

機器分析から生まれたMR I用造影剤

長谷川秀夫

1992年の1月のある晴れた日の昼下がり、大阪支店の営業マンT氏から電話が入った。

「O医科大学付属病院の放射線科の先生からの問い合わせなんだけど・・・」

「MR Iで医療診断した時、医薬品タイプの栄養飲料を飲んでいて患者さんの胃が鮮明に画像化された。しかし同じ貴社製造の食品タイプの栄養飲料ではそのような効果がない。なぜ両者で異なる？」

MR Iの測定原理は、NMR（核磁気共鳴）法で生体内の水素原子の多少及びその存在状態の差を白黒の濃淡として画像化するものである。したがって胃の画像は飲用した胃内にある主に水（H₂O）及び栄養成分を構成する水素原子（H）が測定対象となる。さらにNMR現象としてその水素核に影響を与える成分として遷移金属（Fe、Cu、Mn）が考えられたので両栄養剤のMR I効果を調べることにした。しかし、その効果を調べるための医療診断用のMR I装置は無論のこと、NMR測定装置もない。

そこでバターやマーガリン中の固体脂含有率測定装置の測定原理がNMRの緩和時間（T₁）に基づいていることを応用して測定した結果、微量のマンガンが有効であることが分かった。「マンガン」は食品添加物として認められていないために食品タイプの栄養剤では、天然物由来のみに依存している。他方、医薬品タイプの栄養剤では強化されている。この場合、MR I画像に対して、マンガン濃度が限定された範囲で有効であることが分かり、情報を入手したT氏と伴に特許出願し、（医療用実施例のMR I画像は、出願後「補正書」として追記した）日本、US、EPで特許を取得した。この特許出願は、他の研究者の学会発表よりおよそ10日早い出願日であった。自分で特許明細書を書いたことが効を奏した。

このマンガンをも有効成分とする造影剤の製品化について、医薬品化には開発に膨大な開発費と長期間を要すること及びその有効量が栄養必要量程度の微量であること、また消化管の医療診断の前に飲用する既存の「検査食」が食品として使用されていることから「検査飲料」としての可能性を検討した。

少し濃めの「お茶水」に含まれるマンガン量で実用的な効果が得られることを確認した。しかし、「お茶」に含まれるカフェインのため使用範囲が制限されることを懸念し、他のマンガン含有量の高い食品素材を探索した。

マンガン含量に関する文献検索の中で「果実」の1項目に「ブルーベリーを除く」との注釈が目にとまった。この注釈について詳細に調査した結果、ブルーベリーに特にマンガン含量が高いことが判明した。当時、ブルーベリーは主にジャムの原料であったことから世界各地からブルーベリー果汁を取り寄せマンガン含量を測定した結果、イタリア産の野

生種を選択した。

ブルーベリー果汁を飲用して上腹部のMRI画像でその効果を確認し、商品・パンフレットの表示等について関東地区の薬務監視指導課の指導のもと検査飲料として全国に発売した。しかし、発売の数日後、某大手製薬メーカーから「薬事法に抵触するのではないか」との話しが関西地区の当局経由で入ってきた。当局からは「企業責任の基に実施する……」等の指示だけで回収の指示はなかったが、一度灰色の目にさらされたからには汎用化は困難と判断し、即刻販売を中止・回収を行った。ここで検査飲料の効果を大手製薬メーカーが脅威に感じたと判断し、ブルーベリー果汁を使用しないで有効成分のマンガンのみで構成した医薬品としての造影剤を開発することにした。(当時ブルーベリーの需要は少なく高価な原料であったが有効成分のみで製剤化することにより極めて低原価となった)

マンガンを有効成分とする造影剤の医薬品化にあたっては、すでにブルーベリー果汁での臨床試験によりその効能・効果は確認されている。また新規製剤の画像の濃淡を決定するNMR緩和時間はパルスNMR法により、さらに有効成分の安定性試験に相当するマンガニオン (Mn^{2+}) の存在状態は、ESR (電子スピン共鳴) 法で測定できる。

新規製剤として医薬品製造承認申請し、2006年に“飲んで消すMRCP用陰性造影剤”としてユニークな造影剤として発売された。マンガンについては職業病として塗装、鉱山でのマンガン中毒が報告されている。これらの中毒は鼻粘膜からの吸収であり、経口摂取による中毒は報告されてない。そしてマンガンは必須の栄養素であり日本人の成人1日の食事摂取基準は、男性4.0mg、女性3.5mgで、その殆どを穀類から摂取している。このようにマンガン濃度(40ppm)が食品レベルで、しかも水分が多くX線—CTでは撮像が難しい膵・胆管造影に有効な造影剤となった。

有効成分であるマンガン ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) は、過去に勤務していたESR装置メーカーで水溶液感度用標準物質として使用していたことからマンガンの物理化学的特性を熟知していたことも幸いした。