

S-PLUSユーザカンファレンス学生研究

脳医療画像信号へのS-PLUSの応用

=メディカルサプライチェーンリスク解析=

高橋 由武^{1,2)} 村瀬 研也³⁾ 松田 博史⁴⁾

大阪大学 医学部¹⁾ (株)第一ラジオアイソトープ研究所²⁾

大阪大学大学院医学系研究科³⁾

国立精神・神経センター武蔵病院⁴⁾

【研究背景】

脳統計解析ソフトを臨床応用する頻度が増えている。

脳統計解析ソフトを臨床応用する時、コンプライアンスや、院内倫理規定等、また生理の多因子などのより、比較正常群の作成が問題になる。統計に必要な素の数が確保できない。

SPECT画像再構成の画像工学的問題点が施設間差に残る。
(多施設共同正常群の作成実施時)

数学的に補正をし平均値及び標準偏差値ともに他施設作成したデータを、ファントム実験補正式にて利用する方法はすでに利用されている。
(部分容積効果補正やTCT吸収補正の問題残る)

簡便に推測母集合を説明し、臨床数値を得たい。

【現状】

例えばSPMなどのソフトを利用し正規化した脳座標信号を正常群と症例とで比較する。

SPM のとは



The screenshot shows a web browser window with the title "SPM - Yahoo! JAPAN - インターネットエクスプローラ". The address bar contains "http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/". The main content area features the SPM logo (a red circle with "SPM Central" in a blue bar) and the text "SPM Statistical Parametric Mapping Introduction". Below this, it states "Developed by members & collaborators of the Wellcome Department of Cognitive Neurology". A navigation menu includes links for "intro", "distribution", "SPM_96", "SPM_99", "documentation", "email_list", "course", "notes", "SnPM", "SPMwin", and "data". A sidebar on the left lists "introduction", "news", "SPMweb", "SPM in brief", "The software", and "history". The main text defines SPM as a process for testing hypotheses about neuroimaging data. A "News" section mentions the "SPM_99 final release now available...".

SPM
Statistical Parametric Mapping
Introduction

Developed by members & collaborators of the Wellcome Department of Cognitive Neurology

[intro](#) | [distribution](#) | [SPM_96](#) | [SPM_99](#) | [documentation](#) | [email_list](#) | [course](#) | [notes](#) | [SnPM](#) | [SPMwin](#) | [data](#)

Statistical Parametric Mapping

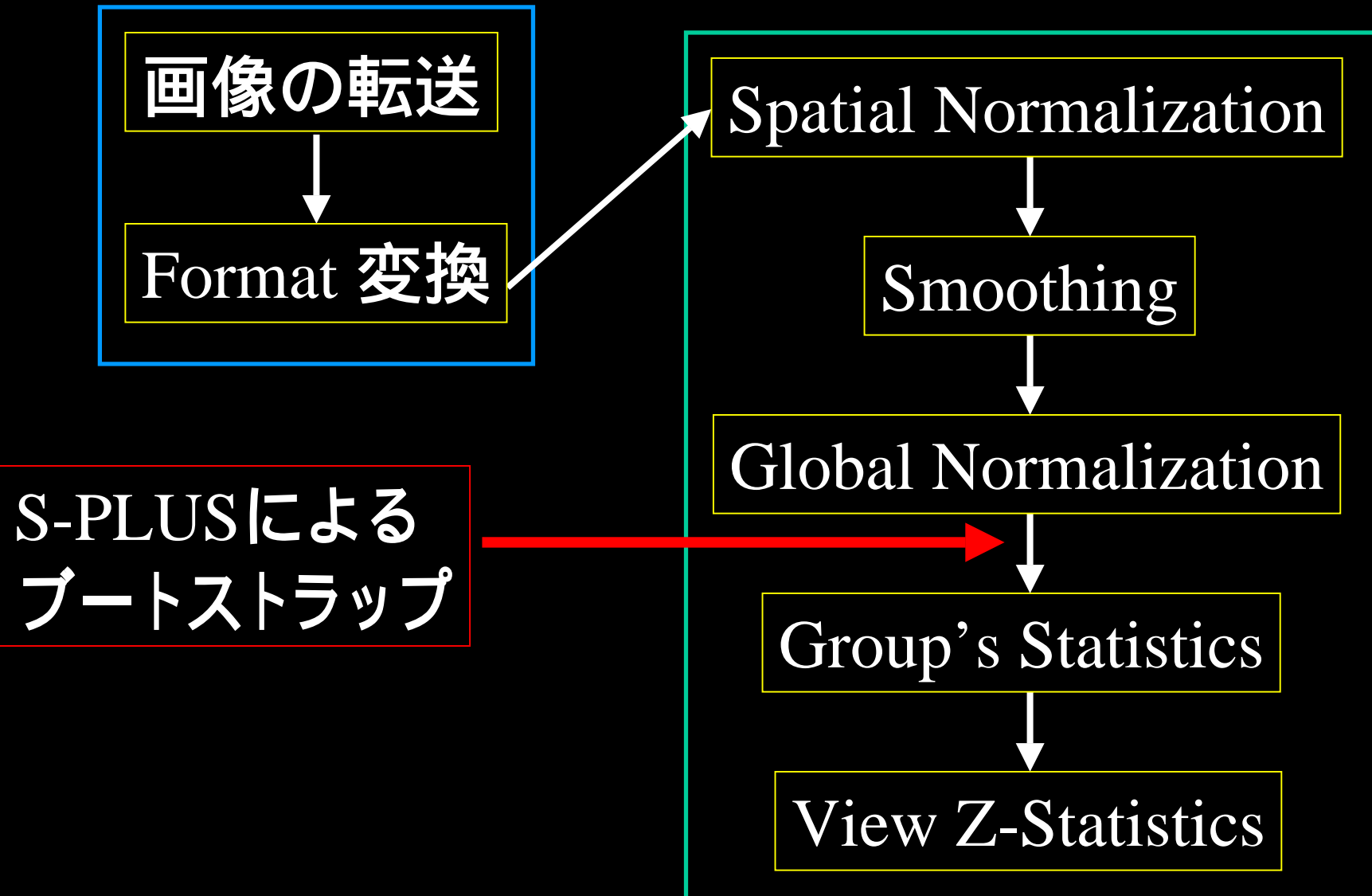
Statistical Parametric Mapping refers to the construction and assessment of spatially extended statistical process used to test hypotheses about [neuro]imaging data from SPECT/PET & fMRI. These ideas have been instantiated in software that is called SPM.

News

- [SPM_99](#) final release now available...

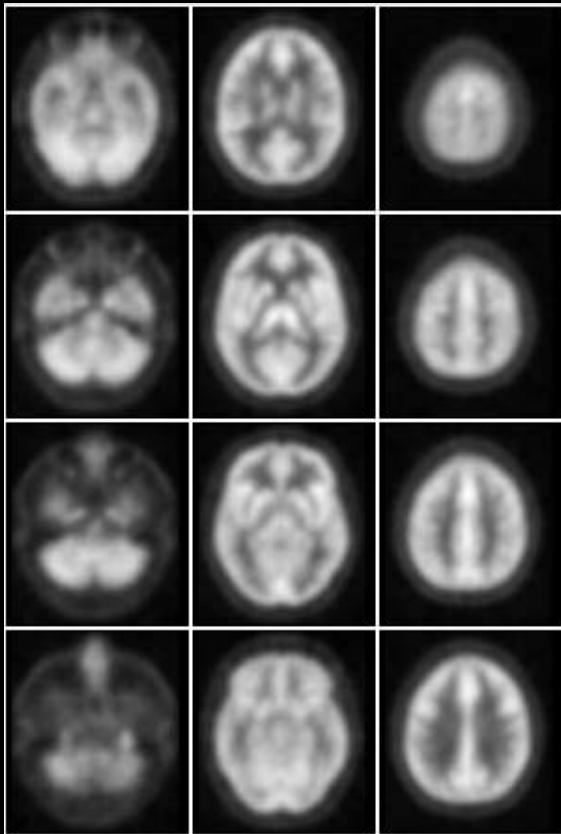
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

SPMとS-PLUSの Flow Chart

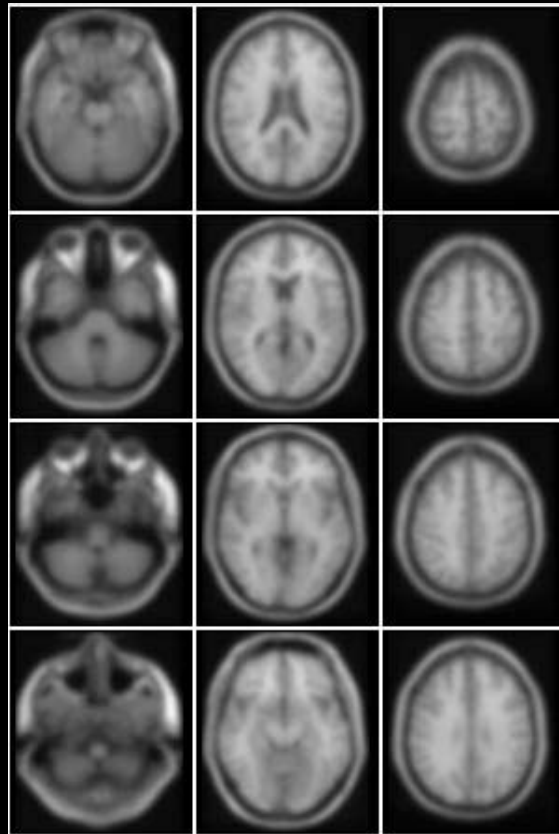


Template

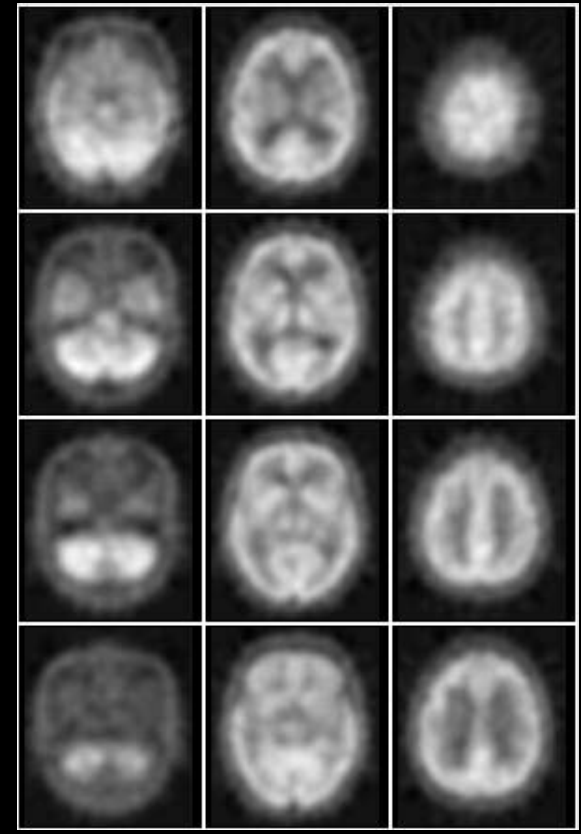
PET



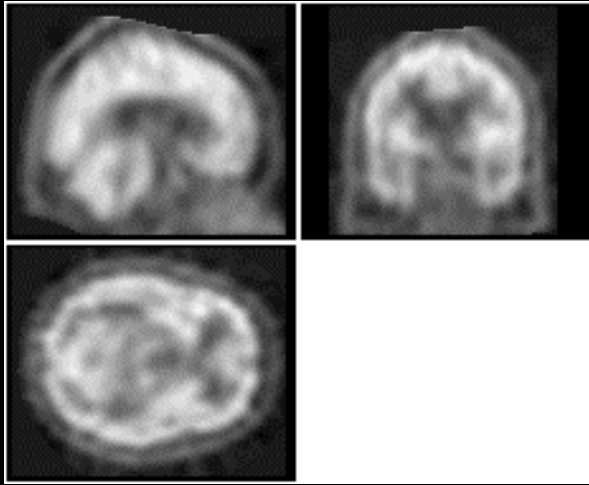
T1



SPECT

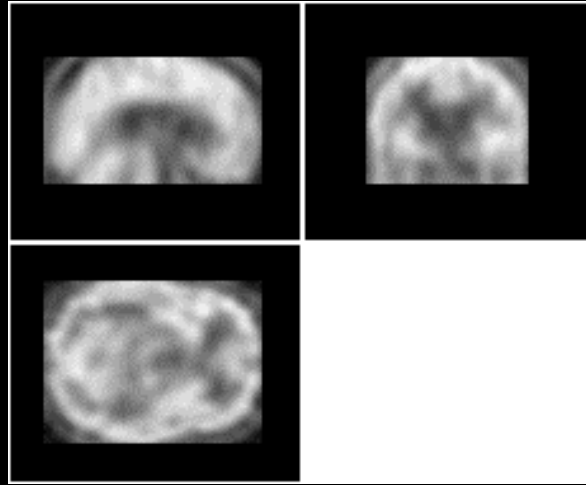


Bounding box



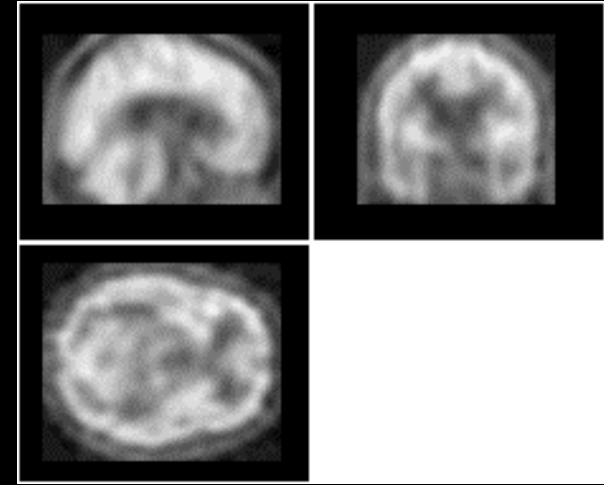
Template
(PET)

| | | |
|----|-----|----|
| X | Y | Z |
| 91 | 109 | 91 |



SPM95
(Talairach)

| | | |
|----|----|----|
| X | Y | Z |
| 65 | 87 | 51 |



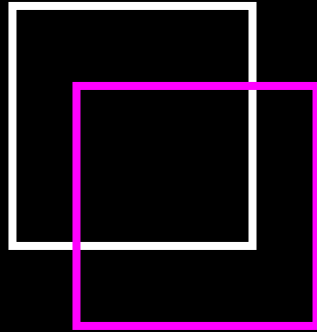
MNI

| | | |
|----|----|----|
| X | Y | Z |
| 79 | 95 | 68 |

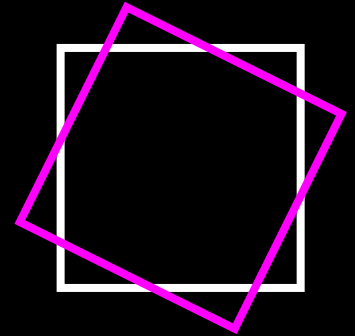
Affine

Linear transform

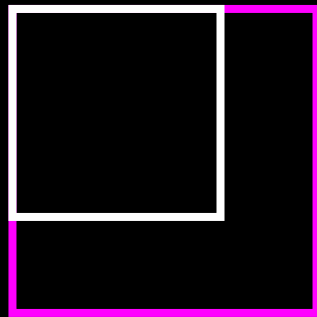
Translations



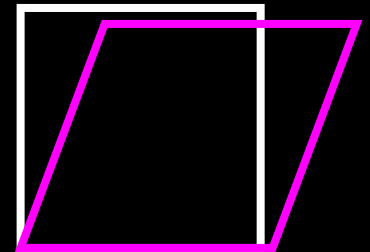
Rotations



Zooms

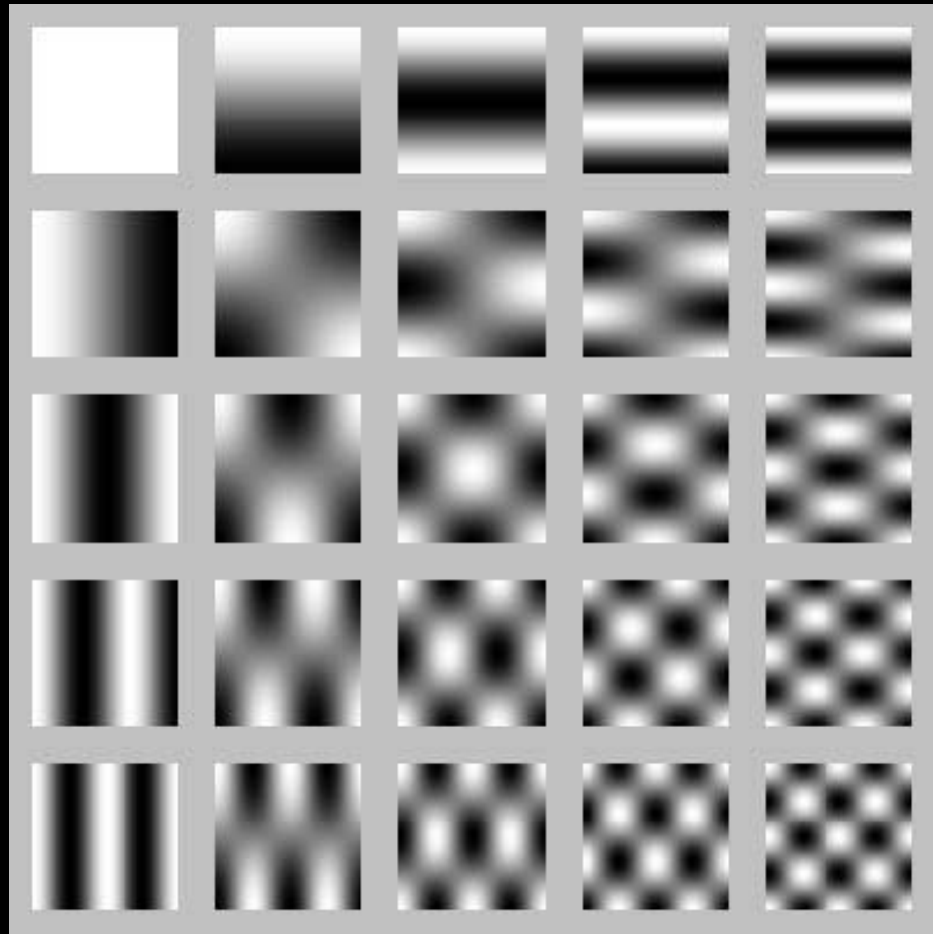


Shears



Basis function

Nonlinear transform



Basis function の変化

222

333

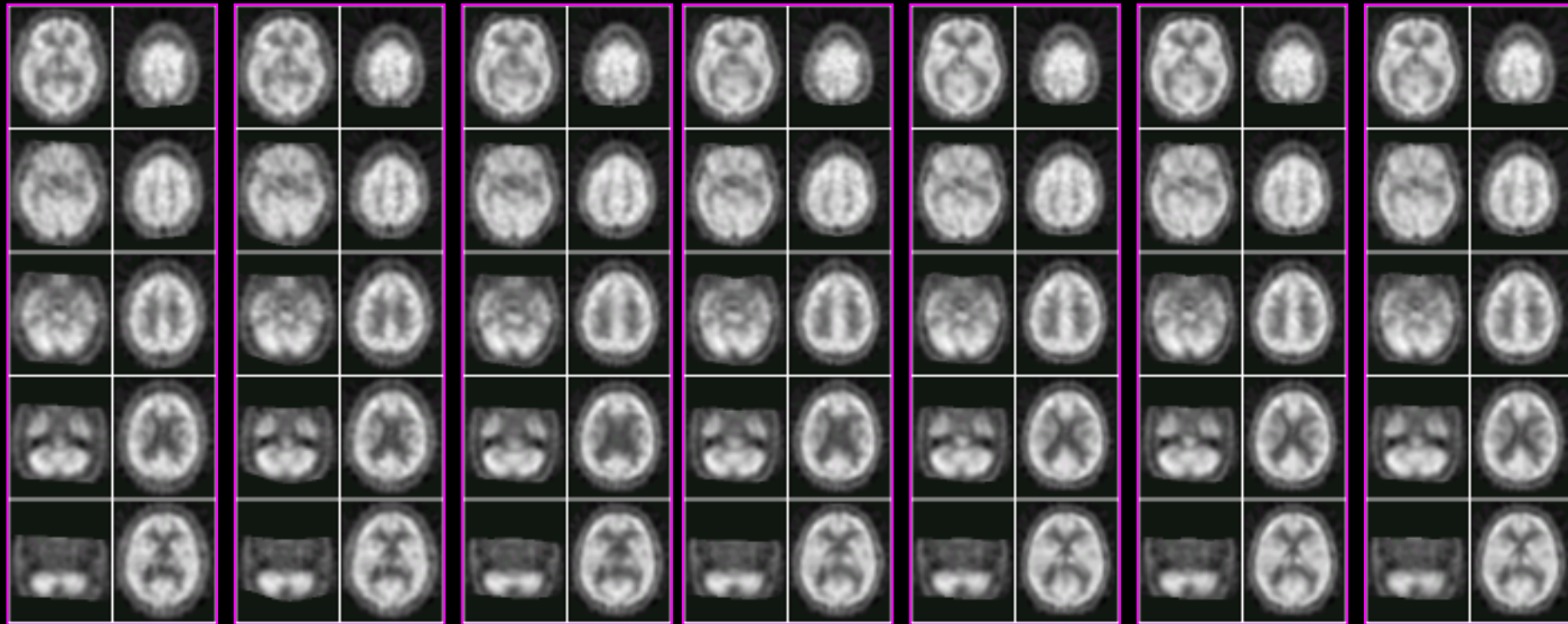
444

555

666

777

888



Iteration の変化

0

1

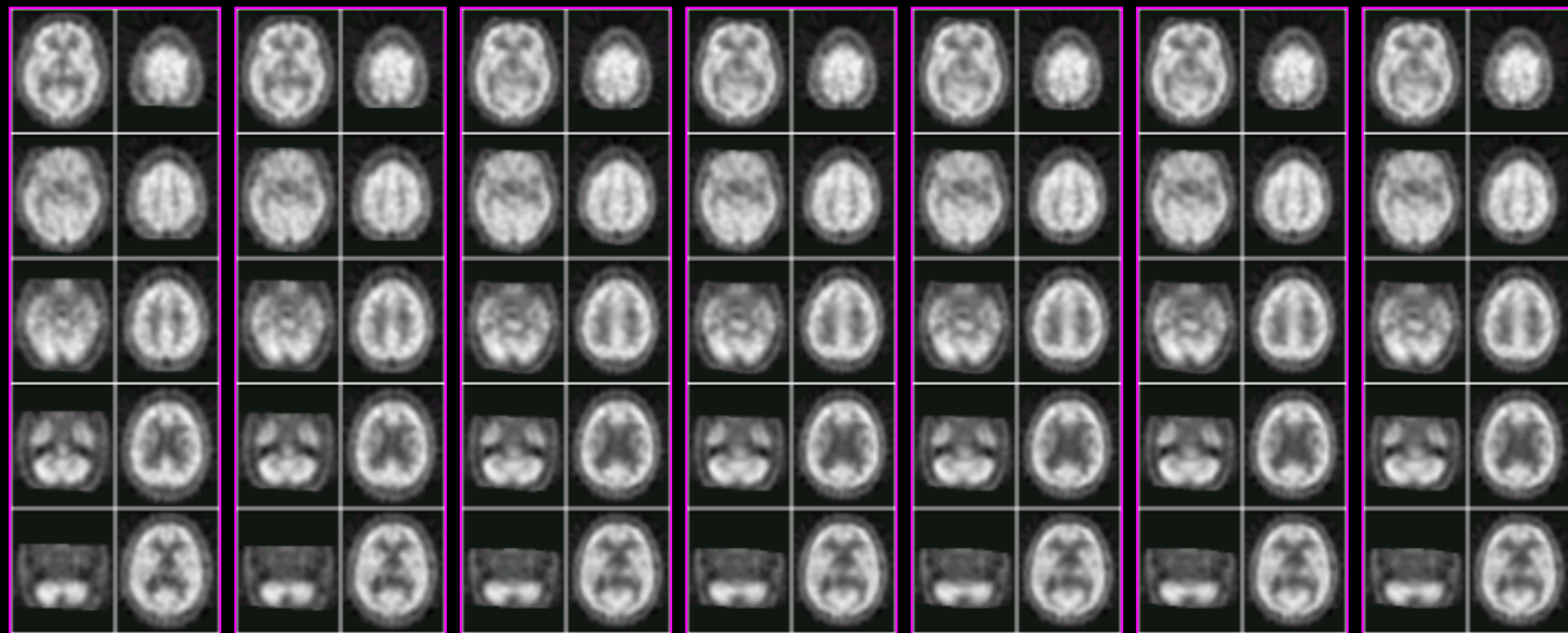
3

5

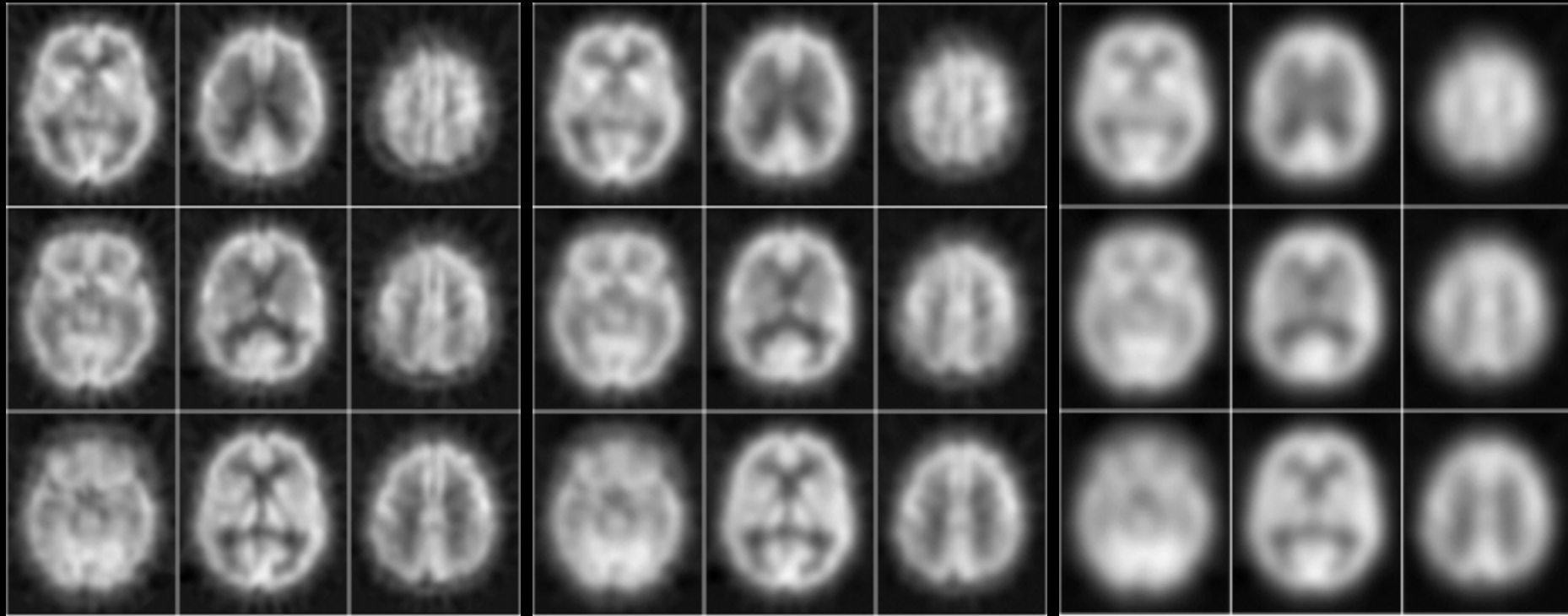
8

12

16



Smoothing の影響



Smoothing 0 (mm)

Smoothing 8 (mm)

Smoothing 16 (mm)

健常者群の条件

- 記銘力正常

- Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) 正常

- MRIで年齢相応のUBOがT2WIで見られるのみ

- 高血圧、糖尿病などの脳血管障害の危険因子がない

Normal Databaseとの比較

- 添付のNormal Database

20～39歳：20人（男14人、女6人、平均28.7歳）

40～59歳：20人（男10人、女10人、平均50.0歳）

60～87歳：20人（男10人、女10人、平均72.5歳）

データ提供施設

筑波大学 臨床医学系精神医学 朝田隆先生

国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部 松田博史先生

ADの代謝・血流低下部位

早期、軽症 = 後部帯状回・楔前部、側頭頭頂連合野より

進行 = 前頭連合野も低下

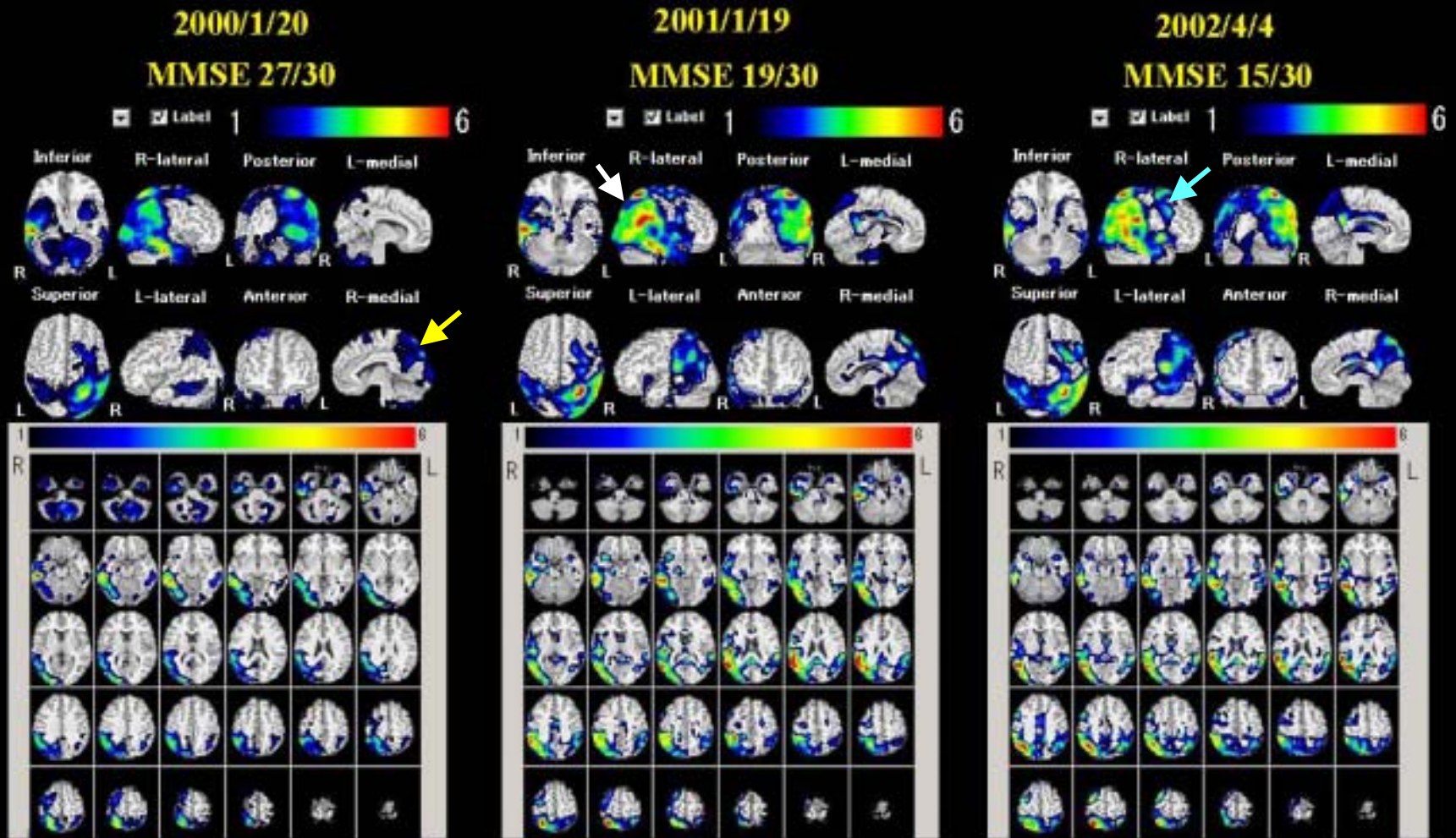
比較的温存される部位 = 橋、一次感覚運動野、後頭葉

一次視覚野、視床、線条体

65歳以前の発症 = 頭頂連合野、後部帯状回・楔前部の低下が目立つ。

66歳以上での発症 = 年齢が増加するにつれ典型的なAD型低下パターンを呈する症例が少なくなり、辺縁系の低下が強い場合が多い

アルツハイマー病患者の経年的変化 (52歳, 女性)



52F Alzheimer's disease

アルツハイマー型痴呆(アリセプト投与前後)

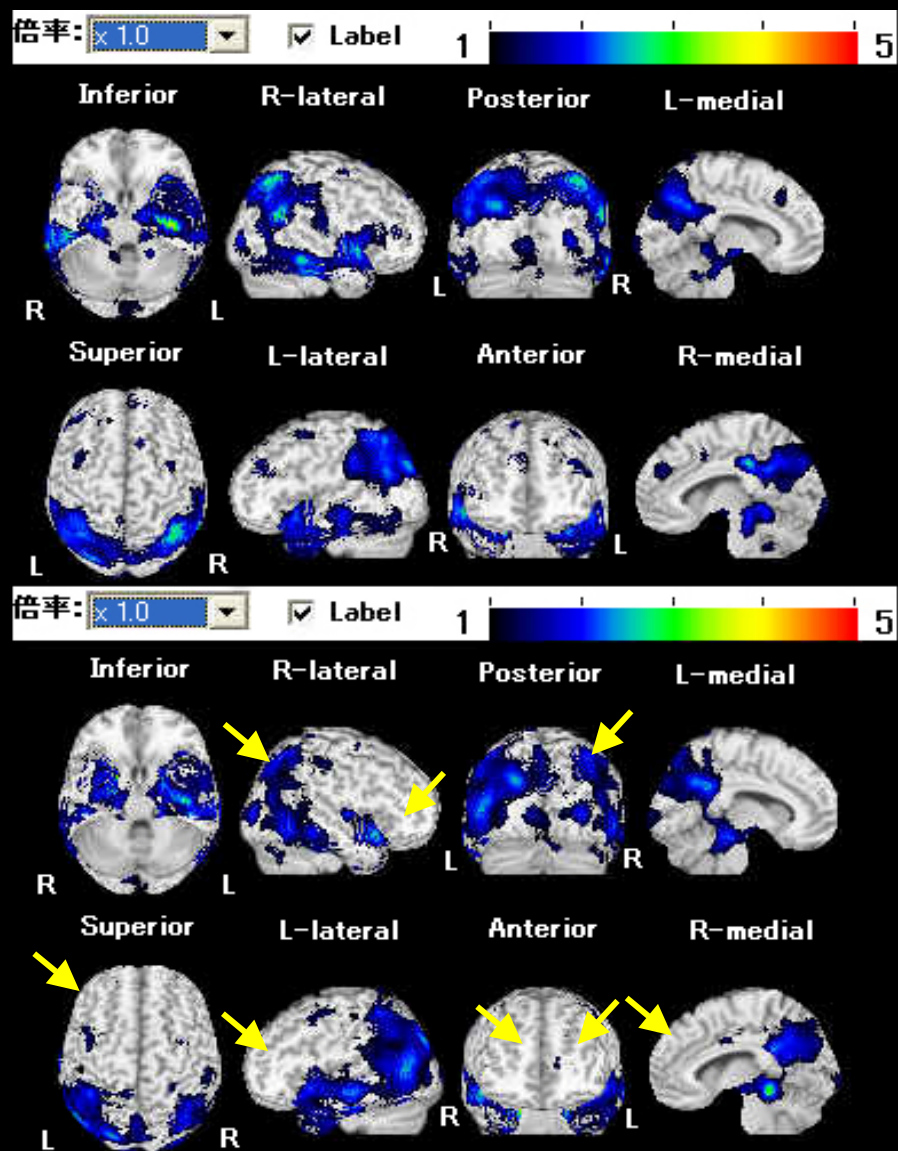
68M AD

2001/8/16
MMSE= 5/30

Donepezil
2001/9/17



2001/12/17
MMSE=14/30



【目的】

臨床診断補助解析として、1, 2種の過誤の軽減

新しい探索定理の提案と検討

実施施設にて1例のコントロール(複数の条件で説明)を撮像し、そのxyz座標値をそれぞれ代表値(平均値、ベンチマーク)とし相対する座標の別施設の標準偏差値(サプライチェーンリスク)を融合させたり、理論対照値、理論危険率の臨床応用をカオスの理論にて検討した。

ブートストラップをS-PLUSにて実施し、結果を解析に導入する。

リスクマネージメントサイエンス

= 複雑な意思決定 =

モデリング分析

待ち行列: 到着率をポアソン確率分布に限定

線形プログラム: 適用問題に制限あり

シミュレーション: 分析的に扱う事がほとんど
不可能な不確実性を伴う
問題に適する。

モンテカルロシミュレーション

いくつかの確立論的なインプット変数に対して
アウトプット変数の推定が可能。意思決定に含
まれるリスクを評価できる。

統計

平均値

サンプル数が必要
サンプル数が大きいと
色々な解析手法に対応

標準偏差

サンプル数が必要
取り扱いにモデルの確認
が必要

探索定理

ベンチマーク

1例

サプライチェーンリスク

リスクマネージが可能

探索定理の仮定の確認

危険率 (サプライチェーンリスクバリュ)

局所脳血流にはフラクタル性があり、正常コントロール群も自己相似性がある。

中央値 (ベンチマーク)

代表点 (基準点) と対照点はカオスの理論が成り立つ。

当検討における2つの仮定

仮説

多因子を持つ説明変数により導かれたベンチマークが5%の揺らぎの中で決まれば、集合として5%の範囲も決まる。
カオス理論の利用

仮説

脳の局所脳血流のパターンは標本にも個別の脳にも自己相似性がある。モデルを想定する時、個人内脳パターンを母集団のパターンに適応する。
フラクタル解析の利用

当検討における2つの仮定

仮説 の検討

多因子を持つ説明変数により導かれたベンチマークが5%の揺らぎの中で決まれば、集合として5%の範囲も決まる。
カオス理論の利用

【集合と確率の仮定】

1、群集合の捕らえる時、また写像する時は全単写であると仮定する。
また、素は閉じた集合とする。

2a、想定集合(コントロール群)はカテゴリ条件を満たした集合とする。

Mini Mental State Examination(MMSE)、長谷川式簡易知能評価スケール改訂版(HDS-R)正常。

Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised(WAIS-R)正常。

MRIで年齢相応の高信号が白質にT2強調画像で見られるのみ。

高血圧、糖尿病などの脳血管障害の危険因子がない。

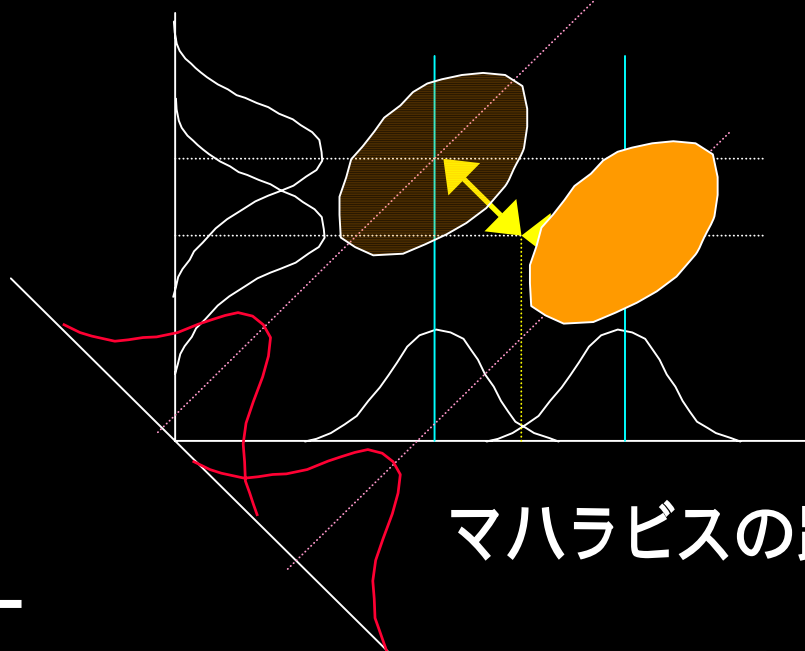
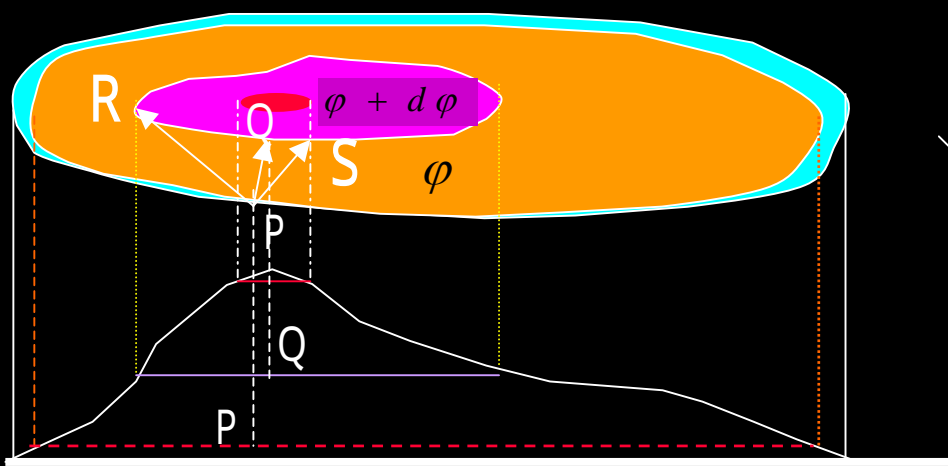
(年齢階層)

$$P=0.03125(0.5^n)$$

【ベンチマークとデザイン仮定】

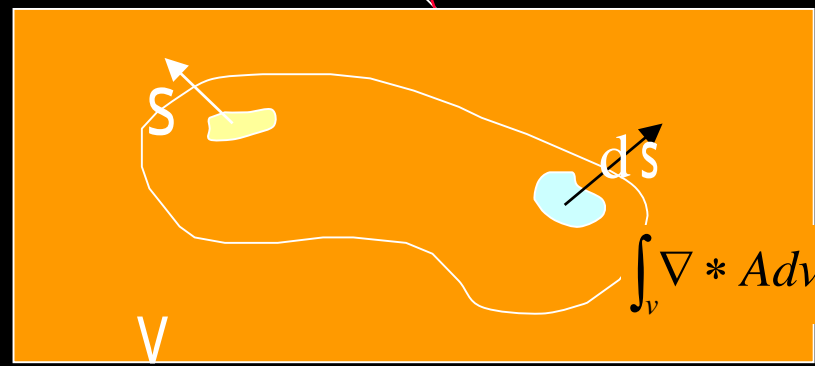
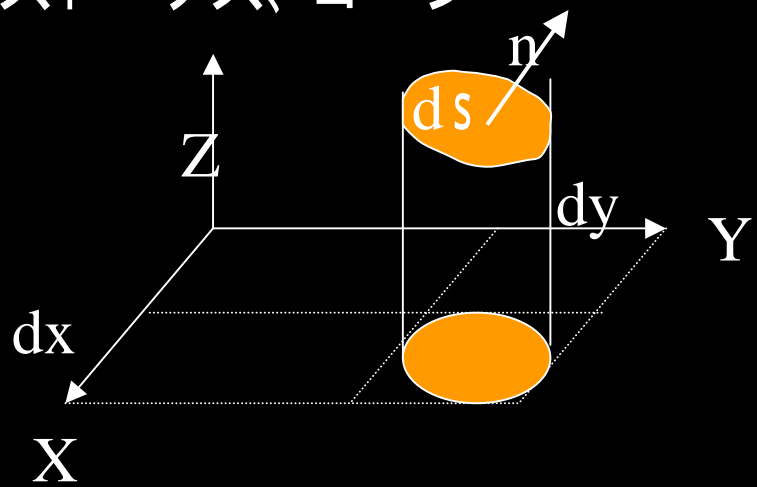
- 1、ヒストグラムを級数で認識 (Taylorの定理関数と級数)
- 2、ナプラ勾配により楕円面積化
- 3、マハノビスの距離でベクトルと3次元化積分体積とする。
(リサンプリングの揺らぎの十畳積分)
ガウスの定理により面積素ベクトル化
- 4、ストークスの定理により写像へ (全単写)
- 5、コーシの定理より正則高次関数積分値は一致 (面積は一致)
- 6、Gerschgorinの定理より固有点の存在補完
- 7、Crank-Nicolson法にて楕円方物型偏微分方程式化
- 8、カオス理論のロジスティック方程式にて収束性の確認

ナブラ勾配とスカラー関数



Taylor

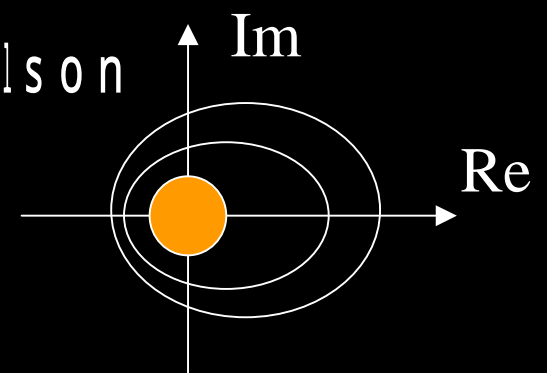
ストークス、コーシー



ガウス

$$\int_v \nabla * A dv = \int_{\partial v} A * ds$$

Crank - Nicolson
Gerschgorin



【方法】

標本内正常群局所脳血流値は正規分布と仮定、AUC下面積と危険率の理論値の関係を一次関数に仮説した。標本群の平均を含む階級の確率密度と、優位性危険率5%の両側の階級の確率密度をそれぞれ α 、 β 、とし、標準偏差確率密度を p とするなら、 $\Omega = 1$ $P = 0.95$ となる。ここで正規性の理論値との ($y = aX + b$) 線形式を利用し、 a と b がある値を取った時、 X に、何かの値を入れると、 y は必ず一つ決まるカオス理論を応用する。ロジスティック方程式の傾きを1世代(次層)で5%の危険率が加算される1.05、初期値は臨床的に多用される0.05として、 r を変化させ、繰り返し検討した。

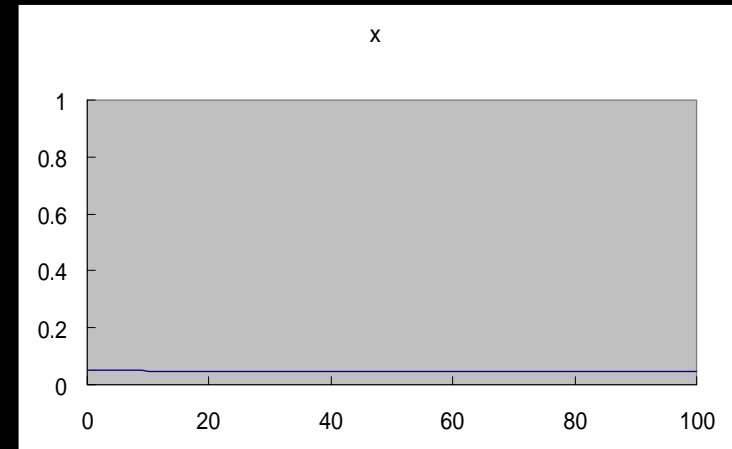
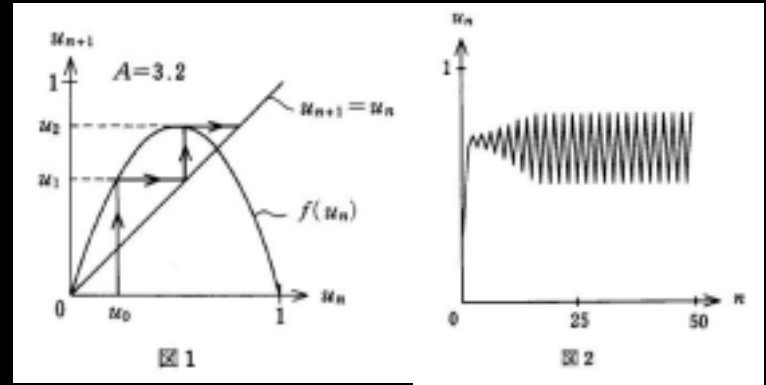
ムーンビュー法

$$x_{n+1} = (1 + x_n) * x_n * (1 - x_n)$$

【結果】

5%以下の初期値に対して、1600回繰り返したが途中発散する事無く、初期値0.05に（平均0.048、標準偏差0.00059）十分収束したと言える。ア、プリアリな臨床を想定し、初期値を変化させても、確率密度の定義では、周期点は1点であった。

解析で置き換えるなら、平均値、危険率範囲の確率密度の揺らぎ共に、十分に収束すると考えられた。



【人工的な標本代表値と母集団の予測の可能性】

他段階のカテゴリーを持つ1標本は集合の代表値になるか？

目的変数を説明変数の多変量解析で説明しない。

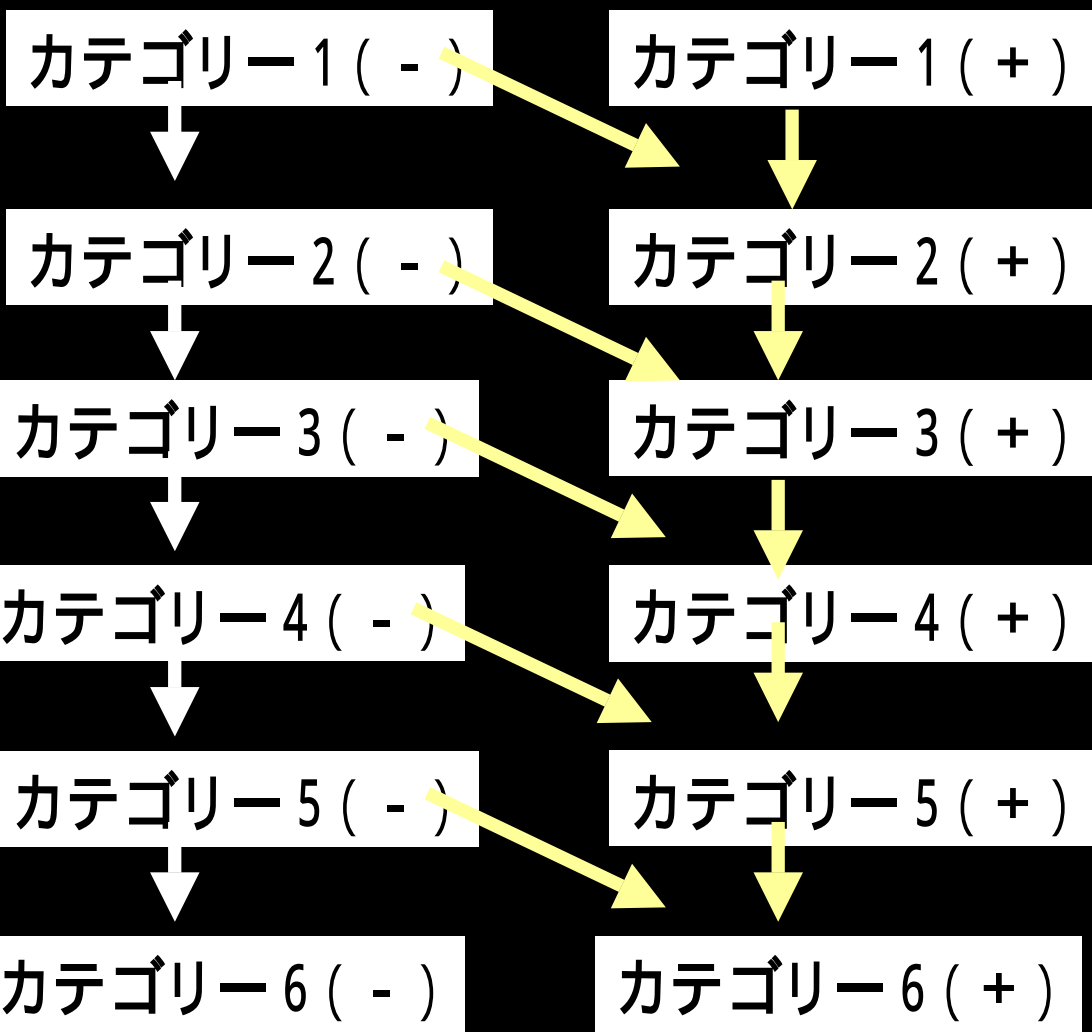
E B Mの確立した定義を専門医がカテゴリーとして採用する。
確率論もシミュレートする。

カテゴリーの因子は2項分布と仮定しリスク解析する。

年齢階層

因果性

サプライチェーン
リスクアナライシス



観察統計

シミュレーション

AHP

ANP

NNW

Probability

ベンチマーク

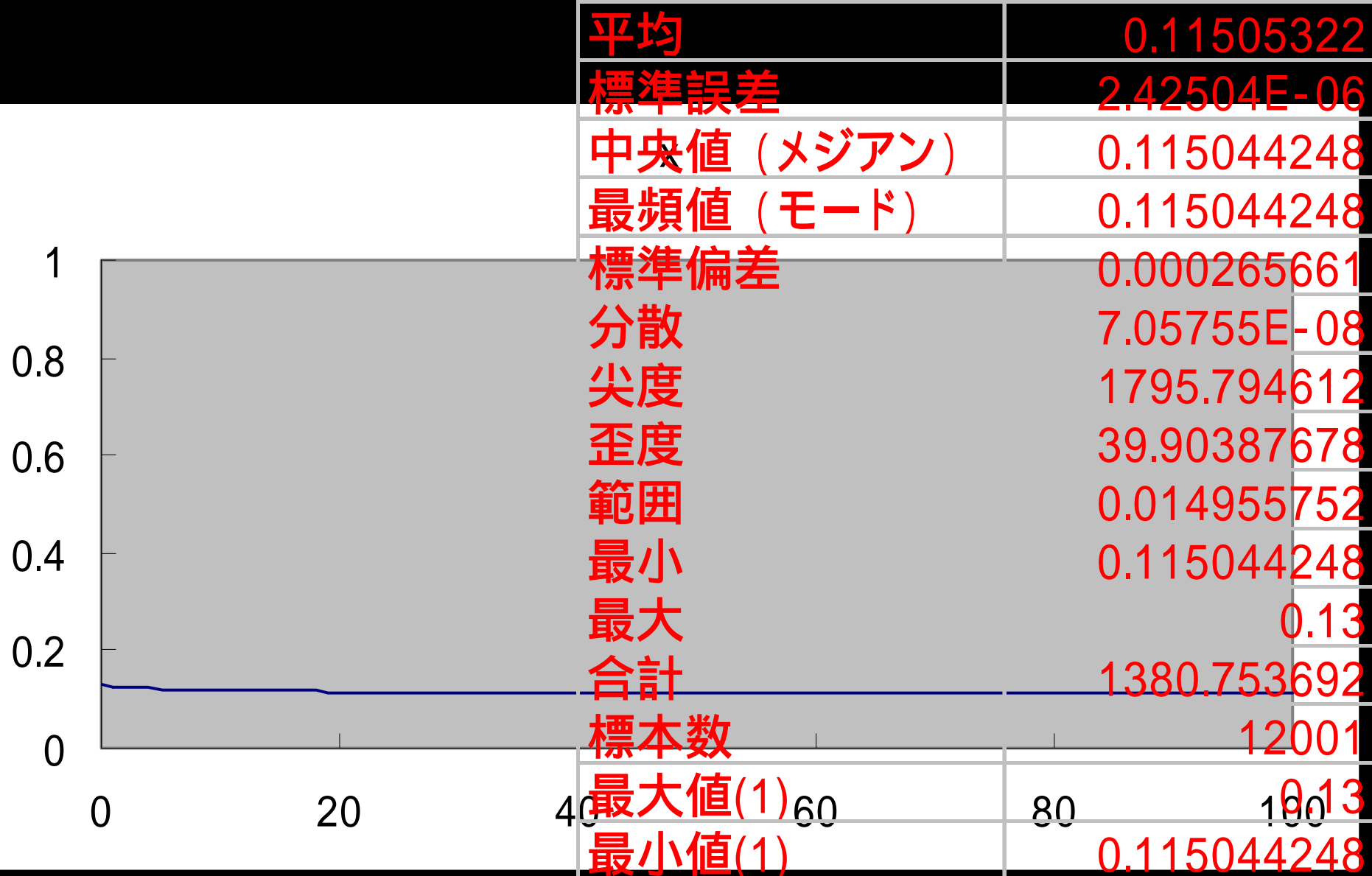
比較対照値

ベンチマーク2項分布のシミュレーション

| 理論値 | 45歳以上65歳未満 | 65歳以上85歳未満 | 85歳以上 | |
|---------|------------|------------|-----------|---|
| 0.5 | 0.282 | 0.15 | 0.0176 | 100人中のカテゴリーに該当する確立・年齢層 |
| 0.5 | 0.995 | 0.93 | 0.7 | 100人中のカテゴリーに該当する確立・記銘力正常 mini Mental State Examination (MMSE), 長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) 正常 |
| 0.5 | 0.99 | 0.9 | 0.5 | 100人中のカテゴリーに該当する確立・Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R), Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) 正常 |
| 0.5 | 0.99 | 0.9 | 0.7 | 100人中のカテゴリーに該当する確立・MRIで年齢相応のUBOがT2WIで見られるのみ |
| 0.5 | 0.93 | 0.93 | 0.93 | 100人中のカテゴリーに該当する確立・高血圧、糖尿病などの脳血管障害の危険因子がない |
| 0.03125 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 性別 |
| | 0.1278779 | 0.0525427 | 0.0020051 | |
| | 0.5 | | | 患者の主訴及び家族の証言や他の検査に頼り、専門医が判定 |
| | 0.063939 | | | |

45歳以上65歳未満の集合とベンチマーク収束

誤差因数0.12と多重集合の揺らぎ ×

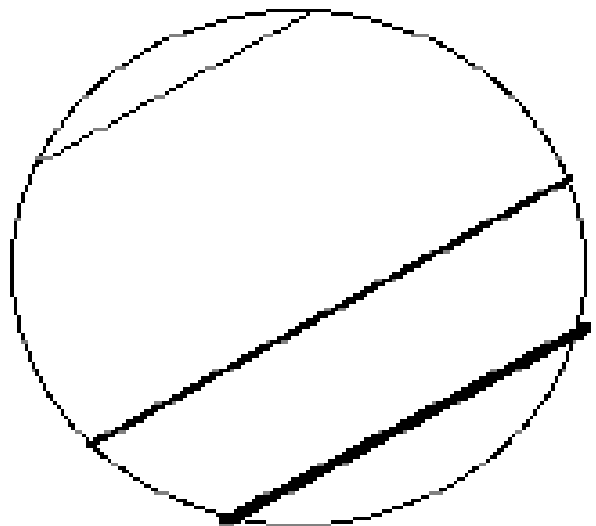


当検討における2つの仮定

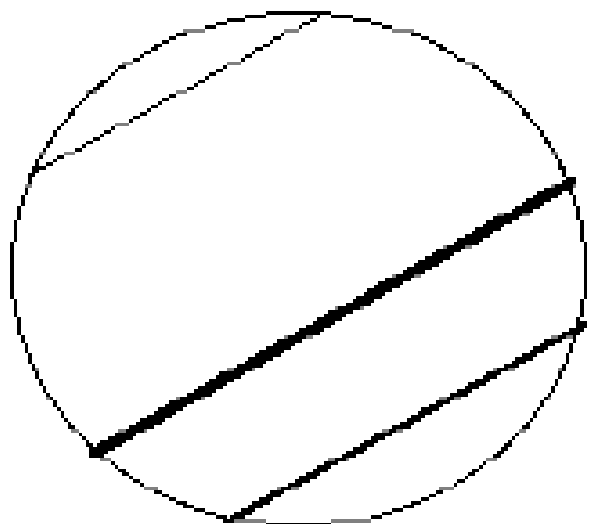
仮説 の検討

脳の局所脳血流のパターンは標本にも個別の脳にも自己相似性がある。モデルを想定する時、個人内脳パターンを母集団のパターンに適応する。
フラクタル解析の利用

X variable region



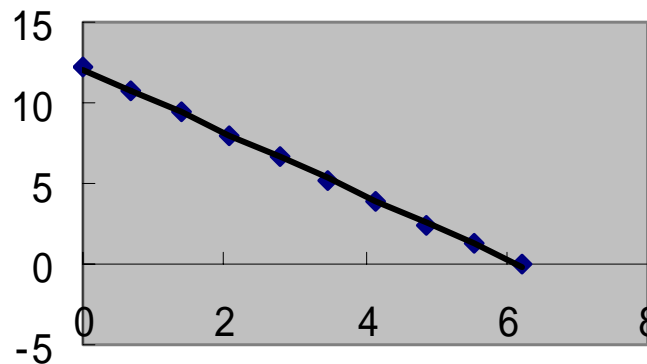
Y variable region



正規分布

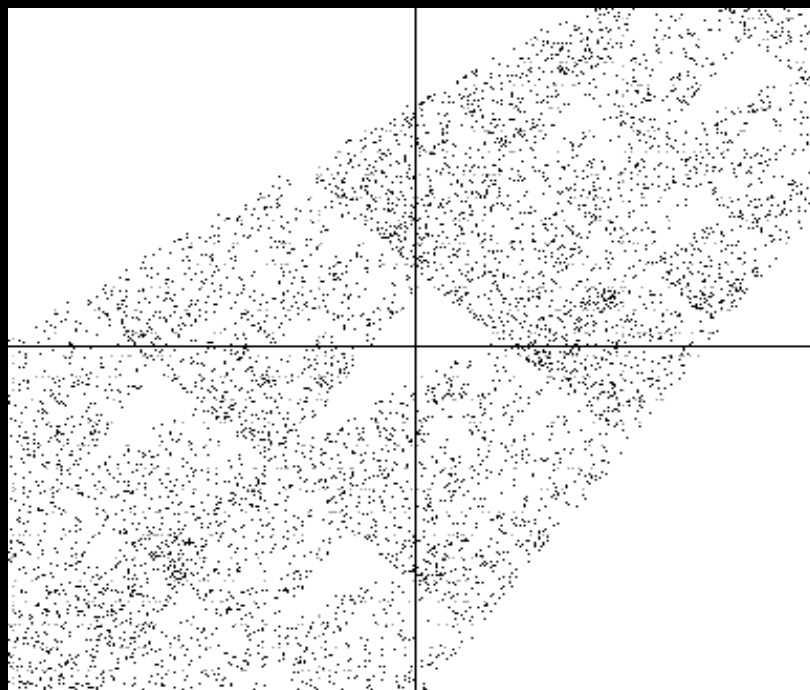
$$y = -1.9573x + 12.11$$

$$R^2 = 0.9996$$



◆ Ln(画素数)

— 線形 (Ln(画素数))



$$F(x)=0.60x-0.64$$

$$F(x)=0.62x-0.17$$

$$F(x)=0.62x+0.78$$

$$F(y)=0.64y-0.18$$

$$F(y)=0.62y-0.64$$

$$F(y)=0.62y+0.76$$

年齢別 66 GNmean



年齢別 71 GNmean



年齢別 76 GNmean



年齢階層別による
座標の全脳基準化
数値の比較

*** Bootstrap Results ***

Call:

```
bootstrap(data = SDF局所, statistic = mean(V1), B  
= 100000, trace = F,  
assign.frame1 = F, save.indices = F)
```

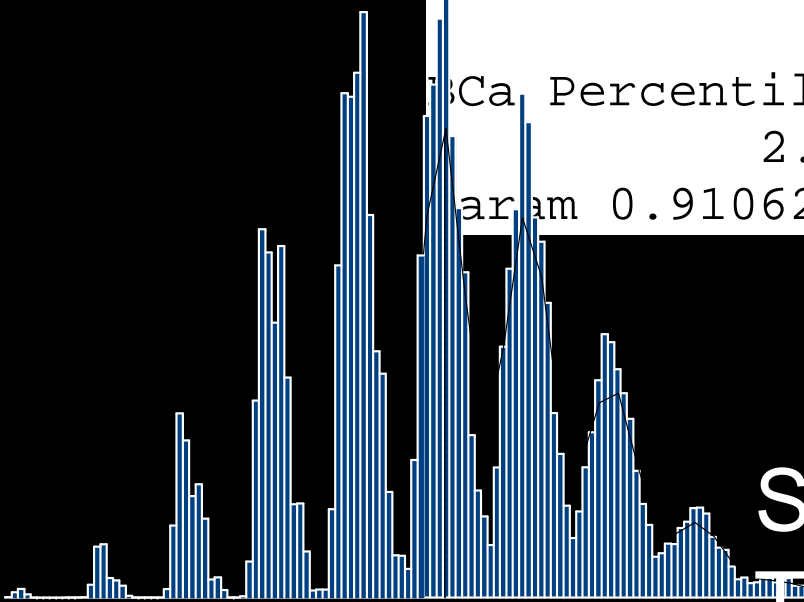
Number of Replications: 100000

Summary Statistics:

| Param | Observed | Bias | Mean | SE |
|-------|----------|------------|--------|----------|
| Param | 0.9189 | 0.00001236 | 0.9189 | 0.004272 |

Ca Percentiles:

| | 2.5% | 5% | 95% | 97.5% |
|-------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Param | 0.9106219 | 0.9117833 | 0.9262668 | 0.92727 |

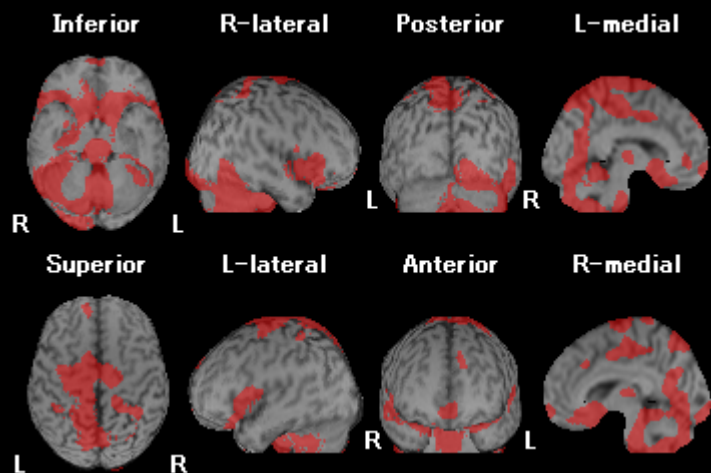


S-PULUSによる

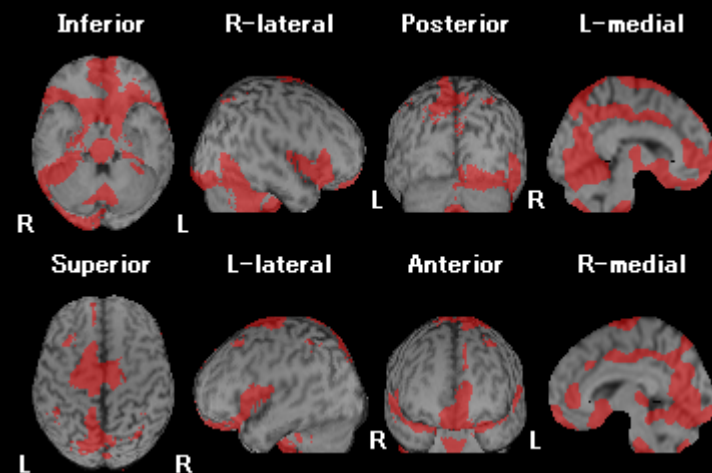
Talairachのstereotaxic box

の概念-局所的検討結果の1例

基本統計量

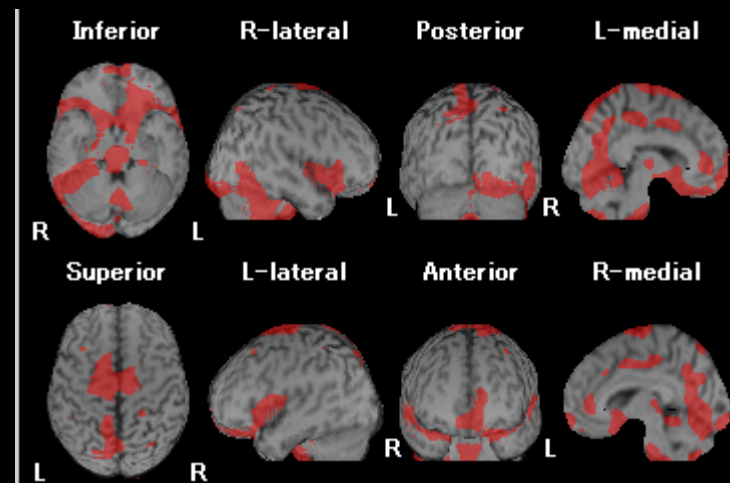


正規分布ガンマー分布

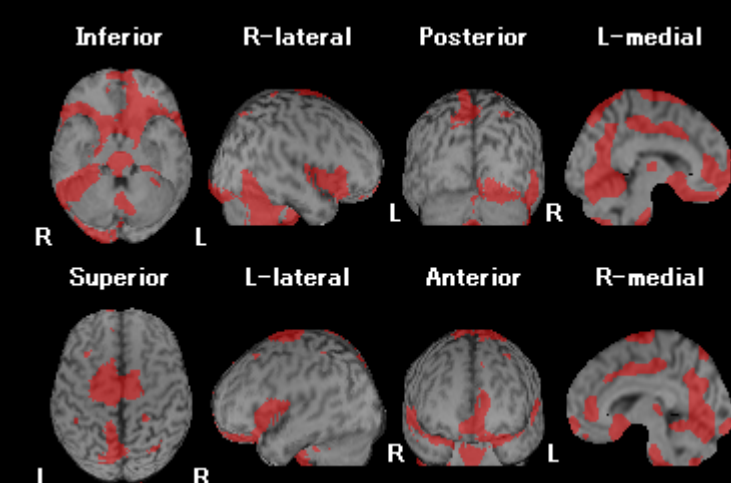


ワイブル

虚血症例
 $p < 0.05$

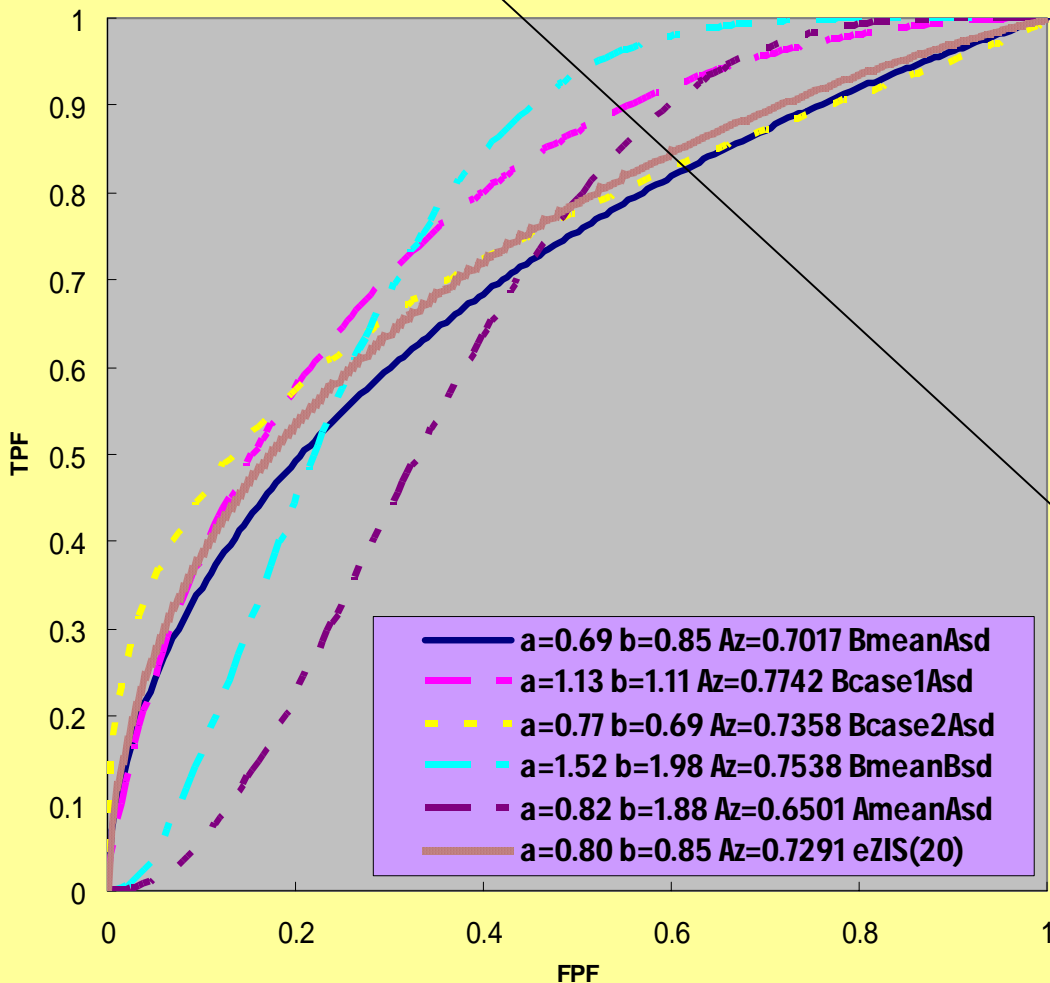


正規分布ブートストラップ



- A施設での高齢者健常脳SPECTデータベース(40例)
- B施設での高齢者健常脳SPECTデータベース(24例)

Conventional Binormal ROC Curves



使用SPECT機種

–A施設; Siemens
MultiSPECT3

–B施設; Marconi IRIX

結 論

- 健常高齢対照者の同一の判定基準で集められた1例の脳血流SPECTデータ(中央値ベンチマーク、)に、他施設で求めた標準偏差を載せたり、予測リスク値(サプライチェーンリスク)を応用することによって、その施設の健常データベースを構築できる可能性が示唆された。
- 人工的脳標本は臨床的に使用可能と示唆された。

【考察】

一定のカテゴリのもと作成された標本集合の場合、その要素1例を無作為に抽出された を標本の不動点とし、標本平均の代用に仮定し母平均を予測しても平均をつかさどる階級内要素特性は発散しないと示唆された。

一方、標準偏差を算出する際の標本集合が正規分布していない場合は $f(z)$ 関数に全単写をする際、想定標本集合の標準偏差の尖り度、や偏り度の影響は別の問題でかかわる。ブートストラップ法を用いて補正の必要がある。

カテゴリの2項分布の密度関数もブートストラップをかけるべきである。

今後、国立精神・神経センター武蔵病院、松田と日本医大、水村らにより、臨床データを構築し、頑強性を検討する。