原 著

**ブルーベリージュース (Mn 含有) を用いた
MRI 用経口造影剤の基礎研究**

藤 田 修・平 石 久美子・藤 埜 三千代

杉 信 義 人・竹 内 正 保・檜 林 勇

長谷川 秀 夫*

大阪医科大学附属病院放射線科

*明治乳業(株)中央研究所

(論文受理 1993年 7 月12日)

(最終論文受理 1994年 1 月22日)

(Code No. 761)

Key words: Magnetic resonance imaging (MRI), Oral abdominal agent, Manganese, Negative contrast effect

**RESEARCH OF MRI NEW ORAL AGENT FOR ABDOMEN USING
BLUE BERRY JUICE**

OSAMU FUJITA, KUMIKO HIRAISHI, MICHIO FUJINO

YOSHITO SUGINOBU, MASAYASU TAKEUCHI, ISAMU NARABAYASHI

HIDEO HASEGAWA*

Department of Radiology, Osaka Medical College.

*Meiji Milk Product Co., Ltd Central Research Institute.

Summary

Fundamental experiments for developing a new oral contrast agent for MRI using blueberry juice (B.J.), namely, a newly found beverage rich in manganese were made. The signal intensity of B.J. in T₁WI was comparable to that of fat, suggesting that it had a positive contrast enhancement effect. For T₂WI, both a positive or negative effect were observed. Its contrast enhancement effect remained satisfactory no matter what the magnetic field strength was. Blood Mn levels of healthy volunteers were examined before and after being administered with B.J. The results showed that there was no change in the Mn levels, demonstrating the safety of B.J. B.J. is a sweet and safe oral contrast beverage of a new type exerting a positive contrast enhancement

英文誌 (Jpn. J. Radiol. Technol., 12(2), 1994) の日本語版

ブルーベリージュース (Mn 含有) を用いた MRI 用経口造影剤の基礎研究 (藤田・他)

effect on T_1 WI and positive or negative one on T_2 WI. It is useful in upper-abdominal MRI and is expected to have wide use for clinical purposes.

はじめに

MRI (magnetic resonance imaging) における経口造影剤の有用性は言うまでもなく、消化管と実質臓器との識別や消化管内の隆起性病変などの検査における診断能の向上にある。経口造影剤のこれまでの研究報告は、陽性造影剤として Gd^{3+} を用いた $Gd-DTPA^{1,2)}$, Fe^{3+} を用いたクエン酸鉄アンモニウム^{3,4,5)}, Mn^{2+} が含有された緑茶とアルギン酸ナトリウムの混合液^{6,7)} などがあり、陰性造影剤としてフェライト⁸⁾, 弗素⁹⁾ などがある。

T_1 短縮効果が高く陽性造影剤に用いられている常磁性金属として, Gd^{3+} ($S=7/2$), Mn^{2+} ($S=5/2$), Fe^{3+} ($S=5/2$) などがあるが¹⁰⁾, 食品中にも常磁性金属を多量に含み造影効果が得られるものがある。これまでに Mn 含有量が多い事で知られている“お茶”^{11,12)} は、味や Mn 抽出濃度の安定性に問題があるため、果汁など数多くの食品の中から味が良く飲みやすく高濃度の Mn が安定して得られるものを求めた。この結果ブルーベリージュース (Blue Berry Juice: 以下 B・J と略す。) がその条件を満たす事をつき止めた。ブルーベリーは北アメリカを原産とするつつじ科で樹高 2~3 m の低木性小果樹であり、ぶどうのような藍黒で 1~3 g の実をつける。生食、およびジャムなどの加工品としても用いられており¹³⁾, 果汁の味はさわやかな酸味があり美味しく香りも良い。

B・J の果汁濃度を変える事により Mn 濃度を種々変化させて作成したファントムの信号強度測定、および上腹部造影効果を調べた結果、 T_1 強調画像で陽性造影効果を示し、 T_2 強調画像で濃度の選択によっては陰性造影効果を示す事が確認された。B・J はこれまでの経口造影剤では例のない全く新しいタイプの造影剤として期待が持たれた。

B・J の成分および特性

ブルーベリー果汁を水で希釈し味覚調整用としてオリゴ還元糖を 10% 加え、Mn 濃度 0~6 mg/100 ml の B・J 試料を作成し、Mn および他のミネラル成分の含有量を原子吸光光度計 (島津 AA-640-13) を用いて測定した。Mn 濃度 3.0 mg/100 ml の B・J 100 ml 中の主なミネラル成分の含有量は、Fe: 0.04 mg, K: 85.0 mg, Na: 2.2 mg, Ca: 16.1 mg, Mg: 5.4 mg であった。pH は約 3.1 であった。マンガンの存在形態を知るため ESR (電子ス

ピン共鳴、使用装置: 日本電子 JES-FE1X) を測定したところ、 Mn^{2+} の状態のフリーな金属イオンとして存在していることが確かめられた。

方 法

1. B・J の Mn 濃度変化による信号強度の測定

試作した種々の濃度 (Mn 濃度 0~6.0 mg/100 ml) の B・J 試料と、コントロール用として塩化マンガン水溶液 (Mn 濃度 0~10.0 mg/100 ml), および T_1 強調画像において脂肪と同程度の信号強度を有する ENSURE LIQUID^{® 14)} を直径約 5 cm の円筒形ポリ容器に入れ SE 法により T_1 強調画像、および T_2 強調画像の撮像を行い信号強度の測定を行った。

2. 上腹部造影効果の検討

飲用した場合の造影効果を調べるため、絶食の患者およびボランティアに対し 400 ml の B・J を経口投与し、腹部上に同濃度の B・J と水の円筒ファントム (直径約 5 cm) を乗せ、SE 法により T_1 強調画像、および T_2 強調画像を撮像後、胃内 B・J および、ファントム、脂肪、肝臓、脾臓の信号強度を測定し、以下の項目について造影効果の検討を行った。

(1) Mn 濃度の変化

Mn 濃度 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 mg/100 ml の 5 種類の B・J を各々 5 人に飲用させ信号強度を測定した。

(2) 静磁場強度の異なる装置による造影効果

静磁場強度の異なる 4 台 (日立: MRP200 (0.2T), 島津: SMT50EX (0.5T), 島津: SMT100X (1.0T), 島津: SMT150X (1.5T)) の装置を使用し、各 1 例ずつ撮像を行い信号強度を測定した。B・J はすべて Mn 濃度 3.0 mg/100 ml を使用した。

(3) 経時的な胃内 B・J の信号強度の変化

5 人に対し T_1 強調画像で 2~5 回、 T_2 強調画像で 2 回の撮像を行い、1 回目の胃内 B・J の信号強度を 100 とした場合の相対的信号強度の変化を調べた。B・J は Mn 濃度 3.0 mg/100 ml を使用した。

3. 飲用における安全性試験

絶食の健康ボランティア (25~54 才) 5 人に対し、B・J (Mn 濃度 3.0 mg/100 ml) 600 ml を経口投与し、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢の有無および、飲用前と飲用後 1, 2, 4, 6 時間の計 5 回の採血を行い血中 Mn 濃度の変化を調べた。定量はフレイムス原子吸光光度計 (日立 Z

-700 型) を用いて行った。

使用 MR 装置: GE 社: SINGA 1.5T PAFORMAN-CE PLUS

(実験項目 2. (2)を除く)

撮像パラメーター: T_1 強調画像 (SE 500/20)

ただし 2. (2) 0.2T は (SE 500/25)

T_2 強調画像 (SE 2000/70)

結 果

1. B・J の Mn 濃度変化による信号強度の測定

B・J の信号強度は塩化マンガン水溶液に比べ全般にやや高く, T_1 , T_2 強調画像ともにほぼ同様な推移を示した. T_1 強調画像では, 両者とも 1.5~2 mg/100 ml で最大の信号強度となりこれ以上の濃度では徐々に低下した. また, B・J の最大信号強度は, ENSURE LIQUID® よりやや高い値を示した. T_2 強調画像では, 両者とも約 2.5 mg/100 ml の濃度までは低下し以後は変化なく一定となった (Fig. 1).

2. 上腹部造影効果の検討

(1) Mn 濃度の変化

T_1 強調画像では, 胃内 B・J はすべての濃度において白く高信号となり, 胃壁の境界も明瞭に描出され適度な信号強度の陽性造影効果を示した (Fig. 2). Fig. 3 の信号強度の測定結果においてもすべての濃度の B・J が肝

Fig. 1 Signal intensity of B.J and $MnCl_2$:

B.J- T_1 : B.J signal intensity on T_1 WI
 B.J- T_2 : B.J signal intensity on T_2 WI
 $MnCl$ - T_1 : $MnCl$ signal intensity on T_1 WI
 $MnCl$ - T_2 : $MnCl$ signal intensity on T_2 WI
 ENSURE (liquid food): signal intensity on T_1
 WI $\equiv$ fat signal intensity on T_1 WI

臓, 脾臓に比べかなり高信号となり, 脂肪と同程度かやや低信号の陽性造影効果を示した. T_2 強調画像では, B・J ファントムはすべての濃度で脂肪より低く陰性造影効果を示したが, 胃内 B・J では胃液の影響により信号が上昇し, 1.5と2.0 mg/100 ml で脂肪と同程度の陽性造影効果を示し, 3.0 mg/100 ml では脂肪より低信号で肝臓と同程度となり6.0/100 ml では肝臓よりも低信号となった (Fig. 2, 3)

(2) 静磁場強度の異なる装置による造影効果

Fig. 4 に造影時の上腹部臨床例を示し, Fig. 5 に胃内 B・J の信号強度を100とした場合の B・J, 水ファントムおよび各腹腔内臓器に対する相対的信号強度比のグラフを示す. T_1 強調画像では静磁場強度変化による造影効果

Fig. 2 Contrast enhancement effect of B.J. different in Mn conc. (T_1 WI: SE 500/20, T_2 WI: SE 2000/70, 1.5 T): Clinical MR images after administration of 400 ml B.J. with Mn conc. of 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 mg/100 ml respectively.

Fig. 3 Signal intensity of each B.J. in the stomach: Signal intensity of each was measured on those 5 persons on Fig. 2. That of phantom (B.J. and water) is expressed by mean value, and that of B.J. in the stomach, fat, liver and spleen is expressed by mean $\pm$ SD.

の差はあまりなく、胃内 B・J は、すべての装置で脂肪と同程度の陽性造影効果を示した。T₂ 強調画像では 0.2 T において脂肪と同程度であったが、0.5 T 以上ではすべて脂肪より低い信号強度を示した。

(3) 経時的な胃内 B・J の信号強度の変化

T₁ 強調画像では、30 分で約 10% の信号低下が起こり、T₂ 強調画像では逆に約 10% の信号上昇が起こった (Fig. 6)。

3. 飲用における安全性

全員嘔気、嘔吐、腹痛、下痢等の症状はなく、血中 Mn 濃度の上昇も認められなかった (Fig. 7)。

Fig. 4 Contrast enhancement effect of B.J. different in magnetic field strength (0.2 T; T₁WI: SE 500/25, T₂WI: SE 2000/70, 0.5 T~1.5 T; T₁WI: SE 500/20, T₂WI: SE 2000/70): Clinical MR images after administration of 400 ml of 3.0 mg/100 ml B.J. at 0.2 T, 0.5 T, 1.0 T and 1.5 T.

Fig. 5 Signal intensity of B.J in the stomach at different magnetic field strength: Signal intensity of each was measured on those 4 persons on Fig. 4 and the relative value of phantom and organs to B.J in the stomach (supposing as 100) was plotted.

Fig. 6 Signal intensity change of B.J in the stomach as the time passed: Five patients were examined after administration of 400 ml of 3.0 mg/100 ml B.J, T₁WI was taken 2~5 times and T₂WI was taken 2 times as time passed. The relative value were plotted supposing the signal intensity of B.J in the stomach at the first time as 100.

Fig. 7 Blood level of Mn after administration of B.J: Five healthy volunteers aged 25~54 years were administrated 600 ml of 3.0 mg/100 ml B.J. Blood test was done before and after administration 1, 2, 4 and 6 hours.

考 察

B・J の信号強度

B・J は T₁, T₂ 強調画像とも塩化マンガンと同じ信号強度の推移を示すため、緩和効果が Mn によるものであ

る事がわかる。また、塩化マンガンは、水溶液中では 2 価のマンガンイオン (Mn²⁺) の状態で存在しており、B・J 中の Mn も ESR より Mn²⁺ の状態で存在していることが確認されている。これらのことから、緩和効果はそれぞれの溶液に含まれている Mn²⁺ イオンによるものであるため、両者ともほぼ同様な信号強度の推移を示すものと考えられた。B・J の信号強度が塩化マンガンより

ブルーベリージュース (Mn 含有) を用いた MRI 用経口造影剤の基礎研究 (藤田・他)

全般に高い理由は、B・J 中に含まれる鉄、他のミネラルイオンやオリゴ還元糖および、両液の酸性度の違いが影響していると考えられた。Mn は緩和効果が強いため両者とも T₁ 強調画像の信号強度は、2.0 mg/100 ml の濃度を越えたところで早くも T₂ 緩和の影響を受けて低下し始め、6.0 mg/100 ml の濃度では塩化マンガンは水より低くなり、B・J では最大値の約50%まで低下した。B・J の T₁ 強調画像の最大信号強度は、脂肪と同程度であることが確認されたことから、理想的な信号強度を有する造影剤として使用可能であることが示唆された。また、T₂ 強調画像では、Mn 濃度が約2.5 mg/100 ml 以上で低信号のまま変化がなくなるため、この濃度以上の B・J を用いれば陰性造影効果の可能性がある。

上腹部造影効果

T₁ 強調画像では造影剤の信号強度が脂肪に比べあまり高すぎると周辺臓器とのコントラストが強くなり過ぎ、消化管壁の境界は不鮮明となるほか、呼吸、および蠕動運動によるムービングアーチファクトのため画質が低下する。このため造影剤の最大信号強度は脂肪程度が理想と考えられる。B・J は今回実験に用いたすべての Mn 濃度で脂肪と同程度かやや低く、肝臓よりも高い信号強度を示すため、陽性造影剤として理想的な信号強度を有することが確認された。

一般に T₂ 強調画像では T₁ 強調画像に比べ撮像時間が数倍長いので、高信号の陽性造影効果を示す造影剤を使用した場合、T₁ 強調画像以上にムービングアーチファクトなどによる画質低下が発生する。このため理想的な T₂ 強調画像用造影剤としては、ムービングアーチファクトが発生しない陰性造影効果を示すもの、または陽性造影効果を示す場合でも信号強度は脂肪より低いものが望ましいと考えられる。本研究において、1.5と2.0 mg/100 ml の胃内 B・J では胃液の影響を受け信号が上昇し、脂肪と同等かやや高信号に描出され陽性造影効果を示したが、3.0 mg/100 ml では脂肪よりも信号強度は低下し、さらに高濃度になると肝臓よりも低信号となるため、濃度の選択によっては陰性造影効果を得ることが可能となり、T₂ 強調画像においても理想的な造影剤となりうると考えられた。

B・J は静磁場強度の異なる低、中、高磁場 MRI 装置すべてにおいて、T₁ 強調画像では陽性造影効果が得られることが示された。T₂ 強調画像においては、低磁場装置に比べて高磁場装置のほうが、胃内 B・J の信号強度は脂肪に対してやや低信号となる傾向が示された。

飲用後の消化管内の造影剤は、胃液による希釈および

酸の影響を受け信号強度は変化するが、本研究に用いた B・J (Mn 濃度3.0/100 ml, pH≒3.1) の T₁ 強調画像では、信号強度が低下し T₂ 強調画像では逆に上昇した。時間が経過するとさらに信号強度の低下や上昇が続くが、その変動率は30分で10%程度であるため造影効果に問題はなかった。

安全性

人の経口摂取によるマンガン中毒は、昭和5年平塚市で発生したマンガン乾電池による井戸水汚染の報告¹⁵⁾が唯一のものであり、日常食品からマンガン過剰摂取による中毒が起こる事はないとされている¹⁶⁾。マンガンは、中毒元素であるとともに必須微量元素でもあり、一日あたりの必要量は3～9 mg、食事での摂取量は3.5～10 mg¹⁷⁾であり、欧米人に比べ日本人は茶の飲用、および米飯のため多い。今回の安全性テストでは、18 mg を一度に摂取した事になるが、腸管からの吸収率は数%とされており、体内 Mn に対してはかなり強い恒常維持機能が働いているため^{11,17,18)}、ほとんどが排泄されたものと考えられた。加地らの報告¹⁹⁾による血中マンガン濃度の正常値は1.78±0.5 μg/dl としているため、全員が正常範囲内であった。これらの事より健康人における B・J の経口毒性は、本実験に用いた Mn 量においては問題ないと思われた。ただし、臨床使用においては、さらに詳細な Mn 摂取に関する安全性テストが必要であると考えられた。

ま と め

1) MRI 用経口造影剤として具備しなければならない条件は第一に T₁ 強調画像、T₂ 強調画像双方に対し適正な信号強度の造影効果を有し、しかもその効果が安定して得られる事、第二に異なる静磁場強度の MR 装置に対して適正な造影効果が得られる事、第三に経口毒性がなく安全で飲みやすい事などが揚げられるが、B・J は本研究の範囲内においてこれらの条件をすべて満たしていた。

2) T₁ 強調画像で理想的な陽性造影効果を示し、T₂ 強調画像で濃度の選択によっては、陽性造影効果から陰性造影効果までの幅広い造影効果が得られる事が確認された。

3) B・J は天然果汁を用いているため美味しく、香りもあり飲みやすく、食品を用いたこれまでにない全く新しいタイプの造影剤として有用であると思われた。

この論文の要旨は第48回日本放射線技術学会総会（横浜）において発表した。

文 献

- 1) M. Laniad, W. Kornmesser, B. Hamm, et al: MR imaging of the gastrointestinal tract: Value of Gd-DTPA. *AJR* 150, 817-821 (1988)
- 2) 高橋昌哉, B. Fritz-Zieroth: 経口用 Gd-DTPA 製剤を用いたラットの腹部の MRI. *日磁医誌* 13(1), 60-64 (1993)
- 3) G.E. Wesbey, R.C. Brasch, B.L. Engelst and, et al: Nuclear magnetic resonance contrast enhancement study of the gastrointestinal tract of rats and a human volunteer using nontoxic oral iron solutions. *Radiology* 149, 175-180 (1983)
- 4) 渡部徳子, 中村順二, 中村利夫, 他: MRI 用経口消化管造影剤の開発のための基礎研究—クエン酸第二鉄アンモニウムによる緩和効果. *日磁医誌* 10(6), 521-526 (1990)
- 5) 廣橋伸治, 打田日出夫, 田仲三世子, 他: 臨床第 III 相試験成績からみた MRI 用経口消化管造影剤 (OMR) の診断的有用性. *診断と治療* 80(1), 168-178 (1992)
- 6) 長谷川真, 久保田隼人, 北野國隆, 他: 腹部 MR 検査のための新しい経口造影剤—緑茶とアレルギン酸ナトリウム混合溶液. *日磁医誌* 50(1), 79-80 (1990)
- 7) 佐藤秀一, 長谷川真, 李 京七, 他: MRI 経口造影剤としての緑茶に関する研究. 第 19 回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集, 255 (1992)
- 8) Hahm PF, Stark DD, Saini S, et al: Ferrite particles for bowel contrast agent for MR imaging—Design issues and feasibility studies. *Radiology* 164, 37-41 (1987)
- 9) Mattrey Rf, Hajek P, Baker L, et al: Perfluorochemicals as gastrointestinal contrast agents for MR imaging—Preliminary studies in rats and humans. *AJR* 148, 1259-1263 (1987)
- 10) Weinmann H.J., Brasch R.C. Press W.R et al: Characteristics of gadolinium DTPA complex: A potential NMR contrast agent. *AJR* 142, 619-624 (1984)
- 11) Underwood, E.J.: 微量元素—栄養と毒性—. (日本化学会訳編) 177-206 (1978) 丸善 (東京)
- 12) 武 敦子, 矢野公子, 鈴木泰夫, 他: 日本人の常食する食品中のマグネシウム, マンガン, 亜鉛および銅含量. *栄養と食糧* 30(6), 381-393 (1977)
- 13) 玉田孝人: 夏の花 I. 講談社園芸大百科事典フルール 第 5 巻 198 (1980) 講談社 (東京)
- 14) 藤田 修, 秋田和彦, 漢那憲聖: MRI 用経口造影剤 (エンシュア・リキッド) の検討. 第 48 回日本放射線技術学会, 総会学術大会抄録, 1240 (1992)
- 15) R. Kawamura, H. Ikuta, S. Fukuzumi, et al: Intoxication by Manganese in well water, *Kitasato Arch Exp Med*, 18(4) 145-169 (1941)
- 16) 糸川嘉則: 臨床栄養の進歩 岡田正他編集 34-43 (1992) 光生館 (東京)
- 17) 西山敬太郎, 鈴木泰夫: マンガン中毒と健康管理. *産業医学ジャーナル* Vol. 3, 7-12 (1981)
- 18) 吉田精作, 仙田恭子: 食事中マンガンの人工消化後の溶解性日本栄養・食糧学会誌 45(2), 174-177 (1992)
- 19) 加地 浩, 大崎 饒, 六条智恵子: マンガン (Mn) 特殊検診における血中 Mn, 尿中 Mn の測定とコンピュータ処理重心動揺検査の意義. *日本災害医学会誌 JJTOM* 37(3), 195-200 (1989)