

□技術報告□

MR 脳機能画像生成における統計的解析方法の検討

室井 健三* 飯沼 一浩**

抄 録

機能的 MRI (fMRI) の解析法である t-検定法, z-score 法, cross correlation 法において, 解析法の違いによる信号値の差について検討した。手指タッピングによる fMRI では一次運動野が局在する中心前回および補足運動野が局在する上前頭回付近に顕著な信号が得られた。信号値を比較すると, t-検定法と z-score 法は課題と信号値の独立性が高い中心前回・上前頭回群と低い小脳・眼球群とに有意な差が認められ, cross correlation 法では両群に有意な差は認められなかった。一次運動野・補足運動野賦活部位の確認を目的とした fMRI では t-検定法・z-score 法が有効と考えられた。

Keywords: 機能画像, 磁気共鳴画像, 統計分析

I. はじめに

近年の画像診断装置は急速な技術革新により, これまで想像もできなかった優れた空間分解能・コントラスト分解能を有する医用画像を出力し, 形態的な画像診断法として揺るぎない地位を占めている。同時にこれらの技術は, 形態的画像の描出のみならず神経細胞の機能的活動度を表す脳機能画像描出の可能性を示し, 近年における脳研究の積極的な推進に伴い高い関心が寄せられている。

人間脳の機能局在は, 古くは 19 世紀より脳の部分的機能損失を伴った例やてんかん患者の死亡後解剖をもとに次第に明らかにされ, また直接電気刺激などにより研究されてきた (McGlone, 1986)。近年では, 非侵襲的に脳機能を計測する手法が急速に進歩し, 様々な方法で生体上での機能局在の検討が行われている。これまでの機能の計測方法は, 大脳の神経細胞(群)の電気活動を体外から計測する脳波 EEG (Electroencephalography) を中心とするものであった。しかし, 頭蓋骨が非常に高い電氣的インピーダンスを持っているため, 神経活動で発生した電場は頭皮上に到達するときには大きくゆがみ, 発生源を正確に追求することは困

難であった。

その後, 神経活動に伴うブドウ糖代謝と関連している活動部位の局所脳血流に着目し, 局所脳血流の変化を測定することにより脳神経活動の変化を捕らえようとする方法が考案された。本法を用いた脳機能検査法としては, 放射性同位元素を利用した陽電子放射型断層撮影 (PET: Positron Emission Tomography) (Herscovitch, 1983), 近赤外線を利用した近赤外線スペクトロスコープ (NIRS: Near infrared spectroscopy) (Villringer, 1993), MRI による内在性物質の変化を画像化する機能的 MRI (fMRI: functional MRI) が挙げられる。

PET は撮像範囲の広さ, 定量性, 再現性に優れており, 人間の脳の一次～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, 1989)。しかし機器導入に際し, PET 装置が高価なこと, サイクロトロン施設など専用の核医学施設が必要であることから, 一般の病院に普及していないのが現状である。

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変化を計測する方法である (Maki, 1996)。時間分解能は 0.1 秒程度と高く, 放射線に

受付日: 2005 年 9 月 21 日 受理日: 2005 年 11 月 02 日

*国際医療福祉大学大学院 保健医療学専攻 放射線・情報科学分野 博士課程

E-mail: kmuroi@iuhw.ac.jp

**国際医療福祉大学 保健学部 放射線・情報科学科

よる被曝を伴わない利点がある一方、空間分解能が2~3cmと低く、原理的に脳表付近のみの測定となる問題点がある。

fMRIは、神経活動の上昇による局所脳血流量の増加とそれに伴う酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの濃度変化に依存したMR信号変化に着目している。酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られている(Pauling, 1936)。還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が発生し、局所磁場不均一が存在によりMR信号(T2*を時定数とする減衰信号)はそれが存在しない場合より小さくなる。神経活動賦活時には、活動部位の局所脳血流量の増大により、脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、局所還元型ヘモグロビンが減少し、MR信号が増加する。この効果をBOLD(Blood Oxygenation Dependent Contrast)効果と呼ぶ(Ogawa, 1990)。fMRIはこのBOLD効果を利用して、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全脳にわたり描出するという手法である。

脳神経活動の変化を局所脳血流量の変化から捕らえるこれらの手法では、安静時と課題遂行時の信号値に対しての統計的有意差を判断する必要がある。これまでに行われてきた統計処理法としては、安静時と活動時との信号強度の差に着目した統計処理、或いは活動開始と停止との同期性を画素毎に評価して活性化領域を抽出する方法がある。前者の代表的な解析方法としてt-検定法・z-score法、後者の代表例としてcross correlation法(Bandettini, 1993)が挙げられる。

t-検定法・z-score法は、PETによる脳賦活解析時に発展した方法で、課題遂行時と安静時でのデータ間は時間的に分離しており、独立した群と仮定する独立2標本検定を実施している。t-検定法とz-score法の違いは、t-検定法はデータ群の分布をt分布と仮定し、z-score法は正規分布と仮定してい

るところにあり、それ以外はほぼ同様な手法である。cross correlation法では、脳血流の信号変化は課題遂行状態から安静状態への移行時に数秒程度かかることに着目し、隣り合うデータは独立ではなく相関していると仮定する手法である。このため信号変化の形状は矩形波ではなく曲線となることを統計計算時に有効に取り入れて解析する。

これら各解析法によって得られる結果は、同じデータを用いて処理を実施しても一致しないことがあり、解析によって得られる信号の意味を理解した上で結果を取り扱う必要がある。また、目的としている脳局在を機能画像により抽出する上で、適切な解析方法を選択するための基礎的な知見を得ることは、検査を実施するにあたり重要である。これらの知見について、これまで同一被験者のデータを対象として各解析方法で得られた結果の違いを部位別に比較検討した報告はない。本研究では、手指タッピングによる運動野の確認を目的としたfMRIを実施し、運動野およびその他の部位における信号値に着目して、解析方法の違いによる信号値の差について検討した。またfMRIを実施する上で解析方法を選択する時の留意点について検討し、臨床検査応用のための基礎データの取得を目的とした。

II. 方法

1. 脳表画像および静脈画像を用いた中心溝確認

fMRI信号位置が解剖学的にどこに存在しているのか把握することは機能局在を確認する上で重要である。今回の研究目的は手指タッピングによる運動野の確認を目的としている。このため中心溝確認を目的とする参照画像の作成を試みた。画像選択にあたり、被験者に対する負担を考慮して、fMRI後に続けて撮像でき、造影剤投与など外因性物質を必要としない撮像法を選択の条件とした。これらの条件を満たす画像として、脳の表面を描出するMR脳表画像、および造影剤を使用せず脳

表の静脈を描出できる MR 静脈画像を選択した。撮像シーケンスは、脳表画像 (ターボスピンエコー法: TR: 12,000 ms, TE: 200 ms), 静脈画像 (フェーズコントラスト法, TR: 21 ms, TE: 8.7 ms) とした。この 2 つの画像について、デジタル画像処理ソフト photoshop5.5 (Adobe USA) を使用して画像加算処理を実施し、賦活部位の解剖学的な位置確認の精度向上を目指した。

2. 手指タッピングによる fMRI の評価

左右手指タッピングによる運動野同定を目的とした fMRI を実施した。得られた同一データについて、t-検定法, z-score 法, cross correlation 法にて解析を行い、賦活部位として判断された部分について解析法で違いがあるか比較検討した。なお筆者が被験者となり測定を行った。被験者は健常者の 36 才男性 (利き手: 右側) 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。左右手指タッピングは課題遂行状態を 15 秒、安静状態を 15 秒とした組み合わせを 1 セットとし、4 セットを連続して実施した。測定回数は、右側 2 回、左側 1 回行い、左右差、右側 2 回繰り返し検査での再現性について検討した。体位は背臥位とし、閉眼状態で撮像した。上肢は下垂し、肘関節と手関節は屈曲しない状態でタッピングを実施した。

MR 装置は、1.5T Gyroscan Intera (Philips, Netherlands) を使用し、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、fMRI 解析用画像 (エコープラナーイメージ: TR: 3,000 ms, スライス厚: 4 mm, スライス数: 23), 解剖観察用画像 (2 次元 T1 強調画像: TR: 691 ms, スライス厚: 4 mm, スライス数: 23, 3 次元 T1 強調画像: TR: 9.7 ms, スライス厚: 1.5 mm, スライス数: 100) とした。

fMRI の解析は、エコープラナーイメージにて得られた各 voxel における信号変化に着目し、統計処

理を行った。画像解析ソフトは、Dr.View/LINUX (旭化成情報システム) を使用し、t-検定法, z-score 法, cross correlation 法でのデータ処理を実施した。t-検定法, z-score 法では両側検定, P-Value (%) = 0.05 で解析した。cross correlation 法ではテンプレート関数として正弦波関数を使用し、P-Value (%) = 0.05 で解析した。解析結果について、Dr.View/LINUX のプログラム上で 3 次元 T1 強調画像と重ね合わせて、賦活部位の解剖学的な位置確認を行った。

3. t-検定法, z-score 法, cross correlation 法での解析結果の比較

上記 3 手法の解析方法はそれぞれ特徴があるため、解析結果が異なることが予想される。これら解析結果と解析する元データである MR 信号の経過時間に対する変化との関係を確認するため、関心領域を設定し MR 信号の時間変化曲線を作成した。関心領域は、手指タッピングにより賦活が予想される一次運動野の中心前回、および補足運動野の上前頭回、運動機能の調整および運動のリズム調整に関与する小脳、閉眼時においても無意識な眼球移動が予想される眼球の 4 点とした。各関心領域における MR 信号の時間変化曲線と課題遂行時との同調に着目し、解析結果の特徴と信号変化曲線との関係について検討を行った。

III. 結果

1. 脳表画像および静脈画像を用いた中心溝確認

中心溝確認を目的として撮像した脳表画像を図 1(a)に、静脈画像を図 1(b)に示す。観察方向は、頭頂方向から下方にすることで、脳表画像では前後方向では中心前回付近を中心に上前頭回から上頭頂葉付近まで観察が可能となり運動野を観察するのに有効であった。また静脈画像では、上矢状静脈洞、上大脳静脈、横静脈洞の観察が可能であった。この 2 つの画像について、デジタル画像処理ソフト photoshop (Adobe USA) を使用して画像加

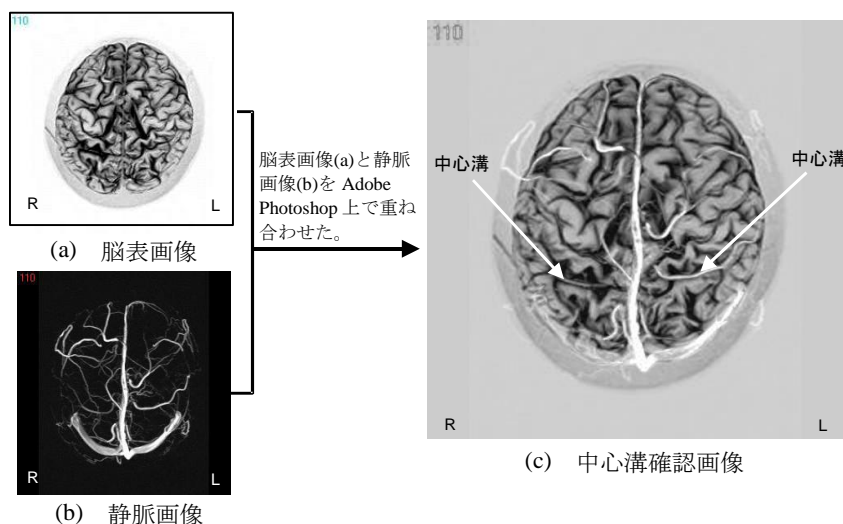


図1 脳表画像を用いた中心溝の確認

脳表画像(a)と静脈画像(b)を重ね合わせ、中心溝確認のための画像(c)を作成した。上矢状洞から分岐する静脈を目安にすることで、中心溝を確実に確認することができた。

算処理を行ことにより、図1(c)に示すとおり脳溝と静脈との関係把握が容易となり中心溝同定に有効な画像が得られた。

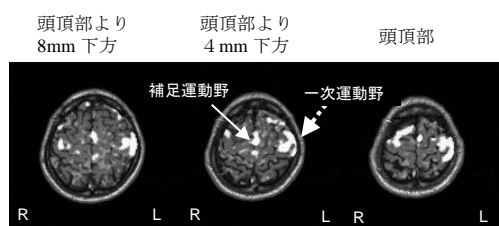
2. 手指タッピングによるfMRI

左右手指タッピングによるfMRIの結果を図2に示す。図2(a)に示す右手指タッピングの結果では、左中心溝付近の一次運動野(点線矢印)および上前頭回付近の補足運動野(実線矢印)と考えられる位置に信号が得られた。図2(b)に示す左手指タッピングの結果では、右中心溝付近の一次運動野(点線矢印)および上前頭回付近の補足運動野(実線矢印)と考えられる位置に信号が得られた。繰り返し検査による再現性評価として行った図2(c)に示す右手指タッピング2回目の結果では、右手指タッピング1回目の結果とほぼ同様の位置に信号変化が見られた。

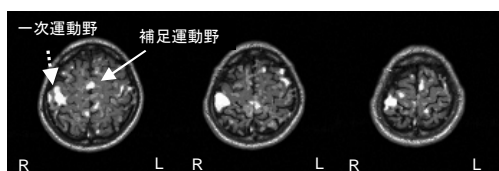
3. t-検定法, z-score 法, cross correlation 法での解析結果の比較

右手指タッピングによるfMRIデータについて、t-検定法による解析結果を図3(a)に、z-score 法によ

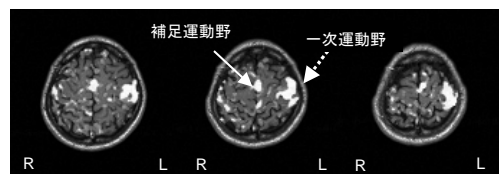
る解析結果を図3(b)に、cross correlation 法による解析結果を図3(c)に示す。解析結果を比較すると、各処理法において左中心前回付近(点線矢印)および上前頭回付近(実線矢印)に手指タッピングによる賦活と考えられる信号が得られた。左手指タッピングおよび右手指タッピング2回目の結果も同様な結果を示した。画像上に輝度として表示される信号強度を比較すると、t-検定法とz-score 法はほぼ同じ輝度として描出されたが、cross correlation 法ではより高輝度として描出された。結果より、信号が得られた部位におけるMR信号の変化と課題遂行との同期性を確認するため、画像上で高輝度に出現していた、左中心前回、上前頭回、右小脳、右眼球に関心領域を設定し、各部位でMR信号曲線を求めた(図4)。各関心領域の大きさは左中心前回:13pixel, 上前頭回:13pixel, 右小脳:19pixel, 右眼球:21pixelとした。グラフ上に記載されているON-OFFについて、ONは課題遂行期間を、OFFは安静期間を示す。時間信号変化曲線について、図4(a)に示す左中心前回と図4(b)に示す上前頭回では、課題遂行時と安静時に比較的同期してMR信号が変動した。図4(c)に示す右小



(a) 右手指タッピング (1回目)



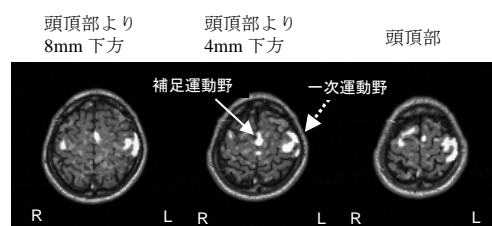
(b) 左手指タッピング



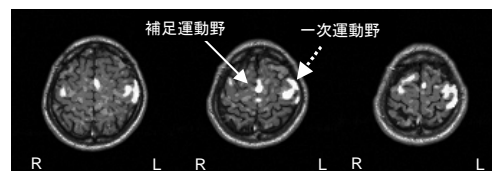
(c) 右手指タッピング (2回目)

図2 タッピングの違いによる fMRI 画像

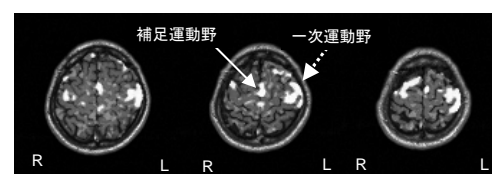
右手指タッピングでは、1回目(a)、2回目(c)とも左中心溝付近の一次運動野(点線矢印)および補足運動野(実線矢印)と考えられる位置に、左手指タッピング(b)では、右中心溝付近の一次運動野(点線矢印)および補足運動野(実線矢印)と考えられる位置に手指タッピングによる賦活と考えられる信号が得られた。



(a) t-検定法



(b) z-score 法



(c) cross correlation 法

図3 各解析法による fMRI 画像
(右手指タッピング)

各解析法において、T1 強調画像および脳表画像を参照画像として検討した結果、一次運動野(点線矢印)および補足運動野(実線矢印)と考えられる位置に手指タッピングによる賦活と考えられる信号が得られた。

脳においては、課題遂行時との同期ははっきりとしたものではなく信号変化は緩やかで、課題遂行時と安静状態との信号値の差も小さい傾向を示した。図 4(d)に示す右眼球においては、課題遂行時と安静状態に同期している部分としていない部分が認められた。MR 信号の信号変化に着目した 4 点について、t-検定法、z-score 法、cross correlation 法で得られた信号値を比較した結果を図 5 に示す。なおグラフ縦軸の値は、各解析法で得られた信号値の最大値を 1 に規格したものである。結果より、図 5(a)に示す t-検定法および図 5(b)に示す z-score 法での信号値の大きさは、左中心前回(t-検定法での値=0.4421, z-score 法での値 = 0.4423)および上前頭回(t-検定法での値 = 0.4624, z-score 法での値

= 0.4627) はほぼ同値となった。右小脳(t-検定法での値 = 0.2527, z-score 法での値 = 0.2529)および右眼球(t-検定法での値 = 0.2646, z-score 法での値 = 0.2649) はほぼ同値となった。t-検定法および z-score 法では、左中心前回と上前頭回との群に比べ、右小脳と右眼球との群の信号値は約半分の信号値となり、両群に差が認められた(t-検定法: $P = 0.0036$, z-score 法: $P = 0.0037$)。図 5(c)に示す cross correlation 法においては、左中心前回(= 0.8249)と上前頭回(= 0.7823)がほぼ同値となり、右小脳(= 0.6258)と右眼球(= 0.6318)がほぼ同値となったが、t-検定法、z-score 法に比べ両群に有意な差は認められなかった($P = 0.078$)。

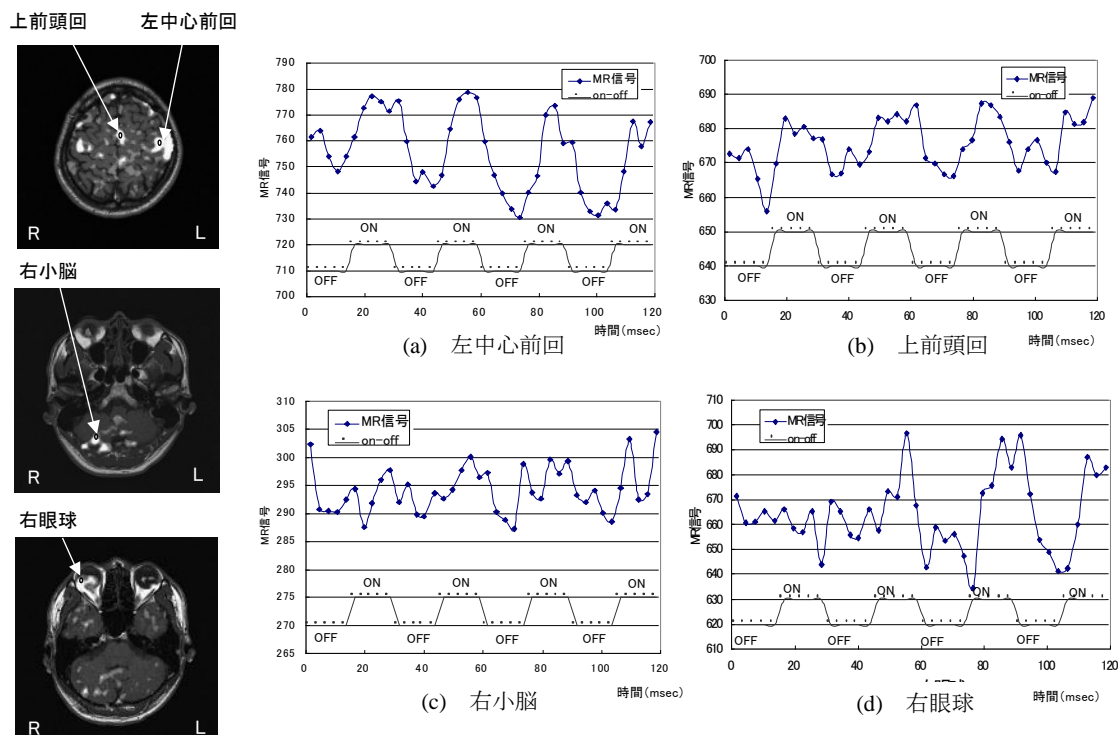


図4 関心領域における時間信号曲線(右手指タッピング)

左中心前回(a)および上前頭回(b)では、課題遂行時(ON)安静時(OFF)に対応した信号変化が見られた。右小脳(c)および右眼球(d)では、課題遂行時(ON)安静時(OFF)に対して不規則な部分が見られた。

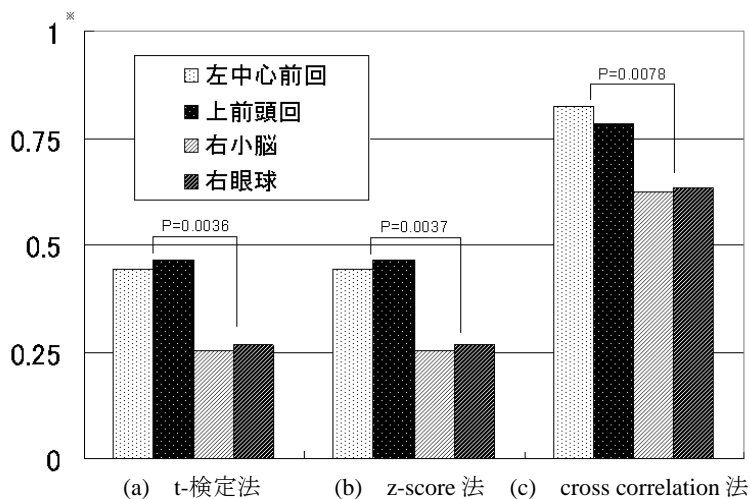


図5 関心領域での解析方法の違いによる信号値について

cross correlation 法(c)は、t-検定法(a)および z-score 法(b)に比べ各関心領域において信号値が高くなる傾向を示した。cross correlation 法では刺激リズムの ON/OFF 分離計算を行わない統計処理を実施しているため、右眼球や右小脳での信号を鋭敏に検知したと考えられる。

※グラフ上の Y 軸は、各信号値について最大値を1に規格化した場合の値である。

IV. 考察

脳機能画像を取得し、機能局在を判断する上で、正確な解剖位置情報を得ることは重要である。今回、解剖位置情報として取得した脳表面像と静脈画像とを加算処理した画像は、一次運動野局在である中心前回を判断する上で重要な中心溝同定に有効な情報を提供できた。脳の形態は個人差があり、正確な位置情報を得る手段として本画像は、fMRI検査後に連続して実施でき、造影剤も使用せず簡便に正確な情報を得る手段として有用と考えられる。今回作成した画像の観察方向は、頭頂方向から下方としたため、中心前回付近を中心とした頭頂部の観察に有効であったが、前頭葉、側頭葉、後頭葉の観察は不十分であった。このため前頭連合野、聴覚野、視覚野の確認においては観察方向を変更する必要がある。

手指タッピングによるfMRIの結果では、図2に示すとおり予想された脳の局在を画像化することができた。また、右手指タッピングの繰り返し検査では、図2(a)および(c)に示すとおり1回目と2回目の検査で同様な位置に信号が得られ、再現性についても良好な結果が得られた。脳機能画像取得にあたり運動野確認のための課題は、被験者が指を動かすといった比較的単純な動作によってデータ取得および解析を行うことができ、臨床検査への応用がもっとも期待できる方法といえる。

t-検定法、z-score法、cross correlation法による解析方法の比較では、信号が得られた場所については、図3に示すとおり各解析法で同様な位置で信号が得られる結果となった。しかし信号強度に着目すると、図5のt-検定法、z-score法についてはほぼ同じ結果であったが、cross correlation法は他の解析法に比べ高い信号値を示した。また、t-検定法、z-score法の解析結果について、左中心前回と上前頭回はほぼ同値、右小脳と右眼球はほぼ同値で、両群において差が認められたのに対し、cross correlation法では、左中心前回と上前頭回はほぼ同

値、右小脳と右眼球はほぼ同値であったが、両群において有意な差は認められなかった。この結果は、各解析法の違いにより発生したものと考えられる。t-検定法およびz-score法は、課題遂行時と安静状態との独立性を検定する独立2標本検定を実施している。このため、左中心前回や上前頭回のような課題遂行時と安静状態時のMR信号変化の同期性が高いケースにおいて、検定結果は有意に差があると判断し、これにより信号値が高値となったものと考えられる。また、右小脳および右眼球では課題遂行時と安静状態に対する同期性は低く、検定結果は差が認められるがその差は小さいため、信号値も低く表されたものと考えられる。cross correlation法においては、課題遂行時と安静状態との隣り合うデータは独立ではなく、相関しているものとして解析が実施される。また、課題開始から神経活動の増加に伴う血流増加は、課題開始から数秒後にピーク(Bandettini, 1992)となり、経時的に増加して信号変化は独立した矩形波ではなく曲線となる。これらの信号特性を考慮したcross correlation法においては、図4(a)および(b)に示すように同期性が強い場合、t-検定法、z-score法と同様に検定結果の信号値は大きな値を示すが、図4(c)および(d)のように、同期性が崩れてくると、t-検定法およびz-score法では検定結果の信号値は明らかに減少するのに対し、信号値は大きく減少せず、図5(c)のような結果となったと考えられる。

これらの結果から、手指タッピングによる運動野賦活を目的としたfMRIにおいては、課題遂行と安静状態との差が比較的独立に出現することから、t-検定法およびz-score法での解析法が、より確実に運動による一次運動野および補足運動野の賦活部位を描出できると考えられる。cross correlation法は、課題が独立的でなく複雑な場合において効果が発揮されると考えられるが、独立した成分以外の結果についても相関が認められれば信号値として描出されるため、刺激リズムに従わない信号

変化に対しても鋭敏に検知する可能性があり誤差がより混入しやすくなると考えられる。

今回の結果は、各 voxel 毎に実施される解析結果を示したものであり、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。実際の評価においては、voxel 単体ではなく、voxel が集まりあった塊に対して、ある閾値以上の値をとる領域の出現確率を知ることが重要となる。今後は、これらの問題について考慮した解析手法を行う SPM (Statistical Parametric Mapping) 処理での評価を実施し、より精度の高い解析結果を得られるよう検討を進めていく必要がある。

V. 結論

1. 機能的 MRI (fMRI) の解析法である t-検定法、z-score 法、cross correlation 法において、解析法の違いによる信号の差について検討した。
2. 解剖学的な位置同定を目的とした脳表面像と静脈画像は、fMRI の賦活位置確認に有用であった。
3. 左右手指タッピングによる fMRI では、中心前回付近の一次運動野および上前頭回付近の補足運動野と考えられる位置に手指タッピングによる賦活と考えられる信号が得られた。
4. 各解析結果の比較では、3 種類の解析結果とも同部位に手指タッピングによる賦活と考えられる信号が得られた。
5. 解析結果である信号値を比較すると、t-検定法と z-score 法はほぼ同値、cross correlation 法は他の解析法に比べ、高い信号値を示した。また、部位による信号値の比較では、t-検定法と z-score 法は、中心前回・上前頭回群と小脳・眼球群とに優位な差が認められ、cross correlation 法では、両群に有意な差は認められなかった。
6. 手指タッピングのような運動野賦活を目的とした fMRI において、一次運動野および補足運動野賦活を目的とした場合、t-検定法と z-score 法が正確な結果を導き出していると考えられた。

謝辞

研究を進めるにあたり MR 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病院放射線室松村義光氏、廣田勝義氏に心から感謝申し上げます。

文献

- Bandettini P.A. et al., 1992, Time course EPI of human brain function during task activation, *Magn.Reson.Med.*, 25, 390-397
- Bandettini P.A. et al., 1993, Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain, *Magn.Reson.Med.*, 30, 161-173
- Fox P., Mintun M., 1989, Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of $H_2^{15}O$ tissue activity, *J.Nucl.Med.*, 30, 141-149
- Herscovitch P. et al., 1983, Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$ I. Theory and error analysis, *J.Nucl.Med.*, 24, 782-789
- Maki A. et al., 1996, Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography, *Med.Phys.*, 22, 1997-2005
- McGlone J. et al., 1986, *Cerebral localization*. Revised Edition-1990, Philadelphia: J.B.Lippincott company, 1-74
- Ogawa S., 1990, Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 87, 9868-9872
- Pauling L. and Coryell C., 1936, The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin, *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 22, 210-216
- Villringer A. et al., 1996, Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic change during activation of brain function in human adults, *Neurosci.Lett.[Suppl.]*154, 101-104