

1000 chを超えるデータに対する M_{eff} 法での多重比較補正 Multiple comparison correction in the M_{eff} method for data greater than 1000 ch

都市人間環境学専攻

19N3100038D 向山 絢子 (応用認知脳科学研究室)

Ayako MUKOYAMA / Applied Cognitive Neuroscience Lab.

Key Words : fNIRS, DOT, M_{eff} 補正法, 多重比較補正

1. 概要

本研究の目的は、高空間分解能に発達していくNIRSシステムにおける実効多重性 (M_{eff} : effective multiplicity) 補正法の適応可能性についての検討である。

近年、近赤外線分光法 (NIRS: Near-Infrared Spectroscopy) システムは空間分解能の向上により、網羅的に解析する際の仮説検定における多重比較補正の問題が浮上した。そこで従来使用されてきたボンフェローニ法に代わる多重比較補正の手法として、44 chデータに対する M_{eff} 補正法がUgaらによって2015年に提案された。しかし、NIRSシステムの高分解能化が進み、NIRSシステムの一つである拡散光トポグラフィ(DOT: Diffuse Optical Tomography)では1000以上のデータを計測可能である。したがって本研究では44 ch計測データにチャンネル間補完を行うことで6,178 chのシミュレーション用データを作成し、データに対しても M_{eff} 補正法が有効であるかの検討を行った。

最適な補完法の検討を行った後、補完後データでリサンプリングシミュレーションを行った。リサンプリングシミュレーションでは6,187 chで M_{eff} 値が8から13に統制できることを確認した。結果として補完が M_{eff} 値を低下させるという点で M_{eff} 補正法に影響を及ぼすことと、6,178 chまで拡張したデータにおいても M_{eff} 値がある値に収束することが確認できた。

本研究では6,178 chまでチャンネルを拡張した場合でも M_{eff} 補正法が有効な方法であると示した。

2. 序論

近赤外線分光分析法 (NIRS: Near-Infrared Spectroscopy) は、簡便かつ非侵襲的に脳活動に伴う血流動態反応を計測できる方法である¹⁾。複数の脳領域を同時にモニターするためにNIRSシステムの空間分解能が向上し²⁾、データを網羅的に解析する際の仮説検定における多重比較補正の問題が浮上した。各チャンネルで有意な賦活がみられるか統計的仮説検定を行う場合、帰無仮説の数はチャンネル数と等しくなる。そのような多重仮説検定においては帰無仮説の数だけ多重性が増加することとなり、タイプ I エラーを生じさせ得る。従って、fNIRS

計測データの統計解析においては統計的仮説検定の多重性を補正する必要がある。

多重性補正法の中で一般的に用いられるボンフェローニ法(Bonferroni method)は多重性をチャンネル数で補正する方法である。これは特にFWE (Familywise Error) を生じさせないための非常に厳しい補正法であるが、タイプ II エラーを生じさせる可能性を高めてしまう。そのためボンフェローニ法を互いに独立していないfNIRS計測データに適用する場合には、不当に厳しい基準となる。この問題に対する解決策の一つとして44 chで計測されたfNIRS計測データに対する最適化がなされた固有値の相関行列を用いた実効多重性 (M_{eff} : effective multiplicity) 補正法が提案された³⁾。

M_{eff} 補正法とは、ゲノム分野での研究において多重検査の補正のためにNyholtによって提案された補正法⁴⁾、のちに大きな固有値を平準化して M_{eff} を再計算するように修正された⁵⁾。さらにGalwayによって一般化された式が提案された⁶⁾。fNIRS計測においてチャンネル数を M 、被験者数を N とし、グループ解析に使用する要約データを $\beta^{N \times M}$ と表すと、固有値ベクトル λ_i はfNIRS計測データ ($\beta^{N \times M}$) の相関行列 ($M \times M$) より以下のように導出される。

$$\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_i \quad (1)$$

計測データの固有値の分散 V_λ を用いてNyholt⁵⁾は M_{eff} の値を以下の通りに算出した。

$$M_{\text{eff}} = 1 + (M - 1) \left(1 - \frac{V_\lambda}{M} \right), \quad (2)$$
$$V_\lambda = \sum_{i=1}^M \frac{(\lambda_i - 1)^2}{M - 1}.$$

λ_i と J_i はより正確な M_{eff} 値の推定値を算出するために以下のような M_{eff} 値の新しい計算を導入した⁶⁾。

$$M_{\text{eff}} = \sum_{i=1}^M f(|\lambda_i|),$$

$$f(x) = I(x \geq 1) + (x - [x]), x \geq 0. \quad (3)$$

$I(x \geq 1)$ は指標関数で($x \geq 1$)のときに1を、そうでな

い場合は0をとる。[x]はxを超えない最大の整数である。GalwayはLiとJiの式を修正し、一般化された関数を提案した⁷⁾。

$$M_{\text{eff}} = \left(\sum_{i=1}^M \sqrt{\lambda_i} \right)^2 / \sum_{i=1}^M \lambda_i \quad (4)$$

Ugaら⁴⁾は強い相関がある複数の信号に対して最適化された方法で、連続的に扱えるためこれを実装した。

NIRSシステムの一つであるDOTはfNIRSよりもはるかに大きなデータが計測可能である。DOTでは脳血流動態反応を立体的に復元可能にした技術である⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。fNIRS計測では発光器および検出器の最近傍の組み合わせで得られる脳血流動態反応を計測するが、DOT計測では検出器が様々な距離に配置された発光器からの信号を検出している¹¹⁾。

本研究はDOTデータに対する M_{eff} 補正法の適用可能性を検討した。

3. 方法

(1) 被験者と倫理、実験手順

本研究では過去に行われた活性箇所が異なる3種の計測データを用いた。視覚ベースのオドボール課題 (OBT: oddball task)、意味カテゴリー流暢性課題 (CFT: verbal category fluency task)、命名課題 (NMT: naming task) の3つの異なる認知課題が用いられた3つの異なる研究から得られた計測データの再分析を行った。すべての実験にて被験者本人、OBTでは被験者の両親の同意のもとで行われた。これらの実験は自治医科大学にて計測され、自治医科大学倫理委員会の承認を得ていた。

OBTの被験者は右利きの健常者児22名 (男子15名、女子7名、平均年齢9.8歳、SD=2.0、6-13歳) で、6ブロックのデザインであった。ベースラインブロックでは被験者は絵を提示された。青いボタンを押すように、オドボールブロックでは2種類の絵を提示され青または赤のボタンを押すように指示された¹²⁾。

CFTの被験者は右利きの健常者ボランティア22名 (男性16名、女子6名、平均年齢34.0歳、SD=10.5、22-57歳) で、実験ブロックでは被験者は5つのカテゴリーに関する単語を挙げるよう指示された¹³⁾。

NMTの被験者は右利きで健常者のボランティア26名 (4名の被験者を除外し男性19名、女性7名、平均33.7歳、SD=10.7、22-57歳) で、実験ブロックで被験者は提示された絵に対して名付けるように指示され、その際に5つの条件が交互に設定された¹⁴⁾。

(2) 分析

MathWorksが提供するMATLAB®で行い、Ugaら⁴⁾によって提案された M_{eff} 補正法を44 ch以上のデータに対して

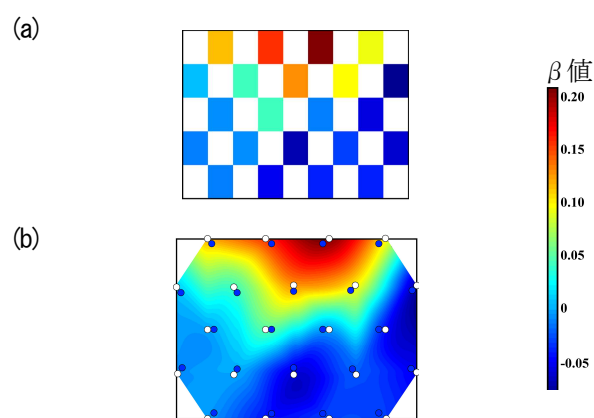


図-1 (a)3×5 オリジナルデータと(b)401×801 補完後データに白丸 (オリジナルのデータ位置) と青丸 (中心に向かって移動したポイント位置) を書き加えた

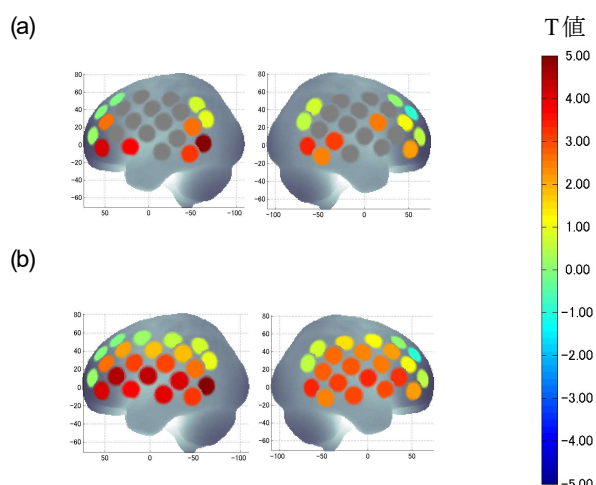


図-2 22 ch データから 44 ch データを補完し、各々の t 値を算出した(a)364 通りのうちから左右それぞれ 1 つ選択した 22 ch と(b)選択されたデータを 44 ch に補完したデータ

最適化した。オリジナルデータは要約データとして脳血流動態反応関数に回帰した一般線形モデルの β 値またはoxy-Hb信号の平均値を用いた。

初めに、MATLAB関数griddataを用いてオリジナルデータのチャンネル間補完を行うにあたり、3種類の補完法 (Cubic, Linear, v4) の比較検討を行った。チャンネルの間補完は44 chのfNIRS計測データのチャンネル間を埋めるように計算し、チャンネル間のデータ数が200となるように3種類の補完法で補完を行った (図-1参照)。3種類の補完法によって M_{eff} 値がどのように推移するかを比較するため、元のデータ位置からデータセットの中心方向に向かって25まで離れた44個、25通りの M_{eff} 値を計算した。次に、補完を行うことが M_{eff} 値にどれだけの影響を及ぼすかを検証するために44 ch分のデータからその半分である22 ch分のデータを取り出し、選択された補完法で44 chとなるように補完を行った (図-2)。データの形が計

測時の M_{eff} プロープの形から逸脱しないために上下左右の2点ずつ、計8点のデータは固定した。補完は左右別々に行ったため、左右それぞれ364通りのデータセットからランダムに10,000回リサンプリングを行い、それぞれの M_{eff} 値の平均とオリジナル M_{eff} 値との比較を行った。

最後に、チャンネル数と M_{eff} 値の関係を調べるためにデータセットのチャンネル数 m ($m: 1 \leq m \leq 6,178$) をランダムにリサンプリングした。

4. 結果

(1) 補完法の決定

どの補完法を用いてもオリジナルのデータ位置から離れるほど44個のデータから得られる M_{eff} 値は一定の割合で低下することが明らかとなった(図3参照)。Cubicがもっとも M_{eff} 値への影響が最も少ない補完法であることを明らかにした。

(2) M_{eff} 値に対する補完法の影響

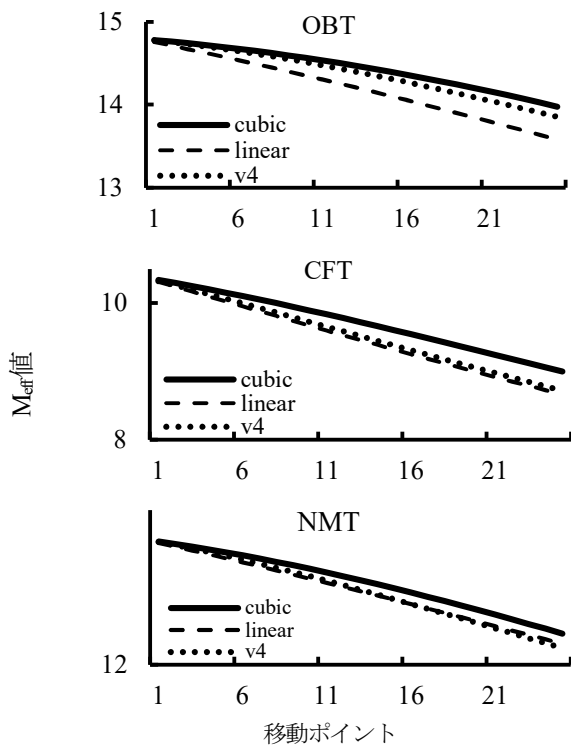


図3 各補完法、各課題における移動ポイント数ごとの44個のデータから算出した M_{eff} 値

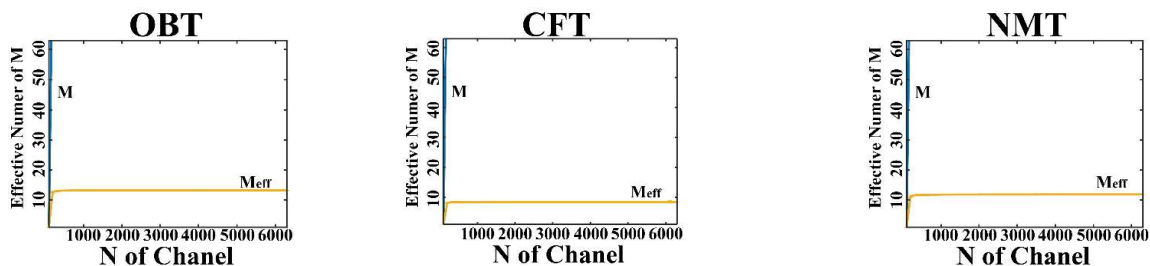


図4 シミュレーションによる M_{eff} 値推移(黄色)と比較のためのM値(青色)

各タスクにおけるオリジナル M_{eff} 値と10,000回リサンプリングデータから算出された M_{eff} 値は表-1のとおりであった。

(3) ランダムリサンプリングシミュレーション

各タスクおよび各チャンネル数についての M_{eff} 値の平均と標準偏差は図4に示すとおりであり、比較のためボンフェローニ法で用いられるM値を合わせて図示した。すべてのタスクにおいてチャンネルが増えるごとに M_{eff} 値の平均は一定の値に収束した。 $m=6,178$ のときの M_{eff} 値はOBTで13.28、CFTで8.52、NMTで11.88であった。

5. 考察

(1) 総括

本研究では過去に実施されたfNIRS計測データからチャンネル間補完を行うことで6,178 chのシミュレーション用データを作成し、チャンネル数ごとランダムリサンプリングされたデータの M_{eff} 値を算出した。ランダムリサンプリングシミュレーションではチャンネル数が増加しても M_{eff} 値は一定の値に収束することが明らかとなった。いずれの認知課題が行われた計測データでも $m=100$ 前後で M_{eff} 値はM値が一次関数的に増加するのに対し、一定の値をとっていることが図2より見てとることができる。また3種類すべてのデータセットで $m=6,178$ のときの M_{eff} 値はオリジナルデータの M_{eff} 値から20%程度減少した値となった。この減少は補完が要因であると考えられるため、本研究では6,178 chのデータセットにおける M_{eff} 補完法の適応可能性を示したといえる。

(2) 本研究の限界

シミュレーション用データ作成にあたり M_{eff} 値は補完

表-1 各タスクの M_{eff} 値変化率

		OBT	CFT	NMT
オリジナル	M_{eff} 値	14.80	10.38	14.44
1,000回リサンプリング M_{eff} 値	平均	11.65	8.32	11.42
	標準偏差	0.30	0.21	0.29
変化率(リサンプリングオリジナル)	平均	0.79	0.80	0.79
	標準偏差	0.02	0.02	0.02

の影響を受けることが明らかとなった。本研究ではいずれの補完法でも M_{eff} 値が20%程度減少することを確認した。 M_{eff} 補正法では相関値を求めたうえで固有値を算出しており、 M_{eff} 値の減少の原因は補完によってオリジナルデータには見られなかった相関が生じたことであると考えられる。DOTは受光器および発光器で収集されたデータに線形化または非線形化手法を用いることでDOT画像は再構成されている¹⁰⁾。したがって、DOTから得られたデータに対して M_{eff} 補正法を適用する際にはこれを念頭に置かなければならない。また、本研究で用いた M_{eff} 補正法はfNIRS計測データを網羅的に解析する際の1サンプル検定に最適化されたものであり⁴⁾、本研究で明らかにした1,000 chを超えるデータセットに対する適用も1サンプル検定に対するものとなる。しかし実際は他の統計手法が好ましい場面もあり¹⁵⁾、本研究だけでは空間分解能が向上したNIRSシステムのデータに対する統計解析で M_{eff} 補正法が有効だと言いつけることはできない。

(3) 今後の展望

前述のとおり本研究の検討は1,000 chを超えるデータセットに対する網羅的な1サンプル検定の際の多重比較補正の手法の一つとしての M_{eff} 補正法に関してであった。しかし、実験デザインによってそのほかの統計的手法が好ましい場合がある。したがって、今後の展望として他の統計的手法が用いられた研究の計測データを用いての適応可能性について検討が必要である。

6. 謝辞

本研究を進めるにあたり、多大なるご指導を賜りました檀一平太教授に感謝いたします。また、多くのご助言を頂いた健康科学大学宇賀美奈子教授、中央大学物理学科田口善弘教授、中央大学研究開発機構久徳康史准教授に感謝致します。重ねて、データの再解析にあたり、データお貸しくださった自治医科大学の門田行史先生、檀はるか先生、長嶋雅子先生、卒業生の徳田竜也氏に御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。更にデータの解析にあたりご協力いただいた新潟陽光研究員と徳田竜也氏、あらゆる場面においてサポートいただいた石田さん、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた応用認知脳科学研究室の皆様感謝致します。

参考文献

- 1) Boas, D.A., Dale, A.M., and Franceschini, M.A.: 'Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy', *NeuroImage*, 2004, 23 Suppl 1, pp. S275-288
- 2) Ferrari, M., and Quaresima, V.: 'A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application', *NeuroImage*, 2012, 63, (2), pp. 921-935
- 3) Maki, A., Yamashita, Y., Ito, Y., Watanabe, E., Mayanagi, Y., and Koizumi, H.: 'Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography', *Med Phys*, 1995, 22, (12), pp. 1997-2005
- 4) Uga, M., Dan, I., Dan, H., Kyutoku, Y., Taguchi, Y.H., and Watanabe, E.: 'Exploring effective multiplicity in multichannel functional near-infrared spectroscopy using eigenvalues of correlation matrices', *Neurophotonics*, 2015, 2, (1), pp. 015002
- 5) Nyholt, D.R.: 'A simple correction for multiple testing for single-nucleotide polymorphisms in linkage disequilibrium with each other', *Am J Hum Genet*, 2004, 74, (4), pp. 765-769
- 6) Li, J., and Ji, L.: 'Adjusting multiple testing in multilocus analyses using the eigenvalues of a correlation matrix', *Hereditas*, 2005, 95, (3), pp. 221-227
- 7) Galwey, N.W.: 'A new measure of the effective number of tests, a practical tool for comparing families of non-independent significance tests', *Genet Epidemiol*, 2009, 33, (7), pp. 559-568
- 8) Barbour, R.L., Graber, H.L., Chang, J.W., Barbour, S.L.S., Koo, P.C., and Aronson, R.: 'MRI-guided optical tomography: Prospects and computation for a new imaging method', *Ieee Comput Sci Eng*, 1995, 2, (4), pp. 63-77
- 9) Bluestone, A., Abdoulaev, G., Schmitz, C., Barbour, R., and Hielscher, A.: 'Three-dimensional optical tomography of hemodynamics in the human head', *Opt Express*, 2001, 9, (6), pp. 272-286
- 10) Hoshi, Y., and Yamada, Y.: 'Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications', *J Biomed Opt*, 2016, 21, (9), pp. 091312
- 11) Huppert, T.J., Franceschini, M.A., and Boas, D.A.: 'Noninvasive Imaging of Cerebral Activation with Diffuse Optical Tomography', in nd, and Frostig, R.D. (Eds.): 'In Vivo Optical Imaging of Brain Function' (2009)
- 12) Inagashima, M., Monden, Y., Dan, I., Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Momoi, M.Y., Watanabe, E., and Yamagata, T.: 'Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy', *Neurophotonics*, 2014, 1, (1), pp. 015001
- 13) Dan, H., Dan, I., Sano, T., Kyutoku, Y., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E.: 'Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy', *Brain and language*, 2013, 126, (2), pp. 208-216
- 14) Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E.: 'Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming', *Brain and language*, 2012, 121, (3), pp. 185-193
- 15) Tak, S., and Ye, J.C.: 'Statistical analysis of fNIRS data: a comprehensive review', *NeuroImage*, 2014, 85 Pt 1, pp. 72-91