

## 特集 臨床医に必要な小児骨疾患の診断上の諸問題

### 3. 骨髄疾患：小児の骨髄MRI像を中心に

田中 修, 倉澤美和, 杉浦 充, 相原敏則<sup>1)</sup>

自治医科大学附属大宮医療センター 放射線科, 埼玉県立小児医療センター 放射線科<sup>1)</sup>

#### *MR Imaging of Bone Marrow Disorders in Children*

Osamu Tanaka, Miwa Kurasawa, Mitsuru Sugiura, Toshinori Aihara<sup>1)</sup>

*Department of Radiology, Jichi Medical School Omiya Medical Center*

*Department of Radiology, Saitama Children's Medical Center<sup>1)</sup>*

#### Abstract

With its excellent spatial and contrast resolution and ability to separate hematopoietic (red) marrow from fatty (yellow) marrow, magnetic resonance (MR) imaging is a sensitive modality for noninvasively evaluating physiological and pathological conditions of bone marrow. During skeletal maturation, hematopoietic marrow is converted to fatty marrow. Knowledge of the normal conversion patterns is important if marrow abnormalities are to be identified.

The T1-weighted spin echo sequence remains a fundamental technique in MR imaging of the bone marrow. The short T1 of fatty marrow produces excellent contrast on these sequences compared with red marrow and most pathologic processes that target bone marrow. Alterations in bone marrow signal occur in a variety of disorders, including marrow hyperplasia, tumor infiltration, myeloid depletion, edema, and ischemia. Although MR imaging is sensitive in the detection of areas of abnormal marrow, it cannot provide accurate characterization of tissue histology at present.

The following discussion reviews physiological conversion of hematopoietic marrow, the techniques of bone marrow MR imaging, normal MR appearances of bone marrow, and MR findings of common marrow disorders in children.

**Keywords :** Bone marrow, MR imaging, Hematopoietic disorder

#### はじめに

骨髄疾患の診断や病態の把握において、これまで画像診断の果す役割は少なく、単純X線写真、CT、骨髄シンチグラフィなどの有用性は限られていた。しかし、軟部組織のコントラスト分解能に優れ、任意の断面にて骨髄を直接描

出できるMRIの登場は、骨髄病変の診断に大きな変革をもたらした。骨髄成分の軽微な変化を鋭敏に画像として捉えられるMRIは、骨髄疾患を非侵襲的に評価する上で最も有用な画像診断法といえる<sup>1-3)</sup>。

小児では成長の過程で骨髄の脂肪化が進行するが、この変化はmarrow conversionと呼ばれる。

年齢により、また部位によって、MRIでの骨髄の描出のされ方は異なっており、conversionから取り残された骨髄が病変のように見えることもある。小児の骨髄をMRIにて評価するには、成長に伴うこの骨髄の変化を理解しておく必要がある。

本稿では、小児における骨髄の生理的転換ならびにそのMRI像について、また、代表的な骨髄疾患のMRI所見について概説する。

### 骨髄の生理的転換 marrow conversion

骨髄は造血機能を有する赤色髄（造血髄）と造血能的に不活性な黄色髄（脂肪髄）とに分けられる。出生時、全身の骨髄はほとんど赤色髄であるが、出生直後から赤色髄から黄色髄への転換が始まる（Fig. 1）<sup>1)</sup>。骨髄の脂肪化はまず手足の末節骨から起こり、生後1歳頃までには手足の節骨は黄色髄に転換している。その後、四肢の遠位側から近位側へ向かって脂肪髄化が進行するが、長管骨ではまず遠位骨幹部に始まり、遠位の骨幹部へ広がり、さらに近位骨幹部から近位の骨幹部へと進展する<sup>4)</sup>。軟骨性の骨端やapophysisでは骨化するまでは骨髄の形成は認められない。赤色髄が出現してもすぐに骨端中央から脂肪化するため、12～14歳にはすべての骨端およびapophysisは黄色髄になっている。赤色髄と脂肪髄の成人の分布パターンが完

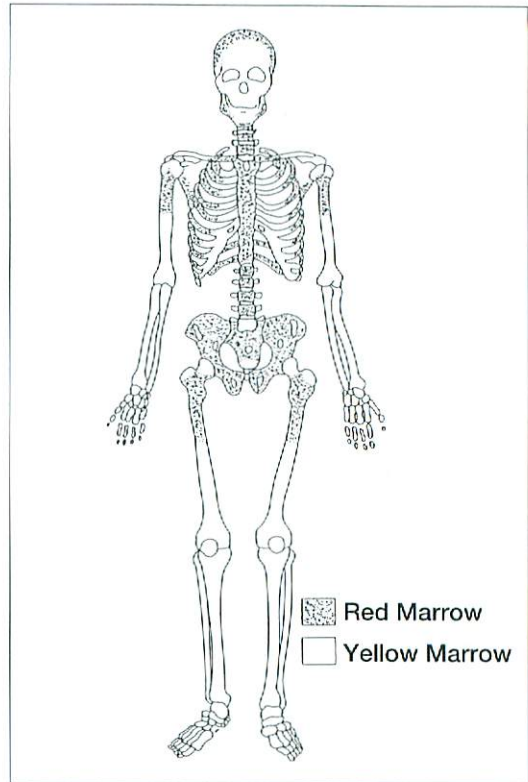


Fig. 2 Normal adult pattern of red and yellow marrow distribution

Macroscopic red marrow resides in the axial skeleton, skull, proximal humerus, and proximal femur. The remainder of the skeleton contains predominantly yellow marrow. (Adapted from reference 1.)

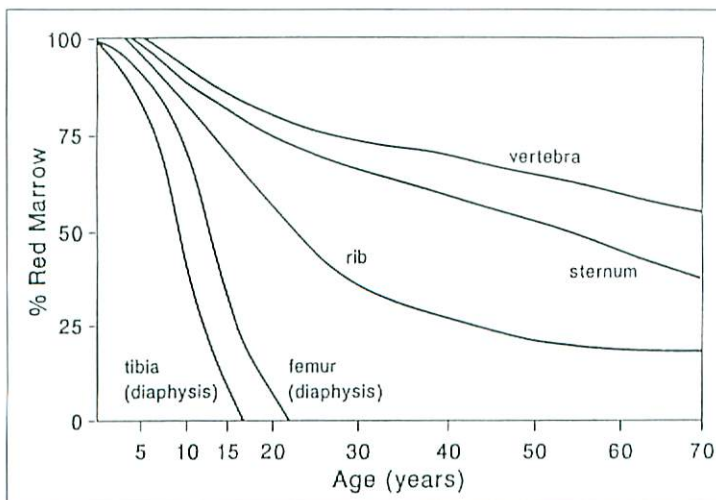


Fig. 1 Normal macroscopic conversion of hematopoietic to fatty marrow

Diagram shows percentage cellularity of red marrow with age at different anatomic sites. The conversion of red to yellow marrow occurs earlier and more rapidly in the long bones of the appendicular skeleton than in the axial skeleton. By 25 years of age, the percentage cellularity of red marrow in the shafts of the femur and tibia approaches zero. (Adapted from reference 1.)



成するのは24歳前後である。成人になっても赤色髄が残るのは、椎体、骨盤、胸骨、肋骨、肩甲骨、頭蓋骨および大腿骨と上腕骨近位部である(Fig. 2)。

赤色髄は主に細胞成分で構成され、特に小児では細胞密度が高く、水が40~60%を占め豊富であるが、脂肪も20~40%混在している<sup>1~3)</sup>。成長とともに赤色髄の脂肪の割合は増加し、水分量は減少する。黄色髄は脂肪組織が主体であり、その組成は水15%、脂肪80%である。MRIではこの水と脂肪の組成の違いを信号強度の変化として捉えることができ、骨髄内での生理的变化や病態の評価において有用な情報を提供する。

### MRIの撮像法

骨髄のMRIの信号強度は主たる成分である水と脂肪の組成により左右されるが、使用するパルス系列によっても、そのコントラストは大きく変化する。骨髄の撮像法としては、spin echo(SE)法またはfast SE法、STIR(short TI inversion recovery)法、gradient echo(GRE)法などが用いられる。

#### 1. T1強調SE法

細胞成分の多い赤色髄は豊富な水分量を反映して低信号に描出され、脂肪成分に富む黄色髄は高信号を示す。また、細胞が増加する種々の骨髄疾患、骨髄炎、浮腫などでは、水の増加と脂肪の減少により、いずれも低信号域として認められる。造血能の低下により脂肪組織が増加した骨髄は高信号に描出される。T1強調SE法は骨髄病変の局在を診断する上で最も検出率が高く、有用であり、基本的な撮像法となる。

#### 2. T2強調SE法

赤色髄や異常細胞に置換された骨髄はT2が延長しており、高信号を示すが、黄色髄も中間~高信号に描出されるため、両者のコントラストは明瞭ではないことが多い。病変内に間質液が増加するような病態では、T2強調像で著明な高信号を呈し、有用な情報になる。しかし、一般に病変の描出能に劣るため、骨髄疾患の評価には適していない。

#### 3. STIR法

脂肪のT1緩和時間が短いことを利用して、脂肪の信号を抑制し、水の信号を強調した画像である。黄色髄はほとんど無信号となり、赤色髄や骨髄病変が高信号に描出されるので、骨髄病変の検出や細胞分布の評価に有用である。T1, T2が延長した病変部と正常骨髄とのコントラストはT1強調SE法より大きく、脂肪髄内に混在した病変に対しては鋭敏である<sup>5)</sup>。

#### 4. GRE法

GRE法では、T1またはT2強調SE像と類似した画像が、短い撮像時間で得られる。この撮像法は骨梁による局所的な磁場の不均一性の影響を受け、骨梁の豊富な部位で骨髄の信号が低下するので、画像の評価には注意を要する<sup>6)</sup>。また、水と脂肪の共鳴周波数がわずかに違うため、TE(echo time)の長さによって、水と脂肪が混在した赤色髄の信号が変化することを覚えておく必要がある<sup>7)</sup>。

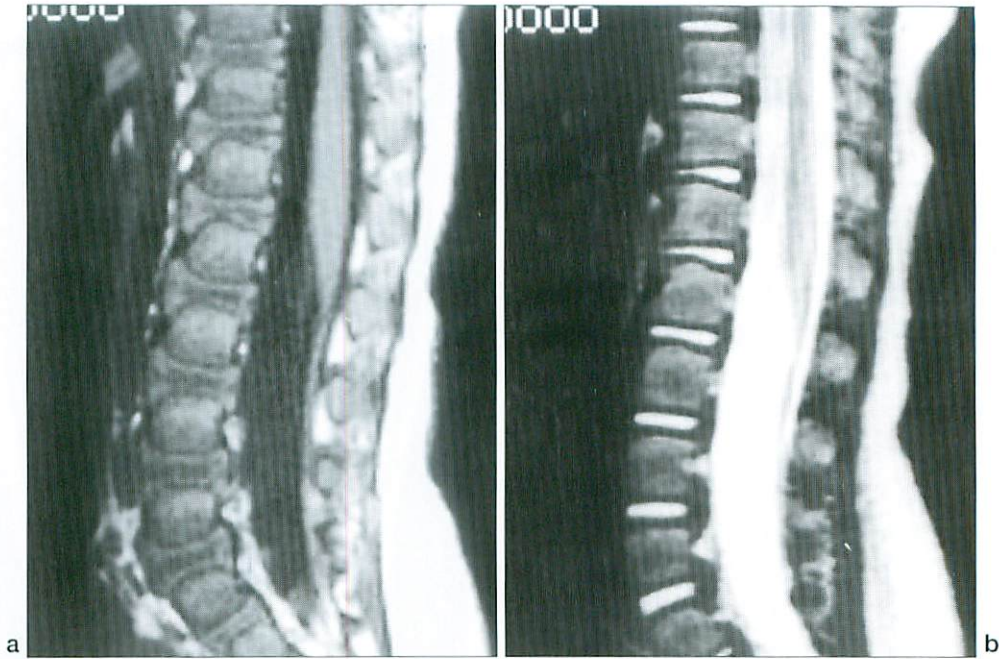
### 成長に伴うMRI像の変化

#### 1. 脊椎

新生児の椎体はほとんど赤色髄であり、T1強調SE像で均等な低信号を呈するが、乳児期にはすでに脂肪化が始まり、椎体内の信号強度の増加が観察される(Fig. 3)。1歳以降では、椎体中心部や椎体静脈に沿って線状の高信号域を認めることが多い<sup>8)</sup>。5~15歳では椎体内は不均等な信号を示し、終板周囲に高信号域が強く見られる傾向があるが、辺縁部に低信号域が認められることもある(Fig. 4)。その後、加齢とともにびまん性の高信号を呈する例が増加してくる。脂肪髄のなかに巣状の造血髄を示す低信号を認めたり、逆に造血髄内に巣状の脂肪髄が高信号域として認められることもあり、正常でも椎体のMRI像には個人差が大きい。脊椎の後方部分や椎弓根は早期に脂肪化し、高信号を呈する。頸椎、胸椎、腰椎で骨髄のMRI像にあまり大きな違いは見られない。

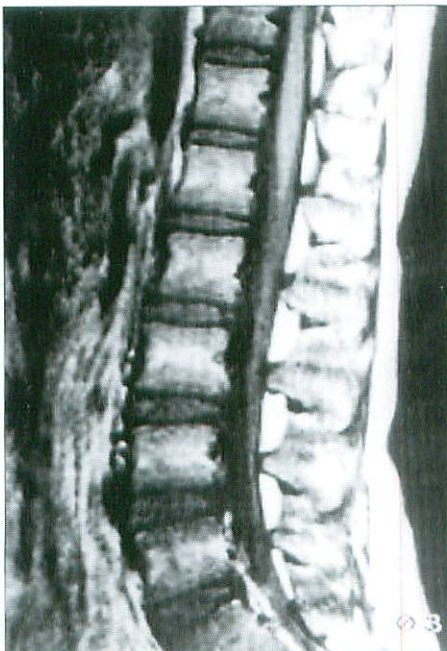
#### 2. 骨盤骨

黄色髄への転換は、まず前腸骨稜と寛骨臼部



**Fig. 3 Normal appearance of lumbar spine of a 7-month-old infant**

- a : Sagittal T1-weighted image (400/15) demonstrates the early conversion of vertebral body marrow signal to a hyperintense appearance. The end plates are of intermediate signal intensity with central linear hypointensity that represents the intervertebral disk.
- b : Sagittal T2-weighted image (4500/90) in the same 7-month-old infant. The vertebral body is much easier to identified on the T2-weighted image because of its overall hypointense appearance. The intervertebral disk is noted to be hyperintense and clearly separable from the end plates.



**Fig. 4 Normal vertebral marrow in a 15-year-old adolescent boy**

Sagittal T1-weighted image (400/20) shows heterogeneous low-signal-intensity marrow, which reflects the predominance of hematopoietic marrow. High-signal-intensity fatty marrow is seen confined to the central areas along the basivertebral vein.



に生じ、その後、恥骨結合、後腸骨稜、腸骨翼部の骨髓で脂肪化が進行する<sup>9)</sup>。しかし、骨盤骨は一生を通じて造血髄が残存する部位であり、小児期ではT1強調像で比較的均等な低信号、または、高信号と低信号がまじった不均等な信号強度を呈することが多い。

### 3. 大腿骨

1歳以下では大腿骨の骨髓腔内は赤色髄で占められ、T1強調SE像で均等な低信号域として認められる。1~5歳で遠位骨幹部で黄色髄への転換が始まるが、まだ赤色髄が多いためほとんど低信号である。大転子は3歳までに黄色髄化し、高信号を呈する。6~10歳には骨幹部はほとんど脂肪化し、比較的均等な高信号域として認められる。遠位および近位骨幹部はまだ赤色髄が残っており、不均等な低信号を示す(Fig. 5)。11~15歳で遠位骨幹部部は比較的均一な高信号を示すようになるが、まだ辺縁部では低信号域が残る。近位骨幹部部も、20~24歳までには高信号となる<sup>4)</sup>。成人では、近位骨幹部と骨幹の境界領域に赤色髄が残存し、T1強調像では軽度の低信号、STIR像ではわずかに高信号を示す例が多い。

10歳以上の小児の大腿骨骨幹部に、または20歳以降で遠位骨幹部部の骨髓に低信号域を認める場合は、黄色髄の再転換または浸潤性の骨髓病変の可能性が疑われる。

### 4. 頭蓋骨

頭蓋冠は1歳以下ではT1強調像で低信号を呈するが、2~7歳頃には斑状の高信号を示すようになる。脂肪髄への転換はその後も進行し、多くの例で15歳までにほぼ均一な高信号となる<sup>8)</sup>。しかし、15歳以降でも正常例で全体に低信号を呈したり、特に頭頂骨で高信号内に点状の低信号が認められることがある。一般に前頭骨と後頭骨は頭頂骨より脂肪髄への転換が早い。

#### 主な骨髓疾患のMRI所見

MRIで描出される骨髓病変は、次の5つのカテゴリーに分けられる。1)骨髓の再転換reconversion、2)骨髓浸潤または置換、3)骨髓抑制、4)骨髓の

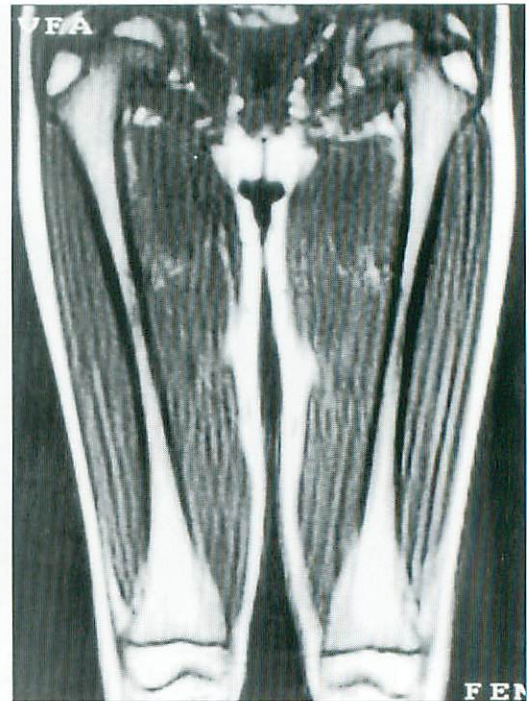


Fig. 5 Distribution of normal femoral bone marrow in an 8-year-old girl

Coronal T1-weighted image (500/20) shows intermediate increased-signal-intensity red marrow in the proximal metaphysis, and predominantly increased-signal-intensity yellow marrow in the distal metaphysis of the femur. The greater trochanter, proximal and distal epiphysis contain yellow marrow.

浮腫、5)骨壊死である。以下、代表的疾患のMRI所見について概説する。

#### 1. 骨髓の再転換 reconversion

重症の慢性貧血では骨髓での造血が促進され、黄色髄から赤色髄への再転換が起こる。その過程は造血髄の脂肪化とは逆に進行し、脊椎や骨盤などの軀幹部から始まり、近位部の長管骨から遠位側へ向かって進展する。小児の長管骨では、まず近位骨幹部に起こり、次いで遠位骨幹部に、最後に骨幹部におよぶ。造血の需要が非常に高い場合には、骨端やapophysisにも再転換を生じ、再転換を起こす骨髓の範囲は、造血促進の程度を反映している。広範な骨転移などで軀幹部の骨髓が腫瘍細胞で占拠されると、遠位側の長管骨へ造血髄の拡大がみられる。



また、造血剤や好中球の産生を促進する造血因子の投与によっても、骨髄の再転換がMRIで観察される<sup>10)</sup>。

再転換により造血髓化した骨髄は、T1強調SE像では低信号を呈し、STIR像では高信号域として認められる(Fig. 6)。T2強調像では脂肪髓と比べて同等またはわずかに低い信号強度を示す。長管骨では、骨髄の再転換は左右同時に起こり、MRIでは左右対称性のパターンを示す。

造血髓のMRIの信号強度は非特異的であり、白血病など造血器腫瘍と同様のMRI所見を呈することがあり、造血髓と異常骨髄との鑑別は通常困難である。ガドリニウムを用いて造影を行うと、造血髓はほとんど造影効果を示さないのに対し、腫瘍性の病変では造影されることが多く、両者の鑑別の一助になりうる。

## 2. 骨髄浸潤または置換

腫瘍細胞の浸潤により骨髄が置換された状態で、小児では、白血病、悪性リンパ腫、転移性骨腫瘍、Gaucher病などが主な疾患である。

小児の白血病では骨髄浸潤は通常びまん性に起こり、左右対称性の変化である。MRIでは、

白血病細胞が脂肪に置き換わることにより、T1強調像でびまん性に均一な低信号を示し、STIR像では高信号域として描出される(Fig. 7)。T2強調像では細胞密度の高い病変部は高信号とはならず、脂肪髓と同程度の信号を示すことが多い<sup>11, 12)</sup>。T1強調像での信号強度は骨髄内の細胞数(cellularity)と相関するといわれている<sup>13)</sup>。ただし、T1延長は白血病に特異的なものではなく、T1値に疾患特異性はない<sup>14)</sup>。また、骨髄の異常信号の分布についても、白血病に特徴的なパターンは知られていない。化学療法後に完全寛解に入った症例は、異常信号域の縮小とともに、信号の正常化が認められる。白血病の経過中にみられるMRIでの信号強度や進展範囲の変化は、臨床像をよく反映しており、予後の予測、治療効果の判定、再発を早期に診断する上でMRIは有用となる<sup>15)</sup>。

Gaucher病は、glucosidaseの欠損により、glucocerebrosideの沈着したGaucher細胞が骨髄内に出現し、造血細胞を置換して、造血障害をきたす疾患である。Gaucher細胞が浸潤した骨髄は、T1強調像、T2強調像ともに低信号を



Fig. 6 Reconversion of yellow to red marrow in an 18-year-old female with severe iron deficiency anemia

- a : Coronal T1-weighted image (400/20) shows diffuse decreased-signal-intensity change extending distally from the proximal metaphysis of the femurs bilaterally.
- b : STIR image (1600/150/20) demonstrates homogeneous increased-signal-intensity throughout the bone marrow. Similar high-signal-intensity red marrow is seen in the acetabulum.



示す(Fig. 8)<sup>16)</sup>。T2強調像で病変部に信号強度の上昇がみられる場合があるが、急性の梗塞を伴う浮腫部分にみられる水分の漏出や出血であるとされる(Fig. 8c)。これは、bone crisisと呼ばれ、疼痛や発熱などを示し骨髄炎に類似した臨床症状を呈する<sup>17)</sup>。MRIはGaucher病の骨髄病変の広がりや活動性の評価に有用である。

### 3. 骨髄細胞の枯渇

再生不良性貧血や放射線治療、化学療法で骨髄機能の抑制が起こり、造血細胞が枯渇した状態になる。骨髄の低形成疾患の代表である再生不良性貧血では、重症になるに従って、骨髄の細胞密度が低下して、脂肪組織によって置換される。MRIでは、高度に脂肪髄化した骨髄はT1強調像ではびまん性の均一な高信号を呈する(Fig. 9)。しかし、慢性例や治療後の症例では、低形成の骨髄中に島状の造血巣がしばしば

見られ、T1強調像で斑状の不規則な低信号、STIR像では高信号域として認められる<sup>18)</sup>。

### 4. 骨髄の浮腫

外傷、特発性一過性大腿骨頭萎縮症transient bone marrow edema syndrome, reflex sympathetic dystrophyなど種々の原因によって、骨髄内に浮腫を生じる。骨髄の浮腫に対してMRIは鋭敏であり、細胞外液の増加、血流増加を反映して、T1強調像で低信号、T2強調像にて高信号域として描出されるが、非特異的な所見である(Fig. 10)<sup>19)</sup>。

### 5. 骨壊死

虚血性骨壊死は大腿骨頭に好発し、ステロイド投与やSLEなどが誘因または基礎疾患として知られている。鎌状赤血球貧血症では大腿骨頭以外の長管骨骨幹部にも広範な骨壊死を生じることがある。病変部では脂肪細胞が死滅し、

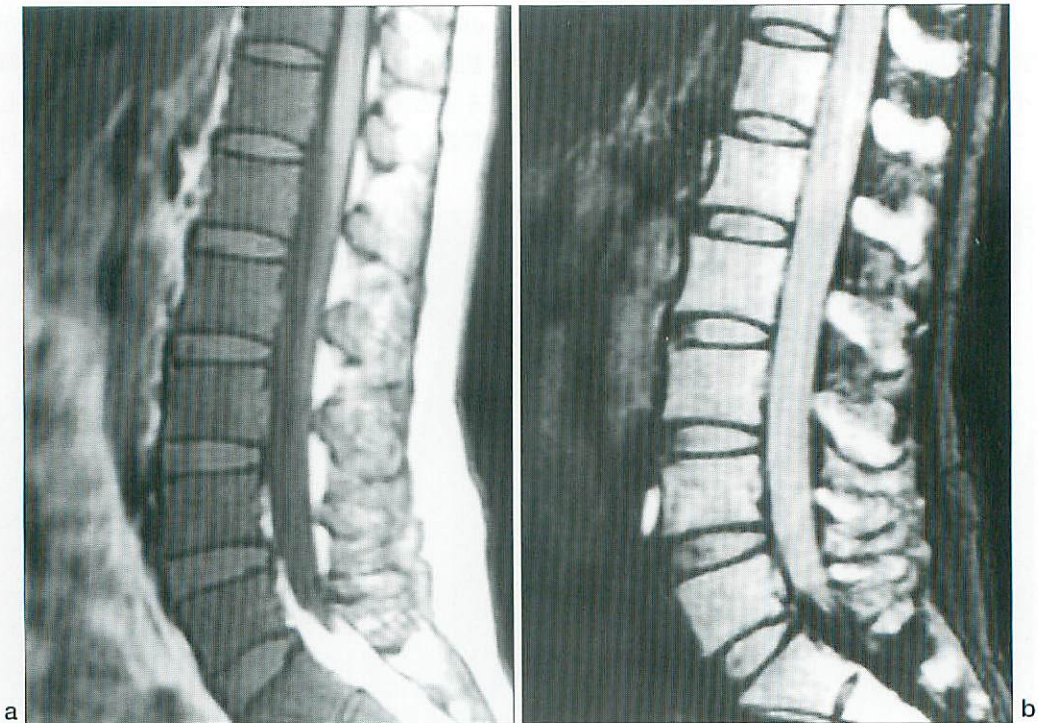


Fig. 7 Acute myeloid leukemia in a 19-year-old female patient

- a : Coronal T1-weighted image (400/20) of the lumbar spine shows diffuse abnormal hypointense signal change throughout the bone marrow of the vertebral bodies as a result of leukemic infiltration.
- b : STIR image (1600/150/20) shows diffuse increased signal intensity within the entire vertebral bodies of the lumbar spine.



T1強調像にて低信号域として認められ、びまん性の低信号や、中心部に高信号を残した輪状または帯状の低信号を呈する (Fig. 11)<sup>20)</sup>。T2強調像は多彩であるが、壊死部と正常骨髓の境界部に低信号と高信号の二重の線がみられることがあり、高信号は反応性の肉芽組織の増生で、その周囲の低信号帯は骨硬化に起因している。MRIでは骨壊死の早期診断が可能であり、骨壊死が疑われる場合は、第一に選択されるべき検査法といえる。

## おわりに

骨髓疾患の診断にはCTも用いられるが、骨髓の組織学的変化を鋭敏に画像化できるMRIは多くの点でCTよりも優れている。しかし、骨の描出に関してはMRIは劣っているため、海綿骨の微細な骨破壊などについては、CTの情報が必要になる。また、骨髓でのMRIの信号強度の変化は非特異的であることが多く、その優れた病変検出能に比べ、質的診断能は低い。特に

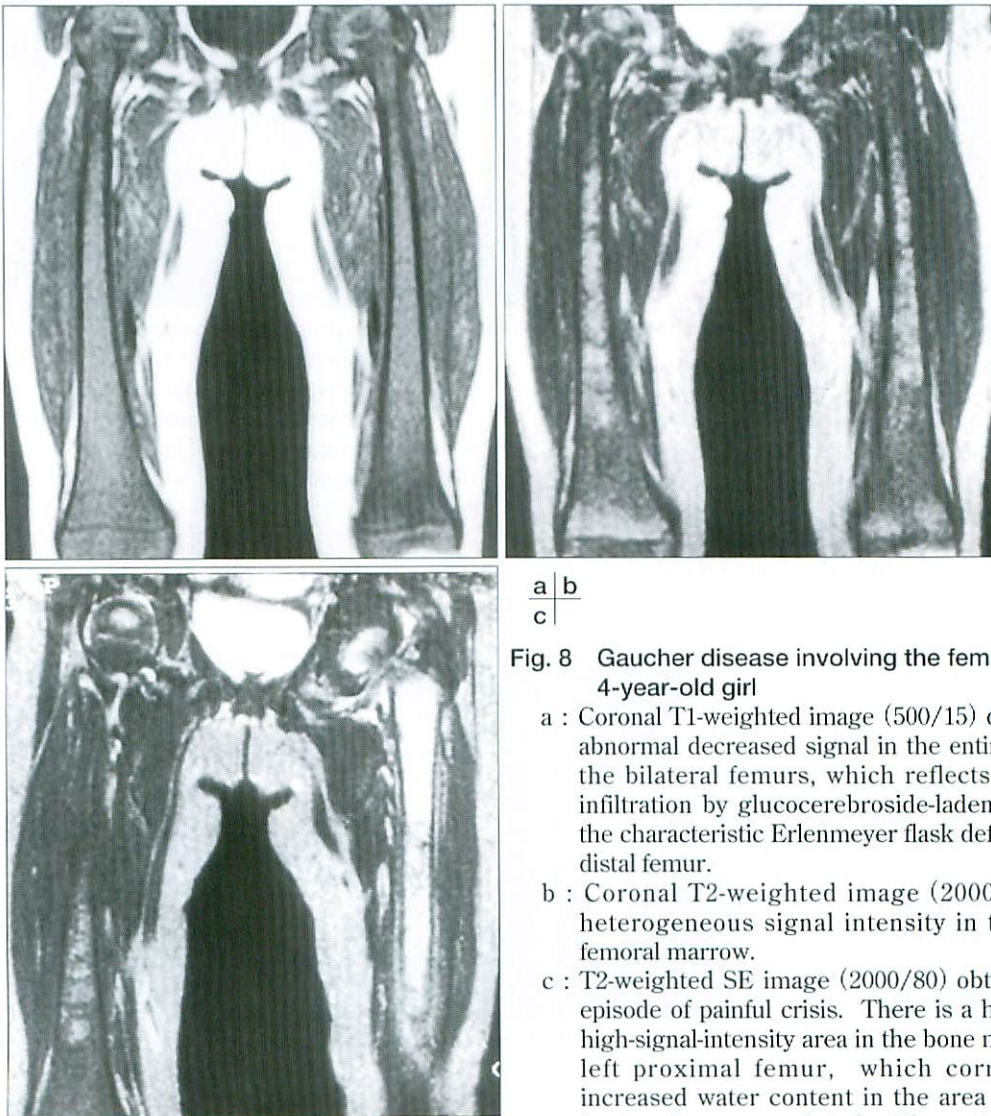
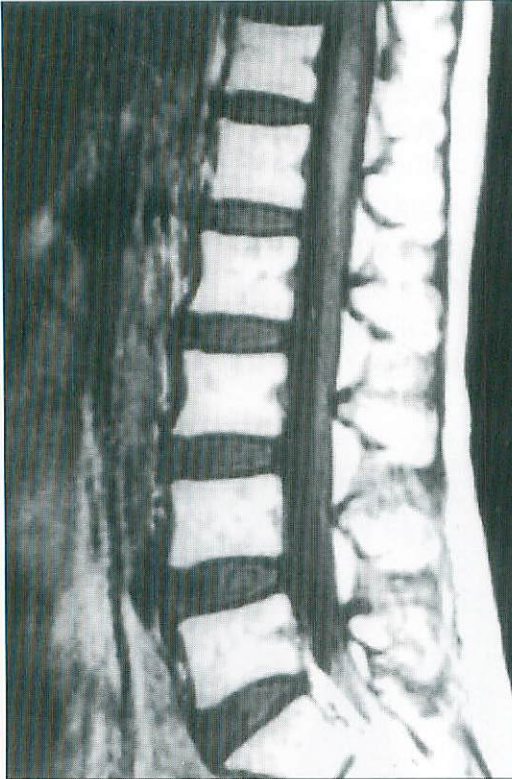


Fig. 8 Gaucher disease involving the femur in a 4-year-old girl

- a : Coronal T1-weighted image (500/15) demonstrates abnormal decreased signal in the entire marrow of the bilateral femurs, which reflects nearly total infiltration by glucocerebroside-laden cells. Note the characteristic Erlenmeyer flask deformity of the distal femur.
  - b : Coronal T2-weighted image (2000/80) shows heterogeneous signal intensity in the bilateral femoral marrow.
  - c : T2-weighted SE image (2000/80) obtained during episode of painful crisis. There is a homogeneous high-signal-intensity area in the bone marrow of the left proximal femur, which corresponds to increased water content in the area of edema or hemorrhage associated with acute infarction.
- (Courtesy of Fukuda K, MD and Irie T, MD, The Jikei University)

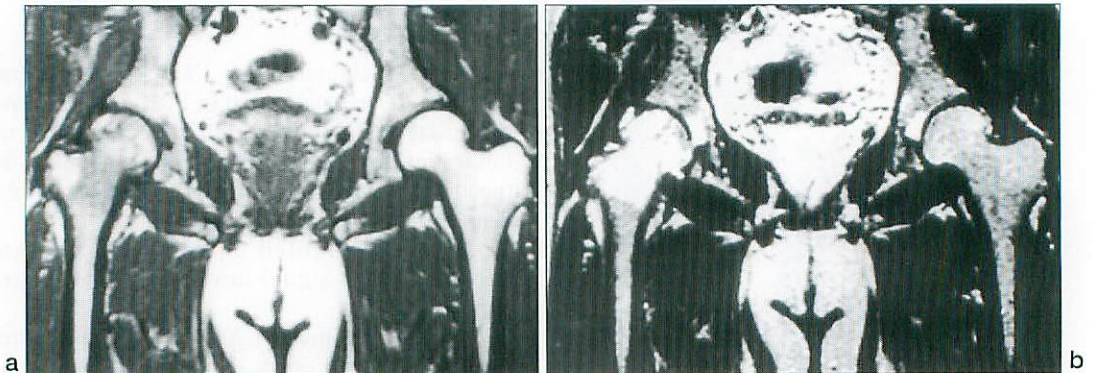




**Fig. 9 Myeloid depletion in an 18-year-old female patient with aplastic anemia**  
T1-weighted sagittal image (400/20) of the lumbar spine shows predominantly high signal intensity, indicating hypoplastic fatty marrow. Some spotty areas of intermediate signal intensity, which may represent hematopoietic foci, are noted within the vertebral bodies.



**Fig. 11 Bone infarction associated with sickle cell anemia**  
Coronal T1-weighted image (500/20) of the knee demonstrates sharply demarcated areas with irregular rims of low signal intensity in the proximal tibia, suggesting bone infarction.



**Fig. 10 Bone marrow edema in a 19-year-old male with transient osteoporosis of hip**  
a : Coronal T1-weighted image (600/20) shows decreased signal intensity in the right femoral head and neck, indicating bone marrow edema.  
b : T2-weighted image (2000/80) shows increased signal intensity in the same area and a joint effusion.



小児期では、赤色髄がまだ多く残存しており、腫瘍浸潤などの異常骨髄との鑑別がしばしば臨床的に問題になる。骨髄疾患に対するMRIの質的診断能の向上は今後の課題であるが、超常磁性の造影剤<sup>21)</sup> やモノクローナル抗体を用いた新しいMRI造影剤の登場が期待されている。

### ●文献

- 1) Vogler JB III, Murphy WA : Bone marrow imaging. *Radiology* 1988 ; 168 : 679-693.
- 2) Moore SG, Bisset GS III, Siegel MJ, et al : Pediatric musculoskeletal MR imaging. *Radiology* 1991 ; 179 : 345-360.
- 3) Siegel MJ, Luker GD : Bone marrow imaging in children. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 1996 ; 4 : 771-796.
- 4) Moore SG, Dawson KL : Red and yellow marrow in femur: age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 1990 ; 175 : 219-223.
- 5) Jones KM, Unger EC, Granstrom P, et al : Bone marrow imaging using STIR at 0.5 and 1.5 T. *Magn Reson Imaging* 1992 ; 10 : 169-176.
- 6) Sebag GH, Moore SG : Effects of trabecular bone on the appearance of marrow in gradient-echo imaging of the appendicular skeleton. *Radiology* 1990 ; 174 : 855-859.
- 7) Dieslar DG, MacCauley TR, Ratner LM, et al : In-phase and out-of phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat nad water. *AJR* 1997 ; 169 : 1439-1447.
- 8) Ricci C, Cova M, Kang YS, et al : Normal age-related patterns of cellular and fatty marrow distribution in the skeleton : MR imaging. *Radiology* 1990 ; 177 : 83-88.
- 9) Dawson KL, Moore SG, Rowland JM : Age-related marrow changes in the pelvis: MR and anatomic findings. *Radiology* 1992 ; 183 : 47-51.
- 10) Fletcher BD, Wall JE, Hanna SL : Effect of hematopoietic growth factors on MR images of bone marrow in children undergoing chemotherapy. *Radiology* 1993 ; 189 : 745-751.
- 11) Olson DO, Shields AF, Scheurich CJ, et al : Magnetic resonance imaging of the bone marrow in patients with leukemia, aplastic anemia, and lymphoma. *Invest Radiol* 1986 ; 21 : 540-546.
- 12) Moore SG, Gooding CA, Brasch RC, et al : Bone marrow in children with acute lymphocytic leukemia : MR relaxation times. *Radiology* 1986 ; 160 : 237-240.
- 13) Nyman R, Rehn S, Glimelius B, et al : Magnetic resonance imaging in diffuse malignant bone marrow diseases. *Acta Radiol* 1987 ; 28 : 199-205.
- 14) Smith SR, Williams CE, Davies JM, et al : Bone marrow disorders : characterization with quantitative MR imaging. *Radiology* 1989 ; 172 : 805-810.
- 15) McKinstry CS, Steiner RE, Young AT, et al : Bone marrow in leukemia and aplastic anemia : MR imaging before, during, and after treatment. *Radiology* 1987 ; 162 : 701-707.
- 16) Cremin BJ, Davey H, Goldblatt J : Skeletal complications of type I Gaucher disease: the magnetic resonance imaging features. *Clin Radiol* 1990 ; 41 : 244-247.
- 17) Horev G, Kornreich L, Hadar H, et al : Hemorrhage associated with bone crisis in Gaucher's disease identified by magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 1991 ; 20 : 479-482.
- 18) Kaplan PA, Asleson RJ, Klassen LW, et al : Bone marrow patterns in aplastic nanemia : observations with 1.5-T MR imaging. *Radiology* 1987 ; 164 : 441-444.
- 19) Bloem JL : Transient osteoporosis of the hip: MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 753-755.
- 20) Mitchell DG, Rao VM, Dalinka Mk, et al : Femoral head avascular necrosis : correlation of MR imaging, radiographic staging, radionuclide imaging, and clinical findings. *Radiology* 1987 ; 162 : 709-715.
- 21) Seneterre E, Weissleder R, Jaramillo D, et al : Bone marrow : ultrasmall superparamagnetic iron oxide for MR imaging. *Radiology* 1991 ; 179 : 529-533.