

《技術報告》

簡便な $[^{15}\text{O}]$ 注射水製造注入装置の開発

伊藤 正敏* 岩田 錬** 三宅 正泰* 藤原 竹彦*
井戸 達雄** 中村 尚司***

要旨 ポジトロン断層法 (PET) を用いた脳血流量の測定を目的として簡便かつ安全性の高い $[^{15}\text{O}]$ 注射水製造注入装置を開発した。本装置は、生成された $[^{15}\text{O}]$ 水蒸気を電子冷却により冷却されたプラスチック管の中で凝結させ回収するもので、回路が簡略化され、すべてデスボ製品で構成できる点に特徴がある。本装置の性能評価と共に、装置概要を報告する。

(核医学 33: 663-667, 1996)

I. はじめに

ポジトロン断層法 (PET) を用いた脳血流量の測定には、繰り返し検査に適した半減期が 2 分と短いポジトロン放出核種、 ^{15}O が用いられる。 ^{15}O は、 $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2^{1,2)}$ 、 $[^{15}\text{O}]\text{N}_2\text{O}^{3)}$ としてガス体で用いられることもあるが、呼吸状態の影響を受けず、放射線管理の容易な静脈投与が望ましく、この点、 $[^{15}\text{O}]$ ブタノール⁴⁾ ないしは、 $[^{15}\text{O}]$ 水⁵⁾ が用いられる。通常、これらの製造装置は PET 室に設置され検査術者が直接操作することが多く、その準備操作等煩雑である。本研究では、 $[^{15}\text{O}]$ 水の標識から注入を行う簡便かつ安全性の高い自動制御システムについて述べる。

II. 装置構成と方法

東北大学サイクロトロン (住友 CGR-MeV 680

* 東北大学サイクロトロン RI センター核医学研究部

** 同 核薬学研究部

*** 同 放射線管理研究部

受付: 7 年 11 月 8 日

最終稿受付: 8 年 4 月 22 日

別刷請求先: 仙台市青葉区荒巻字青葉 (☎980-77)

東北大学サイクロトロン RI センター

核医学研究部

伊藤 正 敏

型) で加速した 11 MeV 重陽子を用いる $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})$ ^{15}O 反応により $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ を得て、これを PET 室に送気し本装置 ($[^{15}\text{O}]$ 注射水標識注入システム) 内でパラジウムを触媒とする還元法⁶⁾ にて $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を製造した。 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ は、リボンヒーターで加温されたプラスチック管の中を水蒸気としてトラップに至る (Fig. 1)。トラップは、内径 0.6 mm、長さ 500 mm のプラスチック管 (テルモ SF-ET 0525L) で構成され、電子冷却により 10-15°C に冷やされたアルミ棒を芯として、これをコイル状に巻いている。 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ は、このトラップ管の中で凝結することになる。トラップを見込む形で放射線検出器 (NaI-フォトダイオード検出器) を配置し生成量をモニターしている。数分間の標識反応の後、生理食塩水でトラップ管を灌流することで凝結した $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を注射用シリンジに回収する。投与放射能は、トラップ中の放射能に実験で求めた回収率と投与までに経過した減衰時間を補正して計算された液量を注入器にて注入することにより調節される。トラップの際、トラップ管および注射器との接続管内には、空気が残存することになるが、容量は、約 0.7 ml であるので、注射用シリンジに適当なあそびを持たせることで空気の注入を防止した。患者側に設けた滅菌フィルターも気泡のトラップに有効である。安全を期す

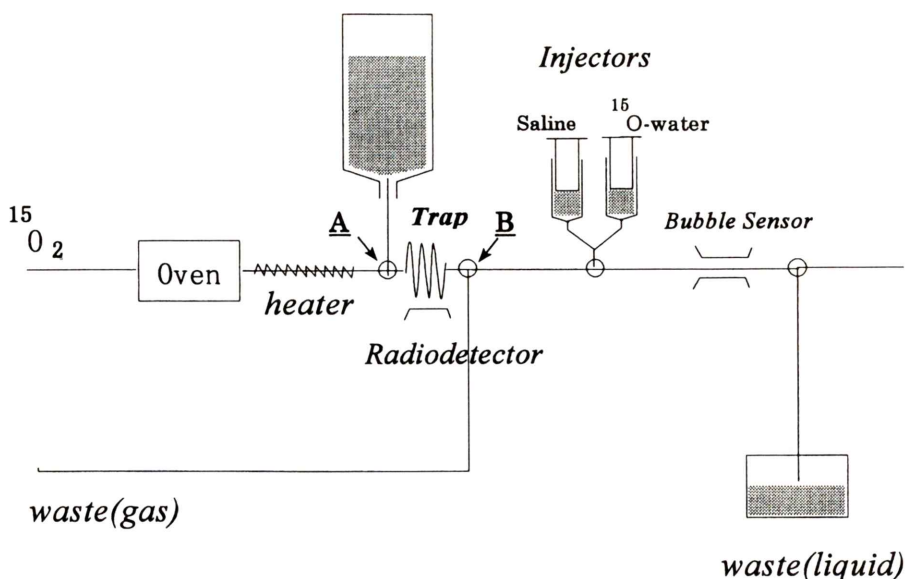


Fig. 1 Schematic outline of [^{15}O]water injection system. [^{15}O]water was synthesized from [^{15}O]O $_2$ and H $_2$ in the catalyst oven and introduced to a water-trap which consisted of a coiled plastic tube cooled at 10°C. After a few minutes of priming circulation to yield sufficient radioactivity in the trap the line was washed with saline into an injector syringe. Appropriate volume of radioactive water was then injected into subjects with a succeeding flush of saline.

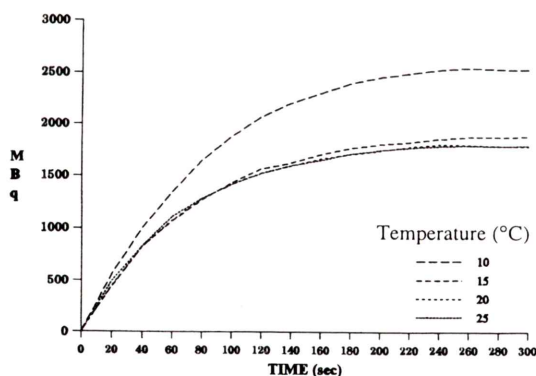


Fig. 2 Radioactivity yield of [^{15}O]water in the water-trap. Readings by NaI-photodiode detector set besides the water-trap were plotted as a function of time in seconds. The yield was temperature dependant, higher trapping of [^{15}O]water was achieved with the lower temperature such as 10°C in the trap.

ため気泡検知器と注入圧過負荷検知器を設けた。装置の制御には、パーソナルコンピュータ (PC9821CE, NEC) を用いて標識から注入までの過程を制御した。注入には、サーボモータを使用し、[^{15}O]注射水の注入に続きフラッシュ用の生食液 (11 ml まで液量, 注入時間可変) を注射水と同じ速度で注入した。放射線検出器の較正は、[^{15}O]H $_2$ O を一定流量で送り平衡に達した状態で注射用シリンジ内に回収しこれを電離箱式検出器 (キャピンテック CRC-5R) で測定することで行った。

装置性能評価のため冷却トラップの前後にバイパス回路を設け (Fig. 1A, B), それぞれの部位での放射性水蒸気を 10 ml の生食液を入れたバイアル瓶の中でバブリングさせ [^{15}O]H $_2$ O を捕集し、収集率 (放射能比 B/A × 100) を計算した。

装置評価にあたり、一被検者に胸部 PET 撮影を (データ収集時間は、40 秒まで 4 秒, 以降 90 秒

まで10秒)行い、心大血管における放射能の時間変化を測定した。放射能濃度の測定部位として、左心房の高さの断面において肘静脈、右心房、左心房、大動脈弓の断面において大動脈、上大静脈を同定し、各部位の計数が最も高くなったフレームにおいて楕円形関心領域 (ROI) を設定した。PET は、島津製作所製の SET 2400W を用い、ROI の計算も PET 附属ソフトウェアを使用した。

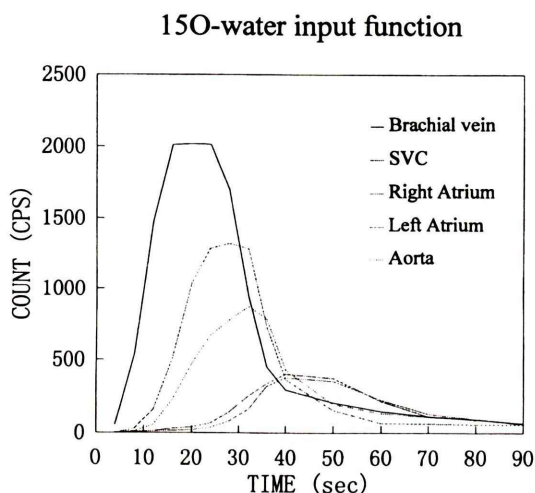


Fig. 3 [^{15}O]water input functions by this injection system. [^{15}O]water was injected at constant speed for 20 seconds via right cubital vein in one subject aged 75 y.o. and radioactivities in large vessels and heart were measured by PET dynamic scan; every four seconds for 40 seconds and 10 seconds up to 90 seconds. Input curves were traced at the brachial superficial vein, superior vena cava (SVC), right atrium, left atrium and descending aorta.

III. 結 果

トラップ部で測定された [^{15}O]H $_2$ O 放射能の時間変化を Fig. 2 に示す。収量には、トラップ部冷却装置温度依存性があり、温度が上がっていくにつれ収量の低下が観察された。トラップ開始約 5 分後で 2,500 MBq を超え、ほぼ平衡状態に入っているが、開始後 3 分でも、約 2,400 MBq であり、十分実用域にあることがわかった。繰り返し投与に関する装置安定性をトラップ管内回収率と注入用注射筒に回収された [^{15}O] 収量として検査開始から 30 分間毎 3 回測定した。11 MeV 重陽子、電流値 8 μA の設定でのサイクロトロン運転、トラップ管温度 10 $^{\circ}\text{C}$ の条件下で 4 分間の標識で収集された放射能は、1,457 MBq, 1,568 MBq, 1,362 MBq、回収率は、97.4%, 94.6%, 90.2% であった。回収液の pH は、平均 5.6 で生食水と変化を認めず問題となるアンモニア⁷⁾の影響は許容範囲と考えられた。[^{15}O] 注射水自体の純度、無菌性、発熱性物質試験、浸透圧は、東北大学放射性薬剤品質管理委員会、日本アイソトープ協会による放射性薬剤の基準⁸⁾ に適合するものであった。

[^{15}O] 注射水、740 MBq を 20 秒で右腕正中静脈内へ注入 (10 ml の生理食塩水で 20 秒間フラッシュ) して得られた主な心大血管での放射能の時間変化を Fig. 3 に、各部位での波形の幅とピーク時間を Table 1 に示す。肘静脈から右心房へは約 9 秒で到達し、上大静脈においても有意な波形のなまりを認めなかった。

Table 1 Changes in [^{15}O]water input function profiles along the thoracic large vessels and heart measured by PET dynamic data

Location	Brachial superficial vein	Superior vena cava	Right atrium	Left atrium	Descending aorta
Peak time (sec)*	20.8	26.9	30.2	45.1	46.4
FWHM (sec)	21.6	22.2	20.6	31.3	31.2
FWTM (sec)	45.4	41.2	68.6	>70**	>70**

*time after injection

**longer than 70 sec

IV. 考 察

通常, $[^{15}\text{O}]$ 注射水は, 生成された $[^{15}\text{O}]$ 水蒸気を生食を入れたトラップバイアルに導き捕集する。トラップバイアルに至る配管内での $[^{15}\text{O}]$ 水蒸気の凝結が収率低下の原因となるので, 配管およびコネクタ部を加温するか, ないしは, この部を生食で灌流する⁹⁾。われわれは, 加温を必要とする点に着目し, 逆に冷却を行うことで輸送配管内で水蒸気を凝結させ, $[^{15}\text{O}]$ 水を回収することにした。冷却には, 比較的簡便である電子冷却を用いてその内部でチューブのループを作ることで回収面積を増大させた。トラップバイアルを用いる方式では, 内部の生食液量を知る必要があり, その制御は, なかなか困難である。液量が不足した場合は, 回路内に空気が進入する危険性もある。トラップバイアルを設けない方式としては, Clark らによる半透膜を介しての $[^{15}\text{O}]$ 水蒸気と生食液を接触させる方法がある¹⁰⁾。この方法では, slow injection が可能であるが急速静注には, 対応困難である。また, 膜交換器をデスポとすることができないため, 無菌性の確保に問題がある。われわれの方法では, 反応炉以降をすべて医療用デスポ品で構成できる利点がある。問題点として, $[^{15}\text{O}]$ 水回収チューブ内の約 1 ml ほどの空気 (実際には, N_2) が注射用シリンジ内に送られる。注入時に, これに見合った遊びを注射器に設けることで空気注入を回避した。注入後には, 残存空気は, 廃液ラインに廃棄される。冷却ラインのチューブの種類と冷却温度の選択に若干の試行錯誤が必要であったが, 現時点では, 内径 0.7 mm の延長チューブを用いて温度 10°C に設定している。

本装置では, 装置の小型化, 頻回注入を考慮して注入用の注射用シリンジには, 10 ml のものを用いた。心大血管での放射能入力を観察した結果では, 上腕尺側静脈と右心房での時間放射能曲線のピーク時間の差は, 約 8 秒, 波形の鈍りは, 僅少であることから十分使用に足ると考えられた。

謝辞: 本研究遂行にあたり加齢医学研究所福田寛教授, サイクロトロン RI センター四月朔日聖一氏, 日本環境調査研究所の内藤豊氏を始め諸氏の協力に感謝します。

文 献

- 1) Jones T, Chesler DA, Ter-Pogossian MM: The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *Br J Radiol* **49**: 339-343, 1976
- 2) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: Theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr* **4**: 727-736, 1980
- 3) Diksic M, Yamamoto YL, Feindel W: An on-line synthesis of $[^{15}\text{O}]\text{N}_2\text{O}$: new blood-flow tracer for PET imaging. *J Nucl Med* **24** (7): 603-607, 1983
- 4) Berridge MS, Adler LP, Nelson AD, Cassidy EH, Muzic RF, et al: Measurement of human cerebral blood flow with ^{15}O -butanol and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* **11**: 707-711, 1991
- 5) Herscovitch P, Markham J, Raichle ME: Brain blood flow measured with intravenous H_2^{15}O . I. Theory and error analysis. *J Nucl Med* **24**: 782-789, 1983
- 6) Qaim SM, Clark JC, Crouzel C, Guillaumee M, Helmeke HJ, Nebeling B, et al: PET radionuclide production, *In* Stöcklin G, Pike VW (eds.). *Radio-pharmaceuticals for positron emission tomography. Methodological aspect*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1993, pp. 1-43
- 7) 三宅義徳, 一矢有一, 桑原康雄, 大塚 誠, 和田 誠, 他: 触媒法を用いて製造した $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液中の非放射性アンモニアの低減. *核医学* **25**: 659-663, 1988
- 8) 日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会: 日本アイソトープ協会医学・薬学部サイクロトロン核医学利用専門委員会において成熟技術として認定された放射性薬剤の基準と臨床使用に関する指針. *Radioisotopes* **34**: 69-88, 1985
- 9) 和田 誠: H_2^{15}O 持続注入システムの開発およびそれによる局所脳血流測定——脳血管の CO_2 反応性を中心に——. *核医学* **23**: 1435-1453, 1986
- 10) Clark JC, Tochon-Danguy H: "R2D2," a bedside [oxygen-15]water infuser. *PSI Proceedings* 92-01, 1991

Summary

Development of Simple On-Line [Oxygen-15]Water Infuser

Masatoshi ITOH*, Ren IWATA**, Masayasu MIYAKE*, Takehiko FUJIWARA*,
Tatsuo IDO** and Takashi NAKAMURA***

**Division of Nuclear Medicine, **Division of Radiopharmaceutical Chemistry,*

****Division of Radioprotection, Cyclotron Radioisotope Center,*

Tohoku University

A [^{15}O]water production and infusion system was newly developed for blood flow study with positron emission tomography. The system utilizes a electrostatic cooling unit to liquify [^{15}O]vapor in a coiled plastic tube. Labeled [^{15}O]water is collected into an infusion syringe by a wash of the trapping tube with

saline. The system is simple and efficient; the recovery rate of [^{15}O]water is over 90% at 10°C of cooling temperature.

Key words: Positron emission tomography, Blood flow, [^{15}O]water, Infuser, Input function.