


 原著

# アルツハイマー病の VBM 解析における 白質病変の影響

椎野 顯彦<sup>1)</sup>, 渡辺 俊之<sup>2)</sup>, 白樫 義知<sup>3)</sup>  
山田 篤史<sup>4)</sup>, 谷 徹<sup>4)</sup>, 遠山 育夫<sup>5)</sup>

## 要 旨

白質病変と脳アミロイド沈着の関連性が ADNI 研究 (Provenzan et al., 2013) で報告され, アルツハイマー病 (AD) における白質病変の存在が注目されている. AD 脳の形態解析に voxel-based morphometry (VBM) が利用されているが, 白質病変がこの解析にどのように影響するかを検討はない. そこで白質病変の存在が, 海馬など AD 関連領域の脳萎縮

の評価にどの程度影響するかを調べた. VBM による側頭葉内側の萎縮度に基づく判別分析の結果を, 白質病変の補正前と補正後で比較した. 白質病変の補正により AD, amnesic mild cognitive impairment (aMCI) とともに疾患の判別精度は少し改善した. 70 歳未満の症例では白質病変が海馬の萎縮値に強く影響する場合もあり注意が必要であった. 白質病変が存在する AD 脳において multi-channel VBM の有用性が示唆された.

## 1. はじめに

アルツハイマー病 (AD) を診断する上で, 嗅内皮質や海馬の萎縮を調べることは重要であり, これらの領域の萎縮所見は改訂された NINCDS-ADRDA の診断基準 (Dubois et al., 2007) にも“支持する所見”として採用されている. Voxel-based morphometry (VBM) は MRI の 3 次元画像から脳の萎縮の程度を客観的に評価する手法として進化を遂げてきており, 本邦では VBM に AD 用の関心領域 (ROI) を設定した VSRAD (Matsuda et al., 2012) がよく知られている. VBM による解析で考慮すべき事項に大脳白質病変の存在がある. 大脳白質病変は MRI では FLAIR 強調画像などで白質高信号域 (WMH) として認められ, 高齢者の脳では珍しくない所見であるが, 認知症ではその頻度が高いと報告されてい

Missclassification and Influence of white matter hyperintensities in voxel-based morphometry analyses for Alzheimer's disease  
Akihiko Shiino<sup>1)</sup>, Toshiyuki Watanabe<sup>2)</sup>, Yoshitomo Shirakashi<sup>3)</sup>, Atsushi Yamada<sup>4)</sup>, Ikuo Tooyama MD<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 滋賀医科大学 MR 医学総合研究センター [〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月ノ輪町]

Biomedical MR Science Center, Shiga University of Medical Science (Seta, Ohtsu, Shiga 520-2192, Japan)

<sup>2)</sup> 宇治武田病院 神経内科 [〒 611-0021 京都府宇治市宇治里尻 36-26]

Department of Neurology, Uji-Takeda Hospital (36-26 Uji-Satojiri, Uji, Kyoto, 611-0021, Japan)

<sup>3)</sup> 医仁会武田病院 神経内科 [〒 601-1495 京都府伏見区石田森南町 28-1]

Department of Neurology, Ijinkai-Takeda Hospital (28-1 Ishidamori-Minamichou, Fushimi, Kyoto, 601-1495, Japan)

<sup>4)</sup> 滋賀医科大学 外科学講座 [〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月ノ輪町]

Department of surgery, Shiga University of Medical Science (Seta, Ohtsu, Shiga 520-2192, Japan)

<sup>5)</sup> 滋賀医科大学 分子神経研究センター [〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月ノ輪町]

Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science (Seta, Ohtsu, Shiga 520-2192, Japan)

る (Charlton et al., 2006; Voineskos et al., 2012). VBM の解析においては、脳を灰白質や白質などに分離する segmentation という操作を行うが、白質病変は T1 強調画像では灰白質に近い信号強度を示すため、VBM の際に灰白質として登録されてしまう可能性がある。このことは、白質病変が多い症例ほど誤った VBM の結果が導かれることになる (Levy-Cooperman et al., 2008).

MR 画像には様々な原因による noise, magnetic field inhomogeneity, partial volume effect などがあり、信号強度から最尤推定による segmentation はこうした因子の影響を受けやすい。SPM では灰白質、白質、髄液の事前確率画像が用意されており、Bayes 法を用いて segmentation を行っている。SPM8 ではさらに “new segmentation” というプログラムが用意されており、脳実質以外に頭蓋や皮膚など計 6 画像が用意され、それぞれの空間的情報も以前より高くなっている。事前確率画像を使うためには個々の脳をこの画像の形状に変形させ合わせる必要があるが、脳室が大きいなど脳の形状が著しく異なる場合は十分な変形ができないため、本来脳室であるべきところを白質として分離するといった不具合が生じる。そこで我々は、はじめの組織クラスの種類は最尤法 (maximum likelihood, ML) で行い、その後の Markov random field (MRF) の段階で必要なパラメータを更新しつつクラスがほとんど変わらなくなるまで推定し、最後に maximum *a posteriori* (MAP) で segmentation する ML-MAP 法 (Rajapakse et al., 1997) を採用した。

我々が開発した BAAD ([http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioph/BAAD/Welcome\\_to\\_BAAD.html](http://www.shiga-med.ac.jp/~hqbioph/BAAD/Welcome_to_BAAD.html)) では、ver.2 以降はこの ML-MAP 法を採用しており、脳室が大きな症例においても segmentation error が少なくなっている (Fig. 1)。しかしながら、ML-MAP 法では Bayes 法よりも白質病変が灰白質として同定される危険性が高い。これは Bayes 法では事前確率としての位置情報を重視しているのに対し、ML-MAP 法では MR 画像の信号強度を優先しているためである。脳 3DMR 画像で用いられる T1 強調画像では白質病変の信号強度は灰白質に近い

ため、ML-MAP 法では白質病変が灰白質として同定されやすい。本論文では、Bayes 法と ML-MAP 法による脳 segmentation の違いを検証するとともに、BAAD による側頭葉内側の萎縮評価に白質病変の存在がどの程度影響するかを検討することにした。

## 2. 方法

対象は滋賀医科大学の物忘れ外来を受診した症例で probable AD, amnesic mild cognitive impairment (aMCI), 健常者 (NS) と診断されたそれぞれ 169, 103, 59 名の計 331 名。用いた心理検査は、WMS-R, MMSE-J, CDR-J, VFT, SDS, TMT, 規則変換カードテストで、必要に応じて ADAS-Cog, BADS, WSCT などを追加した。AD の診断は NINCDS-ADRDA の改訂版による AD の診断基準 (Dubois et al., 2007) で probable AD の条件を満たすものとした。MCI の診断は Petersen の基準 (Petersen, 2004) に従い、memory domain が障害されているものを aMCI とした。診断はすべて 3 名の認知症専門医が行った。MR 画像でラクナ梗塞や微小出血を含めた血管性病変がなく、心理検査バッテリーで異常所見がない症例は健常者とした。

MRI は 1.5T の装置 (Signa Lx, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) を用いて行った。脳 3次元撮像は、spoiled gradient-recalled (SPGR) 法で繰り返し時間とエコー時間はそれぞれ 9.1 ms, 1.9 ms, フリップ角は 20 度、スライス厚は 1.4mm で 1/2 のオーバーラップ、2 回の加算で行った。撮像視野 22 cm, 撮像マトリックス 256\*192 とした。

VBM 解析に用いたソフトは BAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTEL) で、比較のために VSRAD advance も使用した。白質病変の体積算出と白質病変の穴埋めには LST software (A Lesion Segmentation Tool for SPM) を用いた (Schmidt et al., 2012)。統計解析には JMP software (ver. 9, SAS Institute Inc., NC, USA) を用いた。それぞれの要因が与える効果を調べる目的には、Lenth の方法を用いて t 値と同時 p 値を求めた。VBM による結果から診断名を予測するのは多変量分散分析

(MANOVA) を用い、判別分析の手法には線形判別分析を用いた。

### 3. 結果

対象症例のサマリーを Table 1 にまとめた。この表で 3 群の年齢と性別に偏りがあるため、これらの因子が他の因子に与える影響を統計的に調べた。TIV, 灰白質体積, 学歴, SDS, MMSE にかかわる要因を年齢, 性, 疾患名から Lenth 法で effect screening を行い, 多重比較の調整を行った p 値の結果を Table 2 に示す。男性は女性より TIV が大きい ( $p < 0.0001$ ) こと, MMSE が疾患によって有意に異なる ( $p < 0.0001$ ) ことが確認された。また, 男性の方が女性よりも教育歴が長い ( $p = 0.026$ ) こと, 疾患群では教育歴が統計的に短い ( $p < 0.0001$ ) ことが認められた。興味深いことに, 若年ほど TIV

が大きい結果 ( $p = 0.014$ ) も示され, 若い世代ほど脳が大きくなっていることが示唆された。白質病変の体積は健常者よりも AD や aMCI で大きい結果であったが, 多変量解析ではこれは疾患には依存せず, 高齢者ほど大きくなる結果 ( $p < 0.0001$ ) であった。

#### 3.1. 最尤法 (ML), ML-MAP 法, Bayes 法による segmentation の違い

脳室が大きい症例の SPGR 画像とそれを segmentation した後の白質画像を Fig. 1 に示す。SPM や VSRAD の segmentation (ML 法) に対し, ML-MAP 法を用いた BAAD は脳室と白質の分離がうまくできている。New segmentation (Bayes 法) は, 脳の他に頭蓋骨や皮膚などの probability map を取り入れているが, この症例ではむしろ頭蓋骨などが混入してしまっている。

Fig. 2 はモンロー孔レベルの SPGR 強調画像と, 灰白質の事前確率画像と segmentation 後の灰白質

Table 1. Summary of the subjects

	AD	aMCI	NS
age	75.5±7.3	74.6±6.9	69.9±8.1
gender (F/M)	110/59	42/61	29/30
TIV	1.29±0.12	1.37±0.11	1.37±0.13
gray volume (ml)	427±70	474±75	493±84
education period	10.8±2.7	11.6±3.2	13.4±3.0
SDS	32.4±5.6	31.6±5.0	34.0±7.1
MMSE	20.0±3.9	25.8±2.2	27.8±1.9
WMH (ml)	22.4±22.6	19.9±23.5	15.9±23.3

AD; Alzheimer's disease, aMCI; amnesic mild cognitive impairment, NS; normal subject, TIV; total intracranial volume, SDS; self-rating depression scale, MMSE; Mini-Mental State Examination, WMH; white matter hyperintensity.

Table 2. Effect screening of each factor

	age	gender	group*
TIV	0.0140	<.0001	-
gray volume	<.0001	-	0.002
education period	0.0052	0.0260	<.0001
SDS	-	-	-
MMSE	-	-	<.0001
WMH	<.0001	-	-

\* Groups of Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment, and normal subject. TIV; total intracranial volume, SDS; self-rating depression scale, MMSE; Mini-Mental State Examination, WMH; white matter hyperintensity.

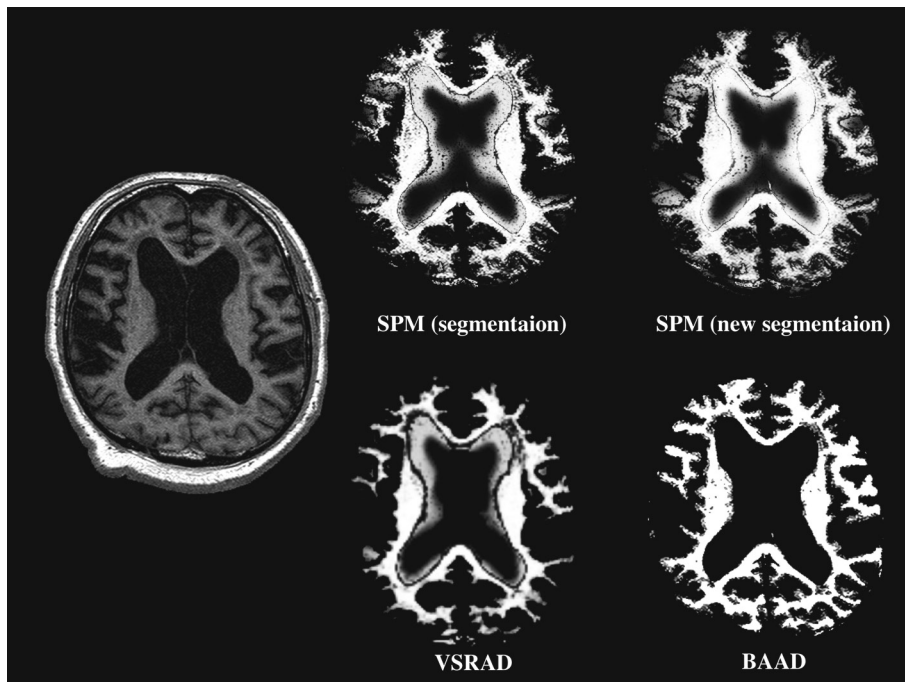


Figure 1. Results of white matter segmentation in a brain with large ventricles. Segmentation error was shown in SPM and VSRAD software but not in BAAD software.

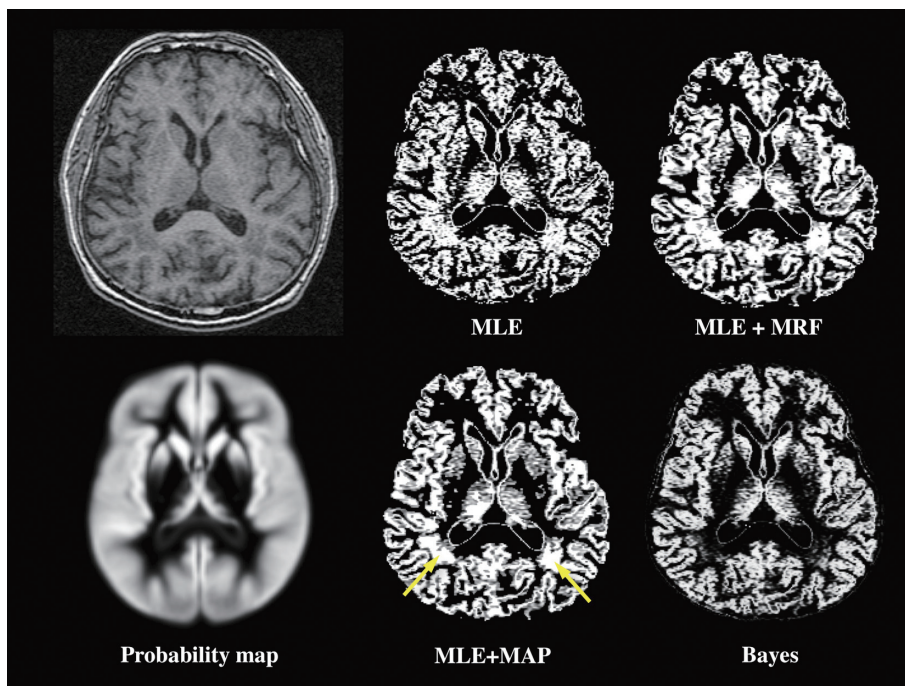


Figure 2. Comparison of segmentation results with maximum likelihood estimation (MLE), MLE plus Markov random field (MRF), BAAD software (MLE+MAP), and Bayes. Bayesian segmentation is used in SPM 8 software. The volume of missegmentation of white matter lesions (arrows) is larger by MLE than by Bayes's method.



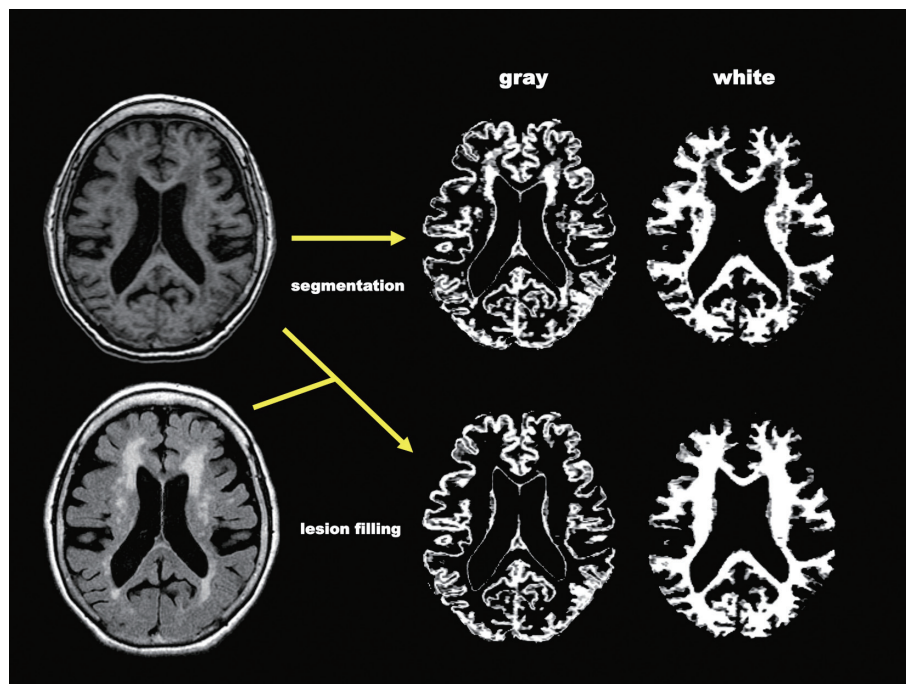


Figure 3. Representative results of gray and white matter segmentation before and after lesion filling.

を示す。図のMLEは最尤法で信号強度から灰白質を分離したもので、これにMRFを加えると灰白質の境界の連続性や灰白質内の穴埋めなどの効果があることがわかる。BAADで採用しているML-MAP法では灰白質の境界の平滑性が良くなっている。SPMのnew segmentationで採用しているBayes法では白質病変の誤入が少ないが、視床や基底核が他より小さく認識されている。これらの結果は、ML-MAP法は脳室が大きい症例でもsegmentationを可能にするが、白質病変を灰白質としてsegmentationする傾向を示している。

### 3.2. 白質病変の影響

Fig. 3はLSTを用いて、FLAIR画像から白質病変を切り出しSPGR画像に埋め戻した後のBAADによるsegmentationの結果を示している。FLAIRの画像情報を用いることにより白質病変の影響が解消されている。

白質病変が海馬の萎縮評価に及ぼす影響を調べる目的で白質病変補正前とLSTによる補正後の海馬の $z$ 値の差の絶対値( $\Delta z$ -value)を求めた。Fig. 4左上は、高齢になるほど白質病変が大きくなる傾向

を示している。Fig. 4では左の海馬の結果を示しているが、少なくとも $z$ 値の変化と白質病変の大きさに強い関連性は認められなかった(Fig. 4右下)。70歳未満で $z$ 値の変化が1を超える症例が多く認められたため(Fig. 4右上)、70歳未満のグループにおいて、この $z$ 値の変化に最も影響する因子を白質病変の大きさ、年齢、左海馬の萎縮度、脳脊髄液の体積の中から多変量解析で調べた結果、脳脊髄液の体積が最も強く影響する因子であった( $p < 0.0001$ )。このことは、脳の萎縮が強い、脳室が大きいほど白質病変の存在がVBMによる海馬の萎縮評価に影響しやすいことを示唆している。図は左の海馬の萎縮度の結果を示しているが、左右のいずれかの海馬で白質病変の存在により $z$ 値の変化が1を超える症例は4.8% (16/331)であった。またこのグラフから白質病変の存在は、特に若年者の解析において海馬の萎縮評価に影響を与えやすいことを示しており、萎縮が強く比較的若い症例においては、白質病変の補正をした方が望ましい結果であった。

Fig. 5は331名のBAADによる判別分析のReceiver Operating Characteristic (ROC) 曲線であ

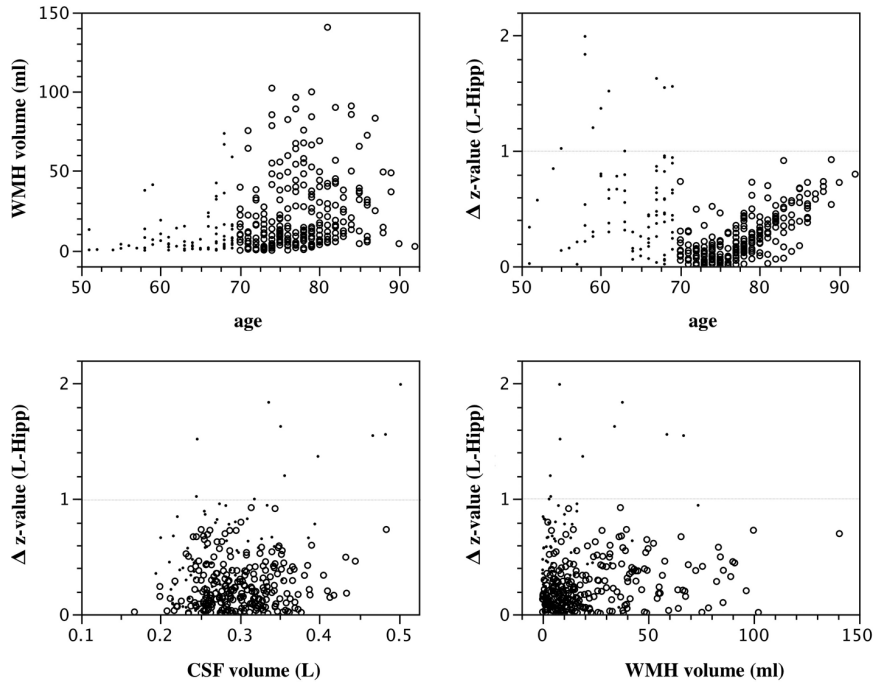


Figure 4. Scatter plots between volume of white matter hyperintensities (WMH) and subject's age (left upper). The other graphs show the relation between delta z-scores after lesion correction and age, cerebrospinal fluid volume (CSF), and WHM volume. Dots indicate the subjects aged under 70 years old, and open circles indicate 70 or more years old.

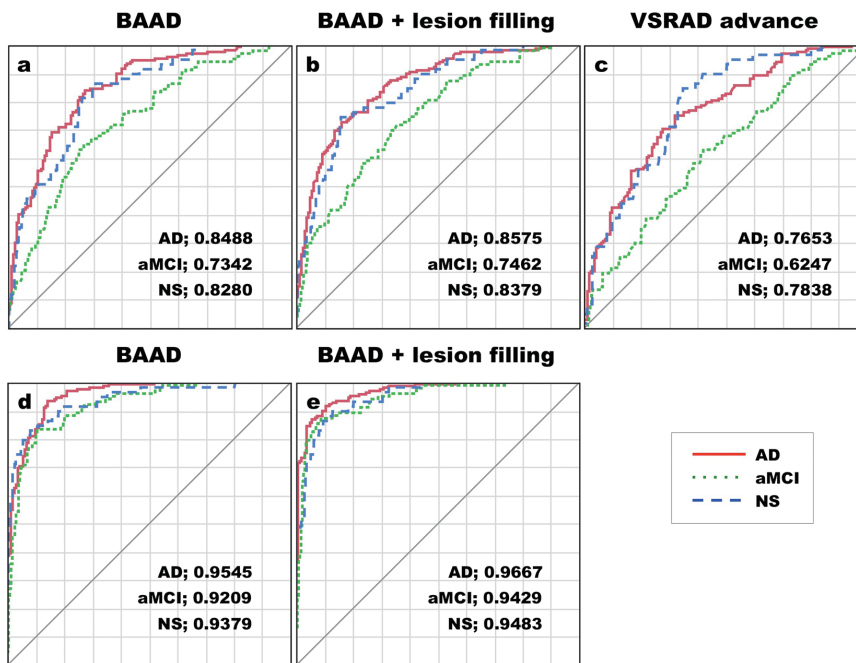


Figure 5. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for the combined medial temporal lobes (a, b, c) and for total gray matter regions (d,e). "a" and "d" are the results from BAAD software, "b" and "e" are the results from BAAD software following lesion correction. "c" is the results from VSRAD software. Figures given in each graph show the areas under the curves (AUC).

る。共変量の選択やその数によって結果は異なるが、今回は便宜的に左右の海馬傍回、海馬、扁桃体の結果を判別分析に用いた。参考までに、VSRADの左右およびその合計の関心領域を用いた分析結果も示した (Fig. 5 c)。LSTによる補正後のROC曲線下面積の増加はADで1.0%、aMCIで1.6%、NSで1.2%であり、大きな変化は認められなかった (Fig. 5a, b)。同様に全脳の関心領域における結果 (Fig. 5d, e) では、ADで1.3%、aMCIで2.5%、NSで1.1%であり、大きな変化はなかった。すなわち、白質病変の存在によってVBMによる海馬の萎縮評価が大きく影響されてしまう症例は存在するが、グループとしての評価にはあまり影響はない程度であった。

#### 4. 考 察

側頭葉内側 (嗅内野、海馬、扁桃体) の萎縮はADを診断する上で重要な解剖学的所見であるが、VBMによるこの領域の評価が白質病変の灰白質への混入によりどの程度影響されるかを検討した研究はない。白質病変が灰白質と誤って分類されても、白質病変の位置は灰白質の関心領域外であるため側頭葉内側の灰白質の体積には直接影響しないはずである。しかしながら白質病変の灰白質への混入は、部分容積効果による萎縮の過小評価やDARTEL (Ashburner, 2007) による template への変形に影響する可能性がある。我々は、VBMによる側頭葉内側の萎縮による判別分析後のROC曲線を求め、白質病変の補正が判別精度をどの程度改善するかを検討した。結果、白質病変補正後の右または左の海馬のz値の変化が1を超える症例が4.8% (16/331) に認められた。頻度としては少ないが、症例によっては海馬の萎縮評価が1SD分変わることになり、事前にFLAIR画像を用いた白質病変の補正をした方が安全と思われる。Gradient echo法による3D画像以外に、FLAIRやT2強調画像などの撮像をしておき、将来採用されるであろうmulti-channel VBMに備えておくことが考慮される。

VBMにおいて脳のsegmentationはデリケートな行程であり、MR信号のnoiseレベル、コイルの感

度や磁場の不均一性、組織コントラストの大きさ、脳の形状のバリエーションなどに影響されやすい。例えばradio-frequency (RF) fieldの不均一性は、部位によって相対的な信号強度を変えてしまうため、灰白質や白質の信号値のばらつきを大きくしてしまう。また、同じ灰白質であっても、脳表と脳中心部のレンズ核や視床などの皮質下灰白質では信号値が異なる傾向がある。従ってsegmentationには、構造物の位置、境界の連続性や平滑性などの情報も必要になる。VBMのsegmentationではこのような種々の問題をプログラミングで解決する必要があるため、事前確率画像は、灰白質や白質の位置の確率だけでなく、MRFの際に同じクラスターの境界の連続性を類推してノイズを除く作業にも関係する。MRFは空間的な連続性を仮定して領域分割するための確率モデルであり、時間的、動的な画像処理において積極的に用いられている。脳のsegmentationにおいてBayes法とMAP法は基本的には同じであり、どちらも事前確率画像と対象脳の形状が一致することを前提としている。SPMの事前確率画像は若年成人を前提としているため、萎縮が強い脳ではうまく形状を合わせるができないため、結果として誤った事前確率を代入してしまうことになる。これに対してBAADのML-MAP法は、はじめのsegmentationは信号強度の差から最尤法で行っているため、萎縮が強い脳であっても事前確率画像との形状不一致の影響を受けないが、Fig. 2でも示したように白質病変が灰白質として混入しやすいといった欠点がある。

BAADとVSRADは、関心領域の設定やsegmentationのアルゴリズムの違い以外にも、統計処理過程が異なる。脳全体量の正規化において、VSRADでは灰白質の体積を利用しているのに対し、BAADでは頭蓋内容積 (TIV) を利用している。TIVは脳の体積が最大であったときの値を反映すると仮定しているため、水頭症やくも膜嚢胞など脳の発達以外に頭蓋骨に影響を与える因子があると問題がある。VSRADでは相対的な灰白質の体積の変化を調べているため、ある程度年齢や性の影響は緩和される。逆にこれらの影響を調べる研究には不向きとなる。

また理論上は、脳の萎縮が広範囲になると正規化により局所の萎縮が相殺されてしまう。早期のAD、すなわち局所の脳萎縮を検出することを目的としているため、灰白質の体積の正規化を採用していると思われる。これに対してBAADのようにTIVを用いている場合には、目的に応じて性や年齢の情報を共変量として用いる必要がある。TIVを正規化に用いることの利点は、例えば若年発症のADでは年齢の影響が補正された結果を得ることができる。このように本研究におけるROC曲線の結果は、それぞれのプログラムの優劣を決めるものではなく、それぞれのプログラムの特徴を示していると解釈すべきである。

#### 文 献

- Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38 : 95-113
- Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, et al. (2006) White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. *Neurology* 66 : 217-222
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6 : 734-746
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 6 : 734-746
- Levy-Cooperman N, Ramirez J, Lobaugh NJ, et al. (2008) Misclassified tissue volumes in Alzheimer disease patients with white matter hyperintensities : importance of lesion segmentation procedures for volumetric analysis. *Stroke* 39 : 1134-1141
- Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, et al. (2012) Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33 : 1109-1114
- Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256 : 183-194
- Provenzano FA, Muraskin J, Tosto G, et al. (2013) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis : necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease ? *JAMA Neurol* 70 : 455-461
- Rajapakse JC, Giedd JN, Rapoport JL (1997) Statistical approach to segmentation of single-channel cerebral MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 16 : 176-186
- Schmidt P, Gaser C, Arsic M, et al. (2012) An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 59 : 3774-3783
- Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, et al. (2012) Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance : A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging* 33 : 21-34



**Missclassification and Influence of white matter hyperintensities in voxel-based morphometry analyses for Alzheimer's disease**

Akihiko Shiino<sup>1</sup>, Toshiyuki Watanabe<sup>2</sup>, Yoshitomo Shirakashi<sup>3</sup>, Atsushi Yamada<sup>4</sup>, Ikuo Tooyama<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Biomedical MR Science Center, Shiga University of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Neurology, Uji-Takeda Hospital

<sup>3</sup>Department of Neurology, Ijinkai-Takeda Hospital

<sup>4</sup>Department of surgery, Shiga University of Medical Science

<sup>5</sup>Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

White matter hyperintensity (WMH) is a feature of small-vessel cerebrovascular disease, and is assumed to be an independent pathogenetic factor for Alzheimer's disease (AD). In the process of voxel-based morphometry (VBM) analyses, WMH can be misclassified as gray matter in T1-based segmentation, and this may negatively affect the accuracy of VBM analyses. To assess the influence of WMH misclassification on evaluation of AD brains, we measured medial temporal atrophy of 169 subjects diagnosed as probable AD, 103 subjects diagnosed as amnesic mild cognitive impairment (aMCI), and 59 elderly normal subjects (NS), using BAAD software. WMH was segmented from FLAIR images using LST software, and the segmented regions were "filled" in the 3D-SPGR images before VBM. We applied linear discriminant analyses and plotted the corresponding response operating characteristics curves. The area under the curve was increased 1.0% in AD, 1.6% in aMCI, and 1.2% in NS after WMH correction. These results indicate that misclassification of WMH does not greatly influence the evaluation of medial temporal atrophy for AD diagnosis. However, 4.8% (16/331) subjects showed more than one unit of z-score change in their hippocampus after WMH correction, so it seems to be better to introduce lesion filling or multi-channel VBM technique.

---

Address correspondence to Dr. Akihiko Shiino, MD, PhD, Biomedical MR Science Center, Shiga University of Medical Science (Seta, Ohtsu, Shiga 520-2192, Japan)