

## VBMの実践

筑波大学医学医療系精神医学  
根本 清貴

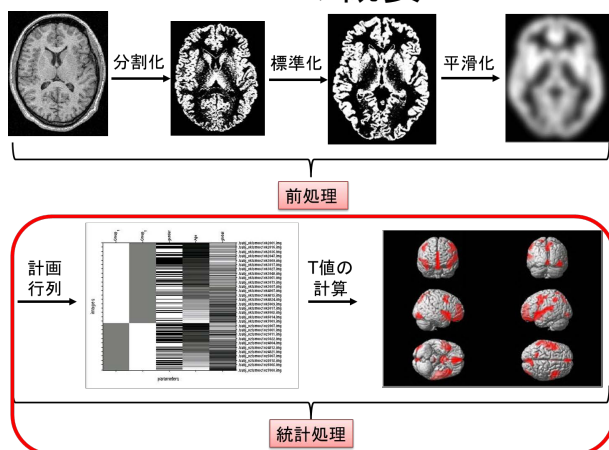
第7回包括脳MRI脳画像解析チュートリアル 13/Dec/2014

## VBMの実践

- VBMの統計のための準備
- VBMの統計解析の実際
  - 二元配置分散分析
    - Design matrixの作成
    - 多重比較補正の実際
- (Tips)とあるスライドは、知っているとは便利なのですが、今回は時間の関係上説明しません

2

## VBMの概要



3

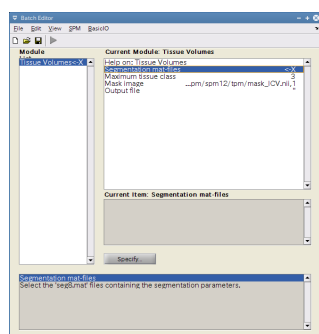
## SPM12で追加された機能(VBM)

- **spm\_defaults.mを直接編集しない**になりました
  - <http://www.nemotos.net/?p=882>
- GM, WM, CSFの**容積がSPMで求められる**ようになりました
  - 以前はスクリプトが必要でした
- PickAtlasなどなしに、結果から、**解剖学的部位を同定できる**ようになりました
- バッチ処理のテンプレートが搭載されました

4

## (Tips) Tissue Volumes

- SPM → Util → Tissue Volumes
- 前処理が終わったあとに保存される**seg8.mat**ファイルを指定すると、そこから灰白質、白質、脳脊髄液の容積を求めて結果を出力します
- "Output File"を指定すれば、CSV形式で出力されます(ワーキングディレクトリに出力されるので注意)

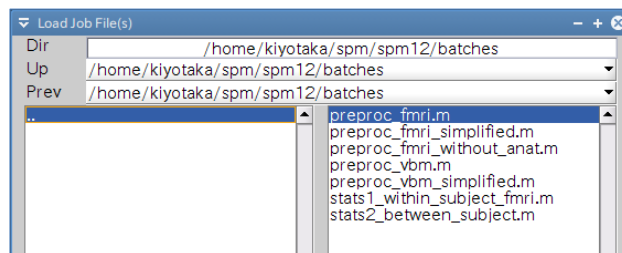


注意！サンプルデータにはseg8.matはありません。  
あとで試してください

5

## (Tips) Batchテンプレート

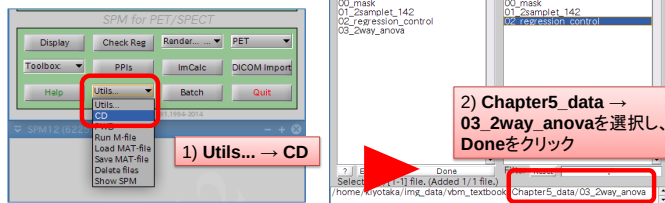
- **spm12/batches** に、便利なバッチテンプレートが搭載されました
- VBMの前処理のテンプレートも搭載されています



6

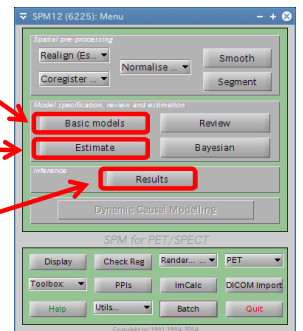
## SPMの起動

- SPMを起動してください
- Utils...**→**CD**からワーキングディレクトリを**Chapter5\_data/03\_2way\_anova**に設定してください



## VBMにおける統計処理の流れ

- 計画行列の作成
- 一般線形モデル (GLM) に基づいたパラメータの推定
- 結果表示



## 統計解析のための準備

- 規則が決まったファイル名の画像データ  
– ファイル名の大切さを疎かにしないこと！
- 変数  
– 表計算ソフトもしくはテキストファイルで準備
- 作業仮説  
– 何を知りたいか？

## (Tips) 規則性のあるファイル名

- 非常に重要かつ後々に響いてくることです
- ファイル名に名前が入っているのはもってのほかです！→研究倫理に反しています
- SPMの接頭辞と重ならないような文字を選んでくるといいでしょう。
- 例(大阪大学)
  - V\_MR1\_C1032\_20090321.nii
  - V\_MR2\_P0034\_20080401.nii
  - V:Volume; MR1: 1.5T; MR2: 3T; C: Control; P: Patient

## (Tips) 規則性のあるファイルのメリット

- SPMでファイルの選択が楽になります
- SPMファイル選択の"Rec"機能でそれを実感します
- Utils... -> CDから、ワーキングディレクトリを**Chapter5\_data/03\_2way\_anova**に移動してください

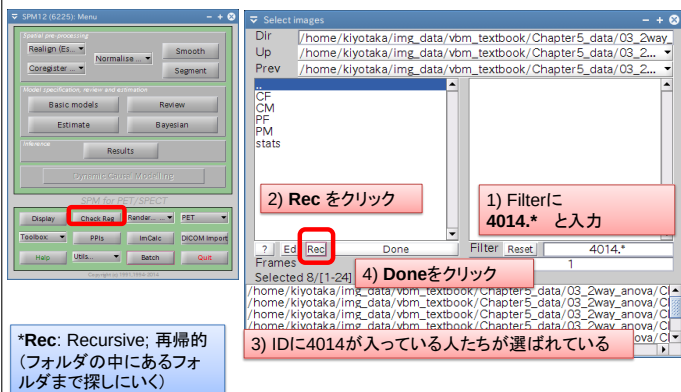


## (Tips) 03\_2way\_anovaの構成

- CF, CM, PF, PMの4つのフォルダに前処理が終わったファイルが入っています
  - smwc1v0040140.nii
  - smoothed, modulated, warped, compartment 1 of v0040104.nii
- 4つのフォルダにまたがって、IDが40140番代の人だけCheckRegで確認してみましょう

\*SPM12でCheckRegは24ファイルまで選べるように拡張されました

## (Tips) CheckReg→フィルタ→Rec



13

## (Tips) フィルタに用いられる正規表現

- 主にUNIX系で使われるルールです
- “^”は先頭の意味→**^s**は「ファイル名の最初にsがある」ということ
- “.” は任意の一文字を意味し、“\*” は任意の文字の繰り返し→ “**.\***” は「任意の文字の繰り返し」
- つまり、“**^s.\*4014.\***”は、ファイル名がsからはじまり、途中に4014の文字列が入っているファイルすべてということ

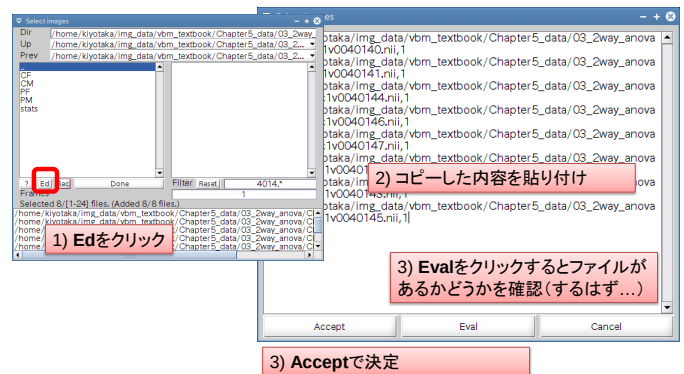
14

## (Tips) Mac/Linuxは findでファイル選択も可

- MacやLinuxではターミナルからファイルを見つけ、それをSPM12に入力することが可能です
- 今の例では、ワーキングディレクトリから次のようにコマンドを打ちます
- **find `pwd` -name "\*4014\*"**
- 注意: “**`**” はアポストロフィでなく、**バッククォート**です
- この結果をコピーし、改めてCheckRegを立ち上げます

15

## (Tips) ファイルの直接指定



16

## 解析用変数ファイルの準備

- これはないがしろにされがちですが、とても重要なステップです。
- SPM解析は画像だけでは何もできません。必ず、何らかの変数を代入します。
- カテゴリカル変数(利き手、性別など)は数値に変換することが必要です。
- あとで振り返った時に何かすぐにわかるようなルール決めをしておくことが重要です。

17

## わかりやすい表の作り方の1例

|   | A     | B   | C       | D  | E         | F | G      | H      |
|---|-------|-----|---------|----|-----------|---|--------|--------|
| 1 | ID    | Age | Subject | Ty | Gender    |   | Ty     | Gender |
| 2 | 40000 | 20  | 2       | 1  | Male=1    |   | Female | Right  |
| 3 | 40001 | 27  | 2       | 1  | Female=2  |   | Male   | Right  |
| 4 | 40002 | 19  | 2       | 1  | 1 Patient |   | Male   | Right  |
| 5 | 40003 | 28  | 2       | 1  | 1 Patient |   | Male   | Right  |
| 6 | 40004 | 55  | 2       | 1  | 1 Patient |   | Male   | Right  |
| 7 | 40005 | 48  | 2       | 2  | 1 Patient |   | Female | Right  |

- IF関数を使ってMale=1, Female=2となるようにしています。(自動化で人為的エラー↓)
- コメント機能を使って、どういうルールで変換したのか明示しています。(あとで思い出しやすくするため)

18

## テキストファイルで準備するのも手

- Excel経由のコピペはヒューマンエラーのもとになります
- 必要な項目だけ取り出して、メモ帳にコピーし、テキストファイルとして保存しておく、Matlabで簡単に取り込むことができます
- Chapter5\_data/03\_2way\_anovaにある **variables.txt** をダブルクリックして開いてみましょう

19

## Matlabの読み込みに適したファイル

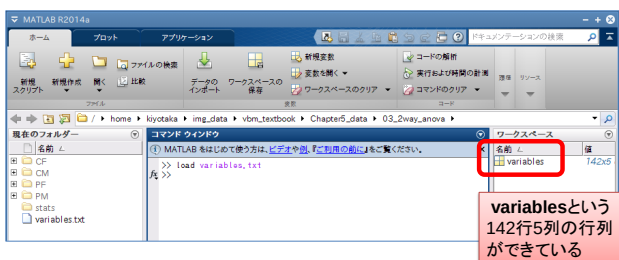
- タブ区切りテキストです
  - Excelからコピペすると基本的にこうなります
- 最初の3行には**%**がついていることに注意してください
  - Matlabは%はコメントとして読み込みません
  - 解析する人用のメモです

| ファイル(F) | 編集(E) | 検索(S) | オプション(O) | ヘルプ(H) |
|---------|-------|-------|----------|--------|
| 1       | ID    | Age   | Subject  | Gender |
| 2       | %     | Type  | 1=M      | 2=F    |
| 3       | %     | 1=con | 2=non    |        |
| 4       | 40013 | 34    | 1        | 1130   |
| 5       | 40014 | 31    | 1        | 1010.8 |
| 6       | 40018 | 47    | 1        | 1115   |
| 7       | 40019 | 44    | 1        | 1147.8 |
| 8       | 40020 | 22    | 1        | 1352.4 |
| 9       | 40023 | 48    | 1        | 1112.9 |
| 10      | 40024 | 42    | 1        | 1193.4 |
| 11      | 40026 | 44    | 1        | 1038.2 |
| 12      | 40027 | 48    | 1        | 1158.2 |
| 13      | 40030 | 43    | 1        | 1174.3 |
| 14      | 40035 | 30    | 1        | 1189.6 |
| 15      | 40036 | 26    | 1        | 1378.1 |
| 16      | 40043 | 38    | 1        | 1124.1 |
| 17      | 40045 | 30    | 1        | 1312.4 |
| 18      | 40048 | 31    | 1        | 1356   |
| 19      | 40050 | 36    | 1        | 1218.4 |
| 20      | 40051 | 23    | 1        | 1306.5 |
| 21      | 40054 | 52    | 1        | 1145.7 |
| 22      | 40056 | 27    | 1        | 1230.2 |
| 23      | 40057 | 36    | 1        | 1157.2 |
| 24      | 40061 | 18    | 1        | 1142.3 |
| 25      | 40063 | 37    | 1        | 1348.6 |
| 26      | 40065 | 22    | 1        | 1292.4 |
| 27      | 40066 | 62    | 1        | 1899.7 |
| 28      | 40067 | 33    | 1        | 1161.7 |
| 29      | 40069 | 58    | 1        | 1081.6 |
| 30      | 40076 | 52    | 1        | 1010.7 |
| 31      | 40086 | 65    | 1        | 1167.4 |
| 32      | 40087 | 27    | 1        | 1346.6 |
| 33      | 40091 | 24    | 1        | 1182.1 |

20

## Matlabへの読み込み

- Matlabのコマンドウィンドウから、  
**load variables.txt** とタイプしてください



21

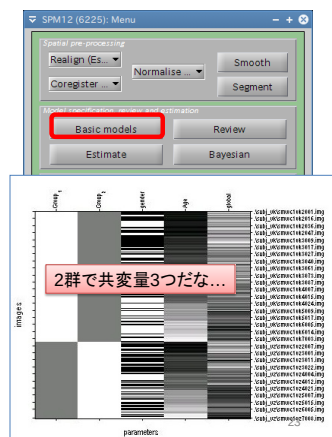
## 行列から変数の取り出し

- **行列名(行,列)** で変数を取り出せます
- 行もしくは列全部を取り出したいときは **:** とします
- Matlabのコマンドウィンドウから以下をタイプしてみてください
- 第2列目(今の場合、年齢)を取り出したい
  - **variables(:,2)** ← 全行2列
- 第3行の情報(3人目)だけ取り出したい
  - **variables(3,:)** ← 3行全列

22

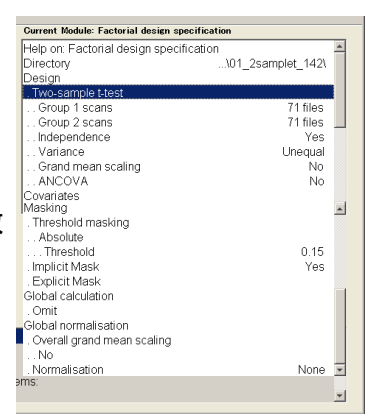
## Design matrix(計画行列)

- Design matrixとは、統計モデルを行列で表したものです。
- 慣れてくると、Design matrixを見れば、どのような統計をしようとしているかわかるようになります。
- **Basic models** をクリックしてください。



## Design matrixに必要な情報

- 統計デザイン
  - 2群間のt検定、回帰分析、ANOVA...
- 解析に用いる画像
  - 独立性、等分散性
- 回帰分析の際は、変数
- 交絡変数(共変量)
- マスキング
- 全体量の計算
- 全体量の正規化



24

## 統計モデル: 二元配置分散分析

- 2つの要因の影響を評価する解析です。
- 今回は、「疾患」と「性差」が脳にもたらす影響を評価します。
- 二元配置分散分析の統計モデルは、Full factorial modelを使って作成します。

25

## 一元配置分散分析と二元配置分散分析

- 一元配置分散分析

| 健常者                     | うつ病 | 統合失調症 |
|-------------------------|-----|-------|
| - 3群以上の平均が異なるかどうかを検定します |     |       |

- 二元配置分散分析

|       | 健常    | うつ病   | 統合失調症 |
|-------|-------|-------|-------|
| BDNF  | 健常Val | うつVal | シゾVal |
| 一塩基多型 | 健常Met | うつMet | シゾMet |

26

## 今回の二元配置分散分析

|         | Male | Female |
|---------|------|--------|
| Control | CM   | CF     |
| Patient | PM   | PF     |

- 主効果
  - 疾患によって脳容積に差があるのか?
  - 性差によって脳容積に差があるのか?
- 交互作用
  - 疾患での差が性別で異なるか?

27

## 統計用ディレクトリの作成

- Matlabからディレクトリを作成してみましょう

1) 03\_2way\_anovaに存在することを確認

2) mkdir stats と入力

3) stats ディレクトリが作成されている

\* mkdir: make directory

28

## 統計用ディレクトリの指定

Current Module: Factorial design specification

Help on: Factorial design specification

Module: Directory

Current item: Directory

29

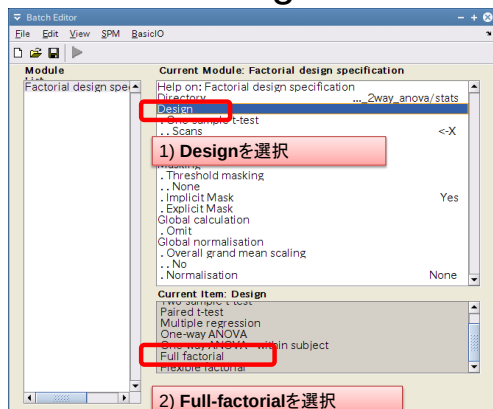
## 統計用ディレクトリの決定

1) 右側のペインから、statsを選択

2) 下のペインにstatsが表示されていることを確認して、Doneをクリック

30

## Design



31

## Full factorial experiment

- In statistics, a **full factorial experiment** is an experiment whose design consists of two or more **factors**, each with discrete possible values or "**levels**", and whose experimental units take on all possible combinations of these levels across all such factors... Such an experiment allows the investigator to **study the effect of each factor on the response variable**, as well as the **effects of interactions between factors on the response variable**.

Wikipedia: Factorial experiment

32

## SPMにおけるFull factorial model

- SPMは統計に「一般線形モデル」を用います
- Two sample t-testやMultiple RegressionなどはすべてFull factorial modelの特殊型であり、縦断解析以外はすべてFull factorial modelで作成することができます
- 縦断解析は、Flexible factorial modelを用います

33

## Factor, Level, and Cell

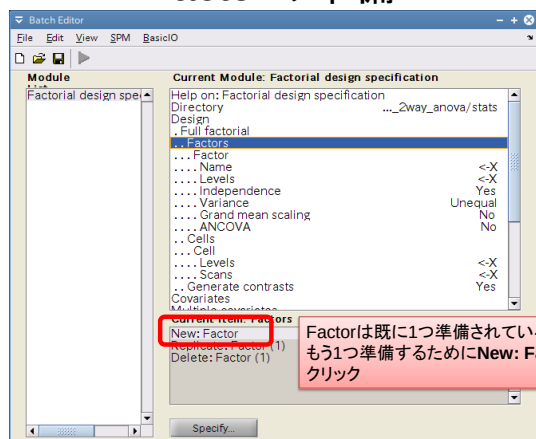
- Factor(要因)**と**Level(水準)**は二元配置分散分析の用語です
  - Factor:** 今の場合は「疾患」と「性別」
  - Level:** 要因の下位項目の数。今は各要因とも2水準
- Cell**はエクセルの「セル」と同じ意味です
  - セルの指定は行列で行います

|         | Male  | Female |
|---------|-------|--------|
| Control | [1 1] | [1 2]  |
| Patient | [2 1] | [2 2]  |

Patient Maleのセルは[2 1]で表される

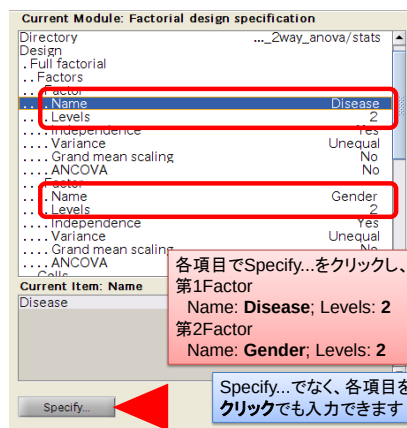
34

## Factorの準備



35

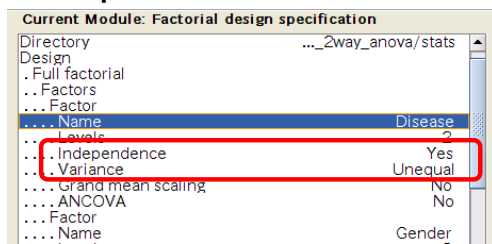
## Factorの名前とLevelの指定



36



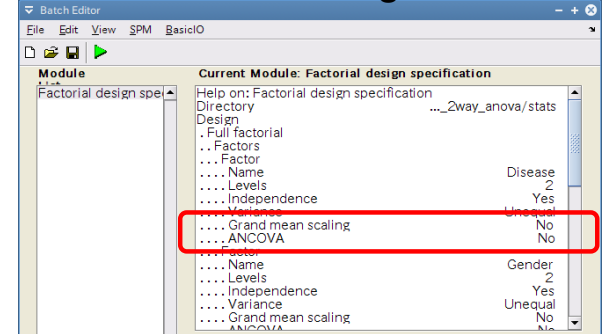
## IndependenceとVariance



- **Independence:** データの独立性です。今は各々独立したデータですから、**Yes**となります。
- **Variance:** 分散です。各群が等分散でないならば**Unequal**を選びます。対応のある群の検定の時に**Equal**を選びます。

37

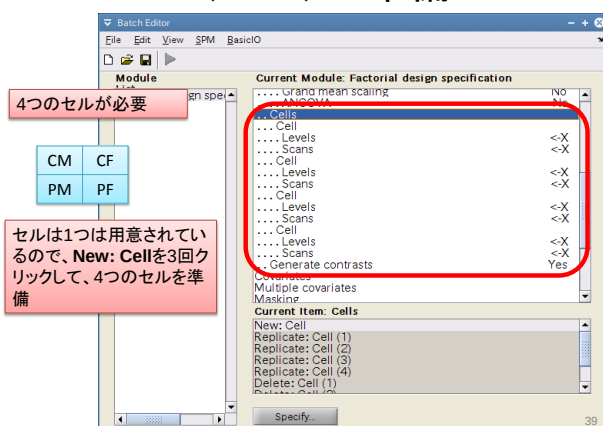
## Grand mean scalingとANCOVA



- VBMでは、これら2項目は通常使いません。
- デフォルトのまま、Noで大丈夫です。

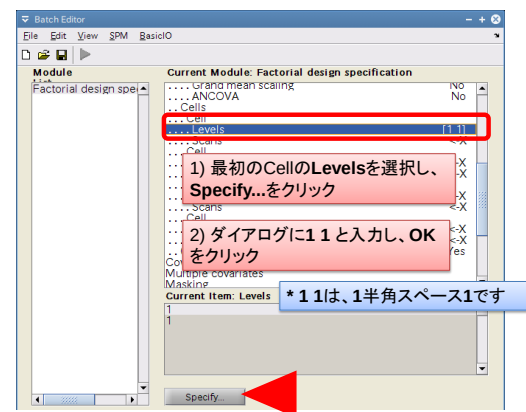
38

## Cell(セル)の準備



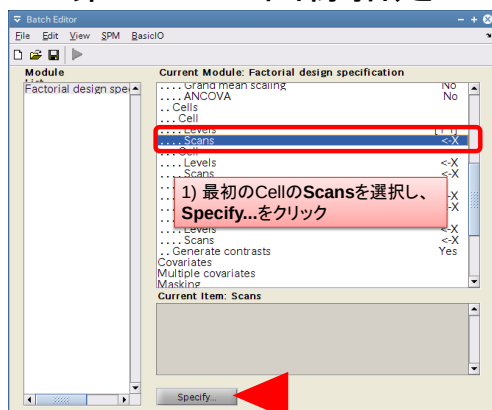
39

## 第1セルのレベル指定



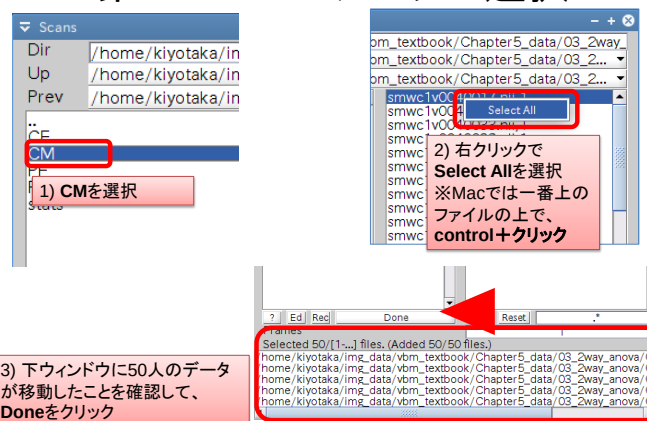
40

## 第1セルの画像指定



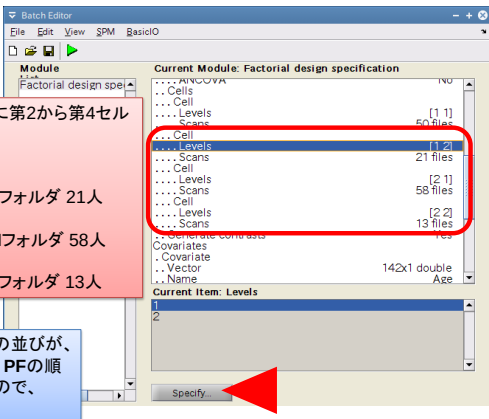
41

## 第1セル:CMデータの選択



42

## 第2-4セルのファイル指定



第1セルと同様に第2から第4セルも指定

第2セル  
Level: [1 2] CFフォルダ 21人

第3セル  
Level: [2 1] PMフォルダ 58人

第4セル  
Level: [2 2] PFフォルダ 13人

variables.txtの並びが、  
CM, CF, PM, PFの順  
になっているので、  
順序が大切！

43

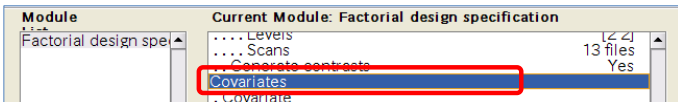
## Generate contrasts



コントラストを自動で作ってくれる便利な機能  
デフォルトのままYesで

44

## Covariates



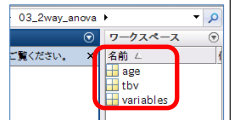
- **Covariates**は、統計モデルに考慮したい変数をいれます
  - 考慮したい変数とは、「その変数で説明がついてしまっ  
ては困る変数」として考えるとよいかもしれません。
- 今は年齢を共変量として取り扱います

45

## 変数の準備

- 便利のように、変数を定義しましょう
- 行列variablesの第2列(年齢)および第5列(全脳容積)をMatlabコマンドウィンドウから以下のように入力して定義します。

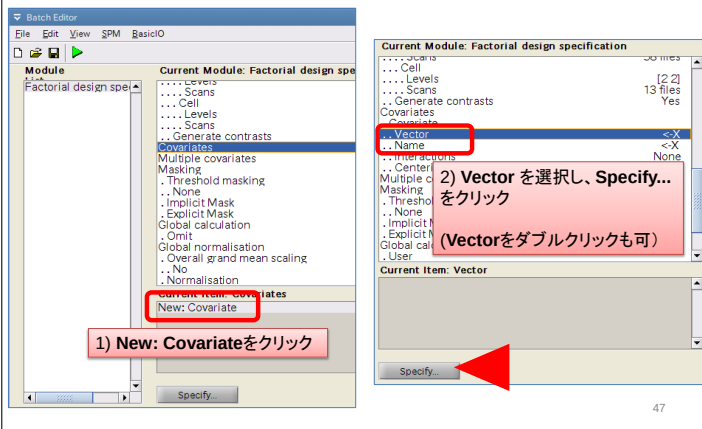
- **age = variables(:,2);**
- **tbv = variables(:,5);**



- 行末の;は結果をMatlabのコマンドウィンドウに表示しないというものです。必須ではありません。
- SPMを再起動すると、変数が一回クリアされますので、その際にはもう一度同じ作業をする必要があります。

46

## Covariatesの設定(1)

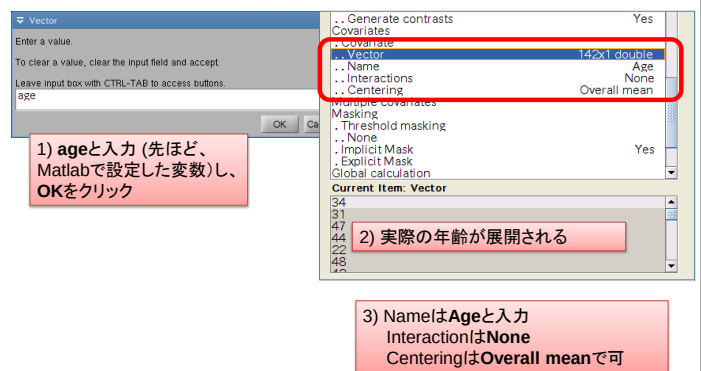


1) New: Covariateをクリック

2) Vectorを選択し、Specify...をクリック  
(Vectorをダブルクリック也可)

47

## Covariatesの設定(2)



1) ageと入力(先ほど、Matlabで設定した変数)し、OKをクリック

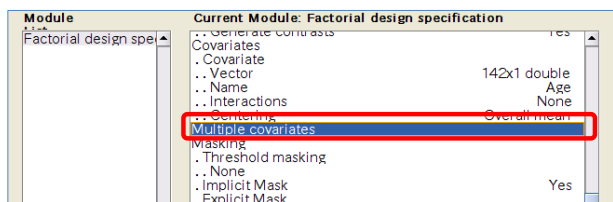
2) 実際の年齢が展開される

3) NameはAgeと入力  
InteractionはNone  
CenteringはOverall meanで可

48



## (Tips) Multiple covariates



- Covariatesを複数いちいち設定するのは面倒なので、事前にテキストファイルを準備することで読み込めるようになりました。
- ただし、Centeringが同一である必要があります。

49

## Masking: 領域の絞り込み

- 統計解析領域を必要部位に絞り込みます
  - 適切なマスク設定をすれば、GMでの変化を見たいときに、WMが出てくる可能性は少なくなります。
  - Search volumeが減ることから、多重比較補正に強くなり、statistical powerが強くなります。
- 事前に作っておくことをおすすめします
  - (「すぐできるVBM」p.68を参照)



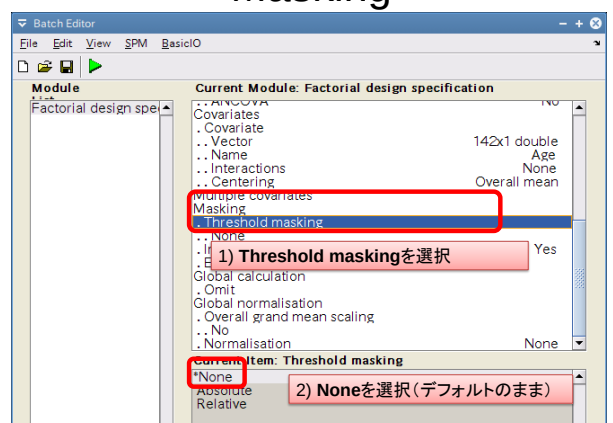
灰白質画像



マスク画像

50

## Masking

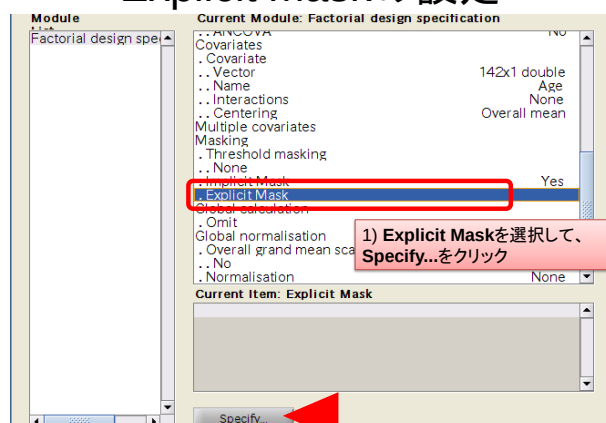


1) Threshold maskingを選択

2) Noneを選択(デフォルトのまま)

51

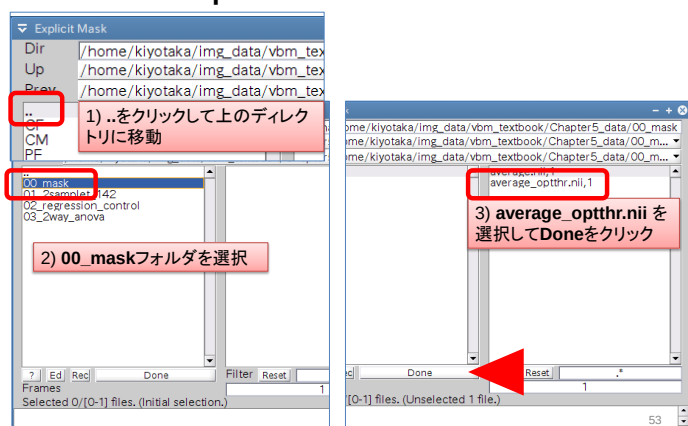
## Explicit maskの設定



1) Explicit Maskを選択して、Specify...をクリック

52

## Explicit maskの指定



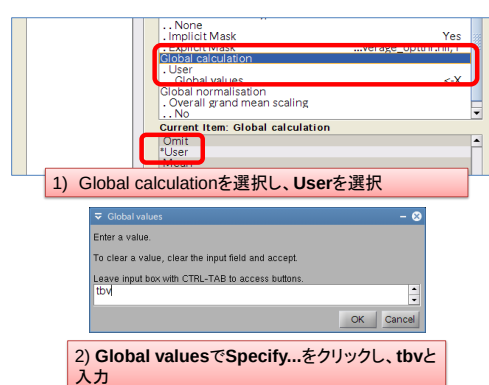
1) ..をクリックして上のディレクトリに移動

2) 00\_maskフォルダを選択

3) average\_optthr.nii,1を選択してDoneをクリック

53

## Global calculation

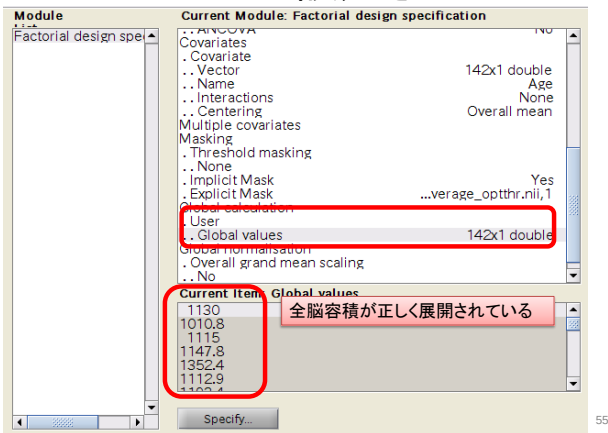


1) Global calculationを選択し、Userを選択

2) Global valuesでSpecify...をクリックし、tbvと入力

54

## Globalが正しく設定されると...



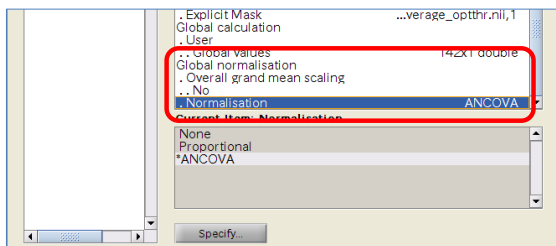
55

## 全体量の計算 Global calculation

- 全体量の計算は主として以下の3つが用いられます。
  - Total Gray Matter Volume
  - Total Brain volume (GM+WM)
  - Total Intracranial Volume (GM+WM+CSF)
- どれを用いるかは、自分の仮説に依ります。
- 今は、Total brain volumeを用いています。

56

## Global normalisation



Global normalisation: ANCOVAを指定

57

## Global Normalisation

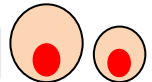
### 【全体量の正規化】の意義

- ある人の海馬が小さかったとします。
  - もし、その人の頭が小さかったら、その人の海馬は本当に小さいでしょうか？

どっちが大きい？



頭の大きさを考えたらどっちが大きい？



- 海馬を頭の大きさ(全体量)で補正してあげたら、本当に小さいかどうかかわかります。

– 補正の方法は2つあります

- **Proportional Scaling** 比例スケール法
  - 海馬/全体量 の値で計算

- **ANCOVA**

– 全体量を共変量(交絡変数)

– VBMではANCOVAが使われることが多いです。

58

## (Tips) VBM8とSPM-VBMの違い

- VBMではModulationを用いることで、信号値は容積値となります。
- VBM8のNon-linear onlyを用いると、信号値は、「全脳容積を補正した容積値」となります。
- したがって、既に全体量の正規化が済んでいるデータを用いることになるため、VBM8で前処理したデータは、Design matrixで全体量の計算および正規化をする必要はありません。  
(Advanced)このメリットは2つあります。
  - 自由度が1つあがります。(結果、検出力が高くなります)
  - 全体量の計算の手間が省けます。

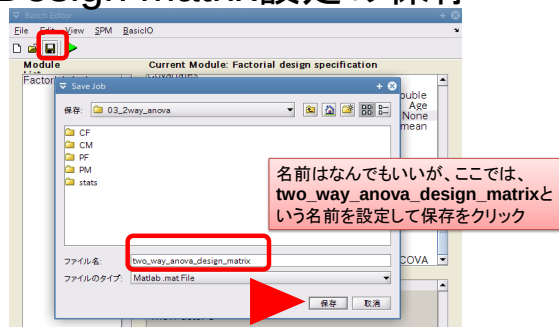
59

## (Tips) Modulationの違い

|           | Modulated (SPM8 default)                                           | Modulated non-linear only (VBM8)                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 解剖学的標準化   | 線形変換+非線形変換のパラメータから得られるJacobian determinantを分割化画像に掛け合わせることで、体積情報を保存 | 非線形変換のパラメータのみから得られるJacobian determinantを分割化画像に掛け合わせることで、体積情報を保存 |
| Voxel値の意味 | 体積の絶対値                                                             | 全脳容積を補正した局所体積量                                                  |
| 統計にかけるとき  | 全脳の補正が必要                                                           | 全脳の補正が不要                                                        |

60

## Design matrix設定の保存

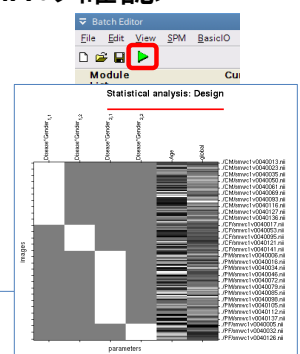


- Design matrixの設定を保存します。
- Batch editorのフロピーアイコンから保存します。
- 必ず保存するクセをつけましょう。

61

## Design Matrixの確認

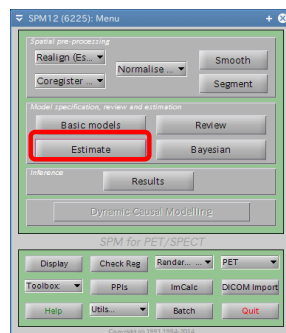
- 実行ボタン(▶ボタン)で右図のようなDesign matrixが作成されれば、正しくできています。
- 下に作成したDesign Matrixの概要が示されています。



62

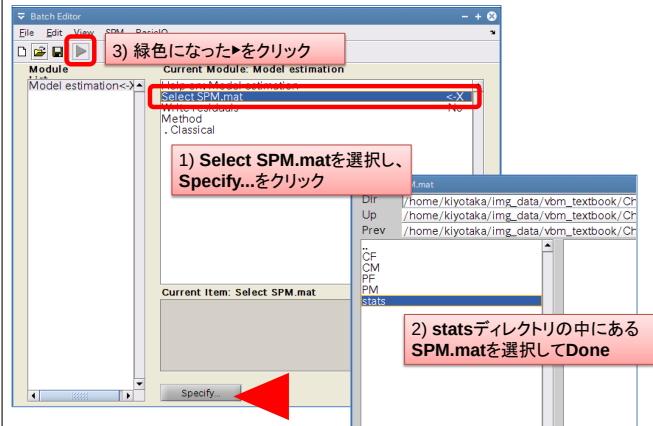
## Estimate

- データを一般線形モデルにあてはめ、回帰係数 $\beta$ と残差 $\varepsilon$ を推定し、検定統計量を計算する準備をします。
- Estimateをクリックしてください。



63

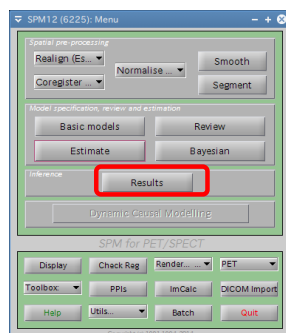
## SPM.matの選択



64

## Results

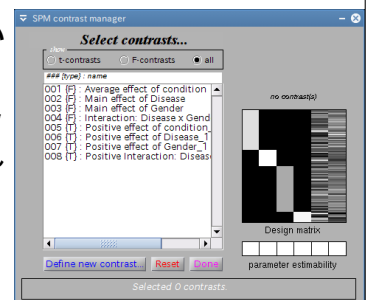
- Resultsを押して、先ほどのEstimateで作られた画像を元に、検定を行っていきます。
- Contrast managerの理解が重要です。
- Resultsをクリックし、statsディレクトリの中にあるSPM.matを選択してください。



65

## Contrast manager

- どのような検定をしているのかを決めます。
- 今の場合、既にコントラストがいくつか作成されています。
- 統計の基本に戻って、帰無仮説と対立仮説を考えることが重要です。



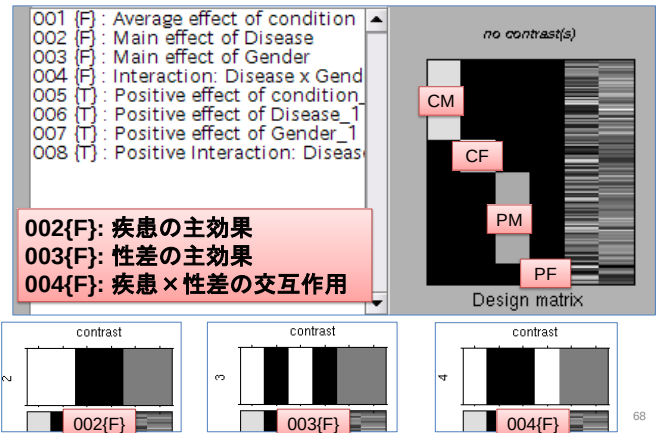
66

## 帰無仮説と対立仮説

- 帰無仮説 ( $H_0$ )
  - 健康者と統合失調症患者の容積に差異はない  
Control = Schizophrenia
- 対立仮説 ( $H_1$ )
  - 健康者に比べて統合失調症患者の容積は小さい  
Control > Schizophrenia → t検定
  - 健康者と統合失調症の容積に差異がある  
Control ≠ Schizophrenia → F検定

67

## 様々なコントラスト: F検定

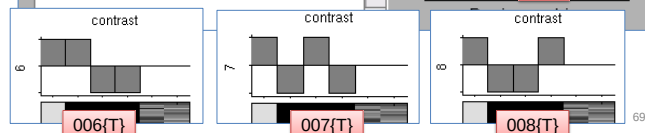


## 様々なコントラスト: t検定

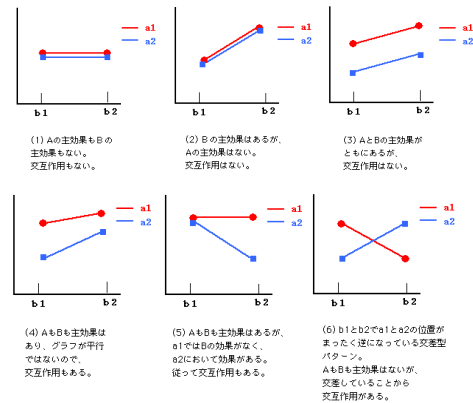
- 006[T]: Control > Patient**  
**007[T]: Male > Female**  
**008[T]: 疾患 × 性差の交互作用 (CM-CF)-(PM-PF)**

006 [T]: Positive effect of Disease\_1  
007 [T]: Positive effect of Gender\_1  
008 [T]: Positive Interaction: Disease

交互作用が上記になる理由は、コントラストが、モデル作成時に、先に設定したもの (Control, Male) が後 (Patient, Female) よりも大きいとなるように設定されているからです



## 一般的な二元配置分散分析のみかた

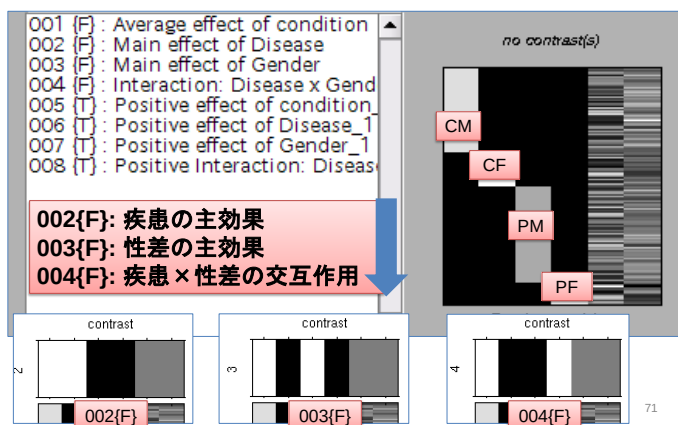


- 第1要因の主効果
  - 第2要因の主効果
  - 2つの要因の交互作用
- をチェックする

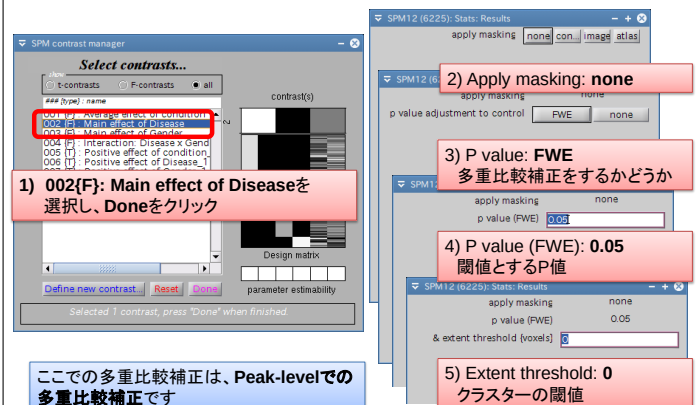
<http://kogolab.chillout.jp/elearn/hamburger/chap7/sec3.html>より引用

70

## Full factorialでみる順番

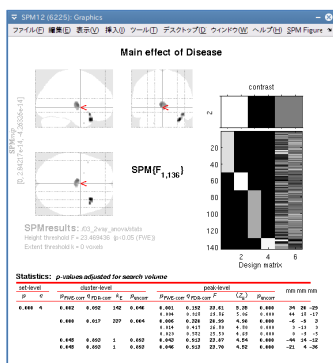


## 疾患の主効果を確認



72

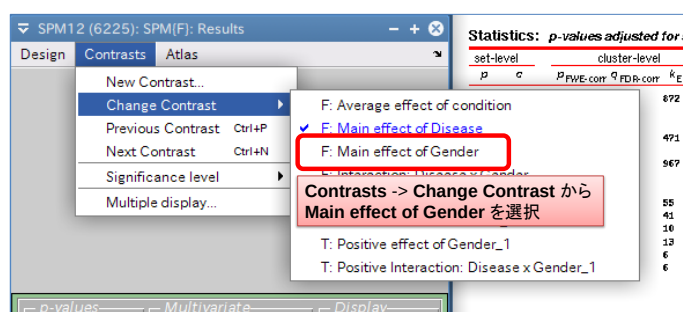
## 疾患の主効果



- Control≠Patientの部位
- Peak-levelの多重比較補正の結果

73

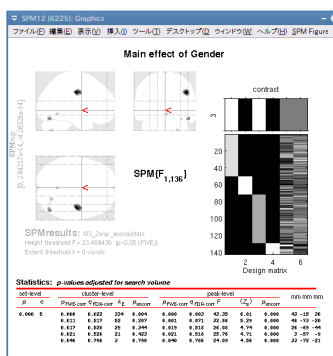
## コントラストの変更



\*閾値はそのまま(FWE  $p < 0.05$ ならそのまま)

74

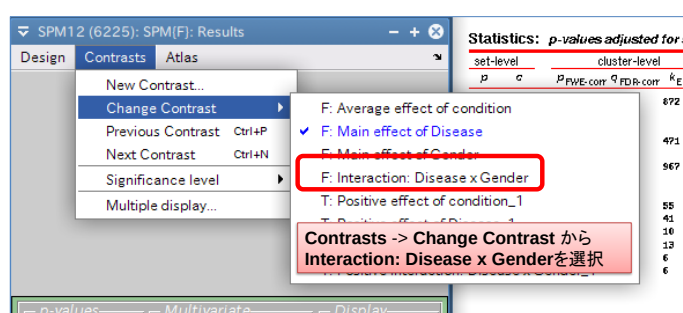
## 性差の主効果



- Male≠Femaleの部位
- これもPeak-levelの多重比較補正の結果

75

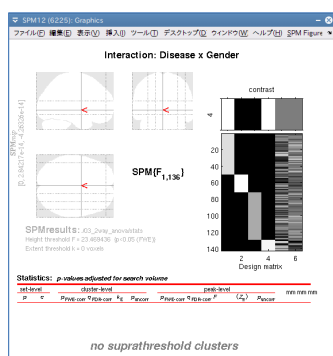
## コントラストの変更



\*閾値は同じまま(FWE  $p < 0.05$ ならそのまま)

76

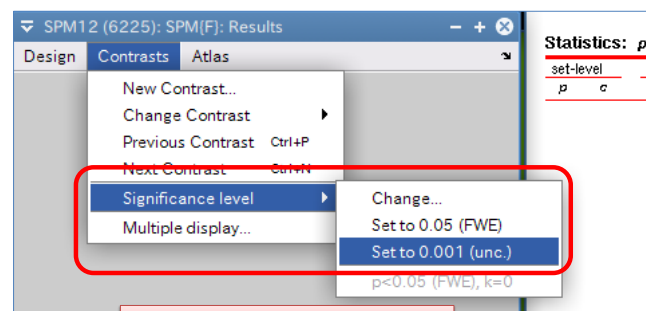
## 疾患と性差の交互作用(1)



- Peak-levelの多重比較補正の結果は有意な交互作用はなし
- 主効果単独の影響の方が大きいということ  
(例: 統合失調症であるかが重要であり、性差はそれほど影響ない)
- もう少し閾値を弱めたら?

77

## 統計閾値の変更

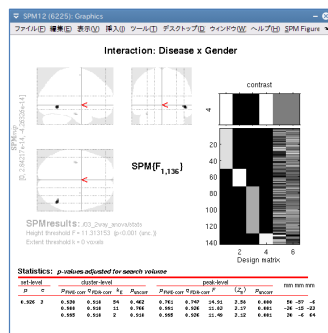


Contrasts -> Significance level から  
Set to 0.001 (unc.) を選択

\*Extent thresholdはそのまま(今の場合は0のまま)

78

## 疾患と性差の交互作用(2)



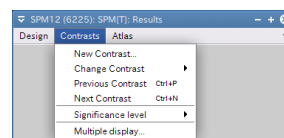
- 多重比較補正なしでは、右下側頭回に有意な交互作用を認める
- この領域は、疾患と性差がともに影響する領域であるといえる(例: 統合失調症の男性が容積が少ない領域)

79

## Post-hoc 解析

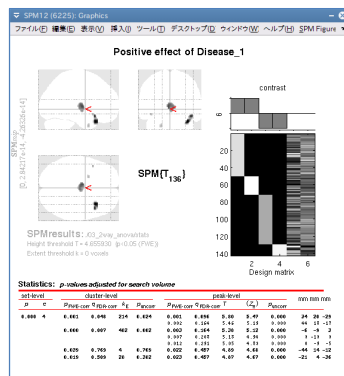
- **F検定**では、要因や交互作用の有無しかわかりません。
- 疾患があると容積が減少する領域を知りたいときに、**t検定**を行います。
- これまでの方法を使って、メニューの**Contrast**から
  - **Change contrast** → **T: Positive effect of disease**
  - **Significance level** → **Set to 0.05 (FWE)**

としてください



80

## Positive effect of Disease = Control > Patient



- t検定におけるControl > Patientは、Two sample t-testの結果とほぼ同一のものをしている

81

## モデルの違い

Two sample t-testでの比較

|         |         |
|---------|---------|
| 1       |         |
|         | -1      |
| Control |         |
|         | Patient |

対立仮説: Control - Patient > 0  
コントラストは [1 -1]

分散分析における2群の比較

|              |                |              |                |
|--------------|----------------|--------------|----------------|
| 1            | 1              |              |                |
|              |                | -1           | -1             |
| Control Male |                |              |                |
|              | Control Female |              |                |
|              |                | Patient Male |                |
|              |                |              | Patient Female |

対立仮説: (CM+CF) - (PM+PF) > 0  
コントラストは [1 1 -1 -1]

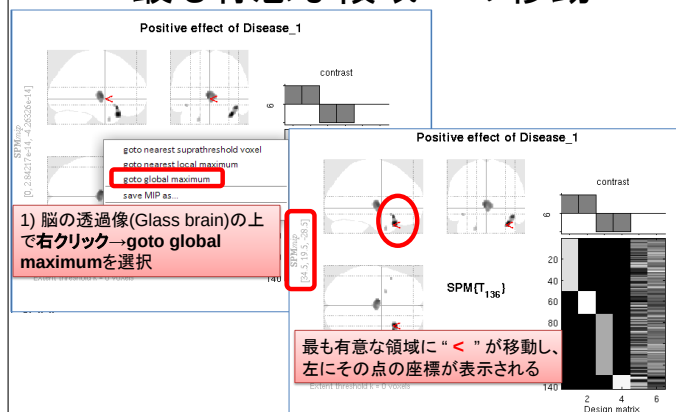
82

## (Tips) すぐできるVBMとの相違

- 「すぐできるVBM」の群間比較(p.72)では、性差も共変量として扱いました。
- 実際は、健常群と患者群で男女比に有意差はないので、入れる必要はありません。
  - 男女比に有意差があるようでしたら、共変量として扱う必要があります。

83

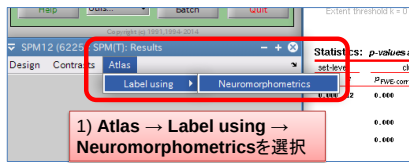
## 最も有意な領域への移動



84



## (新機能) 解剖学的部位の同定



1) Atlas → Label using → Neuromorphometricsを選択

Statistics: *p*-values adjusted for search volume

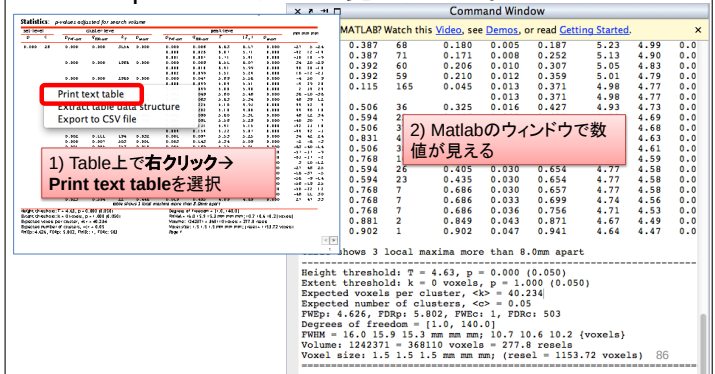
| set-level                                 | cluster-level | peak-level                                                              | mm mm mm                                                                             |
|-------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>p</i>                                  | <i>c</i>      | <i>p</i> FWECorr <i>q</i> FDRcorr <i>k</i> <sub>E</sub> <i>p</i> uncorr | <i>p</i> FWECorr <i>q</i> FDRcorr <i>T</i> ( <i>Z</i> <sub>0</sub> ) <i>p</i> uncorr |
| 0.000                                     | 12            | 0.000                                                                   | 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000                                                  |
| Right TMP temporal pole (49.0%)           |               |                                                                         |                                                                                      |
| Unknown (36.7%)                           |               |                                                                         |                                                                                      |
| Right POrg posterior orbital gyrus (9.5%) |               |                                                                         |                                                                                      |
| Right Cerebral White Matter (4.9%)        |               |                                                                         |                                                                                      |

2) 座標の上で右クリックすると、対応する部位が表示される

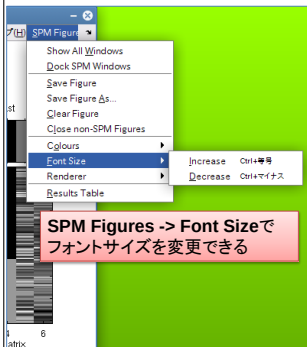
85

## (Tips) 文字が小さくて見えない場合

- PCのディスプレイが小さい場合、SPMのGraphicsでは文字が見えません。



## (Tips) SPM Figures → Font size



SPM Figures -> Font Sizeでフォントサイズを変更できる

table shows 3 1  
Height threshold: T = 4.48, p  
Extent threshold: k = 0 voxel  
Expected voxels per cluster,  
Expected number of clusters,  
FWEp: 4.477, FDRp: Inf, FWEC:

table  
Height threshold: T = 4.48, p  
Extent threshold: k = 0 voxel  
Expected voxels per cluster,  
Expected number of clusters,  
FWEp: 4.477, FDRp: Inf, FWEC:

金沢医大松田幸久先生提供

87

## 表の見方(1)

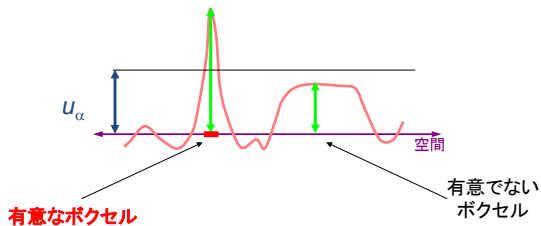
| set-level | cluster-level | peak-level                                                              | mm mm mm                                                                             |
|-----------|---------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>p</i>  | <i>c</i>      | <i>p</i> FWECorr <i>q</i> FDRcorr <i>k</i> <sub>E</sub> <i>p</i> uncorr | <i>p</i> FWECorr <i>q</i> FDRcorr <i>T</i> ( <i>Z</i> <sub>0</sub> ) <i>p</i> uncorr |
| 0.000     | 12            | 0.000                                                                   | 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000 0.000                                                  |
| 0.000     | 0.007         | 1151                                                                    | 0.001                                                                                |
| 0.000     | 0.033         | 719                                                                     | 0.006                                                                                |
| 0.000     | 0.007         | 1269                                                                    | 0.001                                                                                |
| 0.012     | 0.714         | 118                                                                     | 0.238                                                                                |

- mm mm mm: MNI座標
- Peak-level: 各ボクセルの統計量が有意に大きいかを検証
- Cluster-level: ボクセルのかたまり(クラスター)の大きさが有意に大きいかを検証
- Set-level: クラスターが有意にあるか否かを検証: クラスターの数がかより多ければ、クラスターが有意にある

88

## Peak-levelの推測

- 閾値 $u_\alpha$ 以上の $\alpha$ 水準のボクセルを残します。
- 空間的な特異度が高くなります。
  - 1つのボクセルにおける帰無仮説が却下されます。

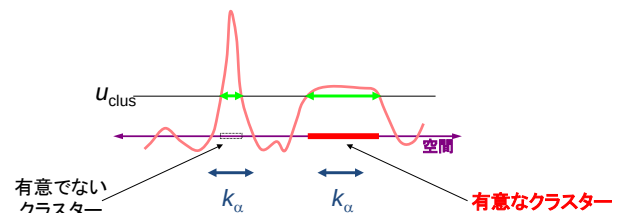


Tom Nicholsのスライドを改変

89

## Cluster-levelの推測

- 2段階の方法です。
  - 任意の閾値 $u_{clus}$ により、クラスターを定義します。
  - 閾値 $k_\alpha$ 以上のクラスターを残します。

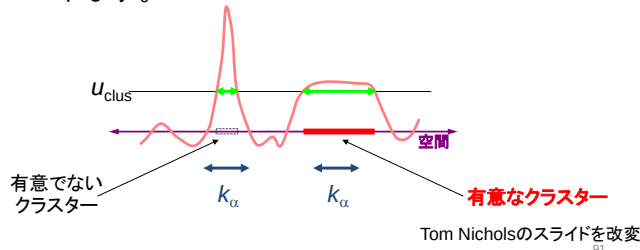


Tom Nicholsのスライドを改変

90

## Cluster-levelの推測

- 感度は高くなります。
- 空間的な特異度は低くなります。
  - クラスターに所属するボクセル全てが棄却されます。



## 表の見方 (2)

|                                                  |                                                            |   |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---|
| table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart |                                                            | 1 |
| Height threshold: T = 4.66, p = 0.000 (0.050)    | Degrees of freedom = [1.0, 136.0]                          |   |
| Extent threshold: k = 0 voxels                   | FWHM = 16.2 15.6 15.4 mm mm mm; 10.8 10.4 10.3 (voxels)    |   |
| Expected voxels per cluster, <k> = 39.400        | Volume: 1386899 = 410933 voxels = 315.4 resels             | 4 |
| Expected number of clusters, <c> = 0.05          | Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1151.87 voxels) |   |
| FWEp: 4.656, FDRp: Inf, FWEc: 4, FDRc: 214       |                                                            | 3 |

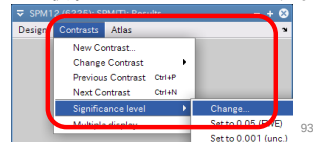
1. Table shows...: 結果の表示はクラスターの中で、各々最低8mm離れたものの座標がT値が高い順に3つ表示される
2. Expected voxels per cluster: 統計において、これ以上の大きさをもつクラスターは有意として考えてよい
3. FWEp, FDRp, FWEc, FDRc: pはpeak, cはcluster  
FWEpはpeak-levelでFWE<0.05となるT値
4. Volume: ここに書いてあるリセル数(今の場合は153)が多重比較補正に用いられる

## Extent thresholdの設定

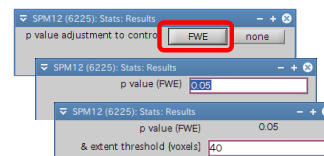
- 有意な大きさをもつ領域だけ残るように設定します。
- Expected voxels per clusterの値をメモします。今の場合は39.4なので、切り上げて40となります。

|                                                           |                                                            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart          |                                                            |
| Height threshold: $T = 4.66$ , $p = 0.000$ (0.050)        | Degrees of freedom = [1.0, 136.0]                          |
| Extent threshold: $k = 0$ voxels                          | FWHM = 16.2 15.6 15.4 mm mm mm; 10.8 10.4 10.3 (voxels)    |
| Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 39.400$ | Volume: 1386899 = 410933 voxels = 315.4 resels             |
| Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 0.05$   | Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 1151.87 voxels) |
| FWEp: 4.656, FDRp: Inf, FWEc: 4, FDRc: 214                |                                                            |

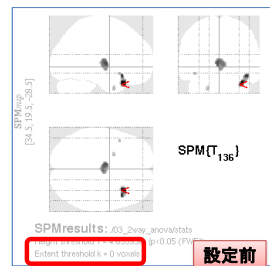
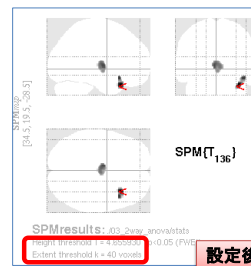
- 左下のウィンドウから、**Contrast** → **Significance level** → **Change**でResultsの最初の画面にいきます。



## Extent threshold設定の実際



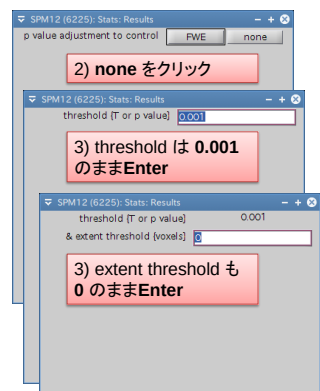
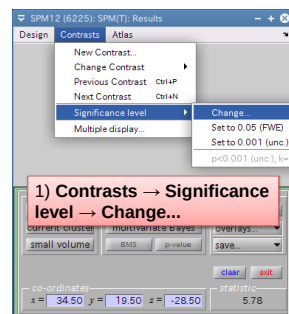
- Extent threshold設定後はすっきりしているのかわかりますか？



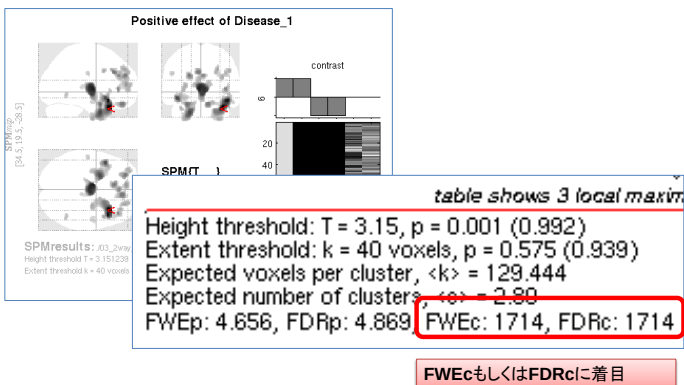
## Cluster-levelの多重比較補正

- たいていの場合、Peak-level FWE  $p < 0.05$ は有意な結果が何も出ません
- しかし、多重比較補正なしでは、論文が通りません
- Peak-levelでなく、Cluster-levelの多重比較補正が臨床的に意味があることがあります
  - 小さな領域で強く萎縮するよりも、広い領域である程度萎縮している方が意味があることがありますか？

## Cluster-levelの多重比較補正の方法

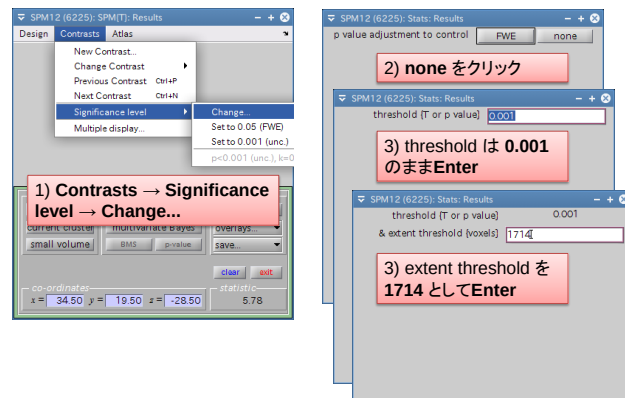


## Cluster-levelの多重比較補正の方法



97

## Cluster-levelの多重比較補正の方法



98

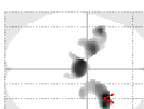
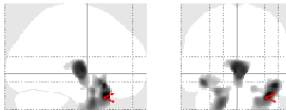
## Cluster-levelの多重比較補正の方法

Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level |          | cluster-level                |                              |                       |                            |                              | peak-level                   |          |                           |                            |  | mm mm mm |  |  |
|-----------|----------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|---------------------------|----------------------------|--|----------|--|--|
| <i>p</i>  | <i>α</i> | <i>p</i> <sub>FWE-corr</sub> | <i>q</i> <sub>FDR-corr</sub> | <i>k</i> <sub>E</sub> | <i>p</i> <sub>uncorr</sub> | <i>p</i> <sub>FWE-corr</sub> | <i>q</i> <sub>FDR-corr</sub> | <i>T</i> | ( <i>Z</i> <sub>E</sub> ) | <i>p</i> <sub>uncorr</sub> |  |          |  |  |
| 0.000     | 3        | 0.001                        | 0.005                        | 2517                  | 0.000                      | 0.001                        | 0                            |          |                           |                            |  |          |  |  |
|           |          | 0.006                        | 0.014                        | 1714                  | 0.001                      | 0.003                        | 0                            |          |                           |                            |  |          |  |  |
|           |          | 0.001                        | 0.005                        | 2276                  | 0.000                      | 0.022                        | 0                            |          |                           |                            |  |          |  |  |
|           |          |                              |                              |                       |                            | 0.023                        | 0                            |          |                           |                            |  |          |  |  |
|           |          |                              |                              |                       |                            | 0.103                        | 0                            |          |                           |                            |  |          |  |  |

Cluster-levelの*p*<sub>FWE-corr</sub>が  
すべて<0.05となっている

SPM{T<sub>136</sub>}



99

## Cluster-levelの多重比較補正の論文への記載方法

- The initial voxel threshold was set to .001 uncorrected. Clusters were considered as significant when falling below a cluster-corrected  $p(FWE) = .05$

<https://www.jiscmail.ac.uk/cgi-bin/webadmin?A2=SPM;ae9bdfec.1405>

100

## Tableの作成

- 原則: Peak-levelで多重比較補正を行ったならば、Peak-levelの値を、Cluster-levelで多重比較補正を行ったならば、Cluster-levelの値を記載します。混同しないように!
- 記載内容
  - $p$ 値(もしくは $T$ 値)、 $k$ 値(クラスターの大きさ)、座標、解剖学的部位

101

## Peak-level多重比較補正の場合

| Statistics: <i>p-values adjusted for search volume</i> |          |                              |                              |                      |                            |                              |                              |          |                        |                            |          |     |     |
|--------------------------------------------------------|----------|------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|----------|------------------------|----------------------------|----------|-----|-----|
| set-level                                              |          | cluster-level                |                              |                      |                            | peak-level                   |                              |          |                        |                            | mm mm mm |     |     |
| <i>p</i>                                               | <i>c</i> | <i>p</i> <sub>FWE-corr</sub> | <i>q</i> <sub>FDR-corr</sub> | <i>k<sub>E</sub></i> | <i>p</i> <sub>uncorr</sub> | <i>p</i> <sub>FWE-corr</sub> | <i>q</i> <sub>FDR-corr</sub> | <i>T</i> | <i>(Z<sub>E</sub>)</i> | <i>p</i> <sub>uncorr</sub> |          |     |     |
| 0.000                                                  | 3        | 0.001                        | 0.005                        | 2517                 | 0.000                      | 0.001                        | 0.007                        | 5.60     | 5.47                   | 0.000                      | 34       | 26  | -25 |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.002                        | 0.012                        | 5.46     | 5.19                   | 0.000                      | 44       | 18  | -17 |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.153                        | 0.154                        | 4.32     | 4.17                   | 0.000                      | 24       | 12  | -35 |
|                                                        |          | 0.006                        | 0.014                        | 1714                 | 0.001                      | 0.003                        | 0.012                        | 5.38     | 5.12                   | 0.000                      | -6       | -9  | 3   |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.007                        | 0.015                        | 5.18     | 4.94                   | 0.000                      | 3        | -13 | 3   |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.012                        | 0.021                        | 5.05     | 4.83                   | 0.000                      | 0        | -9  | -5  |
|                                                        |          | 0.001                        | 0.005                        | 2276                 | 0.000                      | 0.022                        | 0.034                        | 4.89     | 4.68                   | 0.000                      | -44      | 14  | -12 |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.023                        | 0.034                        | 4.87     | 4.67                   | 0.000                      | -21      | 4   | -36 |
|                                                        |          |                              |                              |                      |                            | 0.103                        | 0.141                        | 4.44     | 4.23                   | 0.000                      | -26      | 5   | -23 |

102

## Cluster-level多重比較補正の場合

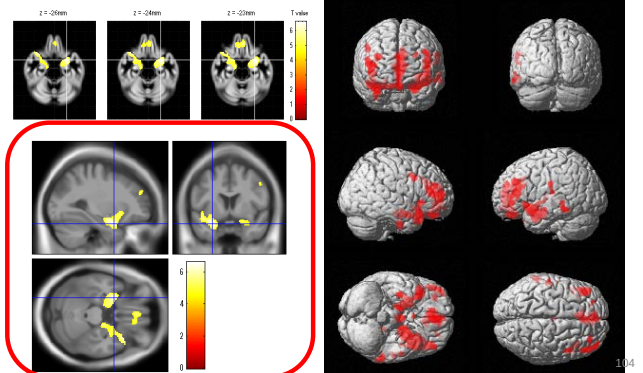
Statistics: *p-values adjusted for search volume*

| set-level |          | cluster-level     |                   |                      | peak-level      |                   |                   |          |                        | mm mm mm        |     |        |
|-----------|----------|-------------------|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------|-------------------|----------|------------------------|-----------------|-----|--------|
| <i>p</i>  | <i>c</i> | <i>p</i> FWE-corr | <i>q</i> FDR-corr | <i>k<sub>E</sub></i> | <i>p</i> uncorr | <i>p</i> FWE-corr | <i>q</i> FDR-corr | <i>T</i> | <i>Z<sub>max</sub></i> | <i>p</i> uncorr |     |        |
| 0.000     | 3        | 0.001             | 0.005             | 2517                 | 0.000           | 0.001             | 0.007             | 5.40     | 5.47                   | 0.000           | 34  | 26 -29 |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.002             | 0.012             | 5.46     | 5.19                   | 0.000           | 44  | 19 -17 |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.153             | 0.154             | 4.32     | 4.17                   | 0.000           | 24  | 12 -35 |
|           |          | 0.006             | 0.014             | 1714                 | 0.001           | 0.003             | 0.012             | 5.36     | 5.12                   | 0.000           | -6  | -9 3   |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.007             | 0.015             | 5.18     | 4.94                   | 0.000           | 3   | -13 3  |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.012             | 0.021             | 5.05     | 4.83                   | 0.000           | 0   | -9 -5  |
|           |          | 0.001             | 0.005             | 2276                 | 0.000           | 0.022             | 0.034             | 4.89     | 4.68                   | 0.000           | -44 | 14 -12 |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.023             | 0.034             | 4.87     | 4.67                   | 0.000           | -21 | 4 -36  |
|           |          |                   |                   |                      |                 | 0.103             | 0.141             | 4.44     | 4.29                   | 0.000           | -26 | 5 -23  |

103

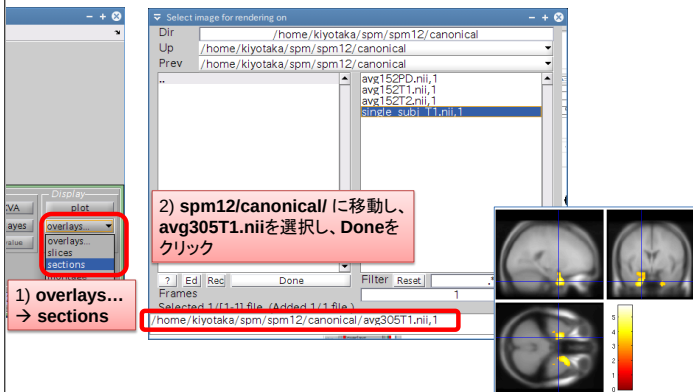
## 脳画像上への表示

- 以下のような画像のうち、左下のSectionを表示してみましょう



104

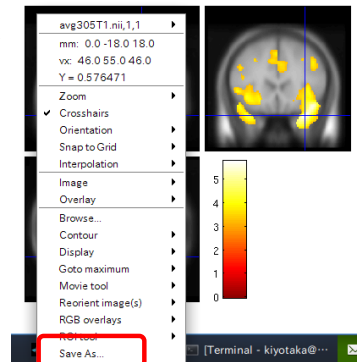
## Section: 3方向への表示



105

## (新機能) 画像の保存

- 画像を右クリックで Save as... で画像だけを保存できるようになりました



106

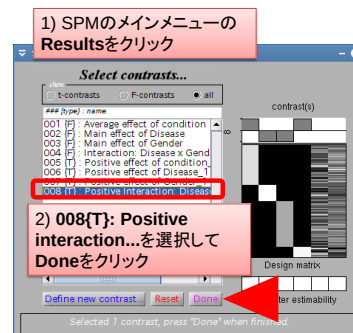
## t検定における交互作用コントラスト

- 疾患 × 性差の交互作用を検討するには、各要因の対立仮説を考えます。
  - 疾患: Control > Patient
  - 性差: Male > Female
- これらをひとつの式に組み込み、セルの順に並び替えます。
 
$$(CM - CF) - (PM - PF) > 0$$

$$CM - CF - PM + PF > 0$$
- 係数からコントラストが決まります。
 
$$[1 \ -1 \ -1 \ 1]$$

107

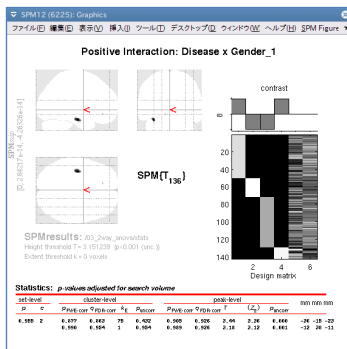
## 交互作用の結果表示



- apply masking: **none**
- p value adjustment to control: **none**
- threshold (T or p value): **0.001**
- & extent threshold: **0**

108

## 交互作用の結果の解釈

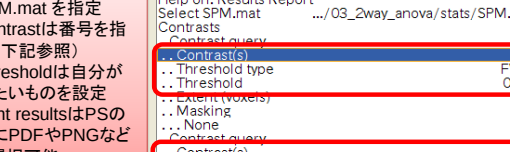


- (CM-CF)-(PM-PF)
  - 健常者女性で少ない領域と患者女性で少ない領域の差
- CM-CF-PM+PFは (CM-PM)-(CF-PF)とも書ける
  - 男性患者で少ない領域と女性患者で少ない領域の差

109

(Tips) 結果を一度に出力

**Batch → SPM → stats → Results Report**



1) SPM.mat を指定

2) Contrastは番号を指定 (下記参照)

3) Thresholdは自分がみたいものを設定

4) Print resultsはPSの他にPDFやPNGなども選択可能

## [type] : name

| ##  | [type] | name            |
|-----|--------|-----------------|
| 001 | F      | Average effect  |
| 002 | F      | Main effect     |
| 003 | F      | Main effect     |
| 004 | F      | Interaction     |
| 005 | T      | Positive effect |
| 006 | T      | Positive effect |
| 007 | T      | Positive effect |
| 008 | T      | Positive Int    |
| 009 | T      | CM-CF-(P)       |

Current Module: Results Report

Help on: Results Report  
Select SPM.mat .../03\_2way\_anova/stats/SPM.mat

Contrasts

Contrast query

| Contrast(s) | Threshold type | Threshold | Extent (voxels) | Masking | Print results   | Write filtered images |
|-------------|----------------|-----------|-----------------|---------|-----------------|-----------------------|
| 2           | FWE            | 0.05      | 0               | None    | Volume (3D/2D)  | None                  |
| 2           | FWE            | 0.05      | 0               | None    | Volume (3D/2D)  | None                  |
| none        | none           | 0.001     | 0               | None    | PostScript (PS) | None                  |
| none        | none           | 0.001     | 0               | None    | PostScript (PS) | None                  |

Current Item: Contrast(s)

2

10

## 第3部のリソース

- SPM統計入門  
[http://www.nemotos.net/?page\\_id=127](http://www.nemotos.net/?page_id=127)
  - 付録1: GLMの基本
  - 付録2: Design matrixケーススタディ
- ## Advancedリソース
- The General Linear Model (Human Brain Function 2<sup>nd</sup> ed.)  
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/pdfs/Ch7.pdf>
  - Introduction to Random Field Theory (Human Brain Function 2<sup>nd</sup> ed.)  
<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf2/pdfs/Ch14.pdf>

111

おわりに

- ・スライド作成にあたり、多くの意見をくださったチューターの皆さんに感謝申し上げます。
- ・間違いがないように最大限配慮しましたが、もし、間違いを見つけられましたら、ぜひご指摘下さい。その他ご質問・ご意見もいただけたらと思います。
- ・包括脳で支援もしていますので、来年度の支援に応募をご検討ください。
- ・アンケートにご協力ください。今後のチュートリアルに役立ちます。

112