



Title	拡散強調MRIの骨転移質的診断への応用：家兔骨腫瘍モデルを用いた基礎的検討
Author(s)	三上, 雅美
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2004, 64(3), p. 107-113
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19820
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

拡散強調MRIの骨転移質的診断への応用： 家兎骨腫瘍モデルを用いた基礎的検討

三上 雅美

川崎医科大学放射線科

Application of Diffusion-weighted MR Imaging to the Diagnosis of Bone Metastasis: A fundamental study using rabbit bone tumor model

Masami Mikami

Purpose: To evaluate diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) for the diagnosis of bone metastasis, using rabbit bone tumor models.

Materials and Methods: Skeletal tumor lesions and inflammation were induced by the injection of VX-2 tumor cells in suspension and in croton oil, respectively, into the distal femur of Japanese white rabbits. Ten to fourteen days after the injection, MRI was performed under intravenous anesthesia. Single-shot echo planar DW images were obtained. After MRI, the diseased femurs were extirpated, histologically analyzed, and compared with DW images. The apparent diffusion coefficient (ADC) values for the different tissue regions were compared, and the relationships with histological measurements were examined.

Results: In the necrotic regions of intraskeletal tumors, ADC values were higher than those in regions with abundant viable tumor cells ($p < 0.0001$). In extraskeletal tumors, necrotic cells were numerous, and ADC values were similar to those in the intraskeletal necrotic tumors. Intraskeletal inflammatory lesions and normal bone marrow showed the highest and lowest ADC values, respectively ($p < 0.0001$). ADC values were negatively correlated with cell area density and the nuclear/cytoplasmic ratio.

Conclusion: ADC values in various skeletal lesions correlated with histological features, suggesting the potential usefulness of ADC mapping in differentiating osteomyelitis from bone metastasis.

Research Code No.: 509

Key words: Diffusion-weighted imaging, Bone metastasis, Rabbit bone tumor model

Received Aug. 4, 2003; revision accepted Dec. 3, 2003
Department of Radiology, Kawasaki Medical School

別刷請求先
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
川崎医科大学附属病院放射線科
三上 雅美

はじめに

転移性骨腫瘍は成人の悪性骨腫瘍の中で最も多く、特に乳癌、前立腺癌、肺癌などの進行癌に高率に発生する¹⁾。このため、その診断は悪性腫瘍の治療方針の決定のために極めて重要である。通常、骨転移の診断は単純X線写真、骨シンチグラフィ、X線CT、磁気共鳴診断法(magnetic resonance imaging; MRI)などにより行われる²⁾⁻⁴⁾。特にMRIは近年の技術的進歩が目覚ましく、良好な組織分解能により病変検出能に優れ、現在では骨転移診断において広く使用されている⁵⁾⁻⁹⁾。しかしながら、MRIは信号の特異性が必ずしも十分でなく、異常信号を呈した場合に良性疾患との鑑別に苦慮する症例が時に経験される。すなわち、悪性骨腫瘍は、骨硬化性転移などの一部の疾患を除き、一般にMRI T2強調像で高信号を呈することが多いが、骨粗鬆症などで生じる椎体骨折の急性期や骨髓過形成などでもしばしば高信号として描出されるため、これらと病変との鑑別が困難な症例が存在する¹⁰⁾。

近年、拡散強調画像は、急性期脳梗塞の診断などでその有用性が確立され、現在広く臨床の場で使用されている^{11), 12)}。骨・軟部領域では、椎体骨折の良悪性の鑑別における有用性が報告されている¹³⁾。現在までに拡散強調画像における見かけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)ADC値の病理組織学的意義についてはいくつかの報告が見られるが、悪性骨腫瘍および炎症部において、細胞密度などの病理組織学的指標と、ADC値との関連を検討した報告はみられない。そこで今回、家兎大腿骨に移植した骨腫瘍の拡散強調画像を取得し、その病理組織学的意義を比較検討するため、骨内腫瘍部位(viable部, necrosis部)、炎症部および正常骨髄における拡散強調画像での相違について検討した。

対象および方法

1. 実験モデルの作成

実験には10週齢、平均体重 2kgの雄性白色家兎16羽を用い、悪性腫瘍モデル(n=8)と炎症モデル(n=4)を作成し、

Table 1 MR imaging sequences

	T1-weighted image (fast spin echo)	fast STIR	Diffusion-weighted image (DWI)*
TR/TE	500/10	3000/90 (TI=150)	5500/100
band width (kHz)	20	20.8	91
NEX	3	4	1
ETL	2	8	—
slice thickness (mm)	3	3	5
gap (mm)	1	1	1.5
FOV (cm)	16×16	16×16	24×24
matrix	256×192 (ZIP 512)	256×192 (ZIP 512)	128×128
acquisition time	2'26"	4'54"	0'22"

*SE type single shot EPI, b=0.500sec/mm², isotropic diffusion

4 羽を正常対照とした。

腫瘍モデルの作成には、当教室で継代維持されている家兎VX-2腫瘍を使用した。ペントバルビタール(ソムノペンチル®)による静脈麻酔下で、大腿骨遠位端を18G針を用いて直接穿刺し、VX-2腫瘍懸濁液(5×10⁵個)を注入した後、平均12日目にMRIを撮像した。

炎症モデルは、同様の手技にて10%クロトンオイル(Nacalai Tesque, Inc.; Kyoto, Japan)0.3mlを大腿骨遠位端に注入し作成した。クロトンオイルは血管障害性の強い起炎物質であり、投与部位に強い炎症を惹起する¹⁵⁾。MRIはクロトンオイル穿刺注入後、平均12日目に撮像した。なお正常対照には無処置の家兎を用いた。

なお、本実験は、川崎医科大学動物実験委員会の承認(03-022)を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき実施された。

2. MRI撮像とADC値の計測

MRIの撮像は、静脈麻酔下で、GE社製1.5T装置(SIGNA Horizon LX, 最大傾斜磁場強度33mT/m, slew rate 120mT/m/sec)を使用し、head coilを用いて撮像を行った。詳しい撮像条件をTable 1に示す。fast spin echo(FSE)法によるT1強調像のパラメータは500/10/3(TR/TE/excitation)、撮像時間は2分26秒であった。fast STIRの撮像パラメータは3000/150/90/4(TR/TI/TE/excitation)で撮像時間は4分54秒であった。ピクセルサイズはいずれも1.6×1.2mmである。

まずFSE法によるT1強調像とfast STIRを撮像した後、single shot echo-planar imaging(EPI)を用いた拡散強調画像を得た。拡散強調画像のパラメータは5500/100/1(TR/TE/excitation)で撮像時間は22秒であった。b値0, 500s/mm²を同時撮像した。拡散強調画像におけるピクセルサイズは1.9×1.9mmである。

ADCはb値が0および500s/mm²の拡散強調画像から計算し、画像解析ソフトFancool 2000(General Electric)を用いてADC mapを作成した。次に、ADC mapの画像データを解析用コンピュータ(Macintosh Power Book G3, OS 8.6)に転送し、米国National Institute Health(NIH)のWayne Rasband

による画像解析ソフトNIH image 1.62を使用し、任意の関心領域(ROI)を設定してADC値を求めた。MRIと病理組織像の部位的対応は、コンピュータのモニター上で、コンピュータに取り込んだ肉眼病理組織画像と対比して行った。

viable部、necrosis部、炎症部、正常骨髄、骨外腫瘍部と一致する部位のADC値を測定した。ROIは20mm²の一定面積で測定し、5つの部位について画素ごとのADC値を測定し5群間での比較を行った。ROIの設定およびADC値の計測は2名の放射線科医の合議制にて行った。

3. 病理組織標本の作製および解析

MRI撮像後に大腿骨を摘出し、腫瘍モデルの細胞破壊を最小限にするため、ブアン固定を行った。正常対照および炎症モデルについては10%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋を行った。その後、MRI上のスライス部位に合わせてマイクロームを用いて5μm厚に切除し、hematoxyline-eosin(HE)染色を行い、組織標本を作製した。大腿骨内の腫瘍(骨内腫瘍)は、組織標本の肉眼所見および顕微鏡下での所見をもとに、①破壊性変化を伴った細胞がほとんどみられない充実性腫瘍部位(viable部)と、②細胞膜の一部もしくは大半に破壊が生じ、また核融解、核濃縮が認められる部位(necrosis部)に分類した。また、大腿骨外に認められたVX-2腫瘍を骨外腫瘍とした。次に病理組織像上に関心領域(ROI)を設定しIBAS system(Zeiss-Kontron, Echting, Germany)を用いて、細胞と間質の比率(細胞面積密度)と、各々の細胞における細胞質に対する核の面積比(N/C比)の平均値を算出した。ROIはMRI画像と対比しながらADC値測定時のROIと可能な限り一致するように一定面積(20mm²)で設定した。

4. 検討項目

骨内腫瘍部位(viable部、necrosis部)、正常骨髄、骨外腫瘍部位および炎症部位におけるADC値の相違および、(2)腫瘍群と正常対照における①ADC値と細胞面積密度および②ADC値とN/C比との関連について検討した。

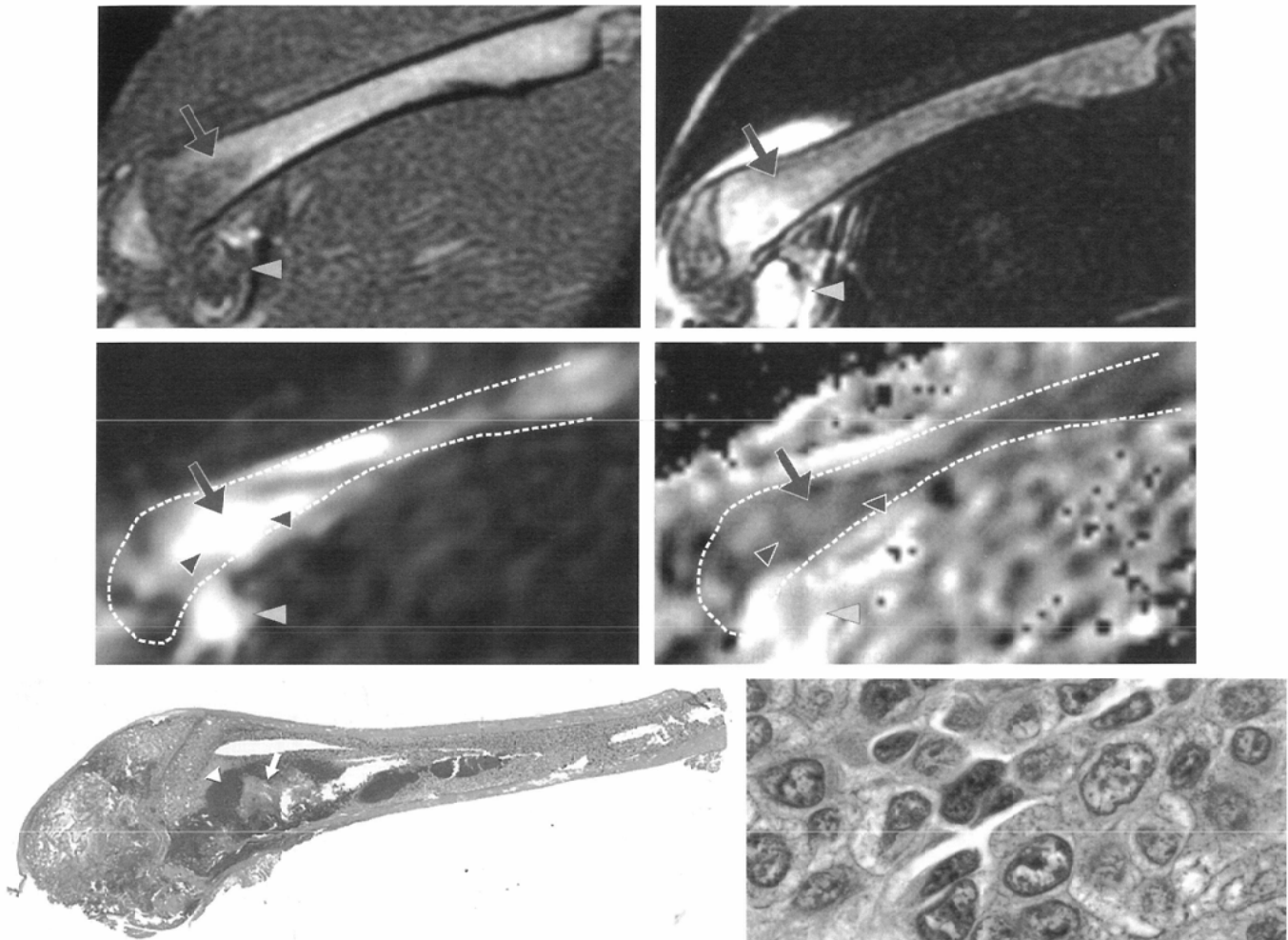


Fig. 1 VX-2 tumor implanted in the rabbit femur.

A: T1-weighted MR image shows an area of low signal intensity (arrow) in the distal femur.

B: STIR image shows high signal intensity (arrow) in the same region.

C: Diffusion-weighted image demonstrates an increase in the signal intensity of the lesion. The central portion (arrow), which represents liquefied tumor necrosis (see E), has a slightly lower signal intensity than that in the peripheral region (Red arrow heads).

D: On the ADC map, the viable lesion showed lower signal than the necrotic lesion. Yellow arrow heads indicate extraskelatal tumor. The cortical border of femoral bone is shown with dashed line in Figure C,D.

E: Histologic section shows viable tumor (arrowhead) peripherally and liquefied tumor necrosis (arrow) centrally (hematoxylin-eosin stain; original magnification).

F: In the viable lesion, cell density is high, which might lead to lower the ADC (hematoxylin-eosin stain; original magnification $\times 100$).

A	B
C	D
E	F

5. 統計学的検討

群間の比較はSchefféの検定により、相関はPearsonの相関係数を用いて行い、いずれも p 値 <0.05 を有意とした。

結 果

1. 腫瘍部位のMRI所見

家兎大腿骨遠位端に移植したVX-2腫瘍は、正常骨髄と比較して、MRI T1強調画像で低信号、STIR像で高信号に描出された (Fig. 1A, B)。また、拡散強調画像では、骨内腫瘍部

のうちviable部位は正常骨髄より高信号に描出され、necrosis部は低信号に描出された。一方、ADC mapのグレースケール表示では、necrosis部は周囲のviable部に比べ白く描出された (Fig. 1C, D)。MR画像に対応する断面の病理組織像を Fig. 1Eに示す。viable部では大型の核を持つ細胞が密に分布する像が観察された (Fig. 1F)。

2. 腫瘍モデルにおける病理組織所見とADC値の比較

各部位のADC値の測定結果を Fig. 2 に示す。骨内腫瘍部では、necrosis部はviable部と比較してADCが有意に高い値

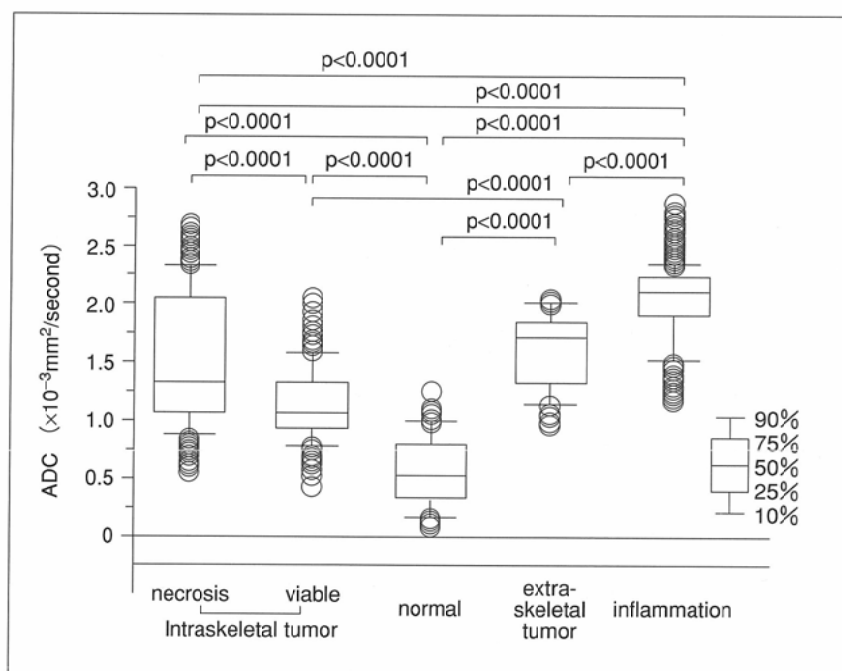


Fig. 2 Comparison of ADC values between tumors, inflammation and normal regions.

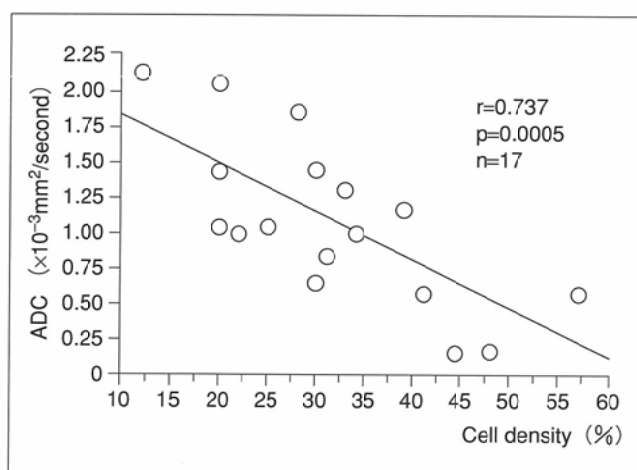


Fig. 3 Relationship between ADC values and cell areal densities.

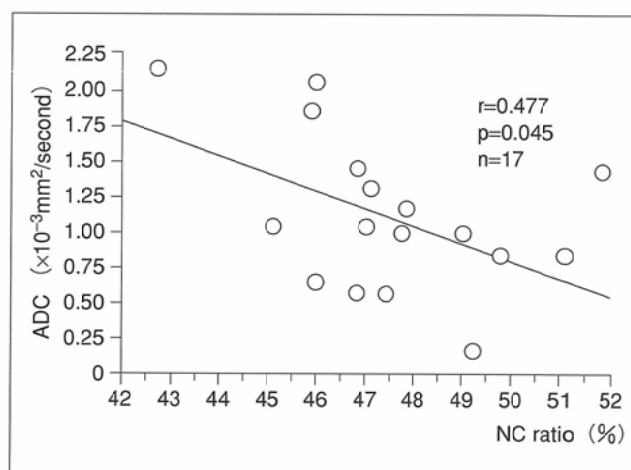


Fig. 4 Relationship between ADC values and N/C ratios.

を示した($p < 0.0001$)。また、骨内腫瘍のviable部のADC値は正常骨髄部よりも有意に高値を示した($p < 0.0001$)。

骨外腫瘍部位の大部分はnecrosisを示し、ADC値は骨内腫瘍necrosis部と同様に高い値を示した。また、骨外腫瘍部位と骨内腫瘍viable部および正常骨髄との間には有意差が認められた(いずれも $p < 0.0001$)。

3. 細胞面積密度、N/C比とADC値の相関

細胞面積密度やN/C比が高値なほどADC値は低値を示し、ADC値との間にはいずれも有意な負相関が認められた(Figs. 3, 4)。

4. 炎症モデルにおけるMRI所見および病理組織所見とADC値の比較

炎症部は正常骨髄よりMRI T1強調画像で低信号、STIR像で高信号を示した(Fig. 5A, B)。

拡散強調画像をFig. 5Cに示す。病理組織標本ではクロトンオイルの注入による影響と考えられる滲出液と軽度の好中球の浸潤を認めた(Fig. 5D)。また、炎症部位のADC値は今回検討した5部位のうちで最も高値を示した($p < 0.0001$) (Fig. 2)。

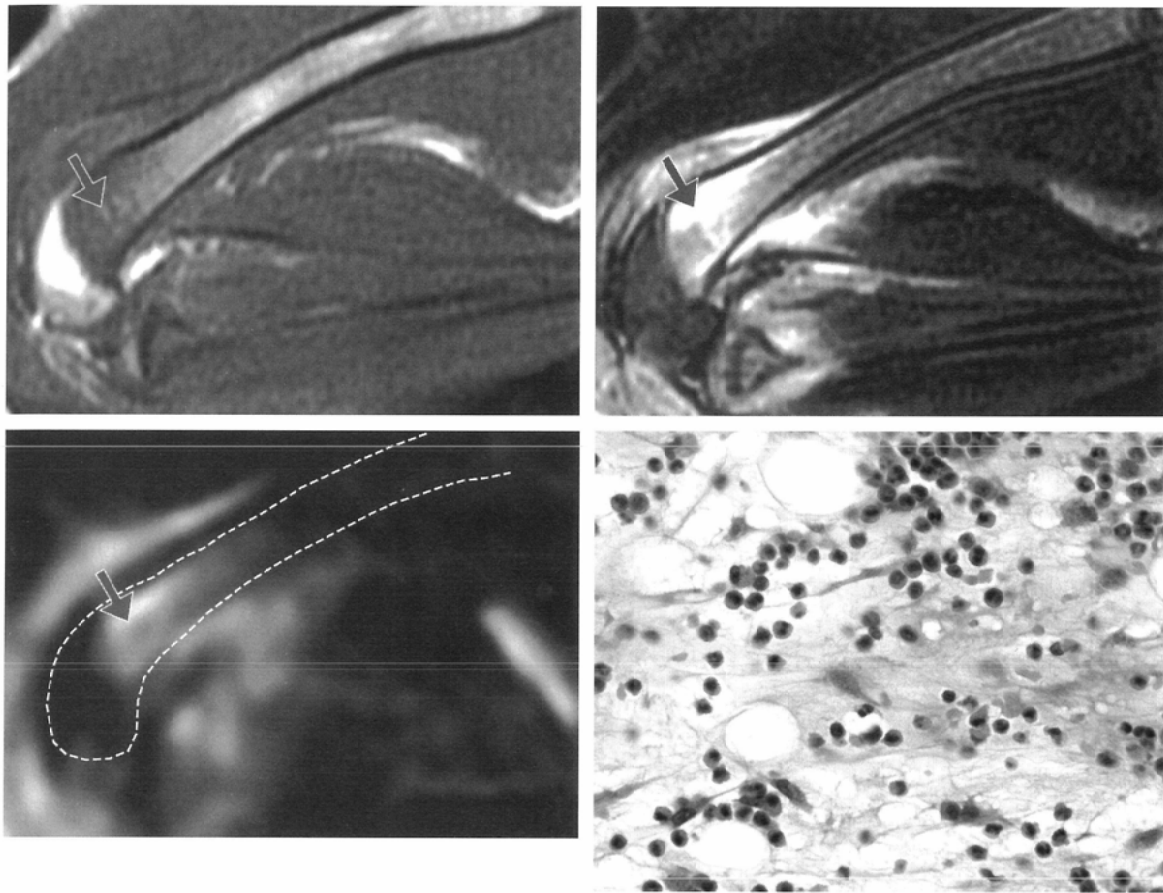


Fig. 5 Croton oil-induced osteomyelitis in the rabbit femur.

A: T1-weighted MR image shows a low signal intensity area (arrow) with an unclear border in the distal femur.

B: STIR image shows high signal intensity (arrow) in the same region.

C: Diffusion-weighted image shows low signal intensity (arrow) corresponding to the lesion on STIR image.

D: Photomicrograph obtained in the distal femur confirms inflammatory cell infiltration with abundant exudate (hematoxylin-eosin stain; original magnification x40).

A	B
C	D

考 察

従来、水分子拡散の程度を表す拡散係数はin vitroの状態
で測定されてきたが、近年になりMRIを使用して生体内で
の拡散現象を画像化できるようになった。拡散強調画像
は、臨床的にはecho planar法の応用により飛躍的に普及
し、現在、急性期脳梗塞やその他の中枢神経系疾患の診断
でその有用性が確立している^{11), 12)}。さらに、最近ではEPI法
で描出困難な部位に対し、SSFSE(single shot fast spin echo)
やSSFP(steady-state free precession)系などを利用した拡散
強調画像も検討され、脊髄、脊椎疾患の診断に応用されて
いる¹⁵⁾。骨軟部領域での拡散強調画像の応用では、特に椎
体骨折における良・悪性の鑑別での有用性が注目されてい
る¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。すなわち、転移性腫瘍の部位は、豊富な腫瘍細胞
により細胞外腔が減少し水の拡散運動が制限されるため、
拡散強調画像で高信号に描出される。一方、良性骨折の部
位では、悪性腫瘍に比較して細胞外腔が広く、拡散強調画
像で低信号に描出されることが考えられる。今回の結果で

は、細胞面積密度が高値を示した領域ではADC値は低値を
示し、骨内腫瘍necrosis部や炎症部ではADC値は高値を示し
た。これは、従来から予想されていた骨転移巣における拡
散強調画像の病理組織学的意義を支持する結果と考えられ
る。

ADC値は細胞面積密度のほかに、N/C比とも有意な負の
相関を示した。N/C比は細胞の増殖能と関連し、悪性腫瘍細
胞などの増殖の速い細胞ではN/C比が大きい傾向にある¹⁹⁾。
これまでに、ほかの腫瘍における検討でも、ADC値が細胞
密度などのほかにN/C比とも関連することを示唆する結果
が示されている^{20), 21)}。ただし、細胞内における水分子の動
きの制限が、組織レベルでのADC値にどの程度関与するか
については、今後さらに検討が必要である。

拡散強調画像によるnecrosis部とviable部の鑑別につい
ては、ラットの皮下に移植した骨肉腫を用いた検討で同様の
結果が報告されている²²⁾。この検討では、ADC値がT2緩和
時間や造影能よりもnecrosis部とviable部の鑑別能に優れて
いた。また、MaierらはADC値を測定することによりviable

部とnecrosis部が鑑別可能であり治療評価に用いることができるとしている²³⁾。今回の実験では、T2緩和時間や造影能との比較は行っていないため、その比較は困難であるが、これらの結果は腫瘍のviabilityの評価や治療後の経過観察における拡散強調画像の有用性を示唆している。

EPIによる拡散強調画像では脂肪抑制が併用されるため、正常骨髄内の脂肪の信号は完全に抑制される。このためEPIを用いたADC値測定では、骨髄内脂肪の多寡によりADC値が変動する。これまでの報告によると、正常骨髄のADC値は、EPIによる測定で $0.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ²⁴⁾、脂肪抑制を併用しないパルスシーケンスでは $0.3 - 0.37 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ¹⁵⁾、¹⁸⁾であり、脂肪が存在する場合には、脂肪抑制によりADC値が低めに評価される。脂肪抑制を併用しない際は、ADC値測定による正常骨髄とviable部の鑑別が困難になる可能性も考えられるが、viable部、necrosis部と炎症部との鑑別には、ほとんど脂肪細胞が含まれないことを考えると鑑別は可能であると思われる。

今回用いたVX-2腫瘍はShope-virus由来の扁平上皮癌で大きな腫瘍を形成するため、骨髄内へ移植し画像診断での腫瘍描出能の評価などを行うのに適している²⁵⁾。一般に、VX-2腫瘍細胞は大型の核を有し、核・胞体比が大きいことを特徴とする。今回の検討でも、腫瘍部のN/C比は主に46～48%に分布し、核の占める比率が高い傾向がみられた。壊死に陥りやすい腫瘍と陥りにくい腫瘍など、様々な悪性腫瘍の性質においてもADC値に差が生じるとされる。Wangらも、腫瘍の性状によりADC値に変化が見られることを報告しており²⁶⁾、特に悪性リンパ腫や未分化悪性腫瘍においてはより高分化な悪性腫瘍に比較してADC値は低値を示すことが知られている。腫瘍細胞の種類によるADC値の変化については今後さらに検討が必要と考えられる。

クロトンオイルによる炎症部位は、骨内腫瘍viable部と比較してADC値が高い傾向を示し、拡散強調画像において両者を鑑別できる可能性が示唆された。一方、Buyn²⁷⁾らの報告では結核性脊椎炎におけるADC値は $0.98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ と低値を示している。今回炎症モデルとして用いたクロトンオイルによる骨髄炎では、クロトンオイル注入に伴う滲出液が豊富にみられる一方、好中球浸潤は比較的軽度であり、一般的な骨髄炎²⁸⁾とはやや異なる組織像を示した。Buynらの報告との相違はこのような組織像の相異によるもので、炎症部位でもその組織学的背景によりADC値が大きく異なるものと思われる。今回作成した炎症モデルにおけるADC値上昇の大きな要因は、好中球浸潤が軽度つまり細胞面積密度が低いだけでなく、滲出液が豊富にみられたことから、間質の水の増大によるものと推測された。

また、炎症の回復期などにみられる肉芽組織や線維化もADC値に影響することが考えられる。ただし、今回の検討では平均12日目にMRIを施行しており、線維化は認められなかった。

悪性腫瘍の拡散強調画像の信号強度は、主に細胞外液の水分子と灌流により影響される²⁹⁾。悪性腫瘍では血流が豊

富なことが多く、血流に富む腫瘍部位で水分子の拡散現象を正確に評価する際には、灌流による影響を十分に考慮する必要がある。一般に、拡散強調画像において灌流の影響を除外するには、b値を少なくとも $500 - 800 \text{ sec/mm}^2$ 以上にすることが必要とされている³⁰⁾。今回の検討ではb値が $0 - 500 \text{ sec/mm}^2$ の拡散強調画像よりADC値を算出しているが、やはり完全に灌流の影響を除外しているとはいえない。本研究での改良すべき点と思われる。

現在までに、拡散強調画像のパルスシーケンスとして、echo planar法、spin echo (SE)法、single-shot fast spin-echo (SSFSE)法、SSFP (steady-state free precession)法、line scan法 (line scan diffusion weighted imaging; LS-DWI) およびradial scan法などが用いられている。一般に、echo planar法は磁化率効果が問題となるため、骨軟部領域などでは使用し難い。そのほかにも前述したとおり、EPIによる拡散強調画像においては脂肪抑制のため脂肪を含む組織ではADC値が低めに評価されるため注意が必要と思われる。

SE法は古典的方法であり、空間分解能や信号雑音比 (signal noise ratio; S/N) は高いが、撮像に時間を要する。SSFSE法はS/Nは低い、画像の歪みが少ない。SSFP法ではT2の影響が混在し正確なADCの定量化が困難である。LS-DWIは現在まだ広く使用されていないが、脊椎領域の拡散強調画像として期待されている^{31), 32)}。また、radial scan法³³⁾などもこれからの臨床装置で使用可能になるものと思われる。今回の検討では、使用したMRI装置の制限からEPI法を用いたため、磁化率効果による影響が無視できず、また空間分解能やS/Nの点でも限界を有していた。骨転移における拡散強調画像の病理組織学的な背景をより詳細に検討するためには、今後小動物専用のMRIなどを用いてパルスシーケンスの違いも考慮した評価を行うことが必要と思われる。

まとめ

1. 骨内腫瘍のnecrosis部はviable部に比べて高いADC値を示した。
2. ADC値は細胞面積密度およびN/C比と負相関を示した。
3. 炎症部位は、ADC値が高く、病理組織にて滲出液が豊富にみられたことから、間質の水の増大によりADC値が上昇することを示していると考えられた。

謝辞

稿を終えるに当たり、御指導と御高見を賜りました川崎医科大学放射線医学教室福永仁夫教授ならびに曽根照喜助教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究にご協力いただいた川崎医科大学附属病院中央放射線部門 古城 剛主任技師はじめ放射線技師の皆様、組織・電子顕微鏡センターの吉田陽子氏、若林かずみ氏、山根和子氏ならびに川崎医科大学放射線医学教室の諸兄に深く感謝します。なお本論文の要旨は、第62回日本医学放射線学会総会(平成15年4月、横浜)で発表した。

文 献

- 1) Mundy GR: Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 80: 1546–1556, 1997
- 2) Rosenthal DI: Radiologic diagnosis of bone metastases. *Cancer* 80: 1595–1607, 1997
- 3) Söderlund V: Radiologic diagnosis of skeletal metastases. *Eur Radiol* 6: 587–595, 1996
- 4) Frank JA, Ling A, Patronas NJ, et al: Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs scintigraphy. *AJR* 155: 1043–1048, 1990
- 5) Yuh WTC, Zachar CK, Barloom TJ, et al: Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant cases with MR imaging. *Radiology* 172: 215–218, 1989
- 6) Eustace S, Tello R, Decarvalho V, et al: A comparison of whole-body turbo STIR MR imaging and planar ^{99m}Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *AJR* 169: 1655–1661, 1997
- 7) Yuleung C, Kamwing C, Waiman L, et al: Comparison of whole body MRI and radioisotope bone scintigram for skeletal metastases detection. *Chin Med J* 110: 485–489, 1997
- 8) 飯塚雅美, 永井清久, 玉田 勉, 他: 全身MRIによる骨転移検出の基礎的検討. *日本医放会誌* 59: 470–472, 1999
- 9) 玉田 勉, 永井清久, 飯塚雅美, 他: 乳癌骨転移の検出におけるWhole-body MRI(WB-MRI)と骨シンチグラフィの比較. *日本医放会誌* 60: 249–254, 2000
- 10) Baker LL, Goodman SB, Perkash I, et al: Benign versus pathologic compression fractures of vertebral bodies: assessment with conventional spin-echo, chemical-shift, and STIR MR imaging. *Radiology* 174: 495–502, 1990
- 11) Warach S, Gaa J, Siewert B, et al: Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37: 231–241, 1995
- 12) Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG: Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 217: 331–345, 2000
- 13) Baur A, Stabler A, Bruning, et al: Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 207: 349–356, 1998
- 14) 鷲野谷利幸, 山口慶一郎, 中野政雄: MR画像を用いた腫瘍と炎症の鑑別に関する研究: 家兎大腿筋におけるVX2腫瘍とクロトン油炎症の比較. *日本医放会誌* 54: 592–604, 1994
- 15) Byun WM, Shin SO, Chang Y, et al: Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. *AJNR* 23: 906–912, 2002
- 16) Baur A, Stabler A, Huber A, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of spinal bone marrow. *Semin Musculoskelet Radiol* 5: 35–42, 2001
- 17) Herneth AM, Philipp MO, Naude J, et al: Vertebral metastases: assessment with apparent diffusion coefficient. *Radiology* 225: 889–894, 2002
- 18) Zhou XJ, Leeds NE, McKinnon GC, et al: Characterization of benign and metastatic vertebral compression fracture with quantitative diffusion MR imaging. *AJNR* 23: 165–170, 2002
- 19) Oberling CH, Bernhard W. Morphology of cancer cells. (In) Brachet F, Mirsky AE: *The Cell*. 405, Academic Press, New York, 1960
- 20) Uhl M, Althoefer C, Kontny U, et al: MRI-diffusion imaging of neuroblastomas: first results and correlation to histology. *Eur Radiol* 12: 2335–2338, 2002
- 21) Gauvain KM, Mckinstry RC, Mukherjee P, et al: Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR* 177: 449–454, 2001
- 22) Lang P, Wendland MF, Saeed M, et al: Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 206: 227–235, 1998
- 23) Maier CF, Paran Y, Bendel P, et al: Quantitative diffusion imaging in implanted human breast tumors. *Magn Reson med* 37: 576–581, 1997
- 24) Chan JHM, PEH WCG, Tsui EYK, et al: Acute vertebral body compression fractures: discrimination between benign and malignant causes using apparent diffusion coefficients. *Br J Radiol* 75: 207–214, 2002
- 25) Nagata Y, Fujiwara K, Okajima K, et al: Transcatheter arterial embolization for malignant osseous and soft-tissue sarcomas. I A rabbit experimental model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 21: 205–207, 1998
- 26) Wang J, Takashima S, Takayama F, et al: Head and neck lesions: Characterization with diffusion-weighted echo planar MR imaging. *Radiology* 220: 621–630, 2001
- 27) Buyn WM: Diffusion-weighted MR imaging of vertebral bone marrow. Differentiation of degenerative spines and spondylitis involving bone marrow adjacent to end plates. *Proc Int Soc Magn Reson Med* 9: 1626, 2001
- 28) Fitzpatrick LA: Metabolic and nontumorous bone disorders. (In) Damjanov I, Linder J; Anderson's pathology 10 ed. p2574–2611, Mosby, St. Louis, 1996
- 29) Baur A, Reiser MF: Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans. *Skeletal Radiol* 29: 555–562, 2000
- 30) Le Bihan: Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 7: 1–30, 1991
- 31) Bammer R, Fazekas F, Augustin M, et al: Diffusion-weighted MR imaging of the spinal cord. *AJNR* 21: 587–591, 2000
- 32) Maier SE, Gudbjartsson H, Patz S, et al: Line scan diffusion imaging: characterization in healthy subjects and stroke patients. *AJR* 171: 85–93, 1998
- 33) Gmitro AF, Alexander AL: Use of a projection reconstruction method to decrease motion sensitivity in diffusion-weighted MRI. *Magn Reson Med* 29: 835–838, 1993