



Title	19F MRSによる薬剤の体内動態解析-フロモキセフナトリウム(FMOX)の検討-
Author(s)	伊藤, 健吾; 成田, 廣幸; 加藤, 隆司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(1), p. 104-106
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15882">https://hdl.handle.net/11094/15882</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## <sup>19</sup>F MRSによる薬剤の体内動態解析 —フロモキセフナトリウム（FMOX）の検討—

名古屋大学医学部附属病院放射線科、放射線部

伊藤 健吾 成田 廣幸 加藤 隆司  
深津 博 田所 匡典 浅井 英彰  
石口 恒男 石垣 武男 佐久間貞行

(平成4年8月19日受付)  
(平成4年11月13日最終原稿受付)

### Kinetics of Flomoxef Sodium Monitored with In Vivo <sup>19</sup>F NMR Spectroscopy

Kengo Ito, Hiroyuki Narita, Takashi Kato, Hiroshi Fukatzu, Masanori Tadokoro,  
Hideaki Asai, Tsuneo Ishiguchi, Takeo Ishigaki and Sadayuki Sakuma  
Department of Radiology, Nagoya University School of Medicine

Research Code No. : 501.9

Key Words : Fluorine, MR spectroscopy

The potential usefulness of in vivo <sup>19</sup>F NMR spectroscopy for the monitoring of flomoxef sodium (FMOX) kinetics was evaluated. In the experimental study using phantom the minimum concentration of FMOX of which signals could be monitored with <sup>19</sup>F NMR spectroscopy was 16 µg/ml. In patients with intravenous bolus injection and drip infusion of FMOX (2 g/100 ml), signals from normal heart, liver, and kidney were clearly monitored with <sup>19</sup>F NMR spectroscopy. In normal lung any signal was not detected, but in a lung with a cancer associated massive atelectasis the monitoring of signals was possible with <sup>19</sup>F NMR spectroscopy in both intravenous and intrarterial injections. Monitoring of FMOX kinetics with in vivo <sup>19</sup>F NMR spectroscopy will be useful in clinical applications.

#### はじめに

我々は<sup>18</sup>Fと<sup>19</sup>Fの違いはあるがフッ素化合物をポジトロン核医学と磁気共鳴スペクトロスコピー（以下、MRS）の共通のトレーサーとして利用することに注目している。フッ素化合物のMRSとしては人工血液や5-Fuなどが報告されているが、広く臨床に利用されるには至っていない。<sup>1)~4)</sup> 臨床で使用されているフッ素化合物のうちオキサセフェム系抗生物質フロモキセフナトリウム（FMOX：シオノギ製薬）は1分子中に2個のフッ素原子を含むため、<sup>19</sup>F MRSによる体内動態解析の可能性がある（Fig. 1）。この研究では臨床応用の可能性につきファントム実験により基礎

的検討を行うとともにヒトでの応用を試みた。

#### 対象及び方法

基礎実験(1)：FT-NMR装置JNM-GSX（6.3T、日本電子）を使用してFMOX溶液（濃度2g/100ml）の<sup>19</sup>F MRSを施行した。直径5mmのF/Hプローブを使用し、観測条件は繰り返し時間：3sec、パルス幅：4.3µ sec加算回数：50回である。

基礎実験(2)：SIGNA（1.5T、GE）と送受信兼用の5inchの<sup>19</sup>F用サーフェイスコイル（日本テレスコム）を使用した。サーフェイスコイルの基本的な性能評価は著者等が別に報告しているが感度領域は半径約6cmの領域である<sup>5)</sup>。円筒型のファ

ントム(容量: 約3L)内に蒸留水に溶解したFMOXを封入した。濃度はFMOX 12g/3Lから開始して2倍希釈の系列を調整して<sup>19</sup>F MRSを施行した。標準物質としては5-Fuの溶液を用いた。観測条件は繰り返し時間: 1sec, 加算回数: 50~150回である。

臨床応用: 対象は実際にFMOXを使用中の複数の患者で、①右心室, ②肺, ③肝臓, ④腎臓(以上正常), ⑤無気肺を伴った肺癌 (Fig. 3)について

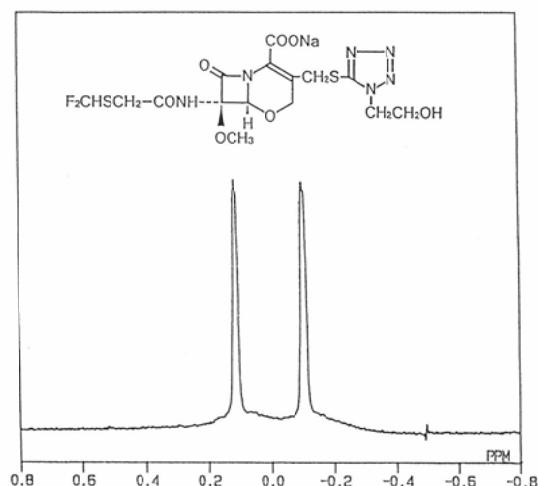


Fig. 1 The chemical structure of flomoxef sodium (FMOX) and spectrum of FMOX solution on a FT-NMR system (JNM-GSX). Two peaks of the spectrum correspond to the spin-spin coupling.

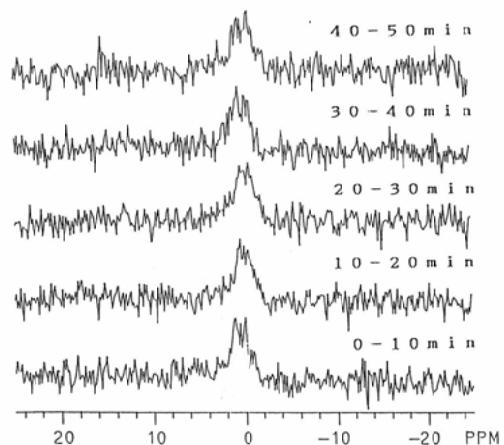
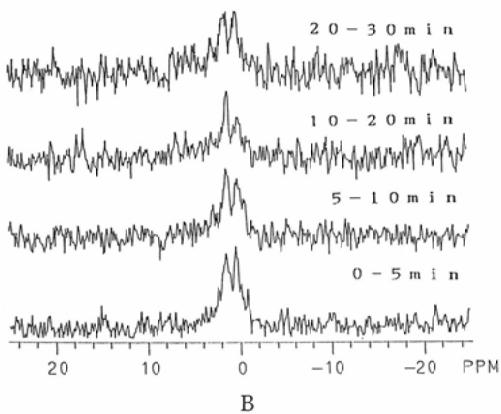


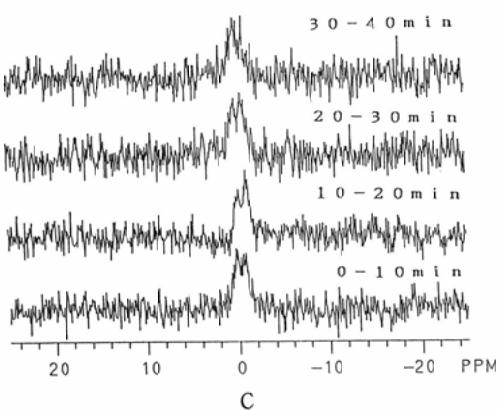
Fig. 2 Serial <sup>19</sup>F spectra from the right ventricle of heart.



A



B



C

Fig. 3 A case of lung cancer with a massive atelectasis.

A. Enhanced CT reveals a massive atelectasis. Atelectasis is well enhanced. B. Serial <sup>19</sup>F spectra in a bronchial arterial infusion. C. Serial <sup>19</sup>F spectra in a venous injection. The spectra resemble to that in a bronchial arterial infusion.

て<sup>19</sup>F MRS を施行した。方法は FMOX 2g を 100 ml の生理食塩水に溶解し、末梢静脈から半量(50 ml)をボーラス、残りを点滴で約10分かけて注入した(以下、点滴静注)。また、⑤無気肺を伴った肺癌については気管支動脈からの注入についても検討した。FMOX 2g を 50ml の生理食塩水に溶解し、留置したカテーテルから約10分かけて注入した。位置決めには同一サイズの<sup>1</sup>H 用サーフェイスコイルを用い画像を撮像して確認した。目的部位に<sup>19</sup>F 用サーフェイスコイルを置き、注入直後から<sup>19</sup>F MRS を施行した。観測条件は繰り返し時間：1sec、加算回数：600回である(気管支動脈からの注入では最初の2回は加算回数：300回で実施した)。

### 結 果

基礎実験(1)：FMOX 溶液の<sup>19</sup>F MRS ではスピニースピン相互作用によると思われる2本の明瞭なピークを観測した (Fig. 1)。

基礎実験(2)：ファントム実験でも FMOX の明瞭な2峰性ピークを観測し、256倍稀釈までピークを確認できた。

臨床応用：<sup>19</sup>F MRS について正常臓器では、肺を除いて右心室 (Fig. 2)，肝臓、腎臓において FMOX のピークを明瞭に観測出来た。また、無気肺を伴った肺癌では点滴静注、気管支動注とともに FMOX のピークを観測出来た (Fig. 3)。ピークの経時的变化は点滴静注、気管支動注で類似していた。

### 考 案

ファントム実験では256倍稀釈までピークを確認できたが、これはファントム中の濃度約16μg/ml に相当し、これまで報告されている FMOX の体内での濃度と比較しても臨床応用が可能と考えられた<sup>6)</sup>。正常肺のように空気の多い臓器は FMOX の信号を観測出来なかつたが他の実質臓器では FMOX の信号を観測出来た。無気肺で信号を観測出来たのは今回の無気肺が造影 CT で不規則に濃染しており炎症が存在するためと思われる。実際に得られる信号は血液および組織中に存在する FMOX の信号の合算されたもので前者か

らの寄与が大きい。しかし、組織中の濃度は血液中の濃度に依存しており組織中の濃度を推定することは可能と考える。尚、FMOX は<sup>19</sup>F MRS で観測されるような代謝物は産生しない。今回の検討で<sup>19</sup>F MRS により FMOX の体内挙動解析は可能であることがわかった。肺、腎臓などの重要臓器での FMOX の動態を知ることができれば投与法の選択を含めた抗生剤の効果的な使用と感染症のコントロールという点から臨床的に有用と考えられる。今後の問題点としてコイルの感度を向上させ、さらに低濃度での観測および、深部の病巣の観測について検討する必要がある。また、内部標準がないため定量的な検討が困難な点については<sup>18</sup>F 標識の FMOX を生成すればすでに<sup>11</sup>C-エリスロマイシンで報告されている<sup>6)</sup>のようなポジトロン核医学との対比が可能となり、<sup>15</sup>O-CO 吸入法を組み合わせると肺の間質と血液量の分離也可能であるのでポジトロン核医学と MRS の共通のトレーサーとしてのフッ素化合物の利点を生かせると思われる。

本研究は文部省科学研究費・総合研究 A 高橋班の援助を受けた。

### 文 献

- Nakada T, Kwee IL, Conboy CB: Non-invasive *in vivo* demonstration of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose metabolism beyond hexokinase reaction in rat brain by <sup>19</sup>F nuclear magnetic spectroscopy. *J Neurochem* 46: 198-201, 1986
- Stevens AN, Morris PG, Iles RA, et al: 5-fluorouracil metabolism monitored *in vivo* by <sup>19</sup>F NMR. *Br J Cancer* 50: 113-117, 1984
- Wolf W, Silver MS, Albright MJ, et al: A noninvasive study of drug metabolism in patients as studied by <sup>19</sup>F NMR of 5-fluorouracil. *Ann NY Acad Sci* 508: 491-493, 1987
- 伊藤健吾, 加藤隆司, 佐久間貞行, 他：<sup>19</sup>F 化合物投与による磁気共鳴画像と磁気共鳴スペクトロスコピーの開発, *Innervision* 5(6): 13-14, 1990
- 成田廣幸, 伊藤健吾, 阿知波正剛, 他 : F-19MRS による抗生剤の生体内挙動の測定—技術的基礎事項の検討—, 日放技学誌, 48: 978-983, 1992
- Wollmer P, Pride NB, Rhodes CG, et al: Measurement of pulmonary erythromycin concentration in patients wth lobar pneumonia by means of positron tomography. *Lancet* 1361-1364, 1982
- 今泉宗久, 渡辺英世, 小鹿猛郎, 他 : Oxacephem 系抗生物質 Flomoxef の臨床的検討, 特に肺組織内移行について, *The Japanese Journal of Antibiotics* 44: 22-34, 1991