

統計学的モデルを用いた拡散強調 MRI による腎機能評価 —重症度ごとのサブグループ比較 [大会長賞記録]

山田謙太郎¹, 新本 弘¹, 熊谷裕生², 加地辰美¹,
押尾晃一³

¹防衛医科大学校放射線医学講座 ²同腎臓内分泌内科学講座

³慶應義塾大学医学部放射線診断科

はじめに

近年, diffusion-weighted imaging (DWI) により, 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) における腎機能や病理学的変化が評価できるという報告がいくつかなされている^{1)~4)}. 統計学的モデルは Yablonskiy らによって提唱された DWI の non-monoexponential model であり, imaging voxel 内に拡散係数 (D) が連続して分布することを仮定するものである. Yablonskiy らは D の分布形態として truncated Gaussian distribution を用いた truncated Gaussian model を報告した^{5),6)}. 我々は最近, 前立腺癌において, D の分布形態として gamma distribution を用いた model を報告しているが (gamma model), その報告のなかで, D の分布における $D < 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Frac < 1.0) と $D > 3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Frac > 3.0) の area fraction (%) を考慮することで, それぞれ前者が制限拡散, 後者が組織灌流を反映する parameter として, 拡散データを組織学的情報と対比させて解釈することができる可能性を示した^{7),8)}. 今回我々は統計学的モデルを用いた DWI により腎機能評価を試みるとともに, 腎臓における truncated Gaussian model と gamma model の二つのモデルの

妥当性を検討した. 同時に, 統計学的モデルから得られた parameter と腎機能 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) との相関を求めた.

方 法

対象は Table 1 に示すとおり. 対象を eGFR ごとに四つにサブグループ分けした. DWI は 3T MRI (Achieva 3T, Philips), 32-channel phased-array coil を用いて, 以下の条件で撮像. Five b-values (0, 500, 1000, 1500, and 2000 s/mm²). TR/TE, 7500/73; 5 mm slice thickness with a 0.5 mm gap; MPG, 3 axes; FOV, 380×380 mm; matrix size, 256×256; and sensitivity encoding, 2. DWI 上で右腎皮質に 3 か所の ROI をとり, その信号強度の平均と b value を用いて truncated Gaussian model および gamma model の両方で curve fitting を行った.

式 (1) は truncated Gaussian distribution の関数.

$$\rho(D) = A \exp[-(D - D_m)^2 / 2\sigma^2] \dots \dots \dots (1)$$

A は normalization constant, D_m は確率密度が最大となる D の値, σ は分布の幅を示す. D

キーワード chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate, statistical model, magnetic resonance imaging, non-Gaussian diffusion

Table 1. Baseline data for the four subject groups

| | CKD patients | Healthy volunteer | Group 1 eGFR 90≥ | Group 2 60≤eGFR<90 | Group 3 30≤eGFR<60 | Group 4 eGFR<30 |
|-----------------|--------------|-------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| No. of subjects | 29 | 21 | 10 | 15 | 17 | 8 |
| Male | 17 | 12 | 3 | 9 | 11 | 5 |
| Female | 12 | 9 | 7 | 6 | 4 | 3 |
| Age (years) | 65.3±12.0 | 49.4±20.1 | 41.5±14.7 | 55.1±19.6 | 67.4±10.2 | 68.1±16.0 |
| eGFR | 43.3±21.5 | 85.4±15.3 | 99.69±1.31 | 74.4±8.64 | 46.6±8.96 | 17.8±8.08 |

Data are indicated as mean ± standard deviation.
eGFR : estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m²)

が truncated Gaussian distribution に従うとき、信号強度 S は以下の式(2)で示される。

$$S(b) = S_0 \frac{1 + \Phi\left(\frac{D_m}{\sigma\sqrt{2}} - \frac{b\sigma}{\sqrt{2}}\right)}{1 + \Phi\left(\frac{D_m}{\sigma\sqrt{2}}\right)} \exp\left(-bD_m + \frac{b^2\sigma^2}{2}\right) \dots\dots\dots(2)$$

Φ は error function を示す。

次に gamma distribution は式(3)により示される。

$$\rho(D) = AD\alpha^{-1} \exp(-\beta D) \dots\dots\dots(3)$$

ここで、A は normalization constant, α は shape parameter, β は rate parameter を表す。Gamma distribution において、α/β が平均を、α/β² が分散を示す。D が gamma distribution に従うとき、信号強度 S は以下の式(4)で示される。

$$S(b) = S_0\beta^\alpha / (\beta + b)^\alpha \dots\dots\dots(4)$$

Conventional ADC は他の parameter との比較のため、monoexponential model を用いて二つの b-value (0, 1000 s/mm²) から算出した。

二つの model 間での curve fitting の goodness に関しては、R² value を用いた F test で比較した (全体およびサブグループ)。二つの

model の Frac<1.0 および Frac>3.0, そして ADC と、eGFR との相関係数は Spearman's rank correlation coefficient を用いて求めた。得られた parameter に関しては group 1 を control として group 2~4 それぞれと Steel test を用いて比較した。

結 果

Fig. 1 に典型的な CKD 例と健常ボランティアでの D の分布を示す。Fig. 1a は truncated Gaussian model, 1b は gamma model によるもの。Fig. 2 に curve fitting の結果を示す。Truncated Gaussian model および gamma model 両者において curve fitting は良好であり、二つの model 間での goodness of fit の比較に関しては、対象全体でも、サブグループ間でもすべて有意差は認められなかった。Table 2 に得られたサブグループごとの parameter を示しているが、group 1 と 2 の間では二つの統計学的モデルでの Frac<1.0 のみが有意差を示した。得られたそれぞれの parameter と eGFR との相関係数は次のとおり。Truncated Gaussian model においては Frac<1.0, r = -0.81; Frac<3.0, r = 0.58。Gamma model においては Frac<1.0, r = -0.79; Frac<3.0, r = 0.56 であり、ADC においては r = 0.73 であった。

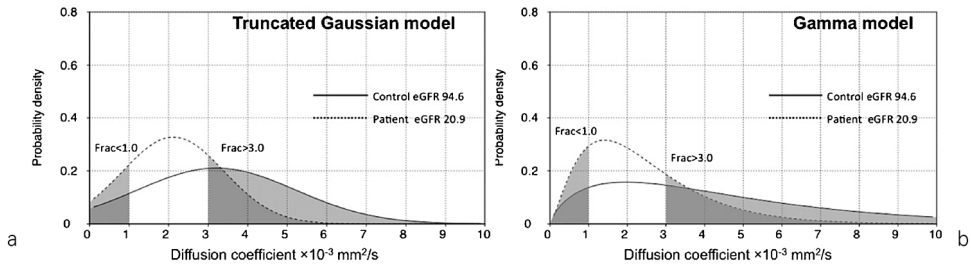


Fig. 1. Probability density functions (PDFs) of the diffusion coefficient (D) in statistical models using truncated Gaussian distribution (a), and gamma distribution (b). The PDF for a healthy volunteer is shown as a solid curve line, while that for a patient with typical chronic kidney disease (CKD) is shown as a dotted curve line. Distribution of D for the CKD patient is lower than for the healthy volunteer in both models.
eGFR : estimated glomerular filtration rate

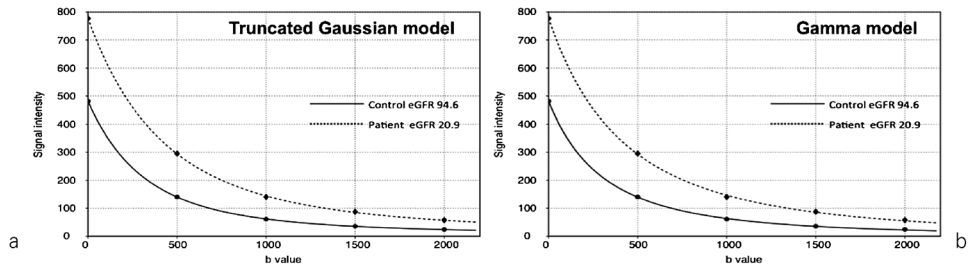


Fig. 2. The graph shows the curve fits for the truncated Gaussian (a) and gamma (b) models in a healthy volunteer, and a patient with typical chronic kidney disease (CKD). Subjects are the same as in Fig. 1. Curve fitting in each model and for each subject are reasonably good, with negligible differences between the truncated Gaussian and gamma models.

考 察

Frac < 1.0 は eGFR と強く相関していた。Frac < 1.0 および Frac > 3.0 はそれぞれ組織の制限拡散成分および灌流の成分と考えることができる^{7),8)}。近年 Togao 等が腎の線維化に応じて ADC が低下すること、つまり ADC が腎の線維化の parameter になり得ると報告しており⁹⁾、それを踏まえると統計学的モデルの制限拡散の parameter である Frac < 1.0 は腎線維化の指標であると考えられる。今回の研究では、制限拡散の parameter である Frac < 1.0 のみが、腎機能正常群 (group 1) と軽度腎機能低下群 (group 2) との間で有意差を示

した。つまり ADC や灌流の指標である Frac > 3.0 よりも、Frac < 1.0 が早期腎機能低下に鋭敏な指標であると考えられることができる。最近、CKD 例では腎全体の血流は低下するものの、単位体積当たり、つまり voxel 当たりの血流は CKD 進行後もある程度保たれることが報告されており¹⁰⁾、Frac > 3.0 (組織灌流の指標) が Frac < 1.0 (制限拡散の指標) よりも eGFR との相関が弱かった理由は、それによりある程度説明可能と思われる。また、ADC も灌流の影響を受ける指標であることから、同じ理由により eGFR との相関が Frac < 1.0 よりやや弱くなったものと推察される。これらを踏まえると、Frac < 1.0 は灌流の影響から独立している

Table 2. Parameters of statistical models and conventional ADC in each group

| | Group 1 | Group 2 | Group 3 | Group 4 |
|--|-------------|--------------|--------------|--------------|
| Statistical model | | | | |
| Truncated Gaussian distribution | | | | |
| Frac < 1.0 (%) | 7.72 ± 0.75 | 9.25 ± 0.93* | 10.3 ± 1.71* | 13.8 ± 1.90* |
| <i>P</i> | — | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 |
| Frac > 3.0 (%) | 56.0 ± 7.29 | 51.3 ± 3.65 | 48.56 ± 8.45 | 33.5 ± 9.56* |
| <i>P</i> | — | 0.31 | 0.09 | < 0.01 |
| Gamma distribution | | | | |
| Frac < 1.0 (%) | 8.16 ± 1.31 | 10.1 ± 1.13* | 11.3 ± 2.13* | 15.6 ± 2.64* |
| <i>P</i> | — | < 0.01 | < 0.01 | < 0.01 |
| Frac > 3.0 (%) | 53.6 ± 6.76 | 49.3 ± 3.27 | 47.4 ± 7.61 | 34.3 ± 7.86* |
| <i>P</i> | — | 0.31 | 0.18 | < 0.01 |
| Conventional ADC (× 10 ⁻³ mm ² /s) | | | | |
| | 2.16 ± 0.13 | 2.05 ± 0.09 | 1.97 ± 0.14* | 1.71 ± 0.13* |
| <i>P</i> | — | 0.09 | < 0.01 | < 0.01 |

Data are indicated as mean ± standard deviation.

P < 0.05 is considered statistically significant.

* *P* < 0.05 versus group 1

eGFR : estimated glomerular filtration rate, ADC : apparent diffusion coefficient

という点で、他の parameter よりも良い指標であると考えられる。

結 論

統計学的モデルを用いた DWI から得られた parameter は腎機能と相関しており、特に Frac < 1.0 で強い相関が認められた。統計学的モデルは妥当性のあるモデルであり、それにより拡散 MR 信号を腎の組織学的変化と対比させて解釈することが可能となると考えられる。

文 献

- 1) Zhao J, Wang ZJ, Liu M, et al. : Assessment of renal fibrosis in chronic kidney disease using diffusion weighted MRI. Clin Radiol 2014 ; 69 : 1117-1122
- 2) Toya R, Naganawa S, Kawai H, Ikeda M : Correlation between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and apparent diffusion coefficient (ADC) values of the kidneys. Magn Reson Med Sci 2010 ; 9 : 59-64
- 3) Inoue T, Kozawa E, Okada H, et al. : Noninvasive evaluation of kidney hypoxia and fibrosis using magnetic resonance imaging. J Am Soc Nephrol 2011 ; 22 : 1429-1434
- 4) Ichikawa S, Motosugi U, Ichikawa T, Sano K, Morisaka H, Araki T : Intravoxel incoherent motion imaging of the kidney : alternations in diffusion and perfusion in patients with renal dysfunction. Magn Reson Imaging 2013 ; 31 : 414-417
- 5) Yablonskiy DA, Bretthorst GL, Ackerman JJ : Statistical model for diffusion attenuated MR signal. Magn Reson Med 2003 ; 50 : 664-669
- 6) Yablonskiy DA, Sukstanskii AL : Theoretical models of the diffusion weighted MR signal. NMR Biomed 2010 ; 23 : 661-681
- 7) Oshio K, Shinmoto H, Mulkern RV : Interpretation of diffusion MR imaging data using a gamma distribution model. Magn Reson Med Sci 2014 ; 13 : 191-195
- 8) Shinmoto H, Oshio K, Tamura C, et al. : Diffusion-weighted imaging of prostate cancer using a statistical model based on the gamma distribution. J Magn Reson Imaging 2015 ; 42 : 56-62
- 9) Togao O, Doi S, Kuro-o M, Masaki T, Yorioka

N, Takahashi M : Assessment of renal fibrosis with diffusion-weighted MR imaging : study with murine model of unilateral ureteral obstruction. *Radiology* 2010 ; 255 : 772-778

10) Khatir DS, Pedersen M, Jespersen B, Buus NH : Evaluation of renal blood flow and oxygenation in CKD using magnetic resonance imaging. *Am J Kidney Dis* 2015 ; 66 : 402-411

Diffusion-weighted MR Imaging for the Assessment of Renal Function using Statistical Model [Presidential Award Proceedings]

Kentaro YAMADA¹, Hiroshi SHINMOTO¹, Hiroo KUMAGAI²,
Tatsumi KAJI¹, Koichi OSHIO³

¹*Department of Radiology, National Defense Medical College*

²*Department of Nephrology and Endocrinology, National Defense Medical College
3-2, Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-0042*

³*Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine*

A statistical model, which is a non-monoexponential model of diffusion-weighted imaging (DWI) presumes the continuous distribution of diffusion coefficients within an imaging voxel. We performed DWI examinations using statistical models to assess renal function aiming to determine the appropriateness of the models with two different distributions (truncated Gaussian and gamma distributions) and to correlate the parameters obtained from the models. The histological interpretation of the diffusion data was made by introducing the concept of area fractions for the diffusion coefficients $D < 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Frac < 1.0) and $D > 3.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Frac > 3.0) as the parameters that represent restricted diffusion and perfusion, respectively. The parameters obtained from DWI using statistical models with truncated Gaussian and gamma distributions, particularly Frac < 1.0, showed a strong correlation with renal function. The results suggest that statistical models are robust and feasible for the interpretation of diffusion MR signal decays with relevance to histological changes in the kidney.