

コリン欠乏食誘発脂肪肝における 5-FU 代謝の *in vivo* ¹⁹F-MRS による観察

大塚秀樹¹, 原田雅史¹, 西谷 弘¹, 古賀けい子²

¹徳島大学医学部放射線医学教室 ²大塚製薬株式会社徳島研究所

はじめに

Magnetic resonance spectroscopy (以下 MRS と略す) は, 生体のエネルギー状態および代謝を非侵襲的に観察できるため, 臨床においてもその有用性が高まってきており, 多くの研究がなされている. その核種については ¹H, ³¹P だけでなく ¹⁹F についての報告も増えてきており, ¹⁹F が元来生体内に存在しないことを利用したトレーサーとしての ¹⁹F 標識物質の観察が 5-FU をはじめとする薬剤について行われている^{1)~6)}.

5-FU の代謝については, chromatography などを用いた多くの研究がなされており^{7),8)}, 分解酵素の作用により α -fluoro- β -alanine (以下 FBAL と略す) に至る異化経路と, 合成酵素の作用により fluoronucleotide (以下 Fnc と略す) に至る同化経路の 2 つの経路があり, Fnc が抗癌作用をもつことも知られている⁸⁾. また分解あるいは合成酵素活性に作用する薬剤との併用によって抗癌作用を高めることができるという報告もみられる^{2),3),4),9)}.

5-FU 代謝は主に肝臓で行われるが, 臨床においてある種の癌に様々な程度の肝障害が合併することが稀ではなく, この障害によって薬物代謝も少なからず修飾され, 抗癌効果も正常肝

とは異なることが十分に予想できる. 今回われわれは肝障害の中でも比較的よくみられる脂肪肝に注目し, そのモデルとして, コリン欠乏食ラットを用いた. 脂肪肝の評価として ¹H-MRS, MRI および組織学的検討を行い, また脂肪肝合併の有無および肝障害の程度による 5-FU 代謝の違いを ¹⁹F-MRS を用いて観察した.

対象と方法

1) 動物

Slc : Wistar ラット (日本エスエルシー^株) 雄 36 匹を用いた. 実験開始時の週齢は 8 週齢で, MR 測定時は 10 および 12 週齢 (200~290 g) であった.

2) 食餌および群構成

用いた餌は, 実験動物用固型飼料 (以下 MF 食), コリン欠コントロール飼料 (コリン欠食+コリン, 以下コントロール食), コリン欠飼料 (以下コリン欠食) の 3 種類である. MF 食はオリエンタル酵母工業^株, コントロール食およびコリン欠食は日本クレア^株から供給された. コリン欠乏食組成は芝山の実験によった¹⁰⁾. これらの食餌を用いてその食餌の種類と, それを与えた期間によって上記 36 匹のラットを 6 群に分けた. MF2 群; MF 食を 2 週

間与える。MF4群；MF食を4週間与える。CS2群；コントロール食を2週間与える。CS4群；コントロール食を4週間与える。CD2群；コリン欠食を2週間与える。CD4群，コリン欠食を4週間与える。(CS；choline supplement, CD；choline deficientを意味する。)

MRS測定前日から約12時間絶食とした以外，動物は自由に食餌をとることができ，水は常に自由摂取できた。

3) MRI

MRS測定前日に行った。MRIは大塚電子(USA)INC社製BEM250/80(1.9T)を用いて撮像した。SE法を用い，測定条件は ^1H 共鳴周波数79.88MHz，繰り返し時間TR=500ms，エコー時間TE=20ms，加算回数2回とした。Sodium pentobarbital 50mg/kgの腹腔内投与により麻酔し，MRI測定用のテーブルの左右にそれぞれ10mM CuSO₄水溶液，H₂Oのphantom tubeを置き，その上にラットを仰臥位にて固定した。剣状突起レベルおよびその0.5cm頭尾側レベルの計3スライスの撮像を行った。

4) MRS

MRSは大塚電子(USA)INC社製BEM-170/200(4.7T)を用いて測定した。まず，sodium pentobarbital 50mg/kgの腹腔内投与にて麻酔した後，腹部正中切開にて肝を露出させた。次に肝のほぼ正中に径17mmの表面コイルを圧迫虚血を起こさないように注意して置いた。また大腿静脈にカテーテルを挿入し血管を確保した。

(a) ^1H -MRS

測定条件は ^1H 共鳴周波数200.132MHz，pulse幅50 μs ，TR=10s，積算回数1回，1024 data pointsとした。

(b) ^{19}F -MRS

^1H -MRS測定後，5-FU(協和醗酵工業株式

会社)100mg/kgをあらかじめ確保していた大腿静脈から注入し測定を開始した。測定条件は ^{19}F 共鳴周波188.279MHz，pulse幅50 μs ，TR=3s，積算回数200回，1024 data pointsとして5-FU注入直後から100分間測定を行った。

(c) スペクトル解析

^{19}F -MRスペクトルは2048にZero fillingの後，フーリエ変換を行い，500Hzおよび10Hz(subtraction factor 0.8)によってconvolution differenceを行い，baselineを補正した。この後『FITR1.2』(大塚電子)を用いてLorentzian lineによるピーク解析を行った。

^1H -MRSは1024 data pointsで面積計により水および脂肪のピーク面積を求めた。

5) 血液生化学検査，組織学的検討

^{19}F -MRS測定後，内壁面をヘパリンコーティングしたシリンジにて腹部大動脈から血液を採取した。採取した血液を4 $^{\circ}\text{C}$ ，3000rpmで15分間遠心分離し，GOT，GPT，triglyceride(以下TG)を測定した。採血後，ヘパリンを加えた生理食塩水300mlと10%中性ホルマリン緩衝液(pH7.4)200mlにて灌流固定を行い，肝臓を摘出し，重量を測定した。摘出した肝臓をHE(hematoxylin-eosin)染色，oil red染色し，脂肪滴，細胞変性，壊死，有糸分裂像，周囲間質の線維化について組織学的検討を行った。

6) 統計処理

CS2群とCD2群間，CS4群とCD4群間，CD2群とCD4群間の5-FU，FBAL，Fnctそれぞれの経時的変化の比較については，二元配値分散分析を行い，全体の反応の違いを検定し， $p<0.05$ を統計学的に有意差が認められるとした。解析には統計解析ソフト『SAS』を用いた。

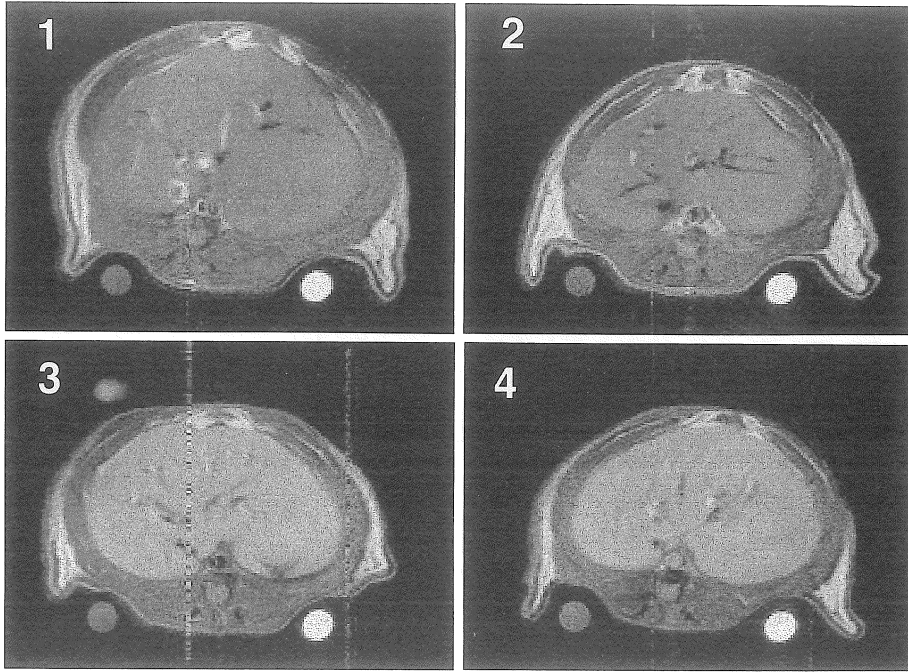


Fig. 1. MRI of axial T1-weighted image. 1 ; Group MF4, 2 ; Group CS4, 3 ; Group CD2, 4 ; Group CD4

Group MF4 and Group CS4 is almost iso intense to each other. Group CD2 and Group CD4 show also iso intensity to each other but are very high compared to Group MF4 and Group CS4.

結 果

コリン欠乏食群では著明な肝腫大を認め、色調も他の群に比して黄色調であった。摘出した肝臓の湿重量は以下のものであった (mean±SD). MF2 群 ; 10.0±2.2 (g), MF4 群 ; 11.5±1.4(g), CS2 群 ; 9.0±1.2(g), CS4 群 ; 10.3±1.1(g), CD2 群 ; 17.1±2.1(g), CD4 群 ; 19.1±1.4(g)

1) MRI

肝臓は MF2 群, MF4 群, CS2 群, CS4 群 がほぼ同様の低～中等度信号を呈し、また CD2 群, CD4 群がほぼ同程度の高信号を呈しており、その高信号は全肝にわたって均一に認められた。明らかな結節像は認められなかった (Fig. 1).

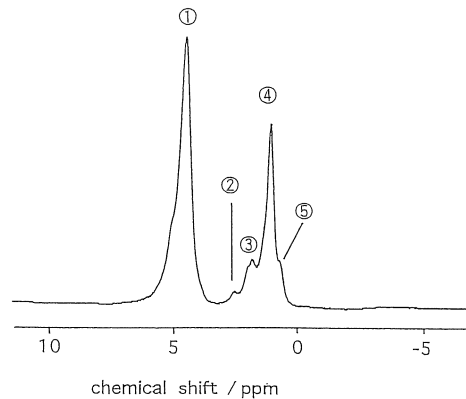


Fig. 2. Proton spectrum of a rat liver of Group CD4. Five peaks could be identified.

1 : water ; 2 : $-\text{CO}-\text{CH}_2$ -of fat, $\gamma-\text{CH}_2$ of glutamate and glutamine ; 3 : $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, and $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ of fat, and $\beta-\text{CH}_2$ of glutamate and glutamine ; 4 : $-(\text{CH}_2)_n$ -of fat ; 5 : $-\text{CH}_3$ of fat.

2) ¹H-MRS

CD4 群のスペクトルを Fig. 2 に示す. Thomsen ら¹¹⁾にしたがい Fig. 2 に示した4つのピーク (②, ③, ④, ⑤) を脂肪として考えた. 各群の脂肪の割合を $S(\text{fat}) / \{S(\text{fat}) + S(\text{H}_2\text{O})\}$ によって求めた (Fig. 3). $S(\text{fat})$, $S(\text{H}_2\text{O})$ はそれぞれ脂肪と水の面積を表わす. CD2 群, CD4 群において同程度の脂肪貯留が認められた. さらにわずかに CS4 群で MF2 群, MF4 群, CS2 群に比して脂肪の割合が高かった.

3) ¹⁹F-MRS

CS4 群, CD4 群のスペクトルを Fig. 4 に示す. 主として4つのピークが観察された. 5-FU のピークを 0 ppm とし, 4.9 ppm を Fnct, -17.1 ppm を fluoro-β-ureidopropionic acid (FUPA), -18.8 ppm を FBAL とした⁸⁾. それぞれ時間 t 分における面積を 5-FU(t), Fnct(t), FUPA(t), FBAL(t) とし, この4物質の合計の面積を Total(t) とする. 求められた面積は各々のラットにおけるコイルの感度等により多少なりとも違うことが予想された. そ

こでコイルの感度による個体間の差を補正するため ¹H-MRS で求められた水の面積を用いて規格化した. つまり Total(t) をその個体の水の面積 (例, Fig. 2 の ①の面積) で除した.

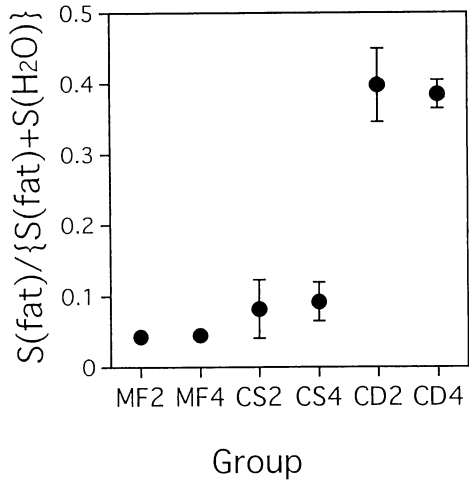


Fig. 3. The ratio of Fat/(Fat+H₂O). This figure shows that CD diet causes fatty change of the liver and the level of liver fat rises to a plateau within 2 weeks. Error bars show standard deviation.

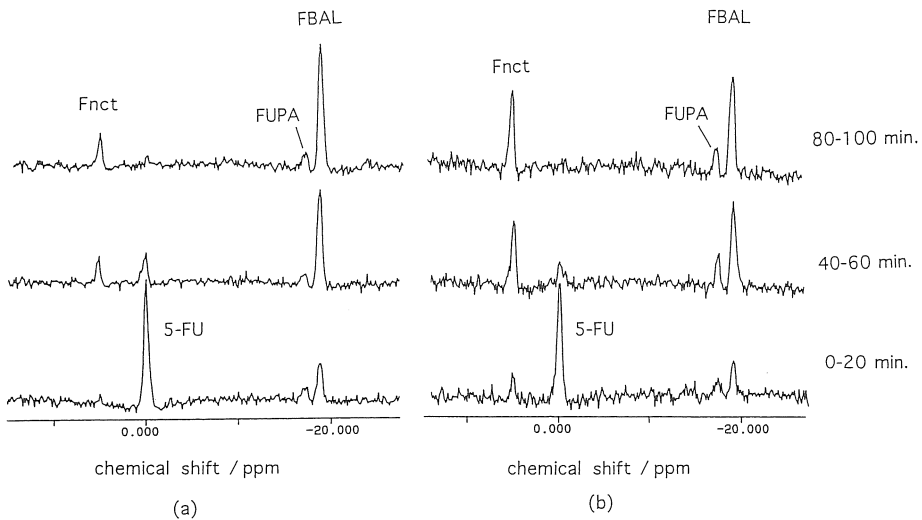


Fig. 4. ¹⁹F spectra of Group CS4 and Group CD4. a ; Group CS4, Y scale × 1 b ; Group CD4, Y scale × 1.5

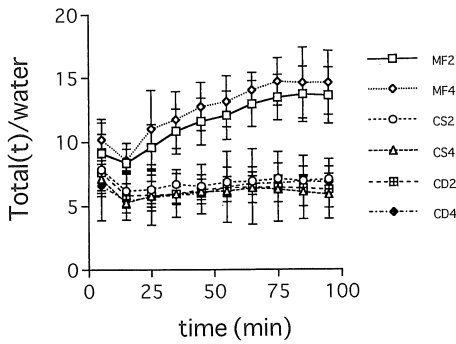


Fig. 5. Time course of all fluorine peak-areas normalized by water signal intensity

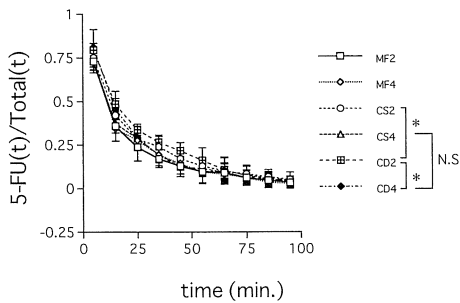


Fig. 6. Time course of 5-FU. Data points are mean values. (n=6 for each group) Error bars show standard deviation. N. S. ; not significant.

Fig. 5 に各群の 4 物質の総面積の経時的変化を示す。コリン欠食群およびコントロール食群は、ほぼ同一で大きな時間的な変化も認められなかった。MF 食群は他の 4 群とは違うパターンを示しているが、この理由は明らかではない。また今回は脂肪肝合併の有無および肝障害の程度による代謝の違いを観察することが目的であるためにコリン欠食群およびコントロール食群について比較をしたい。

5-FU, Fnct, FBAL の経時的変化を以下のようにして半定量化した。

- (1) 5-FU の減少率 : $5\text{-FU}(t)/\text{Total}(t)$
- (2) FBAL への分解率 : $\text{FBAL}(t)/\text{Total}(t)$
- (3) Fnct の合成率 : $\text{Fnct}(t)/\text{Total}(t)$

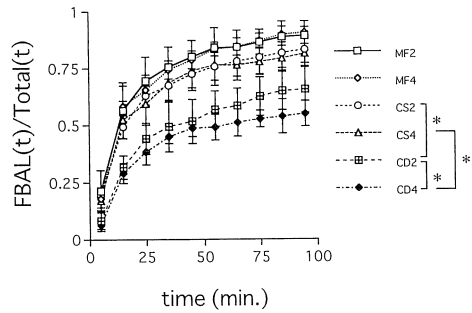


Fig. 7. Time course of FBAL.

This figure shows that FBAL synthesis correlates with CD diet. The longer rats are fed with CD diet, the lesser FBAL synthesis.

Data points are mean values. (n=6 for each group)

Error bars show standard deviation.

* ; The difference is significant ($p < 0.05$).

N. S. ; not significant

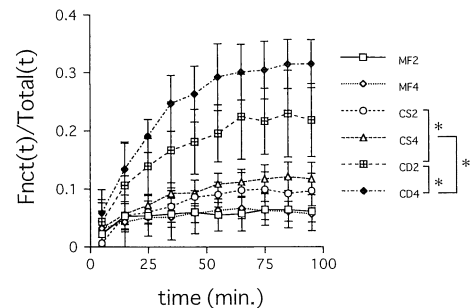


Fig. 8. Time course of Fnct.

This figure shows that Fnct synthesis correlates with CD diet and the time within which the diet was fed.

Data points are mean values. (n=6 for each group)

Error bars show standard deviation.

* ; The difference is significant ($p < 0.05$).

それぞれの結果のグラフを Fig. 6, 7, 8 に示す。

5-FU の経時的変化について、CS2 群、CD2 群間、CD2 群、CD4 群では統計学的有意差が認められたが、CS4 群、CD4 群間では統計学的有意差は認められなかった (Fig. 6)。FBAL への分解率は CS2 群と CS4 群に大きな

Table 1. Histological Findings

Group	fat droplet	degeneration	necrosis	mitosis	fibrosis
MF2	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)
MF4	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)
CS2	+1(2/6) +2(4/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)
CS4	+1(2/6) +2(3/6) +3(1/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)	0(6/6)
CD2	+5(6/6)	+2(6/6)	0(6/6)	0(4/6) +2(2/6)	0(6/6)
CD4	+5(6/6)	+2(6/6)	+2(6/6)	0(4/6) +2(2/6)	+2(2/6) +3(4/6)

0 ; negative, +1 ; very mild, +2 ; mild, +3 ; moderate, +4 ; severe, +5 ; very severe

差はなかったが、コリン欠食群はコントロール食群に比して明らかに低かった (Fig. 7). 統計学的には CS2 群, CD2 群間, CS4 群, CD4 群間および CD2 群, CD4 群間で有意差が認められた. Fnct の合成については CS2 群と CS4 群はほぼ同様の变化を示し, CD2 群, CD4 群の順に高く認められた (Fig. 8). CS2 群, CD2 群間, CS4 群, CD4 群間および CD2 群, CD4 群間で統計学的有意差が認められた.

4) 組織学的所見

結果を Table 1 に示す. 脂肪滴はコリン欠群全例で肝全体にきわめて高度に認められ, その拡がりも門脈域, 小葉中心域に関係なくびまん性であった. 脂肪総量ではコリン欠食摂取期間で差は見られなかったが, 脂肪滴の大きさは摂取期間が長くなるに伴って大滴性となった. コントロール食群でも比較的軽度の脂肪滴が見られた例があるが, この原因は現在のところ明らかではない. 肝細胞自身の变化および周囲肝質の変化は, コリン欠食摂取期間が長くなるに伴い大きくなった. 細胞増殖の一つの指標と考えられる有糸分裂像がコリン欠食群で認められた例もあったが, 摂取期間との関連は明らかではなかった. なお肝硬変, 肝細胞癌などの所見は全く認められなかった.

5) 血液検査

結果を Table 2 に示す. GOT, GPT は CD2

Table 2. Laboratory Data

Group	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	TG (mg/dl)
MF2	281.8±216.0	167.0±179.0	76.0±30.8
MF4	281.8± 27.6	78.5± 12.9	74.0±43.4
CS2	187.0± 52.4	86.5± 32.6	64.3±53.6
CS4	168.0± 18.3	70.2± 12.2	63.3±39.1
CD2	1372.0±763.7	1203.2±658.4	35.3± 7.9
CD4	549.8±126.2	339.2± 94.9	36.3±11.6

The values show mean±S.D. n=6 for each group

群, CD4 群で他の群に比して高くみられ, 特にコリン欠を 2 週間与えた CD2 群において著明に上昇していた. TG はコリン欠群で低下していた.

考 察

コリンは生体膜生成および脂質代謝に不可欠で, コリン欠乏によって成長障害を引き起こす他, 肝臓においては, リポ蛋白としてのトリグリセリド輸送に異常をきたし, トリグリセリドが肝細胞内に貯留するために脂肪肝が生じるとされている¹²⁾. このトリグリセリドの貯留はコリン欠乏食摂取開始後 8 時間以内に始まり, 細胞増殖を伴う壊死は 5~6 日で始まるとする報告があるが¹²⁾, 今回の我々の実験では, 組織学的に肝細胞変性は 2 週間以内に始まるものの, 壊死性変化はそれ以降に始まるという結

果になった。これは飼料組成、年齢差のような実験条件の相異によるものと考えられる。また総脂肪量は約 2 週間でピークに達し、それ以降は脂肪滴どうしの癒合により大滴性になることが組織学的に認められた。血液生化学検査でコリン欠食 2 週摂取群で胆道系酵素が著明に上昇し、4 週群では軽度～中等度の上昇にとどまったという結果を踏まえると、肝細胞内への脂肪貯留がピークに達する 2 週前後に肝臓の炎症症状も強く、その後ある程度慢性化した状態になると考えられた。

脂肪肝の診断方法として、biopsy をはじめとして ultrasonography (US), computed tomography (CT) が用いられてきた。CT による定量化はある程度確立してきたが、US は定量評価には十分な方法とはいえず、また biopsy は定量的に評価できるものの、侵襲的で肝臓の一部の評価にとどまり、検体採取の不確実さも否定できない¹¹⁾。しかし最近 ¹H-MRS, chemical shift imaging (CSI) を用いた定量化が試みられており、組織学的定量化との相関においてもよい成績を得ている^{11),13),14),15)}。今回われわれの実験においても ¹H-MRS は組織所見と高い相関性があり、脂肪肝の評価に magnetic resonance を用いた方法が有用であるとするとこれまでの報告を支持する結果が得られた。われわれの調べ得た範囲ではコリン欠乏食による脂肪肝について ¹H-MRS を用いて脂肪肝を評価し、組織学的相関について検討したものはなく、この系についての脂肪肝の評価にも ¹H-MRS は非常に有用であると考えられた。

5-FU は大腸癌の肝転移をはじめとする様々な腫瘍に対する抗癌剤として広く臨床で用いられている。今回投与した 5-FU は臨床の数倍以上と多量であり、肝臓で代謝されたもの他に、小腸をはじめとする他臓器に吸収されたものや 5-FU のまま腎から排泄されたものも少なくないと考えられた。また病態と正常では薬剤集積が違う場合も予想される。しかし今回比較検討を行ったコリン欠食群とコントロール食群

間では Fig. 5 の結果で示されるように薬剤集積に大きな差はないと考えられた。

5-FU はフッ化ピリミジン系の薬剤で、FncT はその代謝物であるピリミジンスクレオチドである。細胞増殖の盛んな組織ではピリミジンスクレオチド合成が亢進しており、これに関与する合成酵素活性も高いといわれている。また合成酵素活性と分解酵素活性はそれぞれ逆相関の関係で変動するとされている¹⁶⁾。コリン欠乏食による脂肪肝においては肝細胞変性に加え、細胞増殖が亢進していることが [³H] Thymidine を用いた実験¹⁷⁾などで知られており、今回の実験でコリン欠食群で FncT が高く、FBAL が低く認められた原因は、酵素活性と細胞増殖に関係があると考えている。脂肪肝以外の肝障害については Harada らによって、CCl₄ を腹腔内投与したラットの 5-FU 代謝が ¹⁹F-MRS を用いてなされている³⁾。この実験においてもわれわれ同様、障害肝の FncT 合成は亢進し、FBAL 分解は抑制されているが、これは肝障害時の細胞増殖亢進によるものと Harada らは推察している。また組織学的には小葉中心性の壊死のほか細胞浸潤、うっ血が認められたと報告している。用いたモデル動物は異なるものの、これらは肝障害と FncT 合成亢進との関係を観察する際、¹⁹F-MRS が有用であることを示唆しているといえる。臨床においては FncT の増加が抗癌作用の増大につながるとされている¹⁸⁾。この抗癌作用を高めるために 5-FU 代謝酵素に作用する薬剤を用いたさまざまな研究が進んでいる。分解酵素である dehydrouracil dehydrogenase を飽和させることによって FBAL への分解を抑制し、相対的に FncT 合成を亢進させる働きを持つ uracil を併用したり³⁾、この酵素との拮抗作用を持つ thymidine を併用した報告も見られる⁹⁾。また methotrexate が FncT 合成酵素の一つである細胞内 phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) 濃度を上昇させることを利用して抗癌作用を増大させようとする報告もある⁴⁾。

今回、脂肪肝と正常肝における 5-FU 代謝の違いを ^{19}F -MRS で観察することができた。この違いは脂肪肝における高い Fnc₂ のピークとして認められ、これが肝細胞の活動性および肝障害からの修復と関連する可能性が示唆された。また今回認められた Fnc₂ の増加は、5-FU の抗癌作用を検討する際にも考慮されるべきであると考えられる。絶対濃度に関する情報については *in vitro* の検討を含め今後の課題となるであろう。

なお本論文の要旨については第 55 回日本医学放射線総会 (1996 年 4 月, 横浜) および第 4 回 ISMRM (1996 年 4 月, ニューヨーク) にて発表した。

文 献

- 1) Heinz-Peter S, Peter B, Wolfhard S, et al. : In vivo ^{19}F NMR study during 5-FU chemotherapy in patients with colorectal adeno-carcinoma. *Magn Reson Imag*, 12 : 497-511, 1994.
- 2) 原田雅史, 西谷 弘, 古賀けい子, 三浦 巖 : In vivo ^{19}F -MRS による 5-FU (fluorouracil) の肝臓における代謝の観察-Uracil 投与による 5-FU 分解抑制について. *日磁医誌*, 9 : 190-197, 1989.
- 3) Harada M, Koga K, Miura I, Nishitani H : A New Method for the Evaluation of the Liver Injury by ^{19}F -MRS of 5-Fluorouracil. *Magn Reson Med*, 22 : 499-504, 1991.
- 4) Jasen AK, Robert CS, Alice BK, et al. : In vivo Monitoring of Changes in 5-Fluorouracil Metabolism Induced by Methotrexate Measured by ^{19}F NMR Spectroscopy. *Magn Reson Med*, 19 : 113-123, 1991.
- 5) Cabanac S, Malet-Martino MC, Bon M, et al. : Direct ^{19}F -NMR Spectroscopic Observation of 5-Fluorouracil Metabolism in the Isolated Perfused Mouse Liver Model. *NMR Biomed*, 1 : 113-120, 1988.
- 6) 原田雅史, 西谷 弘, 古賀けい子, 他 : フッ素磁気共鳴スペクトロスコピー (^{19}F Magnetic Resonance Spectroscopy) による腫瘍における 5-fluorouracil の代謝の観察. *癌と化学療法*, 18 : 75-80, 1991.
- 7) Harada M, Nishitani H, Koga K, et al. : Metabolism of Tegafur in Rat Liver Observed by in vivo ^{19}F Magnetic Resonance Spectroscopy and Chromatography. *Jpn J. Cancer Res*, 83 : 387-391 1992.
- 8) McSheehy PMJ, Griffiths JR : ^{19}F MRS Studies of Fluoropyrimidine Chemotherapy. A Review. *NMR Biomed*, 2 : 133-141, 1989.
- 9) Sijens PE, Ng TC : Thymidine-modulated 5-Fluorouracil Metabolism in Liver and RIF-1 Tumors Studied by ^{19}F Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imag*, 10 : 385-392, 1992.
- 10) 芝山雄老 : コリン欠乏性肝硬変ラットにおける門脈圧亢進の発生原因一肝動脈の意義ならびに肝内血管抵抗の増大部位について一. *肝臓*, 16 : 332-340, 1995.
- 11) Thomsen C, Becker U, Winkler K, et al. : Quantification of Liver Fat Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Magn Reson Imag*, 12 : 487-495, 1994.
- 12) Rushmore TH, Lim YP, Farber E, et al. : Rapid Lipid Peroxidation in the Nuclear Fraction of Rat Liver Induced by a Diet Deficient in Choline and Methionine. *Cancer Lett*, 24 : 251-255, 1984.
- 13) Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al. : Proton MR Spectroscopy in Quantitative in vivo Determination of Fat Content in Human Liver Steatosis. *J Magn Reson Imag*, 5 : 281-285, 1995.
- 14) Ling M, Brauer M : Ethanol-induced Fatty Liver in the Rat Examined by in vivo ^1H Chemical Shift Selective Magnetic Resonance Imaging and Localized Spectroscopic Method. *Magn Reson Imag*, 10 : 663-677, 1992.
- 15) Hazle JD, Narayana PA, Dunsford HA : In vivo NMR, Biochemical, and Histologic Evaluation of Alcohol-Induced Fatty Liver in Rat and a Comparison with CCl_4 Hepatotoxicity. *Magn Reson Med*, 19 : 124-135, 1991.
- 16) 藤井節郎, 白坂哲彦, 奥山拓道 : ピリミジンスクレオチドの合成. *代謝*, 9 : 334-344, 1972.
- 17) Chandar N, Lombardi B : Liver cell proliferation and incidence of hepatocellular carcinomas in rats fed consecutively a choline-devoid and a choline-supplemented diet. *Carcinogenesis*, 9 : 259-

263, 1988.
18) McSheehy PMJ, Maxwell RJ, Griffiths JR : Detection of Differential Sensitivity to 5-

Fluorouracil in Ehrlich Ascites Tumour Cells by ¹⁹F NMR Spectroscopy. NMR Biomed, 4 : 274-278, 1991.

***In vivo* ¹⁹F-MRS Observation of 5-FU Metabolism in Fatty Liver Induced by Choline-Deficient Diet**

Hideki OTSUKA¹, Masafumi HARADA¹, Hiromu NISHITANI¹,
Keiko KOGA²

¹*Department of Radiology, School of Medicine, Tokushima University
3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770*

²*Tokushima Res. Inst., Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.*

Using ¹⁹F-MRS, 5-FU metabolism was investigated in rat fatty liver. Fatty liver was induced by choline-deficient diet (CD diet). This study showed differences in 5-FU metabolism between normal and fatty liver.

After laparotomy, a surface coil was placed directly on the liver surface. Spectra were continuously obtained after injection of 5-FU 100 mg/kg body weight via a catheter inserted into femoral vein. We made MRI and ¹H-MRS study to examine the lipid accumulation. Histological study was also performed using HE (hematoxylin-eosin) and oil red stain.

The livers of rats fed a CD diet showed very high intensity on T₁-WI. ¹H-MRS was very useful in determining the fat content because the fat ratio demonstrated by ¹H-MRS is well correlated to histological findings.

In ¹⁹F-MRS, we recognized the following four peaks : 5-FU, FBAL, Fnct and FUPA. The decrease of 5-FU was not very apparent, but compared to the normal liver, the formation of Fnct increased and the formation of FBAL was suppressed in fatty liver. The rats fed a CD diet for four weeks showed a higher Fnct peak and lower FBAL peak compared with the results of rats fed a CD diet for two weeks. In a CD diet group, liver cell degeneration and necrotic changes were observed histologically.

It is reported that cell degeneration is followed by cell proliferation in fatty liver induced by a choline deficient diet, and the high Fnct peak found in our study may reflect this phenomenon. The high Fnct peak on ¹⁹F-MRS may correspond to recovering reaction from liver injury like fatty liver.