原 著

**F-19MRS による抗生剤の生体内挙動の測定
—技術的基礎事項の検討—**

成 田 廣 幸・伊 藤 健 吾*・阿知波 正 剛

本 間 光 彦・小 椋 真紀代**・山 口 宏

名古屋大学医学部附属病院放射線部

*名古屋大学医学部附属病院放射線科

**名古屋医師協同組合名古屋臨床検査センター診断部

(論文受理 1991年11月 7 日)

(最終論文受理 1992年 4 月17日)

(Code No. 640)

Key words: ^{19}F -MRS, Fluorinated antibiotic, Flomoxef Sodium, Surface coil, Acquisition technique

**MEASUREMENT OF ANTIBIOTIC'S MOVEMENT IN THE HUMAN BODY USING
F-19 MRS —TECHNICAL ASPECTS OF BASIC STUDIES—**HIROYUKI NARITA, KENGO ITOH*, MASATAKA ACHIWA,
MITSUHIKO HONMA, MAKIYO OGURA**, HIROSHI YAMAGUCHI

Central Block of Radiology, Nagoya University Hospital

*Department of Radiology, Nagoya University Hospital

**Nagoya Clinical Center

(Article received: Nov. 7, 1991)

Summary

Fluorine-19 (F-19) has a spin of 1/2 and has a 100% natural abundance. Thus, F-19 NMR allows direct observation of fluorinated drugs in the human body without background signal. A fluorinated antibiotic, Flomoxef Sodium (FMOX) can be observed noninvasively in the patient. Spectra were taken on a 1.5-T SIGNA MR imaging system. Shimming was performed on the tissue water resonance with the surface coil in the transmit/receive (t/r) mode. Spectra were taken with a surface coil in the t/r mode. A reference sample of 5-FU was mounted in the center of the coil. Nonselective 90° pulses were used. Preliminary sensitivity feasibility studies were carried out with 3-L plastic bottle as phantom with millimolar concentrations of FMOX. The relation between the transmitter power and signal level observed was measured using phantom experiments. And

F-19MRS による抗生剤の生体内挙動の測定—技術的基礎事項の検討— (成田・他)

the sensitivity profile of the surface coil was also measured using phantom experiments. In clinical use, a bolus of 50 mL of FMOX solution in a concentration of 2 g/100 mL FMOX was injected through an antecubital vein of the patient, followed by a infusion of 50 mL of FMOX solution over approximately 8 min. Aquisition of the spectra began as soon as the drug administration started and continued at 10 min intervals for up to 1-hour thereafter. Serial spectra revealed the time course of the relative concentrations of FMOX in the target volume of each patient. This study demonstrates that it is possible to observe fluorine containing drugs in humans by F-19 NMR, as well as to directly estimate the time course of the drug's in vivo movement

1. 緒 言

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) は、非侵襲的で経時的に代謝を観察できるので、ATP などのエネルギー代謝について phosphorus-31 MRS を利用した多くの研究が報告されている。近年は P-31 以外の核種についても報告されてきている。Fluorine-19 については、生体内に存在する F-19 がごく微量であるため、通常の MRS によっては検出されないで、F-19 を含む化合物を生体に投与して MRS を行えば、生体内挙動を観察する事が可能であり、最近では、抗腫瘍剤である 5-Fluorouracil (5-FU) の肝臓癌患者の肝内代謝などについての報告がされている¹⁻⁴⁾。今回われわれは、臨床に使用されているオキサセフェム系抗生物質製剤フロモキシエフナトリウム (FMOX) を、人体に静注した際の生体内挙動を把握する事を考えた。FMOX は、第 3 世代セフェム系のグラム陰性菌に対する抗菌力を保持しながら、黄色ブドウ球菌をはじめ、グラム陽性菌にも強い抗菌力を持つ抗生物質である。FMOX の分子量は 518.45 であり、化学構造式は Fig. 1 に示す通りで、1 分子あたり 2 個のフッ素原子を含んでいる。われわれは F-19MRS を行うに際して必要な技術的基礎事項を検討したので報告する。

Fig. 1 Structure of Flomoxef Sodium (FMOX).

2. 使用機器

F-19MRS は、1.5 Tesla の臨床用 MR 装置 (Signa; GE Medical Systems, Milwaukee) を使用して行った。測定用コイルはフッ素用、プロトン用ともに直径 13 cm の送受信兼用のサーフェスコイル (日本テレコム, 東京) を用い、F-19 の共鳴周波数は 60.08 Mz, H-1 の共

鳴周波数は 63.86 Mz を使用した。SPECREC. PSD と呼ぶ coil localized spectra 用のパルスシーケンスを使用した。RF パルスは非選択性であり、pulse width は 400 マイクロ秒とした。Total spectral width は 4000 Hz, complex point は 1024 とした。

3. 方法と結果

3.1 スペクトル波形の確認

伊藤らは、FMOX のスペクトル波形の確認を行っている⁵⁾。それによれば、6.3 Tesla の高分解能 FT-NMR 装置 (JNM-GSX; 日本電子, 東京) を使用し、2 グラムの FMOX を生理食塩水 100 ミリリットルに溶解した試料を、直径 5 mm の H/F プローベに入れて行い、測定条件は繰り返し時間 3 秒、pulse width 4.3 マイクロ秒、加算回数は 50 としている。結果は明瞭な二重線を示している。臨床用 MR 装置での測定でも、同様に隣接する二つのピークが観察された。1 例を Fig. 2 に示す。本論文でのスペクトル測定の際には、全てサーフェスコイルの中心に、標準物質として抗腫瘍剤の 5-FU を置き、フッソスペクトルの測定時の状態チェックや、FMOX のピークの位置確認用に化学シフトの標準物質 (0 ppm) として使用した。

3.2 FMOX の濃度と得られる信号の強度

われわれの使用する装置で検知できる FMOX の濃度

Fig. 2 Spectrum of FMOX and 5-FU (reference source) taken on a 1.5-T SIGNA MR imaging system. The chemical shift of 5-FU resonance is set at 0 ppm.

Fig. 3 Schematic diagram of the experimental apparatus for experiment of relation between concentration of FMOX and signal intensity observed.

と、得られる信号の強度について検討した。方法は、Fig. 3 に示すように、底面の直径が14 cm で、容量3リットルの円筒形ファントムに、濃度の異なる FMOX 溶液を入れて測定した。ファントム内の FMOX 濃度は、FMOX の正常成人での血中濃度を参考にした。1リットルあたり4グラムから漸減し、測定条件は繰り返し時間1秒、加算回数は50とした。結果を Fig. 4 に示す。横軸は、ファントム内の溶液1リットルあたりに含まれる FMOX の量で表した FMOX 濃度であり、縦軸は FMOX 濃度が1リットルあたり4グラムの時を1とする信号量の相対値で示す。測定結果は●で示す。FMOX 濃度と測定される信号量の間には良い直接性を示している。この測定条件下においては、スペクトルからは FMOX 濃度が1リットルあたり8ミリグラムになると、ノイズレベルになることが判明した。

Fig. 4 Relation between concentration of FMOX and observed signal intensity.

3.3 RF 出力と深さ方向の感度

今回使用したパルスシーケンスの RF パルスが coil localized spectra 用の矩形波パルスであるため、使用する RF の強さによって深さ方向の感度が変化する。そこで、測定の対象になる深さに適する RF の強さと、サーフェスコイルによって得られる信号の強度について検討した。Fig. 5 はそれに使用したファントムを示す。深さ10 cm の蒸留水の中に、一辺が1.4 cm のキューブに、1グラムの FMOX を蒸留水25ミリリットルに溶かしたものを封入して使用した。測定点はサーフェスコイルの中心軸上とし、深さは Fig. 5 に示す dcm で表現する。結果を Fig. 6 に示す。横軸は RF の出力側アンプのアッテネーターのゲインを示す。アッテネーターが0の時の RF 出力は2キロワットである。縦軸は深さ0 cm の時の最高信号量を1とした相対値で示す。測定結果は●で示す。この測定条件下においては、目的部分が深さ0 cm の

Fig. 5 Schematic diagram of the experimental apparatus for experiment of relation between transmitter power and signal intensity obtained.

F-19MRS による抗生剤の生体内挙動の測定—技術的基礎事項の検討— (成田・他)

Fig. 6 Relation between transmitter power and signal intensity obtained. "depth" means distance "d" in Fig. 5.

時は -18 dB で最高信号量を示し、目的部分が深くなるに従って最高信号量を示すアッテネーターのゲインは上がり、深さ 6 cm の時には -8 dB を示した。

3.4 サーフェスコイルの感度領域

測定の対象になる深さと、感度領域の関係について検討するため、Fig. 5 に示すキューブを深さを変化させるとともにコイルに平行な方向に移動させて、各位置での感度を測定した。測定条件は RF の出力側アンプのアッテネーターのゲインを -8 dB、繰り返し時間 1 秒、加算回数は 50 とした。結果を Fig. 7 に示す。横軸はサーフェスコイル中心からの距離を示し、縦軸は深さ 0 cm の所での最高値を 1 とした相対信号量を示す。

3.5 生体内血清中の FMOX 濃度の経時的変化

FMOX の生体内への注入方法は、当施設の X 線 CT で行っている造影方法に準拠することとした。FMOX 2 g

ラムを生理食塩水 100 ミリリットルに溶解し、 50 ミリリットルを肘静脈からボラスインジェクションし、その後残りの 50 ミリリットルを約 8 分間で点滴静注した場合の、生体内血清中の FMOX 濃度の経時の変化を末梢血の採血により測定した。結果を Fig. 8 に示す。グラフの横軸は、ボラスインジェクションを開始した時からの時間を、分の単位で示す。縦軸は、末梢血管から採血した血清 1 ミリリットル中に含まれる FMOX の量を、マイク

Fig. 8 Time course of FMOX's concentration in human serum. A bolus of 50 mL of FMOX solution in a concentration of 2 g/ 100 mL FMOX was injected through an antecubital vein, followed by an infusion of 50 mL of FMOX solution over approximately 8 min. Time concentration curve demonstrates concentration of FMOX in the 1 mL of serum starting obtained (time 0), and sequentially after bolus injection.

Fig. 7 Sensitivity profile of the F-19 surface coil. "depth" means distance "d" in Fig. 5.

ログラムの単位で示す。測定結果は●で示す。ボーラスインジェクションの開始後10分で128マイクログラムと最高値を示し、後は45分の44マイクログラムまで減少した。

3.6 臨床での加算回数

得られるスペクトルの SN 比は、データ収集の加算回数によって左右される。加算回数による影響を検討するため、肺癌患者の縦隔部について、繰り返し時間を 1 秒とし、データ収集時間と得られるスペクトルの関係を検討した。Fig. 9 に示すように、収集時間を長くすれば、スペクトルの SN 比は向上するが、FMOX 量測定の時間分解能は悪くなる。

Fig. 9 Relation between acquisition time and spectra observed in clinical use.

4. 考 察

FMOX の F-19MRS によって得られるスペクトル波形が二重線となるのは、スピン-スピンカップリングによるものである。

Fig. 4 に示した、ファントムによる FMOX の濃度と得られる信号の強度のデータを、一次式により近似すると式(1)のようになり、相関係数は 0.998 である。

$$S(D) = -0.011 + 0.247D \quad \text{.....(1)}$$

ただし、S：得られる信号強度の相対値

D：FMOX の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 8 の生体内血清中の FMOX 濃度の経時的变化のうち、最高濃度からの減弱部分について指数関数によって近似すると式(2)のようになり、相関係数は -0.974 である。

$$D_s(t) = 170.64 \times e^{-0.0306t} \quad \text{.....(2)}$$

ただし、 D_s ：血清中の FMOX の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

t：ボーラスインジェクションを開始した時から
の時間 (min)

式(2)から、ヘマトクリットを考慮して血液中の FMOX 濃度 D_B を表す式を求めると式(3)のようになる。

$$D_B(t) = \frac{(100 - H_{ct})}{100} \times D_s(t) \quad \text{.....(3)}$$

ただし、 D_B ：血液中の FMOX の濃度 ($\mu\text{g/ml}$)

H_{ct} ：ヘマトクリット

t：ボーラスインジェクションを開始した時から
の時間 (min)

ファントム実験で得られたスペクトルによれば、FMOX 濃度が 1 ミリリットルあたり 8 マイクログラムになるとノイズレベルになった。そこで式(2)、(3)とヘマトクリットが 0.3 であったことから血液中の FMOX の濃度が 1 ミリリットルあたり 8 マイクログラムに減弱する時間を計算すると、ボーラスインジェクションを開始した時から約 88 分となる。よって、サーフェスコイルの感度領域内に均一な濃度の FMOX が存在したとしても観察可能な時間はこれより短いものと思われる。

深さ方向の感度は RF 出力によって変化する。アッテネーターが 0 の時の RF 出力は 2 キロワットであり、この測定条件下においては、深さ 0 cm の時に最高信号量を得るのに必要な RF 出力は 31.7 ワットであり、目的部分が深くなるに従って最高信号量を得るのに必要な RF 出力は増加してゆき、深さ 4 から 6 cm の時に必要な RF 出力は 317 ワットと深さ 0 cm の時の 10 倍であることが分かる。このグラフから、目的とする部分の深さに適する RF の出力をあらかじめ推定することができる。

サーフェスコイルの感度領域は、臨床で対象となる深さが 4～5 cm の所であるとすれば、ノイズレベルを考慮すれば、半径約 6 cm の感度領域であると言える。

5. 臨 床 例

5.1 臨床例 1

末梢に大きな無気肺を伴っている肺癌で、病巣はサーフェスコイルから 4 から 8 cm の所にあり、横の広がり、約 7 cm であった。これらの条件は、ファントム実

Fig. 10 Serial F-19 spectra acquired with a surface coil under the mediastinum of the patient T.M. (67 year old male) in a 1.5-T MRI system. Each spectrum is result of 600 FIDs using a 400μ sec 90° pulse with 1024 complex points collected over a period of 10 min.

Fig. 11 Serial F-19 spectra acquired with a surface coil under the mediastinum of the patient M.S. (55 year old female) in a 1.5-T MRI system, operating same factors as the patient T.M.. Most part of the tumor is not included in the sensitive area of the surface coil.

験によるコイルの感度領域に含まれている。Fig. 10 は得られたスペクトルを示す。21分まではFMOXの2重線として解析できるが、22分以降は2重線としては解析できない。FMOXは生体の各種体液内、組織内への移行が良好で、体内でほとんど代謝されないで、信号のブロードニングが起こっている結果である。FMOX濃度の注入後の時間的な変化がよく示されている。

5.2 臨床例 2

病巣が肺門付近にある肺癌で、病巣はサーフェースコイルから6.5から12 cmの所にあり、横の広がり、約4 cmであった。症例1よりも病巣がサーフェースコイルから遠く、ファントム実験によるコイルの感度領域を越えている。Fig. 11はその場合に得られたスペクトルで、ノイズレベルも高く、標準物質とした5-FUからの化学シフト72 ppmにはFMOXのピークも観察できなかった。

6. 結 論

FMOXを静注した際の生体内挙動の測定を、F-19のMRSにより行うために必要な、ファントムによる基礎データを得ることができた。また、これらのデータを利用した臨床例でも、実用に供し得るものであることが確認できた。(本論分の主旨は、第18回秋季学術大会および第47回総会において報告した。)

謝 辞

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った佐久間教授に心からお礼申し上げます。

文 献

- 1) Stevens A.N. et al: 5-Flourouracil metabolism monitored in vivo by ^{19}F NMR, Br. J. Cancer, **50**, 113-117, (1984).
- 2) Wolf W. et al: Fluorine-19 NMR spectroscopic studies of 5-Fluorouracil in the liver of patients undergoing chemotherapy, Magn. Reson. Imaging, **5**, 165-169, (1987).
- 3) 原田雅史, 西谷 弘, 古賀けい子, 他: In Vivo ^{19}F -MRSによる5-FU (fluorouracil) の肝臓における代謝の観察, 日磁医誌, **9**(3), 190-197, (1989).
- 4) Semmler W. et al: Real-time follow-up of 5-Fluorouracil metabolism in the liver of tumor patients by means of f-19 MR spectroscopy, Radiology, **174**, 141-145, (1990).
- 5) 伊藤健吾, 他: ^{19}F MRSによる薬剤の体内動態解析—フロモキシセフナトリウム (FMOX) の検討—, 日本医学放射線学会誌投稿中