

In vivo ^{19}F MRI による薬物体内動態の評価 (第1報) —特に吸入麻酔剤 enflurane について—

橋本隆裕¹, 池平博夫¹, 福田 寛¹, 上嶋康裕²,
安藤興一¹, 館野之男¹,

¹放射線医学総合研究所臨床研究部

²シーメンス旭メディテック開発製造本部

はじめに

従来より薬物の吸収および排泄の過程などの生体内薬物動態を評価するには、放射性同位元素を用いた体外計測や組織を取り出しての破壊的測定を行なう必要があった。これに対し MR (magnetic resonance) 法を用いれば、薬物の生体内での挙動を非破壊的、非侵襲的にしかも経時的に捉えることが可能である。とりわけ、もともと生体内に存在する ^{19}F のほとんどが MR で検出されないため、 ^{19}F を含む化合物を生体内に投与して MR 測定を行えば生体内動態を捉えることが可能となり大変魅力的である。すでに、一部では臨床応用も試みられている¹⁾。しかし、一方 *in vivo* ^{19}F MR 測定では、薬物の生体内に投与し得る量や生体内での代謝や分解といった低信号雑音および画像化する場合のアーティファクトなどの問題が常に付きまとう²⁾。

今回我々は、吸入麻酔剤として最も広く利用されている enflurane³⁾ を用い、より生理的状态に近い臨床麻酔で使用する濃度下 (1.75-2.0%) で、かつ短時間での *in vivo* ^{19}F MR imaging

(MRI) を試みた。本研究の目的は enflurane の生体内分布およびその特徴を実験的に明らかにし、また麻酔の導入ならびに覚醒時での生体組織中での挙動を単一動物にて経時的 MRI にて視覚的に捉える事である。なお、F 化合物の画像化の応用として、担癌マウスに放射線増感剤である KU 2285 を腹腔内投与して、 ^{19}F MRI による体内動態の視覚化も試みたのでこの点についても若干述べる。

方法および対象

1) enflurane の実験では 300 g の雄性 wister ラット 12 匹を、KU-2285 の実験では左大腿皮下に NFS_a (murine fibrosarcoma) 移植後、腫瘍径が 2 cm 以上となった 35 g の C₃H 担癌マウス 4 匹を用いた。

2) 使用した MR 装置は 2 T の超伝導水平型マグネットよりなる RS 200 (Siemens-Asahi Medical Systems Ltd., Tokyo, Japan) である。コイルは ^{19}F に調整した内径 8 cm の Alderman Grant 型コイルを用いた。 ^{19}F , ^1H の共鳴周波数はそれぞれ 80.22 ならびに 85.26

MHzである。中心周波数および90°パルスはenflurane 5 cc入りのバイアルにて決定した。enfluraneのMRスペクトルは2本の共鳴線として捉えられ、画像化にあたってはピーク高の高い低磁場側のピークに中心周波数を合わせた。サンプリングレートは8 KHzとし、2 KHzのButterworth filterによりオフセンターエリアを除いた。¹⁹F MRIのパルス系列はfield echo法で、繰り返し時間は300 ms、エコー時間は10 msとした。スライス選択は行わず、いわゆるprojection画像を撮影した。投影方向は腹臥位のラットの上下(腹側→背側)および左右方向(側方)とした。視野径は140 mm、磁場勾配は1.1 Gauss/cm、マトリックスサイズは128×128である。積算回数は5~10回、すなわち撮影時間は3.2~6.4分である。一部のラット(n=6)ではenfluraneの解剖学的分布を明らかにするために¹⁹F MRIの撮影終了後、¹⁹Fのコイルの中の動物はそのままに、周波数を¹Hに合わせて、¹H MRIの撮影を行ない¹⁹F MRIと比較した。¹H MRIの条件は、スライス幅2 mmのfield echo法(繰り返し時間/エコー時間=300/10 ms)で、視野径は140 mm、マトリックスサイズは256×256である。積算回数は2ないし4回、撮影時間は2.6~5.1分である。

3) 実験のプロトコール

enfluraneの実験

他の麻酔剤の影響を避けるために、ラットを無麻酔のままゲージごと5% enflurane濃度の100%酸素を満たした袋の中にいれた。数分後ラットが不動化したところでマグネット内に腹臥位として固定し、自発呼吸下にマスク麻酔にて維持を行なった。この間、ガス流量は1 l/minとし、酸素30%、笑気70%およびenfluraneは専用の気化器を用いて1.75~2.0%に維持した。動物をマグネット内に固定した直後より¹⁹F MRI測定を開始し、以後60分間にわたり上記の条件にて測定を続けた。その後、酸素、笑気はその

ままでenfluraneの吸入を中止して動物が覚醒し自発運動を始めるまでひき続いて¹⁹F MRI測定を行なった(n=6)。enfluraneの解剖学的分布を明らかにするために半数の動物(n=6)ではenflurane吸入中止後20分までで¹⁹F MRIの撮影を打ち切り、enflurane濃度1.75%の吸入を再開して麻酔を得て、¹⁹F MRIのprojection方向に一致した¹H MRIを前記の条件で撮影し、¹⁹F MR信号の解剖学的位置を比較検討した。

KU-2285の実験

マウスに抱水クロラル10 mgを腹腔内投与して麻酔を得た後、¹⁹F用のコイルの中に腹臥位で固定した。次いで、生理食塩水で溶解したKU 2285(50 mg, 1 ml)をNFSa担癌C3Hマウスに腹腔内投与して、直後より経時的に¹⁹F MRIを撮影した。撮影条件は前述のenfluraneの実験と同一であり、projection方向はマウスの上下方向(腹側→背側)のみとした。

結 果

ラットは麻酔導入後1.75~2.0% enfluraneの一定濃度で自発呼吸下にて維持したが、導入開始後15~20分ほどで、生体より¹⁹F MRの信号が見られ始めた。麻酔開始後60分を経過した時点の*in vivo* ¹⁹F MRIを図1, 2, 3に示す。enfluraneの血中濃度はこの時点では平衡状態になっていると考えられる。

頭部の画像を図1に示す。上段は矢状方向の画像で、下段は冠状方向の画像である。図1-B, Dはenfluraneの¹⁹F MRIであり、図1-A, Cは図1-B, Dに対応した¹H MRIである。¹⁹Fの著明な信号は頸部から背部にかけて頭部側方に見られた。¹H MRIとの対応により、これらの高信号域はそれぞれ頸部の皮下脂肪組織ならびに唾液腺などの脂肪組織(矢印)と考えた。図1-Dの前方に見られる小さな2ヶ所の

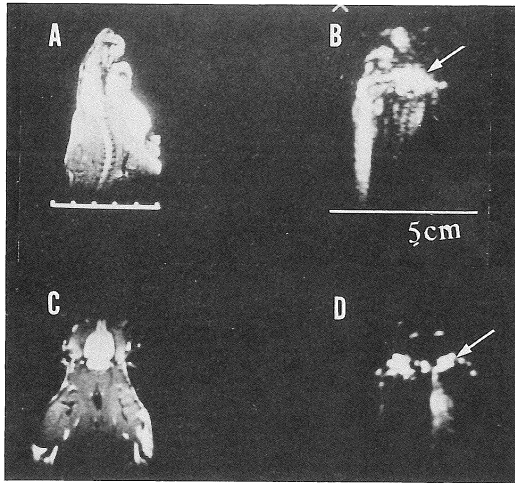


図 1. 麻酔導入後, 1.75%の enflurane 麻酔 60 分経過時のラット頭部の ^1H (図 1-A, C) および ^{19}F MRI (図 1-B, D) 示す, いずれも field echo 法で, 繰り返し時間 300 ms, エコー時間 10 ms である. 前者および後者のマトリックスサイズはそれぞれ 256×256 , 128×128 である. 図 1-A, B は側方から見, 図 1-C, D は腹側から背側を見た像である. いずれも図の上方が rostral となる. ^{19}F MR 信号は頸部背側および頭部側方に著明で, ^1H MRI との対比より前者は脂肪組織で, 後者は唾液線の脂肪組織が主体 (矢印) と考えた. 図中の横線はおのおの 5 cm に対応している.

図 2. 1.75%の enflurane 吸入麻酔 60 分経過時の腹部 ^{19}F MRI (冠状方向の像, 図 2-B) およびそれに対応する腹部中央での ^1H MRI (field echo 法で, 繰り返し時間 300 ms エコー時間 10 ms, スライス幅 2 mm, 図 2-A). 図 2-A の ^1H MRI にて胸部 (肺) および腹部の領域が捉えられていることが分かる. 脂肪の T_1 値は短いために, 高信号として捉えられる. この画像との対比で, 図 2-B での ^{19}F MR 信号は肝臓 (小矢頭) および腹腔内脂肪組織 (大矢頭) より得られていると同定できる. 図中の横線はおのおの 5 cm に対応している.

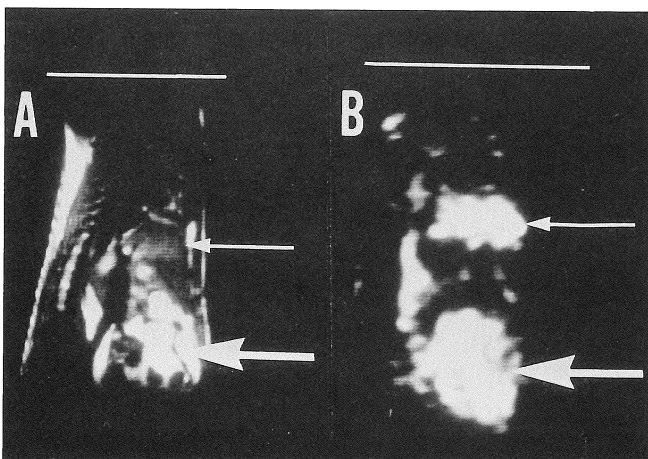
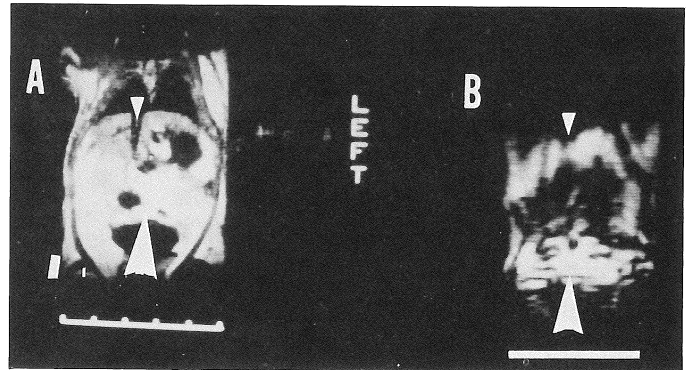


図 3. 1.75% enflurane 吸入麻酔 60 分経過時の ^{19}F MRI (腹部矢状方向すなわち側方から見た像, 図 3-B) およびこれに対応する腹部中央での ^1H MRI (図 3-A). 図 3-B では肝臓 (小矢印) および腹腔内脂肪組織 (大矢印) より ^{19}F MR の高信号が得られている. 肝臓の形態はこの撮影方向にて明瞭に描出されている. 図中の横線はおのおの 5 cm に対応している.

信号は眼窩脂肪組織と考えた。脳実質よりの¹⁹FのMR信号は左右方向の像では重なるのために同定困難で(図1-B),上下方向の像(図1-D)では明らかでなかった。

腹部より得られた画像を図2, 3に示す。腹部を下から見た画像(冠状方向)が図2であり,矢状方向から見たものが図3である。¹⁹F MRIでの高信号域(図2-B, 3-B)は,対応する¹H MRIにて肝臓ならびに腹腔内脂肪組織であると同定できる。とりわけ,脂肪はT₁値が短く¹H MRIでは高信号として描出されている(図2-A, 3-A)。図2の小矢頭で示したものは肝臓で,大矢頭で示したのは大網などの腹腔内の脂肪組織であり,¹⁹F MR信号強度は明らかに脂肪組織の方が肝臓よりも強かった。肝臓の形態の描出は矢状方向の像(図3小矢印)でより明らかであった。また麻酔導入後60分までの肝臓および脂肪組織よりの¹⁹F MR信号は脂肪組織では経時的に増大したのに対して,肝臓では約30分でプラトーに達した。

1.75% enfluraneによる吸入麻酔を60分間維持し,その後吸入を中止して覚醒するまでの経時的な腹部の¹⁹F MRI(冠状方向)を図4に示す。左上が吸入中止直前の像で,腹腔脂肪組織(矢印)および肝臓(矢頭)より強い信号が得られている。右上の像が吸入中止後20分の像で,左下が40分後,右下図70分後の像である。40分経過すると全体の信号が低下しているが,依然肝臓からの信号も認められる。しかし,70分経過すると肝臓からの信号はほとんど認められなくなった。一方,この時点で脂肪組織からの信号は低下してはいるものの依然強く認められた。この後,ラットは麻酔より覚醒し自発運動を始めたため,¹⁹F MRI撮影を中止した。

マウスの腹腔内に投与したKU 2285は図5に示すように捉えられた。図5-Aが投与直後のもので,図5-Bが12分後,図5-Cが32分後で,図5-Dが52分後の像である。時間経過とともに腹腔内からの信号は次第に弱くなり,一方で図中の矢印に示した膀胱内に集積したKU-2285

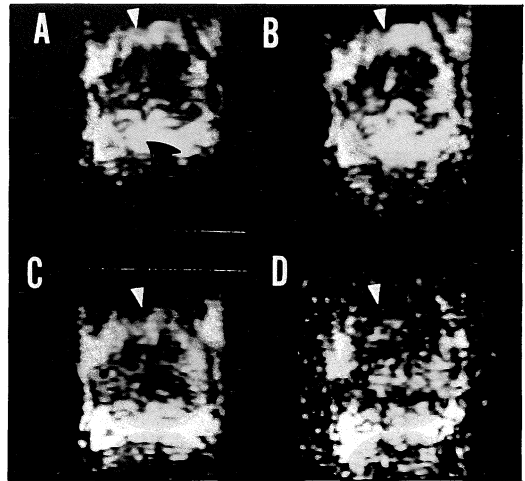


図4. 1.75%のenfluraneにて60分間麻酔後,enflurane投与を中止し,覚醒するまでの¹⁹F MRI腹部冠状方向すなわち腹側から背側をみた像の経時的变化(投影方向は図2と同様である)。それぞれ,吸入中止直前(図4-A),中止後20分後(図4-B),40分後(図4-C),70分後(図4-D)の像である。吸入中止後¹⁹F MRの信号は次第に弱くなり,70分後(図4-D)には肝臓(小矢頭)より信号はほとんど消失しているが,脂肪組織(矢印)からは依然信号が認められる。肝臓からの信号の低下は吸入中止後のenflurane血中濃度の低下に対応していると考えられる。また脂肪組織は血流が少なく,かつ大量のenfluraneが蓄積しているために,血中への移行が不良で信号が持続すると思われる。

より強い信号が捉えられた。麻酔により腸蠕動が抑制させているためか,投与後の腹腔での薬剤の移動は著明ではなかった。また,左大腿部腫瘍(図5-A, tm)からの信号は確認できなかった。

考 察

生体中に存在するF-19は主に骨組織に組み込まれており,そのほとんどがMRにて捉えられない。一方,¹⁹FのMR感度は¹Hに次いで高い。そのため¹⁹F含む物質を生体に投与してMRI測定が可能となれば,その局在および濃度分布といった体内動態が比較的容易に画像とし

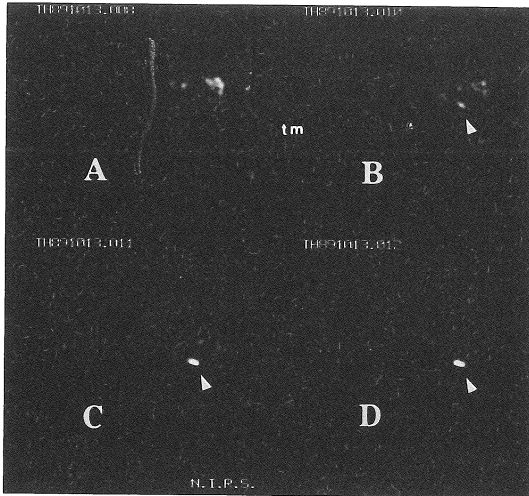


図 5. 放射線増感剤 KU 2285 (50 mg, 1 ml) を左大腿に径 2 cm の NFSa 腫瘍を有する C3H マウスに腹腔内投与後、経時的に ¹⁹F MRI を撮影した。投影方向は腹側→背側方向である。パルス系列は field echo 法 (繰り返し時間/エコー時間=300/10 ms)。それぞれ、投与 2 分後 (図 5-A)、12 分後 (図 5-B)、32 分後 (図 5-C)、52 分後 (図 5-D) の像である。12 分後にすでに吸収排泄された KU 2285 の膀胱よりの ¹⁹F MR 信号 (矢頭) 明らかである。しかし、腫瘍 (tm) からの信号は認めない。図 5-A はマウスの腹部、下肢の輪郭を描いている。

て捉えられると考えられる。ただし実際の MRI 測定に当たっては薬剤の生体組織中の濃度、分解、代謝および緩和時間が重要な因子となる。とりわけ生体投与した F 化合物では組織内濃度が大きな要素となり、現実には ¹H MRI に比べ *in vivo* ¹⁹F MRI は信号雑音比が低く、空間分解能も劣る。

また、生体内での薬物の体内動態を測定するにはこれらの問題に加えて時間分解能の問題が生じる。従来報告されている *in vivo* ¹⁹F MRI の撮像時間は数時間を要する例もあり²⁾、分単位の経時変化を検討するには不都合である。今回の実験では projection 画像のため、時間分解能 3~6 分で、薬物の生体内挙動を捉えるには満足できるものとする。

現在まで画像化された F 化合物は血液代用剤

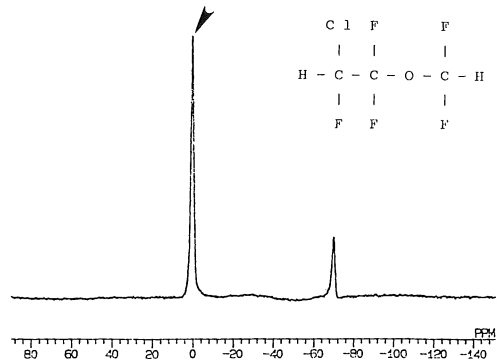


図 6. Enflurane の構造式および 1.75% の enflurane 吸入麻酔下のラット腹部より得られた *in vivo* ¹⁹F MR スペクトルを示す。今回の MRI 測定にはピーク高の高い低磁場側の共鳴線 (矢印) に中心周波数を合わせた。

として知られる perfluorocarbon を用いたものがほとんどである^{4),5)}。しかし、実際に画像化するには極めて多量の投与が必要となり非生理的で、またこの物質は肝臓および脾臓などの網内系に蓄積し体内に長く留まるという不都合もある。そこで我々は生体内でほとんど不活性でかつ吸収および排泄が早い吸入麻酔剤を用い、その生体内での分布およびその経時変化を画像として捉え、特徴づけることを試みた。

吸入麻酔剤のほとんどは F を含み ¹⁹F MR の良い対象となる^{6),7)}。現在まで *in vivo* MR で検討されている麻酔剤は主として halothane である^{8),9)}。その理由は共鳴線が単一であるためだが、高濃度で使用する必要がある、撮像までに長時間の麻酔の維持が必要で、撮像自体にも長時間を要し、実際には生体内でかなり代謝されるなどの欠点がある⁹⁾。一方、enflurane (図 6) は 5 原子の F を含み、本邦では臨床麻酔において最も使用されている吸入麻酔剤である。しかも、この薬剤は生体中ではほとんど代謝を受けず不活性であるとされている³⁾。また enflurane の *in vivo* での画像化は報告されておらずその生体内分布を捉えることは価値があると思う。図 6 に示すようにラット麻酔中に得た enflurane の *in*

vivo MR スペクトルは2本の共鳴線が得られ、今回の画像化にはピーク高の高い低磁場側のピーク (図6 矢印) を中心周波数に合わせた。

吸入麻酔剤の組織内濃度は数 mM 以下と低いことが、脂溶性が高い事はよく知られている。今回の実験でも頭頸部および腹部の脂肪組織から高信号が得られた。ただ、腹部での吸入麻酔剤の分布の画像化の報告は未だ見られない。

今回の検討で肝臓からの MR 信号について図2, 3, 4, に示したように興味ある知見が得られた。麻酔導入時より肝臓の信号強度は脂肪組織のそれに比べ低く、かつ早期に平衡に達した。また覚醒時には肝臓の信号は脂肪組織のそれに比べより早期に消失した (図4)。enflurane の血中濃度は開始後15分まで速やかに上昇し、60分以降平衡となる⁹⁾。肝臓よりの信号が脂肪組織と同様に組織内蓄積に由来すると考えれば、肝臓よりの信号強度が早期に平衡に達した理由の説明が困難である。この事実は enflurane が脂肪組織のように肝臓組織中に溶解、蓄積して存在するのが主体というよりも、肝臓が豊富な血液を擁するため enflurane の血中濃度に応じた信号を反映し、そのため enflurane 血中濃度の飽和に伴い、早期に信号強度が平衡に達したと考えたい。実際 enflurane の吸入濃度を一定にしておいてラット腹部の ¹⁹F MRI 撮影中に門脈血流を急激に低下させると高信号を呈していた肝臓からの enflurane の ¹⁹F MRI 信号は速やかに低下してしまうことも肝臓からの信号が主に肝臓組織中に溶解した enflurane よりも血中の enflurane に由来しているという考えを支持している (T. Hashimoto, unpublished data)。このように肝臓よりの信号が血流量を反映すると考えれば、enflurane が生体で極めて不活性であることと相まって、一定の吸入濃度の下で平衡状態に達した後に wash out 時の経時的 ¹⁹F MRI により、血流情報を得ることが可能となると推察される。しかし、今回の実験では臓器からの信号強度の変化のみからの考察ではあり、組織での存在状態の変化、緩和機構の変化につ

いては不明であり、今後の検討を要する。

麻酔剤を用いた ¹⁹F MR で興味を持たれるのは、その脳内での分布である。A. M. Wyrwics, et al.⁹⁾ は ¹⁹F MR スペクトロスコピーを用い麻酔剤が吸入中止後も脳内に長く留まることを報告している。今回の実験では画像上脳内から明らかな ¹⁹F MR 信号を認めなかった。W. Chew et al.¹⁰⁾ も halothane を用いて兎の脳の ¹⁹F MRI を試みたが、脳由来の明らかな信号は検出できなかったと報告している。この理由は、①脳組織中の濃度が周囲組織のそれに比べはるかに少ない。②T₂ 緩和時間が非常に短縮している。③今回は機械の制約のためにエコー時間を10 msとしたが、より短い設定が必要である。④より高濃度で長時間の麻酔に加え、より長い撮影を行なう必要があるなどが考えられる。

臨床的に吸入麻酔剤の体内動態を知るには血中、尿中の代謝産物の定量や呼気ガス中の定量により間接的に捉えるしかない。ましてや *in vivo* でその生体内分布を知る手段は無い。今回示したように、臨床で使用する濃度での *in vivo* ¹⁹F MRI が可能であることより人体で直接 enflurane の分布を画像化できる可能性も極めて高い。

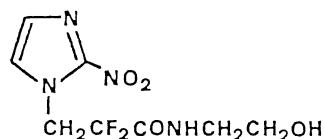


図7. KU-2285 の構造式

今回はこれまで述べてきた吸入麻酔剤に加え、¹⁹F MRI を用いて放射線増感剤の KU-2285 (図7) の体内動態の評価を試みた。この化合物の ¹⁹F MRI 測定は現在まで報告は見られないが、図5のように担癌マウスの腹腔内投与後の拡散、吸収及び膀胱内排泄の過程を経時的に捉えることができた。R. J. Maxwell, et

al.¹¹⁾はF化された misonidazole 類似化合物を静注投与してスペクトル測定を行ない、投与後24時間でも腫瘍では投与直後の約20%の信号が得られたの対し、他の組織でのそれは0.1%と極めて低いことより、F化放射線増感剤を用いた *in vivo* ¹⁹F MR 法が低酸素細胞の非侵襲的な検出手段となり得る可能性を示した。我々の実験では、腹腔、膀胱から放射線増感剤の信号は捉えられたが、腫瘍から信号の検出は出来なかった。測定条件設定の最適化の検討も今後必要であるが、薬物の体内動態に関して腫瘍内濃度が特異的に上昇していない、時間分解能より投与後早期に腫瘍組織内濃度が低下する、また腫瘍側の因子として腫瘍径の増大に伴い壊死部分が増え低酸素細胞を多く含む腫瘍実質容積が十分でなかったなどの可能性も考えられる。ただ、生体に投与した薬物を *in vivo* スペクトロスコピーで検討する際にはその信号の位置情報が得られない場合が多く、この点からも画像化を試みる意義は極めて大きいと考える。

ま と め

In vivo ¹⁹F MRI を用いてF化合物である吸入麻酔剤の enflurane および放射線増感剤の KU 2285 F の画像化による体内動態の評価を試みた。臨床で使用される吸入濃度の下で enflurane の体内分布ならびにその経時変化をラットにおいて明瞭に描出できた。また腹腔内臓器とりわけ肝臓の ¹⁹F MRI では興味ある所見が得られた。特に肝血流とMR信号の関係については今後の検討を要する。

謝 辞

本研究の一部は科学技術振興調整費の助成を受けた。KU 2285 の供与を受けたダイキン工業(株)に感謝致します。共同研究にあたり多大な御尽力を賜りましたシーメンス旭(株)開発製造本部の各位に感謝致します。

本論文の要旨は第15回日本磁気共鳴医学会大会(岐阜市,平成2年2月16日)において発表した。

文 献

- 1) M. C. Malet-Martino, J. P. Armand, A. Lopez, et al. : Evidence for the importance of 5'-Deoxy-5-fluorouridine catabolism in humans from ¹⁹F nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Cancer Res*, 46 : 2105-2112, 1986
- 2) E. McFarland, J. A. Koucheer, B. R. Rosen, et al.: *In vivo* ¹⁹F NMR imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 9 : 8-15, 1985
- 3) G. W. Black : Enflurane. *Br J Anesth*, 51 : 627-640, 1979
- 4) P. M. Joseph, J. E. Fishman, B. Mukherji, et al.: *In vivo* ¹⁹F NMR imaging of the cardiovascular system. *J Comput Assist Tomogr*, 9 : 1012-1019, 1985
- 5) R. P. Mason, P. A. Antich, E. E. Babcock, et al; Perfluorocarbon imaging *in vivo* : A ¹⁹F MRI study in tumorbearing mice. *Magn Reson Imag*, 7 : 475-485, 1988
- 6) A. M. Wyrwecz, C. B. Conboy, B. G. Nichols, et al. : *In vivo* ¹⁹F NMR study of halothane distribution in brain. *Bioch Biophys Acta*, 929, 271-277, 1987
- 7) A. M. Wyrwicz, C. B. Conboy, K. R. Ryback, et al : *In vivo* ¹⁹F-NMR study of isoflurane elimination from brain. *Bioch Biophys Acta*, 927 : 86-91, 1987
- 8) L. Litt, R. Gonzalez-Mendez, T. L. James, et al : An *in vivo* study of halothane uptake and elimination in the rat brain with fluorine nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Anesthesiology*, 67 : 161-168, 1987
- 9) 木村邦之, 神敏郎, 佐藤根俊彦, 他 : Ethrane麻酔とその動脈血中濃度. *麻酔*, 22 : 344-347, 1973
- 10) W. M. Chew, M. E. Moseley, P. A. Mills, et al. : Spin-echo fluorine magnetic resonance imaging at 2T : *In vivo* spatial distribution of halothane in the rabbit head. *Magn Reson Imag*, 5 : 51-56, 1987
- 11) R. J. Maxwell, P. Workman, J. R. Griffiths : Demonstration of tumor-selective retention of fluorinated nitroimidazole probes by ¹⁹F magnetic resonance spectroscopy *in vivo*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 16 : 925-929, 1989

Evaluation of Drug Dynamics with *in Vivo* ^{19}F MRI with Special Reference to Enflurane (1st Report)

Takahiro HASHIMOTO¹, Hiroo IKEHIRA¹, Hiroshi FUKUDA¹,
Yasuhiro UESHIMA², Koichi ANDO¹, Yukio TATENO¹

¹*Division of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences
9-1, Anagawa-4-chome, Chiba-shi 260*

²*Siemens-Asahi Medical Systems Ltd.*

In vivo ^{19}F magnetic resonance imaging (MRI) was examined to reveal the distribution and the dynamics of drugs containing ^{19}F . Enflurane, most commonly available inhalation anesthetics in Japan, distributed predominantly in the adipose tissue and the liver of the rats and was successfully imaged in less than seven minutes *in vivo* under the clinical concentration of 1.75-2.0%. The ^{19}F MR signal reached the plateau within 30 minutes in the liver and disappeared faster in the liver than in the adipose tissue. The MR signal from the liver was supposed to originate mainly from the enflurane in the blood. Because of low blood flow and increasing accumulation of enflurane in the adipose tissue, MR signal in the adipose tissue remained longer. *In vivo* consecutive ^{19}F MRI in the liver using enflurane might offer information of blood flow in the phase of washing out.

Radiosensitizer KU 2285 containing ^{19}F was also imaged in the C3H mouse after intraperitoneal injection. This drug was rapidly excreted in the bladder. Any MR signal was not recognized in the tumor probably due to lower concentration compared to that in the abdomen and the bladder.

The authors demonstrated and characterized *in vivo* distribution of enflurane in the rats using ^{19}F MRI. Additionally, we postulated the possibility for blood flow measurement of the liver in the washing out phase after constant inhalation of enflurane.