

博士論文

脳形態および拡散解析における MRI 撮像装置が及ぼす影響
についての検討

高尾 英正

目 次

要 旨	… 4
序 文	… 5
方 法 1	… 9
1．対 象	… 9
2．撮 像	… 9
3．画像処理	… 10
4．統計解析	… 11
結 果 1	… 13
1．スキャナーの影響	… 13
2．アップグレードの影響	… 17
3．標準偏差マップ	… 21
方 法 2	… 24
1．対 象	… 24
2．撮 像	… 24
3．画像処理	… 25
4．統計解析	… 26

結 果 2	… 27
1．スキャナーの影響	… 27
2．アップグレードの影響	… 35
3．標準偏差マップ	… 42
方 法 3	… 47
1．対 象	… 47
2．撮 像	… 47
3．画像処理	… 48
4．統計解析	… 48
結 果 3	… 51
1．スキャナー 1 と 2 の差	… 51
2．男女における差	… 54
3．スキャナー間の男女比の違いが男女差の結果に与える影響	… 56
考 察	… 65
結 論	… 73
引用文献	… 74

要 旨

脳形態および拡散解析における撮像装置が及ぼす影響を明確とするために、同一モデルのスキャナー 2 台で撮像したデータを用いて、脳形態解析および拡散解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を縦断的なデザインにて調べ、次いで、横断的な脳形態解析において異なるスキャナーを使用する影響について調べた。縦断デザインでの異なるスキャナーの使用は、脳容積および拡散パラメーターのいずれにも重大な影響をもたらし、アップグレードでも匹敵する影響が見られた。横断的デザインにおいては、スキャナーを共変量に入れることでスキャナーの影響を抑制できる一方、本来の結果を検出しにくくなるといった弊害も生じることが示された。

序 文

生体において脳を解析する手法として、MRI (magnetic resonance imaging) が広く使われており、脳形態の解析には、主に、T1 強調画像による三次元画像が使用され、脳拡散の解析には、主に、拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) をはじめとした、拡散強調画像が使用されている。脳形態解析では、灰白質、白質、脳脊髄液のコントラスト差を利用し、皮質を主体として、それらの容積や厚さ、形状を解析の対象としている。一方、脳拡散解析では、水の拡散を可視化することにより、主として、白質の構造を評価の対象とする。生体内において水の拡散は自由拡散ではなく、様々な構造により制限を受けており、傾斜磁場を複数の方向および強度で印可して撮像することにより、ボクセル内における水の拡散現象を再現することができ、これにより、白質の構造を推定することができる。傾斜磁場の印可の組み合わせにより、様々な撮像方法が考案されているが、現状、最も広く用いられているのが拡散テンソル画像であり、水の拡散の方向性および程度を再現し、最も制限の少ない方向への拡散が最大となる。神経線維において、拡散の異方性は、主として、軸索の密度および細胞膜により規定され、髄鞘化の程度により修飾を受ける[1]。最もよく使用される拡散の指標としては、FA (fractional anisotropy) と MD (mean diffusivity) があ

り、テンソルモデルの固有値 (λ_1 , λ_2 , λ_3) を用いて、

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2}\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}, MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

として算出され、FA はボクセル内における異方性の程度、MD は拡散の平均的な程度を示す。脳形態解析および拡散解析は、いずれもこれまでに、健常脳をはじめ、発達や加齢、様々な疾患において、広く適応されている。

従来、MRI を用いた脳画像解析は、それぞれの施設において、比較的限局された数の被験者を対象として行われることが多かったが、近年、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) [2-4] といった大規模な多施設研究が注目されている。ADNI は、アルツハイマー病、MCI (mild cognitive impairment) 健常高齢者を対象とした、多施設、縦断的観察研究であり、観察項目として、MRI による脳形態解析をはじめ、拡散テンソル画像、安静時機能画像、血流画像が含まれている。縦断研究では、横断研究と異なり、自分自身をコントロールとすることにより個人差によるばらつきの影響を抑え、経時変化をより正確に観察することができる。ただし、通常、経時変化は微細なことが多く、計測誤差の混入を防ぐために、ベースラインと各タイムポイントにおいて撮像条件を可能な限りそろえる必要がある。多施設におけるデータセットの統合により、被験者の数を十分に確保することができ、感度を改善して微細な効果を検出することが可能となり、また、予期しない交絡因子を平均化により取り除くこと

で信頼性を高めることができる。一方、複数の撮像装置（スキャナー）で取得したデータを結合することによる重要な交絡因子として、スキャナーに依存した空間的な不正確さや信号の不均一性といった影響があり、系統的なバイアスとして混入してしまい、結果の解釈が難しくなる可能性を生じうる。スキャナーの影響により、実際の変化が不明瞭化してしまったり、偽の変化が生じたりする可能性がある。

横断的ないし縦断的な脳形態解析において、異なるスキャナーを使用することによる影響についてはこれまでも調べられている[5-23]。一般に、スキャナー内におけるばらつきよりスキャナー間におけるばらつきの方が大きく、多かれ少なかれ、スキャナーによる影響は完全に取り除くことは困難である。脳拡散解析においても、スキャナー内およびスキャナー間における拡散パラメーターのばらつきについて調べられているが[24-40]、その多くは、少ない被験者を短期間の間に複数回撮像して、安定性を調べたものである。特に、脳拡散解析においては、異なるスキャナーを用いることによる影響は十分に調べられておらず、脳形態解析においても、販売元やモデルの異なるスキャナーでは調べられていても、同一モデルのスキャナーによる影響は十分に調べられていない。また、異なるスキャナーを用いた横断的研究では、スキャナー間における症例と対照の比がしばしば異なるが、しかしながら、スキャナーによる影響を考慮し

ていないものも多い。複数のスキャナーにより取得したデータを用いて、その統合可能性および妥当性を調べている過去の研究では[10-12, 41, 42]、スキャナー間における症例の比率のバランスが保たれていれば統合は可能であろうとされているが、スキャナー間における症例と対照の分布の異なりがもたらす影響について十分に評価されてはいない。このため、本研究においては、同一モデルのスキャナー 2 台で撮像したデータを用いて、脳形態解析および拡散解析におけるスキャナーの影響を調べることとし、このため、まず、脳形態解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を縦断的なデザインにて調べ、次いで、脳拡散解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を評価し、最後に、横断的な脳形態解析において異なるスキャナーを使用する影響について、性差を例として調べた。なお、本研究は、当院の倫理委員会において承認されており、全ての被験者に対して、書面によるインフォームドコンセントを取得している（承認番号：1494、「経時的画像解析とコンピュータ支援検出(CAD)を応用した加齢および成人病に関する疫学的研究(包括申請)」)。

また、以下のすべての解析は、後向き調査である。

方 法 1

1 . 対 象

215名の健常者(男性153人、女性62人、年齢 56 ± 9 歳、範囲40-83歳)で、重度の頭部外傷や精神疾患、薬物中毒といった疾患の既往がなく、MMSE(Mean Mini-Mental State Examination)は正常範囲(29.6 ± 0.7 、範囲27-30)である。いずれもおおよそ1年の間隔(1.0 ± 0.1 年、範囲0.6-1.3年)で2回の撮像を行っており、T1強調画像およびT2強調画像を含め、すべてのスキャンを確認しており、梗塞や出血、脳腫瘍といった異常はなく、脳実質の非特異的なT2延長域の4ポイントの指標である、Fazekasスコア(範囲0-3)[43]は、0(absence)もしくは1(caps, pencil-thin lining and/or punctate foci)である。

2 . 撮 像

MRデータは、2台の同一モデルのスキャナー(3.0-T Signa, GE Medical Systems, Milwaukee, WI)にて、8チャンネルのbrain phased array coilを用いて取得した。期間中に2台のスキャナーは、同時に、HDxからHDxtへとアップグレード(ソフトウェアアップグレード)している。対象はそれぞれ2回の撮像を行っているが、使用したスキャナーの組み合わせにより、A)いずれもスキャナー1(n

= 67) B) 初めはスキャナー 1、次回はスキャナー 2 (n = 44) C) 初めはスキャナー 2、次回はスキャナー 1 (n = 56) D) いずれもスキャナー 2 (n = 48) の 4 組に分けられる (表 1 - 1)。また、215 名中、151 名はアップグレード前に次回の撮像を行っており、64 名はアップグレード後に次回の撮像を行っている。

3D IR-FSPGR (inversion recovery prepared fast spoiled gradient recalled acquisition in the steady state)シーケンス (176 sagittal slices、 repetition time = 5.3-5.4 ms、 echo time = 1.7 ms、 inversion time = 450 ms、 flip angle = 15°、 field of view = 250 mm、 slice thickness = 1.0 mm with no gap、 acquisition matrix = 256 × 256、 number of excitations = 0.5、 image matrix = 256 × 256、 ASSET [Array Spatial Sensitivity Encoding Technique] factor = 2.0) を用いて、 T1 強調画像を取得した。傾斜磁場の非線形性による歪みを grad_unwarp にて補正し[44-46]、信号の不均一性を N3 にて補正した[45-47]。

3 . 画像処理

画像処理は、MATLAB 7.13.0 (Mathworks, Sherborn, MA) と SPM (statistical parametric mapping) 8 を用いて行った。

ICBM (International Consortium for Brain Mapping) テンプレートをプライアー

として、integrated generative model (unified segmentation) [48]により、IR-FSPGR 画像を、灰白質、白質、脳脊髄液に分画した。DARTEL(Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra) [49]にて空間正規化し、脳容積を反映するため、ボクセルの信号をヤコビ行列式にて調整し[50]、8 mm のカーネルにて平滑化した。次回より初回の灰白質を差分した画像を作成した。

4 . 統計解析

SPM 8 の GLM (general linear model) [51]を使用して、差分画像を解析した。各グループ (A - D) において、灰白質容積が有意な経時変化を示す領域を、アップグレード、年齢、性別を共変量として計算した。また、同様に、アップグレードが有意な影響をもたらす領域を計算した。SPM による GLM では、片側 t 検定となるため、有意水準を $p = 0.025$ とし、正負の 2 コントラストを計算した。FWE (family-wise error) にてボクセルレベルで多重解析補正を行い、信号 (容積) が 0.1 を超える領域をマスクとして指定した。

表 1 - 1 . 使用したスキャナーの組み合わせとアップグレードの有無

	初回撮像	次回撮像
スキャナーの組み合わせ		
A (n = 67)	スキャナー 1	スキャナー 1
B (n = 44)	スキャナー 1	スキャナー 2
C (n = 56)	スキャナー 2	スキャナー 1
D (n = 48)	スキャナー 2	スキャナー 2
アップグレードの有無		
なし (n = 151)	アップグレード前	アップグレード前
あり (n = 64)	アップグレード前	アップグレード後

結果 1

1. スキャナーの影響

図1 - 1は、各グループ（A - D）にて、初回と次回の撮像において灰白質容積に有意な変化がみられた領域を示している。異なるスキャナーを使用して撮像されたグループ（BとC）では、有意な変化が多数認められ、これらのグループでは変化の向きが反対になる傾向がみられた。しかしながら、2回とも同じスキャナーにて撮像したグループ（AとD）では、画像はおおむね安定しており、わずかに変化を示す領域がみられるのみであった。

図1 - 2は、上記の解析におけるベータ画像で、アップグレードや年齢、性別の影響を除外した、灰白質容積の変化量を示している。図1 - 3は、ベータ画像のヒストグラム（histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1）で、2回とも同じスキャナーで撮像したグループ（AとD）では、-0.02を下回る変化や0.02を超える変化はほとんどなかったが（A：0.1%、D：0.8%）、異なるスキャナーを使用したグループ（BとC）では、約8%のボクセルで、-0.02を下回る変化ないしは0.02を超える変化が見られた（B：8.8%、C：6.9%）。

図1 - 1 . 各グループ (A - D) における、灰白質容積の (1 年の) 経時変化 : VBM (voxel-based morphometry) 解析

灰白質容積が有意な経時変化を呈する領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示し、各ボクセルにおける t 値を示している。

同じスキャナーを使用したグループ (A と D) ではほとんど有意な変化を示す領域は認められないが、異なるスキャナーを使用したグループ (B と C) では有意な変化が多数認められ、これらのグループでは、変化の向きが反対方向となっている。

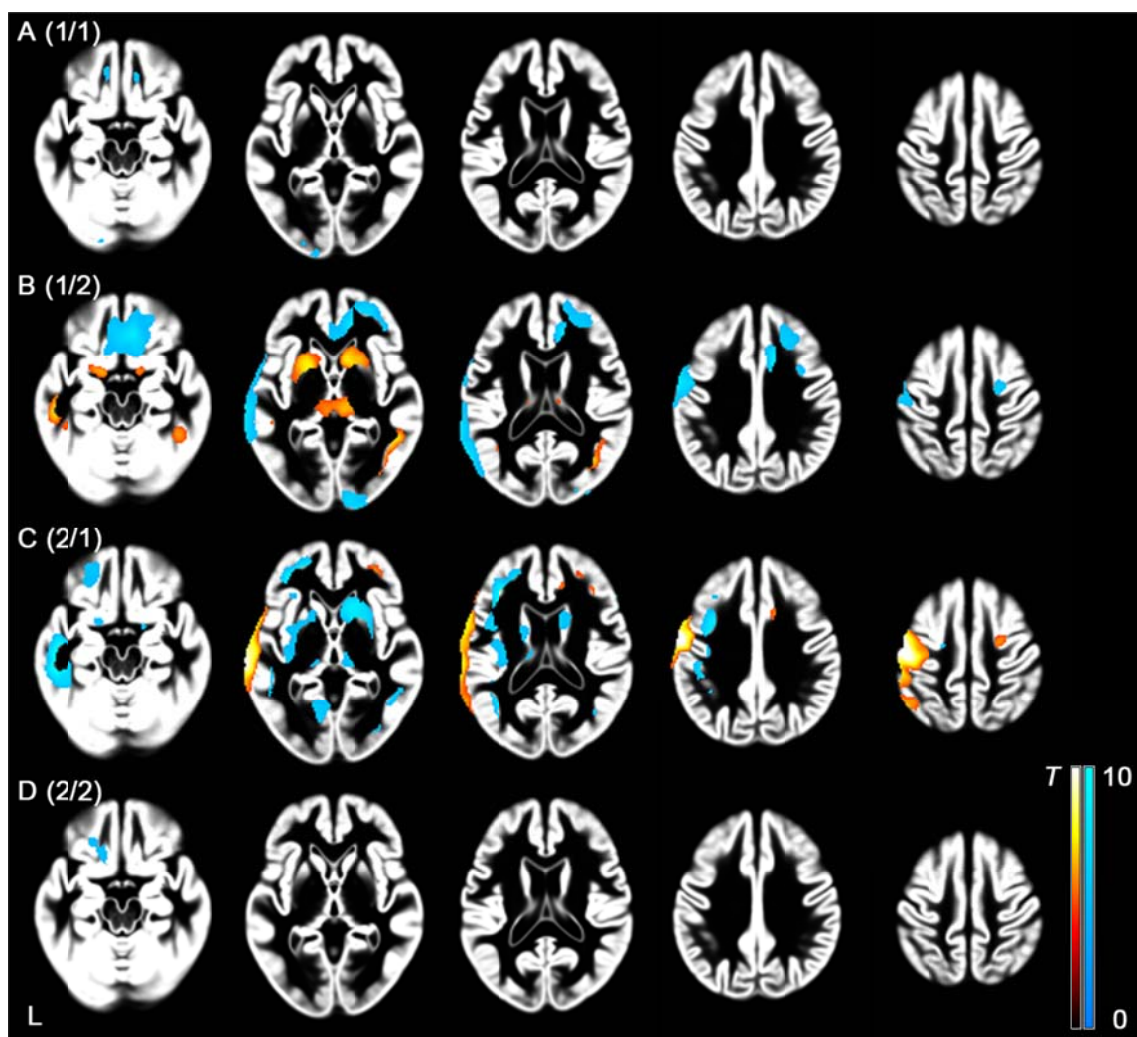


図1 - 2 . 各グループ (A - D) における、灰白質容積の (1 年の) 経時変化 :
VBM (voxel-based morphometry) 解析におけるベータ画像 (アップグレード、年
齢、性別の影響を除外した、実際の経時変化量を示す)

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおける経時変化量を示
している。

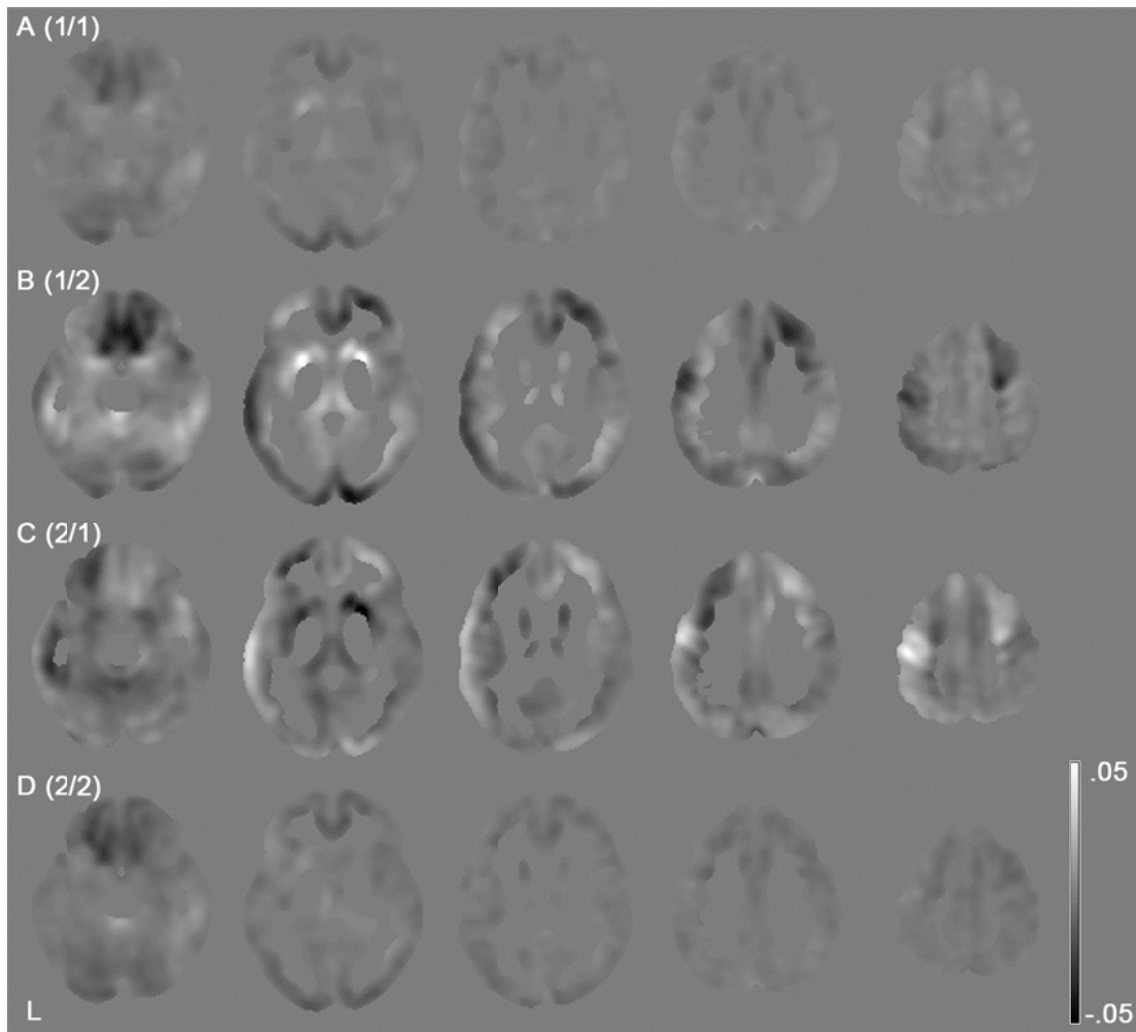
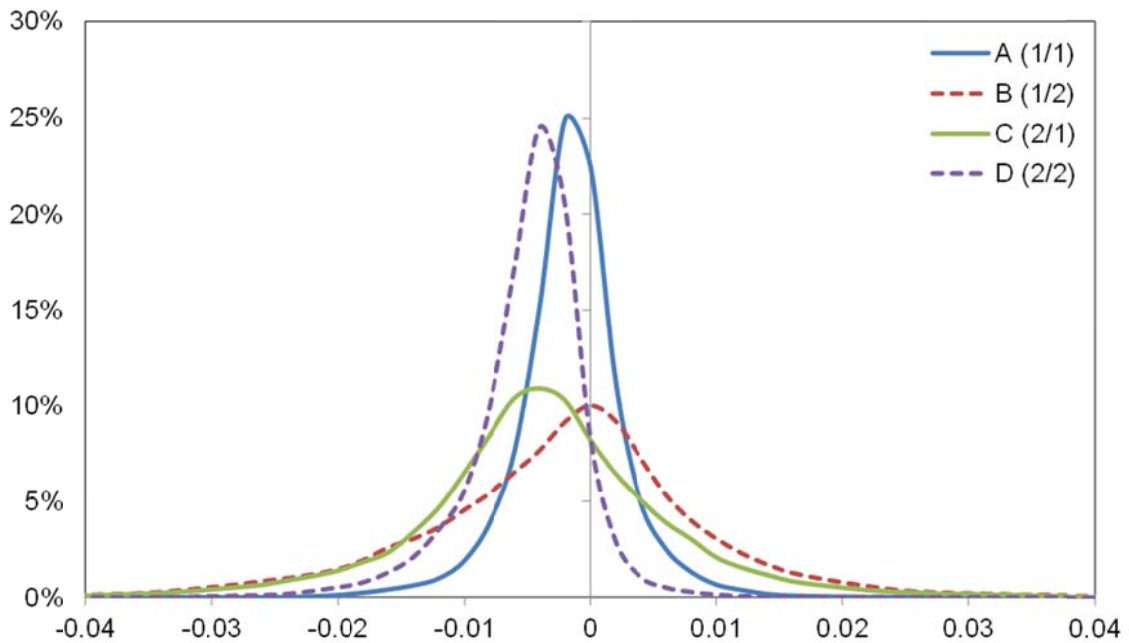


図1 - 3 . 各グループ (A - D) における、灰白質容積の (1 年の) 経時変化 :
ベータ画像のヒストグラム解析 (histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1)
横軸は経時変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視
認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



2 . アップグレードの影響

図 1 - 4 は、スキャナーのアップグレードにて有意な影響が見られた領域を示しており、アップグレードにより正負方向の変化が両方とも見られている。また、スキャナー 1 とスキャナー 2 のどちらのアップグレードも同じ傾向を示していた。

図 1 - 5 は、上記の解析におけるベータ画像で、グループ、年齢、性別の影響を除外した、アップグレードによる変化量を示している。図 1 - 6 は、ベータ画像のヒストグラム (histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1) で、約 8% のボクセルにおいて、-0.02 を下回る変化ないし 0.02 を超える変化を示している (upgrade of scanner 1 : 7.6%、upgrade of scanner 2 : 7.7%)。

図1 - 4 . 各スキャナー (1、 2) における、灰白質容積の経時変化に対するアップグレードの影響：VBM (voxel-based morphometry) 解析

アップグレードにより有意な変化を呈する領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示し、各ボクセルにおける t 値を示している。

正負両方向の変化が見られており、スキャナー 1 とスキャナー 2 において同様の傾向が見られている。

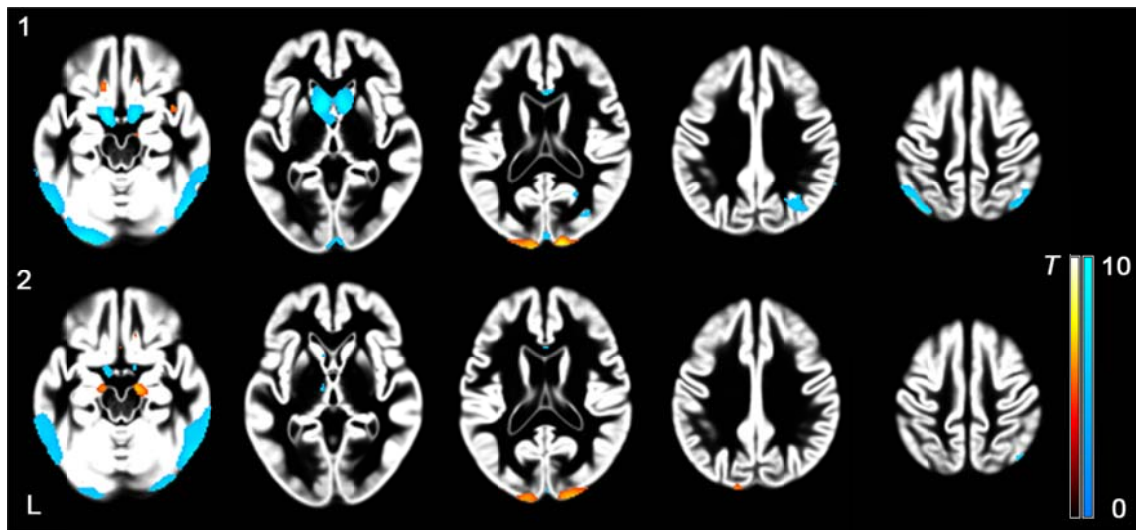


図1 - 5 . 各スキャナー（1、2）における、灰白質容積の経時変化に対するアップグレードの影響：ベータ画像（グループ、年齢、性別の影響を除外した、アップグレードによる実際の変化量を示す）

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおけるアップグレードによる変化量を示している。

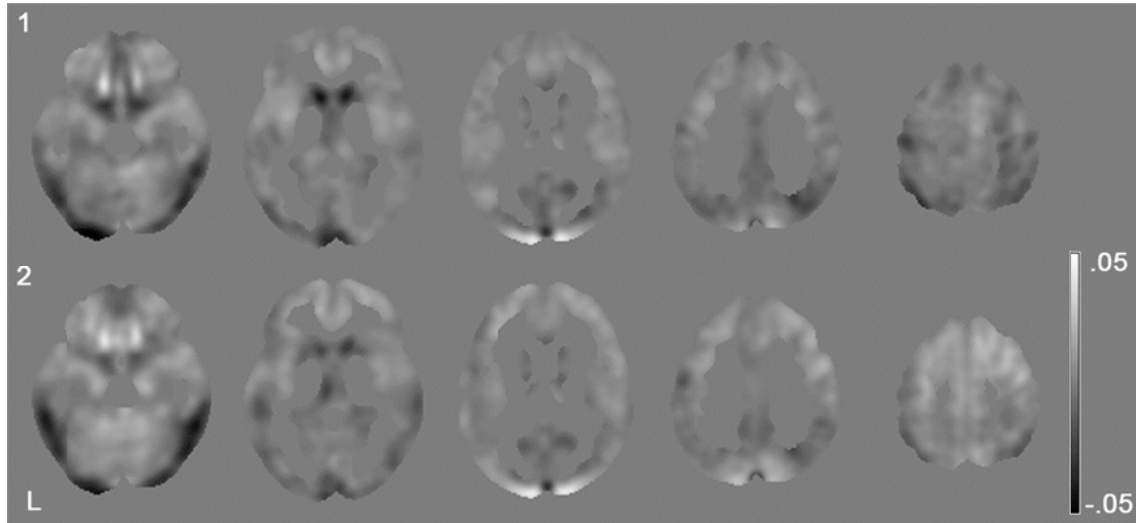
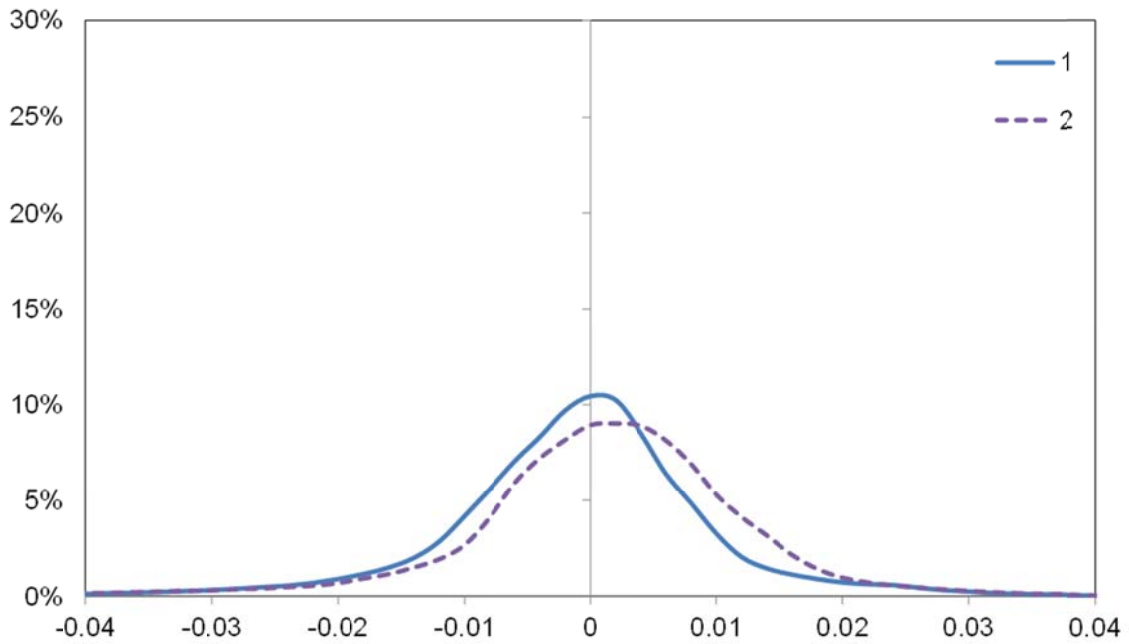


図1 - 6 . 各スキャナー（1、2）における、灰白質容積の経時変化に対するアップグレードの影響：ベータ画像のヒストグラム解析（histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1）

横軸はアップグレードによる変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



3 . 標準偏差マップ

図 1 - 7 は、各グループにおける、経時変化の標準偏差を示している。図 1 - 8 は、標準偏差マップのヒストグラム (histogram bin width = 0.002、range = 0.0 to 0.2) で、ほとんどのボクセルにおいて、標準偏差は 0.05 を下回っていた (A : 99.5%、 B : 98.5%、 C : 99.1%、 D : 99.3%)。

図1 - 7 . 各グループ (A - D) における、灰白質容積の経時変化の標準偏差マップ

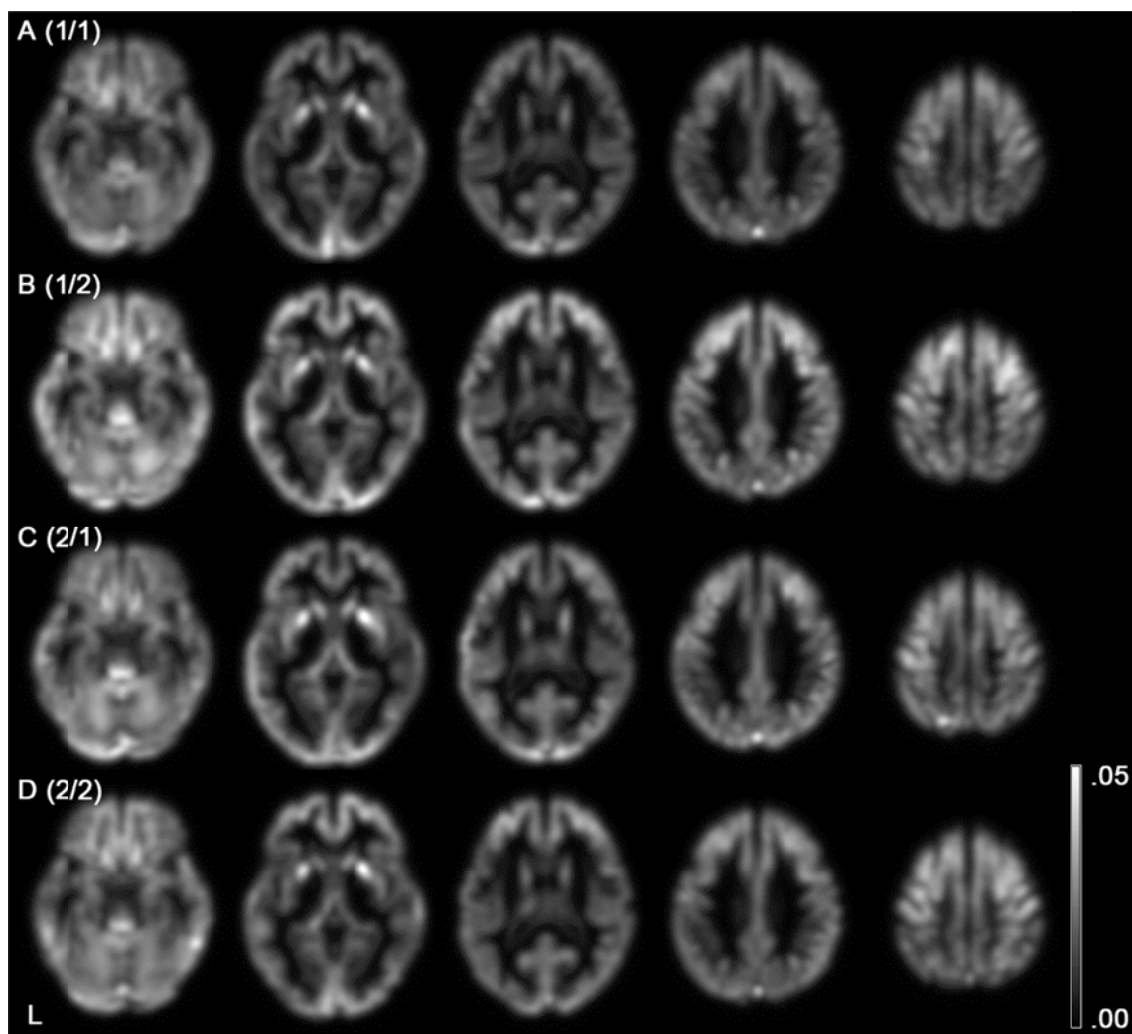
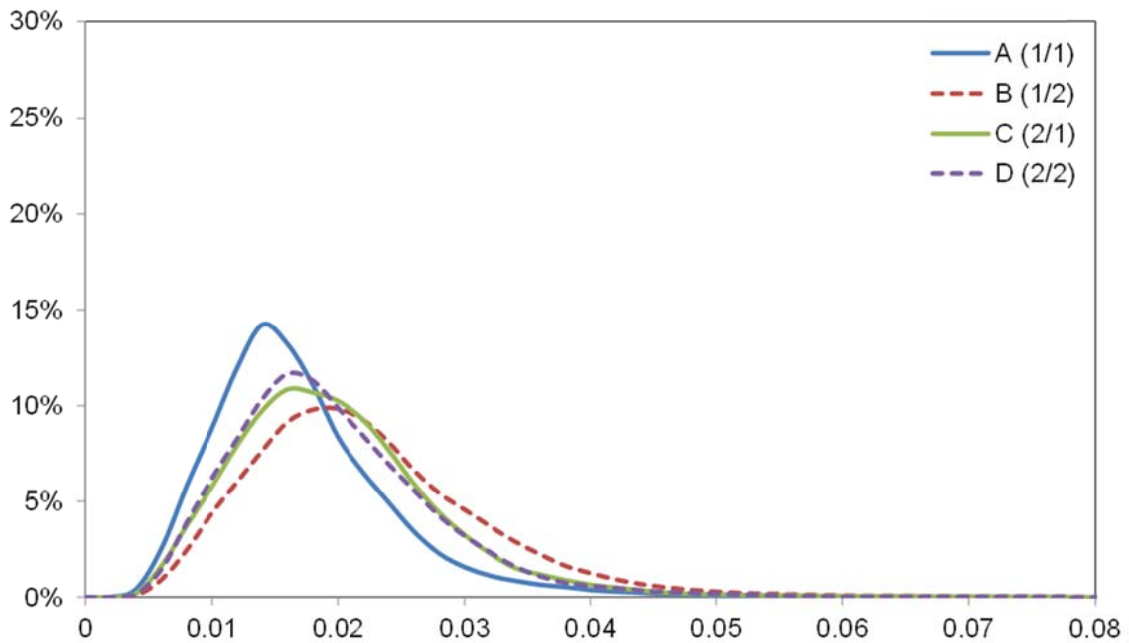


図1 - 8 . 各グループ (A - D) における、灰白質容積の経時変化の標準偏差マップ：ヒストグラム解析 (histogram bin width = 0.002、range = 0.0 to 0.2)

横軸は標準偏差、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



方 法 2

1 . 対 象

224名の健常者(男性161人、女性63人、年齢 57 ± 10 歳、範囲40-83歳)で、脳神経疾患の既往がなく、MMSEスコアは正常範囲(29.6 ± 0.7 、範囲27-30)である。いずれもおおよそ1年の間隔(1.0 ± 0.1 年、範囲0.6–1.3年)で2回の撮像を行っており、画像上、梗塞や出血、脳腫瘍といった異常はなく、Fazekasスコアは、0(absence)もしくは1(caps, pencil-thin lining and/or punctate foci)である。

2 . 撮 像

MRデータは、2台の同一モデルのスキャナー(3.0-T Signa、GE Medical Systems、Milwaukee、WI)と、8チャンネルのbrain phased array coilを用いて取得し、期間中にスキャナーは、同時に、HDxからHDxtへとアップグレードしている。対象はそれぞれ2回の撮像を行っており、スキャナーの組み合わせにより、A) いずれもスキャナー1($n=70$)、B)初めはスキャナー1、次回はスキャナー2($n=45$)、C)初めはスキャナー2、次回はスキャナー1($n=56$)、D) いずれもスキャナー2($n=53$)の4組に分けられる。また、159名はアップグレ

ード前に、65名はアップグレード後に次回の撮像を行っている。

SS SE EPI(single-shot spin-echo echo-planar imaging)シーケンス(50 axial slices、repetition time = 13,200 ms、echo time = 62 ms、field of view = 288 mm、slice thickness = 3 mm with no gap、acquisition matrix = 96 x 96、number of excitations = 1、image matrix = 256 x 256、ASSET factor = 2.0)を用いて、拡散テンソル画像を取得した。拡散の傾斜磁場 (b value = 1,000 s/mm²) の軸数は 13 とし、傾斜磁場を印可しない画像 (b_0) を 1 ボリューム取得した。

3 . 画像処理

FSL (FMRIB Software Library) 4.1[52]にインプリメントされている、TBSS (tract-based spatial statistics) 1.2[53, 54]を主として用いて、画像処理を行った。

はじめに、取得した拡散データを、FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox) 2.0[52]にて、エディークレントによる歪みと頭の動きを補正し、傾斜磁場の非線形性による歪みを grad_unwarp にて補正した[44]。続いて、BET(Brain Extraction Tool) 2.1[55]により脳実質を抽出し、FDT にて、拡散データにテンソルモデルを当てはめ、FA および MD マップを算出した。すべての被験者の FA マップを、FMRIB58_FA 標準空間画像をターゲットとして、FNIRT (FMRIB's nonlinear registration tool) 1.0[52]を用いて、MNI (Montreal Neurological Institute) 152 標準

空間にレジストレーションした。次に、FA 画像を平均し、トラクト中心を示す、平均 FA スケルトンを作成し、スケルトン以外のボクセルの混入を防ぐため、FA = 0.2 にて閾値処理した[53]。すべての被験者の FA データをこのスケルトンに投影し、同様にして、MD データもこのスケルトンに投影した。スケルトンに投影したデータにて、次回より初回を差分した画像を作成した。

4 . 統計解析

FSL の randomise ツール(permutation-based, voxelwise non-parametric testing [56]) を使用して、差分画像を解析した。各グループ (A - D) において、FA および MD が有意な経時変化を示す領域を、アップグレード、年齢、性別を共変量として計算した。また、同様に、アップグレードが有意な影響をもたらす領域を計算した。片側 t 検定で、有意水準を $p = 0.025$ とし、正負の 2 コントラストを計算した。FWE にてボクセルレベルでの多重解析補正を行い、パーミュテーション数は 5000 とした。

結果 2

1. スキャナーの影響

図 2 - 1 と 2 - 2 は、各グループ (A - D) による初回と次回の撮像における FA および MD の有意な変化を示す。いずれも、2 回とも同じスキャナーで撮像したグループ (A と D) では、わずかなボクセルで変化がみられるのみで、画像は安定していた。また、いずれも、異なるスキャナーにて撮像されたグループ (B と C) では、有意な変化が多数認められ、これらのグループでは変化の向きが反対となる傾向がみられた。

図 2 - 3 と 2 - 4 は、上記の解析におけるベータ画像であり、アップグレードや年齢、性別の影響を除外した、FA および MD の変化量を示している。図 2 - 5 と 2 - 6 は、ベータ画像のヒストグラム (FA : histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1 ; MD [$\times 10^{-3}$ mm²/s] : histogram bin width = 0.01、range = -0.5 to 0.5) で、2 回とも同じスキャナーで撮像したグループ (A と D) では、FA で、-0.02 を下回る変化ないし 0.02 を超える変化 (A : 0.1%、D : 0.4%)、MD では、 -0.04×10^{-3} mm²/s を下回る変化ないし 0.04×10^{-3} mm²/s を超える変化 (A : 0.8%、D : 1.3%) はほとんど見られなかったが、異なるスキャナーを使用したグループ (B と C) では、FA で、約 7% のボクセルにおいて、-0.02 を下回る変化ないし 0.02 を超え

る変化 (B : 6.9%、 C : 7.2%) MD では、約 3% のボクセルにおいて、 -0.04×10^{-3} mm^2/s を下回る変化ないし $0.04 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ を超える変化 (B : 3.2%、 C : 2.9%)
が見られた。

図2 - 1 .各グループ(A - D)における、白質 FA(fractional anisotropy)の(1年の)経時変化 : TBSS (tract-based spatial statistics) 解析

FA に有意な経時変化がみられた領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示している。

同じスキャナーを使用したグループ(AとD)ではほとんど有意な変化を示す領域は認められないが、異なるスキャナーを使用したグループ(BとC)では有意な変化が認められ、これらでは変化の向きが反対方向となっている。

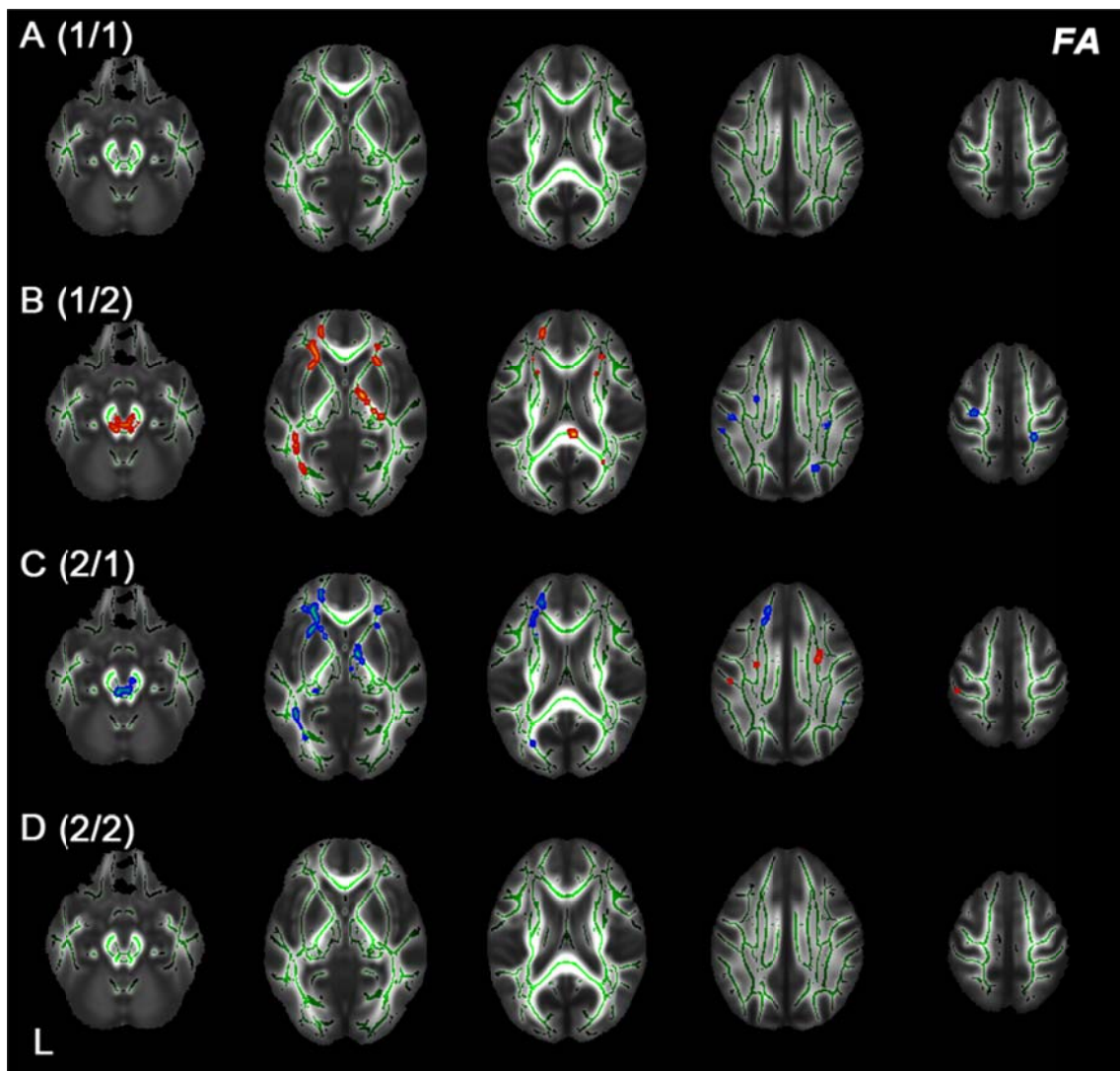


図 2 - 2 . 各グループ (A - D) における、白質 MD (mean diffusivity) の (1 年の) 経時変化 : TBSS (tract-based spatial statistics) 解析

MD に有意な経時変化がみられた領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示し、FA の場合と同様の変化が見られている。

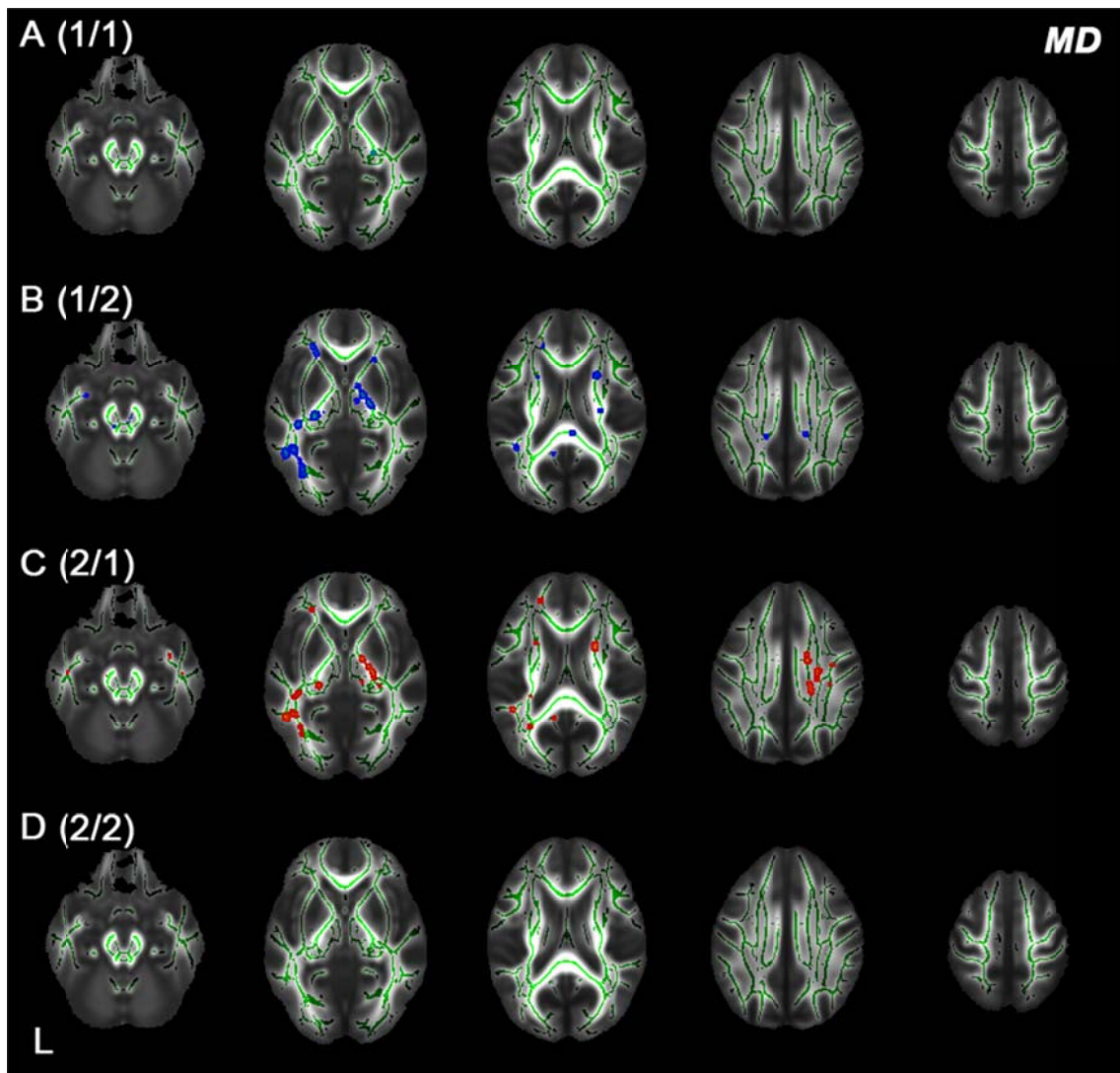


図2 - 3 .各グループ(A - D)における、白質 FA(fractional anisotropy)の(1 年の)経時変化 : TBSS (tract-based spatial statistics)解析におけるベータ画像(アップグレード、年齢、性別の影響を除外した、実際の経時変化量を示す)

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおける経時変化量を示している。

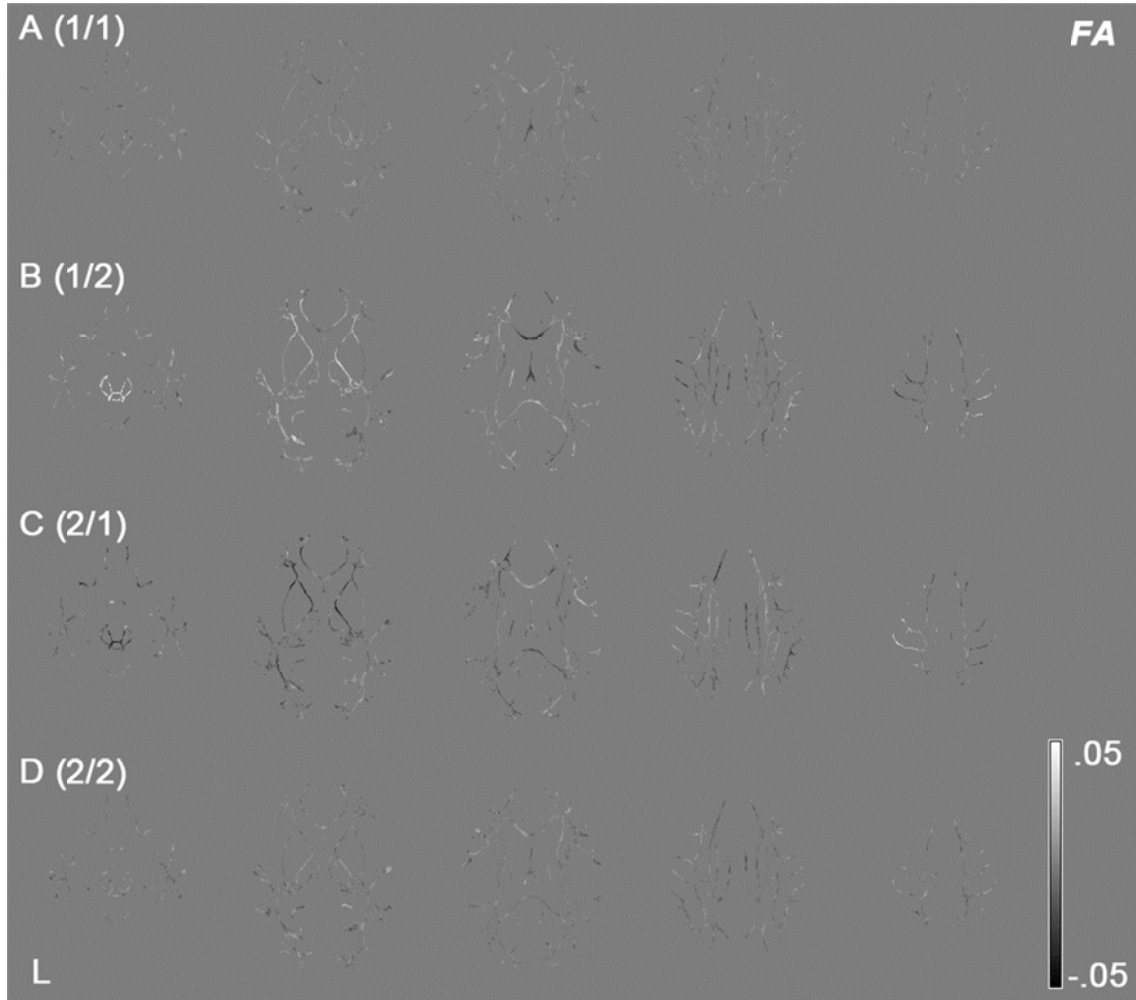


図2 - 4 . 各グループ (A - D) における、白質 MD (mean diffusivity) の (1 年の) 経時変化 : TBSS (tract-based spatial statistics) 解析におけるベータ画像 (アップグレード、年齢、性別の影響を除外した、実際の経時変化量を示す)

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおける経時変化量 (mm^2/s) を示している。

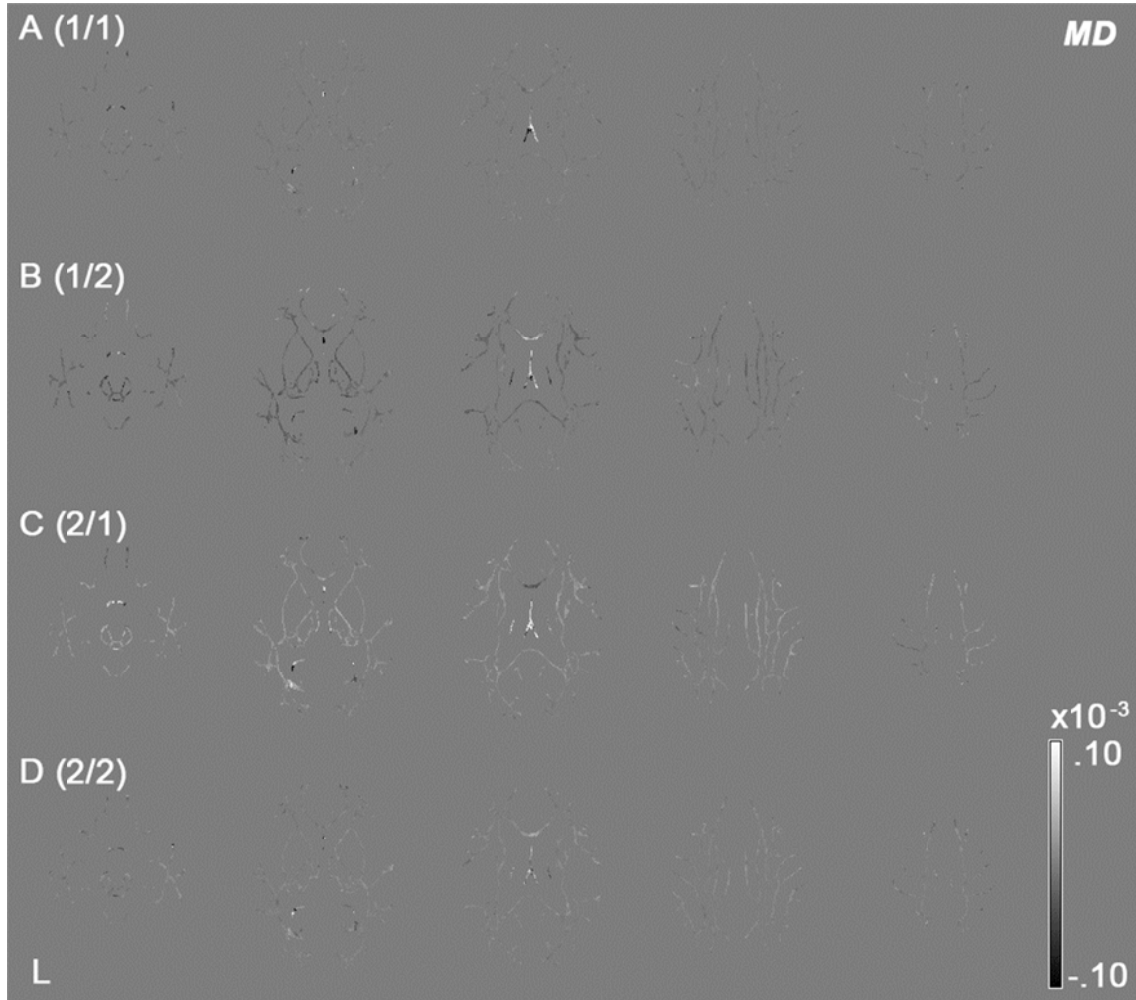


図 2 - 5 .各グループ(A - D)における、白質 FA(fractional anisotropy)の(1 年の)経時変化 : ベータ画像のヒストグラム解析 (histogram bin width = 0.002、 range = -0.1 to 0.1)

横軸は経時変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。

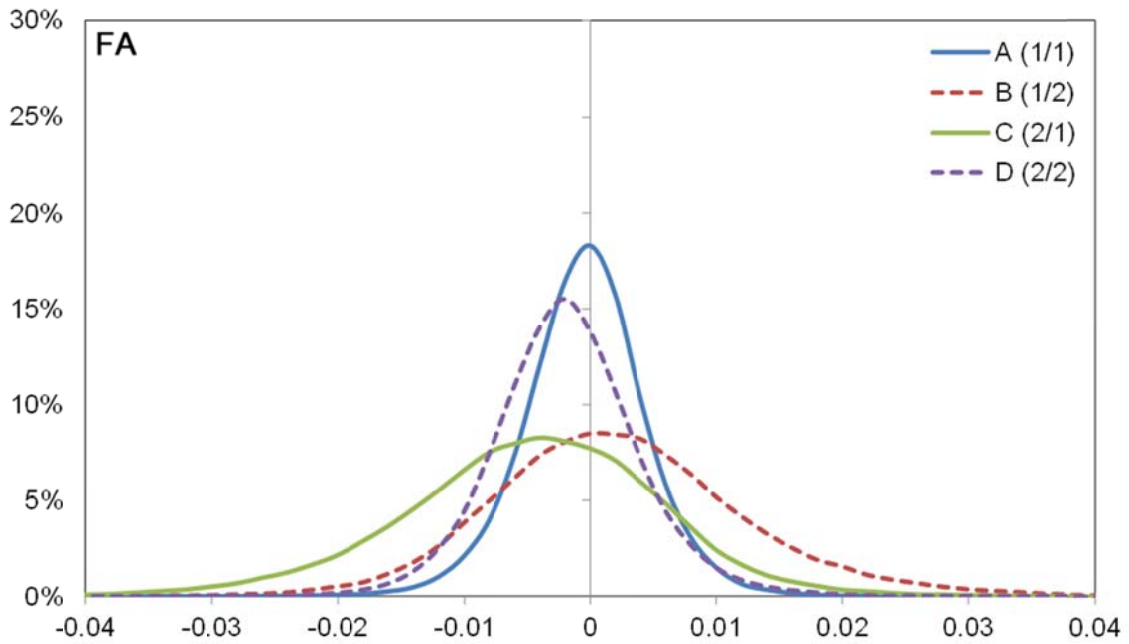
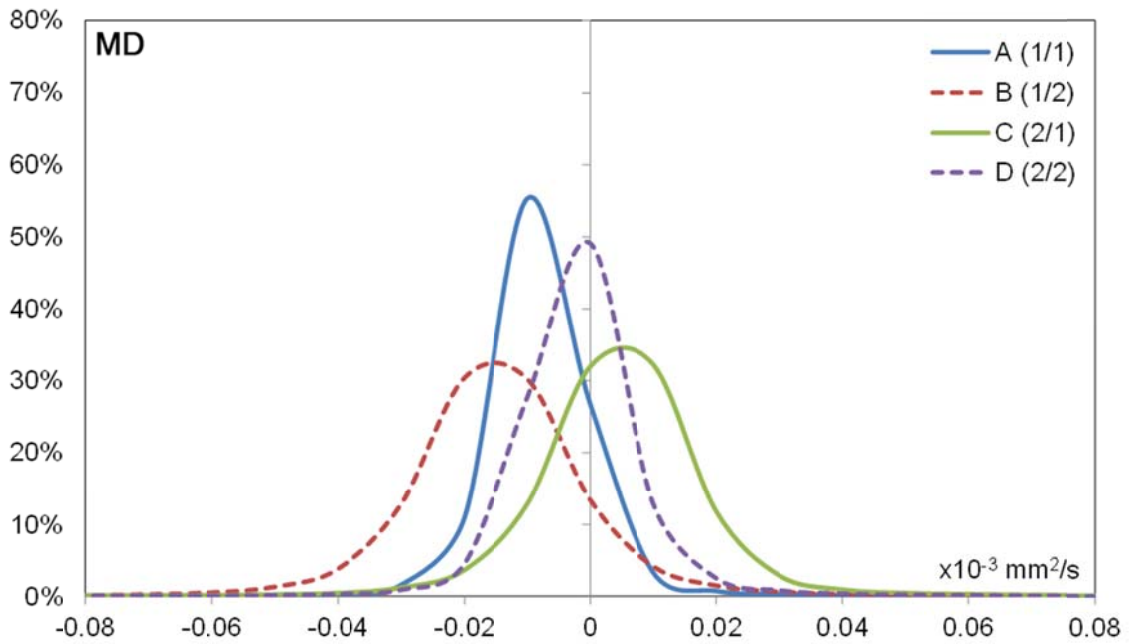


図2 - 6 . 各グループ (A - D) における、白質 MD (mean diffusivity) の (1 年の経時変化: ベータ画像のヒストグラム解析 [$\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$] histogram bin width = 0.01、range = -0.5 to 0.5)

横軸は経時変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



2 . アップグレードの影響

図 2 - 7 と 2 - 8 は、FA および MD における、スキャナーのアップグレードによる有意な影響を示しており、スキャナー 1 とスキャナー 2 のどちらのアップグレードも同じ傾向を示している。

図 2 - 9 と 2 - 10 は、上記の解析におけるベータ画像で、グループ、年齢、性別の影響を除外した、アップグレードによる変化量を示している。図 2 - 11 と 2 - 12 は、ベータ画像のヒストグラム (FA : histogram bin width = 0.002, range = -0.1 to 0.1 ; MD [$\times 10^{-3}$ mm²/s] : histogram bin width = 0.01, range = -0.5 to 0.5) で、FA では、約 6% のボクセルで、-0.02 を下回る変化ないし 0.02 を超える変化を示しており (upgrade of scanner 1 : 5.2%、upgrade of scanner 2 : 6.3%)、MD では、約 5% のボクセルで、 -0.04×10^{-3} mm²/s を下回る変化ないし 0.04×10^{-3} mm²/s を超える変化を示している (upgrade of scanner 1 : 4.6%、upgrade of scanner 2 : 5.2%)。

図 2 - 7 . 各スキャナー (1、 2) における、白質 FA (fractional anisotropy) の経時変化に対するアップグレードの影響 : TBSS (tract-based spatial statistics) 解析

アップグレードにより有意な変化が見られた領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示している。

正負両方向の変化が認められ、スキャナー 1 とスキャナー 2 にて同様の傾向が見られている。

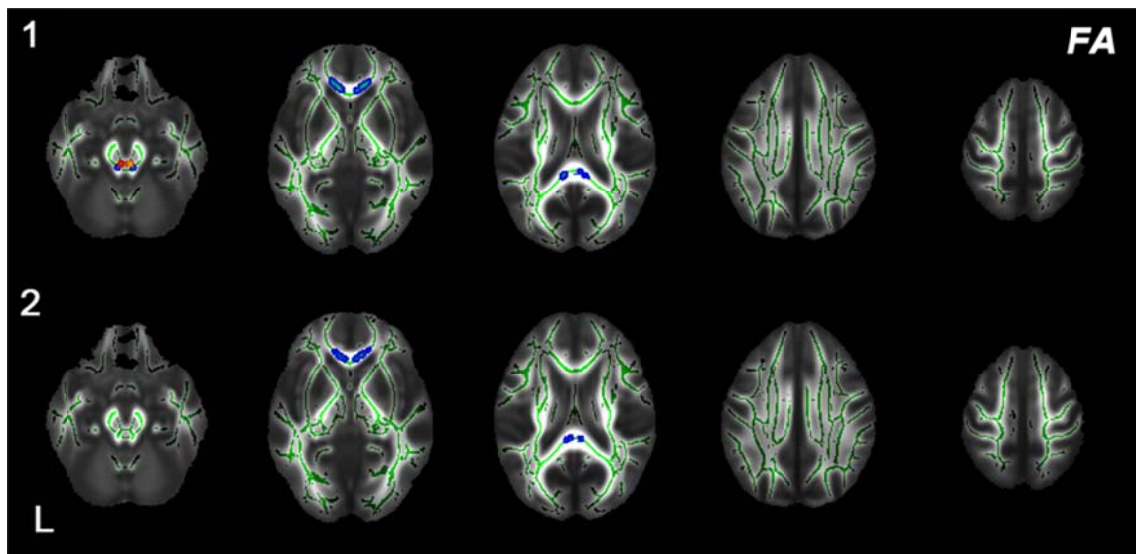


図 2 - 8 . 各スキャナー (1、 2) における、白質 MD (mean diffusivity) の経時変化に対するアップグレードの影響 : TBSS (tract-based spatial statistics) 解析
アップグレードにより有意な変化が見られた領域を示しており、赤色は増加、青色は減少を示し、FA の場合と同様の変化が見られている。

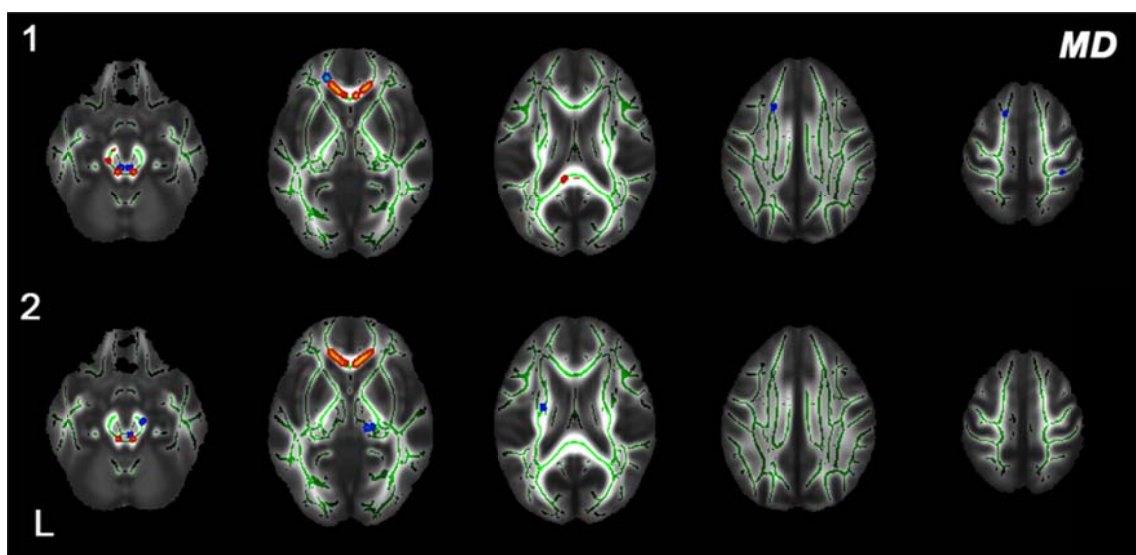


図 2 - 9 . 各スキャナー (1、 2) における、白質 FA (fractional anisotropy) の経時変化に対するアップグレードの影響 : ベータ画像 (グループ、年齢、性別の影響を除外した、アップグレードによる実際の変化量を示す)

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおけるアップグレードによる変化量を示している。

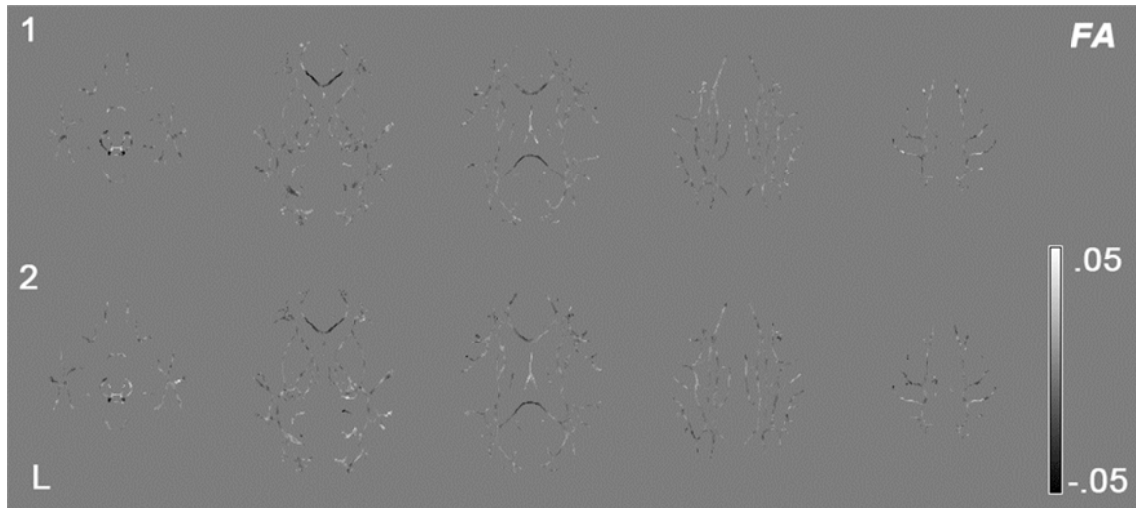


図 2 - 1 0 . スキャナー (1 , 2) における、白質 MD (mean diffusivity) の経時変化に対するアップグレードの影響：ベータ画像 (グループ、年齢、性別の影響を除外した、アップグレードによる実際の変化量を示す)

白色は増加、黒色は減少を示しており、各ボクセルにおけるアップグレードによる変化量 (mm^2/s) を示している。

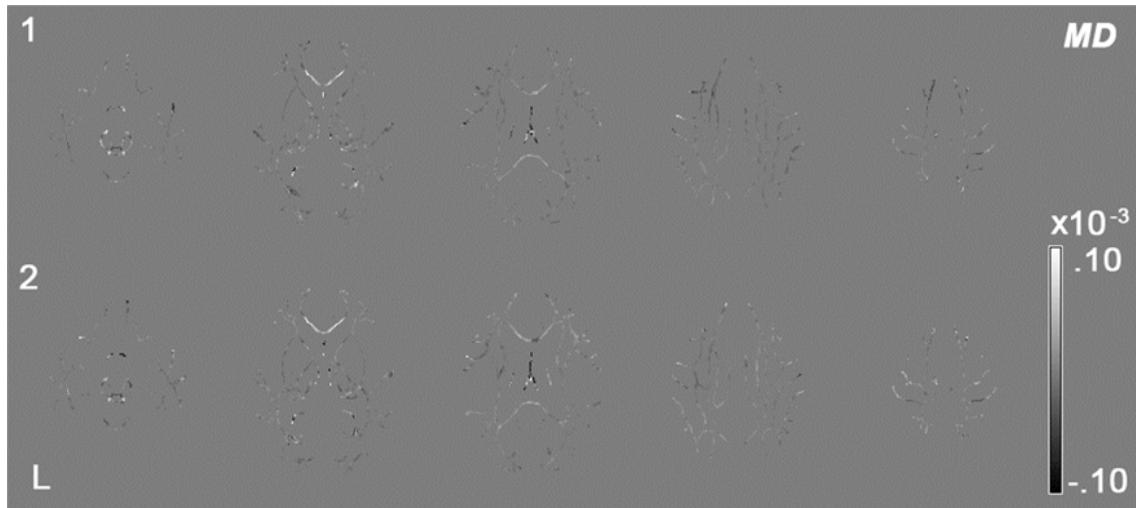


図 2 - 1 1 . スキャナー (1、 2) における、白質 FA (fractional anisotropy) の経時変化に対するアップグレードの影響：ベータ画像のヒストグラム解析

(histogram bin width = 0.002、 range = -0.1 to 0.1)

横軸はアップグレードによる変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。

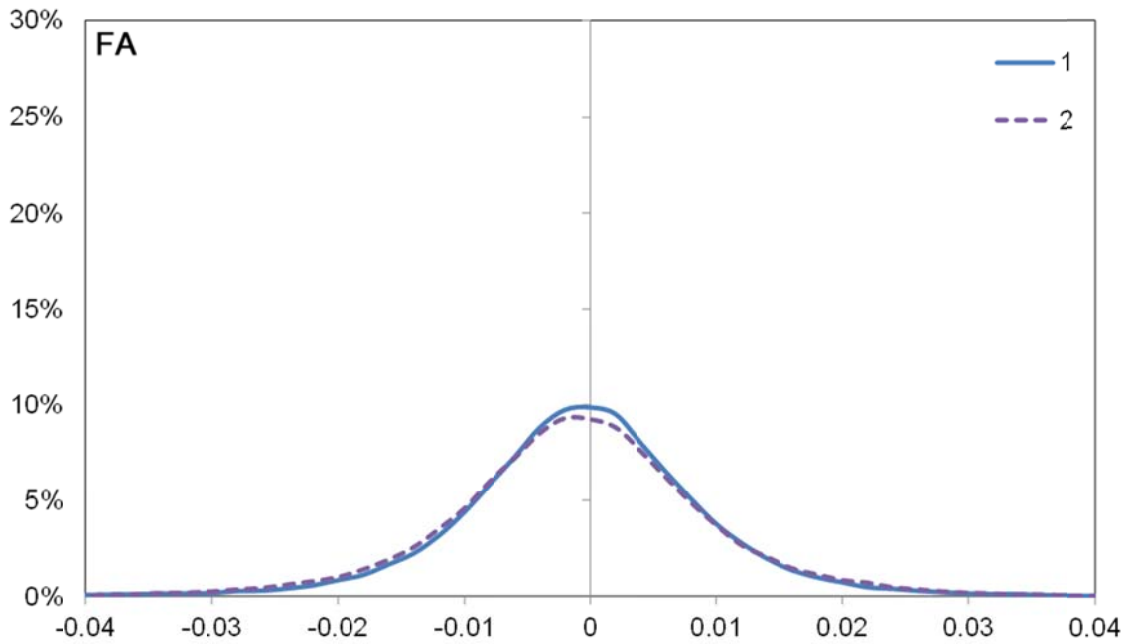
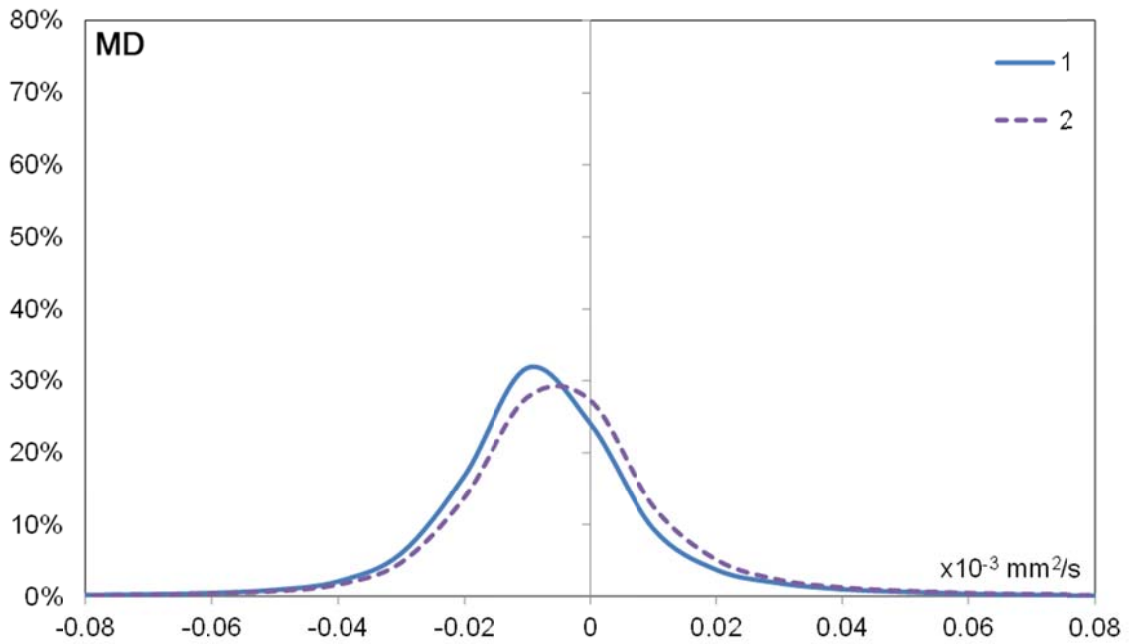


図2 - 12 . スキャナー (1、2) における、白質 MD (mean diffusivity) の経時変化に対するアップグレードの影響 : ベータ画像のヒストグラム解析 ([$\times 10^{-3}$ mm²/s] histogram bin width = 0.01、range = -0.5 to 0.5)

横軸はアップグレードによる変化量、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



3 . 標準偏差マップ

図 2 - 1 3 と 2 - 1 4 は、各グループにおける、FA および MD の経時変化の標準偏差を示している。図 2 - 1 5 と 2 - 1 6 は、標準偏差マップのヒストグラム (FA : histogram bin width = 0.002、range = 0.0 to 0.2 ; MD [$\times 10^{-3}$ mm²/s] : histogram bin width = 0.01、range = 0.0 to 1.0) を示している。

図 2 - 1 3 . 各グループ (A - D) における、白質 FA (fractional anisotropy) の経時変化の標準偏差マップ

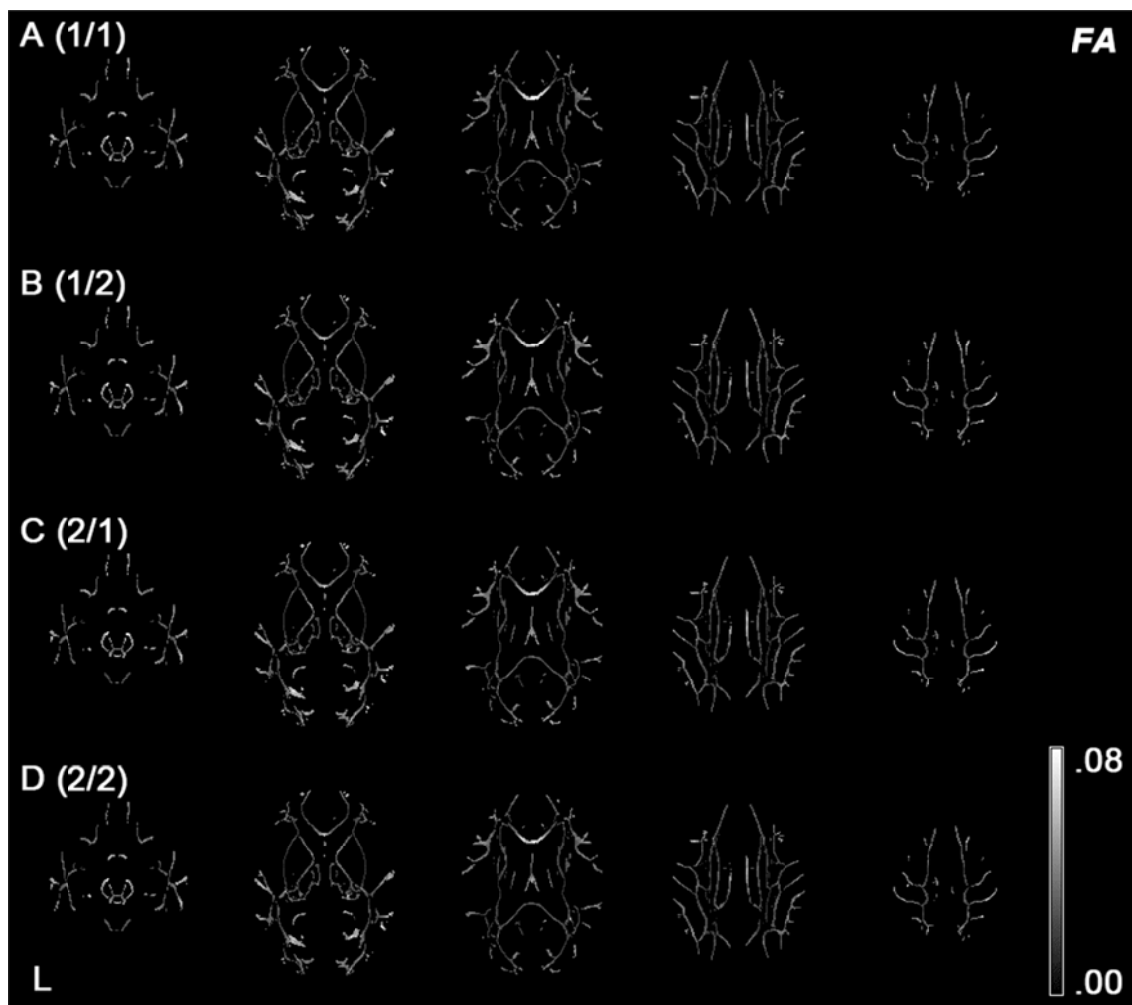


図 2 - 1 4 . 各グループ (A - D) における、白質 MD (mean diffusivity) の経時変化の標準偏差マップ

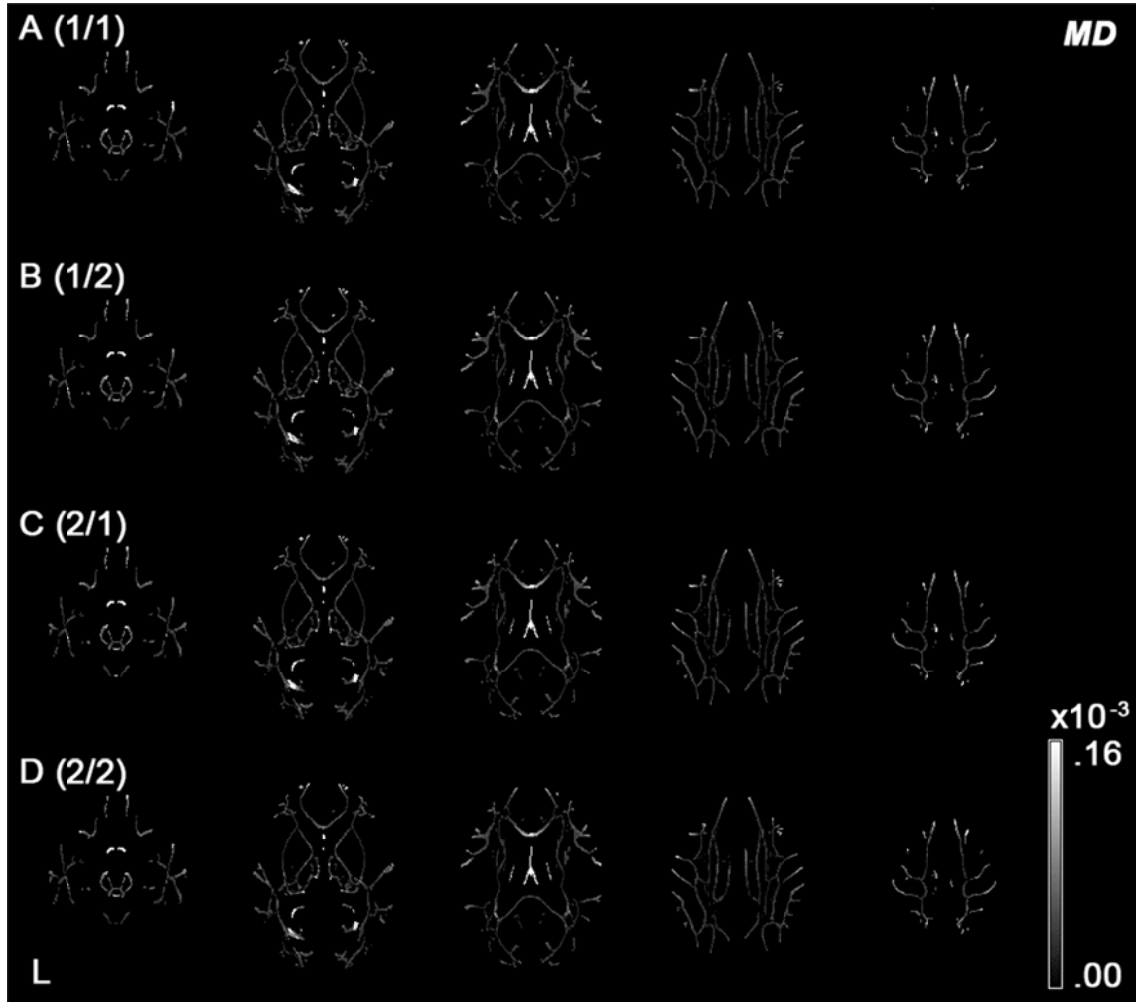


図 2 - 1 5 . 各グループ (A - D) における、白質 FA (fractional anisotropy) の経時変化の標準偏差マップ: ヒストグラム解析 (histogram bin width = 0.002、range = 0.0 to 0.2)

横軸は標準偏差、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。

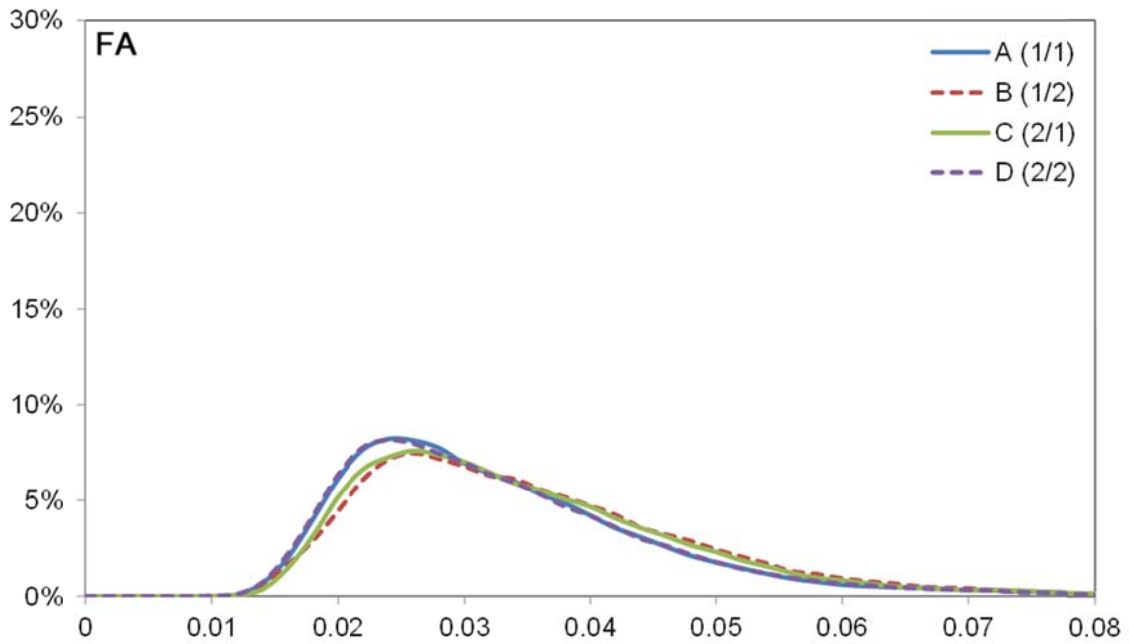
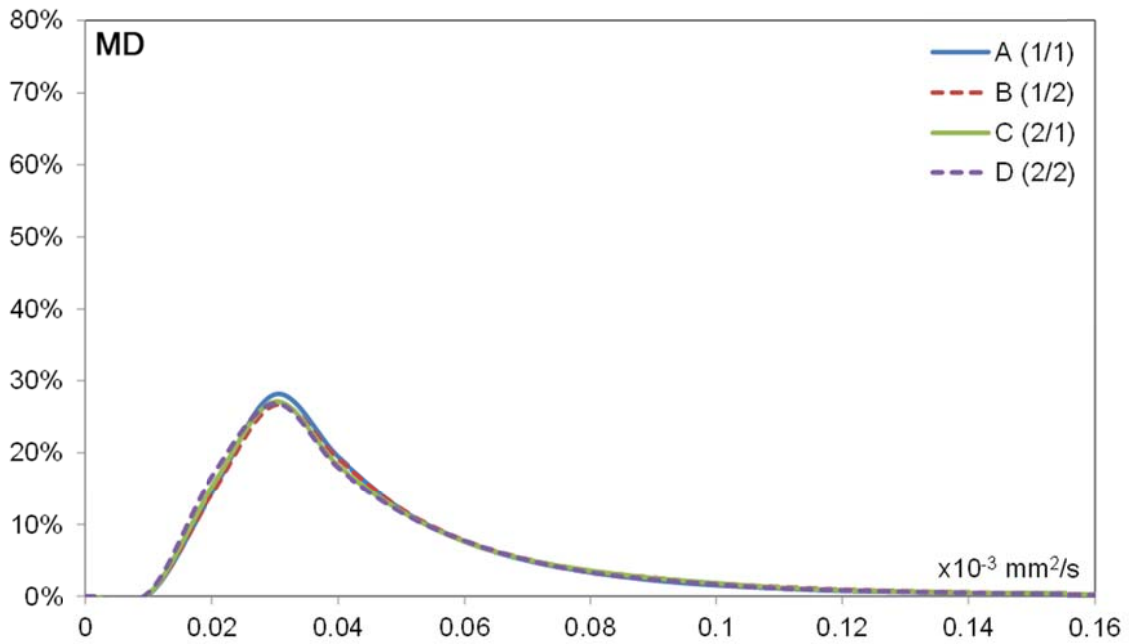


図 2 - 1 6 . 各グループ (A - D) における、白質 MD (mean diffusivity) の経時変化の標準偏差マップ : ヒストグラム解析 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ histogram bin width = 0.01、range = 0.0 to 1.0)

横軸は標準偏差、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



方 法 3

1 . 対 象

32名の健常者（男性16人、女性16人、年齢 58 ± 9 歳、範囲45-72歳）で、脳神経疾患の既往がなく、MMSEスコアは正常範囲（ 29.6 ± 0.7 、範囲27-30）である。いずれも、画像上、梗塞や出血、脳腫瘍といった異常はなく、Fazekasスコアは、0（absence）もしくは1（caps, pencil-thin lining and/or punctate foci）である。

2 . 撮 像

MRデータは、2台の同一モデルのスキャナー（3.0-T Signa HDx、GE Medical Systems、Milwaukee、WI）と、8チャンネルのbrain phased array coilを用いて取得している。対象はいずれもおおよそ1年の間隔（ 0.9 ± 0.1 年、範囲0.6–1.2年）で2回の撮像を行っており、32名中、16名（男性8人、女性8人、年齢 58 ± 8 歳）は、はじめにスキャナー1、次にスキャナー2で撮像しており、残り16名（男性8人、女性8人、年齢 59 ± 11 歳）は、はじめにスキャナー2、次にスキャナー1で撮像している。

3D IR-FSPGR シーケンス（176 sagittal slices、repetition time = 5.3-5.4 ms、echo

time = 1.7 ms、inversion time = 450 ms、flip angle = 15°、field of view = 250 mm、slice thickness = 1.0 mm with no gap、acquisition matrix = 256 × 256、number of excitations = 0.5、image matrix = 256 × 256、ASSET factor = 2.0) を用いて、T1 強調画像を取得した。傾斜磁場の非線形性による歪みを grad_unwarp にて補正し[44-46]、信号の不均一性を N3 にて補正した[45-47]。

3 . 画像処理

画像の処理は、主として、MATLAB 7.13.0 (Mathworks, Sherborn, MA) と SPM 8 を用いて行った。

ICBM テンプレートをプライアーとして、unified segmentation[48]にて、IR-FSPGR 画像を、灰白質、白質、脳脊髄液に分画した。DARTEL[49]で空間正規化し、ボクセルの信号をヤコビ行列式で調整し[50]、8 mm のカーネルにて平滑化し、全灰白質容積にて正規化した。

4 . 統計解析

FSL 4.1 の randomise ツール (permutation-based, voxelwise non-parametric testing [56]) を使用して解析した。各対象において、2 台のスキャナーで撮像した画像のいずれかを用い、スキャナーごとの男女比 (症例と対照の比) (A - I) を変

えて解析を繰り返した（表 3 - 1）。各スキャナーにおける対象の数は 16 に固定した。A と I を除いては、各スキャナーにおける対象の組み合わせは多数存在するが、各比率（B - H）において無作為に 10 の組み合わせを選択した。スキャナーおよび性別については、いずれも、初回と次回における撮像の数において完全にバランスさせた。

年齢を共変量として、灰白質容積に有意な男女差がある領域を、スキャナーを共変量としない場合とした場合の両方において計算した。有意水準 $p = 0.05$ の t 検定で、正負の 2 コントラストを計算した。TFCE（Threshold-Free Cluster Enhancement）法[57]を用いて FWE にて多重解析補正を行い、パーミュテーション数は 5000 とした。すべての画像において信号（容積）が 0.1 を超える領域をマスクとして使用した。

表 3 - 1 . 各スキャナーにおける男女比 (A - I)

	スキャナー 1 (n = 16)		スキャナー 2 (n = 16)	
	女性	男性	女性	男性
A	0 (0%)	16 (100%)	16 (100%)	0 (0%)
B	2 (12.5%)	14 (87.5%)	14 (87.5%)	2 (12.5%)
C	4 (25%)	12 (75%)	12 (75%)	4 (25%)
D	6 (37.5%)	10 (62.5%)	10 (62.5%)	6 (37.5%)
E	8 (50%)	8 (50%)	8 (50%)	8 (50%)
F	10 (62.5%)	6 (37.5%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)
G	12 (75%)	4 (25%)	4 (25%)	12 (75%)
H	14 (87.5%)	2 (12.5%)	2 (12.5%)	14 (87.5%)
I	16 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (100%)

結果 3

1. スキャナー 1 と 2 の差

図 3 - 1 (上段) は、各対象において作成したスキャナー 1 とスキャナー 2 の差分画像を解析したもので、スキャナー間において容積に有意な差がある領域を示している。図 3 - 1 (下段) は、上記の解析におけるコントラスト画像で、スキャナー間の差分量を示している。図 3 - 2 は、コントラスト画像のヒストグラム (histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1) で、おおよそ 6% のボクセルにおいて、-0.02 を下回る変化(3.2%)ないし 0.02 を超える変化(3.0%)が見られている。

図3 - 1 . スキャナー1と2における灰白質容積の差のVBM (voxel-based morphometry) 解析 (上段) とそのコントラスト画像 (下段 : 2台のスキャナーにおける実際の差分量を示す)

上段は、スキャナー間において灰白質容積に有意な差がみられる領域を示している。赤色はスキャナー1 < スキャナー2、青色はスキャナー1 > スキャナー2となる領域を示し、各ボクセルにおける、多重解析補正後の p 値を示している。

また、下段は、各ボクセルにおけるスキャナー間における差分量を示しており、白色はスキャナー1 < スキャナー2、黒色はスキャナー1 > スキャナー2を示している。

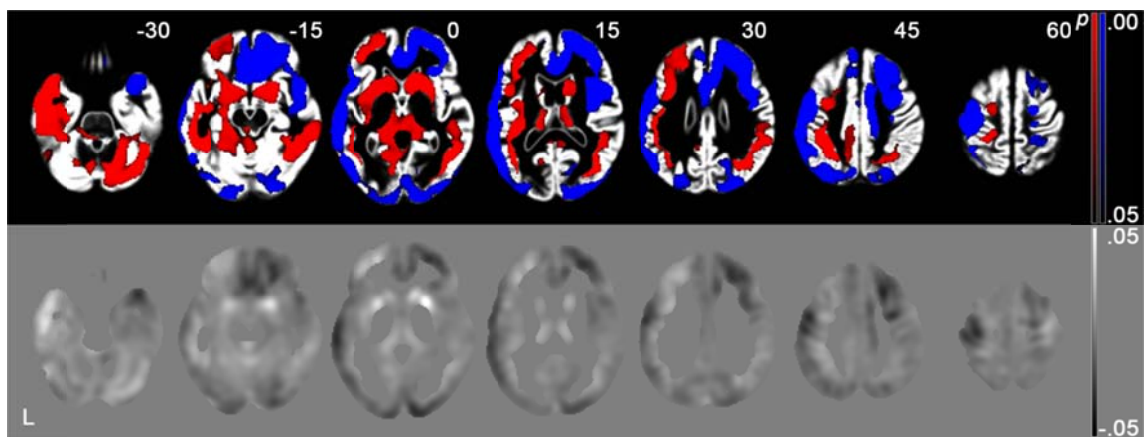
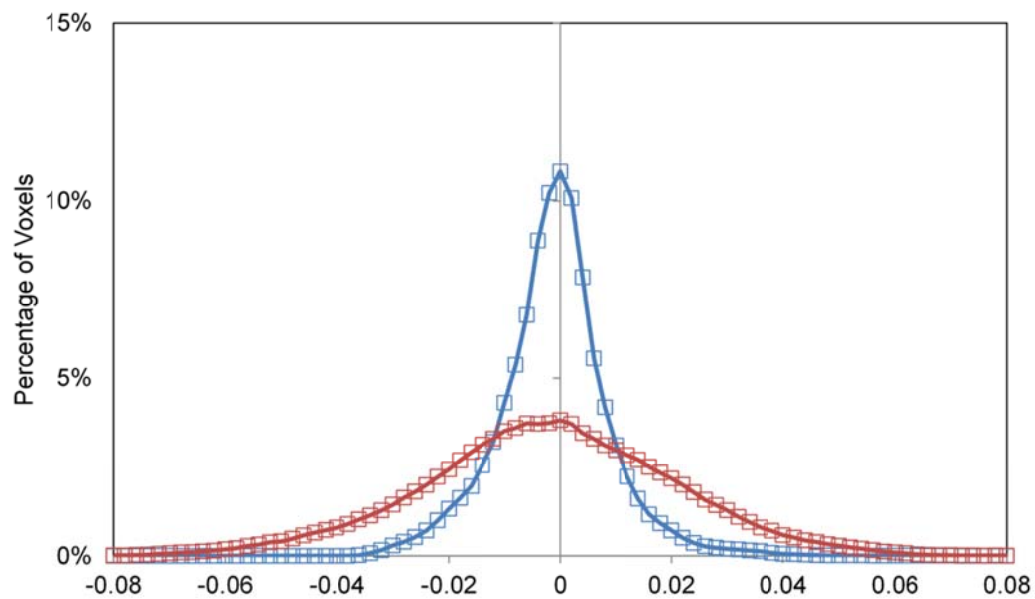


図3 - 2 . コントラスト画像のヒストグラム解析 (histogram bin width = 0.002、range = -0.1 to 0.1)

青色は、スキャナー 1 とスキャナー 2 における差を示しており (図3 - 1 下段を参照)、赤色は、男女の差を示している (図3 - 3 第2段を参照)。

横軸は差の量を、縦軸は各ビンにおけるボクセルの割合を示しており、視認性を考慮し、相対度数折れ線にて表示している。



2. 男女における差

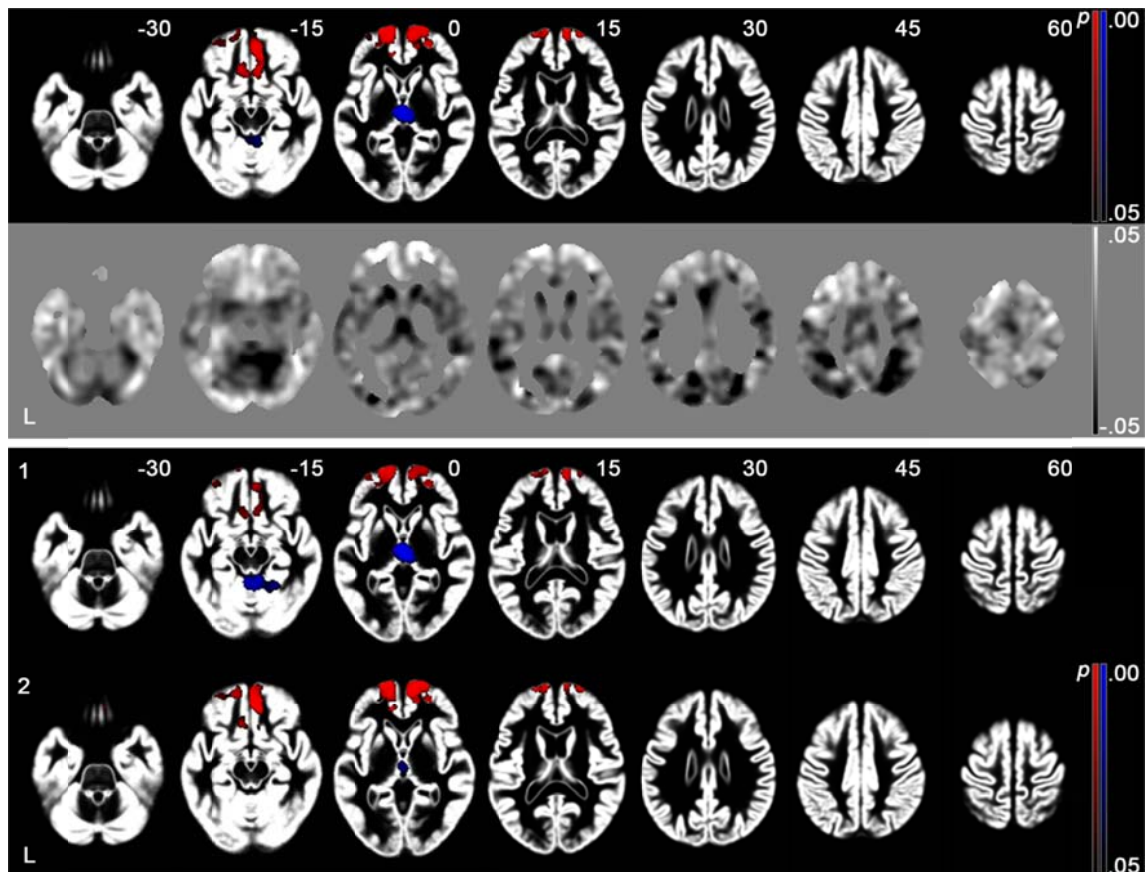
図3 - 3 (1段目)は、各症例において作成したスキャナー1とスキャナー2の平均画像を解析したもので、男女において灰白質容積に有意な差がある領域を示している。図3 - 3 (2段目)は、上記の解析におけるコントラスト画像で、年齢の影響を除外した、男女差の量を示している。図3 - 2は、コントラスト画像のヒストグラム (histogram bin width = 0.002、 range = -0.1 to 0.1) である。

図3 - 3 (3段目と4段目)は、スキャナー1とスキャナー2のそれぞれにおける画像のみを使用して計算した男女差の結果を示しており、平均画像を使用して計算した結果とほとんど同様の結果となっている。

図3 - 3 . スキャナー 1 と 2 の平均画像を用いた灰白質容積の男女差の VBM (voxel-based morphometry) 解析 (1 段目) とそのコントラスト画像 (2 段目 : 年齢の影響を除外した、実際の男女差の量を示す) 、各スキャナーにおける画像のみを用いた灰白質容積の男女差の VBM 解析 (3 段目と 4 段目)

1 段目、3 段目、4 段目は、有意な男女差がみられた領域を示している。赤色は女性 < 男性、青色は女性 > 男性となる領域を示し、各ボクセルにおける、多重解析補正後の p 値を示している。

また、2 段目は、各ボクセルにおける男女差の量を示しており、白色は女性 < 男性、黒色は女性 > 男性を示している。



3. スキャナー間の男女比の違いが男女差の結果に与える影響

図3-4と表3-2は、スキャナーごとの男女比(A-I)をかえて繰り返した、スキャナーを共変量としない場合の解析の結果を示しており、図は、各比(A-I)において、有意な男女差を示した解析の割合を示している。スキャナー間において男女差のバランスがとれている場合(E)は、2.で算出した領域と一致して有意差な男女差が見られている。また、スキャナー間において男女比のバランスが崩れるにつれて(E→D→C→B→A、E→F→G→H→I)、男女差の結果に、スキャナー間における差の影響が強くあらわれていることがわかる。

図3-5と表3-3は、スキャナーごとの男女比(B-H)をかえて繰り返した、スキャナーを共変量とした場合の解析の結果を示しており、同様に、図は、各比(B-H)において、有意な男女差を示した解析の割合を示している。スキャナー間において男女差のバランスがとれている場合(E)は、スキャナーを共変量とした場合と共変量としない場合でほとんど同様の結果を示している。スキャナー間において男女比のバランスがとれていない場合でも、有意な男女差を示す領域の範囲は2.で算出した領域におおむね収まっており、スキャナーを共変量にすることにより男女差の結果に与えるスキャナーの影響を抑えることができていると考えられるが、バランスが悪くなるにつれて(E→D

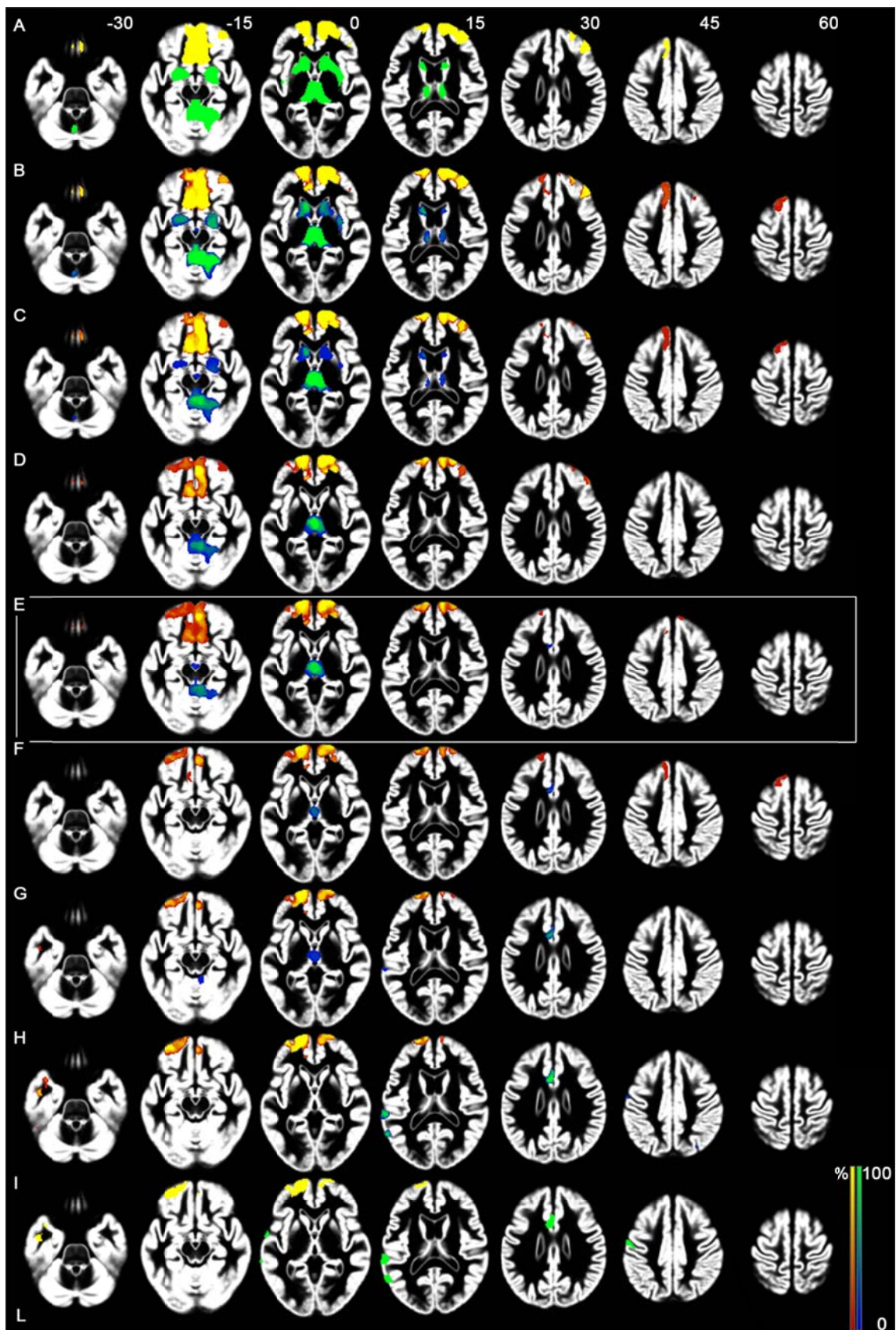
→C→B、E→F→G→H)、男女差が有意として検出されにくくなっていることがわかる。

図3 - 4 . スキャナーごとの男女比 (A - I) をかえて、スキャナーを共変量とせずに繰り返した VBM (voxel-based morphometry) 解析 (次頁)

カラーバーは、各ボクセルにおける有意な男女差を示した解析の割合を示しており、赤色は女性 < 男性、青色は女性 > 男性を示している。

図3 - 5 . スキャナーごとの男女比 (B - H) をかえて、スキャナーを共変量として繰り返した VBM (voxel-based morphometry) 解析 (次々頁)

カラーバーは、各ボクセルにおける有意な男女差を示した解析の割合を示しており、赤色は女性 < 男性、青色は女性 > 男性を示している。



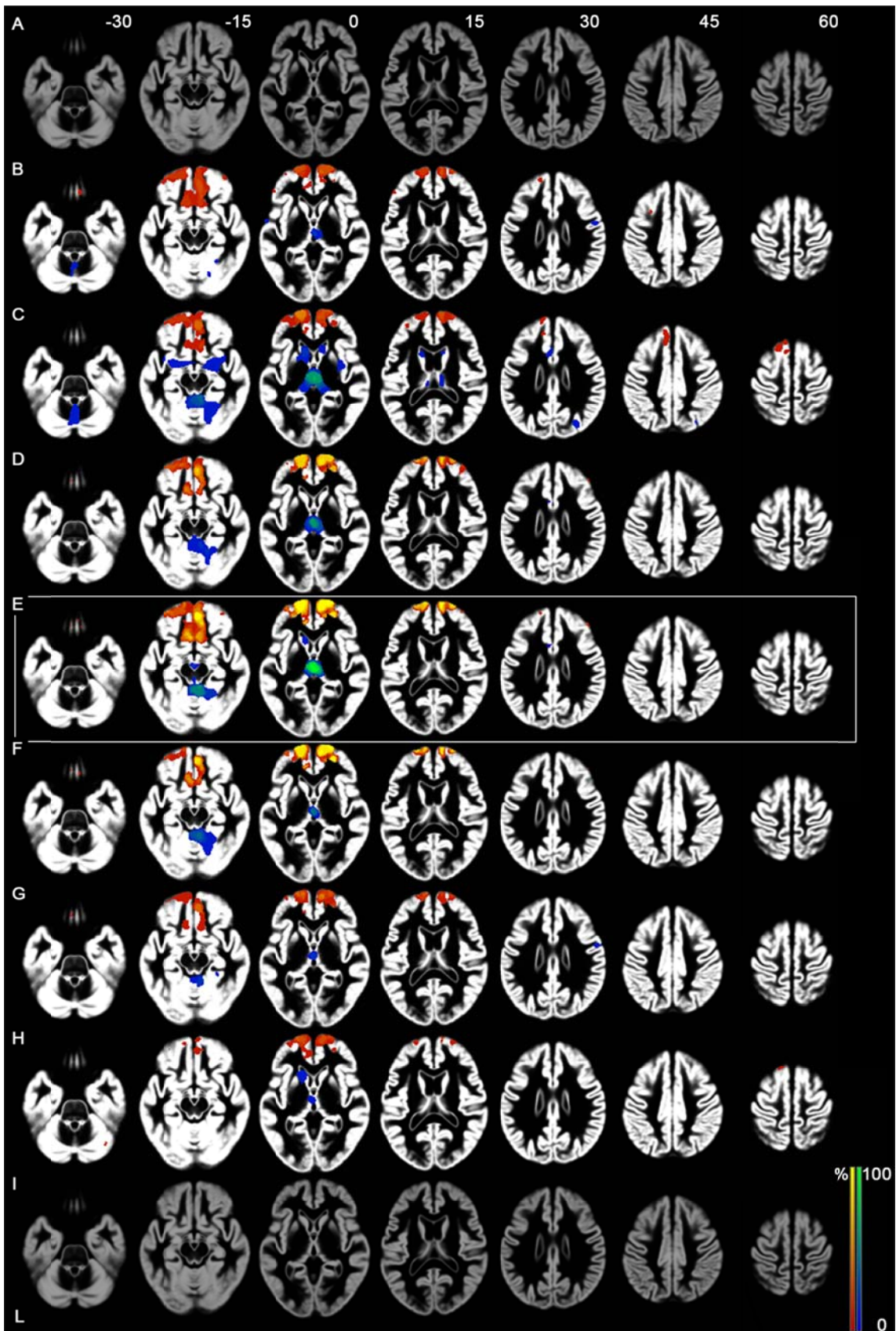


表3 - 2 . スキャナーごとの男女比 (A - I) をかえて、スキャナーを共変量とせずに繰り返した解析における、有意な男女差を示した解析の割合とそのボックスセルの数

	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
平均画像の解析で有意な男女差を示した領域において											
A	1128	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10093
B	764	79	73	52	57	43	57	73	109	307	9607
C	772	50	52	68	100	105	134	275	521	816	8328
D	140	309	339	408	792	866	1246	1060	1022	1522	3517
E	2	135	580	1166	1389	1616	1168	1230	1268	1029	1638
F	3028	1251	993	878	1296	671	673	528	400	1347	156
G	4667	1379	685	509	419	351	462	586	1144	374	645
H	5509	445	592	504	276	380	336	325	725	266	1863
I	7680	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3541

平均画像の解析で有意な男女差を示さなかった領域において

A	387618	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28488
---	--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	-------

B	385940	4341	3358	2517	1696	1616	2802	2707	1734	2023	7372
C	393374	8345	3233	2074	1671	1533	1598	1539	1388	964	387
D	405390	5028	2536	1596	1166	262	104	24	0	0	0
E	406615	4827	2582	1755	270	56	1	0	0	0	0
F	413079	2503	370	149	5	0	0	0	0	0	0
G	413415	1651	344	301	213	58	31	42	21	30	0
H	410870	776	641	538	710	707	626	507	248	223	260
I	411304	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4802

表 3 - 3 . スキャナーごとの男女比 (B - H) をかえて、スキャナーを共変量として繰り返した解析における、有意な男女差を示した解析の割合とそのボックスセルの数

	0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
平均画像の解析で有意な男女差を示した領域において											
B	3156	2327	4013	1590	135	0	0	0	0	0	0
C	1410	3295	2684	1445	822	892	557	116	0	0	0
D	427	1713	1794	1393	1086	998	1208	951	1295	356	0
E	0	14	194	838	1460	1656	1178	1273	1110	1281	2217
F	1207	1448	1191	1360	862	767	751	734	576	1795	530
G	3263	4043	2180	1092	517	87	14	25	0	0	0
H	6051	3326	1340	487	17	0	0	0	0	0	0
平均画像の解析で有意な男女差を示さなかった領域において											
B	409350	5893	825	38	0	0	0	0	0	0	0
C	395076	18337	2116	412	104	53	8	0	0	0	0
D	411490	3919	660	37	0	0	0	0	0	0	0

E	405750	4658	2890	2122	585	101	0	0	0	0	0
F	411106	3839	746	344	71	0	0	0	0	0	0
G	412766	3307	33	0	0	0	0	0	0	0	0
H	414177	1903	26	0	0	0	0	0	0	0	0

考 察

本研究においては、脳形態および拡散解析における撮像装置が及ぼす影響を明確とするために、同一モデルのスキャナー 2 台で撮像したデータを用いて、まず、脳形態解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を縦断的なデザインにて調べ、次いで、脳拡散解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を同様に評価し、最後に、横断的な脳形態解析において異なるスキャナーを使用する影響について調べた。

同一モデルのスキャナーであっても、縦断デザインにおいてタイムポイントごとに異なるスキャナーを使用することにより、脳容積および拡散パラメータのいずれの解析結果にも重大な影響を見られた。おおよそ 1 年の撮像間隔においては、同一スキャナー内では容積および拡散パラメータともに安定していたが、いずれもスキャナー間では有意な差が広く認められ、これにより縦断解析の結果に重大な影響を及ぼしていた。また、スキャナーのアップグレードも、同一モデルの異なるスキャナーを使用するのに匹敵するような影響が認められた。今回のアップグレードは、ハードウェアの更新はなく、ソフトウェアアップグレードであった。ブラックボックスの側面があり、実際にどのコンポーネントが影響を及ぼしたかは不明確ではあるが、システムのアップグレード

の際に通常行われる、キャリブレーションによる傾斜磁場への影響も考えられる。キャリブレーションにより、システムのドリフトで生じるより大きな変化を生じることが報告されている[18]。

また、横断的研究においてスキャナーが及ぼす影響では、脳容積の性差を例として、スキャナーごとの症例と対照の比率(男女比)をかえた解析において、スキャナー間の男女比のバランスが悪くなるにつれて、男女差の解析結果にスキャナーの影響が強くとれた。スキャナー間で男女比のバランスがとれている場合には、スキャナーを共変量に入れても入れなくても結果にはほとんど影響を及ぼさなかったが、男女比のバランスが悪い場合では、スキャナーを共変量に入れることにより解析結果へのスキャナーの影響を抑制することができたが、男女差は有意に検出しづらくなった。これより、症例と対照の比率がスキャナー間においてバランスがとれている限りは、統計解析においてスキャナーを共変量として必ずしも入れる必要はないが、一方、バランスがとれていない場合は、スキャナーを共変量に入れることによりスキャナーの影響を抑制できる反面、本来の目的の結果が検出しにくくなるといった弊害も生じることが示される。これは、スキャナー間において症例と対照の比率のバランスが悪くなるにつれて、グループによる差とスキャナーの影響が分離するのが難しくなるためと考えられる。当然、スキャナー間における症例と対照の比率、スキャナー

間の差の程度、症例と対照間の差の程度によって、生じる影響の程度は異なってくるものと考えられる。ここでは男女差を例として解析したが、症例と対照との差がより微妙な場合には、よりスキャナーの影響が強く表れてくるものと想定される。当然ながら、可能なかぎり、スキャナー間において症例と対照の比率のバランスをとり、スキャナーの影響をできるだけ抑制し、十分な数の被験者を確保することが理想的であろう。

脳の萎縮は加齢とともに加速し、その程度は対象の年齢に依存する[58]。皮質の部位により年間萎縮率は異なるが、健常高齢者では0.5%程度である[59]。また、アルツハイマー病では健常者より萎縮率が大きく、年間1%を上回る程度の萎縮が見られる[59]。今回、スキャナー間およびアップグレードのいずれにおいても、健常高齢者およびアルツハイマー病における年間萎縮率に比して大きな影響が見られた。また、脳拡散においても加齢による変化が見られるが、スキャナー間において、横断的解析により推定される加齢性変化の6年分に相当するFAの違いが見られた。

本研究において認められた、スキャナー間の差およびアップグレードによる影響は、脳形態および拡散ともに、線形的ではなく、不規則で非線形的な分布を示していた。現実的には、統計的に有意となった領域以外にも、広範にこれらの影響が生じていると考えるのが妥当である。また、今回は2台のスキャナ

一のみを評価の対象としているが、使用するスキャナーの組み合わせによって、これらの分布には違いが生じてくるものと想定される。実際に評価対象とする部位において違いが少なければ、解析への影響は少ないかもしれないが、結果の信頼性を担保することが難しく、また、分布の違いを予測することは難しい。本研究では、アルツハイマー病の脳形態変化において主な評価対象となる、側頭葉内側部において、スキャナーおよびアップグレードにより、絶対値で 0.01 を超すような変化が部位により認められている。

これまでもスキャナーが脳形態解析や拡散解析に及ぼす影響について調べられているが[5-23, 25, 26, 33, 35, 37, 38, 40]、多くは、少ない被験者を短期間の間に複数回撮像し、安定性を調べたものであり、一般に、スキャナー内におけるばらつきよりスキャナー間におけるばらつきの方が大きい。しかしながら、短期間における撮像では、特に縦断解析において重要な因子となりうる、スキャナーのドリフトの影響を過小評価してしまうことになる。本研究では、縦断デザインの脳形態解析および拡散解析において、同一スキャナー内では、脳容積および拡散パラメーターともにおおよそ 1 年の撮像間隔で安定していたが、スキャナーのドリフトは、多かれ少なかれ、避けがたいものである。しかしながら、一般的な縦断解析においては過小評価され、無視されてしまっていることも多い[60, 61]。

スキャナーのアップグレードも、ドリフトの一種と考えることができるかもしれないが、スキャナーのアップグレードが脳形態解析へ及ぼす影響について調べた研究は限られており[9, 14, 62, 63]、とくに縦断デザインに関連しては十分に調べられていない[62, 63]。Gunter[62]らは、アルツハイマー病および健常者において、ハードウェアアップグレードが全脳萎縮率に及ぼす影響を調べているが、BBSI (brain boundary shift integral) および SIENA (structural image evaluation, using normalisation of atrophy) で計算した限りでは大きな影響はなかったとしている。Shuter[63]らは、ソフトウェアアップグレードが SNR(signal-to-noise ratio) に及ぼす影響を調べており、アップグレードによる SNR の変化が容積測定に重要な影響をもたらすと結論している。脳拡散解析においては、本研究より前には、拡散パラメーターへのアップグレードによる影響については調べられていない。本研究においては、脳容積および拡散パラメーターのいずれにおいても、アップグレードにより、同一モデルの異なるスキャナーを使用するのと相当する影響が認められた。スキャナーのアップグレード自体は、一般的には、スキャナーのパフォーマンスを改善し、望ましいものではあるものの、縦断デザインの研究においては、可能なかぎり、延期すべきであるが、実際はメンテナンスの都合上、避けがたい場合がある。

縦断デザインにおいては、同じ被験者には同一のスキャナーを使用し、スキ

ャナーの状態をなるべく同一に保ったうえで、ドリフトの影響をできるかぎり取り除くことが重要と考えられる。本研究では、画像取得後の処理として、脳形態解析では grad_unwarp と N3 の両方、脳拡散解析では grad_unwarp を使用しており、grad_unwarp によりシステムの傾斜磁場の非線形性による歪みを取り除き、N3 により信号の不均一性を除去している。しかし、当然ながら、これにより全てのスキャナー依存性が除去されるわけでない。ADNI では、スキャナーのドリフトおよびスキャナー間における差を抑制するために、被験者と同時にファントムを撮像し、脳形態解析においてボクセルサイズの補正ができるようにしている[2]。しなしながら、ファントムの破損や置換が別の交絡因子となりうる[18]、また、適切な測定および補正が行われないと、かえって悪影響をおよぼす可能性もある。Clarkson[64]らは、9 DOF のレジストレーションにてボクセルサイズを補正することにより、ファントムを用いた補正と同等の効果が得られると報告している。脳拡散解析においては、こういった手法でスキャナーのドリフトおよびスキャナー間の差を抑制することができないため、スキャナーの状態をなるべく維持してドリフトの影響をできるかぎり抑制し、また、それらの影響をモニターすることが重要であろう。

今後、長期間の観察を行う研究が増えてくるものと想定されるが、研究期間が 5 年、10 年と長期におよぶ縦断研究においては、しなしながら、スキャナー

のアップグレードおよび機種更新を完全には回避することが難しくなってくる。その場合、脳形態解析においては、ファントム[2]や9 DOF のレジストレーション[64]によるボクセルサイズの補正に加えて、傾斜磁場の非線形的変化を補正する方法、また、組織間のコントラスト差を撮像間において補正する方法が必要になってくると考えられる。また、脳拡散解析においては、現時点では効果的な補正は難しいが、ファントムによる補正や、傾斜磁場の違いを算出してこれをもとに補正を行うことで影響を抑えられる可能性があり、今後の十分な検討が必要であろう。

本研究では、横断的研究においてスキャナーが及ぼす影響を、脳容積の性差を例として、スキャナーごとの症例と対照の比率(男女比)をかえて解析した。スキャナー間の男女比のバランスが悪くなるについて、男女差の解析結果にスキャナーの影響が強く表れたが、この結果は、単一のスキャナーを用いた横断研究においてもあてはめられ、注意を要する。これまで記述したとおり、スキャナーのドリフト、とくにアップグレードは、脳容積および拡散パラメーターに、同一モデルの異なるスキャナーを使用するのに相当する影響をもたらさう。単一のスキャナーを用いた横断研究においても、症例と対照において撮像時期の分布が異なりそれが比較的長期間におよぶ場合、アップグレードの前後において症例と対照のバランスが異なる場合は、これらスキャナーによる影響

が症例と対照の比較におよぶ可能性があることに注意を払う必要がある。

本研究においては、脳画像の撮像および転送後の処理に、SPM および FSL と
いったフリーライセンスの脳画像解析ソフトウェアの組み合わせて用いており、
また、各々の解析において、統一した解析環境およびパラメーターを使用し
ている。スキャナーやシーケンスによる影響以外にも、画像取得後の処理におい
て環境およびパラメーターが異なると解析結果に影響を及ぼす可能性があり、
実際に、脳画像解析ソフトウェアやオペレーティングシステムのバージョンの
違いにより解析結果に影響が生じることが報告されている[65]。結果の再現性
を担保するためには、画像取得後における処理に関しても統一性を持たせるこ
とが必須と考えられる。

本研究の限界としては、第一には、2台のスキャナーにおいてのみ評価を行
っている点が挙げられる。スキャナーの個体差をより正確に評価するには、多
数のスキャナーを使用する必要があるが、現実的には、使用可能なスキャナ
ーの数は限られている。当然、今回見られた差より大きい場合も小さい場合もあ
り、また、差の分布も異なってくるものと想定される。しかしながら、今回の
解析結果により、同一モデルのスキャナーであっても脳画像解析において十分
な影響を生じることが示されたと考えられる。

結 論

本研究では、同一モデルのスキャナー 2 台で撮像したデータを用いて、脳形態解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を縦断的なデザインにて調べ、次いで、脳拡散解析におけるスキャナーおよびアップグレードの影響を同様に評価し、横断的な脳形態解析において異なるスキャナーを使用する影響について調べた。同一モデルのスキャナーであっても、スキャナー間で測定される容積および拡散パラメーターには差がみられ、縦断デザインにおいてタイムポイントで異なるスキャナーを使用すると、脳容積および拡散パラメーターのいずれの解析結果にも重大な影響をもたらすことがわかった。また、スキャナーのアップグレードも、同一モデルの異なるスキャナーを使用するのに匹敵するような影響を生じることがわかった。横断的デザインにおいては、症例と対照の比率がスキャナー間においてバランスがとれている限りは、統計解析においてスキャナーを共変量として必ずしも入れる必要はないが、バランスがとれていない場合は、スキャナーを共変量に入れることにより、スキャナーの影響を抑制できる一方、本来の目的の結果が検出しにくくなるといった弊害も生じることが示された。

引用文献

- [1] C. Beaulieu, "The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review," *NMR Biomed*, vol. 15, no. 7-8, pp. 435-55, Nov-Dec, 2002.
- [2] C. R. Jack, Jr., M. A. Bernstein, N. C. Fox, P. Thompson, G. Alexander, D. Harvey, B. Borowski, P. J. Britson, L. W. J, C. Ward, A. M. Dale, J. P. Felmlee, J. L. Gunter, D. L. Hill, R. Killiany, N. Schuff, S. Fox-Bosetti, C. Lin, C. Studholme, C. S. DeCarli, G. Krueger, H. A. Ward, G. J. Metzger, K. T. Scott, R. Mallozzi, D. Blezek, J. Levy, J. P. Debbins, A. S. Fleisher, M. Albert, R. Green, G. Bartzokis, G. Glover, J. Mugler, and M. W. Weiner, "The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods," *J Magn Reson Imaging*, vol. 27, no. 4, pp. 685-91, Apr, 2008.
- [3] M. W. Weiner, P. S. Aisen, C. R. Jack, Jr., W. J. Jagust, J. Q. Trojanowski, L. Shaw, A. J. Saykin, J. C. Morris, N. Cairns, L. A. Beckett, A. Toga, R. Green, S. Walter, H. Soares, P. Snyder, E. Siemers, W. Potter, P. E. Cole, and M. Schmidt, "The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans," *Alzheimers Dement*, vol. 6, no. 3, pp. 202-11.e7, May, 2010.
- [4] M. W. Weiner, and D. P. Veitch, "Introduction to special issue: Overview of

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative," *Alzheimers Dement*, vol. 11, no. 7, pp. 730-3, Jul, 2015.
- [5] F. Kruggel, J. Turner, and L. T. Muftuler, "Impact of scanner hardware and imaging protocol on image quality and compartment volume precision in the ADNI cohort," *Neuroimage*, vol. 49, no. 3, pp. 2123-33, Feb 1, 2010.
- [6] H. J. Huppertz, J. Kroll-Seeger, S. Kloppel, R. E. Ganz, and J. Kassubek, "Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures," *Neuroimage*, vol. 49, no. 3, pp. 2216-24, Feb 1, 2010.
- [7] A. J. Ho, X. Hua, S. Lee, A. D. Leow, I. Yanovsky, B. Gutman, I. D. Dinov, N. Lepore, J. L. Stein, A. W. Toga, C. R. Jack, Jr., M. A. Bernstein, E. M. Reiman, D. J. Harvey, J. Kornak, N. Schuff, G. E. Alexander, M. W. Weiner, and P. M. Thompson, "Comparing 3 T and 1.5 T MRI for tracking Alzheimer's disease progression with tensor-based morphometry," *Hum Brain Mapp*, vol. 31, no. 4, pp. 499-514, Apr, 2010.
- [8] T. W. Moorhead, V. E. Gountouna, D. E. Job, A. M. McIntosh, L. Romaniuk, G. K. Lymer, H. C. Whalley, G. D. Waiter, D. Brennan, T. S. Ahearn, J. Cavanagh, B. Condon, J. D. Steele, J. M. Wardlaw, and S. M. Lawrie, "Prospective

- multi-centre Voxel Based Morphometry study employing scanner specific segmentations: procedure development using CaliBrain structural MRI data,” *BMC Med Imaging*, vol. 9, pp. 8, 2009.
- [9] J. Jovicich, S. Czanner, X. Han, D. Salat, A. van der Kouwe, B. Quinn, J. Pacheco, M. Albert, R. Killiany, D. Blacker, P. Maguire, D. Rosas, N. Makris, R. Gollub, A. Dale, B. C. Dickerson, and B. Fischl, “MRI-derived measurements of human subcortical, ventricular and intracranial brain volumes: Reliability effects of scan sessions, acquisition sequences, data analyses, scanner upgrade, scanner vendors and field strengths,” *Neuroimage*, vol. 46, no. 1, pp. 177-92, May 15, 2009.
- [10] H. Pardoe, G. S. Pell, D. F. Abbott, A. T. Berg, and G. D. Jackson, “Multi-site voxel-based morphometry: methods and a feasibility demonstration with childhood absence epilepsy,” *Neuroimage*, vol. 42, no. 2, pp. 611-6, Aug 15, 2008.
- [11] C. Fennema-Notestine, A. C. Gamst, B. T. Quinn, J. Pacheco, T. L. Jernigan, L. Thal, R. Buckner, R. Killiany, D. Blacker, A. M. Dale, B. Fischl, B. Dickerson, and R. L. Gollub, “Feasibility of multi-site clinical structural neuroimaging studies of aging using legacy data,” *Neuroinformatics*, vol. 5, no. 4, pp. 235-45,

Winter, 2007.

- [12] C. M. Stonnington, G. Tan, S. Klöppel, C. Chu, B. Draganski, C. R. Jack, Jr., K. Chen, J. Ashburner, and R. S. Frackowiak, "Interpreting scan data acquired from multiple scanners: a study with Alzheimer's disease," *Neuroimage*, vol. 39, no. 3, pp. 1180-5, Feb 1, 2008.
- [13] B. C. Dickerson, E. Fenstermacher, D. H. Salat, D. A. Wolk, R. P. Maguire, R. Desikan, J. Pacheco, B. T. Quinn, A. Van der Kouwe, D. N. Greve, D. Blacker, M. S. Albert, R. J. Killiany, and B. Fischl, "Detection of cortical thickness correlates of cognitive performance: Reliability across MRI scan sessions, scanners, and field strengths," *Neuroimage*, vol. 39, no. 1, pp. 10-8, Jan 1, 2008.
- [14] X. Han, J. Jovicich, D. Salat, A. van der Kouwe, B. Quinn, S. Czanner, E. Busa, J. Pacheco, M. Albert, R. Killiany, P. Maguire, D. Rosas, N. Makris, A. Dale, B. Dickerson, and B. Fischl, "Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer," *Neuroimage*, vol. 32, no. 1, pp. 180-94, Aug 1, 2006.
- [15] M. Ewers, S. J. Teipel, O. Dietrich, S. O. Schonberg, F. Jessen, R. Heun, P. Scheltens, L. van de Pol, N. R. Freymann, H. J. Moeller, and H. Hampel, "Multicenter assessment of reliability of cranial MRI," *Neurobiol Aging*, vol. 27,

- no. 8, pp. 1051-9, Aug, 2006.
- [16] H. G. Schnack, N. E. van Haren, H. E. Hulshoff Pol, M. Picchioni, M. Weisbrod, H. Sauer, T. Cannon, M. Huttunen, R. Murray, and R. S. Kahn, "Reliability of brain volumes from multicenter MRI acquisition: a calibration study," *Hum Brain Mapp*, vol. 22, no. 4, pp. 312-20, Aug, 2004.
- [17] R. S. Briellmann, A. Syngeniotis, and G. D. Jackson, "Comparison of hippocampal volumetry at 1.5 tesla and at 3 tesla," *Epilepsia*, vol. 42, no. 8, pp. 1021-4, Aug, 2001.
- [18] J. L. Gunter, M. A. Bernstein, B. J. Borowski, C. P. Ward, P. J. Britson, J. P. Felmlee, N. Schuff, M. Weiner, and C. R. Jack, "Measurement of MRI scanner performance with the ADNI phantom," *Med Phys*, vol. 36, no. 6, pp. 2193-205, Jun, 2009.
- [19] J. Suckling, A. Barnes, D. Job, D. Brennan, K. Lymer, P. Dazzan, T. R. Marques, C. MacKay, S. McKie, S. R. Williams, S. C. Williams, S. Lawrie, and B. Deakin, "Power calculations for multicenter imaging studies controlled by the false discovery rate," *Hum Brain Mapp*, vol. 31, no. 8, pp. 1183-95, Aug, 2010.
- [20] N. K. Focke, G. Helms, S. Kaspar, C. Diederich, V. Toth, P. Dechent, A. Mohr, and W. Paulus, "Multi-site voxel-based morphometry--not quite there yet,"

- Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 1164-70, Jun 1, 2011.
- [21] H. Takao, N. Hayashi, and K. Ohtomo, "Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes," *J Magn Reson Imaging*, vol. 34, no. 2, pp. 438-44, Aug, 2011.
- [22] M. J. Kempton, T. S. Underwood, S. Brunton, F. Stylios, A. Schmechtig, U. Ettinger, M. S. Smith, S. Lovestone, W. R. Crum, S. Frangou, S. C. Williams, and A. Simmons, "A comprehensive testing protocol for MRI neuroanatomical segmentation techniques: Evaluation of a novel lateral ventricle segmentation method," *Neuroimage*, vol. 58, no. 4, pp. 1051-9, Oct 15, 2011.
- [23] A. Pfefferbaum, T. Rohlfing, M. J. Rosenbloom, and E. V. Sullivan, "Combining atlas-based parcellation of regional brain data acquired across scanners at 1.5 T and 3.0 T field strengths," *Neuroimage*, vol. 60, no. 2, pp. 940-51, Apr 2, 2012.
- [24] L. E. Danielian, N. K. Iwata, D. M. Thomasson, and M. K. Floeter, "Reliability of fiber tracking measurements in diffusion tensor imaging for longitudinal study," *Neuroimage*, vol. 49, no. 2, pp. 1572-80, Jan 15, 2010.
- [25] W. Qin, C. S. Yu, F. Zhang, X. Y. Du, H. Jiang, Y. X. Yan, and K. C. Li, "Effects of echo time on diffusion quantification of brain white matter at 1.5 T and 3.0 T," *Magn Reson Med*, vol. 61, no. 4, pp. 755-60, Apr, 2009.

- [26] Y. Fushimi, Y. Miki, T. Okada, A. Yamamoto, N. Mori, T. Hanakawa, S. Urayama, T. Aso, H. Fukuyama, K. Kikuta, and K. Togashi, "Fractional anisotropy and mean diffusivity: comparison between 3.0-T and 1.5-T diffusion tensor imaging with parallel imaging using histogram and region of interest analysis," *NMR Biomed*, vol. 20, no. 8, pp. 743-8, Dec, 2007.
- [27] J. A. Farrell, B. A. Landman, C. K. Jones, S. A. Smith, J. L. Prince, P. C. van Zijl, and S. Mori, "Effects of signal-to-noise ratio on the accuracy and reproducibility of diffusion tensor imaging-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5 T," *J Magn Reson Imaging*, vol. 26, no. 3, pp. 756-67, Sep, 2007.
- [28] B. A. Landman, J. A. Farrell, C. K. Jones, S. A. Smith, J. L. Prince, and S. Mori, "Effects of diffusion weighting schemes on the reproducibility of DTI-derived fractional anisotropy, mean diffusivity, and principal eigenvector measurements at 1.5T," *Neuroimage*, vol. 36, no. 4, pp. 1123-38, Jul 15, 2007.
- [29] J. F. Jansen, M. E. Kooi, A. G. Kessels, K. Nicolay, and W. H. Backes, "Reproducibility of quantitative cerebral T2 relaxometry, diffusion tensor imaging, and ¹H magnetic resonance spectroscopy at 3.0 Tesla," *Invest Radiol*, vol. 42, no. 6, pp. 327-37, Jun, 2007.

- [30] D. Bonekamp, L. M. Nagae, M. Degaonkar, M. Matson, W. M. Abdalla, P. B. Barker, S. Mori, and A. Horska, "Diffusion tensor imaging in children and adolescents: reproducibility, hemispheric, and age-related differences," *Neuroimage*, vol. 34, no. 2, pp. 733-42, Jan 15, 2007.
- [31] D. S. Reich, S. A. Smith, C. K. Jones, K. M. Zackowski, P. C. van Zijl, P. A. Calabresi, and S. Mori, "Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T," *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 27, no. 10, pp. 2168-78, Nov-Dec, 2006.
- [32] E. Heiervang, T. E. Behrens, C. E. Mackay, M. D. Robson, and H. Johansen-Berg, "Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures," *Neuroimage*, vol. 33, no. 3, pp. 867-77, Nov 15, 2006.
- [33] T. A. Huisman, T. Loenneker, G. Barta, M. E. Bellemann, J. Hennig, J. E. Fischer, and K. A. Il'yasov, "Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain: field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars," *Eur Radiol*, vol. 16, no. 8, pp. 1651-8, Aug, 2006.
- [34] S. Marengo, R. Rawlings, G. K. Rohde, A. S. Barnett, R. A. Honea, C. Pierpaoli, and D. R. Weinberger, "Regional distribution of measurement error in diffusion

- tensor imaging,” *Psychiatry Res*, vol. 147, no. 1, pp. 69-78, Jun 30, 2006.
- [35] T. Okada, Y. Miki, Y. Fushimi, T. Hanakawa, M. Kanagaki, A. Yamamoto, S. Urayama, H. Fukuyama, M. Hiraoka, and K. Togashi, “Diffusion-tensor fiber tractography: intraindividual comparison of 3.0-T and 1.5-T MR imaging,” *Radiology*, vol. 238, no. 2, pp. 668-78, Feb, 2006.
- [36] E. Cassol, J. P. Ranjeva, D. Ibarrola, C. Mekies, C. Manelfe, M. Clanet, and I. Berry, “Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: a tool for monitoring changes in normal-appearing white matter,” *Mult Scler*, vol. 10, no. 2, pp. 188-96, Apr, 2004.
- [37] A. Pfefferbaum, E. Adalsteinsson, and E. V. Sullivan, “Replicability of diffusion tensor imaging measurements of fractional anisotropy and trace in brain,” *J Magn Reson Imaging*, vol. 18, no. 4, pp. 427-33, Oct, 2003.
- [38] M. Cercignani, R. Bammer, M. P. Sormani, F. Fazekas, and M. Filippi, “Inter-sequence and inter-imaging unit variability of diffusion tensor MR imaging histogram-derived metrics of the brain in healthy volunteers,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 24, no. 4, pp. 638-43, Apr, 2003.
- [39] O. Ciccarelli, G. J. Parker, A. T. Toosy, C. A. Wheeler-Kingshott, G. J. Barker, P. A. Boulby, D. H. Miller, and A. J. Thompson, “From diffusion tractography to

- quantitative white matter tract measures: a reproducibility study,” *Neuroimage*, vol. 18, no. 2, pp. 348-59, Feb, 2003.
- [40] S. Hunsche, M. E. Moseley, P. Stoeter, and M. Hedehus, “Diffusion-tensor MR imaging at 1.5 and 3.0 T: initial observations,” *Radiology*, vol. 221, no. 2, pp. 550-6, Nov, 2001.
- [41] J. M. Segall, J. A. Turner, T. G. van Erp, T. White, H. J. Bockholt, R. L. Gollub, B. C. Ho, V. Magnotta, R. E. Jung, R. W. McCarley, S. C. Schulz, J. Lauriello, V. P. Clark, J. T. Voyvodic, M. T. Diaz, and V. D. Calhoun, “Voxel-based morphometric multisite collaborative study on schizophrenia,” *Schizophr Bull*, vol. 35, no. 1, pp. 82-95, Jan, 2009.
- [42] S. A. Meda, N. R. Giuliani, V. D. Calhoun, K. Jagannathan, D. J. Schretlen, A. Pulver, N. Cascella, M. Keshavan, W. Kates, R. Buchanan, T. Sharma, and G. D. Pearlson, “A large scale (N=400) investigation of gray matter differences in schizophrenia using optimized voxel-based morphometry,” *Schizophr Res*, vol. 101, no. 1-3, pp. 95-105, Apr, 2008.
- [43] F. Fazekas, J. B. Chawluk, A. Alavi, H. I. Hurtig, and R. A. Zimmerman, “MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging,” *AJR Am J Roentgenol*, vol. 149, no. 2, pp. 351-6, Aug, 1987.

- [44] J. Jovicich, S. Czanner, D. Greve, E. Haley, A. van der Kouwe, R. Gollub, D. Kennedy, F. Schmitt, G. Brown, J. Macfall, B. Fischl, and A. Dale, "Reliability in multi-site structural MRI studies: effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data," *Neuroimage*, vol. 30, no. 2, pp. 436-43, Apr 1, 2006.
- [45] H. Takao, O. Abe, N. Hayashi, H. Kabasawa, and K. Ohtomo, "Effects of gradient non-linearity correction and intensity non-uniformity correction in longitudinal studies using structural image evaluation using normalization of atrophy (SIENA)," *J Magn Reson Imaging*, vol. 32, no. 2, pp. 489-92, Aug, 2010.
- [46] H. Takao, O. Abe, and K. Ohtomo, "Computational analysis of cerebral cortex," *Neuroradiology*, vol. 52, no. 8, pp. 691-8, Aug, 2010.
- [47] J. G. Sled, A. P. Zijdenbos, and A. C. Evans, "A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data," *IEEE Trans Med Imaging*, vol. 17, no. 1, pp. 87-97, Feb, 1998.
- [48] J. Ashburner, and K. J. Friston, "Unified segmentation," *Neuroimage*, vol. 26, no. 3, pp. 839-51, Jul 1, 2005.
- [49] J. Ashburner, "A fast diffeomorphic image registration algorithm," *Neuroimage*,

vol. 38, no. 1, pp. 95-113, Oct 15, 2007.

- [50] C. D. Good, I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston, and R. S. Frackowiak, "A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains," *Neuroimage*, vol. 14, no. 1 Pt 1, pp. 21-36, Jul, 2001.
- [51] K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, J. P. Poline, C. D. Frith, and R. S. J. Frackowiak, "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach," *Hum Brain Mapp*, vol. 2, no. 4, pp. 189-210, 1994.
- [52] S. M. Smith, M. Jenkinson, M. W. Woolrich, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, H. Johansen-Berg, P. R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D. E. Flitney, R. K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J. M. Brady, and P. M. Matthews, "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL," *Neuroimage*, vol. 23 Suppl 1, pp. S208-19, 2004.
- [53] S. M. Smith, M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T. E. Nichols, C. E. Mackay, K. E. Watkins, O. Ciccarelli, M. Z. Cader, P. M. Matthews, and T. E. Behrens, "Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data," *Neuroimage*, vol. 31, no. 4, pp. 1487-505, Jul 15, 2006.
- [54] S. M. Smith, H. Johansen-Berg, M. Jenkinson, D. Rueckert, T. E. Nichols, K. L. Miller, M. D. Robson, D. K. Jones, J. C. Klein, A. J. Bartsch, and T. E. Behrens,

- “Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics,” *Nat Protoc*, vol. 2, no. 3, pp. 499-503, 2007.
- [55] S. M. Smith, “Fast robust automated brain extraction,” *Hum Brain Mapp*, vol. 17, no. 3, pp. 143-55, Nov, 2002.
- [56] T. E. Nichols, and A. P. Holmes, “Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples,” *Hum Brain Mapp*, vol. 15, no. 1, pp. 1-25, Jan, 2002.
- [57] S. M. Smith, and T. E. Nichols, “Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference,” *Neuroimage*, vol. 44, no. 1, pp. 83-98, Jan 1, 2009.
- [58] H. Takao, N. Hayashi, and K. Ohtomo, “A longitudinal study of brain volume changes in normal aging,” *Eur J Radiol*, vol. 81, no. 10, pp. 2801-4, Oct, 2012.
- [59] A. M. Fjell, K. B. Walhovd, C. Fennema-Notestine, L. K. McEvoy, D. J. Hagler, D. Holland, J. B. Brewer, and A. M. Dale, “One-year brain atrophy evident in healthy aging,” *J Neurosci*, vol. 29, no. 48, pp. 15223-31, Dec 2, 2009.
- [60] J. L. Whitwell, W. R. Crum, H. C. Watt, and N. C. Fox, “Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging,” *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 22, no. 8, pp. 1483-9,

Sep, 2001.

- [61] P. A. Freeborough, and N. C. Fox, "Modeling brain deformations in Alzheimer disease by fluid registration of serial 3D MR images," *J Comput Assist Tomogr*, vol. 22, no. 5, pp. 838-43, Sep-Oct, 1998.
- [62] J. L. Gunter, M. M. Shiung, A. Manduca, and C. R. Jack, Jr., "Methodological considerations for measuring rates of brain atrophy," *J Magn Reson Imaging*, vol. 18, no. 1, pp. 16-24, Jul, 2003.
- [63] B. Shuter, I. B. Yeh, S. Graham, C. Au, and S. C. Wang, "Reproducibility of brain tissue volumes in longitudinal studies: effects of changes in signal-to-noise ratio and scanner software," *Neuroimage*, vol. 41, no. 2, pp. 371-9, Jun, 2008.
- [64] M. J. Clarkson, S. Ourselin, C. Nielsen, K. K. Leung, J. Barnes, J. L. Whitwell, J. L. Gunter, D. L. Hill, M. W. Weiner, C. R. Jack, Jr., and N. C. Fox, "Comparison of phantom and registration scaling corrections using the ADNI cohort," *Neuroimage*, vol. 47, no. 4, pp. 1506-13, Oct 1, 2009.
- [65] E. H. Gronenschild, P. Habets, H. I. Jacobs, R. Mengelers, N. Rozendaal, J. van Os, and M. Marcelis, "The effects of FreeSurfer version, workstation type, and Macintosh operating system version on anatomical volume and cortical thickness measurements," *PLoS One*, vol. 7, no. 6, pp. e38234, 2012.