal, and J. E. Tanner: *J. Chem. Phys.*, **42**, 288 (1965).
- 14) C. A. Clark, and D. Le Bihan: *Magn. Reson. Med.*, **44**, 852 (2000).
- 15) T. Niendorf, R. M. Dijkhuisen, D. G. Norris, M. van Lookeren Campagne, and K. Nicolay: *Magn. Reson. Med.*, **36**, 847 (1996).
- 16) K. S. Cole, C. L. Li, and A. F. Bak: *Exp. Neurol.*, **24**, 459 (1969).
- 17) L. A. Geddes, and L. E. Baker: *Med. Biol. Eng. Comput.*, **5**, 271 (1967).
- 18) P. W. Atkins: *Physical Chemistry*, p. 917 (Oxford University Press, New York, 1998).
- 19) K. D. Merboldt, D. Horstmann, W. Hancicke, H. Bruhn, and J. Frahm: *Magn. Reson. Med.*, **29**, 125 (1993).
- 20) D. W. Marquardt: *J. Soc. Indust. Appl. Math.*, **11**, 431 (1963).
- 21) C. A. Clark, M. Hedehus, and M. E. Moseley: *Magn. Reson. Med.*, **47**, 623 (2002).
- 22) W. H. Freygang Jr., and W. M. Landau: *J. Cell. Comp. Physiol.*, **45**, 377 (1955).
- 23) P. B. Hoeltzel, and R. W. Dykes: *Brain Res.*, **177**, 61 (1979).

- 24) A. Van Harreveld, A. Murphy, and K. W. Nobel: *Amer. J. Physiol.*, **205**, 203 (1963).
- 25) P. W. Nicholson: *Exp. Neurol.*, **13**, 386 (1965).
- 26) M. Sano, M. Sekino, M. Ogiue-Ikeda, and S. Ueno: Proc. 11th Scientific Meeting ISMRM, Toronto, Canada, 2003.
- 27) J. V. Sehy, J. J. Ackerman, and J. J. Neil: *Magn. Reson. Med.*, **48**, 765 (2002).
- 28) A. Kaneko, M. Sekino, K. Yamaguchi, Y. Eguchi, and S. Ueno: Proc. 11th Scientific Meeting ISMRM, Toronto, Canada, 2003

2003 年 10 月 23 日受理, 2004 年 2 月 10 日採録