

論文の内容の要旨

論文題目 A spatio-temporal regression model for the analysis of functional MRI data

和訳 時空間回帰モデルによる機能的 MRI データ解析

指導教官 杉下守弘 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月進学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 片野田耕太

緒言

機能的 MRI (fMRI) はヒトの脳内血流動態を非侵襲的に調べる手法である。fMRI データは、ボクセルと呼ばれる箱型の画像単位から成り、各ボクセルが時系列を持つ。fMRI の統計処理は、被験者が異なる課題を行う際に信号が有意に変化したボクセルを検出することを目的とするが、fMRI データ特有の困難な問題を伴う。第一に、fMRI データには内在性の空間的、時間的な自己相関がある。空間的な自己相関とは近隣ボクセルの時系列間の相関であり、時間的な自己相関とは時系列内の近隣タイムポイント間の相関である。第二に、神経活動により生じる fMRI の信号変化は、単独のボクセルのみではなく複数の隣接するボクセルにまたがってクラスターを形成する傾向がある。現在一般的に用いられている、t 検定、重回帰分析などの一般線形モデル (GLM) による手法は、ボクセル毎に独立に統計パラメータ (回帰係数など) の推定を行うため、空間的な相関及びクラスター形成傾向が統計モデルに反映されていない。また、fMRI データは信号対ノイズ比 (SN 比) が低く、静磁場強度 1.5 テスラの場合、神経活動の賦活による信号変化は数% 以下である。このため統計処理の前に空間的な平滑化フィルタを適用してノイズを減じる方法が一般に用いられているが、この手法はデータをぼかすため、空間的には解剖学的情報を著しく損ね、時間的にも微小な信号変化を失う弊害がある。これらの問題点を解決するために、本研究は時間と空間双方の自己相関を同時に考慮した新しい回帰モデルを提案する。人工データから任意の統計手法の真陽性率と偽陽性率を算出して検出力を評価する受診者動作特性曲線 (ROC 曲線) を用いて、本手法の妥当性を従来の統計処理法と比較検討した。また、指運動実験データに本手法を適用し、その実用可能性を調べた。

方法

データセット ROC 分析のための無課題実験と、指運動実験の 2 種類の実験を行った。いずれも、1.5 テスラ GE Signa LX を使用し、EPI 法でボクセルサイズ $3.75 \times 3.75 \times 4\text{mm}$ の T2* 強調水平断画像を全脳にわたる 36 スライス、180 タイムポイント撮像した。無課題実験は被験者 3 名（男性 2 名、女性 1 名。平均年齢 27.0）。被験者には撮像中安静にするよう指示した。指運動実験は被験者 2 名（男性 2 名。平均年齢 28.5）。被験者には安静条件と右手指対立運動条件を 40 秒間（10 タイムポイント）毎に交互に課した。頭部の動き補正とトレンド除去を行った。

人工的賦活 ROC 分析のために、無課題実験のデータに人工的な信号上昇を、周期 20 タイムポイントの矩形関数で、以下の 3 つの条件を変化させて加えた。(1) 賦活強度（信号上昇率）: 0.25、0.5、0.75、及び 1.0%、(2) 賦活クラスターの形：立方体と球体、及び (3) 賦活クラスターの大きさ：立方体の一辺=2、3、4、及び 5 ボクセル、球体の半径=1、2、3、及び 4 ボクセル。賦活ボクセルの総数は全脳に含まれる総ボクセル数の 1.5% とした。

時空間回帰モデル ボクセル u_0 における信号を $y(u_0, t)$ と表す。総タイムポイント数を n 、 $t = 1, \dots, n$ とする。説明変数ベクトルを $x(t)$ 、ボクセル u_0 の回帰係数を β_{u_0} とする。本研究の提案する時空間回帰モデルは、任意のボクセルを u_0 、その近隣 l 個のボクセルを u_1, \dots, u_l 、ボクセル u_0 における誤差ベクトルを $\varepsilon(t, u_0)$ として、

$$\begin{pmatrix} y(t, u_0) \\ \dots \\ y(t, u_l) \end{pmatrix} = \beta_{u_0} \begin{pmatrix} x(t) \\ \dots \\ x(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon(t, u_0) \\ \dots \\ \varepsilon(t, u_l) \end{pmatrix} \quad (t = 1, \dots, n) \quad \dots \text{式①}$$

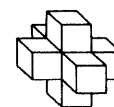
と表される。本モデルにおいて回帰係数 β_{u_0} を推定し、帰無仮説 $\beta_{u_0} = 0$ が棄却されるボクセルを賦活ボクセルと判定する。本モデルの特徴は、まず次の 2 点に要約される。(1) ボクセル u_0 の回帰式に、自ボクセルのみならず近隣のボクセルの時系列を含める。(2) ボクセル u_0 の回帰係数 β_{u_0} は、自ボクセル及び近隣ボクセルからなる多変量時系列がモデルに最もフィットするように推定する。 l 個の近隣ボクセルの組み合わせはボクセル間で異なるため、ボクセル毎に異なる回帰係数が得られる。 β_{u_0} の推定は、誤差の時間と空間双方の自己相関を加味するため、通常の最小二乗法ではなく一般化最小二乗法 (GLS) を用いる。GLS の実行には式①の誤差項 $(\varepsilon(t, u_0), \dots, \varepsilon(t, u_l))'$ ('は転置行列を表す) の共分散行列が必要である。本研究のモデルのもう 1 つの特徴は、(3) 共分散行列を時間方向と空間方向の相関の積で表す点である。すなわち、ボクセル u_a, u_b ($a, b = 1, \dots, l$)、タイムポイント t, s ($t \geq s$) $= 1, \dots, n$ として①の誤差項の共分散行列を

$$\text{Cov}(\varepsilon(t, u_a), \varepsilon(s, u_b)) = \sigma_a \sigma_b \rho_1(a, b) \rho_2(t - s) \quad \dots \text{式②}$$

で表す。ここで σ_a, σ_b はそれぞれボクセル u_a, u_b の誤差ベクトルの標準偏差、 $\rho_1(a, b)$ はボクセ

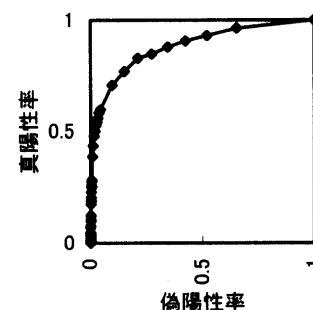
ル u_a, u_b の誤差ベクトル間の相関係数つまり空間自己相関、 $\rho_2(t-s)$ は誤差ベクトルにおけるラグ $t-s$ の自己相関つまり時間自己相関を表す。本研究では図 1 に示す最近隣 6 ボクセルを含めたモデルを適用し、回帰係数の推定及び t 値の算出は周波数領域で行い、時間自己相関の推定にはノンパラメトリック法を用いた。

図 1



ROC 分析 本研究の統計手法の妥当性を評価するため ROC 分析を行った。人工的賦活を加えた無課題の実験データに対し、有意水準を $P < 10^{-9}$ から $P < 1.0$ まで変化させ、各水準で真陽性率と偽陽性率を求め、偽陽性率を横軸、真陽性率を縦軸にとり図 2 のような ROC 曲線を描き、 $0 < \text{偽陽性率} < 0.1$ における真陽性率の平均値を ROC 検出力と定義し、(I) 本研究の時空間回帰分析と、以下 3 つの従来型手法の ROC 検出力を比較した。(II) 通常回帰分析、(III) ラグ 1 の自己回帰モデル AR (1) による回帰分析、(IV) 半値幅 8mm の空間的平滑化後の通常回帰分析。

図 2



指運動実験の解析 上記 4 種類の手法を用いて解析を行い、多重比較を適用しないボクセル毎の有意水準 $P < 10^{-3}$ で脳賦活画像を作成した。有意水準 $P < 10^{-5}$ 、 $P < 10^{-7}$ での賦活画像も作成し、それぞれにおける賦活クラスターの大きさと個数を調べた。

結果

ROC 分析 本研究の時空間回帰分析は、賦活クラスターが大きくなるほど通常回帰分析及び AR (1) モデルより高い検出力を示し、この傾向は賦活強度が低いほど顕著であった。立方体で一辺 3 ボクセル以上、球体で半径 2 ボクセル以上のクラスターに対し、本研究の手法は、空間平滑化後の通常回帰分析と同程度に高い検出力を示した。表 1 に立方体及び球体クラスターにおけるクラスターサイズ別の ROC 検出力を示す。

表 1

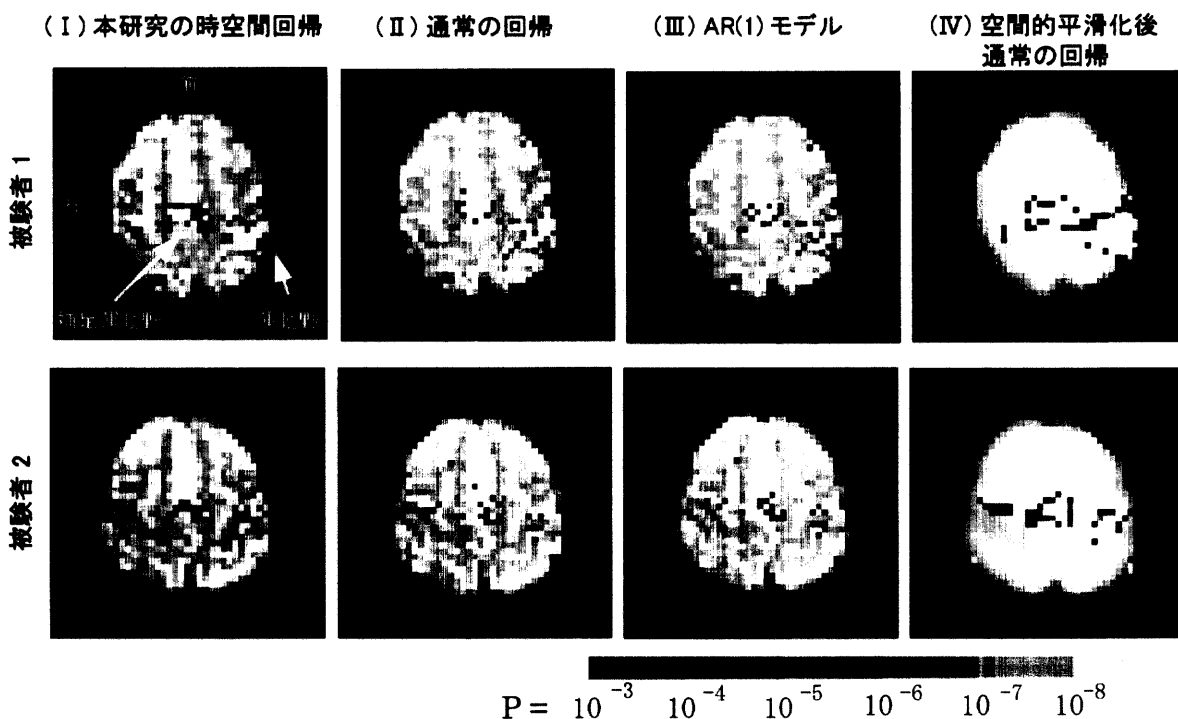
| 立方体クラスター | | | | | | |
|--------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| 統計手法 | 一辺 [体積] (ボクセル単位) | | | | | 全サイズ平均 (最小クラスター除く) |
| | 2 [8] | 3 [27] | 4 [64] | 5 [125] | 全サイズ平均 | |
| (I) 本研究の時空間回帰分析 | 0.711 (0.235) | 0.776 (0.218) | 0.800 (0.219) | 0.846 (0.202) | 0.783 (0.217) | 0.807 (0.209) |
| (II) 通常回帰分析 | 0.730 (0.268) | 0.717 (0.275) | 0.693 (0.288) | 0.694 (0.287) | 0.708 (0.271) | 0.701 (0.275) |
| (III) AR(1)を含む回帰分析 | 0.745 (0.263) | 0.734 (0.271) | 0.710 (0.284) | 0.710 (0.284) | 0.725 (0.267) | 0.718 (0.272) |
| (IV) 空間平滑化後の通常回帰分析 | 0.614 (0.258) | 0.748 (0.248) | 0.773 (0.241) | 0.827 (0.218) | 0.741 (0.247) | 0.783 (0.232) |

| 球体クラスター | | | | | | |
|--------------------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| 統計手法 | 半径 [体積] (ボクセル単位) | | | | 全サイズ平均 | 全サイズ平均 (最小クラスター除く) |
| | 1 [7] | 2 [33] | 3 [123] | 4 [257] | | |
| (I) 本研究の時空間回帰分析 | 0.323 (0.108) | 0.645 (0.200) | 0.819 (0.175) | 0.872 (0.137) | 0.665 (0.266) | 0.779 (0.195) |
| (II) 通常回帰分析 | 0.710 (0.273) | 0.690 (0.283) | 0.719 (0.286) | 0.743 (0.272) | 0.715 (0.270) | 0.717 (0.273) |
| (III) AR(1)を含む回帰分析 | 0.725 (0.269) | 0.706 (0.279) | 0.735 (0.281) | 0.762 (0.268) | 0.732 (0.266) | 0.734 (0.269) |
| (IV) 空間平滑化後の通常回帰分析 | 0.499 (0.235) | 0.726 (0.249) | 0.824 (0.208) | 0.896 (0.142) | 0.736 (0.255) | 0.815 (0.211) |

賦活強度をプールした被験者間平均 ROC 検出力を示す。1 に近いほど高い検出力であることを表す。() 内は標準偏差。

指運動実験 本研究の時空間回帰分析は、右手指運動に関与と思われる左半球の運動野と大脳基底核、右小脳、及び補足運動野の賦活を捉えられた。通常回帰分析及びAR(1)モデルと比較して、本研究の手法は賦活領域が大きい傾向にあり、偽陽性と思われる小さいクラスターの賦活が少なかった。また空間的平滑化後の通常回帰分析に見られるような解剖学的情報の著しい損失は、本研究の手法では観察されなかった。賦活クラスターの大きさや個数に関しては、 $P < 10^{-3}$ 、 $P < 10^{-5}$ 、 $P < 10^{-7}$ いずれの有意水準においても、偽陽性と思われる大きさ1ボクセルの賦活クラスターは、通常回帰分析より本研究の手法の方が少なかった。図3に4つの統計手法による脳賦活画像の運動野及び補足運動野を含むスライスを示す。

図3



考察

fMRI データは時間、空間双方の自己相関を持つが、現在標準的に用いられる fMRI 解析では、いずれの相関も無視するか (通常回帰分析)、時間自己相関のみを想定する (AR モデル)。本研究の時空間回帰分析は、時間、空間双方の自己相関をモデル化することによりこの理論的な欠点を克服するものである。ROC 分析により、本研究の手法が、クラスターをなす賦活及び低い強度の賦活に対して、空間的平滑化後の通常回帰分析に匹敵する高い検出力を持つことが示され、本研究の手法が fMRI データの解析法として有用であることが確認された。また指運動課題を用いた実データでは、空間的平滑化の短所である解剖学的情報の欠落を抑えて指運動に関与する賦活を敏感に捉えられた。以上により、本研究の時空間回帰分析は、fMRI の高い空間分解能を維持した高精度の解析法として提案できる。