

MRIによる骨強度評価の基礎的検討 ——骨密度減少に伴うMR信号の変化——

南部 武幸, 安部 真治*, 中谷儀一郎**
千田 浩一***

東北大学医学部附属病院 放射線部

*東京都立保健科学大学 保健科学部

**城西放射線技術専門学校

***東北大学医療技術短期大学部 診療放射線技術学科

Evaluation of Bone Strength Using Clinical MR Imager

Takeyuki NAMBU, Shinji ABE*, Giichiro NAKAYA** and Koichi CHIDA***

Clinical Radiology, Tohoku University Hospital

**Faculty of health Science, Tokyo Metropolitan University of Health Sciences*

***JOSAI Radiological Technical Collage*

****Department of Radiological Technology, College of Medical Sciences, Tohoku University*

Key words: MRI, Bone Strength, Bone Mineral Density, T1緩和時間, T2*緩和時間

The purpose of this study was to evaluate whether magnetic resonance imaging (MRI) is useful for estimating the bone strength of humans.

A 1.5 tesla whole-body MR imager (SIGNA advantage; GE) was used. Thirty volunteers (9 men and 21 women; age range 21~76 years, mean age \pm S.D. 47.4 ± 19.4 years) were examined with both MRI and single photon absorptiometry (SPA). The values for T1, T2, and T2* obtained using MRI were compared with bone mineral density (BMD) determined by SPA method.

We found strong correlation between BMD and T2* ($r = -0.934$). There were also significant correlation between BMD and T2 ($r = 0.849$) and fat suppressed T2 ($r = 0.855$). The correlations between BMD and T1 and fat suppressed T1 were reasonable ($r = 0.697$ and $r = 0.623$, respectively).

It is concluded that T2* obtained using MRI may be a useful diagnostic tool for patients with osteoporosis.

緒 言

近年、国民の高齢化に伴って骨粗鬆症の問題がクローズアップされてきている。この疾患は一般的に、閉経に伴うエストロゲンの欠乏や加齢に伴う変化などによって、骨塩量の持続的な減少と骨

梁構造の悪化による骨強度の低下から、骨折危険度の高まった状態であると定義されている¹⁾。現在の患者数は本邦において450万人とも推定されているが、特に60歳以上の高齢者は脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折などの発生により、その後のQuality of lifeに悪影響を与えることから、未然

に防止することが望ましいとされている²⁾。骨粗鬆症の早期発見、予防を行うには各個体において正確な骨密度の把握が必要不可欠であり、またその対象者は本邦で2,000万人とも言われている。

骨密度測定の方法は30年以上前より存在していたが、近年、正確度および再現性とともに満足できる値を得られる方法が開発され、臨床の場で使用されている。その方法には現在大きく分けて、X線を用いる方法と超音波を用いる方法³⁾とが存在する。X線ではその透過率から骨密度を求め、また超音波ではその減衰率から骨密度を求めている。

本研究では、骨密度評価のモダリティとしてあまり使用されることのなかったMRI装置での評価を試みた。MRIで一般的に計測できる信号はT1緩和、T2緩和およびT2*緩和で得られる信号である。T1緩和は励起された原子核から核が属している格子にエネルギーの移動が起こる際、磁化ベクトルが指數関数的にもとの強度に回復する過程をいう。このとき縦磁化がもとの値の63%まで戻る時間を示す時定数がT1値である。また原子核個々のスピンは、励起直後にコヒーレントな歳差運動をしている。T2緩和とはこのスピン同士の相互作用が局所的な磁場の変動を作りだし、それが歳差運動の揺らぎとなってスピン位相のずれを生じ、横磁化成分の強度が指數関数的に減衰する過程をいう。その時定数がT2値である。このときスピンの位相のコヒーレントは外部磁場の不均一性の影響を受け、実際のT2緩和よりも早く減衰する。これをT2緩和と局所磁場不均一性の両方の影響を受けることから、T2*緩和とよび、その時定数をT2*値と称する。

現在のMRI装置でMR信号を画像化できるのは、水素原子核を含んだ成分のみであるため、骨塩(ハイドロキシアパタイト、以下ミネラルと略す)から信号を得ることは不可能である。したがって、MRIを用いた骨塩量の定量は、その他の成分の信号に基づいた間接的な評価であり、それは測定原理自体の欠点と思われていた。このことが原因となり、MRIにおいて骨密度を論じる者が少なかった。しかしMajumdarらは、人体の椎体標本

より骨髄を除いて水に置換し、そのT2*値との関係を求めたところ骨塩量と負の強い相関($r=-0.94$)を示したことから、 $1/T2^*$ 値が骨密度を表す指標と成り得る可能性がある事を報告した⁴⁾。また平松らは、椎体の骨塩量の低下とともにT1値が高くなり、DXA(dual energy X-ray absorptiometry)法によるBMD(bone mineral density)値とMRによるT1値との相関係数は正面の画像において0.71、側面の画像において0.68であったと報告している⁵⁾。つまり緩和時間(すなわち、T1値、T2値、T2*値)は単一組織であるならば組織固有の値をとりうるが、海綿骨部は皮質骨とは違い、ミネラル、脂肪、それにコラーゲンなどの複合組織であるため成分個々の増減により緩和時間が変化することが示唆される。また前述の報告からMRI装置での骨密度の計測は可能であると考えられる。それらを踏まえてMRIにおいて骨密度を算定するにはどの緩和時間が最適であるか判断することを本研究の目的とした。

方 法

使用機器

本研究で使用したMRI装置は、GE社製SIGNA advantage(超伝導1.5 tesla)で、20cm径のリニアタイプ四肢専用コイルを用いて信号の送、受信をおこなった。また今回はネットワークを介して直接コンピュータにデータを送ることができなかったために、レーザーイメージヤにより半切フィルムに記録した画像を、スキャナでコンピュータに読み込ませる方法をとった。数値解析及び画像解析にはApple社製パソコンCentris 660 AVを使用し、解析用ソフトウェアとしてSymantec Cにて自作した緩和時間計算プログラムとマイクロソフト社製表計算型ソフト“エクセル”を併用した⁶⁾。なお、MR信号からの緩和時間計算アルゴリズムはT1値が3回計測法、T2値・T2*値が4回計測法⁷⁾を使用した。また、基準になる骨密度の測定は踵骨を測定部位とするX線SPA(single photon absorptiometry)方式の骨密度測定装置、Osteon社製Osteo-Analyzer System II(管電圧35kVp, CdTe半導体検出器)で

行った⁸⁾。

対象および処理

a) ファントム実験

50 ml 塩化ビニル容器にミネラルとして CaCO_3 , 脂肪としてラード, コラーゲンとしてゼラチンを用い, 磁場内において骨に近い状態であると考えられるゲル状に封入したものを使用した。各ファントムの成分値はミネラル(CaCO_3)を 0, 50, 100, 150, 200 mg/cm³, 脂肪(ラード)を 0, 50, 100, 200, 300 mg/cm³, コラーゲン(ゼラチン)を 0, 50, 100, 150, 200 mg/cm³ と各々変化させ, 合計 25 本の試料とした。撮像に用いたパルスシーケンスおよびパラメータは, T1 値を求めるためには, スピンエコー法でくり返し時間 (Repetition Time 以下 TR と略す) を 300, 500, 800 ms と変え, エコー時間 (Echo Time 以下 TE と略す) を 29 ms, 加算回数を 2 とした。T2 値を求めるためには, スpinエコー法で TR を 2,000 ms で TE を 30, 50, 70, 90 ms と変化させ, 加算回数は 1 とした。T2* 値を求めるためには, グラディエントエコー法を用い, TR を 500 ms として, TE を 20, 30, 40, 50 ms と変え, フリップ角 (Flip Angle 以下 FA と略す) 60° 加算回数 2 で撮像をおこなった。共通して撮影視野 (Field of View 以下 FOV と略す) は 154 mm × 154 mm, Matrix 512 × 512 ピクセル, スライス厚 5 mm にて 4 スライス撮像した。次に緩和時間測定の一般的手法である 3 回計測, または 4 回計測にてそれぞれ撮像と信号の測定を行い⁷⁾, 通常の T1, T2 や T2* 値のほかに, Chemical fat suppression 法により脂肪抑制を行った状態での T1, T2 値を求めた。そしてミネラルの減少または脂肪の増加に伴う各緩和時間の変化を調べた。この時, 脂肪とコラーゲンができるだけ均一に混合するため適量の界面活性剤を注入し, 空気が混ざらないように細心の注意を払って攪拌した。

b) 臨床上の計測

整形外科で原発性骨粗鬆症と診断された患者 (男性 3 例, 女性 16 例) とボランティア (男性 6 例, 女性 5 例), 合計 30 名 (平均年齢土標準偏差: 47.4 ± 19.4 歳 (レンジ: 21-76 歳), 20 代 9 人, 30

代 3 人, 40 代 2 人, 50 代 5 人, 60 代 6 人, 70 代 5 人) の踵骨を測定部位とした。このとき患者およびボランティアには充分なインフォームドコンセントをおこない, 同意を得た。手順として, ファントム実験に準じて撮像し, その骨髄部に 1 cm² 以上の関心領域 (ROI) を設定してファントムと同様の測定を行い, 各緩和時間を求めた。また, これと比較する意味で X 線 SPA 方式の骨密度測定装置で踵骨の骨密度の測定を行い, 両者の相関係数を求めることでその関連性を調べた。

結果

a) ファントム実験

コラーゲンを一定の密度にしてミネラルと脂肪の密度を変化させると, 全く脂肪の存在しない場合 (脂肪 0 mg/cm³) は T1 値が著しく延長しているが, 脂肪が存在すると T1 値は著明に短縮する。脂肪密度 50~300 mg/cm³ について詳しくみてみると (Fig. 1), ミネラル量の変化に応じて T1 値は 30 ms 程度ずれていることがわかった。つまりミネラルが増加すると脂肪 0 mg/cm³ の場合に比べて, ごく軽度ではあるが T1 値は延長していた。また, 脂肪密度が増加しても T1 値は規則的に短縮していた。

脂肪信号を抑制して得られた T1 値は, 脂肪信号による T1 値短縮効果がなくなったため, 全体的に緩和時間が延長しているが, 傾向として通常の T1 緩和と変わりはない。したがって脂肪密度 50~300 mg/cm³ についても, ミネラル量の変化に応じて T1 値は約 20 ms ずれているだけであった。しかし, 脂肪の信号が抑制されてしまっているために脂肪の変化による T1 値の変化は通常よりもなだらかになっていた (Fig. 2)。

T2 値および脂肪を抑制した場合の T2 値におけるグラフ (Fig. 3) は, 大変よく似た傾向を示したが, これは脂肪の T2 値が極端に短かく, 脂肪抑制の影響をあまり受けないためである。ミネラル量が増加しても T2 値は 2~3 ms づつの違いしかないため, 誤差の範囲とも考えられる。また, 少少ではあるが脂肪密度の増加により, T2 値は短縮していた。

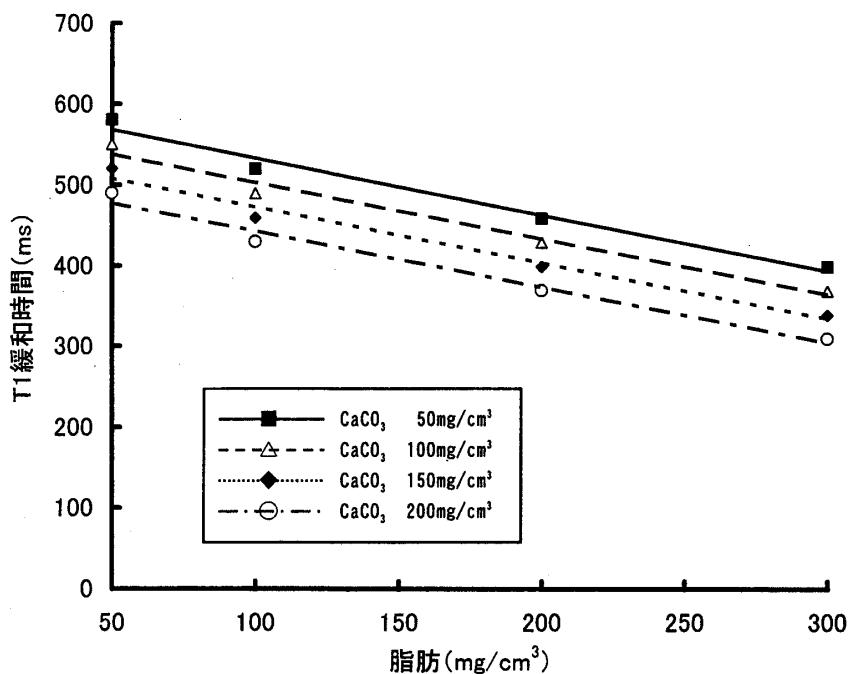


Fig. 1. 脂肪（ラード）密度による T1 緩和時間の変化

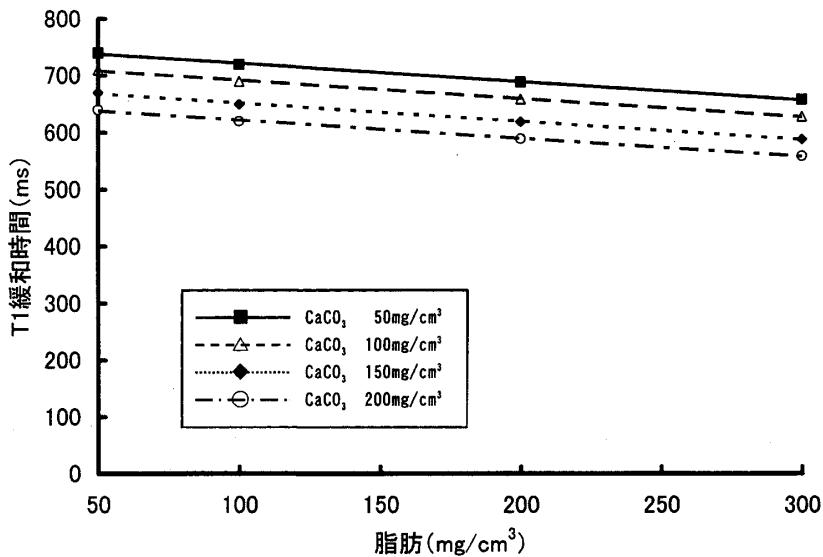


Fig. 2. 脂肪（ラード）密度による T1 緩和時間（脂肪抑制）の変化

$T2^*$ 値は脂肪密度による変化がかなりなだらかであるにも関わらず、ミネラルの増加において非常に不規則に変化していた (Fig. 4-1)。しかし緒言でも述べたように、 $1/T2^*$ 値は骨塩量を表す指標になる可能性を示した研究報告もあるため、ミネラルと $T2^*$ 値の関係を調べた。その結果、反

比例の曲線になり (Fig. 4-2)，この事からミネラル量の変化に対して $T2^*$ 値は、感度が比較的高いことがわかった。

また、脂肪、ミネラル密度を一定にしてコラーゲン密度を変化させると、T1 値はコラーゲンの増加に伴い短縮したが、この場合も T2 値はほと

MRI による骨強度評価の基礎的検討

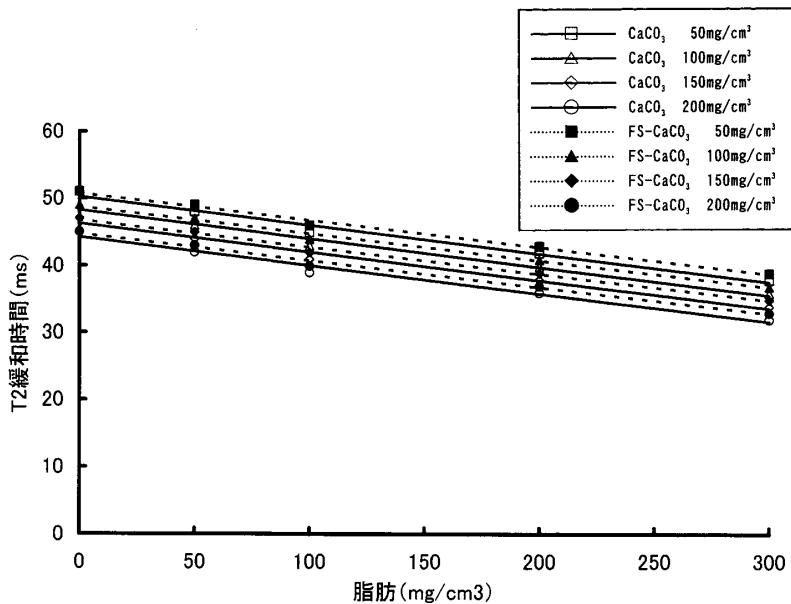


Fig. 3. 脂肪（ラード）密度による T2 緩和時間の変化

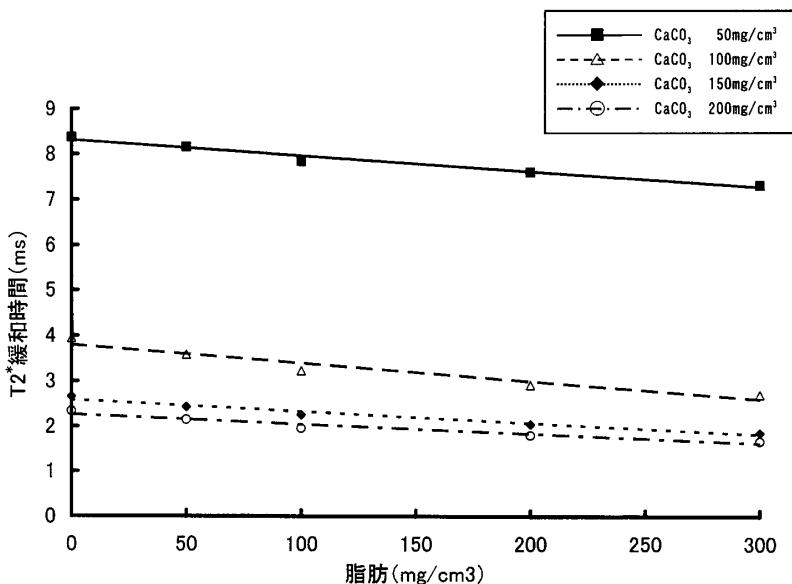


Fig. 4-1. 脂肪（ラード）密度による T2* 緩和時間の変化

んど変化せず、そして T2* 値は著明に短縮しており、T2* 値の感度の高さがうかがえる結果となつた。脂肪抑制を行った状態の T1 値および T2 値においては、通常の場合より T1 値の延長があったが、T2 値の変化はなかった (Fig. 5)。

b) 臨床応用

はじめに T2* 値と骨塩量の関係について調べ

た (Fig. 6)。前述したように、その関係は骨塩量が T2* に逆比例する可能性が高いため、最初から T2* 値の逆数にて近似をとることとした。その結果、相関係数は 0.93 と極めて高い相関を示し、ファントムの実験結果を考えても、このパラメータは骨塩量評価にかなり実用的であると考えられた。

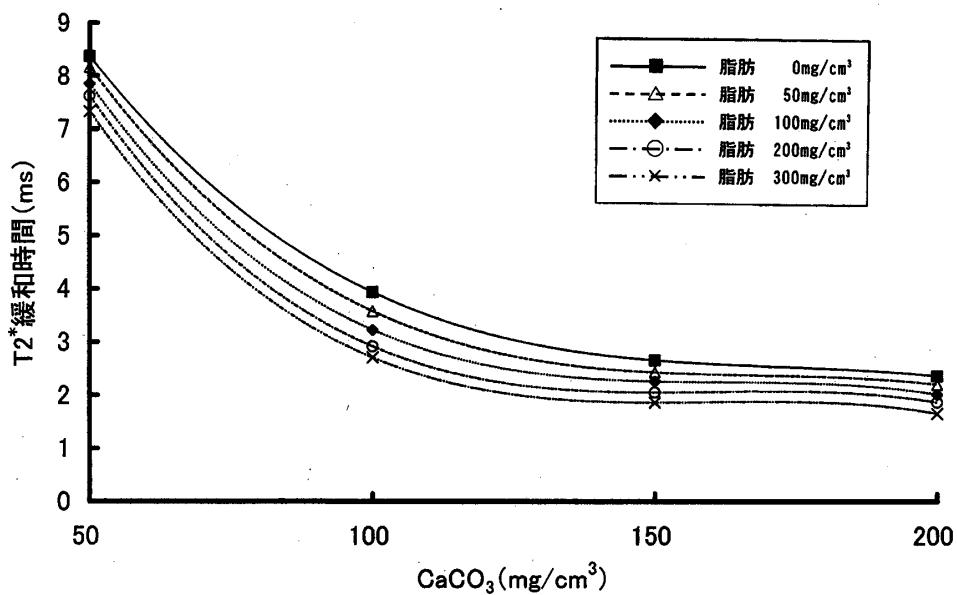


Fig. 4-2. ミネラル (CaCO_3) 密度による $\text{T}2^*$ 緩和時間の変化

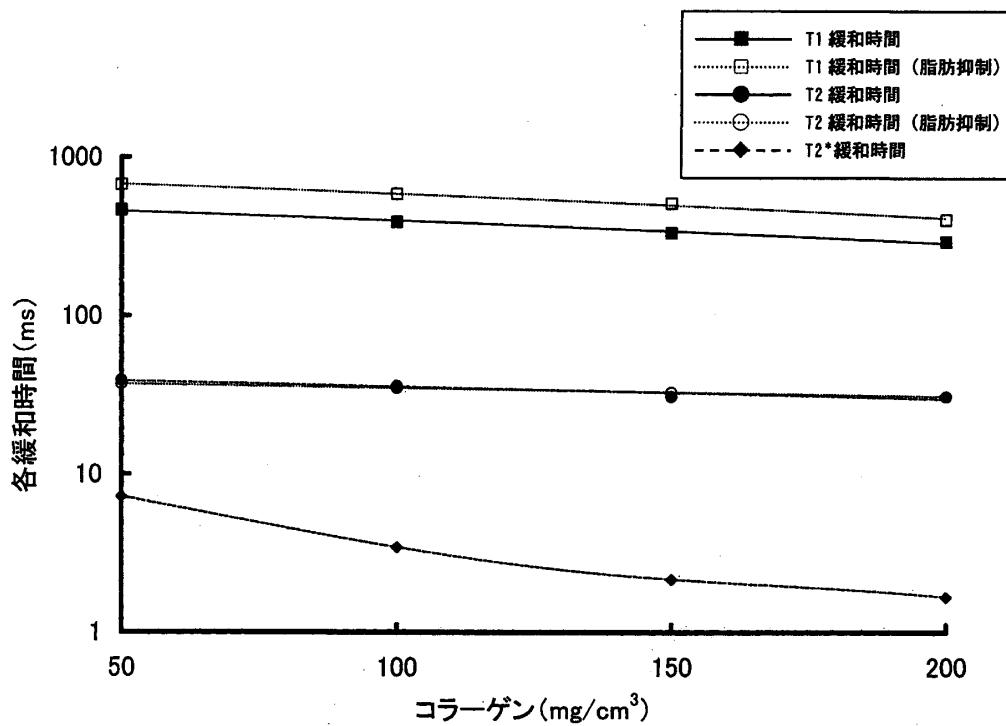


Fig. 5. コラーゲン (ゼラチン) 密度増加に伴う各緩和時間の変化

MRIによる骨強度評価の基礎的検討

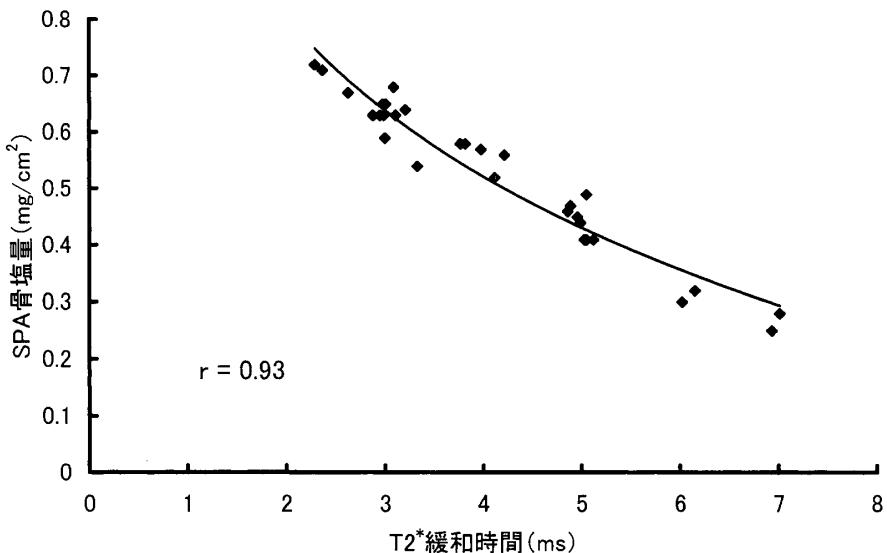


Fig. 6. SPA 骨塩量と T2* 緩和時間の関係

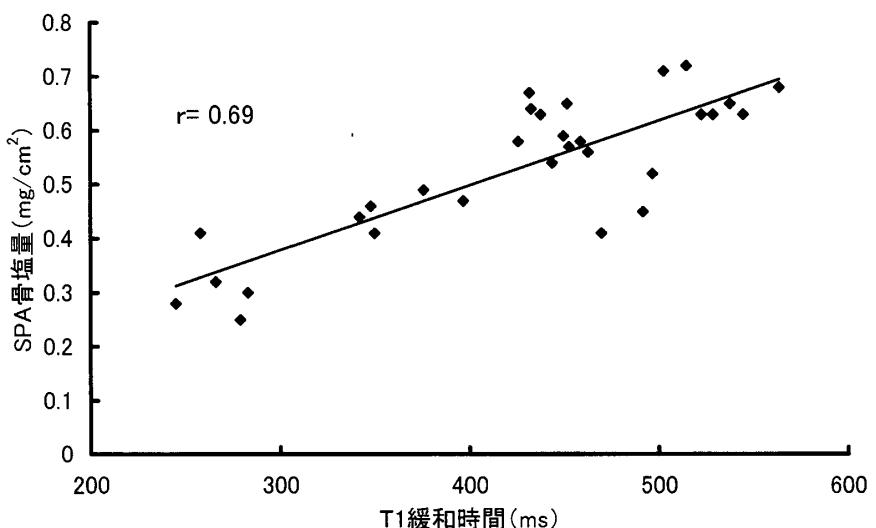


Fig. 7. SPA 骨塩量と T1 緩和時間の関係

T1 値は骨塩量と相関 ($r=0.69$) があったが (Fig. 7), 脂肪の信号を抑制した T1 値は $r=0.62$ と少し相関が悪くなつた (Fig. 8)。すなわち, 脂肪抑制を行わぬ通常の T1 値が, その抑制を行つた T1 値よりも相関が良い結果を示したことから, T1 値と骨塩量との相関には, 脂肪が寄与していることが考えられた。つまり加齢などの骨内部の変化は, 骨塩量の減少とともに骨髄の脂肪変成がおきており, 脂肪の増加は骨塩量の減少と何らかの関係があることを示唆するものであると

考えられる。

T2 値と骨塩量との関係を Fig. 9 に示す。(脂肪信号を抑制した場合も, Fig. 9 とほとんど同じ結果を示していた)。T2 値はファントム実験の結果でも述べたように, 脂肪のような緩和時間が短いものは感度が悪く, 主に骨髄からの信号とコラーゲンからの信号で成り立つていると考えられる。ところが, コラーゲン密度を変化させたファントムの実験 (Fig. 5) でも, ほとんど T2 値に変化が無かつたため, T2 値はほぼ骨髄のみからの信号

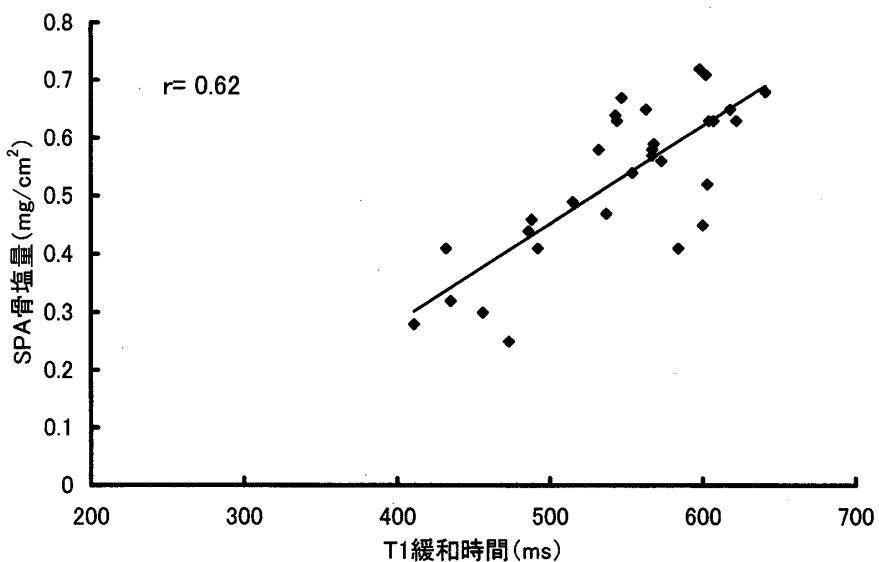


Fig. 8. SPA 骨塩量と T1 緩和時間（脂肪抑制）の関係

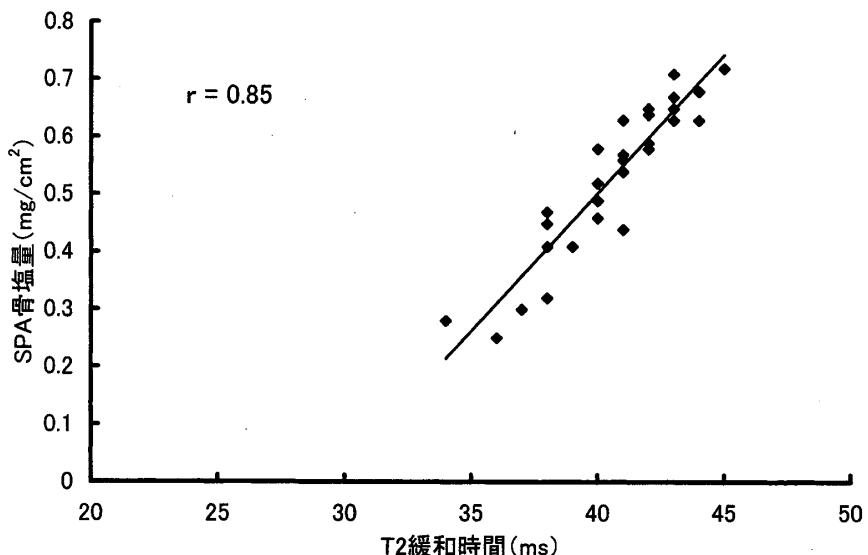


Fig. 9. SPA 骨塩量と T2 緩和時間の関係

を反映しているのではないかと思われた。それに
も関わらず、骨塩量との相関は、T2 値の方が T1
値よりも高くなっていた。

考 察

我々の研究結果からミネラルの減少により T1
値が短縮していることがわかった。しかし脂肪が
増加した場合においても同じ現象が起きることか
ら、人体に置き換えて考えた場合、それがミネラ

ルに起因する現象なのか、加齢による海綿組織の
脂肪置換なのか評価し難いことは事実である。脂
肪抑制を行って緩和時間を測定することにより、
脂肪と T1 値の関係を明らかにしようと考えた
が、脂肪抑制の有無によって大きな変化は生じな
かった。更に、原因は不明だが、本来脂肪の信号
に感度が低い T2 値との相関が、T1 値よりも逆に
強かったという結果を示した。X 線 CT を使用す
る QCT (quantitative computed tomography)

法⁹⁾では脂肪が多い椎体では骨塩量の過小評価をしてしまうことが知られているが、MRの場合でも脂肪の増加により正確度が変わってくるのではないかと考えられた。加齢によるミネラルの減少と海綿組織の脂肪置換は生理的機序が異なっており、ミネラル減少に比べ脂肪置換がより早期に起こることが知られている。つまり加齢によりミネラルが減少し始める時期には、既に脂肪置換がより進んだ状態であり、そのため T1 値の短縮を促し、骨塩量が過小評価されているのではないかと考えられる。以上から、脂肪成分をその判断基準にしている T1 値の測定だけで、骨密度を評価することは難しいと言わざるを得ない。

T2* 値に関しては、骨塩量と極めて高い相関を示し、この結果は Majumdar らの報告⁴⁾と一致した。T2* 値がミネラルの減少やコラーゲンの減少とともに延長しているのは、他の緩和時間に比べてその緩和原理により T2* 値が磁場の不均一性に敏感であることに起因する。この不均一性を人体に対して考えた場合、T2* 値には、ミネラル量のみならず海綿骨部におけるミネラルの分布状態やコラーゲンの骨構築の情報が含まれていると思われる¹⁰⁾。

ここで本研究において評価しようとしている骨強度を詳しく調べてみる。骨強度を規定する様々な因子のうち、最も強くそれと相関するものが骨塩量であるといわれている。骨塩量が多いと骨は折れにくく、少ないと骨折しやすいという成績が一般的に知られており、のことより X 線を使用した様々な測定法が臨床の場で活躍している理由ともなっている。しかし、これら現存する方法で測定される骨塩量とは、骨の強度を規定する諸因子を量的因子、質的因子、構造的因子の 3 つに分けた場合、その量的因子のみを評価しているにすぎない¹¹⁾。実際、骨塩量が正常値内であっても椎体の圧迫骨折をきたした事例も報告されているため、骨強度と骨塩量が同じものであるということはできない。つまり質的、構造的因子が本来の骨強度に関与している可能性が高いことからも、これらを包括的に得られるような測定法こそが骨粗鬆症診断に有用であると言える。MRI は、原理的

に骨のミネラル成分に基づく信号を直接には得る事は出来ないが、逆に考えれば、すべての因子を包括した信号を取得している可能性があるとも思われる。以上のことから、T2* 値は磁場不均一性に敏感な測定値であるという事実より、骨塩量のみならず、骨強度を評価する指標として、T2* 値は極めて有用であると考えられる。

次に骨強度を測定する場合の部位について考えてみる。本研究においては X 線 SPA 方式の骨密度測定装置で測定した骨塩量と相関を調べるという目的のため、測定部位を踵骨に決定した。一方測定部位の議論の中には海綿骨か皮質骨か、荷重骨か非荷重骨か、軸幹骨か末梢骨かなどで統一した見解がないのが現状である。本研究で測定を行った踵骨は、大部分が海綿骨であるが、MRI を使用した場合、皮質骨部よりも海綿骨部のほうが信号を大きくとる事ができるというメリットがある。加えて海綿骨の方が骨塩量減少の影響が早期に現れるばかりでなく、骨構造の変化も著しく現れるため、T2* 測定において有利であると思われる。

最後に現在臨床の場で使用されている他のモダリティによる骨強度測定との比較検討をおこなう。

X 線を用いる方法として、単一の X 線ビームを用いる SXA (single energy X-ray absorptiometry) 法¹²⁾、および二重の X 線ビームを用いる DXA 法¹³⁾がある。さらに CT 装置を用いる定量的 CT 法 (QCT) がある。

DXA 法および SXA 法は手技が簡便であり、その再現性も良好であることから臨床の場においては主流を占めている測定法である。しかしその問題点としては、その測定値が真の密度ではなく、単位面積当たりの骨塩量という点にある¹⁴⁾。つまり骨強度の質的要因やとりわけ構造的要因を評価するのは不可能である。

QCT 法は、一般に広く用いられている CT 装置を用いて、これに既知量の標準ファントムを被検者の背部に設置して、測定対象骨である腰椎と同時に撮影し、測定された腰椎 CT 値ファントムの CT 値と比較することにより、骨塩量を計測する

もので、測定厚から真の密度を知ることが出来る。欠点としては、体位などにより、よい再現性を示すことが困難であるということ、測定部位がDXA法に比べると限られてくるということ、被ばく線量が比較的大きいなどがある。しかし最近ではヘリカルCTの普及により、容易に3次元データを取得できることから、骨塩量の測定のみならず骨構造の解析も積極的におこなわれている。MRIにおいても3次元データを取得することは可能であり、実際にWehrilらは9.4Tという超高磁場のMR microscopyを用いて各骨梁の描出に成功しているが、臨床への実用化は期待できない¹⁵⁾。

超音波を用いた骨強度測定原理は、超音波が骨を伝わる速度が骨の弾性、つまり骨の固さに関連しており、従って骨密度と関連しているという点と、低周波超音波の減衰率が骨塩量と関連があるという実験的事実によっている。本法の測定対象は踵骨が多く、測定値は骨塩量とある程度の相関（踵骨骨塩量とは相関係数は0.7前後）を示し、その取り扱いの容易さから、検診などに広く用いられつつある。超音波測定指標はMRIでの測定同様に、骨塩量をある程度表している一方で、骨の構造とも関連しており、骨質をも表している可能性がある。この点で骨強度の評価をもなしうる可能性があるが、いまだ十分な成績が得られていないのが現状である。

結 語

本研究では、骨塩量の増減または海綿質の脂肪変性に伴い、MR緩和時間(T1, T2, T2*値)がどのように変化するかについて評価した。その結果、以下の結論を得た。

T2*値は、実験結果およびその緩和原理を考慮すると、骨強度そのものを反映している可能性が高いことが示唆された。

T1値は、海綿質の脂肪変性の程度により骨塩量の過小評価をする可能性があるため、T1値だけで骨強度を評価することは難しい。

T2値は、本研究においてT1値よりも強い相関関係を示したが、測定されているものが不明であ

り、過大評価している可能性もあり、今後の検討を要する。

以上のことから、MRによって骨強度を評価することが可能であり、コストパフォーマンス等が改善されれば、実用化される可能性が高いと考えている。今後データ数を増やし、詳細な統計解析をおこなって評価していきたいと考えている。

謝 辞

本研究に対して指導していただいた前日本大学大学院理工学研究科上田眞太郎教授と熊谷曜子助教授に感謝いたします。また、貴重な助言をいただいた、東北大学医療技術短期大学部片倉剛名譽教授、骨粗鬆症患者を紹介してくださいました、前厚生中央病院整形外科飯田浩医師にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. 4th International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, 1993.
- 2) Melton LJ 3rd, Wahner HW, Richelson LS, O'Fallon WM, Riggs BL.: Epidemiology of fracture.: Etiology, Diagnosis, and Management., 133-154, Raven Press, New York, 1988.
- 3) 松本俊夫, 中村利孝編: 骨粗鬆症, 羊土社: 121, 1995.
- 4) Majumdar S, Thomasson D, Shimakawa A, Genant HK.: Quantitation of susceptibility difference between trabecular bone and bone marrow: experimental studies. Magn. Reson. Med., 1991.
- 5) 平松 哲, 西本虎正, 渡辺数人, 和田栄二, 松永隆信: 中部整形外科災害外科学会雑誌, 36(3), 789-790, 1993.
- 6) William HP, Saul AT, William TV, Brian PF.: NUMERICAL RECIPES in C, Cambridge University Press, 12(7), 413-421, 1988.
- 7) 杉村和朗, 内田伸恵, 吉廻 肇, 石田哲哉: 椎体骨基質の加齢および骨粗鬆症における変化とそのMRI像に関する基礎的, 臨床的研究, INNER-VISION, 9(7), 57-58, 1994.

MRIによる骨強度評価の基礎的検討

- 8) 游逸 明, 山本逸雄, 蔡 躍增, 中島言子, 増田一孝, 刑 小平, 大田豊承, 木下裕輔, 大中恭夫, 森田睦司: かかとで測る機器を比較検討する, 新医療, 9, 56-60, 1994.
- 9) 小山和行編: 骨粗鬆症・QCTによる診断から治療まで, 日本医事新報社, 1994.
- 10) 岩崎俊子, 松田 豪, 塚原宏一, 玉川洋一, 木村浩彦, 伊藤 哲, 前田正幸, 林 信成, 山本和高, 石井 靖: Gradient echo 法を利用した骨梁評価の試み, 日磁医誌, 15(5), 145-150, 1995.
- 11) 岸本英彰: 骨量計測法(骨測定機器)の概要と特長, 新医療, 9, 52-55, 1994.
- 12) 山本吉蔵, 岸本英彰, 萩野 浩: SPA 法, 臨床放射線, 35, 23-31, 1990.
- 13) 福永仁夫, 友光達志, 森田睦司: DEXA 法, 臨床放射線, 35, 41-48, 1990.
- 14) Fukunaga M, Tomomitsu T, Morita R.: Lateral scanning of the lumbar spine: bone mineral density determination with dual energy X-ray absorptiometry. J. Bone & Mineral Metab., 9, 115-117, 1991.
- 15) Wehrli FW, Ford JC, Attie M, Kressel HY, Kaplan FS.: High field MR microscopy of trabecular bone. Radiology, 177-187, 1990.