

## 脳機能画像 (fMRI・PET) の統計処理

定藤規弘\*・米倉義晴\*\*

\* 岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門

〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38

\*\* 福井医科大学 高エネルギー医学研究センター 生態イメージング研究部門

〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月 23

### 1. はじめに

臓器としての脳には、機能の局在と統合という特徴がある。それ故、神経活動の空間的分布とその連関状態をヒト脳で非侵襲的に観測することは、脳を理解するうえで不可欠である。ポジトロン断層画像 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (機能的 MRI) による非侵襲的脳機能画像の発達がこのような観測を可能にし、高次脳機能の解明には欠かせない手段とみなされている。局所の神経活動、特にシナプス活性とそのブドウ糖代謝とは平行し、さらに、局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と平行しているといわれ、局所の脳血流の変化を測定することにより、局所脳神経活動の変化を知ることができる。脳血流を用いた脳賦活検査では、この局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が連関している、という事実に基づき、課題遂行中の脳血流と対照となる状態 (多くは課題を遂行していない安静状態) における脳血流と比較して、脳血流の増大している領域の分布を全脳にわたり描出するという方法を用いるのである。血流の有意な増加が認められた領域が、その課題の遂行に、何らかの役割を負っていると推論することにより、ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。これが、脳血流を用いた脳賦活検査の原理である。

脳賦活検査における脳血流代謝測定の手法

としては、1960年代の<sup>133</sup>Xeガスによる計測<sup>2)</sup>に始まり、ブドウ糖類似化合物である<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) による糖代謝測定<sup>3)</sup>、あるいは<sup>15</sup>O酸素ガスによる酸素代謝測定<sup>4)</sup>などが試みられてきたが、O-15標識水とPETを用いたシステムが、繰り返し測定が可能なこと (O-15は半減期が2分であるため、約10分間隔で、検査を繰り返すことができる) と良好な空間的分解能から、頻用されてきた<sup>5,6)</sup>。1990年代にはいって、血中の酸素を内在性造影剤とする機能的MRIが導入され、脳賦活検査を用いる研究は爆発的に増加している<sup>7)</sup>。

脳賦活検査の強みは、全脳の神経活動を一挙に観察することが出来、また、その部位同定が容易な点である。一方、注意しなければならない点は、脳血流の増加がどの程度 (統計的に) 有意であるかの確認が必要であることである。脳血流画像はさまざまな要因による雑音を含んでおり、これらから真の変化を取り出すことが必要である。その統計的な枠組みは、PETによる脳賦活検査のデータを解析する目的で開発され<sup>8,9)</sup>、一部分の修飾により、fMRIにそのまま適用できる。以下に、その概要と、fMRIに特異的な問題を指摘する。

### 2. 画像処理

統計処理の前準備として以下の画像処理をおこなうことが一般的である。

## 2.1 Realignment (位置ずれ補正)

脳賦活検査では、pixel-by-pixel に脳血流の増分を統計検定する必要があるが、被験者の頭部の動きによる位置ずれは、統計雑音を著しく増加させる。これを抑制するためには、頭部固定を十分に行うことが必要であるが、一般に長時間にわたる完全な固定は困難であり、画像後処理により、位置ずれ補正をすることが行われている。Volume data を剛体として、評価関数を最小とするような、回転と並行移動の6パラメーターを推定、画像の resampling を行う<sup>3,4,9-11)</sup>。fMRI と PET の大きな違いは、PET では、RI 信号は脳実質に由来する一方、fMRI では、脳脊髄液からも大きな信号がくることである。このため、位置ずれの影響は、PET の場合よりも大きい。たとえば、課題遂行に一致するような頭部の動きがある場合に、課題遂行による脳血流の増加との区別が困難となることがある。さらに傾斜磁場内における位置により信号の強度が変化する問題もあり (spin history<sup>12)</sup>) 位置ずれ補正の問題は PET の場合より複雑である。

## 2.2 Anatomical Normalization (解剖学的正規化)

解剖学的正規化とは、個々人の機能画像を、標準的な鋳型 (一般には Talairach's atlas<sup>13)</sup> が用いられる) に線形的あるいは非線形的に写像することで、様々な方法が提案されている<sup>9,14-16)</sup>。元来は、低解像度の PET 画像から解剖学的位置を客観的に推定するために開発された方法であるが<sup>14)</sup>、複数の被験者データを同一空間に集約することにより、統計的 S/N を上げることが出来ること、様々な実験による結果を共通の座標に集約することが出来ることから頻用されている。fMRI では、個人データの自由度が高いため、統計処理には必ずしも必要ではない。しかしながら、個人での所見を一般化するためには、ランダムサンプリングが必要であり、複数の被験者からの共通所見を抽出するという目的には有力な手段と考えられる。なお、fMRI では、画像の局所的な歪みが PET あるいは解剖学的 MRI に

比べると大きいので、これを正規化することには困難がある。また脳底部の空気-組織境界では susceptibility artifact を生じ、そのために信号の消失をきたす。この場合には、信号の消失した部分に関しては正規化は不可能である。

## 2.3 Spatial Smoothing (空間的平滑化)

Spatial Smoothing とは1つのピクセルの値を、そのピクセルの付近に分布する値を近いところは大きく、遠いところは小さく重みをつけて平均する (加重平均) ことである。そのピクセルに影響する空間の広さと重みの付け具合を point spreading function (PSF) といい、その大きさは、PSF のグラフで高さが半分になる幅 (半値幅, FWHM) をもってあらわす。PET においては、spatial smoothing は分解能を犠牲にして雑音を減少させるのが主目的であった。fMRI においては、さらに統計値の検定 (多重比較補正) において重要な役割をはたす Theory of Gaussian Field (後述) の仮定を満たすために行う。これは、fMRI においては、pixel size と空間分解能が一致することによるものである。具体的には2 pixel 分の spatial smoothing により、Theory of Gaussian Field の仮定を満たすことができるとされている<sup>17)</sup>。

## 3. 統計値計算

脳局所の脳血流が増加しているかを統計的に検定するためには、複数回の測定と統計モデルを基に、局所毎 (各 voxel 毎) に統計値 (例えば t 値あるいは正規化した z 値) を計算する必要がある (ここで、脳局所部位はお互いに独立であるとの暗黙の前提が有ることに注意。これは、脳機能の局在論からは無理の無い仮定ではあるが、機能連関を考慮していない。その方面からのアプローチとして、principal component analysis などがありうるが、省略する)。Generalized linear model を用いると、condition effect の評価も、covariate (例えば task performance や reaction time) に

相関する血流変化も、同じ regression analysis の枠組みで計算できるので便利である<sup>9)</sup>。さらに課題遂行に無関係な信号の変動を統計的に評価し、これを covariate of no interest として統計的に除去することも可能である。この枠組みは PET, fMRI で共通に用いることができるが、temporal autocorrelation の補正が必要である。これは、MR と PET のサンプル間隔の違いに起するものである。電氣的神経活動により惹起される脳血流変化の時定数は約 5 秒程度と推定されている<sup>18)</sup>。PET ではサンプル間隔が約 10 分であるから、時間的に隣り合うデータは独立と考えて良い。一方 MR によるデータサンプル間隔は、数秒程度であるので、隣り合うデータは独立ではなく、相関しているものと考えられる (temporal autocorrelation)。Temporal autocorrelation によるバイアスは、自由度の大きさにかかってくるが、temporal smoothing の大きさがわかっている場合には補正が可能である<sup>19, 20)</sup>。

#### 4. 統計値検定

各 voxel 毎に t 値を計算する際の帰無仮説はその voxel に特異的なものである。これを観察している脳全体にわたって検定する場合にはその voxel の数だけの帰無仮説があることになる。これが多重比較問題といわれるものである<sup>21)</sup>。実際に必要なのは、観察されている領域全体にわたって、ある閾値以上の値をとる領域の出現確率を知ることである。これは、Theory of Gaussian Field によって与えられる。すなわち、“各 voxel の統計値が正規分布をもち、お互いに空間的に関連している (spatial autocorrelation) とき、ある閾値を越える値により形成されるクラスターの数にはポアソン分布に従う”<sup>17, 22, 23)</sup>。脳全体を、Gaussian Field と仮定し、近接する voxel の脳血流値の似通っている程度 (これを spatial autocorrelation あるいは smoothness という) を実測して、Gaussian Field Theory を適用することにより、観察している領域における多重比較における偽陽性率

をコントロールすることが試みられている<sup>9, 22)</sup>。

#### 5. まとめ

以上、非侵襲的脳機能画像における統計処理の概要を述べた。歴史的に新しい fMRI では、PET で開発された枠組みを出発点として、多量のデータと高い時間的空間的分解能を利した新しい統計解析手法の開発が望まれる。

#### 文 献

- 1) M. E. Raichle: Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. V. B. Mountcastle, F. Plum and S. R. Geiger (eds): *Handbook of Physiology. Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain*. American Physiology Society, Bethesda, 643-674, 1987.
- 2) N. A. Lassen and D. H. Ingvar: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Progress in Nuclear Medicine*, 1, 376-409, 1972.
- 3) J. C. Mazziotta, M. E. Phelps, R. E. Carson RE and D. E. Kuhl: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: auditory stimulation. *Neurology*, 32, 921-937, 1982.
- 4) P. E. Roland, L. Eriksson, L. Widén L and S. Stone-Elander: Changes in regional cerebral oxidative metabolism induced by tactile learning and recognition in man. *European Journal of Neuroscience*, 1, 3-18, 1989.
- 5) P. T. Fox, M. A. Mintun, M. E. Raichle and P. Herscovitch: A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with  $H_2^{15}O$  and positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 4, 329-333, 1984.
- 6) P. T. Fox and M. A. Mintun: Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of  $H_2^{15}O$  tissue activity. *Journal of Nuclear Medicine*, 30, 141-149, 1989.
- 7) P. T. Fox: The growth of human brain mapping. *Human Brain Mapping*, 5, 1-2, 1997.
- 8) K. J. Friston, J. Ashburner, C. D. Frith, J. D. Heather and R. S. J. Frackowiak: Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 2, 165-189, 1995.
- 9) K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. B. Poline, C. D. Frith and R. S. J. Frackowiak: Statistical parametric

- maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189-210, 1995.
- 10) S. Minoshima, K. L. Berger, K. S. Lee and M. A. Mintun: An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *Journal of Nuclear Medicine*, 33, 1579-1585, 1992.
  - 11) R. P. Woods, S. R. Cherry and J. C. Mazziotta: Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16, 620-633, 1992.
  - 12) K. J. Friston, S. Williams, R. Howard, R. S. Frackowiak and R. Turner: Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance Medicine*, 35, 346-355, 1996.
  - 13) J. Talairach and P. Tournoux: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme, New York, 1988.
  - 14) P. T. Fox, J. S. Perlmutter and M. E. Raichle: A stereotaxic method of anatomical localization of positron emission tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 9, 141-153, 1985.
  - 15) S. Minoshima, R. A. Koeppe, M. A. Mintun, K. L. Berger, S. F. Taylor, K. A. Frey and D. E. Kuhl: Automated detection of the intercommissural line for stereotaxic localization of functional brain images. *Journal of Nuclear Medicine*, 34, 322-329, 1993.
  - 16) S. Minoshima, R. A. Koeppe, K. A. Frey and D. E. Kuhl: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 1528-37, 1994.
  - 17) K. J. Friston, A. Holmes, J.-B. Poline, C. J. Price and C. D. Frith: Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage*, 4, 223-235, 1996.
  - 18) P. A. Bandettini, E. C. Wong, R. S. Hinks, R. S. Tikofsky and J. S. Hyde: Time course EPI of human brain function during task activation. *Magnetic Resonance Medicine*, 25, 390-397, 1992.
  - 19) K. J. Worsley and K. J. Friston: Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage*, 2, 173-181, 1995.
  - 20) G. A. F. Seber: Linear regression analysis. Wiley, New York, 1977.
  - 21) K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle and R. S. J. Frackowiak: Comparing Functional (PET) images: The assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 11, 690-699, 1991.
  - 22) K. J. Friston, K. J. Worsley, R. S. J. Frackowiak, J. C. Mazziotta and A. C. Evans: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping*, 1, 210-220, 1994.
  - 23) R. J. Adler: The geometry of random fields. John Wiley & Sons, New York, 133, 1981.