

Fig. 9.1 Representative example of fitting to exponential curve. VE, PaCO₂ and PvCO₂ were determined by averaging forward and backward 5 values. In this example, VE was fitted to $y = \text{EXP}(x/16.6 + 0.079) + 16.4$ ($R^2 = 0.87$), PaCO₂ to $y = \text{Exp}(x/27.5 + 1.56) + 33.5$ ($R^2 = 0.92$) and PvCO₂ to $y = \text{Exp}(x/19.3 + 0.114) + 46.8$ ($R^2 = 0.93$)

VE was determined by averaging forward and backward 5 values. In this example, VE was fitted to $y = \text{Exp}(x / 16.6 + 0.079) + 16.4$ ($R^2 = 0.87$), PaCO₂ to $y = \text{Exp}(x / 27.5 + 1.56) + 33.5$ ($R^2 = 0.92$) and PvCO₂ to $y = \text{Exp}(x / 19.3 + 0.114) + 46.8$ ($R^2 = 0.93$).

9.2.4 Analysis

T and A were calculated in 15 patients both during exercise and CO₂ rebreathing. T as well as A in VE, PaCO₂ and PvCO₂ were compared to each other during exercise and CO₂ rebreathing.

9.2.5 Statistics

Fitting was carried out by Deltagraph Pro 5.5.1 (SPSS Inc. and Red Rock Software Inc. USA). Comparison of T as well as A in VE, PaCO₂ and PvCO₂ were done by student-*t* test. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

9.3 Results

9.3.1 Changes in Pulmonary Hemodynamics

VO₂, PaO₂ and arterial pH during exercise are shown in Table 9.1. PaO₂ did not change significantly, as in healthy subjects. Arterial pH was only slightly lowered. Figure 9.2 depicts changes in PaCO₂, PvCO₂ and VE at rest, and at the RC point in exercise or at the maximal response in CO₂ rebreathing. PaCO₂ did not change during exercise (38.3 ± 3.7 to 39.5 ± 5.4 mmHg), but was markedly elevated

Table 9.1 Patient characteristics during exercise

	Rest	RC point	Peak exercise	Statistics
MPA (mmHg)	21 ± 9	50 ± 17		
PCW (mmHg)	12 ± 6	31 ± 12		
VO ₂ (ml/min/kg)			18.3 ± 4	
PaO ₂ (mmHg)	112 ± 17	107 ± 22		ns
pH	7.37 ± 0.03	7.34 ± 0.05		p=0.02

RC point: respiratory compensation point, when end-tidal CO₂ concentration begins to decrease. Ventilation is linearly related to CO₂ excretion until the RC point. PaO₂: arterial O₂ partial pressure; mPA: mean pulmonary arterial pressure; PCW: pulmonary capillary wedge pressure; VO₂: oxygen consumption; pH: arterial blood pH; ns: not significant; PaO₂ and pH at rest are compared with those at peak exercise by paired *t*-test

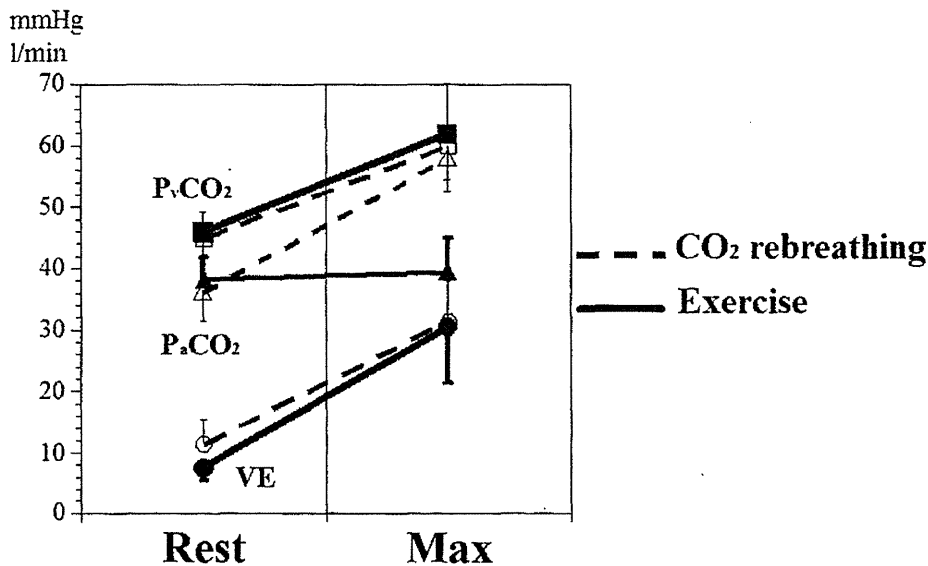


Fig. 9.2 Mean changes in VE, PaCO₂ and PvCO₂ during exercises and CO₂-breathing for 15 patients. Changes during exercise are shown as *solid lines*. Changes during CO₂ rebreathing are shown as *broken lines*. PaCO₂, PvCO₂ and VE before both examinations are shown as at rest. Three variables at the RC point in exercise and at the maximal response in CO₂ rebreathing are shown as at Max. See text for details. PaCO₂: arterial CO₂ partial pressure; PvCO₂: mixed venous CO₂ partial pressure; VE: Ventilation

during CO₂ rebreathing (36.3 ± 4.9 to 58.0 ± 5.5 mmHg). PvCO₂ increased greatly during both exercise (45.6 ± 3.3 to 61.9 ± 8.2 mmHg) and CO₂ rebreathing (45.3 ± 4.2 to 60.2 ± 5.5 mmHg). VE increased from 7.5 ± 2.2 to 30.5 ± 9.1 l/min during exercise and from 11.5 ± 4.0 to 31.4 ± 6.7 l/min during CO₂ rebreathing.

9.3.2 T and A

T and A in the fitting equation during exercise and CO₂ rebreathing are shown in Tables 9.2 (CO₂ rebreathing) and 9.3 (Exercise). Fitting of 3 variables in all subjects was appropriate because second power of fitness of fitting equations were more than 0.8.

Mean values of T as well as A for VE, PaCO₂ and PvCO₂ during CO₂ rebreathing are depicted in Fig. 9.3. A and T for PaCO₂ were statistically different from A and T for VE and PvCO₂.

Mean values of T as well as A for VE and PvCO₂ during exercise are depicted in Fig. 9.4. Neither was not statistically different during exercise.

Table 9.2 A and T of fitting equations in each variable during CO₂ rebreathing

Patient	A			VE	T	
	VE	PaCO ₂	PvCO ₂		PaCO ₂	PvCO ₂
1	1.52	1.4	1.56	30.6	34	48.1
2	0.29	2.8	-0.85	16.9	48.5	14.1
3	0.64	2.32	0.2	11.7	36.2	10.3
4	-0.26	2.8	0.86	14.1	52.9	23.8
5	0.96	2.18	-1.35	17.6	25.5	10.2
6	0.99	2.59	-0.54	22.9	52.9	17.5
7	-0.72	1.39	0.15	11.6	27.8	19.9
8	0.22	0.41	0.61	24.1	17	20.5
9	1.5	2.2	1.1	27	44	30
10	-0.06	0.47	-0.03	19.4	17.7	21
11	-0.08	-	1.2	17.1	-	29.4
12	-0.1	-0.3	-0.3	10.7	11.7	14.2
13	0.47	3.8	0.07	20	159	23.5
14	0.02	-0.79	-0.36	16.6	16.5	19.9
15	0.33	1.83	0.02	17.7	40.0	22.5

Table 9.3 A and T of fitting equations in each variable during exercise

Patient	A		T	
	VE	PvCO ₂	VE	PvCO ₂
1	0.58	0.39	26.1	23.6
2	0.42	0.76	26	29
3	1.5	-0.03	33.4	24.4
4	1.34	1.3	44.4	56.6
5	1.6	0.94	36.9	32.8
6	1.1	0.25	18.2	16.8
7	0.53	-0.79	22.9	16.6
8	-0.58	-2	15.4	11.9
9	0.49	0.89	38.3	42.4
10	0.8	-0.3	17.6	10.8
11	0.86	0.94	29.7	30.5
12	0.59	0.7	30.2	25.5
13	1.2	0.27	26.1	20
14	0.41	1.37	22.2	35.7
15	1.1	0.7	35.5	34.5

Fig. 9.3 Mean values of A and T in VE, PaCO₂ and PvCO₂ during CO₂ rebreathing. Mean values of T as well as A in VE, PaCO₂ and PvCO₂ during CO₂ rebreathing were depicted. A and T in PaCO₂ were statistically different from A and T in VE and PaCO₂

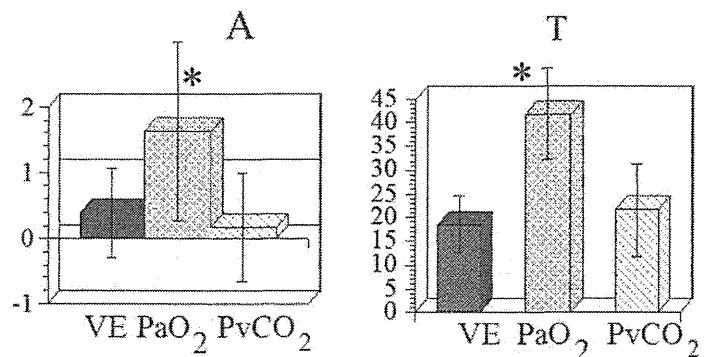
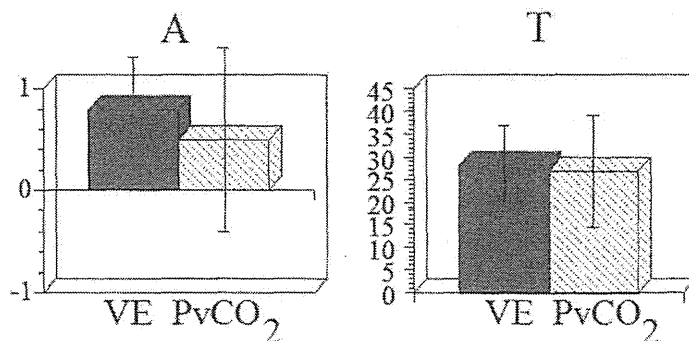


Fig. 9.4 Mean values of A and T in VE and PvCO₂ during exercise. Mean values of T as well as A in VE and PvCO₂ during exercise were depicted. Both were not statistically different during exercise



9.4 Discussion

This is the first report to analyze changes in VE, PaCO₂ and PvCO₂ with time and to compare those changes. VE and PvCO₂ showed the same mode of change but PaCO₂ did not.

9.4.1 Critique of Methods

We studied a diseased population and could be criticized regarding several points, if we extrapolate our results to normal healthy humans. First, patients with heart disease may have additional ventilatory stimuli such as hypoxia or acidosis during exercise. However, the cardiac patients we studied did not show a significant reduction in PaO₂, and demonstrated only a slight decrease in arterial pH. Second, the study patients might have been unique and have had some specific characteristics that led to an unusual conclusion. Among the 15 patients, four had moderate mitral regurgitation, and showed nearly normal hemodynamics during exercise. The results obtained from these four subjects may be representative of normal healthy humans. Other patients had apparently abnormal hemodynamic responses during exercise, but each of them also showed a practically equal change to time between PvCO₂ and VE during exercise and CO₂ rebreathing. Therefore, our results may be extended with caution to the normal healthy population, but needs to be confirmed.

Another technical problem may be that the number of sample points for PvCO₂ is not sufficient to fit with exponential equation time. However, most of the second power of correlation coefficients for fitting equations were more than 0.9 and at least 0.8, and the present data are considered sufficient for analysis.

9.4.2 Time Course of Respiratory Variants

We fitted the changes in ventilatory parameters (VE, PaCO₂ and PvCO₂) to exponential equations and compared the time constants and the other constants of the equations between the parameters. In their pioneering work, Gelfand and Lambertsen (1973) confirmed the existence of three different modes of ventilatory components by abruptly adding or stopping CO₂ inhalation. These three components were a peripheral chemoreceptor in the carotid body, a fast central responder to CO₂ increase and a late central responder. We obtained a different time-response equation of the respiratory variables from Gelfand's equation. This is because they inhaled stepwise increase in concentration of CO₂ gas compared to our study in which CO₂ concentration was increased little by little by rebreathing the expired air and the three components of the CO₂ response were not separated. The time constant would be changed according to inhaled CO₂ concentration, individuals, or mode of inspired CO₂ increase.

Our time constant of ventilation was about 20 s during CO₂ rebreathing, and about 30 s during exercise. Gelfand's time constant was 10 s for the fast-responding receptor and 89 s for the slow-responding one. Our time constant was obtained by adding these three components, and is considered to be a reasonable value. Our aim, however, was to compare the differences in time course of three ventilatory variables, VE, PaCO₂ and PvCO₂.

9.4.3 Close Coupling of PvCO₂ and VE

The strong coupling of PvCO₂ and VE, but not PaCO₂ in the pattern of change according to time, suggests two possibilities. One is that VE changes in proportion to PaCO₂ but another function intervenes between the two variables, leading to a different pattern of changes in VE and PaCO₂ according to time, and PvCO₂ is just the result of the VE change. Another possibility is that VE is determined PvCO₂, indicating PvCO₂ is an important stimulator of ventilation.

If PvCO₂ stimulates ventilation, we have to consider the existence of a venous chemoreceptor. This CO₂ chemoreceptor stimulates ventilation both during hypercapnic and eucapnic conditions (CO₂ rebreathing and exercise). Such receptors exist either in the venous system or in the pulmonary artery or pulmonary ventilatory system such as pulmonary stretch receptors (Mitchell et al. 1980; Nilsestuen et al. 1981; Green et al. 1986) or upper airway (Forster et al. 1985). Fedde et al. (1982) reported that pulmonary arterial chemoreceptors for ventilatory control exist in birds. Sheldon and Green (1982) separated the systemic and pulmonary circulation in dogs, controlled CO₂ partial pressure independently in each circuit, and measured VE. They demonstrated that respiratory output was augmented by selectively elevating pulmonary arterial CO₂ partial pressure. However, the existence of venous CO₂ chemoreceptors in mammals has not been proven. Cropp and Comroe (1961) and Sylvester et al. (1973) opposed the theory of the existence of venous CO₂ chemoreceptors in dogs, because infusion of CO₂-equilibrated blood did not initiate ventilatory responses until the infused stimulus reached the systemic arterial circulation. Orr et al. (1988) concluded that venous CO₂ chemoreceptors do not exist in the anesthetized cat, on the basis that venous CO₂ loading did not induce respiratory augmentation in the phrenic neurogram unless PaCO₂ was raised.

These reports support the former possibility that VE changes in proportion to PaCO₂ but another function intervenes between the two variables, in view of the close coupling of PvCO₂ and VE, but not PaCO₂. PaCO₂ does not directly change ventilation, but some other intervening sensor exists between the variables of PaCO₂ and VE. Further study on this issue is needed.

9.5 Summary

VE and PvCO₂ showed same mode of change according to time but PaCO₂ did not, suggesting that VE and PvCO₂ are changed identically with time, but further studies are required to determine whether this relation is a cause or a result. We report this result because it may add new insights to ventilation research in terms of CO₂ kinetics.

References

- Cropp GJA, Comroe JHJ (1961) Role of mixed venous blood PCO₂ in respiratory control. *J Appl Physiol* 16:1029–1033
Fedde MR, Kiley JP, Powell FL, Scheid P (1982) Pulmonary CO₂ receptors and control of breathing in ducks: effects of prolonged circulation time to carotid bodies and brain. *Respir Physiol* 47:121–140
Forster HV, Pan LG, Flynn C, Bisgard GE, Hoffer RE (1985) Effect of upper airway CO₂ on breathing in awake ponies. *J Appl Physiol* 59:1222–1227

- Gelfand R, Lambertsen CJ (1973) Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO₂ at normal and high PO₂. *J Appl Physiol* 35:903–913
- Green JF, Schertel ER, Coleridge HM, Coleridge JC (1986) Effect of pulmonary arterial PCO₂ on slowly adapting pulmonary stretch receptors. *J Appl Physiol* 60:2048–2055
- Mitchell GS, Cross BA, Hiramoto T, Scheid P (1980) Effects of intrapulmonary CO₂ and airway pressure on phrenic activity and pulmonary stretch receptor discharge in dogs. *Respir Physiol Neurobiol* 41:29–48
- Nilsestuen JO, Coon RL, Woods M, Kampine JP (1981) Location of lung receptors mediating the breathing frequency response to pulmonary CO₂. *Respir Physiol Neurobiol* 45:343–355
- Orr JA, Fedde MR, Shams H, Roskenbleck H, Scheid P (1988) Absence of CO₂-sensitive venous chemoreceptors in the cat. *Respir Physiol* 73:211–224
- Sheldon MI, Green JF (1982) Evidence for pulmonary CO₂ chemosensitivity: effects on ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52:1192–1197
- Sylvester JT, Whipp BJ, Wasserman K (1973) Ventilatory control during brief infusions of CO₂-laden blood in the awake dog. *J Appl Physiol* 35:178–186

単一試行生体イメージングデータ解析のための AR型モデルに基づく時空間フィルタリング法

三分一 史和^{1,2}・越久 仁敬³・岡田 泰昌⁴・川合 成治⁵・
田村 義保^{1,2}・石黒 真木夫^{6,7}

(受付 2011年7月1日;改訂 9月8日;採択 9月27日)

要 旨

回帰分析や相互相関解析は脳の動的イメージングデータにおける神経賦活の検出に広く用いられている。これらの解析法には神経賦活の時間的変化を反映した参照関数を先験的に仮定する必要があり、言い換えれば、神経賦活のうち、その変動パターンが参照関数と相似性の高いものが検出されるということになる。また、参照関数が定義出来ない場合は、解析そのものが困難になってしまうという問題がある。我々の先行研究において、これらの問題点を回避するため、時空間フィルタリング法を提案した。この方法は繰り返し計測(多重試行)された呼吸関連データにおいて、神経賦活に対応した動力学的状態変化が生じる時刻と場所の検出を可能とした。しかし、この方法は自励活動などの単一試行データには直接適用することができない。そこで、本研究では、先行研究における時空間フィルタリング法に sliding time window を組み込むことにより改変し、単一試行データにおいても神経賦活の検出が可能であることを示した。

キーワード：時空間フィルタリング、イノベーションアプローチ、脳機能マッピング、光イメージング。

1. はじめに

ここ 10-20 年間の脳神経活動の計測技術の進歩により、膜電位イメージングなどの光イメージングや機能的磁気共鳴画像 (fMRI) などのように、脳活動を時空間データとして計測することが可能となった。イメージングデータは特に高空間分解能で神経ダイナミクスの多くの空間情報を得られることが特徴である。これらのデータは 2 次元もしくは 3 次元空間に配置された各グリッドに時系列が対応した構造を持つ。そして、時空間データから統計的に有意な神経賦活を検出するために多くの方法が提案されてきた。その中でも、一般線形モデルの枠組みを用いた Statistical Parametric Mapping が fMRI データ解析において標準的に用いられている

¹ 統計数理研究所：〒190-8562 東京都立川市緑町 10-3

² 総合研究大学院大学 複合科学研究科統計科学専攻

³ 兵庫医科大学 生理学講座：〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

⁴ 独立行政法人国立病院機構 村山医療センター：〒208-0011 東京都武蔵村山市学園 2-37-1

⁵ 統計数理研究所 外来研究員：〒190-8562 東京都立川市緑町 10-3

⁶ 統計数理研究所 名誉教授：〒190-8562 東京都立川市緑町 10-3

⁷ 総合研究大学院大学 名誉教授

(Friston et al., 1995).

光イメージングデータは fMRI データに比べ空間の次元が1つ低いだけで類似の構造を持っているが、これまで標準的な解析方法は提案されていない。このような状況において、Oku et al. (2007, 2008) と Okada et al. (2007) は time-lagged 相互相関解析を多重計測において加算平均により事前処理した光イメージングデータに適用し、ラットやカエルの脳幹における呼吸リズムの生成メカニズムやパターン形成過程を明らかにした。彼らは、横隔膜の吸息活動を反映する第4頸髄前根からの出力信号を参照関数として用いている。解析は相互相関係数の有意性を統計検定し、有意性が認められた部位をマッピングするという流れで、視覚的にも非常に分かりやすいものであるが、いくつかの問題点がある。相互相関解析あるいは回帰分析は参照関数と与えられた時系列との形状的な類似性を評価するものであり、参照関数と異なるパターンをもつ神経賦活は検出することが困難である。さらに、そもそも参照関数を定義することができないデータの場合には解析そのものを行えない。

このような問題点を回避するために、我々はイノベーションアプローチによる時空間フィルターと統計検定を組み合わせた方法を開発した (Miwakeichi et al., 2011)。この方法では、各々のピクセルに対応する時系列の神経賦活が生じていない時間区間において近傍のピクセルからの影響も考慮した Nearest-Neighbor AR (NNAR) モデルを同定し、残りの時間区間をその同定された NNAR モデルのパラメーターを用いてフィルタリングしてイノベーション(フィルター出力)を推定する。この方法では参照関数を先験的に仮定する必要が無く、NNAR モデルを同定した区間とフィルタリングを施した区間のイノベーションの強度を比較することにより時系列の動力学的性質の変化、つまり神経賦活が生じた時刻と部位を検出することが可能となる。

先行研究では、イノベーションの統計検定のためには、ある程度のサンプル数(試行回数)が必要であるため、適用の範囲は外部刺激により誘発される反応や、呼吸などの周期的な自励活動など繰り返し計測が可能なデータに限定される。そこで、本研究では単一試行のデータの解析のために先行研究で提案した方法の改良を行い、その適用性を議論する。

2. 方法

2.1 データ計測

新生ラットの脳幹において、呼吸リズムを生成する部位として para-facial respiratory group (pFRG) と pre-Bötzinger complex (preBötC) と呼ばれる2つの領域の存在が一般的に知られている(図1)。本研究ではこれらの部位をイメージングデータの計測領域に設定し、吸息活動は第4頸髄前根(C4VR)からの信号でモニターした。C4VRからの信号はサンプリング周波数1kHzで計測し、15Hz-3kHzの帯域でバンドパスフィルターと全波整流を施し、さらに減衰時定数100msで積分処理を行った。記録用チャンバーは蛍光顕微鏡(MVX-10, Olympus Optical, Tokyo, Japan)に設置し、試料は電位感受性色素(di-2-ANEPEQ, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)にて染色した。励起光の光源にはタングステン-ハロゲンランプを用い(150W, $\lambda = 480 - 550 \text{ nm}$), long-pass barrier filter ($\lambda > 590 \text{ nm}$)を通過した落射蛍光はCMOSセンサーアレイ(MiCAM Ultima L-camera, BrainVision; $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ pixel size, 100×100 pixel array)によりサンプリング周波数50Hzで計測した。C4VRからのアナログ信号はA-D変換の後、光イメージングデータと共に記録媒体に格納した。アナログC4VR信号は、オーディオモニターで呼吸活動と判定された最小振幅以上のものをウィンドウディスクリミネーターで選択し、それに対応するTransistor-Transistor Logic (TTL)パルスを生成させ、そのパルスは光計測システムを駆動するトリガーに用いた。記録したタイムフレーム1024で、記録はトリガー信号の768タイムフレーム前から開始するよう設定した。そして、この計測を30回繰り返し、比較的アーチファクトの重畳が少ない29回のデータを解析に用いた。

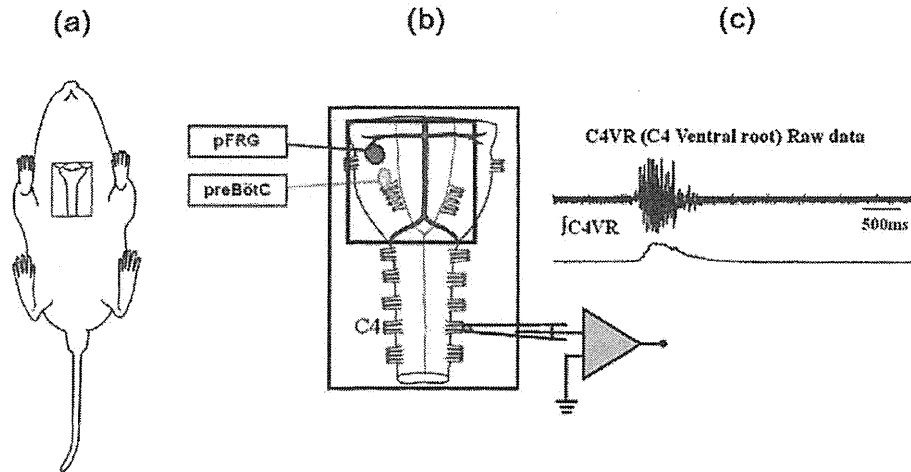


図 1. (a) 新生ラットを腹側から見た様子とおよその脳幹の位置を示す模式図, (b) 新生ラットの脳幹と計測領域(正方形内)を示す模式図, (c) 第 4 頸髄前根(C4VR)出力信号のオリジナルデータ(上), 積分処理された C4VR 出力信号(下).

各々のピクセルにおいて, タイムフレーム毎に最初の時刻における蛍光強度 (F_0) からの変化量 (ΔF) を計算し, 試料内における細胞膜に沈着した色素量と照射光強度のばらつきを補正するため, 各ピクセルにおける背景蛍光強度はその最大値で正規化した. そして, ΔF と正規化された背景蛍光強度 (F) の比率 ($\Delta F/F$) は各々のタイムフレームにおいてピクセル毎に算出した. F の値には閾値を設定し, $F < 0.25$ であるピクセルにおいては, $\Delta F/F = 0$ とした. また, 色素の退色に起因する背景の線形トレンドは一次方程式をフィッティングすることにより除去した.

2.2 時空間フィルタリング法

時系列 $\eta(t), t=1, \dots, S$ において, AR モデルは過去の p 点の値の線形結合として以下のように表される

$$(2.1) \quad \eta(t) - \beta = \sum_{i=1}^p \alpha(i) \eta(t-i) + \varepsilon(t).$$

ここで, $\varepsilon(t)$ は予測誤差, β は定数, p はモデルの次元, $\alpha(i)$ は AR 係数である. 時系列の線形動力的性質はパラメーターベクトル $\vartheta = \{\alpha(1), \dots, \alpha(p), \beta, \sigma_\varepsilon^2\}$ により同定される, ここで, σ_ε^2 は $\varepsilon(t)$ の分散である. イノベーションは時系列の残差から以下のように推定できる

$$(2.2) \quad \varepsilon(t) = \eta(t) - \hat{\eta}(t) = \eta(t) - \left(\sum_{i=1}^p \alpha(i) \eta(t-i) + \beta \right).$$

そして, 線形 AR プロセスで推定できない信号はイノベーションの中に残されることになり, それは AR プロセスのフィルター出力と解釈できる.

この線形 AR プロセスに外場からの入力 $\gamma(t), t=1, \dots, S$, を仮定すると, AR モデルは外生変数型 AR モデル (ARX) へと一般化することができる

$$(2.3) \quad \eta(t) - \beta = \sum_{i=1}^p \alpha(i) \eta(t-i) + \sum_{j=1}^q \varphi(j) \gamma(t-j) + \varepsilon(t).$$

光イメージングデータの場合, 観測点は 2 次元平面上のピクセルに対応し, あるピクセル座標 $\nu = (l, m)$ に対して近傍のピクセルからの影響のみを考慮すると, その制約された ARX モデル

は以下のようになる,

$$(2.4) \quad \eta^\nu(t) - \beta^\nu = \sum_{i=1}^p \alpha^\nu(i) \eta^\nu(t-i) + \sum_{\nu \in N(\nu)} \sum_{j=1}^q \delta^\nu(j) \eta^\nu(t-j) + \varepsilon^\nu(t),$$

ここで, $N(\nu)$ はピクセル $\nu = (l, m)$ の近傍のピクセル座標の集合である. 近傍のピクセルを ν に対して辺で接しているものに限定すると, それらの座標は

$$(2.5) \quad N(\nu) = \{(l+1, m), (l, m-1), (l, m+1), (l-1, m)\}$$

となる. この制限された ARX モデルを Neighbor Autoregressive model (NNAR) と呼ぶことにし, ピクセル ν に対するイノベーションは

$$(2.6) \quad \begin{aligned} \varepsilon(t)^\nu &= \eta^\nu(t) - \hat{\eta}^\nu(t) \\ &= \eta^\nu(t) - \left(\sum_{i=1}^p \alpha^\nu(i) \eta^\nu(t-i) + \sum_{\nu \in N(\nu)} \sum_{j=1}^q \delta^\nu(j) \eta^\nu(t-j) + \beta^\nu \right) \end{aligned}$$

と計算される.

この NNAR モデルを区間 $t_1 \leq t \leq t_2$ において同定し, その同定されたモデルで任意の区間 $t'_1 \leq t \leq t'_2$ にフィルタリングを施すことができ, 各々の区間に対応するイノベーションを $\varepsilon^{1,\nu}(t)$ と $\varepsilon^{2,\nu}(t)$ とする. フィルタリングを施した区間においてシステムの動力的特性が変化すると, それは同定された NNAR モデルでは予測ができない信号として出現し, その時刻 t' において $\varepsilon^{2,\nu}(t')$ の振幅レベルが増加することになる. その増加がモデルを同定した区間のイノベーションの振幅レベルと比較して有意なものかどうかを評価する必要があるが, 時刻 t' に対応するイノベーションは 1 つしかサンプルを持たないので, 直接統計検定を行うことはできない. そこで, $w+1$ (w は偶整数) の幅をもつ sliding time window $t' - (w/2) \leq t' \leq t' + (w/2)$ を導入し, window 内のイノベーションの平均値 $(w+1)^{-1} \sum_{n=t'-(w/2)}^{t'+(w/2)} \varepsilon^{2,\nu}(t')$ とモデルを同定した区間全体 $t_1 \leq t \leq t_2$ のイノベーションの平均値 $(t_2 - t_1 + 1)^{-1} \sum_{t=t_1}^{t_2} \varepsilon^{1,\nu}(t)$ の差の統計検定を行う. 本研究では t 検定を用いた. そして, 時刻 t' をシフトすることにより, t 値の時間情報を得ることが可能となり, さらに, t 値をマップ化 (t -map) することにより動力的特性が変化した部位を検出することができる.

3. 結果

各ピクセルに対応する時系列において, 呼吸関連の神経賦活が開始される前の区間において, 背景の定常振動を NNAR モデルで同定した. 本研究では計算コストを考慮し, 対象とするピクセルに辺で接する 4 つの近傍のピクセルを NNAR モデルに用い, パラメーターは最小二乗法で推定した. 次に, この同定したモデルを用いて時系列の残りの区間にフィルタリングを施しイノベーションを推定した. 時間軸の原点 (0s) は C4VR からの信号において観測される吸息活動の立ち上がり時刻とし, NNAR モデルは $-4.22s$ から $-2.24s$ の区間で同定し (100 time frames), その後の $-2.22s$ から $5.24s$ の区間 (374 time frames) にフィルタリングを施した. NNAR モデルの定義式 (2.4) におけるモデルの次元 p と q は先行研究と同様 $p=q=7$ に設定した (Miwakeichi et al., 2011). Sliding time window の幅と神経賦活が生じる時刻の不確定さはトレードオフの関係にあり, 幅を小さくすると時間精度は上がるが, t 検定の信頼性は低下する. そこで, パラメトリック検定において一般的に必要とされるサンプル数が 30 であるので, window 幅の下限を $w+1=31$ とし, そして, 幅を 61, 91 を変えたときの解析結果を比較したところ, 検出された部位についてはほぼ同じであったため, 本研究では $w+1=31$ を window 幅

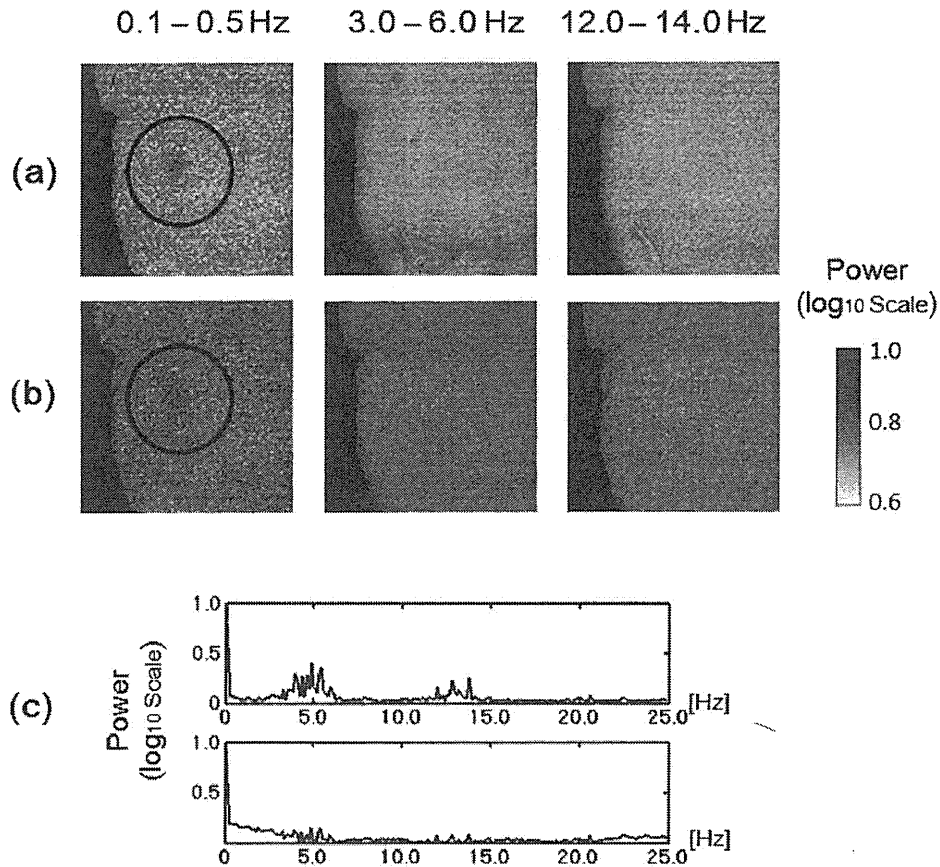


図 2. 帯域毎の全ピクセルの平均パワースペクトルの空間強度分布. (a) オリジナルデータ, (b) イノベーション時系列, (c) 全ての全ピクセルの平均パワースペクトル (オリジナルデータ (上), イノベーション (下)). 円内は呼吸関連の神経組織の部位を示している. なお, パワースペクトルは最大値と最小値を [1 0] の区間に合わせるように規格化した.

に採用した. そして, NNAR モデルの推定とフィルタリングの手順を 29 回分の多重試行データ全てに適用した.

まず最初に, 背景信号の基本的な振動特性を調べるため, FFT によりオリジナルデータとイノベーション時系列のパワースペクトルを計算した. 図 2 (c) はフィルタリングを施した区間における全てのピクセルのオリジナルデータとイノベーション時系列のパワースペクトルの平均値を示しており, オリジナルデータにおいては 0.1–0.5 Hz, 3.0–6.0 Hz, 12.0–14.0 Hz に対応する主な 3 つのピークが認められる. 各々のピークに対応するパワーの分布マップは図 2 (a), (b) に示されている. イノベーション時系列に対応するパワースペクトルの平均値ではこれらの周波数帯域におけるパワーが低減されており, 分布マップにおいては, 特段に強度の高い部位は認められず, 全体としてフラットになっている. これは, NNAR モデルにより背景振動が効率よく同定されたということを示している.

0.1–0.5 Hz に対応するピークはオリジナルデータとイノベーション時系列の両方に認められ, 分布マップにおいては, 高い強度をもつピクセルのグループ (円内) はほぼ呼吸関連部位と対応している. 呼吸関連活動はフィルタリングを施した区間で生じるので, システムの動力学的特性変化としてイノベーション時系列に予測不能な信号として出現したといえる.

NNAR モデルで同定した区間のイノベーションとフィルタリングを施した区間のイノベ

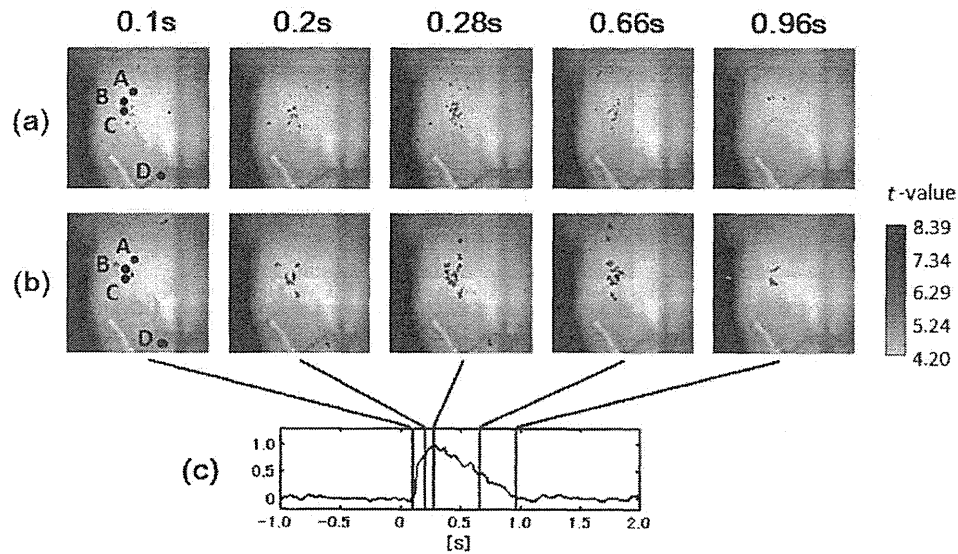


図3. t -map の時間変化を示す代表的なタイムフレーム。(a)オリジナルデータ, (b)イノベーション時系列。(c)C4VRからの出力時系列とタイムフレームに対応する時刻点。(t -mapの閾値は $p < 0.05$ で設定し False Discovery Rate (FDR)により補正した。また、5ピクセルサイズ未満のクラスターは除去してある。点A~Bは t 値の時間変動を調べたピクセルの位置に対応。)

シヨンの強度レベルの平均値は t 検定で評価し、全てのピクセルにおいてこの検定を繰り返した。そして、 t 値の空間分布である t -mapを作成し、有意にシステムの動力学的特性変化が生じる時刻と部位を調べた。図3(b)は代表的な5枚のタイムフレームにおける t -mapを示している(t 値の閾値を $p < 0.05$ の水準で設定し、False Discovery Rateで補正したところに対応する t 値はオリジナルデータとイノベーション時系列の場合で各々 $t > 4.1950$ と $t > 1.98$ となった。オリジナルデータとイノベーション時系列に対応する t -mapを同じ水準で比較するため、閾値にはより厳しい $t > 4.1950$ を採用した)。呼吸関連の神経賦活は吻側延髄腹外側(RVLM)(Onimaru et al., 1988, 2003)に対応するpFRGの尾側から始まり、吻側に広がり、そしてpreBötCの尾側へと伝搬していることが認められる。図3(a)はイノベーション時系列の代わりにオリジナルデータを用いて行った t 検定に対応する t -mapである。これらの t -mapは同じレベルの閾値を設定しているが、イノベーション時系列のものより有意性を示した領域は小さくなっている。

図4はより強く神経賦活が認められたピクセルの中から場所を変えて選んだ4点(A~D)(図3)における t 値の時間変動を示している。点Aにおいては、オリジナルデータとイノベーション時系列を用いた解析の両方で似たような変動を示し、C4VRで検出される吸息活動のオンセットから約0.28s後に有意水準を超えている。点Bにおいては、イノベーション時系列を用いた解析でのみ有意水準を超え、この近傍での神経賦活は吸息活動のオンセットの約0.1s前から生じている。点Cではオリジナルデータとイノベーション時系列を用いた解析結果の差が特に顕著に見られ、吸息活動のオンセットの約0.1s後にクリアな神経賦活のピークが認められる。点Dにおいては有意水準を超えたのはイノベーション時系列を用いた解析結果のみであり、pFRGとpreBötCに相当する部位よりも神経賦活は遅く吸息活動のオンセットの約0.8s後にピークが認められる。

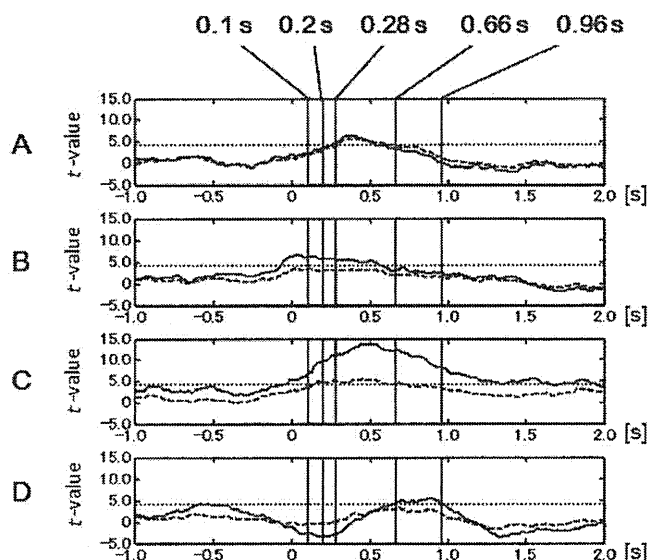


図 4. 図 3 の点 A~D に対応するピクセルにおける t 値の時間変動. 実線はイノベーション時系列, 破線はオリジナルデータに対応する t 値の時間変動を示す. 水平の点線は図 3 の t -map の閾値に対応 ($t=4.1950$).

4. 考察

本研究で解析した膜電位イメージングデータのように S/N 比が 0.01–0.3% と極めて低いデータ (Ruangkittisakul et al., 2009) から信号を検出するには, S/N 比を向上させるため多重試行と加算平均が必要である. Oku et al. (2007, 2008) や Okada et al. (2007) が解析に用いた time-lagged 相互相関解析も加算平均により事前処理されたデータに適用している. しかし, この方法は単一試行データには適用できなく, 先行研究 (Miwakeichi et al., 2011) において提案した時空間フィルタリング法も統計検定は多重試行を前提としているので直接適用することはできない. そこで, 本研究においては, NNAR モデルにより推定されたイノベーションの統計検定に sliding time window を用いた方法を提案し, 29 回の試行データ各々で神経賦活の検出を試みたところ, 約 40% の試行において呼吸関連部位である pFRG と preBötC の検出に成功した. これは, NNAR モデルが背景の定常振動や近傍のピクセルからの散乱光の影響を同定し, フィルターアウトプットであるイノベーション時系列からこれらが効率良く除去されていることを示している. 図 2 において, 3.0–6.0 Hz と 12.0–14.0 Hz の 2 つのピークに対応するパワーの分布マップでは, 特に尾側の方に強度が高い部位が認められるが, これは生理学的に呼吸関連の部位とは認められないので, 計測システムの機械的振動や試料を in vivo 状態にしておくための灌流液の乱れに起因するものと思われる.

今回用いた sliding time window は時間軸上でのスムージング操作に対応するのであるが, 図 3 と図 4 で示したように, イノベーション時系列の代わりにオリジナルデータを用いた解析では, 呼吸関連部位を十分に検出することができていない. これは, アーチファクトに起因する背景の振動に神経活動が埋もれてしまい, sliding time window のみでは効率的な神経賦活の検出は十分に行えず, NNAR モデルによる時空間フィルタリングが重要な役割を担っていると言える.

本研究では呼吸関連の多重試行データをベンチマークデータとして用い, 各々の試行を単一試行データとして扱った. 多重試行データであっても, 呼吸関連の神経賦活は自励活動であり,

外部刺激による誘発活動よりは S/N 比が低いので, このデータに基づいて検証された本研究で提案した方法は, 同じ自励活動でかつ多重試行が困難な睡眠脳波やてんかん性の脳神経活動などの脳の自励活動の解明にも有効であることが示唆される。

参 考 文 献

- Friston, K. J., Holmes, A. P., Worsley, K. J., Poline, J. B., Frith, C. D. and Frackowiak, R. S. J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach, *Human Brain Mapping*, **2**(4), 189–210.
- Miwakeichi, F., Oku, Y., Okada, Y., Kawai, S., Tamura, Y. and Ishiguro, M. (2011). Detection and visualization method of dynamic state transition for biological spatio-temporal imaging data, *IEEE Transaction on Medical Imaging*, **30**(3), 859–866.
- Okada, Y., Masumiya, H., Tamura Y. and Oku, Y. (2007). Respiratory and metabolic acidosis differentially affect the respiratory neuronal network in the ventral medulla of neonatal rats, *European Journal of Neuroscience*, **26**(10), 2834–2843.
- Oku, Y., Masumiya, H. and Okada, Y. (2007). Postnatal developmental changes in activation profiles of the respiratory neuronal network in the rat ventral medulla, *The Journal of Physiology*, **585**(1), 175–186.
- Oku, Y., Kimura, N., Masumiya, H. and Okada, Y. (2008). Spatiotemporal organization of frog respiratory neurons visualized on the ventral medullary surface, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **161**(3), 281–290.
- Onimaru, H. and Homma, I. (2003). A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla, *The Journal of Neuroscience*, **23**(4), 1478–1486.
- Onimaru, H., Arata, A. and Homma, I. (1988). Primary respiratory rhythm generator in the medulla of brainstem-spinal cord preparation from newborn rat, *Brain Research*, **445**(2), 314–324.
- Ruangkittisakul, A., Okada, Y., Oku, Y., Koshiya, N. and Ballanyi, K. (2009). Fluorescence imaging of active respiratory networks, *Respiratory Physiology and Neurobiology*, **168**(1–2), 26–38.

A Spatio-temporal Filtering Method Based on an AR Type Model for Analysis of Single-trial Biological Imaging Data

Fumikazu Miwakeichi^{1,2}, Yoshitaka Oku³, Yasumasa Okada⁴, Shigeharu Kawai⁵,
Yoshiyasu Tamura^{1,2} and Makio Ishiguro^{6,7}

¹The Institute of Statistical Mathematics

²Department of Statistical Science, School of Multidisciplinary Sciences, The Graduate University for Advanced Studies

³Department of Physiology, Hyogo College of Medicine

⁴Laboratory of Electrophysiology, Clinical Research Center, Murayama Medical Center

⁵The Institute of Statistical Mathematics, Visiting Research Fellow

⁶The Institute of Statistical Mathematics, Professor Emeritus

⁷The Graduate University for Advanced Studies, Professor Emeritus

Regression and cross correlation analyses have been widely used to detect neural activation in dynamic brain imaging data. These analyses require a preliminarily assumed reference function, which reflects temporal changes in neural activation. In other words, only those neural activations whose temporal patterns resemble the reference function can be detected. In cases that reference functions are hardly defined, these analyses are not applicable. In our previous study, we proposed a method of spatio-temporal filtering to overcome these disadvantages. This method enables us to detect the time and region when and where dynamical state transition according to neural activation arises in repeatedly recorded data (multiple trial data). However this method cannot be directly applied to single-trial data, such as recording of spontaneous brain activity. In the present study, we have modified the spatio-temporal filtering method using a sliding time window, and shown its capability to detect neural activation in single-trial data.

綜説

正確さの比較：Bland-Altman 解析による
呼吸器内科領域代替検査法の検証

梅田 啓 岡田 泰昌

呼吸と循環

第60巻 第8号 別刷

2012年8月15日 発行

医学書院

総説

正確さの比較：Bland-Altman 解析による呼吸器内科領域代替検査法の検証*

梅田 啓¹ 岡田 泰昌²

はじめに

近年、侵襲を減らして患者にやさしい医療を提供しようとする動きが盛んである。この動向は呼吸器内科診療の検査においても認められる。しかし侵襲を減らした代替検査法がいかに正確に元の検査データを再現できているかは、明確に評価されていない場合が多い。この点に関し、近年、代替検査法の正確さを評価する臨床医学統計手法である Bland-Altman 解析が使用されるようになった¹⁻³⁾。本解析によりその代替検査法がどの程度有用であるかが理解されるばかりでなく、代替検査法同士でその正確さを比較することでそれらの代替検査法の臨床への貢献をより明確に理解できると考えられる。

本稿においては呼吸器内科診療における観血的な検査である動脈血液ガス分析や右心カテーテル検査を例として、より低侵襲な検査法で代用した場合の意義と問題を Bland-Altman 解析を用いて検討する。

Bland-Altman 解析について

Bland と Altman は 1 報の論文を Statistician

誌 (1983) に¹⁾、さらに 2 報の論文を Lancet 誌 (1986 年および 1995 年) に掲載し^{2,3)}、代替検査法の有用性を検証する臨床医学統計の方法および原理を紹介した。既に確立した方法と新しい方法を比較するにあたり、どのようなことが言えれば新しい方法が確立された方法にとって換わることができるかということが記載されている。仮に既に確立した方法を Method A とし、それによって得られた値を X とする。同様に、新しい方法を Method B とし、それによって得られた値を Y とする。X と Y に強い相関関係があるのは当然で、それだけでは Method A を Method B に置き換えることはできず、それが可能となるための十分条件を明らかにすることが目的である。Y を縦軸にとり X を横軸にとる通常のデータグラフでは、回帰直線が引かれ相関係数 (r) が算出される (図 1a)。X と Y には、当然のことながら強い相関関係がある (r が 1 に近い) はずである。Bland-Altman 解析では、X と Y の差を縦軸にとり X と Y の平均値を横軸にとるグラフを作成する (図 1b)。そして差の平均 (Bias) および、差のばらつきが正規分布を示した場合に 95% の分布を示す ± 2 SD (standard deviation)、厳密には ± 1.96 SD の合

* Comparison of Accuracy: Bland-Altman analysis of alternative examinations in the field of respiratory medicine

¹ 国際医療福祉大学塩谷病院呼吸器内科 (〒 329-2145 栃木県矢板市富田 77) Akira Umeda: Department of Respiratory Medicine, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital

² 独立行政法人国立病院機構村山医療センター内科 Yasumasa Okada: Division of Internal Medicine, Murayama Medical Center

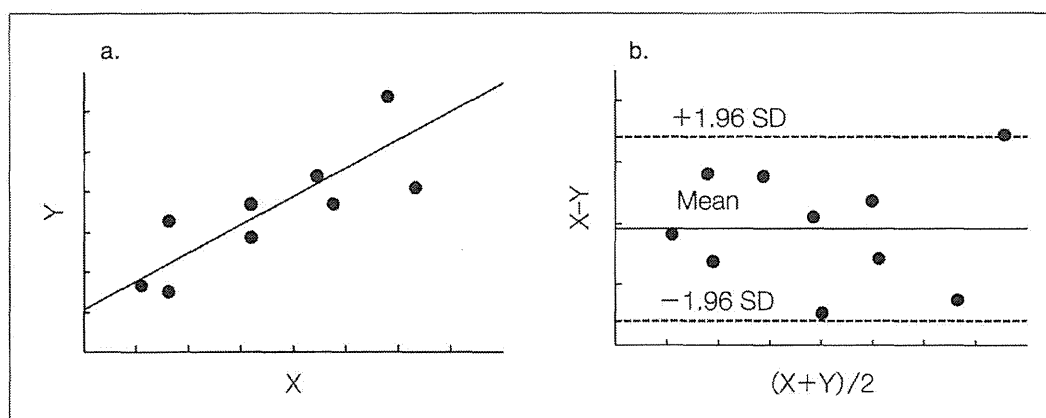


図1 通常のデータ散布図とBland-Altman plots

a. 通常のデータ散布図. 既に確立された方法による測定値をX, 新しい方法による測定値をYとすると, 当然のことながらXとYの間には相関関係がある. b. Bland-Altman plotsでは, XとYの平均値を横軸に, 差を縦軸に取る. 差の平均および ± 1.96 SDの3本の平行線を引く. この差のばらつき(95%一致限界)が临床上問題とならない大きさである場合, 新しい方法は古い方法に置き換えられると判定される. (文献^{1,2)}より改変引用)

計3本の水平線をグラフに記入する. この95%一致限界(± 1.96 SD)のばらつきが臨床的に問題とならない大きさである場合, Method BはMethod Aに置き換わることができると判定する. 本稿では, 既に発表された論文中で ± 2 SDとして(あるいはSDとして)記載された数値を引用する場合には, 比較のため ± 1.96 SDに統一して記載した.

BlandとAltmanは「高い相関性があるということとは, 二つの方法が一致することを意味しない」と述べている^{1,2)}. すなわち「相関性の高さは二つの方法の差のばらつきが減ることとは異なる」ということである. その理由として以下の5点を挙げている. ①相等しいこと(equality)を表す直線 $Y=X$ 上にすべての測定値が乗っていることをもってはじめて完全なる一致と言えるにもかかわらず, いかなる直線であっても二つの測定値が一つの直線上に乗っていれば(完璧な回帰直線が引けるのであれば)完全な相関関係にあると言える. ②縮尺目盛が変われば, 相関関係が変わらないのに数値の一致には影響を及ぼすということになる. ③相関性は真に一致する範囲の幅に依存する(真に一致する範囲を多く含むサンプルをとれば, 相関関係は強くなる). ④相関性の有意性(P値)が算出されるが, 同じ量を測定するように計画された二つの方法に相関性がなかったとし

たら驚くべきことである. ⑤一致性に乏しいデータが極めて高い相関性を持っていることがある, とのことである. ④については若干冗談めかしている印象があるとはいえ, 以上のこと, 特に⑤については非常に興味深い内容であり, 多くの臨床研究に携わる者に対し依然として強いメッセージを発していると感じられる. この実例については自験例でも見出されたため後述する. 二つの測定方法の一致性をみるために相関係数を算出する方法は広く用いられているにもかかわらず(多くの論文が過去に査読を通過していても), 完全に“misleading”であるとまで彼らは言っている. 最初の素データの散布図(図1a)を用いた解析は重要ではないが, 現状ではもしそれをやっていなければ「なぜ相関係数をみていないのか」と不満を感じる査読者が多いということを1986年の段階で述べている. 査読者は適切に論文執筆者を導く必要があるということである²⁾.

実例

1. 動脈血を用いて測定した酸素飽和度(SaO₂) vs. パルスオキシメトリーによる経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)

BlandとAltmanは彼ら自身の論文で, 実際に動脈血を採取し(吸光光度計使用により)酸素飽和度を測定した結果(SaO₂)とパルスオキシメーター

によって非侵襲的に測定した経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)とを比較している。結果は平均でSaO₂のほうが0.42%高く、一致限界(Mean±2SD)は-2.0%から2.8%(すなわち±1.96SDは±2.35%)であったとしている。そしてこの一致限界(差のばらつき)が十分小さいため、パルスオキシメトリーは臨床目的で古い方法にとって換わることができる(信頼に値する)方法であるとしている²⁾。

Chiappiniら⁴⁾もまた吸光光度計を用いたIL-282 Co-oximeter(Instrumentation Laboratory社製)により測定されたSaO₂とSpO₂とを比較するBland-Altman解析を行っており、SaO₂のほうが平均で1.56%高く一致限界(Mean±2SD)は-1.08%から4.20%(すなわち±1.96SDは±2.59%)であり、SpO₂は十分信頼に値すると報告している。

一方、Caroneら⁵⁾は慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)患者に対しパルスオキシメーターとIL-282 Co-oximeterを用いた同様の解析を行い、SaO₂のほうが平均で0.7%高く、95%一致限界(±1.96SD)は±6.22%であり、SpO₂はこの患者群においては不正確であると報告した。

実臨床においては(仮にセンサーが指先につけられるとして)手指の血行の悪い患者のSpO₂が、SaO₂よりも非常に低くなっていることがよく経験される⁶⁻⁸⁾。パルスオキシメトリーはあくまで手指の血行の良い被検者において正確な検査法であるといえる。Caroneらの行った解析の対象となったCOPD患者の平均年齢は62歳であり、喫煙習慣が関与し手指の血行の悪い症例が多かったことが推測される⁹⁾。また低い値のSpO₂では、SaO₂とSpO₂の一致性が下がるとの報告もある^{10,11)}。さらにSmatlakらは、敗血症患者や多臓器不全の患者でSpO₂を不正確にする因子として、異常なCardiac Index値、動脈血二酸化炭素分圧、心拍数、肺毛細管楔入圧などの心肺系パラメーターを挙げている¹²⁾。SpO₂を不正確にするメカニズムについて依然詳細は不明であるが、現時点における実臨床においては末梢血行の良好な患者から得られるSpO₂測定値は十分正確で信用

に値するものとしてコンセンサスが得られているものと考えられる。

2. 動脈血液ガス分析 vs. 静脈血液ガス分析

呼吸器内科診療で体内の酸素化状態、二酸化炭素レベル、pHを評価するためには、基本的に動脈血液ガス分析が行われるが、救急部や小児科を中心としてパルスオキシメトリーによる動脈血酸素飽和度測定と静脈血液ガス分析とを行い動脈採血をしないという方式が広がりを見せている¹³⁻¹⁷⁾。この代替方式を検証する目的でわれわれが行ったBland-Altman解析の結果を提示する(図2)¹⁸⁾。様々な呼吸器疾患を有する患者、あるいは正常ボランティアの動静脈血同時採血を行い、酸素分圧(Po₂)、二酸化炭素分圧(Pco₂)、pHを動静脈間で比較する目的で前述のグラフを作成した。以下、動脈血酸素分圧、動脈血二酸化炭素分圧、動脈血pHをPaO₂、Paco₂、pHa、そして静脈血酸素分圧、静脈血二酸化炭素分圧、静脈血pHをPvO₂、Pvco₂、pHvと表記する。もともとPvO₂を利用しようという発想はないが、比較目的で解析を行った。Po₂、Pco₂、pHの相関係数はそれぞれ0.365(p=0.0446)、0.843(p<0.0001)、0.733(p<0.0001)であった。Bland-Altman解析によるPo₂、Pco₂、pHの95%一致限界(±1.96SD)はそれぞれ±51.4 mmHg、±15.0 mmHg、±0.094であり、前2者は明らかに臨床上問題となる数値であった。

差(Bias)の平均値については、PaO₂がPvO₂より47.0 mmHg大きく、Pvco₂がPaco₂より9.0 mmHg大きく、pHaがpHvより0.052大きかった。健常成人ボランティアに限ってはPvco₂がPaco₂より5.0 mmHg大きく、pHaがpHvより0.031大きかった。

つまり、Po₂については動脈血液ガス分析と静脈血液ガス分析の相関が弱く(図2a)、1.96SDも大きい(図2d)。Pco₂については強い相関があるが(図2b)、1.96SDは臨床上問題となる大きさである(図2e)。pHについては強い相関があり(図2c)、1.96SDは臨床上問題となる大きさとはいえない(図2f)。静脈血液ガス分析のなかでPco₂とpHは相関が非常に強いという点で有用そうに見えるが、Bland-Altman解析によれば5 mmHg

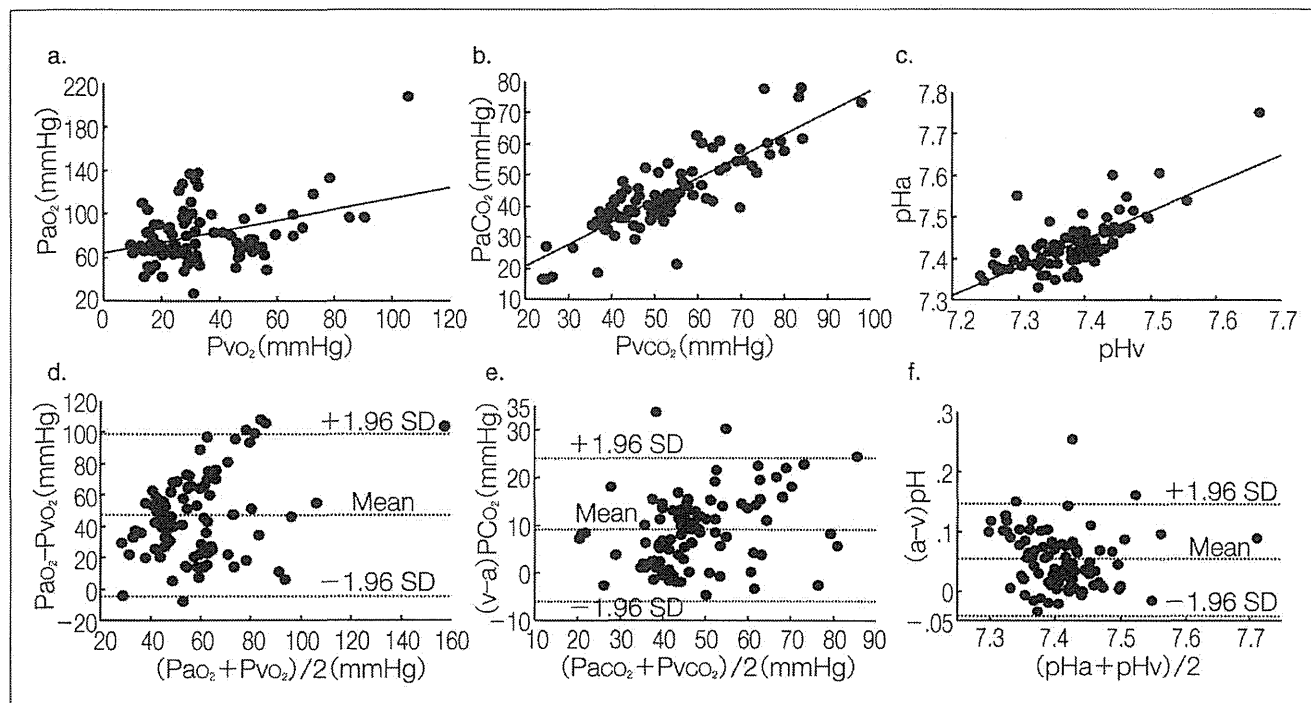


図2 健常ボランティアおよび様々な疾患を有する患者の安静時動・静脈血液ガス分析値の比較(n=93)

a~c. 通常のデータ散布図。酸素分圧(a), 二酸化炭素分圧(b), pH(c)のいずれにおいても動・静脈血液間で有意な相関関係がある。相関係数およびP値はそれぞれ(a) $r=0.365$, $p=0.0446$, (b) $r=0.843$, $p<0.0001$, (c) $r=0.733$, $p<0.0001$. d~f. Bland-Altman plots. (d)酸素分圧の差のばらつき(95%一致限界)は大きく、当然のことながらPvo₂をPaO₂の代用とすることはできない。(e)驚くべきことに二酸化炭素分圧における95%一致限界は临床上重要である大きさであるため、5 mmHg 差し引く(Bias 5 mmHg を考慮する)程度の補正ではPvcO₂をPaco₂の代用とすることはできないということになる。(f)pHにおける95%一致限界は临床上問題とならない大きさと考えられるため、静脈血pH(pHv)を動脈血pH(pHa)の代用とすることができると考えられる(Bias 0.03 を考慮)。(文献¹⁸⁾より引用)

程度の差の平均を差し引くという程度の補正ではPvcO₂をPaco₂の代用とすることはできないということになる。一方、pHについては平均の差0.03を加えることで(すなわちpHv+0.03を)pHaの代用とすることができるだろうということになる。興味深いもう一つの点は、Pco₂とpHを比較すると相関係数が1に近いのはむしろPco₂のほうであるということである。すなわち、相関係数は临床上問題となる測定値の差のばらつきを必ずしも反映していないことが自験例でも明確に示された。

動静脈血を比較するBland-Altman解析の他の報告例を見ると、PO₂については95%一致限界は临床上問題となる大きさであり、pHについては95%一致限界は临床上問題とならない大きさであるということによって一致している^{13,19~24)}。また、PCO₂, pHの実測値からHenderson-Hasselbalch式で算出される重碳酸イオン濃度([HCO₃⁻])に

についてもBland-Altman解析が行われており、95%一致限界は临床上問題とならない大きさであるということによって一致している^{14,20~22,24)}。ただし、筆者らの感覚ではKellyら¹⁴⁾の報告した[HCO₃⁻]の95%一致限界±3.93 mmol/lやMalateshaら²⁰⁾の報告した±4.95 mmol/lが临床上問題とならない大きさという評価に若干違和感を覚えるものではある。一方、PCO₂についてはわれわれのように95%一致限界(±1.96 SD)が临床上問題になる大きさとする報告^{15,19,21,25,26)}と問題にならないとする報告^{20,27)}に分かれる。前者であるRangらの報告では±13.6 mmHg¹⁵⁾、同じく前者であるKellyらの報告では±14.7 mmHg¹⁹⁾もしくは±20 mmHg²⁵⁾、同じく前者であるIbrahimらの報告では±20.2 mmHgであった²⁶⁾。後者であるMarateshaら、Koulらの報告ではそれぞれ±7.1 mmHg²⁰⁾、±8.8 mmHgであったが²⁷⁾、Koulらの「临床上問題とならない大きさ」とい