

機能的磁気共鳴画像による

海馬頭部検出のための

解剖学的指標

浅野 修一郎

## 目 次

内容	参照頁
<b>A</b> 研究の背景	3
<b>B</b> 目的	11
<b>C</b> 方法	14
<b>D</b> 結果	20
<b>E</b> 考察	26
<b>F</b> まとめ	37
<b>G</b> 謝辞	38
<b>H</b> 参考文献	39

## A 研究の背景

磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging [MRI]) が考案された (Lauterbur, 1973) ことにより、人間の脳構造を非侵襲的に、かつ、放射線を使用しない環境下で可視化可能となった。その後、様々な撮像法が行われるようになる中で、blood oxygen level-dependent (BOLD) 効果 (Ogawa *et al.*, 1990a; Ogawa *et al.*, 1990b; Ogawa and Lee, 1990) が発見されることにより、非侵襲的機能画像検査法の端緒が開かれた。この BOLD 効果は当初は BOLD コントラスト (Ogawa *et al.*, 1993) と命名され、「静脈血還元型ヘモグロビンの常磁性体効果によって生ずる脳内水分子中の水素原子の信号変化」と定義された。この BOLD 効果を利用した近年の非侵襲的機能画像検査法の進歩により、特に機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging [fMRI]) として、人間の高次脳機能に関する研究において重要な役割を果たすことになった。

さて、fMRI における脳機能評価原理は以下のようなものである。脳の局所の活動は、血液中の酸素飽和度の変化、すなわち血中ヘモグロビンの変化と関係する。血中ヘモグロビンは酸化型ヘモグロビン (oxyhemoglobin [oxy-Hb]) と還元型ヘ

モグロビン (deoxyhemoglobin [deoxy-Hb]) が存在する。MRI 上、oxy-Hb は反磁性の性質のため、MRI 信号変化にほとんど影響を与えない。これに対して deoxy-Hb は常磁性の性質のため、通常この物質が多い場合は MRI 信号を低下させる方向に働く。よって fMRI は deoxy-Hb の変化を追って行くことになる。

脳の賦活が生じると、神経細胞の活動上昇はまず酸素消費の上昇をもたらすので、deoxy-Hb 濃度が上昇する (initial dip) ことになる。数秒の遅れで始まる脳血流量の増加は酸素消費を遙かにしのぐ酸素量を供給する (脳局所の活動が生じた場合、その脳組織の脳血流量は約 20 % 程度増加するのに対して局所酸素消費量は 5 % 程度しか上昇しない [Fox and Raichle, 1986] と言われている) ため、結果として、deoxy-Hb 濃度はかえって大きく減少することになる。前者 (initial dip) は MRI 信号の低下 (negative BOLD effect) をもたらし、後者は MRI 信号の上昇 (positive BOLD effect) をもたらす。通常、negative BOLD 効果は賦活開始後 2 ～ 4 秒後にピークを迎え、positive BOLD 効果は賦活開始後 6 ～ 8 秒後にピークとなる (Malonek and Grinvald, 1996) と言われている。さらに、マカク猿において視覚刺激時の微小電極による 1 次視覚野の電気生理学的賦活と fMRI 検査の同時計測による 1 次視覚野の賦活領域の一致を示した実験

(Logothetis *et al.*, 2001) があり、BOLD 効果を利用した fMRI 結果と実際の脳機能との一致の信憑性が高められた。

BOLD 効果を十分にとらえるための撮像法としては echo-planar imaging (EPI) techniques (Mansfield, 1977) がある。EPI により、磁化率の違いを反映しやすい  $T_2^*$  効果を導きやすい gradient echo 法による高速撮影が可能となり fMRI がさらに発展することとなった。他の高速撮影法では  $T_2^*$  効果が出にくいため、理論上は spin echo 法でも大きな磁化率の違いを拾うことは可能であるが、十分な BOLD 効果を検査中に拾うことが難しい。このように fMRI を施行する上で、EPI 画像が必須となるわけであるが、 $T_2^*$  効果を反映した画像のため、磁化率の異なるものが近接している脳では、画像が「飛んで」しまって脳の一部が抜け落ちてしまう画像となりやすくなる欠点がある。この画像が「飛ぶ」現象は特に磁化率が異なる頭蓋底に近い脳で生じやすい (Binder and Rao, 1994; Devlin *et al.*, 2000; Frahm *et al.*, 1988; Jezzard and Balaban, 1995; Jezzard and Clare, 1999; Li *et al.*, 1996; Merboldt *et al.*, 2001; Ojemann *et al.*, 1997; Weisskoff, 1995) と言われている。すなわち、頭蓋底に近い脳では EPI 画像で十分な画像が得られない可能性があることを示している。

ここで、脳の高次機能の研究の領域に目を向けると、とりわけ認知心理学や神経心理学の領域において、記憶の研究が進歩してきた。現在、記憶に関して様々な分類がされているが、情報処理システムとして考えると、記憶が「インプットされる過程（エンコード）」があり、それが維持されるために「貯蔵」されて、最終的に記憶されたことを取り出す「検索過程（リトリバル）」という大枠がある（Melton, 1963）。このような過程の中で意識に再生される記憶を特に宣言的記憶（declarative memory）と言う（Cohen, 1984; Squire, 1987）。この宣言的記憶は、日々の生活上の個人の経験の記憶である「エピソード記憶」と事実や概念的知識の記憶である「意味記憶」とに分けられる（Tulving, 1972）。これらの類型をもとに、人間を直接対象とした実験において、実際に脳の活動状態につき、以前から使用されていた実験装置としてポジトロン断層撮影（positron emission tomography [PET]）検査があり、それによって人間の脳機能研究がなされていた。PET 検査は主に放射性同位元素で標識したブドウ糖類似化合物を用いて（静脈注射を要する）検査を行うものである。そして、このような分野にも fMRI を用いて解析することが可能となった。fMRI においては、PET と異なり静脈注射を要しないことも特徴として挙げられる。これらの機器的進

歩に伴い、記憶に関する研究も進んだが、PET と fMRI とで異なる結果が出現するようになった (Devlin *et al.*, 2000; Gabrieli *et al.*, 1997; Lepage *et al.*, 1998; Schacter and Wagner, 1999)。この相違に関して、記憶の研究で関心領域が特に海馬にあり、海馬が頭蓋底近傍の構造物であることを考えると、fMRI 研究において、EPI 画像で海馬領域が十分描出されていない可能性があることが考えられた。また、実際の結果について画像の歪みの影響を考慮しないでいるデータが散見されることを指摘している者 (中田, 1999) もある。

臨床的にも記憶と海馬との関係が問題になる疾患として、てんかんが挙げられる。てんかんの中でも内側側頭葉てんかんが、薬剤難治性てんかんの中で最も外科治療の対象となりやすい。内側側頭葉てんかんは海馬及びその近傍が焦点となって自律神経系の諸症状 (例えば心窩部不快感を中心とした epigastric aura や嫌な臭いなどの幻臭) やいわゆる精神運動発作を呈する疾患である (Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)。てんかんの外科治療において、内側側頭葉てんかんの手術が最も治療成績が良く、術後に発作のない状況に至るのが 67 ～ 80 % 程度と言われている (Najm *et al.*, 2001)。また、海馬の臨床的特徴を示す症例として、

てんかんの外科治療の黎明期の出来事で、薬剤難治性内側側頭葉てんかん症例での両側の海馬を中心とした側頭葉内側底面を中心とした切除例で、術後から長期記憶が困難となった症例 (Scoville and Milner, 1957) の報告がある。これ (Scoville and Milner, 1957) 以後、内側側頭葉てんかんの手術は片側に焦点が局限するものに限られるようになった。そのような中で、片側のいわゆる前方側頭葉切除術 (Hansebout, 1977; Shimizu *et al.*, 1993; Spencer, 1991) にて、発作は止まるが、術前よりも術後で記憶能力が低下する症例 (Chelune *et al.*, 1991; Ivnik *et al.*, 1988; Lee *et al.*, 1989; Milner, 1975; Ojemann and Dodrill, 1985; Saykin *et al.*, 1989; Seidenberg *et al.*, 1998) が散見された。それらをまとめると、言語優位半球と同側焦点の内側側頭葉てんかん患者は術後に言語記憶が低下する傾向があるというものであった。しかしながら、術後に記憶機能の低下の可能性が示唆される症例であっても、発作が止まることによる日常生活における制限が十分に減少するため、社会生活においては術後の方が社会への適応度がより高くなることにより、現在でも手術治療が十分役立っていることが考えられ、現在も実践されている。そこで、術前に言語や記憶の優位半球を推定可能な検査があれば、術後の予後を推定するのに役立つことが理解される。現時点で有用な検



査としては、アミタールテスト (Wada and Rasmussen, 1960) が存在する。このテストは頸動脈に動注するため、上記の PET よりも明らかに侵襲度が高いが、現時点では、最も有用な言語・記憶優位半球同定法と言われている。しかしながら、2001 年 3 月をもって日本ではアミタール注射剤 (一般名：アモバルビタール・ナトリウム) が製造中止となってしまった。このような結果のため、近年の minimal invasive surgery の思想とも相まって、非侵襲的検査での海馬機能評価の必要性がますます叫ばれるようになった。

fMRI とほぼ同時期に開発された非侵襲的大脳高次機能検査法として、光トポグラフィーがある。原理的には近赤外線を頭皮にあててその散乱光を検出する形で脳機能を測定するもの (Jobsis, 1977; Kato *et al.*, 1993) で近赤外線を使用しているため near-infrared spectroscopy (NIRS) と呼ばれている。NIRS は検査の特性上、頭皮に近い大脳皮質の機能を反映するため、Brodmann 44 野・46 野 (Brodmann, 1909) といった Broca 野 (Mesulam, 1990) やいわゆるワーキング・メモリー (D'Esposito *et al.*, 1995; Koechlin *et al.*, 1999) に関係する前頭葉の機能評価 (Watanabe *et al.*, 1998) には向くが、海馬のような深部脳機能までは評価できない現状がある。よって、海馬をターゲットとする高次機能解析には、NIRS

よりも PET や fMRI を選択することになる。また、PET と fMRI 間においては後者の方が放射性物質を扱わないことと、静脈注射を要さない点がより扱いやすい部分であることもわかる。

以上のような背景より高次脳機能の解析に当たり、fMRI は極めて有用なツールであることが理解されるが、海馬を中心とした機能を解析するに当たっては特に磁化率の違い (susceptibility artifacts) について十分な検討を要すると考えた。そこで、海馬が実際に EPI 画像でどの程度の割合で十分な描出が得られるのかを検討し、さらには fMRI を使って海馬の研究をする際に事前に有用な指標を探索することを考えた。

## B 目的

近年の人間における低侵襲下の脳機能画像の進歩により、特に機能的磁気共鳴画像 (fMRI) における実験的・臨床的研究が増加してきている。これらの研究においては、MRI における EPI 画像テクニック (Mansfield, 1977) により、BOLD 効果 (Ogawa *et al.*, 1990a; Ogawa *et al.*, 1990b; Ogawa and Lee, 1990) を利用して脳機能を画像化している。記憶の研究に対しても、fMRI による研究が施行されているが、記憶の中心的役割を果たしている海馬とその周辺領域は蝶形骨洞や錐体骨といった頭蓋底の副鼻腔・含気骨に隣接しているため、EPI 画像で上記関心領域の必要な信号は欠落してしまう危険がある (Binder and Rao, 1994; Devlin *et al.*, 2000; Frahm *et al.*, 1988; Jezzard and Balaban, 1995; Jezzard and Clare, 1999; Li *et al.*, 1996; Merboldt *et al.*, 2001; Ojemann *et al.*, 1997; Weisskoff, 1995) と言われている。さらには、上記のような磁化率の違い (susceptibility artifacts) による影響について十分な検討を行わずに fMRI 研究報告がなされていることを憂慮している論文 (中田, 1999) も認められる。このような背景のため、海馬の高次機能を fMRI にて探索する基礎として、EPI 画像の品質の現状

を確かめ、さらには EPI 画像品質の向上のために役立つ指標を探索し、決定することが重要であると考えた。上記目的を達成するため、まず、実際の EPI 画像での海馬の描出性につき、個々の健常者で検討を加えることとした。また、EPI 画像の解剖学的構造を理解するために、個々の  $T_1$  強調画像を対照として用いて比較検討した。さらに、EPI 画像の海馬頭部の描出性の根拠となりうる頭蓋底の構造物と海馬との関係を推定するために、個々の  $T_1$  強調画像を利用して解剖学的諸指標を計測した。この計測に当たってはできるだけ、実際に役立たせるために、なるべく簡易な指標を用いることを念頭に置いて計測を行うこととした。解剖学的計測データと海馬の描出の有無との比較検討につき統計的手法を用いて検討し、統計学的に有意な指標を抽出後、抽出された指標から海馬の描出性の有無についての推定についての分析を行った。

実際の海馬の役割について fMRI にて研究する際において、画像データ収集時に本研究の結果より抽出された解剖学的指標に注目して、そのデータの信憑性を検討できる点が本研究の有用性であると考えた。また、本研究の結果から EPI 画像で海馬の描出性が不良であると推定される場合には、得られたデータの解析には十分に注意を払う必要があることも本研究によって示されたいと考え

た。そして、現時点では、このような海馬の EPI 画像が実際の海馬の情報を十分に反映していない場合があることを理解し実験を行うことが、今後の記憶研究領域の fMRI のさらなる発展の一助となることが見込まれるのも本研究の有用性と考えた。

以上の点を念頭に置き、海馬の EPI 画像における描出性と解剖学画像からの諸指標の検討を施行した。

## C 方法

### 対象

財団法人脳血管研究所付属美原記念病院（群馬県伊勢崎市）において、全員に文書による informed consent を行い、同意を得た健康な日本人ボランティア 31 人（男性 16 人、女性 15 人）に対して、以下の磁気共鳴画像検査を施行した。

### 画像機器及び撮像方法

財団法人脳血管研究所付属美原記念病院（群馬県伊勢崎市）に設置されている Siemens 社製 MAGNETOM Vision 1.5 T システム (Erlangen, Germany) を用いて画像を撮像した。

機能的磁気共鳴画像として echo-planar imaging (EPI) テクニック (Mansfield, 1977) を以下のようなシークエンスにて矢状断で撮影した。すなわち：

繰り返し時間: 4 sec 、エコー時間: 66 msec 、フリップ・アングル: 90 度 、バンド幅: 152 kHz/pixel 、マトリックス・サイズ: 128×128 、field of view (FOV): 24 cm×24 cm 、厚さ: 8 mm でギャップなし、1 phase あたり 18 枚の全脳画像。撮

像時間は画像の安定化を考慮に入れ、最初の 4 phases 分の画像を捨て、最後の 5th phase を採用したため、20 sec を要した。この 1 phase 分の全脳画像を被験者ごとに撮像した。なお、通常の EPI 画像はマトリックス・サイズが  $64 \times 64$  であるので、本研究の EPI 画像は通常の検査のその 4 倍の解像度になる。

解剖学的画像は一般に gradient-echo 法による  $T_1$  強調 3 次元シークエンス (Frahm *et al.*, 1986; Runge *et al.*, 1988) が用いられる。この方法は断面をいろいろな方向に加工しやすく、像がきれいで解剖学的構造を確認しやすいことが特徴である。gradient-echo 法による  $T_1$  強調 3 次元シークエンスのうち、特に three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo (MP-RAGE) imaging シークエンス (Mugler and Brookman, 1990) は世界規模で最も利用頻度の高いシークエンス (Brant-Zawadzki *et al.*, 1992; Mugler and Brookman, 1991; Wetzel *et al.*, 2002) と言われている。そこで、本研究においても上記 EPI 画像に対応する解剖学的画像は、MP-RAGE imaging シークエンスを使用し、被験者ごとに撮像した。なお本研究における MP-RAGE シークエンスは以下のような矢状断像で撮像した。すなわち：

繰り返し時間: 11.4 msec 、エコー時間: 4.4 msec 、フリップ・アングル: 15 度 、

バンド幅: 100 kHz/pixel 、マトリックス・サイズ: 256×256 、field of view (FOV):

24 cm×24 cm 、厚さ: 1 mm でギャップなし、1 phase あたり 180 枚の全脳画像。

### 画像の展開

本学医学部認知言語神経科学教室内のコンピュータ・ワークステーション (Ultra-2, Sun Microsystems Inc., Palo Alto, CA)において、AFNI ソフトウェア (Biophysics Research Institute, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI) を利用して上記画像を可視化した。この画面上で、下記の諸指標の計測を施行した。

### 海馬頭部描出の判定

各被験者の EPI 画像と解剖学的画像とを照合して、さらに Duvernoy の atlas (Duvernoy, 1998) とを比較して海馬頭部が EPI 画像で描出されているか否かを判定した。海馬頭部が描出されているとは、EPI 画像で signal loss を生じている部分が解剖学的画像において、海馬と重ならないこと (Fig. 1) で判定した。これに対して海馬頭部が描出されていないとは、EPI 画像で signal loss を生じている部分が解剖学的画像において、海馬と重なること (Fig. 2) で判定した。



## 解剖学的諸指標の計測

海馬の描出を妨げるものとして、海馬に近接する磁化率の異なる頭蓋底の構造物---特に内耳道と蝶形骨洞---が種々の文献 (Binder and Rao, 1994; Devlin *et al.*, 2000; Frahm *et al.*, 1988; Jezzard and Balaban, 1995; Jezzard and Clare, 1999; Li *et al.*, 1996; Ojemann *et al.*, 1997; Weisskoff, 1995) にて指摘されている。そこで、頭蓋底の構造物について、以下の 9 因子を抽出した。

- 1) 内耳道垂直径 (DV-IAM) (Fig. 3D)
- 2) 内耳道水平径 (DH-IAM) (Fig. 3D)
- 3) 内耳道面積 (AIAM) (Fig. 3D)
- 4) 海馬体部-内耳道間距離 (Dhippo-IAM) (Fig. 3C)
- 5) 海馬頭部-中頭蓋窩間距離 (Dhippo-base) (Fig. 3C)
- 6) 蝶形骨洞含気率 (RP-SS) (Fig. 4)
- 7) 斜台-前橋部間距離 (Dcli-pon) (Fig. 4)
- 8) 後床突起-中脳間距離 (Dpcli-mid) (Fig. 4)
- 9) 基底角 (Welcker[1862]の定義による) (Fig. 4) (Taveras and Wood, 1976)

上記 9 因子のうち、1) ～ 5) は内耳道入口部の  $T_1$  強調矢状断像 (Fig. 3C, D)

にて計測し、6) ～ 9) は  $T_1$  強調正中矢状断像 (Fig. 4) にて計測を行った。

内耳道入口部矢状断像 (Fig. 3C, D) は、AFNI ソフトウェア上で、水平断像 (Fig.

3A) と冠状断像 (Fig. 3B) の内耳道入口部を確認することで自動的に決定され

ることを利用した。本研究において内耳道は矢状断像における内耳道入口部の

低信号域で示される最大領域と定義した (Fig. 3D) 。 DV-IAM は内耳道入口部

の低信号域で示される最大領域の鉛直部の最大の長さを測定した。 DH-IAM は

内耳道入口部の低信号域で示される最大領域の水平部の最大の長さを測定した。

AIAM は以下のような式を用いて計算した：

$$0.5 \times (DV-IAM) \times (DH-IAM)。$$

Dhippo-IAM は第Ⅶ・Ⅷ脳神経から海馬体部までの距離を下角に沿った線に垂直

なる形で測定した。 Dhippo-base は内耳道入口部矢状断像において海馬の先端と

中頭蓋底の骨までの距離を下角に沿った線と平行になる形で測定した。 RP-SS は

正中矢状断像にて計測される以下の値を元にした下記のような式を用いて計算

した：

(含気蝶形骨洞部の前後最大距離) / (蝶形骨洞前尖部から斜台までの距離) 。

Dcli-pon は橋腕の部分の鉛直部で上下にて中点となる部分を計測後、斜台に垂線を引いてその垂線の長さを測定した。 Dpcli-mid は後床突起から中脳の前端に向かった正中矢状断上で斜台に垂直な線分を引いてその長さを測定した。基底角は鞍結節から鼻根部に向かう線と鞍結節から大後頭孔前端に向かう線を取り、鞍結節を頂点とした角で定義される。

なお、本研究での計測メジャー上において目盛りの最小単位が計算上、距離で 0.3 cm であり、角度では 1 度であったので、本研究の測定誤差は距離で 0.03 cm となり、角度で 0.1 度となった。すなわち、距離の測定で 0.03 cm 以下と角度測定で 0.1 度以下では誤差が見込まれた。

## 統計解析

Univariate analysis と multivariate analysis とを施行した。前者については主に StatView Version 5.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を使用し、後者については主に JMP Version 4.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を使用して解析を行った。

## D 結果

### 被験者の特性

被験者の年齢は 21 歳から 42 歳の範囲の集団で、平均が 28.5 歳、標準偏差が 6.3 歳であった。男性 16 人の平均年齢が 30.3 歳 (標準偏差 7.5 歳) で、女性 15 人のそれが、26.6 歳 (標準偏差 4.3 歳) であった。右利きが 26 人 (男性 14 人、女性 12 人) で、左利きが 5 人 (男性 2 人、女性 3 人) であった。右利きの平均年齢が 29.1 歳 (標準偏差 6.6 歳) で、左利きのそれが 25.4 歳 (標準偏差 3.2 歳) であった。性別と年齢で有意差はなく (Mann-Whitney  $U$ -検定：同順位補正  $p$  値 0.15)、性別と利き手でも有意差はなく (Fisher's exact test： $p$  値 0.65、Yates 補正による  $\chi^2$ -検定： $p$  値 0.92)、さらに、利き手と年齢にも有意差はなかった (Mann-Whitney  $U$ -検定：同順位補正  $p$  値 0.32)。

以上より、本研究の集団が等質なものと考え、左右の海馬を独立に考察し、計 62 個の海馬頭部のデータを解析することとした。

## 海馬頭部描出の有無とサンプル・サイズ

62 個の海馬頭部のうち、40 個 (65 %) が十分に描出され、22 個 (35 %) が EPI 画像で海馬頭部が欠けた。すなわち約 2/3 が EPI 画像で海馬頭部が描出されるが、約 1/3 は描出されないことがわかった。

このサンプル・サイズでの検出力を調べるため、これら 2 群の母平均の差 ( $\delta$ ) を標準偏差 ( $\sigma$ ) で割ったものを  $\lambda$  と定義し、有意水準を  $\alpha$  とし、第 2 種の過誤の危険率を  $\beta$  とすると、近似的に下記の式 (Cochran and Cox, 1959; 佐久間, 1964) が得られる (下記の式で  $M$  と  $N$  は各群の例数で、 $t_{\alpha}$  と  $t_{2\beta}$  は  $t$ -分布である)。

$$\lambda = (t_{\alpha} + t_{2\beta})[(M+N)/MN]^{1/2}$$

この式を有意水準  $\alpha = 0.05$  として  $\beta$  を変化させ、 $\lambda$  と検出力 ( $1 - \beta$ ) との関係をグラフ化した検出力曲線を作成すると Fig. 5 のようになった。通常、第 2 種の過誤の危険率  $\beta$  は 0.20 と設定されるので、このとき、 $\lambda$  値は 0.76 となる。さらに別の角度から、最低限大きな差を検出するには、 $\lambda$  値が 0.8 から 0.9 は必要と言われている (Cohen, 1977; 丹後, 1993) ので、大きな差を検出するには十分可能なサンプル・サイズであることが推定される。また、このことより、 $\lambda$

値を 0.9 とすると検出力 ( $1-\beta$ ) は Fig. 5 より 0.92 となり  $\beta$  値は 0.08 となることもわかる。

以上より、本研究は大きな差を検出するには十分可能なサンプル・サイズであると考えられた。

#### 解剖学的諸指標の検討—単変量解析 ( $t$ -検定)—

解剖学的諸指標として取り上げた 9 因子について、海馬頭部の描出の有無で 2 群に分けた結果は Table 1 のようになった。この中で、統計学的に有意差を認めた指標は、内耳道垂直径 (DV-IAM) と蝶形骨洞含気率 (RP-SS) であった。DV-IAM は、海馬頭部描出良好群の平均値が 1.44 cm (標準偏差 0.29 cm) で、海馬頭部描出不良群のそれは 1.66 cm (標準偏差 0.28 cm) であった ( $p = 0.0039$ , nonpaired Student's  $t$ -test)。RP-SS では、海馬頭部描出良好群の平均値が 71.3 % (標準偏差 32.1 %) で、海馬頭部描出不良群のそれは 92.0 % (標準偏差 20.9 %) であった ( $p = 0.0085$ , nonpaired Student's  $t$ -test)。いずれも、有意水準 1 % で有意差を認め、かつ、海馬頭部の描出性と負の相関を示した。

## 解剖学的諸指標の検討—多変量解析 (ロジスティック回帰分析)—

海馬頭部の描出性の可否という 2 値データが従属変数となるので、ロジスティック回帰分析を施行したところ Table 2 のような結果となった。まず、各因子につき独立の解析 (単変量解析) を行った場合は Table 2 の左側のようになった。ここでは、上記の単変量解析 ( $t$ -検定) と同様に DV-IAM ( $p = 0.008$ ) と RP-SS ( $p = 0.015$ ) が統計的有意差を持って抽出された。よって DV-IAM は有意水準 1 % で、RP-SS は有意水準 5 % で有意差を認めた。次に、9 因子すべてを含んだ形でロジスティック回帰分析を行ったところ Table 2 の右側のような結果となった。すなわち、9 因子すべてを含んだ形では、海馬体部-内耳道間距離 (Dhippo-IAM) ( $p = 0.017$ )、海馬頭部-中頭蓋窩間距離 (Dhippo-base) ( $p = 0.046$ ) と蝶形骨洞含気率 (RP-SS) ( $p = 0.018$ ) の 3 個の解剖学的指標が抽出された。これら 3 個の指標はいずれも有意水準 5 % で有意差を認めた。また、これらの中で Dhippo-IAM (odds ratio = 778) のみが海馬頭部の描出性と正の相関を示し、Dhippo-base (odds ratio = 0.009) と RP-SS (odds ratio = 0.030) は負の相関を示した。

ロジスティック回帰分析において最適化された回帰式を決定するために尤度比検定統計量を用いてステップワイズ法による統計処理 (Breslow and Day,

1980; Hosmer and Lemeshow, 2000; McCullagh and Nelder, 1989; 高橋, 1995; 丹後ら, 1996) を行った。結果は Table 3 のようになった。このとき log-likelihood ratio は有意水準 5 % として検定した。結果は、単変量解析と 9 因子すべてでのロジスティック回帰分析から有意差を持って抽出された 4 因子すなわち、DV-IAM、RP-SS、Dhippo-IAM と Dhippo-base が有意な因子となった。この最適化されたモデルにおいて上記と同様に、Dhippo-IAM (odds ratio = 778,  $p = 0.011$ ) のみが海馬頭部の描出性と正の相関と示し、DV-IAM (odds ratio = 0.0135,  $p = 0.015$ )、RP-SS (odds ratio = 0.0482,  $p = 0.020$ ) と Dhippo-base (odds ratio = 0.00928,  $p = 0.038$ ) の 3 個の指標は負の相関を示した (Table 4)。この最適化されたモデルの回帰式は以下のようになった (Table 4)。

[海馬頭部の描出される度合い(%)] =

$$\frac{100}{1 + \exp[-4.73 + (3.32 \times DV - IAM[cm]) + (0.0352 \times RP - SS[\%]) - (4.91 \times Dhippo - IAM[cm]) + (2.17 \times Dhippo - base[cm])]}$$

—— (以下では “equation (A)” と呼ぶ) ( $p < 0.01$ , likelihood ratio test)

この equation (A) の receiver-operating-characteristic curve (ROC 曲線) は Fig. 6 のようになった。本 ROC 曲線の曲線下面積は 0.84 であった。ROC 曲線の曲線下面積の一般原則 (Hosmer and Lemeshow, 2000) より、equation (A) は excellent



discrimination と判定された。equation (A) の計算値を ROC 曲線の結果をもとに 65 % をカットオフ値 (すなわち equation (A) の計算値が 65 % 以上のものを海馬頭部が良好な描出と判定し、65 % 未満を海馬頭部描出不良と判定する) で判定した結果と実際の海馬頭部の描出と比較すると Table 5 のようになった。この判定基準で、敏感度は 75 % 、特異度は 86 % 、陽性反応的中度が 91 % 、陰性反応的中度が 66 % となり、的中精度は 79 % となった。

以上より、解剖学的指標として DV-IAM 、 RP-SS 、 Dhippo-IAM と Dhippo-base の 4 個の因子を計測し、equation (A) を用いて海馬頭部の描出の割合を計算し、カットオフ値 65 % で海馬頭部の描出の可否を予測すると、的中精度が 79 % で予測されることが推定された。

## E 考察

本研究では、約 1/3 の EPI 画像で、海馬頭部の十分な描出が得られないことがわかった。海馬頭部の描出不良の主な要因としては、頭蓋底の磁化率の相違による影響があり、特に、内耳道周囲の磁化率の違いと蝶形骨洞の含気の影響が強く示唆された。海馬頭部の描出において、これら 2 者の影響のうち、内耳道の影響が蝶形骨洞より強く影響していると考えられた。理由としては、単変量解析での  $t$ -検定 (Table 1) とロジスティック回帰分析 (Table 2) の双方で 1 % 有意水準で有意差があったのは内耳道垂直径 (DV-IAM) のみであったことが挙げられる。また、多変量解析でのロジスティック回帰分析において、最適化された回帰式 (Table 4) を求めた時に 4 個の因子が抽出されたが、この 4 因子のうちの内耳道に関係する 2 因子 (DV-IAM と海馬体部-内耳道間距離 [Dhippo-IAM] ) がこの回帰式に導入されている点も挙げられる。これに対して、蝶形骨洞含気率 (RP-ss) は単変量解析での  $t$ -検定 (Table 1) において 1 % 有意水準、ロジスティック回帰分析 (Table 2) において 5 % 有意水準で有意差を認めた。そして、多変量解析でのロジスティック回帰分析における最適化された回帰式 (Table 4)

上の 4 因子の 1 個を構成している。また、海馬頭部-中頭蓋窩間距離 (Dhippo-base) はロジスティック回帰分析における最適化された回帰式(Table 4) 上の 4 因子の最後の 1 個を構成しているが、Dhippo-IAM とともに、単変量解析では有意差を認めていない (Table 1 & 2) 。ここで、DV-IAM と Dhippo-IAM におけるおのこの海馬頭部の描出良好群と不良群における平均値の差は順に 2 mm と 1mm (Table 1) であった。このようなわずかな差が統計的有意差を持ったのは、海馬と内耳道と近接性に由来していると考えられた。これに加えて、Dhippo-base において海馬頭部の描出良好群と不良群における平均値の差は 0.5 mm (Table 1) であり、この結果はやはり海馬頭部と上顎洞との近接性の反映と考えられた。以上より、海馬頭部の描出においては、DV-IAM と RP-SS とが主たる要因と考えられ、多変量解析において回帰式を考慮する際に Dhippo-IAM と Dhippo-base とがさらに浮かび上がってくる因子となることが推定された。

本研究のように EPI 画像で海馬頭部が描出不良となる状態を物理学的側面から考察すると以下のようなになる。通常、 2 種類の磁性体が接する境界では磁場が不連続に変化する (加藤, 1987) ため、境界面の磁場が急激に変化することになる。すなわち、このような境界面では磁化率が急激に変化することになり、

磁化率勾配を生じる (Elster, 1994) ことになる。磁化率は物質内の電子の影響を強く受け、酸素分子ではわずかに常磁性 ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $1\text{ atm}$  での磁化率： $1.91 \times 10^{-6}$ ) で、炭素 (黒鉛の固体での磁化率： $-2.0 \times 10^{-4}$ ) や水素 ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $1\text{ atm}$  での磁化率： $-2.23 \times 10^{-9}$ ) はともに反磁性を示す (加藤, 1987)。また、ほとんどの生体内分子や軟部組織の磁化率は水の磁化率 ( $-0.72 \times 10^{-6}$ ) とほぼ同等で反磁性体である (山田, 1993)。さらに、空気はわずかに常磁性体の状態 (室温での磁化率： $0.36 \times 10^{-6}$ ) である (中山, 1996)。このように水を主成分とする組織と脂肪組織の磁化率も、水と空気との磁化率の差と比べるとはるかに小さいことがわかる (Wehrli *et al.*, 1991)。そこで、磁化率が大きく異なると、物質内部の磁化ばかりでなくその周囲に影響を及ぼし、境界面での磁場の均一性が劣化し、上述のように磁化率勾配が生じることになる。金属のような強磁性体ではないにしても、例えば副鼻腔の空気と頭蓋底の脳組織、あるいは脳脊髄液と椎体との間のような境界面ではこの磁化率勾配が大きくなり、臨床 MRI でのアーチファクトや信号低下の原因 (Elster, 1994) となり、最も明らかな影響は信号の消失となって (すなわち EPI 画像で黒くぬける) 現れる (NessAiver, 1997)。そして、この磁化率によるアーチファクト (susceptibility artifact) はス

ピン - スピン緩和時間 ( $T_2$  緩和時間) に強く影響を及ぼす現象 (Wehrli and McGowan, 1996) であることもわかっている。よって、脳機能 MRI 画像には磁化率の違いを最も反映する撮像法である EPI 画像を採用するために、どうしても磁化率によるアーチファクト (susceptibility artifact) は避けて通れない事象であることがわかる。

本研究において、海馬頭部の描出に関係する因子として、上記 4 因子が挙げられている。その中で最も関係している因子として、内耳道の因子があり、2 番目に蝶形骨洞の含気が挙げられる。このことも海馬との近接性の反映で磁化率の変化において、内耳道因子の方が含気部の大きな蝶形骨洞をしのぐ結果となったと推定できる。また、単変量解析・多変量解析で脳槽と海馬との関係事項が抽出されなかったのも、磁化率勾配との関係で推測されること (脳脊髄液と脳実質との間の磁化率勾配の方が空気と脳実質とのそれよりも小さい) と一致すると考えられる。

1950 年代に、薬剤難治性てんかんの若者が両側海馬切除術施行後に新たな記憶ができなくなってしまった症例として初めて報告 (Scoville and Milner, 1957) され、海馬の重要性が認識されるようになった。その後、種々の記憶の研究の

中で、海馬は長期記憶のエピソード記憶や意味記憶において重要な役割を果たしていること (Squire and Zola-Morgan, 1991) がわかった。ポジトロン断層撮影 (PET) や機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を含めた近年のニューロイメージング技術の進歩により、神経心理学的研究や高次脳機能の研究が非常に進歩した。しかしながら、ヒトにおける海馬前半部の賦活化を評価する記憶の研究の中で特にエピソードのエンコーディングや記憶のリトリバルにおいて、fMRI の研究結果と PET での研究結果にずれが生じていることがわかった (Devlin *et al.*, 2000; Gabrieli *et al.*, 1997; Lepage *et al.*, 1998; Schacter and Wagner, 1999)。この結果の違いにおける 1 つの説明としては、fMRI 研究と PET 研究において施行している行動タスクの違いが挙げられている (Schacter and Wagner, 1999)。これとは別に本研究においては、約 1/3 の EPI 画像で海馬頭部の描出が不十分であることがわかり、この海馬頭部の不十分な描出が PET における記憶の研究結果とのずれと関係している可能性が示唆された。すなわち、EPI 画像データの質的条件を十分に検討しないで解析した fMRI の結果を三次元の解剖学的画像に自動的に投影して検討することは避けなければならないこと (Ojemann *et al.*, 1997) が本研究からも十分指摘された。

EPI 画像において海馬頭部の不十分な描出を事前に避けるために、何らかの指標があれば、海馬の fMRI 研究において画像の質的条件を事前に十分検討すべきか否かを考慮する上で有用な情報となると考えられる。同時に被験者の選定に当たっても役立つと思われる。そこで、本研究における結果より、ロジスティック回帰分析 (Table 4) により 4 個の因子、すなわち DV-IAM・RP-SS・Dhippo-IAM および Dhippo-base を解剖学的画像より計測し、さらに本研究にて求めた回帰式：

[海馬頭部の描出される度合い(%)] =

$$\frac{100}{1 + \exp[-4.73 + (3.32 \times DV - IAM[cm]) + (0.0352 \times RP - SS[\%]) - (4.91 \times Dhippo - IAM[cm]) + (2.17 \times Dhippo - base[cm])]}$$

を利用すれば海馬頭部の描出の可能性を推定できる。そして、その推定値が 65 % 以上のとき海馬頭部は十分に描出されると判定することで、敏感度 75 % 、特異度 86 % 、陽性反応的中度 91 % 、陰性反応的中度 66 % 、的中精度 79 % で推定可能となる。逆に推定値が 65 % 未満の場合に海馬頭部の描出が不十分と判定することで、敏感度 86 % 、特異度 75 % 、陽性反応的中度 66 % 、陰性反応的中度 91 % 、的中精度 79 % で推定可能となる。ここで、上記の式を実際に計算するには指数関数があるために簡便とはいえない。しかしながら、上記 4 因子に注意を十分に向けて EPI 画像の撮像法に配慮することで、fMRI

施行前に海馬頭部の描出性に単なる経験則ではなく理論的背景を持たせることができたと考えられた。また、過去の諸論文において海馬が EPI 画像で十分に描出されない原因が定性的に述べられていた (Binder and Rao, 1994; Devlin *et al.*, 2000; Frahm *et al.*, 1988; Jezard and Balaban, 1995; Jezard and Clare, 1999; Li *et al.*, 1996; Merboldt *et al.*, 2001; Ojemann *et al.*, 1997; Weisskoff, 1995) ものを、上記の推定式により定量的に考察可能とした点が本研究で認識できたことも重要な点であると考えられた。

EPI 画像を撮像する場合の撮像断面の切り方について注意すべき点がある。まず、水平断を利用する場合は、同一断面で、海馬前方に頭蓋底の副鼻腔等の諸構造物を避けることが困難である。しかし関心領域を限定し、若干斜位にすることで、頭蓋底の諸構造物を避けることは可能と考えられる。この場合は全脳を調べようとする撮像枚数が多くなると考えられるため、注意が必要である。さらに、頭蓋底の諸構造物を避けるために斜位を強くすると冠状断撮影となり、後述するような注意点が生じることになる。内耳道や蝶形骨洞などの頭蓋底部の磁化率の違いによるアーチファクトの影響を避けるさらなる方法として、オブリーク（斜位）にした冠状断（下角に沿った面に垂直になる）による



EPI 画像を撮影することが良い (Fernández *et al.*, 1998; Gabrieli *et al.*, 1997) と言われている。しかしながら、このオブリークにした冠状断による EPI 画像で全大脳を納めようとする、やはり通常の撮影方法よりも撮影するスライス数が増加するために撮像時に非対称的な信号欠落を招く (Ojemann *et al.*, 1997) と言われている。さらに本研究の結果より、海馬頭部の描出性に関して内耳道が最も重要な因子があることが推定されることから、オブリークにした冠状断による EPI 画像を撮像する場合に必ず内耳道が海馬の直下に一部でも入ってくるため、内耳道による影響は避けることができないと考えられる。諸文献でこの撮像法を用いて海馬の研究を行っているが、海馬頭部よりも海馬体部に fMRI 上で賦活部位が認められている報告例 (Fernández *et al.*, 1998; Fransson *et al.*, 2002; Gabrieli *et al.*, 1997; Small *et al.*, 2001; Stern *et al.*, 1996; Wagner *et al.*, 1998) が多く、これも PET との結果の相違を反映していると考えられた。従って、オブリークにした冠状断による EPI 画像を撮影するは、あらかじめ関心領域を設定して撮像部位を限定する必要がある、また、全大脳における fMRI には不向きであることが推定される。

矢状断により EPI 画像を撮像した場合は、同一断面において頭蓋底の諸構

造物を避けることが困難であることは明らかである。このため、スライス厚を 1 mm にして撮像する方法が報告 (Fransson *et al.*, 2001) されている。ところがスライス厚を下げることで、signal-to-noise ratio (S/N 比) が低下してしまい、 $T_2^*$  効果を拾いにくい画像になってしまう (Howseman *et al.*, 1998)。このため、S/N 比を上げるためにはむしろスライス厚は 5 mm から 8 mm にするのが良い (Howseman *et al.*, 1998) と言われる。よって、スライス厚は 5 mm から 8 mm の間で条件を整える必要があると考える。その場合に本研究にて指摘した 4 因子に注意を払いながら、その中でも特に内耳道の影響を考えて条件を考慮するのが良いであろう。

撮像条件を考慮する上で、外部磁場強度の問題がある。外部磁場は、低磁場装置の方が高磁場装置より一般に S/N 比が低下する (Chen *et al.*, 1986; Elster, 1994)。さらに磁化率によるアーチファクトについても低磁場装置の方が高磁場装置より小さくなる (Chen *et al.*, 1986; Elster, 1994)。このような関係より高磁場装置の方がより  $T_2^*$  効果を拾いやすくなるので、fMRI においては高磁場装置での研究へと向かっている面がある。しかしながら、高磁場装置は磁化率によるアーチファクトが低磁場のときよりも増加するので、スライス厚や頭

蓋底の諸構造物の影響をいかにして低下させるかという問題が外部磁場を上昇させる分だけ増加することになる。よって、単純に外部磁場を高くするのではなくて、S/N 比を良くするための工夫をすることの方が重要となると推定される。また、現在、通常使用されている 1.5 T の臨床用 MRI 撮像装置による fMRI も可能と考えられる。

また、頭蓋底の磁化率の違いにより EPI 画像が変形することを前提に統計学的に補正 (Worsley *et al.*, 1996) を行って fMRI を行い PET と同様な結果が得られることを示した報告 (Devlin *et al.*, 2000) がある。この報告 (Devlin *et al.*, 2000) では、解析に使用しているソフトウェアが SPM99b (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, UK) という、現在、一般的に使用されている general linear model (GLM) に基づいたパラメトリック解析法 (Friston *et al.*, 1995) を使用しているところで、さらにアプリオリに小さな容積補正を統計的手法 (Worsley *et al.*, 1996) で行っている。結果として意味記憶タスクのデータで PET と fMRI の結果が一致していることを示しているが、fMRI を施行するにあたり、検査のタイミングの補正 (Price *et al.*, 1999) も行っている。このようにパラメトリック解析を行うところでさらにいくつかの補正を行っているため、はたして、他の

タスクの場合に、本当に正しい結果を反映しているかどうかについては、fMRI 以外の方法でひとつひとつ確かめる必要があると考えられるため、汎用性には乏しいと思われた。

上記のようにいくつかの頭蓋底の磁化率の違いの影響を避ける方法があるが、やはり、まずは、十分に海馬頭部が撮像されているデータを収集することが非常に重要と思われる。本研究により画像データの収集における注意を促すことにより、海馬の EPI 画像データ収集時に、特に内耳道・蝶形骨洞・上顎洞に注意を向けて撮像すべきであることを示したものと考えられた。また、約 1/3 の割合で海馬頭部の描出難しい場合があるので、その場合に正常人を対象としている場合は、描出しにくい人にこだわらずに被験者を選ぶことも重要であると考えられた。個々の症例を対象した場合に、海馬頭部を描出難しい場合では、全脳での検討よりも関心領域を海馬にしぼった方が有効な画像が得られやすいと考えられた。

## F まとめ

fMRI の EPI 画像において、健常人被験者の約 1/3 で海馬頭部の描出が不十分な場合がある。解剖学的諸指標の中で、EPI 画像における海馬頭部の描出において、内耳道垂直径 (DV-IAM) と蝶形骨洞含気率 (Rp-ss) とが重要な頭蓋底部の磁化率の違いを反映する指標として認められた。さらに多変量解析としてロジスティック回帰分析を施行することにより、さらに、海馬体部-内耳道間距離 (Dhippo-IAM) と海馬頭部-中頭蓋窩間距離 (Dhippo-base) の 2 因子を加えて、計 4 因子が抽出された。上記 4 因子に注意しながら EPI 画像の品質を検討することで、海馬頭部の描出について留意することが重要である。海馬頭部が十分描出されない症例においては撮像方法を十分に検討し、状況によっては関心領域を海馬にしぼることで fMRI を行うことを視野に入れておくことも必要である。

このように EPI 画像における海馬頭部の描出の良否を考慮することで、fMRI を元にした脳高次機能・神経心理学的研究の精度が増加し、今後の研究に役立つと考えられた。

## G 謝辞

稿を終えるにあたり、今回の研究を御指導いただきました東京大学認知言語神経科学教室の杉下守弘教授、被験者の収集・MRI 検査に御助力いただきました脳血管研究所付属美原記念病院の美原盤院長、また、御助言を賜りました東京大学脳神経外科教室の桐野高明教授に深く感謝いたします。

## H 参考文献

Binder, J. R., and Rao, S. M. 1994. Human brain mapping with functional magnetic resonance imaging. In *Localization and neuroimaging in neuropsychology* (Kertesz, A., Ed.), pp. 185-212. Academic Press, San Diego.

Brant-Zawadzki, M., Gillan, G. D., and Nitz, W. R. 1992. MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence---initial experience in the brain. *Radiology* **182**:769-775.

Brodmann, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Johann Ambrosius Barth, Leipzig.

Breslow, N. E., and Day, N. E. 1980. *Statistical models in cancer research volume 1 – the analysis of case-control studies*, IARC Scientific Publications No. 33, Lyon.

Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., and Awad, I. A. 1991. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability level among temporal lobectomy patients at six months follow-up. *Nruology* 41:399-404.

Chen, C. N., Sank, V. J., Cohen, S. M., and Hoult, D. I. 1986. The field dependence of NMR imaging. I. Laboratory assessment of signal-to-noise ratio and power deposition. *Magn. Reson. Med.* 3:722-729.

Cochran, W. G., and Cox, G. M. 1959. *Experimental Designs*. John Wiley & Sons, New York.

Cohen, J. 1977. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Academic Press, San Diego.

Cohen, N. J. 1984. Preserved learning capacity in amnesia. Evidence for multiple memory systems. In *Neuropsychology of memory* (Squire, L. R., and Butters, N., Eds.).



pp. 83-103. Guilford Press, New York.

Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **30**:389-399.

D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., and Grossman, M. 1995. The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature* **378**:279-281.

Devlin, J. T., Russell, R. P., Davis, M. H., Price, C. J., Wilson, J., Moss, H. E., Matthews, P. M., and Tyler, L. K. 2000. Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage* **11**:589-600.

Duvernoy, H. M. 1998. *The Human Hippocampus*, 2nd ed. Springer Verlag, Berlin.

Elster, A. D. 1994. *Questions and answers in Magnetic resonance imaging*. Mosby-Year Book, St. Louis.

Fernández, G., Weyerts, H., Schrader-Bölsche, M., Tendolkar, I., Smid, H. G. O. M., Tempelmann, C., Hinrichs, H., Scheich, H., Elger, C. E., Mangun, G. R., and Heinze, H. J. 1998. Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* **18**:1841-1847.

Fox, P. T., and Raichle, M. E. 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **83**:1140-1144.

Frahm, J., Haase, A., and Matthaei, D. 1986. Rapid three-dimensional MR imaging using the FLASH technique. *J. Comput. Assost. Tomogr.* **10**:363-368.

Frahm, J., Merboldt, K. D., and Hänicke, W. 1988. Direct FLASH MR imaging of magnetic field inhomogeneities by gradient compensation. *Magn. Reson. Med.* **6**:474-480.

Fransson, P., Merboldt, K.-D., Petersson, K. M., Ingvar, M., and Frahm, J. 2002. On the effects of spatial filtering – a comparative fMRI study of episodic memory encoding at high and low resolution. *NeuroImage* **16**:977-984.

Fransson, P., Merboldt, K.-D., Petersson, K. M., Ingvar, M., Petersson, K. M., and Frahm, J. 2001. Functional MRI with reduced susceptibility artifact: high-resolution mapping of episodic memory encoding. *Neuroreport* **12**:1415-1420.

Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J.-B., Frith, C. D., and Frackowiak, R. S. J. 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* **2**:189-210.

Gabrieli, J. D. E., Brewer, J. B., Desmond, J. E., and Glover, G. H. 1997. Separate neural bases of two fundamental memory process in the human medial temporal lobe. *Science* **276**:264-266.

Hajnal, J. V., Myers, R., Oatridge, A., Schwieso, J. E., Young, I. R., and Bydder, G. M. 1994. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn. Reson. Med.* **31**:283-291.

Hansebout, R. R. 1977. Surgery of epilepsy---current technique of cortical resection. In *Operative neurosurgical techniques. Indications, methods, and results* (Schmidek, H. H., and Sweet, W. H., Eds.). pp.963-979. Grune & Stratton, New York.

Hosmer, D. W., and Lemeshow, S. 2000. *Applied Logistic Regression*, 2nd ed. John Wiley & Sons, New York.

Howseman, A. M., Grootoonk, S., Porter, D. A., Ramdeen, J., Holmes, A. P., and

Turner, R. 1999. The effect of slice order and thickness on fMRI activation data using multislice echo-planar imaging. *NeuroImage* **9**:363-376.

Ivnik, R. J., Sharbrough, F. W., and Laws, E. R. 1988. Anterior temporal lobectomy for the control of partial complex seizures: information for counseling patients. *Mayo Clinic Proc.* **63**:783-793.

Jezzard, P., and Balaban, R.S. 1995. Correction for geometric distortion in echo planar images from  $B_0$  field variations. *Magn. Reson. Med.* **34**:65-73.

Jezzard, P., and Clare, S. 1999. Sources of distortion in functional MRI data. *Hum. Brain Map.* **8**:80-85.

Jobsis, F. F. 1977. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulation parameters. *Science* **198**:1264-1267.

加藤 正昭 1987 電磁気学 東京大学出版会, 東京

Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., and Ozaki, T. 1993. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **13**:516-520.

Koechlin, A., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., and Grafman, J. 1999. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* **399**:148-151.

Lauterbur, P. C. 1973. Image formation by induced local interaction; examples employing nuclear magnetic resonance imaging. *Nature* **241**:190-191.

Lee, G. P., Loring, D. W., and Thompson, J. L. 1989. Construct validity of material-specific memory measures following unilateral temporal lobe ablations. *Psychol. Assess.: J. Consult. Clin. Psychol.* **3**:192-197.

- Lepage, M., Habib, R., and Tulving, E. 1998. Hippocampal PET activations of memory encoding and retrieval: the HIPER model. *Hippocampus* **8**:313-322.
- Li, S., Dardzinski, B. J., Collins, C. M., Yang, Q. X., and Smith, M. B. 1996. Three-dimensional mapping of the static magnetic field inside the human head. *Magn. Reson. Med.* **36**:705-714.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* **412**:150-157.
- Malonek, D., and Grinvald, A. 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implication for functional brain mapping. *Science* **272**:551-554.
- Mansfield, P. 1977. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J. Phys. C* **10**:L55-L58.

McCullagh, P., and Nelder, J. A. 1989. *General linear Models*, 2nd ed. Chapman and Hall, London

Melton, A. W. 1963. Implication of short-term memory for a general theory of memory.

*J. Verbal Learning & Verbal Behavior* 1:1-21.

Merboldt, K-D., Fransson P., Bruhn H., and Frahm, J. 2001. Functional MRI of the

Human Amygdala? *NeuroImage* 14:253-257.

Mesulam, M-M. 1990. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann. Neurol.* 28:549-613.

Milner, B. 1975. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. *Adv. Neurol.* 8:299-321.



Mugler, J. P., III, and Brookman, J. R. 1990. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn. Reson. Med.* **15**:152-157.

Mugler, J. P., III, and Brookman, J. R. 1991. Rapid three-dimensional T1-weighted MR imaging with MP-RAGE sequence. *J. Magn. Reson. Imaging* **1**:561-567.

Najm, I. M., Babb, T. L., Mohamed, A., Diehl, B., Ng, T. C., Bingaman, W. E., and Lüders, H. O. 2001. mesial temporal lobe sclerosis. In *Epilepsy surgery* (Lüders, H. O. and Comir, Y. G., Eds.), 2nd ed. Pp.95-103. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

中田 力 1999 fMRI:実践のための基礎知識(シリーズ「生理学者のための分子モニタリング技術講座」) *日本生理誌* **61**:155-168.

中山 正敏 1996 物質の電磁気学 岩波書店, 東京

NessAiver, M. 1997. *All you really need to know about MRI physics*. Simple Physics, Baltimore.

Ogawa, S., and Lee, T. M. 1990. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: *in vivo* and *in vitro* measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* **16**:9-18.

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., and Tank, D. W. 1990a. Bran magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **87**:9868-9872.

Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., and Glynn, P. 1990b. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* **14**:68-78.

Ogawa, S, Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M., and

Ugurbil, K. 1993. Functional brain mapping by blood oxygen level-dependent contrast magnetic resonance imaging; a comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* **64**:803-812.

Ojemann, J. G., Akbudak, E., Snyder, A. Z., McKinstry, R. C., Raichle, M. E., and Conturo, T. E. 1997. Anatomic localization and quantitative analysis of gradient refocused echo-planar fMRI susceptibility artifacts. *NeuroImage* **6**:156-167.

Ojemann G., and Dodrill C. B. 1985. Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. *J. Neurosurg.* **62**:101-107.

Price, C. J., Veltman, D. J., Ashburner, J., Josephs, O., and Friston, K. J. 1999. The critical relationship between the timing of stimulus presentation and data acquisition in blocked designs with fMRI. *NeuroImage* **10**:36-44.

Runge, V. M., Wood, M. L., Kaufman, D. M., Nelson, K. L., and Traill, M. R. 1988.

FLASH: clinical three-dimensional magnetic resonance imaging. *RadioGraphics*  
**8**:947-965.

佐久間 昭 1964 生物検定法-その計画と分析- 東京大学出版会, 東京

Saykin, A. J., Gur, R. C., Sussman, N. M., O'Conner, M. J., and Gur, R. E. 1989.  
memory before and after temporal lobectomy: effects of laterality and age of onset.  
*Brain Cogn.* **9**:191-200.

Schacter, D. L., and Wagner, A. D. 1999. Medial temporal lobe activations in fMRI and  
PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus* **9**:7-24.

Scoville, W. B., and Milner, B. 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal  
lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **20**:11-21.

Seidenberg, M., Hermann, B., Wyler, A. R., Davies, K., Dohan, F. C., Jr., and Leveroni,

C. 1998. Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy.

*Neuropsychology* **22**:303-316.

Shimizu, H., Ohta, Y., Suzuki, I., Ishijima, B., Sugishita, M. 1993. Lateral temporal polar approach to mesial temporal lesions. *Neurop. Med. Chir.* **33**:360-364.

Small, S. A., Nava, A. S., Perera, G. M., DeLaPaz, R., Mayeux, R., and Stern, Y. 2001. Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nature Neurosci.* **4**:442-449.

Spencer, D. D. 1991. Anteromedial temporal lobectomy: directing the surgical approach to the pathologic substrate. In *Surgery for epilepsy* (Spencer, S. S., and Spencer, D. D. Eds.). pp.129-148. Blackwell Scientific Publications, Boston.

Squire, L. R. 1987. *Memory and brain*. Oxford University Press, New York.

Squire, I. R., and Zola-Morgan, S. 1991. The medial temporal lobe memory system.

*Science* **253**:1380-1386.

Stern, C. E., Corkin, S., González, R. G., Guimaraes, A. R., Baker, J. R., Jennings, P. J.,

Carr, C. A., Sugiura, R. M., Vedantham, V., and Rosen, B. R. 1996. The hippocampal

formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic

resonance imaging. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA* **93**:8660-8665.

高橋 善弥太 1995 一医者のための—ロジスチック・Cox 回帰入門 日本医

学館, 東京

丹後 俊郎 1993 新版医学への統計学 朝倉書店, 東京

丹後 俊郎, 山岡 和枝, 高木 晴良 1996 ロジスティック回帰分析 朝

倉書店, 東京

Taveras, J. M., and Wood, E. H. 1976. *Diagnostic Heuroradiology*, 2nd ed. p.19.

William and Wilkins Company, Baltimore.

Tulving, E. 1972. Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (Tulving,

E. and Donaldson, W. Eds.). pp. 381-403. Oxford University Press, Oxford.

Wada, J., and Rusmussen, T. 1960. Intracranial injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: experimental and clinical observations. *J. Neurosurg.* **17**:266-282.

Wagner, A. D., Schacter, D. L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A. M., Rosen, B. R., and Buckner, R. L. 1998. Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* **281**:1188-1191.

Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H., and

Mayanagi, Y. 1998. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci. Lett.* **256**:49-52.

Wehrli, F. W., Ford, J. C., Attie, M., Kressel, H. Y., and Kaplan, F. S. 1991. Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. *Radiology* **179**:615-621.

Wehrli, F. W., and McGowan. 1996. The Basis of MR contrast. In *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*, 2nd ed. (Atlas, S. W. Ed.) pp.29-48. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Weisskoff, R. M. 1995. Functional MRI: are we all moving towards artifactual conclusions? Or fMRI fact or fancy? *NMR Biomed.* **8**:101-103.

Welcker, H. 1862. *Untersuchungen über Wachsthum und Bau des menschlichen Schädels*. W. Engelmann, Leipsiz.

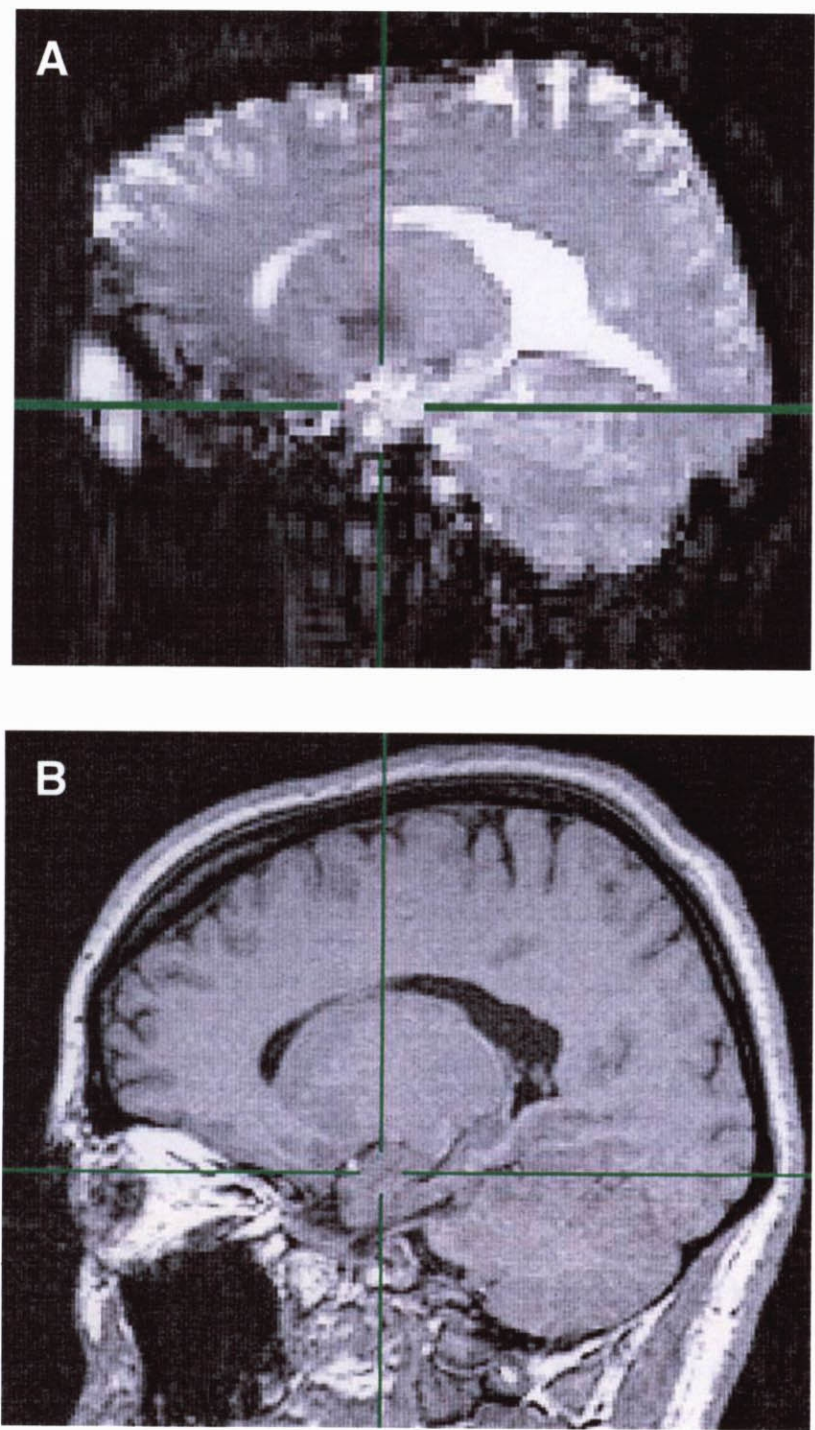


Wetzel, S. G., Johnson, G., Tan, A. G. S., Cha, S., Knopp, E. A., Lee, V. S., Thomasson, D., and Rofsky, N. M. 2002. Three-dimensional, T1-weighted gradient-echo imaging of the brain with a volumetric interpolated examination. *Am. J. Neuroradiol.* **23**:995-1002.

Worsley, K. J., Marret, S., Neelen, P., Vandal, A. C., Friston, K. J., and Evans, A. C. 1996. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum. Brain Mapp.* **4**:58-83.

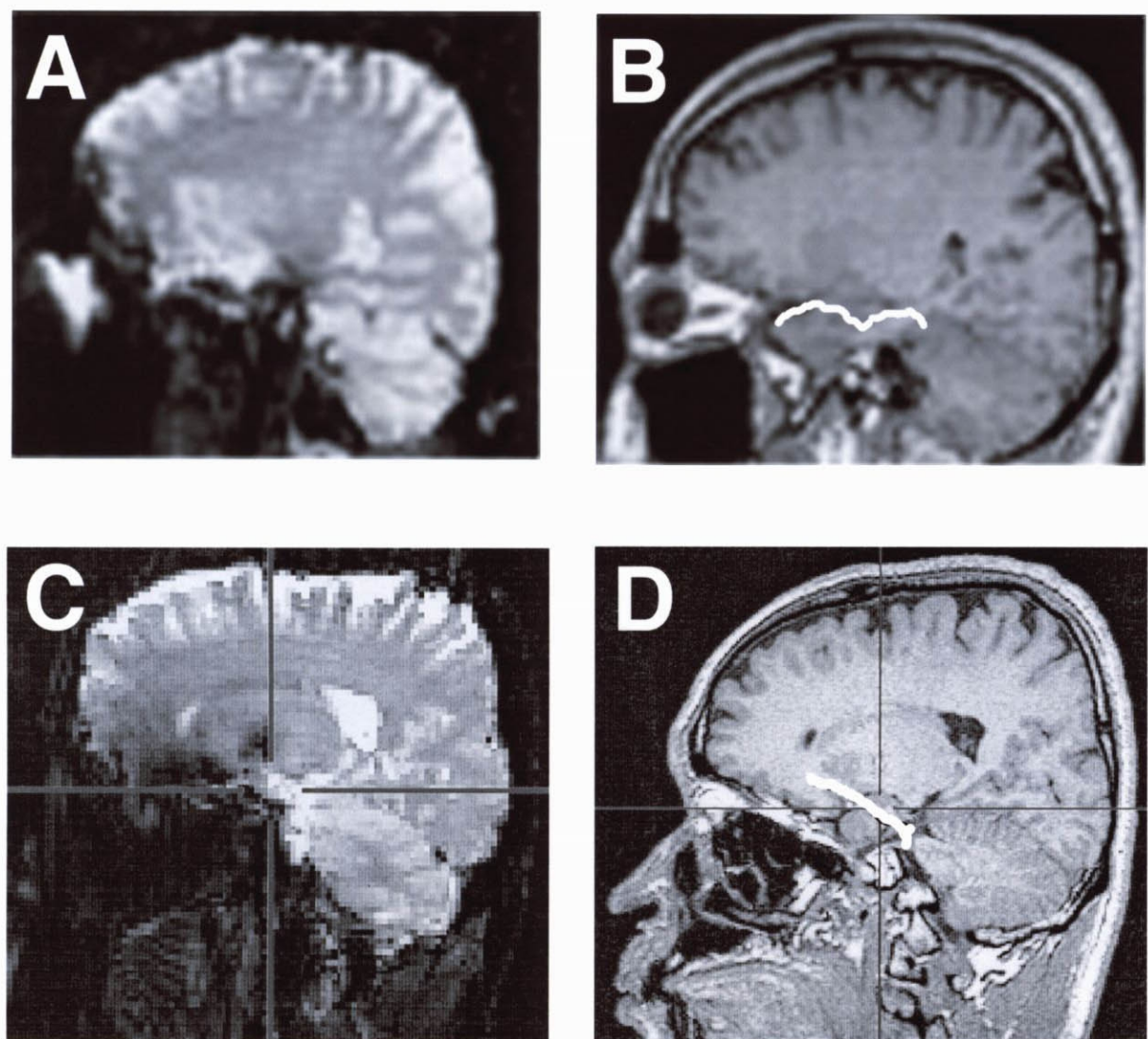
山田 直明 1993 - 磁化率効果 - 位相像を中心に *MRI の臨床* (小塚 隆弘編) pp.73-81 中山書店, 東京

**Fig. 1**



Representative case of good expression of the hippocampal head in EPI compared with the anatomical image. **A** is EPI with no signal loss of the hippocampal head, and **B** is the corresponding anatomical image. In **B**, fusiform gyrus does not come out by susceptibility artifacts, but the hippocampus totally comes out.

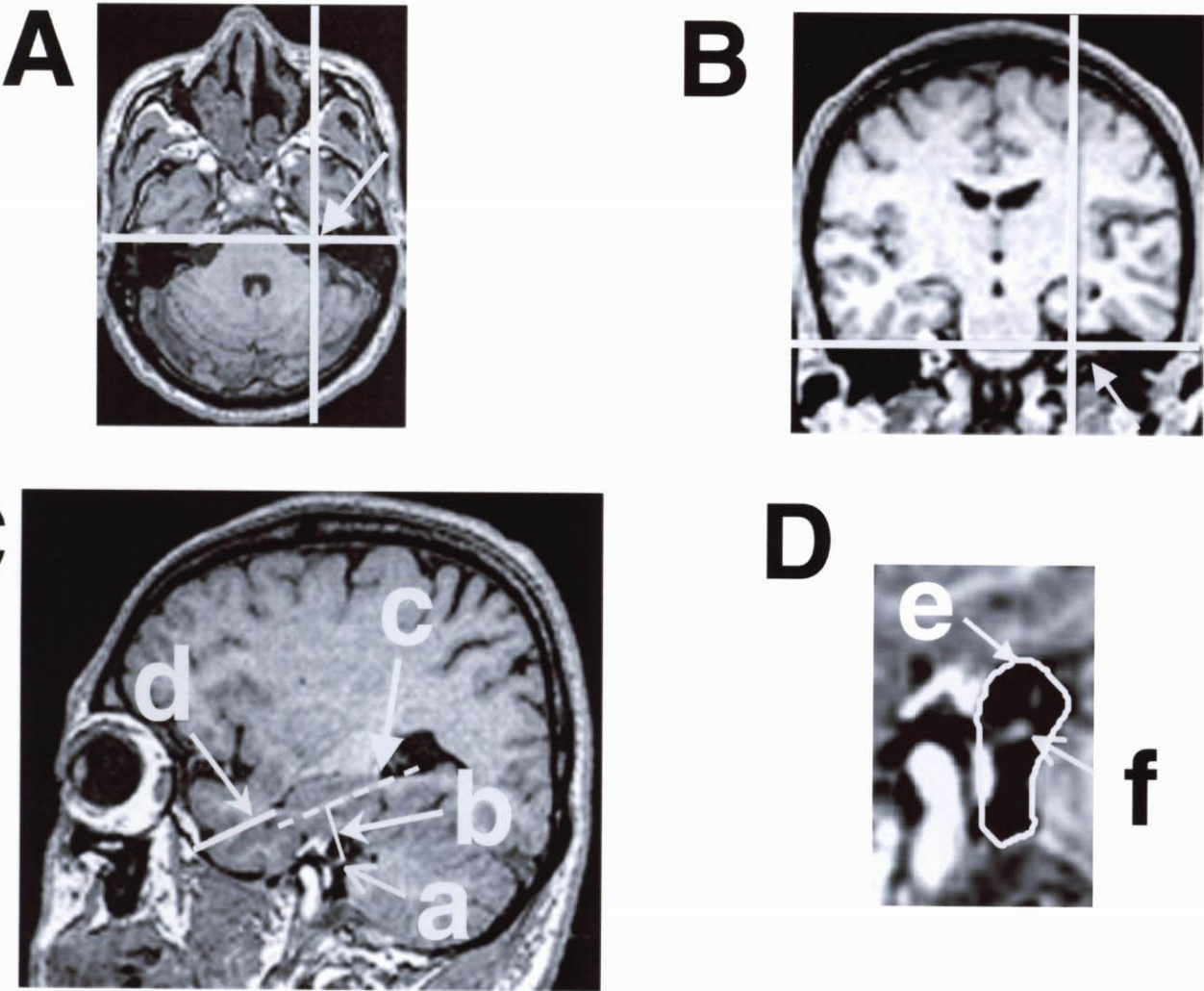
**Fig. 2**



Representative cases of poor expression of the hippocampal head in EPI compared with the anatomical images in each subject. **A** is total signal loss of the hippocampal head in EPI, and **B** is the corresponding anatomical image. The white arc in **B** indicates the portion of the hippocampal head and body overlapping with the border of the total signal loss of the hippocampus in the EPI (**A**). **C** is EPI at almost half signal loss of the hippocampal head, and **D** is the corresponding anatomical image. The white line in **D** is the border of the signal loss in the EPI (**C**).

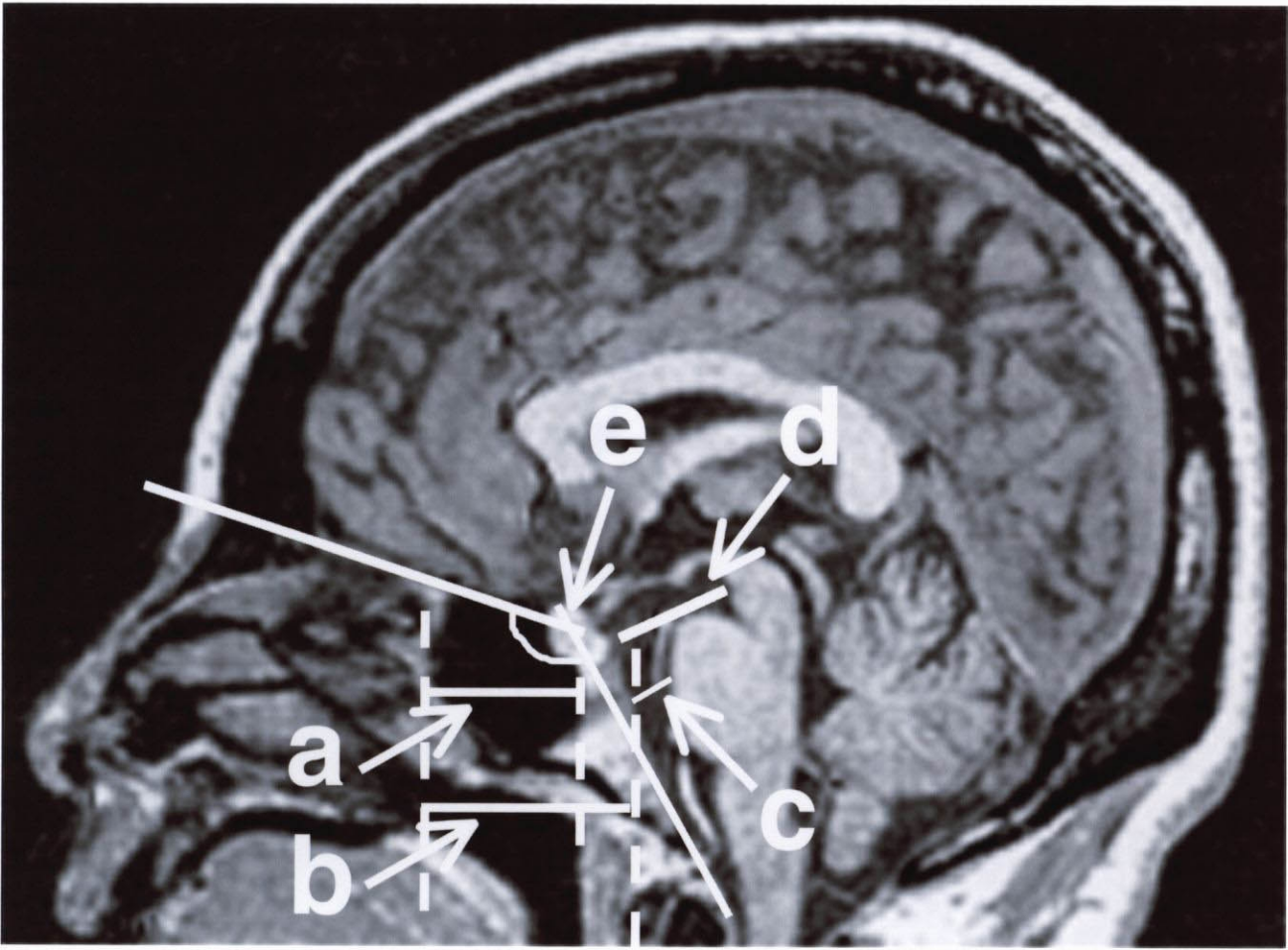


Fig. 3



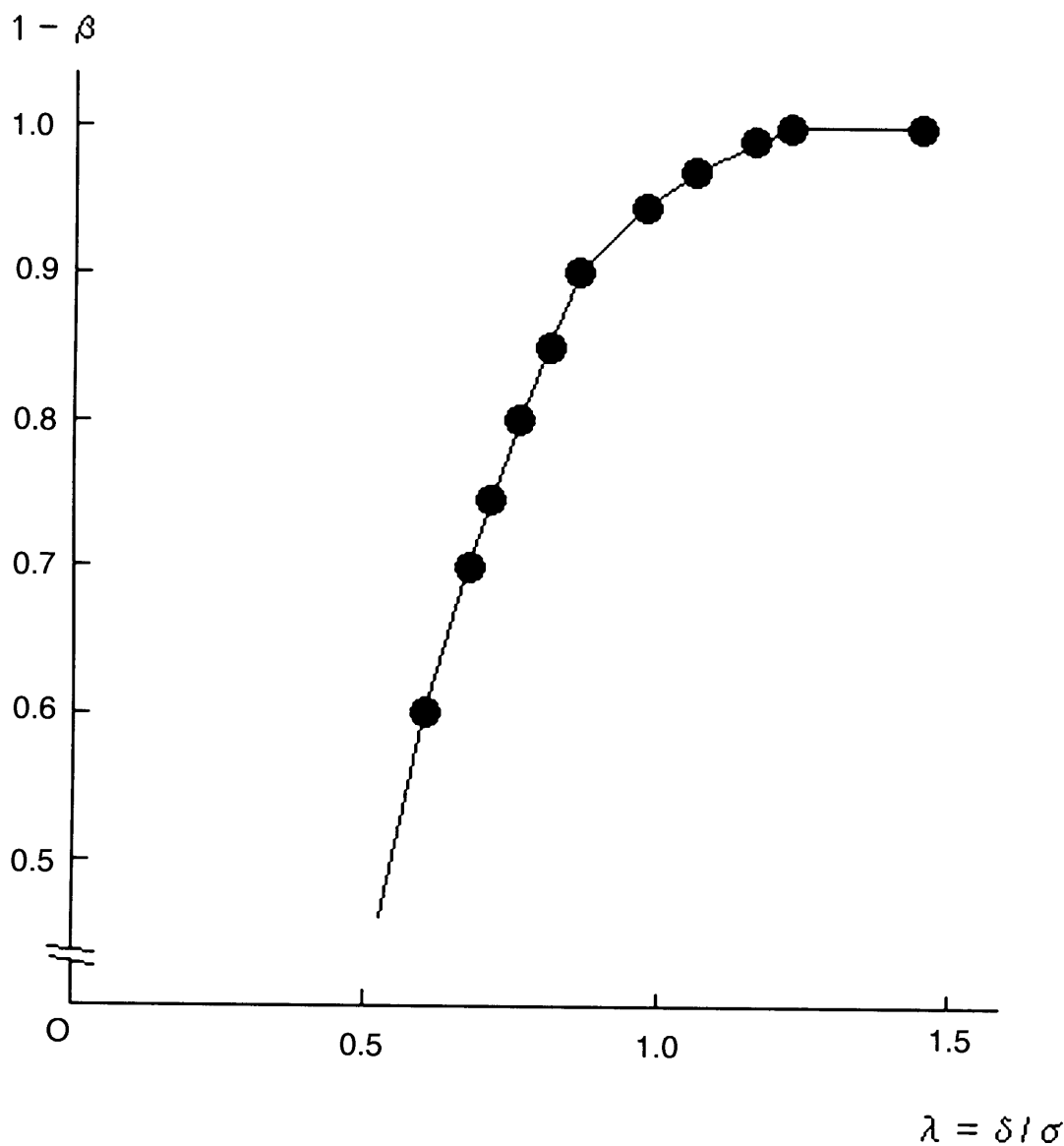
Measurements of the region around the opening of the IAM. The opening of the IAM is first determined using axial (**A**) and coronal (**B**) section (arrows). The AFNI software automatically determines the opening of the IAM (arrow **a** in **C**). Segment **b** is the distance between the hippocampal body and IAM, measured perpendicular to the dashed line **c** representing the inferior horn of the lateral ventricle. Segment **d** shows the distance between the hippocampal head and the middle cranial fossa at the skull base, measured parallel to the dashed line **c**. **D** is the magnified view around the opening of the IAM in **C**. Transforming circle **e** indicates the rim of the opening of the IAM (**f**).

**Fig. 4**



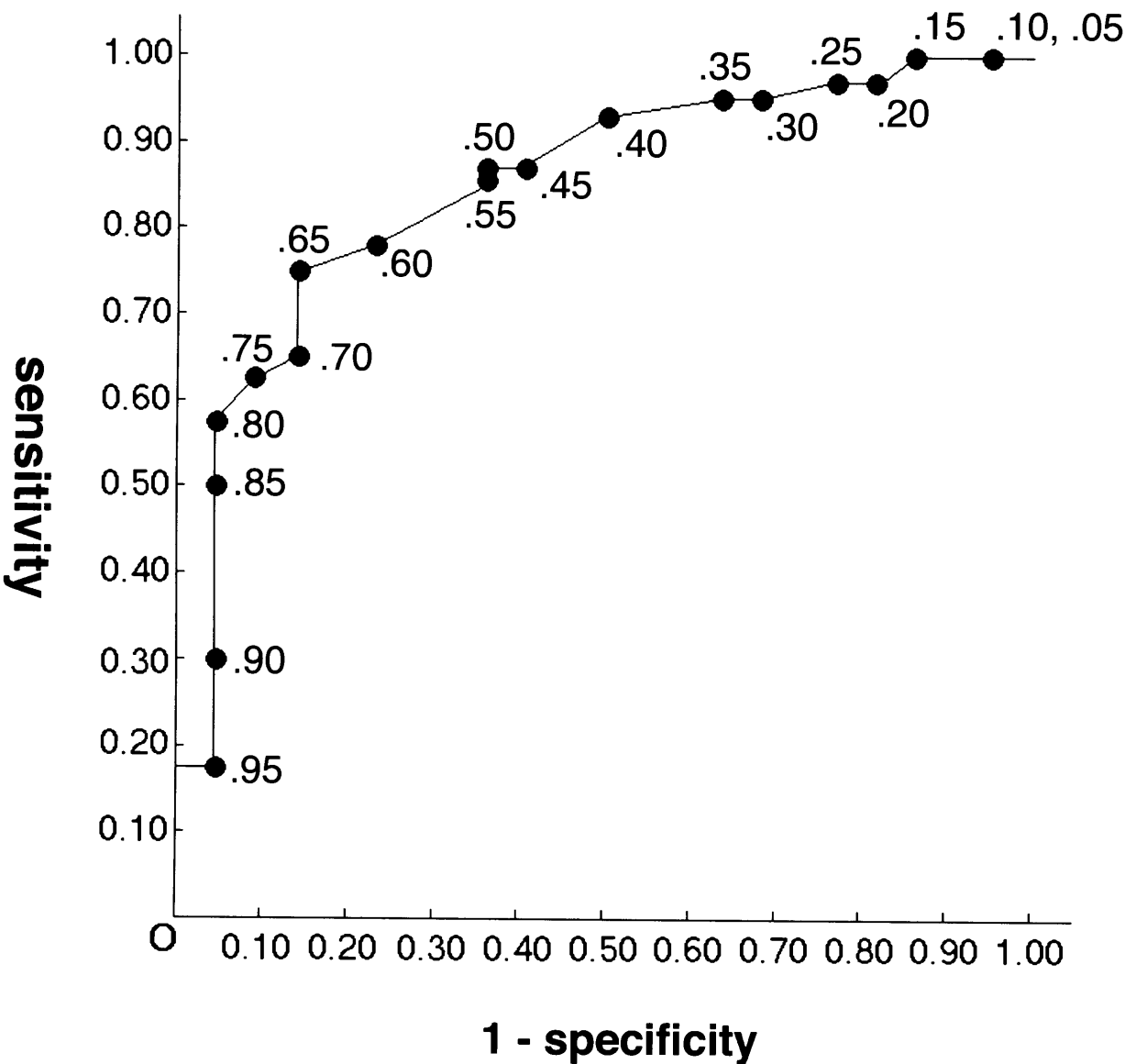
Measurements of the structures around the sphenoid sinus. The pneumatization rate of the sphenoid sinus is defined as  $a/b$  in the midline sagittal section. Segment **c** indicates the distance between the clivus and mid-pons at the midline, measured perpendicular to the clivus. Segment **d** indicates the minimal distance between the posterior clinoid process and the midbrain. Basal angle is shown as **e**.

**Fig. 5**



Power curve in the case of our experiment. The number of good and poor expression of the hippocampal head is 40 and 22, respectively. Level of significance is 0.05.

Fig. 6



Receiver-operating-characteristic curve (ROC) of the best fitted regression model for the demonstration of the hippocampal head. Each value of points indicates a cutoff score. The area under this ROC curve is 0.84. This is considered excellent discrimination.

Table 1

Relationship between the Demonstration of the Hippocampal Head and the Nine Anatomical Parameters

Term	Good Demonstration of the Hippocampal Head	Poor Demonstration of the Hippocampal Head	Results of Nonpaired t-Test
Number of Hippocampi	40	22	
DV-IAM [cm]	1.44 ± 0.29	1.66 ± 0.28	p=0.0039, 99%CI[0.025, 0.423]
DH-IAM [cm]	1.53 ± 0.43	1.55 ± 0.43	p=0.907, 95%CI[-0.217, 0.243]
AIAM [cm <sup>2</sup> ]	1.15 ± 0.49	1.29 ± 0.46	p=0.278, 95%CI[-0.115, 0.393]
Dhippo-IAM [cm]	1.82 ± 0.25	1.73 ± 0.18	p=0.135, 95%CI[-0.214, 0.030]
Dhippo-base [cm]	2.14 ± 0.41	2.19 ± 0.29	p=0.615, 95%CI[-0.149, 0.249]
RP-SS [%]	71.3 ± 32.1	92.0 ± 20.9	p=0.0085, 99%CI[0.451, 40.9]
Dcli-pon [cm]	0.45 ± 0.14	0.41 ± 0.16	p=0.443, 95%CI[-0.110, 0.049]
Dpcli-mid [cm]	1.87 ± 0.16	1.80 ± 0.23	p=0.170, 95%CI[-0.169, 0.031]
Basal angle [°]	130.7 ± 3.26	130.9 ± 3.86	p=0.881, 95%CI[-1.71, 1.99]

IAM: internal acoustic meatus; CI: confidence interval; X ± Y: X=mean value, Y=standard deviation; DV-IAM: vertical diameter of the opening of IAM;

DH-IAM: horizontal diameter of the opening of IAM; AIAM: area of the opening of IAM; Dhippo-IAM: distance between hippocampal body and IAM;

Dhippo-base: distance between hippocampal head and the middle cranial fossa at the skull base; RP-SS: pneumatization rate of sphenoid sinus;

Dcli-pon: distance between clivus and mid-pons; Dpcli-mid: minimal distance between posterior clinoid process and midbrain



Table 2

Logistic Regression Analysis of the Demonstration of the Hippocampal Head

Factors	Univariate Analysis		Multivariate Analysis with Full Model	
	<i>P</i> -value	Odds Ratio (95%CI)	<i>P</i> -value	Odds Ratio (95%CI)
DV-IAM [cm]	0.008	0.026 (0.001-0.320)	0.318	0.001 (0.000-4.25)
DH-IAM [cm]	0.905	0.882 (0.111-7.18)	0.827	0.140 (0.000-6.34×10 <sup>3</sup> )
AIAM [cm <sup>2</sup> ]	0.275	0.322 (0.040-2.44)	0.722	88.1 (0.000-7.10×10 <sup>14</sup> )
Dhippo-IAM [cm]	0.139	10.1 (0.550-280)	0.017	778 (5.36-3.66×10 <sup>5</sup> )
Dhippo-base [cm]	0.609	0.447 (0.018-9.55)	0.046	0.009 (0.000-0.635)
RP-SS [%]	0.015	0.083 (0.008-0.511)	0.018	0.030 (0.001-0.417)
Dcli-pon [cm]	0.436	1.84 (0.401-8.97)	0.476	0.419 (0.032-4.39)
Dpeli-mid [cm]	0.176	6.06 (0.473-99.3)	0.835	1.49 (0.033-66.4)
Basal angle [°]	0.879	0.823 (0.067-9.54)	0.455	4.85 (0.089-417)

Abbreviations are the same as shown in Table 1.

Table 3

Log-likelihood of Fitted Models for the Demonstration of the Hippocampal Head  
and Log-likelihood Ratio Test Statistic (G2)

Model	Model Covariates	Maximum Log-likelihood	G2
1	DV-IAM	-36.09	-
2	DV-IAM, RP-SS	-34.10	3.98*
3	DV-IAM, RP-SS, Dhippo-IAM	-31.77	4.66*
4	DV-IAM, RP-SS, Dhippo-IAM, Dhippo-base	-29.23	5.08*
5	All Nine Factors	-28.13	-

Abbreviations are the same as shown in Table 1. \* $p < 0.05$  ( $\chi^2$ -test, degree of freedom: 1)

G2: twice the difference in likelihood between each model and the preceding one.

Table 4

The Best-fitted Regression Model for the Demonstration of the Hippocampal Head

Factors	Regression Coefficient	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P-Value
DV-IAM	-3.32	0.0135	0.000 - 0.337	0.0152
RP-SS	-0.0352	0.0482	0.003 - 0.483	0.0197
Dhippo-IAM	4.91	420	$5.96 - 7.29 \times 10^4$	0.0110
Dhippo-base	-2.17	0.00928	0.000 - 0.559	0.0379
Constant	4.73			0.186

Abbreviations are the same as shown in Table 1.

**Table 5**  
Results of Classification by the Best-fitted Model

Cutoff Value	$\geq 0.65$	$< 0.65$
Actually Good Demonstration of the Hippocampal Head	30	10
Actually Poor Demonstration of the Hippocampal Head	3	19