

## 《報告》

標準標識化合物合成装置(ケミカル  
ブラックボックス)の概念設計

## Conceptual Design for Chemical Black Box

井戸 達雄<sup>1)</sup> 館野 之男<sup>1)</sup> 岩田 錬<sup>1)</sup> 野崎 正<sup>2)</sup>  
 飯尾 正明<sup>3)</sup> 松沢 大樹<sup>4)</sup> 鳥塚 莞爾<sup>5)</sup> 佐治 英郎<sup>5)</sup>  
 田沢 修一<sup>6)</sup> 稲田 哲雄<sup>7)</sup> 秋貞 雅祥<sup>7)</sup> 梅垣洋一郎<sup>8)</sup>  
 宮川 正<sup>9)</sup>

## I. 緒 言

昭和54年度, 科学技術庁試験課題である「医療用加速器に関する調査研究<sup>1)</sup>」のワーキンググループの一つである診断班では, 既設加速器を利用した放射性医薬品システムの調査研究を行なった。ここでは, 半減期20分の陽電子放出核種<sup>11</sup>Cで標識した3種類の化合物の自動合成装置の概念設計を試みた。

いずれも, ポジトロンCTによる診断に有用で合成条件の明確な化合物を選定した。

## II. 目 的

陽電子放出核種による, ポジトロン診断の重要性は, 近年とみに認識されつつある。いずれも, 過去数年間の米国, ヨーロッパなどでの基礎研究成果に負うことが大きい。この成果は主として, 短寿命放射性同位元素<sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>18</sup>Fを用いた標識化合物合成法の進歩とポジトロンCT装置の進歩に負うところが大きい。これら二つの技術

の発展と, それらの組み合わせにより, 各種代謝物質による, 生化学動的代謝過程に沿った, *in vivo*の局所的代謝プロセスの3次元の定量測定を可能とした。

特に, このシステムは, 中枢神経系の脳生理の研究に与えた影響は大きい。今後は, 心臓の研究に大きいウエイトがかかろうとしている。

現状では, 新陳代謝過程と生理過程の研究に他の方法では替え難い特色があるが, その普及には困難が伴うことは否めない。

その理由は, 3つの独立したシステムを結合する必要があるからである。

ポジトロンCT診断の第一の問題は, 放射性医薬品の供給にある。<sup>18</sup>Fに関しては, 比較的半減期が長いので近距離輸送が可能であるが, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>Oは, 診療施設内にサイクロトロンを設置する必要がある。

第二に, ホットラボラトリを必要とする。現在, これらのポジトロン核種を利用した標識化合物の合成は人手に依存し, 有能な薬学者, 核化学者などで編成されたチームを必要とする。また, 放射活性の高い放射線同位元素を日常使用するために, 職業人としての被曝の問題がある。

第三にポジトロンCTを必要とする。

サイクロトロンに関しては, 従来の原子核実験用とは異なり, 超小型サイクロトロンが各種開発され実用化の段階にある。運転・保守の容易さは, 医療用ライナックの水準に達しようとしている。

<sup>1)</sup> 放射線医学総合研究所

<sup>2)</sup> 理化学研究所

<sup>3)</sup> 国立療養所中野病院

<sup>4)</sup> 東北大学抗酸病研究所

<sup>5)</sup> 京都大学医学部

<sup>6)</sup> 住友重機械工業

<sup>7)</sup> 筑波大学医学系

<sup>8)</sup> 癌研附属病院

<sup>9)</sup> 埼玉医科大学

ポジトロン CT も商品化が各種行なわれている。しかし、化合物の標識化については、依然限られた専門家の手作業によっているのに過ぎない。

標識化合物自動合成装置 (chemical black box) の開発により、省力化、被曝の低減、安定した品質管理などのメリットを期待する。

以上の観点から、三つの標識化合物「沃化メチル- $^{11}\text{C}$ 」, 「シアン化水素- $\text{H}^{11}\text{CN}$ 」, 「 $^{11}\text{C}$  パルミチン酸」の自動合成装置の概念設計を行なった。いずれも、サイクロトロン付属の合成装置から供給される、 $^{11}\text{C}$  を前駆物質として使用する条件で合成するものとした。採択した化合物の種類と特徴を以下に示す。

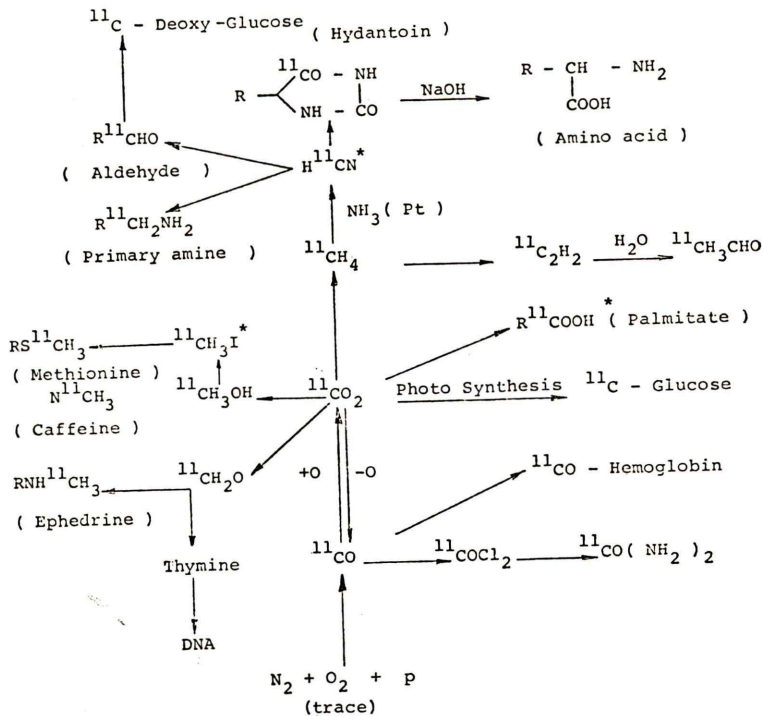
1)  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ : アミン、芳香族水酸基をメチル化する試薬として広い応用範囲がある。カフェイン、エフェドリン、メチルエフェドリン、クロールプロマズインなどの神経作用薬やメチオニン脂肪酸第4級アンモニウム塩などを導き、脳・肝・脾スキャンに使用することができる。

## 2) $(\text{H}_3\text{CCH}_2)_{14}^{11}\text{COOH}$ (パルミチン酸):

$^{11}\text{CO}_2$  からグリニア反応で合成し、心筋スキャンに使用できる。この方法はステアリン酸などの脂肪酸に適用できる。

## 3) $\text{H}^{11}\text{CN}$ (シアン化水素):

$^{11}\text{CO}_2$  を水素雰囲気により還元シメタンとする。更に、アンモニアと  $1,000^\circ\text{C}$  の雰囲気中で白金触媒中で反応を行なう。 $\text{H}^{11}\text{CN}$  は脳の診断薬であるデオキシグルコースの前駆物質として重要である。そのほか、オクチルアミン、セロトニン、カテコールアミン、アミノ酸などの生化学的に重要な物質の前駆物質として広範囲な応用が期待できる。Fig. 1 にサイクロトロンを利用した、標識化合物合成のプロセスを示す。特に、 $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{H}^{11}\text{CN}$  は中間標識化合物としてより複雑な生体代謝関連物質の合成原料となる。これらを自動合成化することにより、容易に次の合成ステップへ進むことが可能となり、 $^{18}\text{F}$  D G ( $^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose)  $^{13}\text{N}$ -アミノ酸などの自動合成装置開発へと進捗するであ



ろう。

短寿命核種を利用して標識化合物の合成を行なうためには、時間ファクタを重視した化学反応、例えば、光合成や酵素反応などの生化学的反応を応用する必要がある。

今後、基礎研究の推進が望まれる。

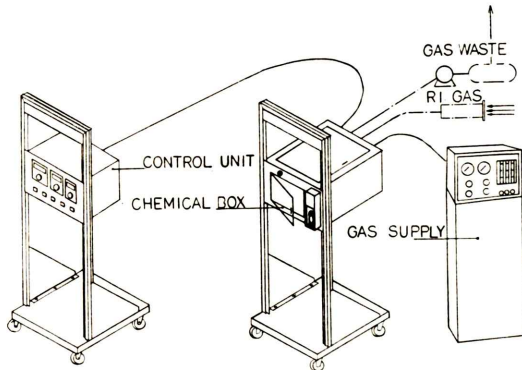


Fig. 2

### III. 設計の考え方

#### 1. 汎用型と単能型自動合成装置

自動合成装置はキャリアフリーに近い微量の放射性同位元素を扱うために微量合成の基本操作、すなわち、加熱反応、分離精製、移送を行なうユニットと遠隔自動操作を行なうためのコントローラーから構成される。

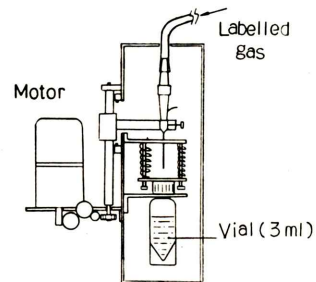


Fig. 3

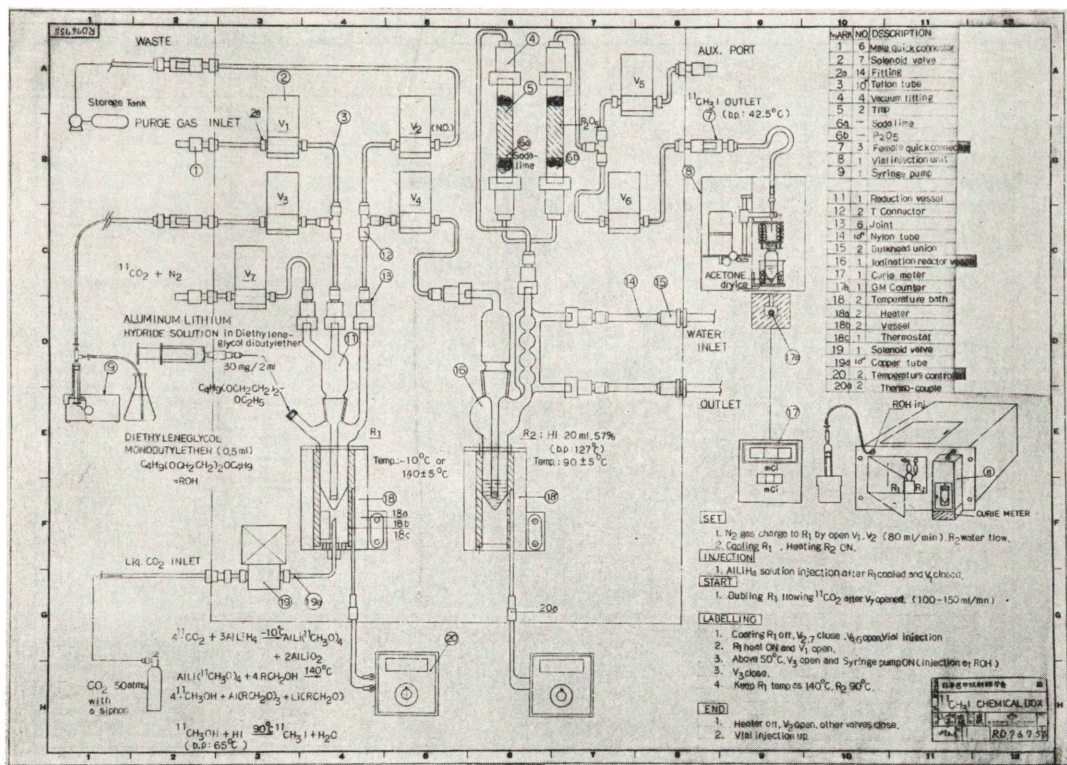


Fig. 4

また、汎用型と単能型とに分類することができる。今回の設計では単能型とし、1台の chemical box は1種類の標識化合物のみを製造できるものとした。しかし、基本操作ユニットである加熱、冷却装置、反応器、インライン抽出器、インライン、トラップ、ラインモニタ、ヴァイアル注入器、流量計などの部品の標準化を図り、共通部品で構成できるようにした。

反応条件は各機関での実験条件を参照して標準数値を明記した。今後の課題としては、実機の製作テストを行ない装置の改善を行なっていくことであろう。

もう一つの課題は、コントローラを汎用型とし、1台で数台の chemical box を制御できるような方式の設計を行なうことであろう。

このためには、マイクロプロセッサを導入しプログラムにより標識化合物の種類を変えられるようにすることであろう。操作が汎用化されれば、

何種類かの標識化合物を常時、臨床診断用に提供できよう。同時に合成条件の変更も容易となり、最も能率の良い条件で標識化合物合成を行なうことができよう。

2. 機器の配置とホットセル

Fig. 2 に示されるとおり、標識化合物合成装置はガス供給系 (gas supply)、コントロールユニット (control unit) ケミカルボックス (chemical box) により、構成される。

control unit はほぼ世界共通規格である 19 インチ幅のシャーシを採用する。同時に chemical box も同じ規格を採用することを試みた。また、標準ラックに固定する。

chemical box のラックはホットセルに収容し換気は 20 回/h 程度に行なうよう設計する。ホットセルには、廃棄ガスポートを設ける。

廃棄ガスは廃棄ガス管より貯蔵タンク (storage tank) に導き一定の時間貯蔵し、放射能濃度が規

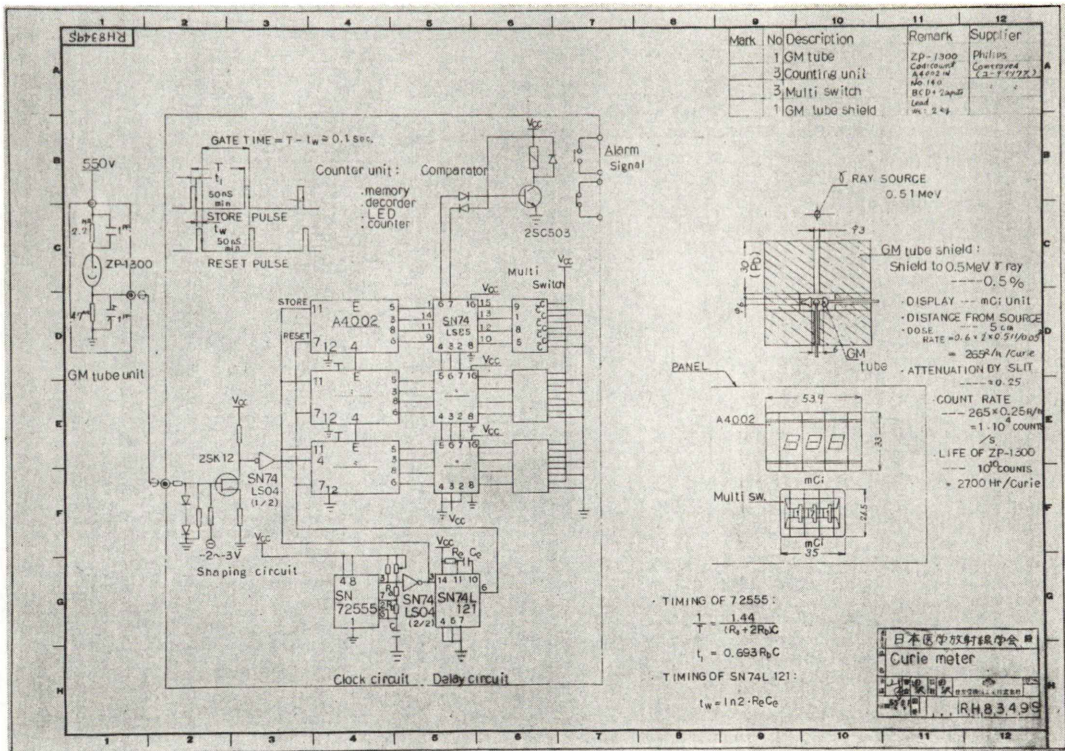


Fig. 5

準値以下となった時、大気中に稀釈、放散させる構造とする。

3. Chemical box の部品

今回の調査研究で標準化を試みた部品の代表例を次に記す。できるだけ市販の部品を使うよう試みた。

1) 反応容器と温度制御 パルミチン酸と沃化メチルの製造に使用される反応容器は、温度を  $-50 \sim 140^{\circ}\text{C}$  の範囲に保持する必要がある。または、その温度範囲で迅速な冷却、加熱を行なう必要がある。冷却には液体炭酸ガスを使用し、加熱はヒータによるものとした。

2) トラップ Sodalime トラップと  $\text{P}_2\text{O}_5$  トラップを使用する。Soda-lime は  $\text{CO}_2$ ,  $\text{HI}$  の除去に使用し、 $\text{P}_2\text{O}_5$  は乾燥剤として用いる。水の他にアルコール、 $\text{NH}_3$  などの除去に使用される。構造はカートリッジ方式とし、容器毎交換を行なう。

3) Recipient bottle 標識された化合物はヴァ

イアルに收容される。沃化メチルはアセトンなどに、シアン化水素はアルカリ水に、パルミチン酸はアルブミン水溶液などの溶媒に溶かし、次の合成工程に運ばれる。ヴァイアルへの注入は、Fig. 3 に示される方式とし遠隔操作を行なう。

4) 放射線モニタ 放射線モニタは GM 計数管を使用し、recipient bottle の Curie 値をモニタするものとする。

スリットの大きさ、ヴァイアルからの距離を調整することにより計数値を Curie 値に換算する。なお、プリセット値と計数値が一致すると、警報信号を発生するものとする。このモニタの概念設計例は Fig. 4 に示す。

IV. 設計例 ( $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  chemical box)

Fig. 5~7 に  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{H}^{11}\text{CN}$ ,  $^{11}\text{C}$ -Palmitate の概念設計例を示す。ここでは誌面の都合上  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  の設計例についてのみ設計を行う。

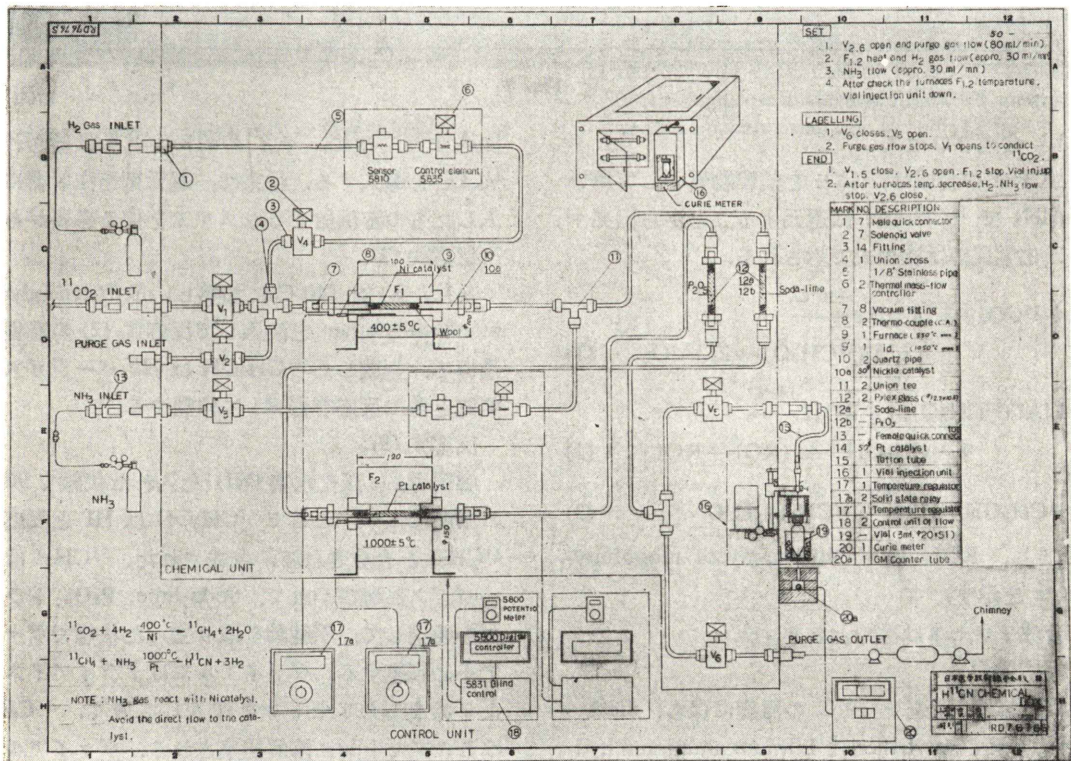


Fig. 6

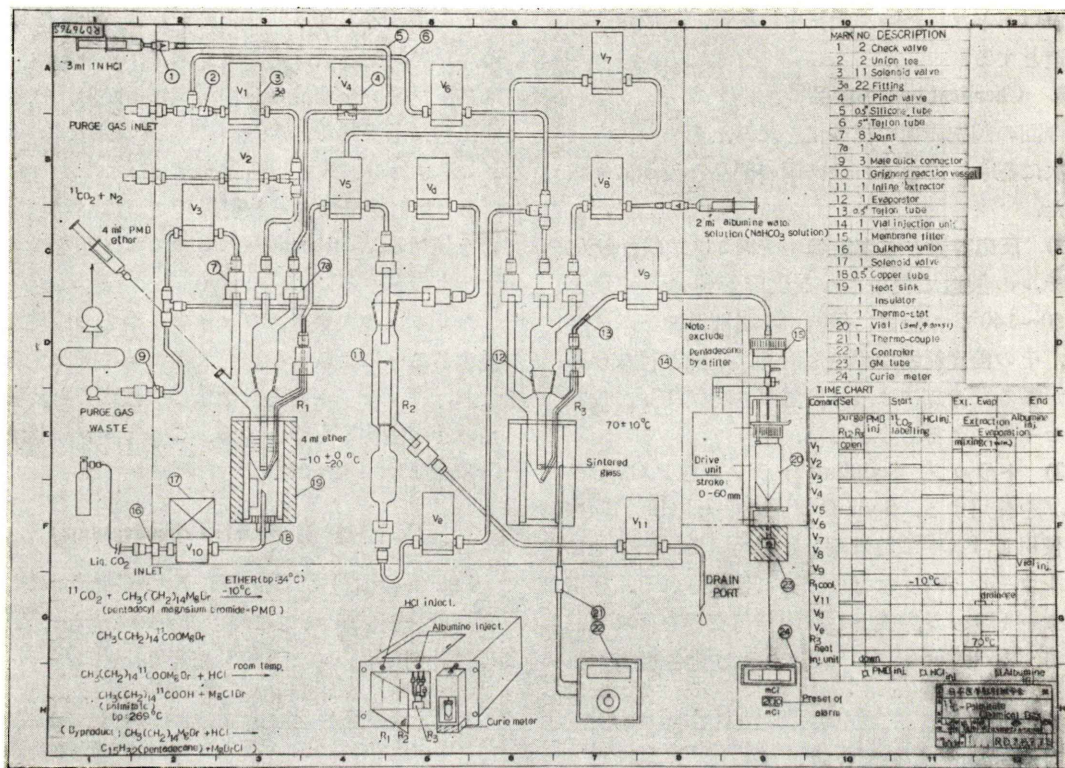
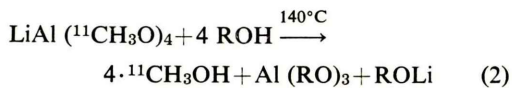
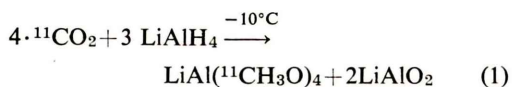


Fig. 7

1. 合成プロセス

$^{11}\text{CH}_3\text{I}$  の合成は,  $^{11}\text{CO}_2$  を前駆物質として用い  $\text{LiAlH}_4$  で  $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$  に還元することから出発する。化学反応は次の式で示される。



ただし, ROH は diethylene-glycol monobutylether を示す。

合成プロセスは次のとおり, 反応式 (1):

反応容器  $\text{R}_1$  を  $-10^\circ\text{C}$  の温度に保ち, diethyleneglycol dibutylether に Lithium aluminum hydride ( $\text{LiAlH}_4$ ) を溶かした還元剤を注射器により

注入する。次に, サイクロトロより供給される  $^{11}\text{CO}_2$  を導入する。将来は, 還元剤を注射器に封入したものを供給するシステムを作る必要がある。

反応式 (2):

次に,  $\text{R}_1$  を  $140^\circ\text{C}$  に加熱し, diethylene-glycol monobutylether を注入して反応式 (2) の過程を進める。生成した  $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$  は He パージガスの気流と共に反応容器  $\text{R}_2$  に移動する。

反応式 (3):

容器  $\text{R}_2$  は 沃化水素 (HI) を入れた状態で  $90^\circ\text{C}$  の温度に保つ。ここで  $^{11}\text{CH}_3\text{OH}$  は HI と反応し,  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  が合成される。合成された,  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  はページガスに導びかれて, Soda-lime,  $\text{P}_2\text{O}_5$  トラップを通過して, 不純物を取り去った状態でヴァイアルに到達する。ヴァイアルにはドライアイスにより冷却したアセトン注入して置く。  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  はこのアセトンに溶解捕集される。ヴァイアル中の放射能はラインモニタにより常時モニタされ,

プリセットした値になると、この chemical box の動作を停止する。

## 2. 操作手順

操作手順としては、次の5段階に分類し、コントロールユニットの設計を行なう。

- (1) SET: 準備状態を表わす。
- (2) INJECTION:  $\text{LiAlH}_4$  還元剤を反応容器  $R_1$  に注入する。
- (3) START:  $R_1$  に  $^{11}\text{CO}_2$  ガスを導びき反応 (1) を促進する。
- (4) LABELING:  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  をヴァイアルに取り出すまでの反応工程を進行する。
- (5) END: 反応終了をラインモニタで確認後 chemical box の動作を停止する。

以上のプロセスはマニュアル操作による5つのステップの命令により自動的に進行する。

## V. 結 論

科学技術庁試験課題「医療用加速器に関する調査研究」の診断班で行なった、chemical black box の概念設計の目的と過程と  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  合成装置の設計例について述べた。

今後、chemical black box の開発が進展し、ポ

ジトロン CT 診断の普及を強く要望したい。

本試験研究は、科学技術庁の原子力平和利用、昭和54年度54原第53号「医療用加速器に関する調査研究」として、日本医学放射線学会(主任研究員 宮川 正)が受託したものであることを記して感謝の意を表明する。

## 文 献

- 1) 科学技術庁「医療用加速器に関する調査研究」昭和54年度試験研究実績報告書 代表 田坂 皓
- 2) 井戸達雄: 核医学診断用超短半減期アイソトープの生産と利用. *Radioisotopes*, **28**: 648, 1979
- 3) Marazano C, Maziere M, Berger G, et al: Synthesis of Methyl Iodide- $^{11}\text{C}$  and formaldehyde- $^{11}\text{C}$ . *Internat J Appl Radiat Isotopes* **28**: 49, 1977
- 4) Iwata R, Ido T, Saji H, et al: A remote-controlled synthesis of  $^{11}\text{C}$ -iodomethane for the practical preparation of  $^{11}\text{C}$ -labeled radio-pharmaceuticals. *Internat J Appl Radiat Isotopes* **30**: 194, 1978
- 5) Christman DR, Finn RD, Karlstrom KI, et al: The production of ultrahigh activity  $^{11}\text{C}$ -labelled hydrogen cyanide, carbon-monooxide and methane via the  $^{14}\text{N}(\text{p}, \alpha)^{11}\text{C}$  reaction. *Internat. J Appl Radiat Isotopes* **26**: 435, 1975
- 6) Hoffman EJ, Phelps ME, Wein ES, et al: Transaxial tomographic imaging of canine myocardium with  $^{11}\text{C}$ -palmitic acid. *J Nucl Med* **18**: 57, 1977
- 7) Ido T, Wan C-N, Casella V, et al: Labelled 2-deoxy-D-glucose analogues. *J Labelled compounds and Radiopharmaceuticals* **14**: 175, 1978