

上腹部 MRI におけるブルーベリージュースの 経口造影効果についての臨床的検討

平石久美子¹, 相模昭彦¹, 久田洋一¹, 山本和宏¹,
雑賀良典¹, 足立 至¹, 藤田 修¹, 榎林 勇¹,
長谷川秀夫²

¹大阪医科大学放射線科

²明治乳業中央研究所

能の向上と副作用の有無) について述べる。

はじめに

腹部疾患の MRI 検査において、消化管を周辺臓器から分離識別することは、収縮した消化管壁による腫瘍疑似所見を減少させ、病変の局在ならびにその広がり の判定を容易とする上で重要で、経口造影剤の必要性が望まれる。これまで、上腹部 MRI 用経口造影剤として、陽性造影剤では Gd-DTPA^{1),2)}, クエン酸鉄アンモニウム^{3)~8)}, Mn-DPDP⁹⁾, 緑茶とアルギン酸ナトリウム混合液¹⁰⁾などの報告があり、陰性造影剤ではフッ素化合物¹¹⁾, カオリン¹²⁾, フェライト^{13),14)}などの報告がある。

我々もまた、新たに高 Mn 含有食品であるブルーベリージュース (以下 B.J.) が使用可能であることを発見し報告してきた^{15),16)}。B.J.は適切な濃度を選択することによって、T₁強調像では陽性造影効果、T₂強調像では陰性造影効果が同時に得られるという、これまででない優れた特徴を有していることがわかった。

本論文では臨床面から、安全性、至適 Mn 濃度、有効性 (消化管の同定能)、有用性 (診断

方 法

使用したブルーベリージュースは、Mn 濃度を一定となるように調整した試作品であるが、天然の濃縮果汁を希釈するのみで、Mn 化合物は一切添加していない。

安全性の確認として、まず健常者 5 例 (25~54 歳; 平均 35.2 歳) について、B.J. (Mn 濃度として 3.0mg/dl を 600ml) 服用前、服用後 1, 2, 4, 6 時間後に各 5ml ずつ採血し、Triton+ (NH₄)₂HPO₄ の水溶液で希釈した後、血中 Mn 濃度を日立社製原子吸光計 α -7000 を用い、フレイムレス原子吸光法により測定した。

画像評価の対象は、GE 社製 SIGNA 1.5T により上腹部 MRI を施行した正常 5 例を含む 14 歳から 78 歳まで (平均年齢 57.2 歳) の 45 例とし、疾患の臓器別には肝臓 24 例 (肝硬変 2 例, 海綿状血管腫 2 例, 肝細胞癌 15 例, 胆管細胞癌 3 例, 転移性腫瘍 2 例), 胃 7 例 (粘膜下腫瘍 2 例, 胃癌 5 例), 膵臓 7 例 (膵炎 3 例, 膵

キーワード oral contrast agent for MRI, blueberry juice, manganese, negative contrast agent

癌4例), 胆嚢2例(胆嚢癌2例)で, 各々に, Mn濃度を1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0mg/dlに調整したB.J.のいずれかを300~600ml服用させ, 投与前後のT₁強調像(TR/TE=500/20), T₂強調像(TR/TE=2000/70)をスピネコー法により撮像した。

客観的評価として, 胃内B.J., 体外に置いた水及びB.J.ファントム, 各周辺臓器の信号強度を測定し, コントラストを比較した。

画像評価は6名の放射線科医により行った。有効性の評価は, T₁強調像, T₂強調像について別々に, 胃, 十二指腸の同定の程度によるコントラスト効果の判定を行った。また, 病変部が隣接する胃, 膵, 胆嚢疾患の計16例については, これらのコントラスト効果の判定に加えて, 診断能の向上の程度による造影効果の判定, さらに副作用の有無とT₁強調像, T₂強調像両者の画像を総合的に評価した有用性についても4段階評価した。判定基準は,

コントラスト効果の判定

- ++; 胃, 十二指腸の同定が著明に容易になった。
- +; 胃, 十二指腸の同定が容易になった。
- ±; 胃, 十二指腸の同定に変化がなかった。
- ; 胃, 十二指腸の同定が困難になった。

造影効果の判定

- ++; 服用前MRIに比して, 診断能が大きく向上した。
- +; 服用前MRIに比して, 診断能が向上した。
- ±; 服用前MRIに比して, 診断能に変化がなかった。
- ; 服用前MRIに比して, 診断能が低下した。

有用性の判定

- ++; 極めて有用。
 - +; 有用。
 - ±; どちらともいえない。
 - ; 有用性が認められなかった。
- とした。

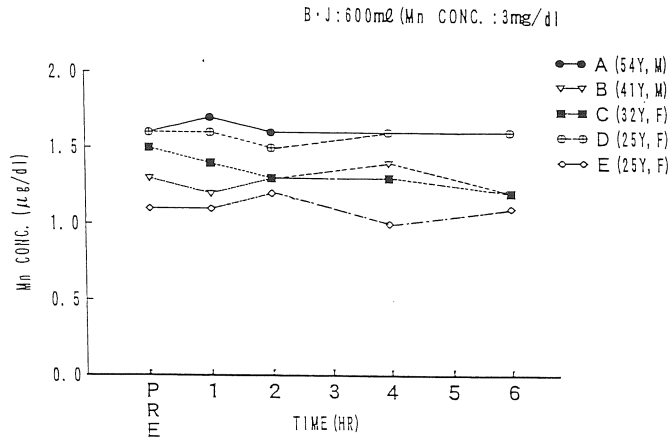


Fig.1. Blood level of Mn before and after administration of B.J. (total Mn dose; 18mg) in five healthy volunteers. None of them shows increase in Mn level in blood. The safety is confirmed by this blood chemical examination.

結 果

健常者 5 例における血中 Mn 濃度は、全血中 1.0~1.7 μ g/dl (正常値; 2~8 μ g/dl) の範囲内にあり、飲用前後において有意な変化はなく、安全性については問題ないといえた (Fig.1).

客観的な信号強度の比較では、胃内 B.J.は、 T_1 強調像においては、Mn 濃度が 2.0mg/dl で

ピークを示し、これ以上の Mn 濃度では信号強度が減弱したが、1.5~6.0mg/dl の各濃度の B.J.とも周辺臓器に比較して依然高信号を示し、陽性造影効果といえた。一方、 T_2 強調像では、Mn 濃度が上昇するにつれて、徐々に胃内 B.J.の信号は低下し、3.0mg/dl 以上では、肝臓よりも低信号に抽出され、陰性造影効果を示した (Fig.2).

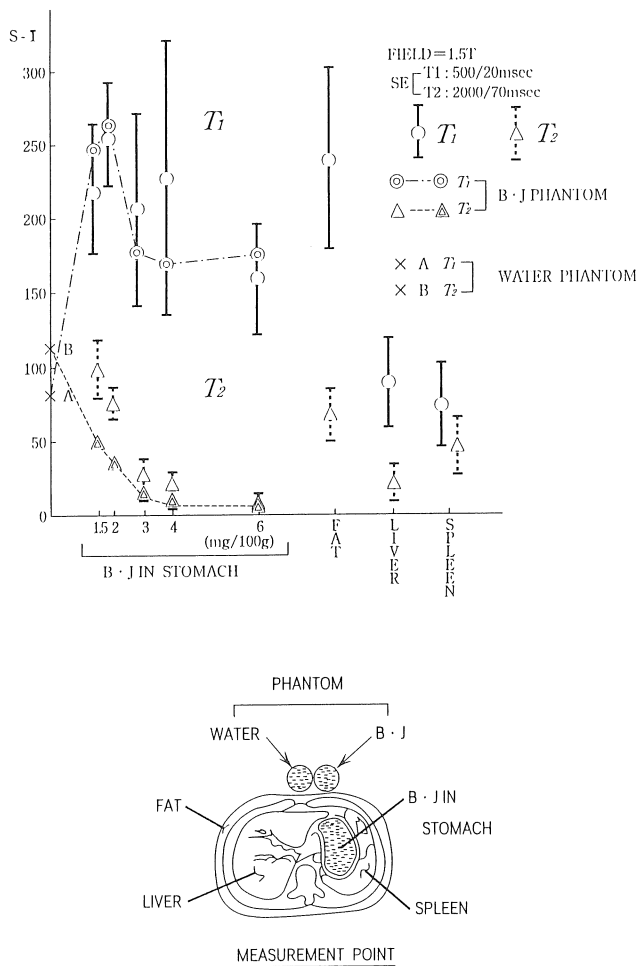


Fig.2. Though T_1 weighted signal of B.J. in the stomach disperses due to dilution by gastric juice, it shows good positive contrast enhancement effect with surrounding tissue/organs. B.J. of over 3.0mg/dl Mn conc. works as negative contrast agent on T_2 WIs.

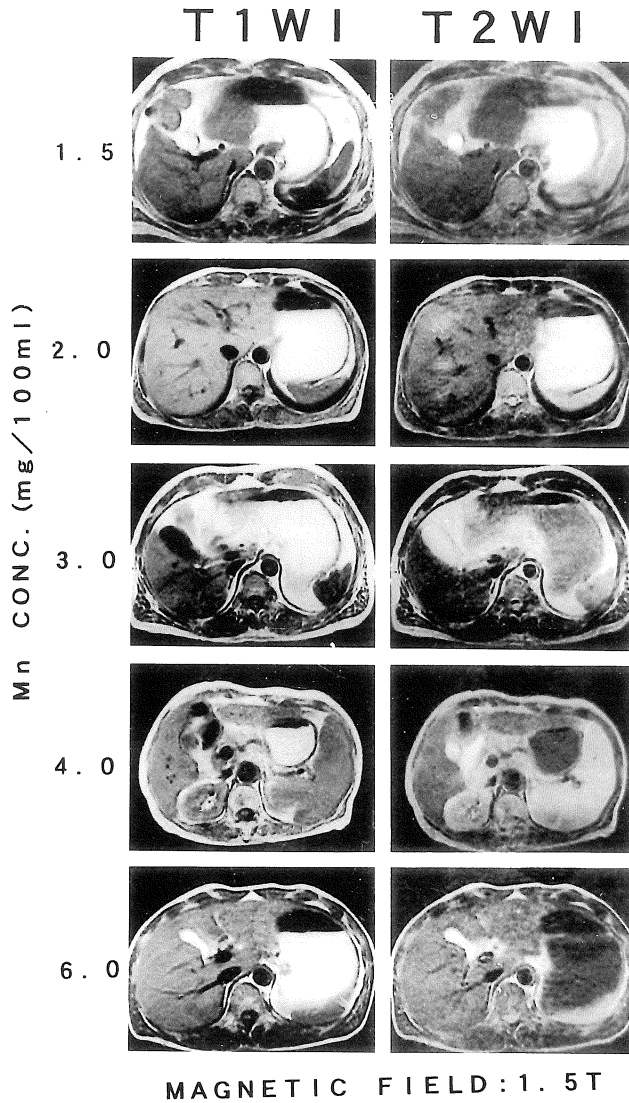


Fig.3. Clinical MR images after administration of B.J.. T₁WIs in the left and T₂WIs in the right rank. They are lined up in 5 files according to Mn conc.(1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0mg/dl). Clinically, confirmation of gastroduodenal tract was improved after administration of B.J.. T₁ weighted signal of B.J. in the stomach shows almost the same or slightly lower as that of fat tissues at any Mn conc., which means good positive contrast enhancement effect with surrounding tissue/organs. T₂ weighted signal ascertains the fact that B.J. thicker than the Mn conc. of 3.0mg/dl works as a negative contrast agent.

Table 1. Subjective Evaluation of Contrast Effect on T₁WIs

		++	+	±	-	N=45
Mn conc. mg/dl	1.5	4	0	1	0	5
	%	(80.0)	(0)	(20.0)	(0)	
	2.0	15	4	0	0	19
	%	(78.9)	(21.1)	(0)	(0)	
	3.0	14	2	0	0	16
	%	(87.5)	(12.5)	(0)	(0)	
4.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		
6.0	3	0	0	0	3	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		

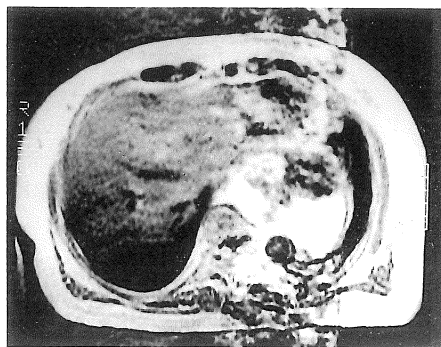


Fig.4. Severe motion artifact from high intensity structure (1.5mg/dl B.J.) in the stomach on T₂WI.

Table 2. Subjective Evaluation of Contrast Effect on T₂WIs

		++	+	±	-	N=45
Mn conc. mg/dl	1.5	1	1	2	1	5
	%	(20.0)	(20.0)	(40.0)	(20.0)	
	2.0	7	8	3	1	19
	%	(36.8)	(42.1)	(15.8)	(5.3)	
	3.0	7	7	2	0	16
	%	(43.8)	(43.8)	(12.5)	(0)	
4.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		
6.0	2	1	0	0	3	
%	(66.7)	(33.3)	(0)	(0)		

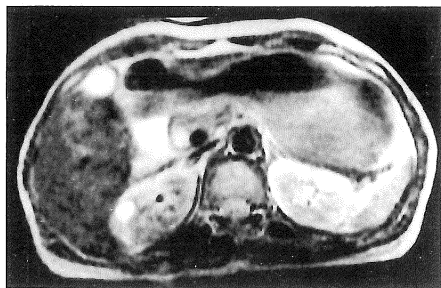


Fig.5. 3.0mg/dl B.J. shows negative effect and free from artfaact. Though B.J. is diluted and its signal intensity get to high through gastric antrum to duodenum in some cases, confirmation of gastrointestinal tract is not bothered.

Table 3. Subjective Evaluation of Diagnostic Enhancement on T₁WIs

		++	+	±	-	N=16
Mn conc. mg/dl	1.5	0	1	0	0	1
	%	(0)	(100)	(0)	(0)	
	2.0	3	2	2	0	7
	%	(42.9)	(28.6)	(28.6)	(0)	
	3.0	4	0	0	0	4
	%	(100)	(0)	(0)	(0)	
4.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		
6.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		

Table 4. Subjective Evaluation of Diagnostic Enhancement on T₂WIs

		++	+	±	-	N=16
Mn conc. mg/dl	1.5	0	0	1	0	1
	%	(0)	(0)	(100)	(0)	
	2.0	3	1	3	0	7
	%	(42.9)	(14.3)	(42.9)	(0)	
	3.0	2	2	0	0	4
	%	(50.0)	(50.0)	(0)	(0)	
	4.0	2	0	0	0	2
	%	(100)	(0)	(0)	(0)	
6.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		

Table 5. Subjective Evaluation of Total Effectiveness

		++	+	±	-	N=16
Mn conc. mg/dl	1.5	0	0	1	0	1
	%	(0)	(0)	(100)	(0)	
	2.0	3	2	2	0	7
	%	(42.9)	(28.6)	(28.6)	(0)	
	3.0	2	2	0	0	4
	%	(50.0)	(50.0)	(0)	(0)	
	4.0	2	0	0	0	2
	%	(100)	(0)	(0)	(0)	
6.0	2	0	0	0	2	
%	(100)	(0)	(0)	(0)		

実際に Mn 濃度の異なる B.J.を飲用させた場合の MRI 像を Fig.3 に示すが、視覚的にも同様の結果であった。

画像評価として、まずコントラスト効果の判定(胃、十二指腸の同定の程度)の評価では、T₁強調像においては、客観的評価でも示されたように、Mn 濃度が高くなれば B.J.の信号強度が減弱する傾向にあったが、各濃度の B.J.とも総じて周辺臓器に比較して高信号に描出され、+以上の良好な陽性造影効果が得られた (Table 1)。一方、T₂強調像では、2.0mg/dl 以下の Mn 濃度の B.J.は、高信号として示され、高信号部分から発生するアーチファクトが問題となり、

逆に判定困難となる場合もあった (Fig.4)。3.0mg/dl 以上の Mn 濃度では、適度な陰性造影効果が得られるため、このアーチファクトが抑制され、Mn 濃度が高い方が、スコアが良い傾向にあった (Table 2)。ただし、胃前庭部から十二指腸では希釈作用に伴うと考えられる信号の上昇が認められることもあり、個人差にもよるが、濃度を高くすれば避けられるとは一概にはいえなかった。読影に際しては、この傾向を把握しておけば、消化管と周辺臓器との判別には苦慮しなかった (Fig.5)。

つぎに、胃、十二指腸に隣接する臓器に疾病を有する 16 例における造影効果の判定 (診断能

の向上の程度)では、飲用前から病変の範囲が明確であった例もあり、±と判定されたケースも含まれている。よって、一応の目安として扱うが、概して、Mn 濃度が高い方が、T₁強調像、T₂強調像とも病変部の診断能の向上の程度が良い傾向にあった (Table 3, 4)。

全例において副作用は全く認めらず、有用性の判定は、T₁強調像、T₂強調像両者の画像を総合的に評価し行った。やはり、この結果によっても、Mn 濃度が 3.0mg/dl 以上では全例で+~++と判定され有用であった (Table 5)。

以上より、B.J.の至適 Mn 濃度は、十分な造影効果が得られる最小限の濃度として、現在のところ 3.0mg/dl が適切と考えられ、コントラスト効果、診断能の向上、有用性のすべてにおいて良好な結果が得られた。

B.J.は、適切な Mn 濃度を選択することによって、T₁強調像では陽性造影効果を、T₂強調像では陰性造影効果を同時に得られるという優れた特長を有し、安全に使用できる。また、美味しく飲み易いため、被検者からも好評を得ており、理想的な上腹部 MRI 用経口造影飲料といえよう。

考 察

Mn は、必須微量元素の一つであり、一日の必要量は 3~10mg とされている。消化管からの吸収はその約 3%といわれ、能動輸送機構を介して行われるため、経口摂取による Mn 中毒は、よほどの長期にわたる慢性的過剰による以外、ほとんど問題とはならない^{17)~19)}。一般に知られている Mn 中毒は、鉱山労働従事者を中心とする経気管支的吸入によるものである^{20)~22)}。今回使用した B.J.に含まれる Mn 量は、一日の Mn 摂取量レベル程度であり、健常者における血中 Mn 濃度の経時的変化の検討からも、安全面については、全く問題なく使用できる量である。なお、B.J.内の Mn は、ESR 法による測定結果より、ほぼ遊離状態にあることが知られている²³⁾。

B.J.は適切な Mn 濃度を選択することによって、T₁強調像では陽性造影効果を、T₂強調像では陰性造影効果を同時に得られるというこれまでにない優れた特徴を有している。とくに T₂強調像では、高信号を示す構造物からの強いアーチファクトが問題となるが、陰性造影効果という利点を活用すれば、上腹部 MRI における診断能の向上がさらに期待できる。これまでにも、フッ素化合物やフェライトなど陰性造影剤の報告があったが、陰性効果が強すぎる場合には、逆にサセプティビリティアーチファクトが生じたり、安全性の面からも問題点があった。一方、B.J.は、T₂強調像で適度な低信号を呈するため、磁化率の変化の影響はほとんどなかった。B.J.の消化液による希釈作用に伴って、胃前庭部から十二指腸では信号の上昇が認められることが問題であるが、読影に際しては、この傾向を把握しておけば、消化管と周辺臓器との判別には苦慮することはなく、投与前と比べれば、胃十二指腸の同定は容易となり、有効であった。技術面での発展にともない、撮像時間がさらに短縮されれば、希釈効果が生じないうちに撮像の終了が可能となろうため、将来的には、この問題も解消されるものと思われる。

上腹部の経口造影 MR 検査において、安全かつ有効に使用でき、安価でしかも味覚にも優れることより、今後臨床的に応用が広がると期待される。

なお、本稿の要旨は第 21 回日本磁気共鳴医学会 (1993 年、つくば)において発表した。

文 献

- 1) Laniad M, Kornmesser W, Hamm B, et al. : MR imaging of the gastrointestinal tract : Value of Gd-DTPA. AJR, 150 : 817-821, 1988.
- 2) 高橋昌哉, Fritz-Zieroth B : 経口用 Gd-DTPA 製剤を用いたラットの腹部 MRI. 日磁医誌, 13 : 60-66, 1993.
- 3) Wesbey GE, Brasch RC, Engelstand BL, et al. : Nuclear magnetic resonance contrast enhance-

- ment study of the gastrointestinal tract of rats and a human volunteer using nontoxic oral iron solutions. *Radiology*, 149 : 175-180, 1983.
- 4) Wesby GE, Brasch RC, Goldberg HI, et al. : Dilute oral iron solutions as gastrointestinal contrast agents for magnetic resonance imaging ; Initial clinical experience. *Magn Reson Imag*, 3 : 57-64, 1985.
 - 5) 古賀けい子, 中村順二, 中村利夫ら : クエン酸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. *日磁医誌*, 10 : 114-121, 1990.
 - 6) 渡部徳子, 中村順二, 中村利夫ら : 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2鉄アンモニウムによる緩和効果. *日磁医誌*, 10 : 521-527, 1990.
 - 7) 志賀淑子, 河村泰孝, 岩崎俊子ら : 経口造影剤クエン酸鉄アンモニウムによる上腹部MRI診断能の検討. *日磁医誌*, 11 : 182-188, 1991.
 - 8) 廣橋伸治, 打田日出夫, 田仲三世子ら : 臨床第3相試験成績からみたMRI用経口消化管造影剤(OMR)の診断的有効性. *診断と治療*, 80 : 168-178, 1992.
 - 9) Rubin DL, Muller HH, Young SW : Methods for the systemic investigation of gastrointestinal contrast media for MRI : Evaluation of intestinal distribution by radiographic monitoring. *Magn Reson Imag*, 9 : 285-293, 1991.
 - 10) 長谷川真, 久保田勇人, 北之園高志ら : 新しいMR検査用経口消化管造影剤, 緑茶, アルギン酸ナトリウム混合液. *日本医放会誌*, 50 : 79-80, 1990.
 - 11) Mattrey RF, Hajek PC, Gylys-Morin VM, et al. : Perfluorochemicals as gastrointestinal contrast agents for MR imaging : Preliminary studies in rats and humans. *AJR*, 148 : 1259-1263, 1987.
 - 12) Listinsky JJ, Bryant RC : Gastrointestinal contrast agents : A diamagnetic approach : *Magn Reson Med*, 8 : 285-292, 1988.
 - 13) Hahn PF, Stark DD, Saini S, et al. : Ferrite particles for bowel contrast in MR imaging : Design issues and feasibility studies. *Radiology*, 164 : 37-41, 1987.
 - 14) Lonnermark M, Hemmingsson A, Bach-Gansmo T, et al. : Effect of superparamagnetic particles as oral contrast medium at magnetic resonance imaging ; A phase I clinical study, *Acta Radiologica*, 30 : 193-196, 1989.
 - 15) 藤田 修, 平石久美子, 松岡孝枝ら : Mn (マンガンを)を用いたMRI用経口造影剤開発のための研究. *日磁医誌*, supplement-2 : 326, 1992.
 - 16) 平石久美子, 松岡孝枝, 久田洋一ら : 上腹部MRIにおけるブルーベリージュースの造影効果に関する臨床的検討. *日医放誌講演要旨集*, 332, 1993.
 - 17) Horiuchi K, Horiguchi S, Tanaka N, et al. : Manganese contents in the whole blood, urine and feces of a healthy Japanese population. *Osaka City Med J*, 13 : 151-163, 1967.
 - 18) Horiguchi S, Teramoto K, Kurono T, et al. : The arsenic, copper, lead, manganese and zinc contents of daily foods and beverages in Japan and the estimate of their daily intake. *Osaka City Med J*, 24 : 131-141, 1987.
 - 19) Horiguchi S, Teramoto K, Kurono T, et al. : An attempt at comparative estimate of daily intake of several (As, Cu, Pb, Mn, Zn) from foods in teirty countries in the world. *Osaka City Med J*, 24 : 237-242, 1978.
 - 20) Rodier J, : Manganese poisoning in Moroccan miners. *Brit J Industr Med*, 12 : 21-35, 1995.
 - 21) Mena I, Marin O, Fuenzalida S et al. : Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurol*, 17 : 126-136, 1967.
 - 22) WHO. Environmental health criteria for manganese. Report of a WHO task group, 1978.
 - 23) 山本良郎, 長谷川秀夫 : 磁気共鳴画像 (MRI) 用経口造影剤の成分. *Foods and food Ingredients J*, 158 : 102-119, 1993.

Clinical Evaluation of Contrast Enhancement Effect by Blueberry Juice for Upper Abdominal MRI

Kumiko HIRAISHI¹, Akihiko SAGAMI¹, Youichi HISADA¹,
Kazuhiro YAMAMOTO¹, Yoshinori SAIKA¹, Itaru ADACHI¹,
Osamu FUJITA¹, Isamu NARABAYASHI¹, Hideo HASEGAWA²

¹*Department of Radiology, Osaka Medical College
2-7 Daigaku-cho, Takatsuki-shi, Osaka 569*

²*Central Research Institute, Meiji Milk Products Co.Ltd.*

We have found that blueberry juice (B.J.) can act as positive contrast agent on T₁ weighted images (T₁WIs) and negative one on T₂ weighted images (T₂WIs) simultaneously at appropriate concentration of divalent manganese ions near daily intake level for upper abdominal MRI. It is natural and sweet drink, thus it can be used quite safely without any side effect. The safety is proved by blood examination of manganese concentration. Confirmation of gastroduodenal tract and diagnostic enhancement are scored into four degrees by six radiologists. Oral administration of B.J. improved both of them significantly. The negative effect of B.J. on T₂ WIs brings the reduction of motion artifacts from high intensity structures like usual fluid. B.J. is proved to be an excellent oral contrast agent for upper abdominal MRI.