

特集／脳を対象とした縦断的画像の利用

縦断ボクセルベース・モルフォメトリー

根本 清貴*1

要 旨

全脳を対象に灰白質・白質の密度や体積をボクセルごとに探索的に評価するボクセルベース・モルフォメトリー (voxel-based morphometry: VBM) は脳形態画像解析において広く用いられている。近年、これを縦断解析に応用した結果が発表されている。縦断 VBM は、前処理の時点で工夫が必要であり、統計解析においても反復測定であることを考慮に入れた統計モデルを作ることが重要となる。縦断 VBM はまだ方法が十分に確立しているとはいえ、さまざまな要因で結果が変わり得ることから、解析を行う際には注意が必要である。疾患の病態や健常加齢による脳形態変化を解明するためには、縦断解析は必要不可欠であることから、再現性の高い標準的な解析手法の確立が望まれる。

キーワード：ボクセルベース・モルフォメトリー、縦断解析
Med Imag Tech 33(1): 19-23, 2015

1. はじめに

脳構造 MRI の解析手法のひとつにボクセルベース・モルフォメトリー (voxel-based morphometry: VBM) がある。VBM は、特定の領域ではなく、全脳を対象に灰白質・白質の密度や体積をボクセルごとに探索的に評価する手法で、近年広く用いられている。

VBM を用いた論文の多くは横断研究であるが、近年、認知症疾患、統合失調症や正常加齢などを対象に VBM で縦断解析を行った研究が発表されてきている。疾患の経時変化や加齢性変化などを解明するためには縦断解析は不可欠である。一方で、VBM の縦断解析には考慮しなければいけない点もいくつかあり、注意が必要である。このため、本稿では、縦断 VBM の先行研究をレビューするとともに、縦断 VBM の概要と注意点を述べ、われわれが行っている縦断研究も紹介する。

2. 縦断 VBM の先行研究

Pubmed で検索すると、縦断 VBM を用いた研

究は 2014 年 10 月までで 30 件程度にとどまる。Tisserand らは、正常加齢と認知機能の変化について検討し、縦断的な認知機能の低下と関係する領域として、前頭前野、側頭葉内側部、頭頂葉後部を報告している [1]。Smith らは脳形態の加齢性変化を男女別で検討している。その結果、加齢とともに前頭葉、頭頂葉、側頭葉は萎縮していくが、側頭葉内側部と帯状回後部は正常加齢では萎縮しないことを報告している。さらに、加齢性変化には性差がないことも報告している [2]。

アルツハイマー病に関しては、萎縮の進行と認知機能低下の関連という観点から検討されている。Chételat らは軽度認知機能障害 (MCI) 患者を急速に認知機能が低下した群とそうでない群にわけ、縦断 VBM を行ったところ、認知機能が急速に低下していった群では、海馬、中・下側頭回、帯状回後部、楔前部での萎縮の進行が速かったと報告している [3]。先ほどの正常加齢の縦断 VBM 研究の結果もふまえて考慮すると、海馬や帯状回後部については、健常加齢では萎縮の進行が速くないことから、軽度認知機能障害患者を診察した場合、海馬や帯状回後部の萎縮が進行していないかを確認していくことが、認知機能低下という観点からの予後予測に重要であるということがわかる。

統合失調症に関しては、病態による経時的な

*1 筑波大学医学医療系精神医学 (〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)
e-mail: kiyotaka@nemotos.com

論文受付：2014 年 10 月 10 日

萎縮や薬物療法による形態変化が報告されている。Manéらは初発統合失調症を4年にわたって追跡し、灰白質容積の経時変化を検討した。その結果、統合失調症患者は、左上側頭回、右眼窩前頭回で経時的な容積低下をきたすと同時に、両側舌状回や右楔部では容積増加をきたしており、さらに、左舌状回、右島回、右小脳の容積変化が機能的な予後と負の相関をきたしていたと報告している[4]。McClureらは、統合失調症患者の脳容積が抗精神病薬により変化するかどうかを縦断VBMで検討している。その結果、抗精神病薬の短期間の内服では、統計学的に有意な容積変化をきたすことはなかったと報告している[5]。しかし、非定型抗精神病薬の内服により基底核の容積が減少するという反論[6]もあり、抗精神病薬の脳容積に対する影響はまだ結論は出ていない。

多発性硬化症(MS)についても縦断VBM研究の結果が複数報告されている。Bendfeldtらは、MS患者のMRI画像が1年後にどのように変化するかを評価した。その結果、MS患者全体および寛解を保っている患者では、1年間で灰白質容積に有意な変化は認められなかったが、1年の間に再燃寛解を繰り返した患者では前部および後部帯状回、側頭葉、小脳で容積低下をきたし、さらにT2やT1で認められる病変が増えた患者では前頭葉、頭頂葉、楔前部でも容積低下を認めたと報告している[7]。Razらは、MSと診断される前のCIS(clinically isolated syndrome)と診断されている患者を1年間フォローし、灰白質容積に関しては縦断VBMで、白質に関しては拡散強調画像を、トラクト・ベース・空間解析(tract-based spatial statistics: TBSS)を用いて検討した。その結果、1年間でCIS患者34人中33人がMSを発症した。ベースラインでは灰白質容積は健常対照者と比べて変化はなかったが、1年後には種々の領域で容積が低下していた。一方、白質についてはベースラインですでに異方性比率(fractional anisotropy: FA)値の低下などを認めていたが、1年間で変化せず、MSの発症前後で灰白質、白質の変化に時間差があることが示唆された[8]。このように縦断経過の観点から疾患のマネジメントに重要な疾患では、縦断研究は非常に重要であり、今後もこのような研究が数多く報告されると考えられる。

3. 縦断VBMの概要

前章で示したように、縦断研究により病態解明が期待される一方、縦断VBMではまだ方法論が完全に確立しているわけではない。以下に現時点での縦断VBMの方法をまとめ、次節で縦断VBMの注意点を述べる。

VBMは前処理と統計解析から構成される。前処理で灰白質・白質の抽出、解剖学的標準化、平滑化を行い、そのデータを用いて統計解析を行っていく。

1) 前処理

縦断VBMにおける前処理には、いくつか方法がある。

(1) 横断解析と同様の方法

これはもっともシンプルな方法である。縦断解析であることを意識せずにすべての画像を標準脳に合わせ込む。

(2) 被験者ごとの標準化

これは前述した方法よりも個々の要素を考慮し、標準化の精度を上げる方法である。ここでは、初回の画像を標準脳に合わせ込み、そのパラメータを用いて2回目以降の画像を合わせ込む[9]。Statistical parametric mapping (SPM)8のツールボックスのひとつであるVBM8ツールボックスに搭載されている縦断データのワークフローを図1に示す。これは一例であるが、これらの方法は最善というわけではなく、ときに2回目以降の画像を正しく位置合わせできないことがあり得ることが指摘されている[10]。このため、最近では、縦断データの平均画像を算出し、すべての時点の画像を平均画像に合わせ込む形でバイアスを最小化しようとする試みがなされている。Ashburnerらは、それに加えて、剛体変換、微分同相(diffeomorphic)の合わせ込み、信号値不均一補正の3つを1つのモデルで行うアルゴリズムを開発し、SPM12に縦断位置合わせツールボックス(longitudinal registration toolbox)として搭載している[11]。

同一データ(80歳男性のベースラインとその1年後)をVBM8を用いて、個々に分割化を行った場合と、2回目の画像を初回の画像に合わせ込み、初回の画像を標準脳に合わせ込んだパラメータを用いて2回目の画像も標準脳に合わせ込むという手法を行った場合の灰白質・白質・

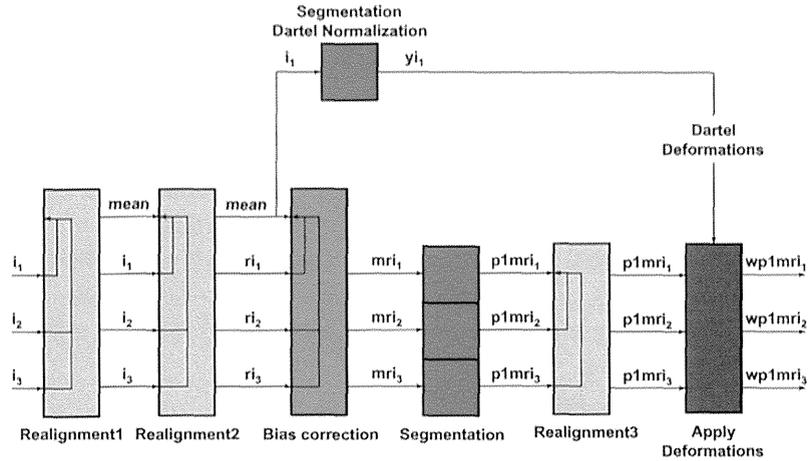


図1 VBM8を用いた縦断データ前処理のフローチャート. 最初に位置合わせを行い, 位置合わせが終わった画像から平均画像 (mean) を作成する. この画像がこれ以降の位置合わせにおける参照画像となる. 位置合わせがなされた画像 (ri_i) は参照画像にあわせて信号値不均一補正が行われる. 次に, 平均画像から灰白質・白質画像を抽出し, DARTEL 法を用いた解剖学的標準化を行う. この際に, 解剖学的標準化のパラメータが得られる. この標準化パラメータは信号値不均一補正が終わり, 分割化も終わった画像 ($p1mri_i$) に適応される. 解剖学的標準化が終わった画像 ($wp1mri_i$) に対して, その後また位置合わせが行われる (VBM8 ツールボックスマニュアルより引用).

表1 ある個人の2時点の画像データを異なる手法で前処理した結果.

	灰白質	白質	脳脊髄液	合計
横断 VBM8				
初回	388.7	725.7	281.3	1395.7
1.5年後	360.4	752.8	277.7	1390.9
縦断 VBM8				
初回	419.5	683.0	286.9	1389.5
1.5年後	377.9	731.2	278.9	1388.0

脳脊髄液の値を表1に示す (SPM12の縦断位置合わせツールボックスでは差分画像しか作成できないため, ここでは結果は紹介しない). 灰白質, 白質, 脳脊髄液の合計値に着目すると, 縦断 VBM8の合計値が前後で近い値となっている. 理想的には合計値は合致するはずであるから, これだけみると縦断 VBM8のほうがよさそうに見える. しかし, 灰白質や白質の値に着目すると, 前後の変化が非常に大きい. のちほどの注意点で述べる事柄も影響すると考えられるが, どの手法が一番いいと言い切れるわけではなく, 自身のデータセットに適した手法を検討していくことが必要である.

2) 統計解析

縦断 VBMにおける統計解析は, 縦断解析を考慮した統計モデルにする必要がある. もし, 被

験者の撮像間隔が等しく (例: 1年), その撮像間隔による変化をみたいのであれば, 統計モデルとして, 対応のある t 検定か, 前処理後に2回目画像 - ベースライン画像の差分画像を作成したうえで, 差分画像に対して1サンプルの t 検定を採用するのがよいであろう. もし, 被験者ごとに撮像間隔が異なるのであれば, 2時点の信号値と撮像間隔から1つのボクセルにおける信号値変化の傾きを算出し, その傾きに有意差がないかを検討することとなる (あるボクセルの傾きに有意差があれば, そのボクセルの容積は有意に減少/増加したといえる). これは3時点以上の場合にも応用することができる.

4. 縦断 VBM における注意点

前述のように縦断 VBMは前処理にバリエーションがあり, それぞれによって結果が異なる可能性があるが, それ以上に縦断解析で留意しなければいけないことは, MRIの撮像条件であり, さまざまな要因が影響することが報告されている. Pereiraらは, 画像のリサンプリングによりボクセルサイズを変更させることで, 結果が異なることを報告している [12]. また, Shuterらは, 画像のSN比が異なると灰白質容積が異な

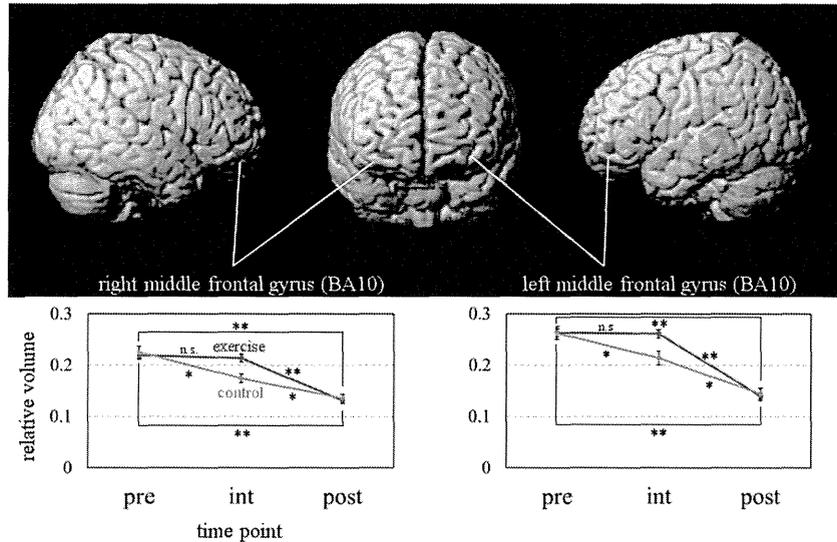


図2 運動介入群と対照群において有意な交互作用を認めた領域(文献[15]より引用). 運動介入中(int)では運動介入群(赤)と対照群(青)において有意な変化が認められた. 運動介入半年後に撮像したMRIでは, この差は認められなくなっていた. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

ること,そして,MR スキャナーのソフトウェアのアップグレードでSN比が変化し得ることを報告している[13]. Takaoらも,MR スキャナーのアップグレードが縦断VBMの結果に影響すること,そして,同一モデルでも異なる機種で撮像することで結果が異なることを報告している[14].

5. 運動介入と脳容積の変化

われわれは,運動介入が高齢者の認知機能低下の予防につながるかどうかを検討している. 茨城県利根町に住む65歳以上の健康高齢者75名に対し,2年間の運動介入を行い,運動によって脳容積がどのように変化するかを縦断VBMによって検討し,認知機能の変化も評価した[15]. 運動は「フリフリグッパ体操」という軽強度の運動であり,足踏み,左右への腰振り,手の開閉といったシンプルな動作を音楽にあわせてリズムカルに行うというものである. これを自宅で1日10分を3セット行っていただいた. その結果,運動介入を行わなかった35名と比較すると,運動介入群は,運動介入中に前頭前野の脳容積が保たれる(図2)と同時に,注意機能が改善した. 運動介入後には脳容積は対照群とほぼ同じレベルまで戻ったが,認知機能の改善は維持された. このことは,高齢者でも脳の可塑

性が保たれ,軽強度の運動でも前頭前野の容積に変化が起こり得ることを示し,運動が認知機能低下の予防の一助になることを示している.

6. まとめ

縦断VBMについて,これまで行われてきた研究を概観し,具体的な方法論,およびその注意点について述べた. 疾患の病態や健常加齢による脳形態変化を解明するためには,縦断解析は必要不可欠であり,縦断VBMは経時的な脳灰白質容積変化を知るための有用な手法のひとつになり得る. しかし,撮像条件を一致させたり,縦断解析に適した前処理や統計解析を行ったりしないと,容易に間違った結論を導き出しかねない. 縦断VBM研究を行う際には,このようなことを念頭において解析を進めていくことが重要である. また,再現性の高い標準的な解析手法の確立が望まれる.

文献

- [1] Tisserand DJ, van Boxtel MPJ, Pruessner JC, et al.: A voxel-based morphometric study to determine individual differences in gray matter density associated with age and cognitive change over time. *Cereb Cortex* 14: 966-973, 2004
- [2] Smith CD, Chebrolu H, Wekstein DR, et al.: Age and gender effects on human brain anatomy: A voxel-based morphometric study in healthy elderly. *Neurobiol Aging*

- 28: 1075-1087, 2007
- [3] Chételat G, Landeau B, Eustache F, et al.: Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: A longitudinal MRI study. *Neuroimage* 27: 934-46, 2007
- [4] Mané A, Falcon C, Mateos JJ, et al.: Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: A 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophr Res* 114: 136-143, 2009
- [5] McClure RK, Carew K, Greeter S, et al.: Absence of regional brain volume change in schizophrenia associated with short-term atypical antipsychotic treatment. *Schizophr Res* 98: 29-39, 2008
- [6] Stip E, Mancini-Marie A, Fahim C, et al.: Decrease in basal ganglia grey matter density associated with atypical antipsychotic treatment in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 103: 319-321, 2008
- [7] Bendfeldt K, Kuster P, Traud S et al.: Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis: A longitudinal voxel-based morphometry study. *Neuroimage* 45: 60-67, 2009
- [8] Raz E, Cercignani M, Sbardella E, et al.: Gray- and white-matter changes 1 year after first clinical episode of multiple sclerosis: MR imaging. *Radiology* 257: 448-454, 2010
- [9] Draganski B, Gaser C, Busch V, et al.: Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427: 311-312, 2004
- [10] Thomas AG, Marrett S, Saad ZS, et al.: Functional but not structural changes associated with learning: an exploration of longitudinal voxel-based morphometry (VBM). *Neuroimage* 48: 117-125, 2009
- [11] Ashburner J, Ridgway GR: Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci* 6: 197, 2012
- [12] Pereira JMS, Nestor PJ, Williams GB: Impact of inconsistent resolution on VBM studies. *Neuroimage* 40: 1711-1717, 2008
- [13] Shuter B, Yeh IB, Graham S, et al.: Reproducibility of brain tissue volumes in longitudinal studies: Effects of changes in signal-to-noise ratio and scanner software. *Neuroimage* 41: 371-379, 2008
- [14] Takao H, Hayashi N, Ohtomo K: Effects of the use of multiple scanners and of scanner upgrade in longitudinal voxel-based morphometry studies. *J Magn Reson Imaging* 38: 1283-1291, 2013
- [15] Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, et al.: Long-term mild-intensity exercise regimen preserves prefrontal cortical volume against aging. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014 (in press)

Longitudinal Voxel-based Morphometry

Kiyotaka NEMOTO *1

*1 *Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Tsukuba*

Voxel-based morphometry (VBM) is widely used in analyzing structural MRI. Recently, several studies employ longitudinal VBM to explore the longitudinal change of grey matter in various disease such as Alzheimer disease or schizophrenia. In performing longitudinal VBM one needs to consider how to preprocess the images and how to build the statistical model. In addition to that, several studies draw attention that different voxel dimension or upgrade of scanner software can result in the different preprocessed images. Longitudinal analysis is inevitable to unveil the mechanism of several diseases, so establishing standard method is needed.

Key words: Voxel-based morphometry, Longitudinal analysis
Med Imag Tech 33(1): 19-23, 2015



根本清貴 (ねもと きよたか)

1999年筑波大・医学専門学群卒。2001年筑波大学附属病院初期研修医。2003年筑波大学附属病院精神神経科レジデント。2007年水海道厚生病院医員。2008年池田病院副院長。2009年より筑波大・医学医療系・講師。医博。専門は精神神経疾患における脳画像解析。解析だけでなく、脳画像解析の教育にも関心を寄せている。

* * *

