

《短報》

In vivo NMR による加齢に関する研究

池平 博夫* 福田 信男* 山根 昭子* 篠遠 仁*
 遠藤 真広* 松本 徹* 飯沼 武* 館野 之男*

I. はじめに

加齢（老化）現象とは発生に始まり、成育、成熟、老化そして死に至る一連の最も基本的な生物現象として捉えることができる。しかしこの一連の現象を制御する因子は、今日なお確認されていない。われわれは加齢を一つの現象として、生物の外的観察などによって認識しうるのみである。

さて生物は生命活動期間において、体内環境の恒常性が維持されているので、生体組織の構成が極端に変化することは、通常の生理的条件下ではほとんど考えられない。しかもヒトの場合には、各個体についてその生涯を通じて同一の測定手段によって、加齢現象に伴う生体組織の化学構成などの変化を追跡することは不可能である。したがって、広い年齢範囲にわたる多数の個体の測定により加齢と生体組織の関連を検討するしかないが、この場合には測定精度を含めた各個体ごとのバラツキを超えて変化するものでないと、加齢による変化の傾向をさえも捉えることができないことがある。

そこで今回われわれは NMR-CT を用いて、生体各組織の緩緩和時間 (T_1) や緩緩和率 (R_1 , $1/T_1$) を測定し、全年齢群および成育年齢として20歳以下の年齢群それぞれで年齢との相関関係について検討を加え、加齢による生体組織の水素原子核（プロトン）の存在状態の変化傾向を統計的に推定することができたので、ここに報告する。

* 放射線医学総合研究所臨床研究部

受付：61年2月14日

最終稿受付：61年4月9日

別刷請求先：千葉市穴川4-9-1 (番260)

放射線医学総合研究所臨床研究部

池平博夫

II. 対象と方法

本研究において対象とした症例は、 T_1 画像を撮像することのできた症例および健常ボランティア計440例である。

使用した装置は旭化成製 Mark-J, 0.1 Tesla である。測定パルス系列は T_1 系列($T_d=300$ ミリ秒, $T_r=1,000$ ミリ秒) とし、測定は各組織部に画像上で定型的 ROI (region of interest) 処理を行って、ROI 内の T_1 値の平均値を求めた¹⁾。

なお症例については、疾病による影響が及んでいないと考えられる部分の T_1 値を測定した。また同一例において同じ組織の測定値が複数の場合には、それらの平均値を求め一例一組織に一つの T_1 値を当てた。

T_1 値の測定は全身 18 種の組織について行い、測定結果については、すべての組織について男女別のデータに分け、t 検定およびウイルコクソン検定によって母集団の検定を行い性別による違いはないことを確認した上で、 T_1 値あるいは R_1 値と年齢との相関関係について、全年齢層と20歳以下の成育年齢層でそれぞれ統計的検討を行い、相関係数を求めた。

III. 結 果

椎体骨髄の R_1 値と年齢との相関を Fig. 1 に示した。この図は 119 例について R_1 値と年齢との回帰直線を示しており、破線は 95% 以上の信頼限界を示している。 R_1 値はグラフ中に 1 例 1 点として白円で示し、実際のデータのバラツキ具合を示した。

このように得られたデータはかなりバラツキが見られたにもかかわらず、統計的には明らかな正

の相関が椎体骨髓の R_1 値と、年齢との間に認められた。

成育期における変化が予想される骨髄と、骨格筋、皮下脂肪について、 R_1 値の平均、その最大値、最小値、一次回帰式 ($Y = A + BX$) の係数 A 、 B 、相関係数および例数について上段に全年齢層を、下段に20歳以下の年齢層の結果を Table 1 に示した。

ここで、長管骨骨髄では全年齢を通じて見ると相関はないが、20歳以下については5例ではあるが 0.288 という正の相関傾向が見られた。椎体骨髄については全年齢を通じても正の相関があるが、20歳以下ではさらに強い正の相関を示した。

また骨格筋については全年齢を通じては 0.059 と相関は小さいが、20歳以下では 0.209 とかなり明らかな正の相関傾向が見られた。

全身の皮下脂肪については全年齢および20歳以下ともにいずれも相関関係は見られなかった。

さらに、年齢との相関が有意であった組織について、相関係数を Table 2 に示した。Table 2 に示した組織の中で白質、肝臓と長管骨骨髄につい

ては有意の相関は見られなかつたが、参考のために示した。

T_1 値と年齢との相関が有意に正であった組織は舌が 99% 以上の確率で、また視床、皮下脂肪（頸部）と脾臓で 95% 以上の確率であり、有意に負の相関が認められた組織は橋と椎体骨髄が 99% 以上の確率で、灰白質では 95% 以上の確率であった。

IV. 考 察

NMR-CT による *in vivo* 縱緩和時間と加齢現象に関する本研究は、生体内の水素原子核の存在状態を、結合水と自由水という 2 極成分の混合体であると考え、あるいは前者に対して脂肪、後者に対して水の混合体と考えた解析であると言える。

このような 2 極成分の混合物の縦緩和時間は、脂肪の縦緩和率 R_f と水の縦緩和率 R_w の混合比による加重平均として理論的に与えられるので、理論的解析には縦緩和時間のみならず縦緩和率を利用すると有利である^{2,3)}。

さて $R_f \gg R_w$ という関係が通常の NMR-CT に

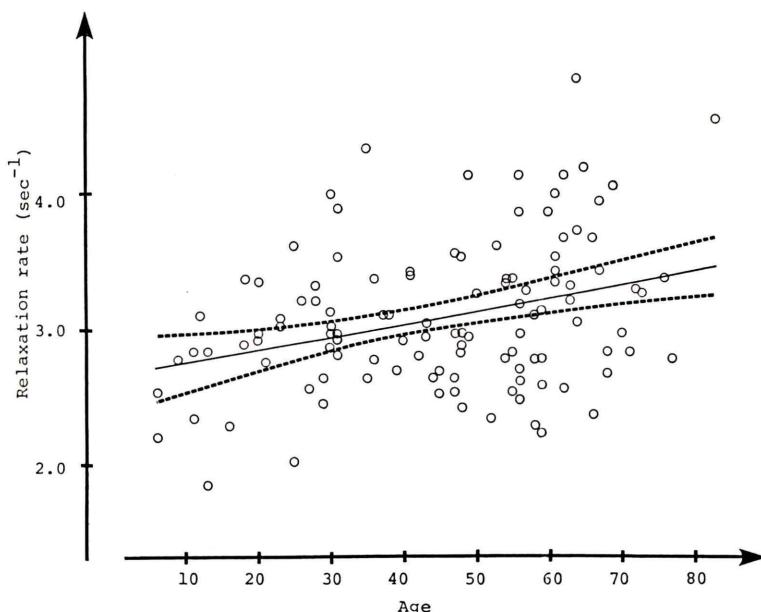


Fig. 1 The regression line of the vertebral longitudinal relaxation rate (R_1) value and age ($Y = 2.67 + 9.53 \times 10^{-3} X$). Dotted lines (-----) show over 95% probability.

Table 1 The correlation coefficient value and the regression analysis between longitudinal relaxation rate (R_1) value (sec $^{-1}$) and whole or growing age

Tissue	Mean	Max-Min	A	B	Coefficient correlation	n
Long bone bone marrow	4.84±0.97	6.94-2.79	4.79	1.12×10 $^{-3}$	0.021	43
	4.88±1.24	6.53-3.59	3.08	0.12	0.288	5
Vertebral bone marrow	3.10±0.54	4.83-1.87	2.67	9.53×10 $^{-3}$	0.327	119
	2.74±0.43	3.37-1.87	2.11	4.62×10 $^{-2}$	0.528	14
Muscle	3.37±0.39	5.64-2.48	3.32	1.22×10 $^{-3}$	0.059	241
	3.23±0.35	4.44-2.70	2.99	1.66×10 $^{-2}$	0.209	29
Fat	5.16±0.92	8.19-3.07	5.11	1.04×10 $^{-3}$	0.021	162
	5.29±1.01	7.40-3.75	5.50	-1.65×10 $^{-2}$	-0.073	14

Mean values of R_1 and their ranges were shown, A and B indicate each coefficient of the regression equation ($Y = A + BX$), upper line data are whole ages' data and lower line data are under 20 years groups' data.

Table 2 The correlation coefficient value between longitudinal relaxation time (T_1) value and age

Tissue	n	Correlation coefficient	Significant
White matter	145	-0.007	
Gray matter	143	-0.102	*
Pons	119	-0.188	**
Thalamus	50	0.132	*
Tongue	86	0.277	**
Fat (neck)	64	0.180	*
Liver	70	0.036	
Spleen	42	0.221	*
Bone marrow (long bone)	43	-0.019	
(vertebra)	79	-0.296	**

** and * indicate over 99% and 95% probability of positive or negative correlation coefficient value.

よる測定では成立するので、加齢とともに脂肪成分为増加する組織では、緩緩和率も加齢とともに大きくなり、逆に相対的に水分が増加する組織では緩緩和率は小さくなる。緩緩和時間用いた場合は、以上の逆現象となるのは自明である。

そこで各組織の T_1 値と年齢との関係は Table 2 で示したごとく、椎体骨髓、灰白質と橋では負の相関が見られ加齢とともに相対的に脂肪成分为増加、逆に言えば相対的に水分減少の傾向が推定された。また舌および視床、頸部の皮下脂肪と脾臓では正の相関が見られ、加齢とともに脂肪成分为相対的減少、あるいは水分の相対的増加傾向が疑われた。

以上の結果より椎体骨髓では加齢に伴う脂肪変性を反映しており⁴⁾、舌頸部皮下脂肪や脾臓では加齢に伴って組織の自由水増加や脂肪組織の相対的減少を反映しているとも考えられるが、脳では各領域において T_1 値の変化傾向が一定せず、また ROI 設定時の部分容積効果にも影響されるので本研究においては断定的な判断はできないであろう。

成育期に関しては Table 1 に示されるように、長管骨骨髓において全年齢では相関が見られないにもかかわらず、20 歳以下で R_1 値と年齢に正の相関傾向が見られるが、これは成育期における骨髓の脂肪変性の反映であろう。次に椎体骨髓でも 20 歳以下で、全年齢を通じて見られるよりさらに強い正の相関が見られるが、骨髓の脂肪変性を反映したものと考えられる。

さて骨格筋については、全年齢を通じて見ると明らかな相関はないが、成育期では R_1 値との間に正の相関傾向が見られ、組織内の自由水の相対的減少を示しているものと考えられる⁵⁾。

また全身の皮下脂肪については、全年齢を通じても成育期においても、相関は見られなかった。頸部皮下脂肪で相関が認められたのは、測定部位の違いなどによると考えられる。

以上のように統計処理によると、各組織の加齢による変化傾向を捉えることができるが、Fig. 1 に示すように実際の測定データは加齢による変化と同じ程度に、時によってはさらに大きなバラツ

キがあり、プロトンの緩和現象の *in vivo* 計測によっては大体の傾向を把握することができるのみであると言えよう。

V. まとめ

NMR-CT による *in vivo* プロトン緩和時間の測定によって、各組織の加齢に伴う変化傾向を下記のように認めた。

1. 椎体骨髓では加齢に伴う脂肪変性を、 R_1 値の増大傾向として捉えることができた。
2. 長管骨骨髓と骨格筋については、20歳以下の年齢層で脂肪成分の相対的増加、あるいは自由水の相対的減少傾向を R_1 値の減少傾向として捉えることができた。
3. 舌や脾臓においては、 T_1 値の増加傾向が認められ、加齢に伴う自由水の相対的増加傾向が推定された。
4. 脳組織に関しては、測定方法などで検討する点があり、今回の研究では断定的な判断をくだ

すことができなかった。

本研究は科学技術庁振興調整費、「高齢化社会に対応する科学技術の開発に関する研究」の援助を受けた。

文献

- 1) 池平博夫、福田信男、山根昭子、他：NMR-CT の臨床応用（第5報）——旭 Mark-J と T_1 値について——. NMR 医学 4: 85-91, 1984
- 2) 福田信男、池平博夫、鳥居伸一郎、他：結合水分率 (Bound water fraction BWF) の映像化. NMR 医学 5: 104-107, 1985
- 3) Fullerton GD, Cameron IL, Ord VA: Frequency dependence of magnetic resonance spinlattice relaxation of protons in biological materials, Radiology 151: 135-138, 1984
- 4) Dooms GC, Fisher MR, Hricak H, et al: Bone marrow imaging: magnetic resonance studies related to age and sex. Radiology 155: 429-432, 1985
- 5) Rimmington JE, Foster MA: Tissue water content and T_1 value changes during rat neonatal development. SMRM 3rd annual meeting abstracts, pp. 627-628, 1984

Summary

Statistical Aging Study on the Human Tissue with In Vivo NMR

Hiroo IKEHIRA, Nobuo FUKUDA, Teruko YAMANE, Hitoshi SHINOTOH, Masahiro ENDO, Toru MATUMOTO, Takeshi IINUMA and Yukio TATENO

Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan

We evaluated the possibility to detect the statistical difference of each tissue's longitudinal relaxation time (T_1) or longitudinal relaxation rate (R_1) values, which depends on age and sex.

Normal tissues of 440 peoples were studied. T_1 or R_1 values were gotten in each tissue with calculated T_1 ($T_r=1,000$ msec, $T_d=300$ msec) image, and then the regression analysis and also the statistical analysis about the correlation coefficient between T_1 or R_1 values and age, as well as between male and female were done.

An NMR imaging system with resistive type scanner (0.1 Tesla, Asahi Mark-J) was utilized.

There was not any statistical difference between each sex, but some tissues had statistically meaning

correlation with age. Representative results are shown in Table 1 and Table 2. Especially, vertebral bone marrow had a typical correlation coefficient and regression coefficient. On the other hand, the long bone bone marrow and skeletal muscle showed significant correlation coefficient with those under twenty years, the so called growing age.

T_1 and R_1 values mainly depend on the free and bound water concentration ratio. These data showed that T_1 and R_1 values will be possible to use as the clinical parameter of the change of the fat and free water concentration ratio in the tissue.

Key words: Magnetic resonance, Tissue characterization, Aging study.