

## クエン酸鉄アンモニウムを主成分とした新しい経口消化管造影剤の MRI 信号強度増強効果について

古 賀 け い 子<sup>1</sup>, 中 村 順 二<sup>2</sup>  
中 村 利 夫<sup>3</sup>, 三 浦 巖<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大塚製薬徳島研

<sup>2</sup>大塚製薬診断事業部

<sup>3</sup>大塚製薬製剤研

### はじめに

近年の装置の進歩に伴い MRI の腹部への応用例は増加しつつある。しかし腹部の MRI は頭部や脊椎に比べ診断上困難さを伴うことも少なくない。その理由のひとつとして管腔臓器と実質臓器との識別が困難であることが挙げられる。経口消化管造影剤の使用により管腔由来の信号強度を増強すれば管腔臓器の形態に関する情報は得やすくなり、また消化管と肝臓、脾臓、脾臓等の区別が容易になり診断上有効であると考えられる。従って安全な経口消化管造影剤に対する期待は今後大きくなると思われる。既に、経口消化管造影剤をめざした研究はいくつか報

告されている。造影剤には一般に MRI 信号強度を増強させる正の造影剤と逆に信号強度を減少させる負の造影剤とがある。経口消化管用の負の造影剤としては、弗素化合物<sup>1)</sup>、カオリン<sup>2)</sup> またフェライト<sup>3)</sup> 等、が報告されている。経口消化管用の正の造影剤としては Gd-DTPA を用いた報告例<sup>4)</sup> がある。Wesbey ら<sup>5)</sup> は鉄補給剤である Geritol (クエン酸鉄アンモニウムが主成分, J. B. Williams Co.) と Fer-In-Sol (硫酸第一鉄が主成分, Mead Johnson) とを比べ Geritol のほうが低い濃度で強い信号強度増強作用を示し、クエン酸鉄アンモニウムが経口消化管造影剤となり得ることを報告した。さらに彼らは臨床試験を追加し、Geritol 飲用により隣接する腫瘍や実質臓器と管腔臓器との識別が容易になり診断

キーワード      oral contrast agent, ferric ammonium citrate, abdomen MRI

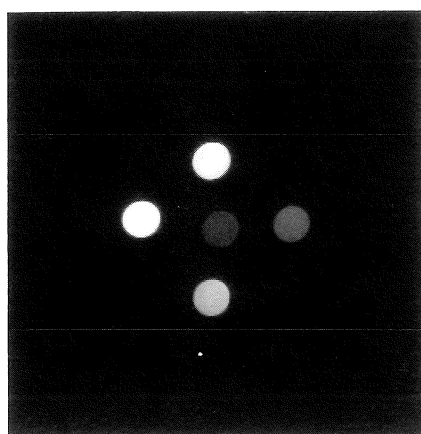
上有用であることを確認した<sup>6)</sup>。最近、八木ら<sup>7)</sup>は、クエン酸アンモニウムが経口消化管造影剤として優れていることを磁化率測定および MRI 測定により示した。渡部<sup>8)</sup>は緩和率の測定等により、クエン酸鉄アンモニウムが経口消化管造影剤として最も良いと結論づけた。しかし、Geritol は 12% のアルコールを含み診断薬として用いることはできない。

ここで、安全で飲みやすい MRI 消化管造影剤として新しく開発された製剤である OMR (Oral Magnetic Resonance) (治験名である) についてその効果を検討した。OMR は、クエン酸鉄アンモニウムを主成分としさらに発泡剤等を含む。

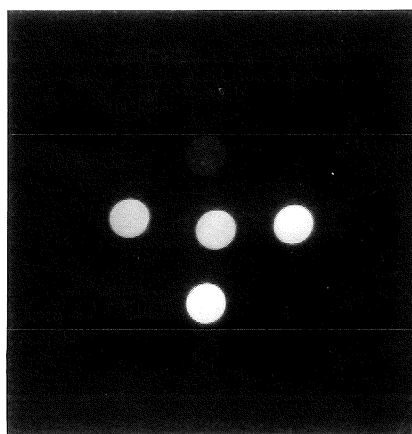
このような製剤である OMR についてその MRI 信号強度増強効果を、(1) ファントムと、(2) ラット消化管との両者において確認した。クエン酸鉄アンモニウムの MRI 信号強度増強効果は pH により異なることが示されており<sup>7),8)</sup>。経口消化管造影剤は胃、腸という pH の異なる器官を通過するため、飲用の際問題になり得る。従って OMR の MRI 信号強度増強効果の濃度依存性、および pH 依存性を測定し至適濃度の推定をおこなった。

## 対象と方法

本実験に使用した OMR は、飲みやすい経口



$T_E = 20 \text{ ms}$  and  $T_R = 500 \text{ ms}$



$T_E = 80 \text{ ms}$  and  $T_R = 3000 \text{ ms}$

○ 500  
100 ○ ① ○ 5  
○ 20      mg Fe / 300 ml, pH 4.0

図1 ファントムサンプルの MRI 画像

左図は、 $T_E = 20 \text{ ms}$ ,  $T_R = 500 \text{ ms}$  による  $T_1$  強調画像、右図は、 $T_E = 80 \text{ ms}$ ,  $T_R = 3000 \text{ ms}$  による  $T_2$

強調画像である。OMR 濃度は画像の下に 300 ml 中の鉄の重量として示す。

受付年月日 1990年3月16日

別刷請求先 (〒771-01) 徳島市川内町加賀須野463-10 大塚製薬(株)徳島研究所エネルギー代謝研究センター 古賀けい子

消化管造影剤として調整された製剤である。主成分はクエン酸鉄アンモニウムであり炭酸水素ナトリウム、酒石酸、アスパルテーム、香料を含む。OMR 散剤は室温にて遮光防湿下保管した。人が飲用する容量を 300 ml と考え、OMR の濃度を 300 ml 中の鉄の重量 (mg 数) で示す。なお 100 mg Fe/300 ml は 5.9 mM (クエン酸鉄アンモニウムは 1 分子中に鉄原子を 9 コ含むことが多いが調製法により異なるため、ここでは鉄原子の濃度として示した) に相当する。ファントム実験に用いた OMR 水溶液の pH は希塩酸あるいは希水酸化ナトリウム水溶液を用いて調整した。ラットには水に溶かしたものをそのまま投与した。

ファントムは、約 7 cm に切った直径 5 mm の 5 本の NMR 試料管を発砲スチロールに平行にさして作製した。ラットは系統 Sprague-Dawley (日本チャールス・リバー株式会社) オスを用いた。週齢は 8~11 であった。実験前 2 日間エサ

を与えず、水道水を自由に摂取させた。ペントバルビタール麻酔下にて OMR 散剤を溶かした液 (7 ml/kg) を経口ゾンデを用いて投与し、数分後 1~2 ml のペントバルビタールを腹腔内注射して殺したうえで MRI 測定を行った。測定に用いた NMR システムは大塚電子社製 BEM 170/200 であり、磁場強度は 4.7 T である。自家製イメージング用プローブ (直径 6 cm) を使用した。

スピンエコー法を用い、 $T_1$  強調画像は、 $T_E = 20$  ms,  $T_R = 500$  ms,  $T_2$  強調画像は、 $T_E = 80$  ms,  $T_R = 3000$  ms にて得た。撮像マトリックスは  $256 \times 256$  であり、各 2 回の積算である。スライス厚は 1.5 mm である。

## 結 果

### (1) ファントム

図 1 は、pH 4.0 に調整したファントムサンプルについて得られた MRI 画像の例を示す。左側

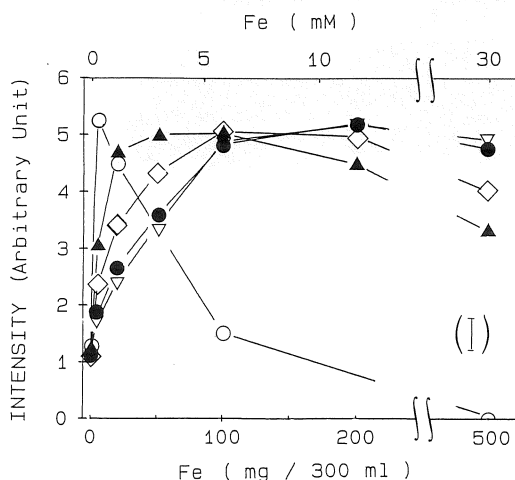


図 2  $T_1$  強調画像上での信号強度の OMR 濃度依存性

○: pH 1.5, ▲: pH 2.5, ◇: pH 3.0, ●: pH 4.0, ▽: pH 6.5. 各データは 6 点以上, エラーバーは標準偏差である。

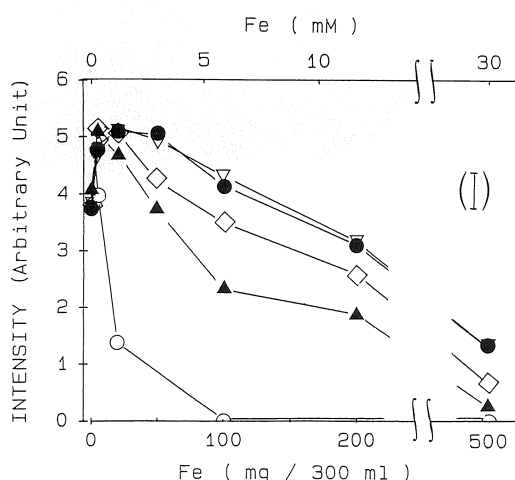


図 3  $T_2$  強調画像上での信号強度の OMR 濃度依存性

○: pH 1.5, ▲: pH 2.5, ◇: pH 3.0, ●: pH 4.0, ▽: pH 6.5. 各データは 6 点以上, エラーバーは標準偏差である。

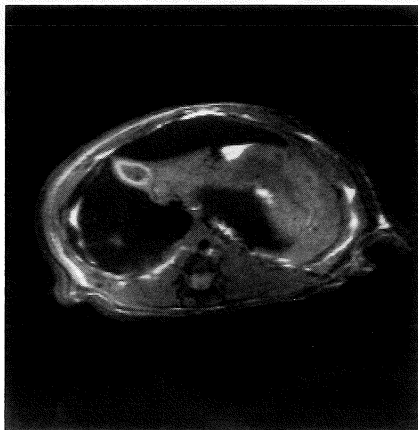
に  $T_1$  強調画像を、右側に  $T_2$  強調画像を示す。このような画像より得られた各サンプルの示す信号強度の OMR 濃度依存性を  $T_1$  強調画像、 $T_2$  強調画像についてそれぞれ図 2、および図 3 に示す。 $T_1$  強調画像においても  $T_2$  強調画像においても、観測した pH の範囲内では、pH が低い程最高の信号強度を示す OMR の濃度は低かった。さらにその pH の違いによる信号強度の OMR 濃度依存性には次のような特徴があった。すなわち、pH 1.5 では  $T_1$  強調画像上、強い信号を示す濃度は、2~20 mg Fe/300 ml であり、OMR 濃度の増加とともに、信号強度は大きく低下した。これに対して、pH 2.5 以上においては pH 1.5 における結果と大きく離れた濃度依存性を示した。

すなわち、これらも pH が低い程、最高の信号強度を示す OMR 濃度は低かったが、その pH の違いによる差は特に pH 3.0, 4.0, 6.5 の間では小さかった。pH 3.0 では、20~50 mg Fe/300 ml より、pH 4.0 および pH 6.5 では 50~100 mg Fe/300 ml より、大きな信号強度増強作用を示

し、100~200 mg Fe/300 ml で最大となり、500 mg Fe/300 ml までの濃度範囲で、pH 3.0 では若干低下するがそれほど大きな変化をせずいずれも強い信号強度増強作用を示した。 $T_2$  強調画像上では pH 1.5 では(図中では示されていないが、pH 1.5 に関しては、0.2, 0.5, 2 mg Fe/300 ml についても測定した)、0.2~2 mg Fe/300 ml にて強い信号強度を示し、5 mg/300 ml 以上では OMR の増加とともに急速に信号強度は低下した。pH 2.5, 3.0, 4.0, 6.5 では  $T_1$  強調画像の増大と同様に弱い pH 依存性を示し、いずれも数十 mg/300 ml の濃度で信号強度は強くなり、それ以上の濃度では低下した。以上のように、OMR の信号強度に対する効果は  $T_1$  強調画像においても  $T_2$  強調画像においても pH 1.5 と pH 2.5 のあいだで大きく異なった。

## (2) ラット消化管

図 4 は水を経口投与したラットの腹部の  $T_1$  強調画像と 100 mg Fe/300 ml の濃度の OMR 溶液を経口投与したラットの腹部の  $T_1$  強調画像の例を示す。前者の場合、胃の部分は筋肉と同じ



WATER



OMR  
(100 mg Fe / 300 ml)

図 4 ラット腹部の  $T_1$  強調画像

左図は水を経口投与した後撮像、右図は OMR 水

溶液 (100 mg Fe/300 ml) を経口投与した後撮像。

程度の信号強度であったが、後者では胃由来の信号の強度が大きく増強されており、OMR のこの濃度における  $T_1$  強調画像上での信号強度増強作用がラット消化管において確認され、この信号強度増強作用により胃壁の形状がより明瞭に認識できた。OMR 濃度を 20 mg Fe/300 ml, 50 mg Fe/300 ml, 200 mg Fe/300 ml, 500 mg Fe/300 ml と変えて同様な実験を行った結果、いずれも強い信号強度増強作用がみられた。図 5 は同一動物についてスライス面を上から下へと移動させて撮像した  $T_1$  強調画像 (500 mg Fe/300 ml) である。胃から小腸上部における管腔の空間的な配置が強い信号部分のつながりとして明らかである。

なおペントバルビタール麻酔下 100 mg Fe/300 ml の濃度の OMR 水溶液 (pH  $5.2 \pm 0.1$ ,  $n=3$ )

を 7 ml/kg 経口投与し、30～40 分後における胃の内容物の pH を測定したところ  $3.4 \pm 0.4$  ( $n=4$ ) であった。

## 考 察

OMR は  $T_1$  強調画像の撮像の際使用されるので、図 2 の結果より OMR の至適濃度を求めることができる。ところで胃の酸性度には個人差がある。2 日絶食した若齢のラットの場合 OMR 投与後の胃の内容物の pH は 3.4 であったが特に老人では酸性度の低い人も多く存在する<sup>9)</sup>。しかし OMR を水に溶かした液を 300 ml 程飲んだ場合の胃および上部小腸のなかの pH は 3.0 から 6.5 の範囲を超えることはないと考えられる。従って、OMR の至適濃度は、数十 mg Fe/300 ml

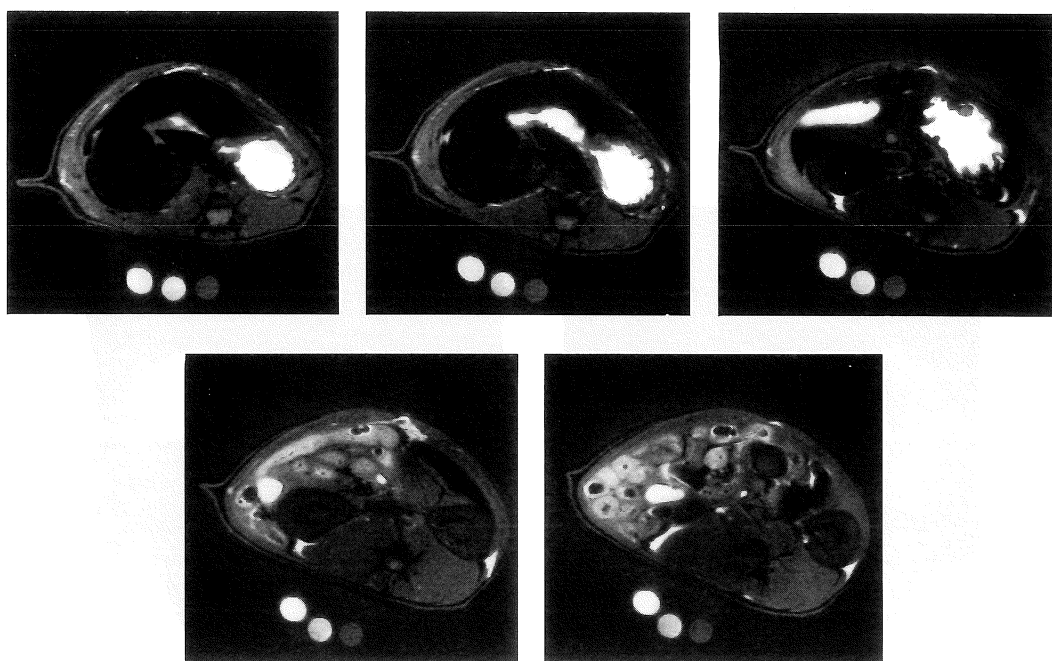


図 5 ラット腹部の  $T_1$  強調画像  
OMR 水溶液 (500 mg Fe/300 ml) を経口投与した後、スライス位置を移動させて撮像。スライス

間隔は 5 mm。ラット像の下の方のファントムは左から、100 mg Fe/300 ml, 20 mg Fe/300 ml, 0 mg Fe/300 ml の OMR 水溶液である。

から 100 mg Fe/300 ml であるといえる。OMR 溶液がこの濃度で(特に 100 mg Fe/300 ml 付近では), pH 変化にほとんど依存せず同様な, 強い信号強度増強作用を示したことは, 使用する際胃の酸性度の個人差による信号強度の違いを問題にする必要のないことを示している。T<sub>2</sub> 強調画像の結果(図 3)は図 2 と相補的なものである。OMR を T<sub>2</sub> 強調画像の撮像時に用いることは少ないが, OMR の水プロトン緩和に及ぼす効果を T<sub>1</sub> 過程, T<sub>2</sub> 過程とも把握しておくことは撮像条件等を検討する時参考になり得る。

ラット消化管に対する試験の結果, 水を経口分は筋肉と同じ程度の信号強度であったのに対して, OMR 水溶液を飲ませた場合は胃および小腸上部の管腔部の信号強度が増強され, OMR の経口消化管造影剤としての効果が, ラット消化管において確認された。胃の輪郭が明瞭になり, さらに OMR なしでは判断の困難な小腸上部の空間的配置を明確に認識できたことは, 従来腹部 MRI で懸案である脾臓の検出力の向上や, 病巣が腸自体にあるのか腸間膜にあるのかという区別, また管腔臓器自体の形態変化を伴う疾患の検出等, 診断に役立つものと期待される。

ここでは運動性アーチファクトを除くためにラットを殺した後撮像したが, 生きたラットでも同様に明瞭な効果が得られるのかという疑問が生じ得る。しかし OMR は上部消化管用の造影剤であるため飲用した後測定終了まで時間はいくらも経過に伴う消化管内での変化等については大きくはないと思われる。人工呼吸器に同調させて撮像することにより生きたラットの腹部の画像を得ることができるが, 生きたラットでの我々の予備的な実験結果においても本実験と同様な強い信号強度増強効果が得られており, このことを支持している。

最終的な最適濃度の決定は臨床試験において, 臨床で用いる磁場強度にて, 他の臓器との区別や病巣の検出など, あるいは, 脂肪とのコント

ラスト等を考慮した上で決定される必要がある。

さらに, 付け加えれば, 1989 年にひらかれた SMRM 大会でも経口消化管造影剤の報告がなされ<sup>10~14)</sup>, また, 1990 年の第 15 回日本磁気共鳴医学会大会でも数例報告された。これらは, 経口消化管造影剤への関心の高まりを示していると思われる。

本稿の要旨は, 第 15 回日本磁気共鳴医学会大会において発表した。

## 文 献

- 1) R.F. Mattrey, P.C. Hajek, V.M. Gylys-Morin et al.: Perfluorochemicals as Gastrointestinal Contrast Agents for MR Imaging: Preliminary Studies in Rats and Humans. AJR 148: 1259-1263, 1987
- 2) J.J. Listinsky and R.G. Bryant: Gastrointestinal Contrast Agents: A Diamagnetic Approach. Magn. Reson. Med. 8: 285-292, 1988
- 3) P.F. Hahn, D.D. Stark, S. Saini, et al.: Ferrite Particles for Bowel Contrast in MR Imaging: Design Issues and Feasibility Studies. Radiology 164: 37-41, 1987
- 4) M. Laniado, W. Kormmesser, B. Hamm et al.: MR Imaging of the Gastrointestinal Tract: Value of Gd-DTPA. AJR 150: 817-821, 1988
- 5) G.E. Wesbey, R.C. Brasch, B.L. Engelstad 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
- 6) G.E. Wesbey, R.C. Brasch, H.I. Goldberg et al.: Dilute Oral Iron Solution as Gastrointestinal Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging; Initial Clinical Experience. Magn. Reson. Imaging 3: 57-64, 1985
- 7) 八木一夫, 北川清秀, 山端輝夫, 他: MRI における <sup>57</sup>Fe-クエン酸塩の造影効果. 第 14 回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集, p.279, 1989
- 8) 渡部徳子: MRI における消化管造影剤としての鉄化合物の検討. 第 15 回日本磁気共鳴医学会大会講

演抄録集, p.354, 1990

- 9) H. Ogata, N. Aoyagi, N. Kaniwa et al.: Development and Evaluation of a New Peroral Test Agent GA-Test for Assessment of Gastric Acidity. J. Pharm. Dyn. 7 : 656-664, 1984
- 10) P.A. Rinck, O. Smevik, G. Nilsen et al.: Abdominal and Pelvic Contrast Enhancement Using Oral Magnetic Particles. Abstracts 8th Soc. Magn. Reson. Med. , p.354, 1989
- 11) S. Kaminsky, M. Gogoll, M. Laniado et al.: Gadolinium-DTPA as a Positive Contrast Agent in Abdominal MR Imaging, Abstracts 8th Soc. Magn. Reson. Med., p.355, 1989
- 12) D. Kean, J. Best, L. Turnbull et al.: Oral Magnetic Particles (OMP): A New Oral Contrast Agent for Abdominal MR Imaging, Abstracts 8th Soc. Magn. Reson. Med., p.790, 1989
- 13) K.C.P. Li, R.P. Tart, B. Storm et al.: MRI Oral Contrast Agents: Comparative Study of Five Potential Agents in Humans, Abstracts 8th Soc. Magn. Reson. Med., p.791, 1989
- 14) M. Lonnemark, A. Hemmingsson, T. Bach-Gansno: Superparamagnetic Particles as an Oral MR Imaging Contrast Medium, Abstracts 8th Soc. Magn. Reson. Med., p.792, 1989

## MRI Contrast Enhancement of a New Oral Abdominal Contrast Agent Containing Ferric Ammonium Citrate

KEIKO KOGA,<sup>1</sup> JUNJI NAKAMURA<sup>2</sup>  
TOSHIO NAKAMURA,<sup>3</sup> IWA0 MIURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Tokushima Res. Inst., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

<sup>2</sup>*Diagnostics Div., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

<sup>3</sup>*Formulation Res. Inst., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

We examined MRI contrast enhancement effect of a new oral contrast agent containing ferric ammonium citrate for abdominal MRI; OMR (oral magnetic resonance). OMR strongly enhanced the signal intensity on T<sub>1</sub> weighted images in the phantom study and in the animal study. The recommended concentration for the clinical use was estimated to be from several tens of mg Fe/300 ml to 100 mg Fe/300 ml from the results of pH dependence and concentration dependence.