

《原 著》

注射用 [酸素-15] 標識水の直接製造法の検討

羽上 栄一* 村上松太郎* 高橋 和弘* 菅野 巖*
 相沢 康夫* 蜂谷 武憲* 庄司 安明* 宍戸 文男*
 上村 和夫*

要旨 H_2^{15}O をターゲットボックス内で合成する直接法の詳細を検討した。0.1% H_2 を含む N_2 ガスを容積 177 ml のターゲットボックスに 3.5 kg/cm^2 充填し、6.4 MeV の重陽子で数分間パッチ法で照射した。合成されたガス状の H_2^{15}O は He を用い、2.5 l/min でテフロン管を通じ PET 室に搬送し、生理食塩水 10 ml を入れたバイアルに捕集し、メンブレンフィルターを通じ注射液とした。ターゲットガスの H_2 濃度を 0.1~4.0% と変えると NH_4^+ 濃度は $25 \sim 11,000 \mu\text{g/dl}$ と変化し、0.5% 以上にするとヒト血中濃度より高濃度となったので、0.1% H_2 を含む N_2 ガスをターゲットとした。 H_2^{15}O の回収率は $7 \text{ mCi}/\mu\text{A}$ でこれの約 10% の放射能を持つ C^{15}O , C^{15}O_2 , N_2^{15}O が捕集されずに後方へ抜けた。 H_2^{15}O を含む生理食塩水の化学、放射化学、生物学的な純度はいずれも良好で臨床使用に耐え得る。本法は簡便で安全に PET 室で捕集でき、臨床的にも有用な製造法と考える。

I. はじめに

ポジトロン CT を用いた定量的脳血流量測定を、[酸素-15]-二酸化炭素ガス（以下 C^{15}O_2 と略す）持続吸入による Steady-State 法にて施行してきた。しかし、Steady-State 法には次のような問題がある。

1) スキャン時間を加え脳内の放射能濃度が平衡に達するまで約10分を要し、検査時間が長い。
 2) C^{15}O_2 供給量が一定であっても被検者の呼吸状態の変化により、脳への入力に変化し、Steady-State を確保し難いことがある。
 3) C^{15}O_2 吸入マスクの取り付け、呼気回収等、複雑な準備を要し、気道系の被曝も多い。
 4) 高血流域における S/N 比の低下など、理論的問題も無視できない^{1,2)}。

これらの問題を解決する方法の一つとして、[酸素-15]-水（以下 H_2^{15}O と略す）のボーラス静

注法による定量的脳血流量測定が提案されている^{3,4)}。

われわれはこの測定を行うための H_2^{15}O 製造法について検討した。 H_2^{15}O の製造法としては従来から、交換反応法、触媒法および直接法が知られている。交換反応法は、 C^{15}O_2 と捕集溶液間で同位体交換を起こさせて H_2^{15}O を得るもので⁵⁾、触媒法は白金やパラジウム黒を触媒とし、 $^{15}\text{O}_2$ と H_2 の反応により、 H_2^{15}O を作る方法である⁶⁾。一方、直接法は H_2 を含む N_2 ガスを重陽子で照射し、ターゲットボックス内で直接 H_2^{15}O 分子を合成する方法である⁷⁾。今回、われわれは、高い安全性、単純な構成と簡便な操作性を目的とし、直接製造法による注射用 H_2^{15}O の合成の方法およびその至適条件などを詳細に検討した結果、臨床利用に適した方法を確立したので報告する。

II. 方 法

実験： H_2^{15}O 直接合成法の概要は Harper らの方法を参照した^{8~11)}。すなわち、加速器（日本製鋼所、BC-168 型）により加速した重陽子を H_2 を含む N_2 ガスに照射し、 $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n})^{15}\text{O}$ の核反応

* 秋田県立脳血管研究センター放射線科

受付：60 年 11 月 13 日

最終稿受付：61 年 1 月 7 日

別刷請求先：秋田市千秋久保町 6-10 (☎ 010)

秋田県立脳血管研究センター放射線科

羽上 栄一

と同時にターゲットボックス内で H_2^{15}O を製造し、キャリアガスとともに 10 ml/ の生理食塩水を含む容器に捕集した。なお、ターゲットボックス内容積は 177 ml/ である。

本製造法について下記の条件を検討した。

1) 搬送パイプの材質の影響：ステンレス管、内径 2 mm×長さ 10 m, テフロン管, 内径 2 mm×長さ 30 m.

2) キャリアガス流速：He ガス, 0.5~2.5 l/min.

3) 重陽子ビーム量：10~40 μA .

4) 照射時間：2~10 min.

5) ターゲットガス充填圧力：2.5~4.0 kg/cm².

6) 照射エネルギー：3.7~6.4 MeV. ターゲットボックスのアルミニウムフォイルの厚さを種々変化させた時の計算値による。

7) ターゲットガス中の H_2 濃度：0.1~4.0%. (ガス純度：0.1% H_2 は 0.103% H_2 を含む N_2 タンクから供給し 0.5%~3% H_2 は 4.09% H_2 を含むタンクと 99.9998% N_2 タンクを接続し圧力計により希釈した)。

以上の各条件下の実験について下記の分析を行った。

1) 放射能量測定：校正されたキューリーメータ (Capintec, CRC-10BC) にて測定した。

2) 放射化学純度測定：NaI (TI) クリスタル, 波高分析計 (CANBERRA, Series 30) を用い, γ 線スペクトロメトリ, 半減期測定によった。

3) 化学的純度測定：ガスクロマトグラフィ法 (島津, GC-9A) によった。pH は pH メーター (堀場, M-8s) により測定し, そのほかにインドフェール比色法により NH_4^+ 濃度を定量した (和光キット; 奥田・藤井変法, 比色計; 日立, Model 100-60)。

4) 生物学的純度測定： H_2^{15}O を含む生理食塩水をメンブレンフィルター ($\phi 0.22 \mu\text{m}$) を通過させた後に行った。バクテリア混入試験はバクテック法 (Johnston Laboratories Inc. 製, BACTEC Model 301B) により, 発熱性物質試験はリムラステスト (マリンクロット製) によった。

III. 結 果

A. 製造法の基礎的検討

1) H_2^{15}O ガス搬送パイプの材質

H_2^{15}O 回収量は搬送パイプへの H_2^{15}O 吸着に大きく左右されると考えられる。Fig. 1 に示すごとくステンレス管を使用した場合には, H_2^{15}O 回収量が少なく, 製造回数 (run number) を重ねるごとに, H_2^{15}O 回収率が低下した。一方, テフロン製パイプの場合は, 長さが 3 倍あるにもかかわらず, 回収量, 再現性ともに優れていた。

2) キャリアガス流速 (Fig. 2)

われわれが検討した流速 0.5~2.5 l/min の範囲では, 流速が速いほど, H_2^{15}O 回収量は増加した。

3) 重陽子ビーム量 (Fig. 3)

照射ビーム量の増加とともに H_2^{15}O 回収量は,

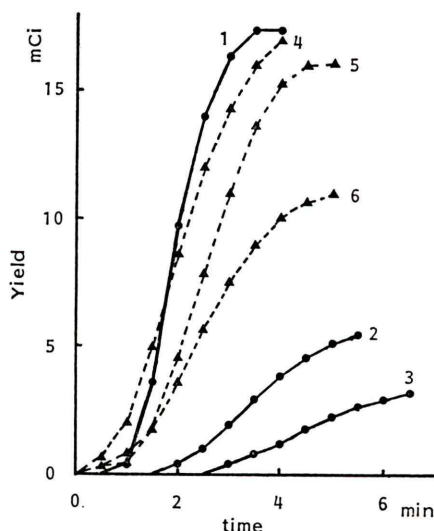


Fig. 1 Effects of tubing materials on the time courses of H_2^{15}O recovery. The solid lines and dotted lines represent the H_2^{15}O recovered via stainless steel and teflon tubing, respectively. H_2^{15}O production was carried out sequentially from run number 1 to 6 which were shown at the each line-end. The irradiation conditions at each run number (1-6) were constant. The carrier gas (He) flow rate was 1 l/min, and 3.5 kg/cm² of target (0.1% H_2 in N_2) was irradiated by 10 μA of 6.4 MeV deuterons for 4 min.

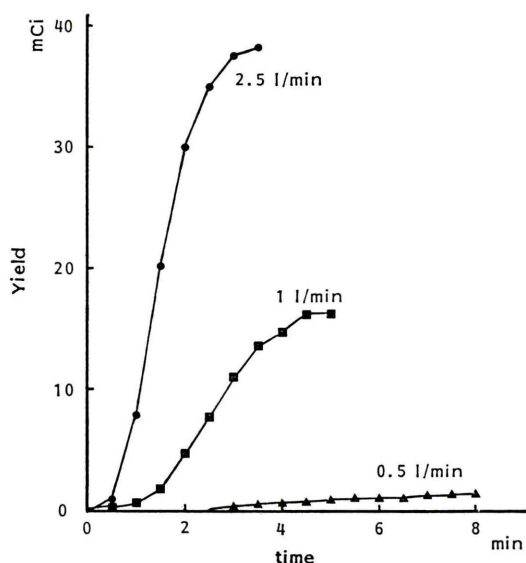


Fig. 2 Effect of carrier gas flow rate on the time course of H_2^{15}O recovery. 3.5 kg/cm^2 target ($0.1\% \text{ H}_2$ in N_2) was irradiated by $10 \mu\text{A}$ of 6.4 MeV deuterons for 4 min .

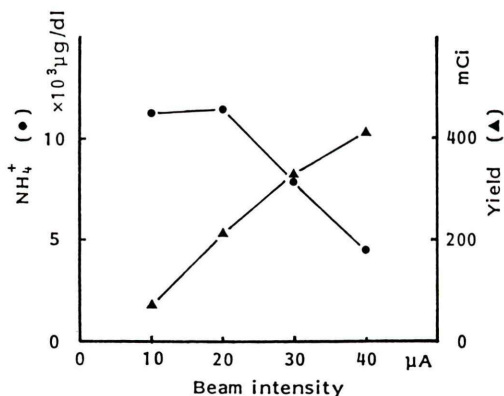


Fig. 3 Effects of beam intensity on H_2^{15}O yield and NH_4^+ concentration. 3.5 kg/cm^2 of target ($4\% \text{ H}_2$ in N_2) was irradiated by 6.4 MeV deuterons for 4 min . The yield represents the time-corrected value at the end of irradiation. NH_4^+ concentration means the case of 10 ml saline trap.

ほぼ直線的に増加し、 NH_4^+ 濃度は $20 \mu\text{A}$ を越えた点から減少した。

4) 照射時間 (Fig. 4)

照射時間が長くなるにつれ、 H_2^{15}O 回収量は増加したが、6分を過ぎると、ほぼ定常状態に達し

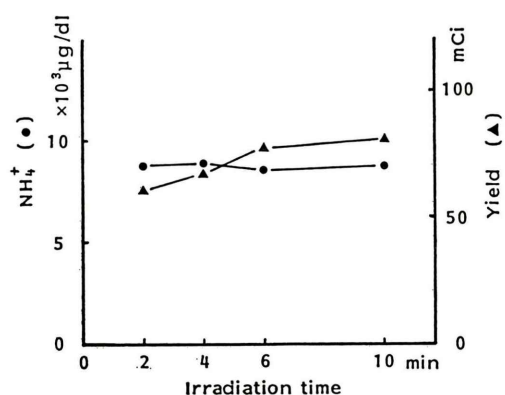


Fig. 4 Effects of irradiation time on H_2^{15}O yield and NH_4^+ concentration. 3.5 kg/cm^2 of target ($4\% \text{ H}_2$ in N_2) was irradiated by $10 \mu\text{A}$ of 6.4 MeV deuterons. The yield represents the time-corrected values at the end of irradiations. NH_4^+ concentration means the case of 10 ml saline trap.

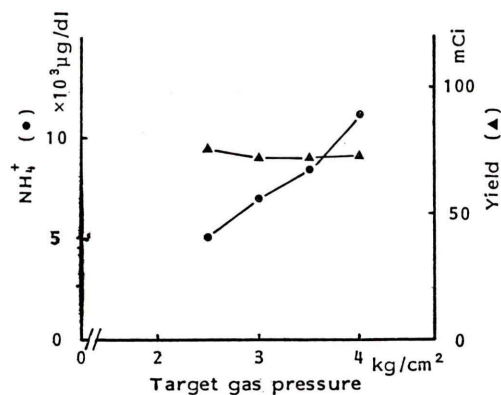


Fig. 5 Effects of target gas pressure on H_2^{15}O yield and NH_4^+ concentration. Target ($4\% \text{ H}_2$ in N_2) that had various initial pressure was irradiated by $10 \mu\text{A}$ of 6.4 MeV deuterons for 4 min . The yield represents the time-corrected value at the end of irradiation. NH_4^+ concentration means the case of 10 ml saline trap.

た。 NH_4^+ の濃度は照射時間の長短により変化しなかった。

5) ターゲットガス充填圧力 (Fig. 5)

初期充填圧力は、 H_2^{15}O 回収量に大きな影響を与えなかった。しかしながら、圧力の上昇につれ、

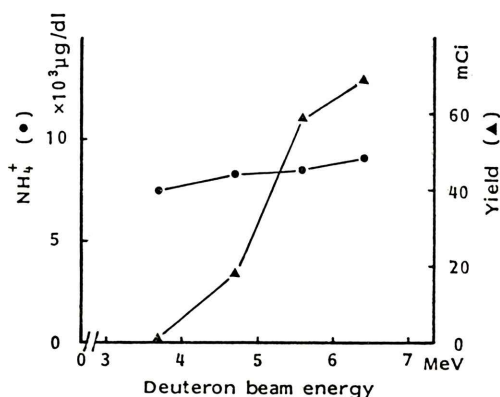


Fig. 6 Effects of beam energy on H_2^{15}O yield and NH_4^+ concentration. 3.5 kg/cm^2 of target (4% H_2 in N_2) was irradiated by $10 \mu\text{A}$ of deuterons that had various energy for 4 min. The yield represents the time-corrected value at the end of irradiation. NH_4^+ concentration means the case of 10 ml saline trap.

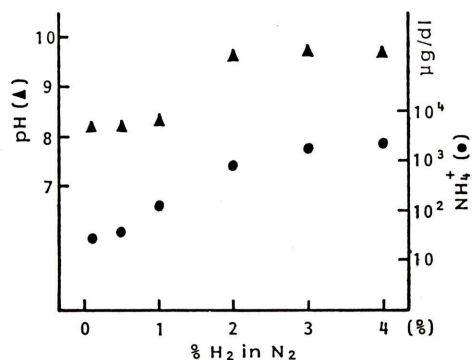


Fig. 7 Effects of H_2 amount on pH and NH_4^+ concentration. 3.5 kg/cm^2 of target that had various H_2 concentrations in N_2 was irradiated by $15 \mu\text{A}$ of 6.4 MeV deuterons for 5 min.

NH_4^+ 濃度は、著明に増加した。

6) 照射エネルギー (Fig. 6)

照射エネルギーが高くなるにつれ、 H_2^{15}O 回収量は著明に増加した。しかしながら、 NH_4^+ 濃度は、照射エネルギーによる影響が少なくわずかに増加する傾向に留まった。

以上の基礎検討により、現在広く使用されている 4% H_2 を含む N_2 ガスを用いた直接製造法に

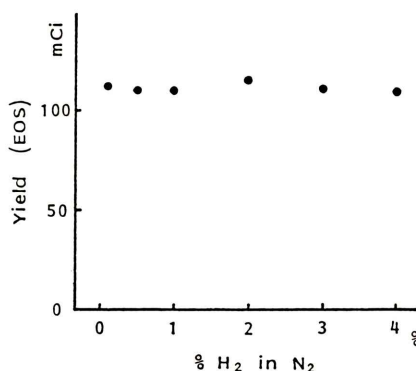


Fig. 8 Effects of H_2 amount on H_2^{15}O yield. 3.5 kg/cm^2 of target that had various H_2 concentrations in N_2 was irradiated by $15 \mu\text{A}$ of 6.4 MeV deuterons for 5 min. EOS means the end of synthesis.

より生成された H_2^{15}O 注射液は、多量の、 NH_4^+ を含み、主にそれに起因すると考えられる pH 上昇のあることが確認された。

B. ターゲットガス中の H_2 濃度

以上の実験より NH_4^+ 濃度に最も大きく関与する因子は、ターゲットガス中の H_2 量であることが示唆されたので、ターゲット中の H_2 濃度と H_2^{15}O の回収量、および NH_4^+ 、pH 濃度について検討した。その結果、Fig. 7 に示すように H_2 濃度の増加にともない pH、 NH_4^+ 濃度が増加することを認めた。一方、Fig. 8 に示すように、 H_2^{15}O 回収量は、 H_2 濃度 0.1 ~ 4.0% の範囲では有意な差は認められなかった。以上の結果よりターゲットガス中の H_2 濃度を減らすことで、 NH_4^+ 濃度を減らし、かつ十分な H_2^{15}O 回収量を得ることが可能であると判明した。

C. 臨床利用を目的とした基礎検討

製造法の基礎検討をもとに、臨床使用を目的とした、直接法による H_2^{15}O 製造フローダイアグラムを Fig. 9 に、製造条件を Table 1 に、また、注射用 H_2^{15}O 回収量を Fig. 10 に示した。重陽子ビーム量と H_2^{15}O 回収量間には直線関係があり、 $7 \text{ mCi}/\mu\text{A}$ の注射用 H_2^{15}O を得ることが可能であった。

得られた注射用 H_2^{15}O の薬剤としての分析結

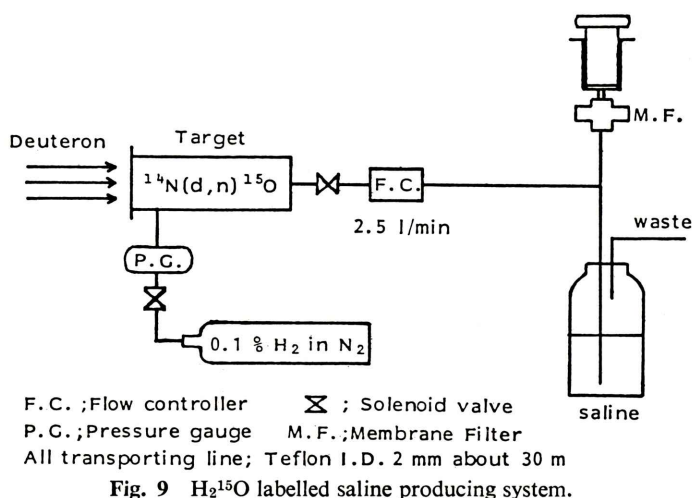


Table 1 Direct $H_2^{15}O$ synthesis for clinical use

Deuteron	: 6.4 MeV on target
Target	: 0.1% H_2 in N_2
Initial pressure	: 2.5–4.0 kg/cm ²
Irradiation time	: 2–10 min
Recovery flow rate	: He, 2.5 l/min
$H_2^{15}O$ trap	: 5–10 ml/saline

Table 2 Analysis of $H_2^{15}O$ saline for injection

Yield	: 7 mCi/ μA
Radiochemical purity	: 99.9% <
Chemical purity	: NH_4^+ ... $24.9 \pm 12.8 \mu g/dl$ (1.2–50.0, n=23)
	: pH ... 7.18 ± 0.27 (6.66–7.51, n=24)
Pyrogen	: Limulus test ... free
Bacteria	: Bactec® test ... free

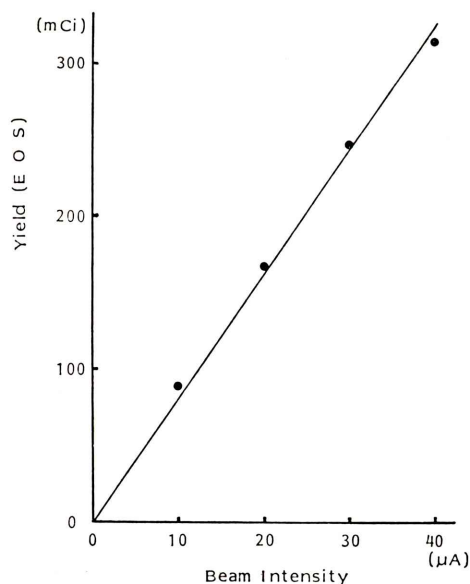


Fig. 10 Relation between mean intensity and $H_2^{15}O$ yield. 3.5 kg/cm² of target (0.1% H_2 in N_2) was irradiated by 6.4 MeV deuterons for 5 min. EOS means the end of synthesis.

果を Fig. 11, Table 2 に示した。ラジオガスクロマトグラフィでは、単一ピークを示し、 γ 線スペクトルにては、511 KeV 以外のピークは認めなかった (Fig. 11A)。また放射能減衰曲線より求めた半減期は 2.05 分であった (Fig. 11B)。化学純度および生物学純度の検定により、pH は 7.18 ± 0.27 、 NH_4^+ は $24.9 \pm 12.8 \mu g/dl$ とヒト血中濃度の値に近く、発熱性物質、バクテリア混入試験はいずれも陰性という結果で、臨床使用目的を満足する値が得られた (Table 2)。一方、 $H_2^{15}O$ 回収時に生理食塩水に捕集されずに排ガスパイプに流出する放射性ガス成分があり、その分析結果を Fig. 12 に示した。半減期は約 2 分で、化学形をガスクロマトグラフィ法で検討した結果、 CO_2 、 CO 、 N_2O と同じ保持時間を示した。

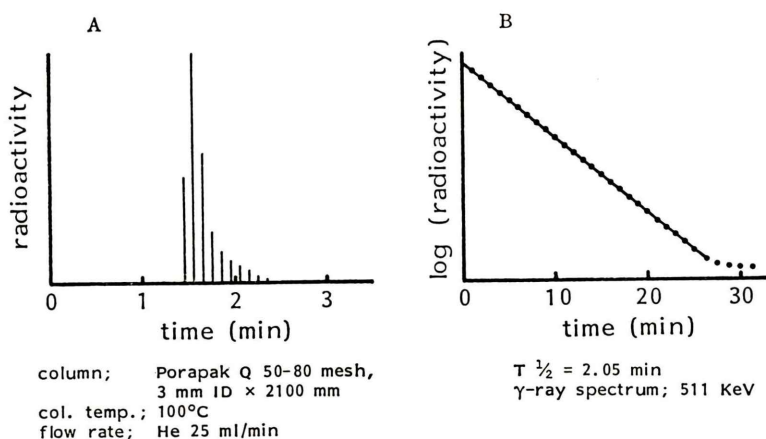
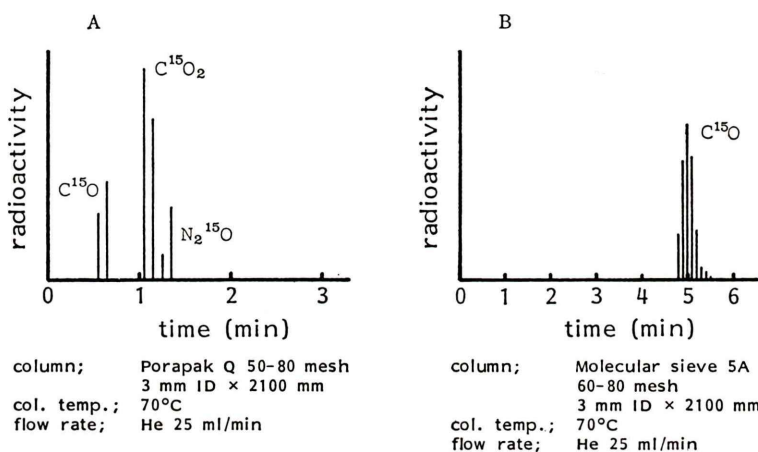
Fig. 11 Radiochemical analyses of $H_2^{15}O$ saline.

Fig. 12 Radio-gaschromatography of waste gas.

IV. 考 察

ポジトロン CT による局所脳血流量測定について、従来の $C^{15}O_2$ ガスによる Steady-State 法にない特徴を持った $H_2^{15}O$ ボーラス静注法^{3,4)} の臨床利用を可能にすることを目的として、 $H_2^{15}O$ 製造法を検討した。その際、安全で、簡便なシステムであり、 ^{15}O の半減期が 122 秒と短いのでポジトロン CT 室内で取り出せるように条件を設定した。従来の $H_2^{15}O$ 製造法の一つである触媒法⁶⁾ は、 H_2 タンクや電気炉を要し、ポジトロン CT 室内で合成するには、装置の簡便さ、操作性、安全性の点

で難点がある。一方、交換反応法⁵⁾ は簡便な方法であるが、われわれが行った十数回の予備実験では $C^{15}O_2$ 捕集液中に塩基が存在しない限り十分量の $H_2^{15}O$ が得られなかった。そこで H_2 を含む N_2 をターゲットガスとした直接法が最も優れていると考え、その製造条件などを詳細に検討した。ターゲットボックス内で合成された $H_2^{15}O$ 分子は搬送パイプ内壁に附着し易く、特に金属製のパイプを用いた場合は同日に製造回数を重ねるごとに $H_2^{15}O$ 回収量は減少した。一方、テフロン製パイプを使用しキャリアガスの流速を増すことで、附着現象は激減した。テフロンは長年 RI の搬送に

使用した場合、劣化することが知られており、交換可能にしておくべきものと考えられた。生理食塩水に捕集時のキャリアガスの流速は速い方が捕集時間が短く、搬送管への付着量も少ないと考えられるが、それが速すぎると生理食塩水が排ガス側に流出する恐れがあるため、2.5 l/min とした。その結果、従来の 4.0% H_2 を含む N_2 ガスを用いた直接法により十分量の $H_2^{15}O$ を得ることが可能であった。ここで注目すべきことは、 $H_2^{15}O$ を含む生理食塩水には多量の非放射性 NH_4^+ が含まれ、pH も異常に高値を示すことが判明したことである。なお、触媒法を用いた場合でもこの NH_4^+ の生成は十分に考えられ、再検討を要するものと考えられる。脳血流量に対する NH_4^+ の影響は明らかではないが、正常血液中濃度の約 1,000 倍もの高濃度の液を静注するには問題があるといわざるを得ない。そこで NH_4^+ 生成量について様々な検討をした結果、 $H_2^{15}O$ 回収量を保ちつつ NH_4^+ を減ずるには、ターゲットガスの H_2 量を減少させるのが最良法であると考えられた。またビーム量の増加によっても NH_4^+ が減少したがその理由は不明である。ターゲットガス中の H_2 濃度を変化させ、 $H_2^{15}O$ 回収量、 NH_4^+ 濃度、pH を検討し、0.5% 以下の H_2 混入率である限り、ヒト血中正常域 (20~80 $\mu g/dl$)¹¹⁾ に NH_4^+ 濃度を抑えることが可能となった。本検討の際、 NH_4^+ 濃度曲線 (Fig. 7) がシグモイド状を呈していたがこれは高濃度においては測定至適濃度を逸していたことが後日確認された。これは希釈測定により 4.0% H_2 混入率の場合で約 11,000 $\mu g/dl$ と確認されている。以上の結果から 0.1% H_2 を含む N_2 ガスをターゲットガスに用いて臨床利用を目的とした製造条件を定め (Fig. 9, Table 1)、十分量の注射用 $H_2^{15}O$ が得られた。また本法によるターゲットボックスからの回収ガス中には $C^{15}O_2 > C^{15}O > N_2^{15}O$ と思われるガスが $H_2^{15}O$ 回収量の約 10% 含まれていたが $C^{15}O_2$ 、 $C^{15}O$ は溶解度が低く、流速 2.5 l/min の回収では捕集液中には混入していない。比較的溶解度の高い $N_2^{15}O$ も $H_2^{15}O$ を含む生理食塩水のラジオガスクロマトグラフィでは検出不可能で

あり、臨床使用目的に問題があるとは考えられなかった。われわれが求めた至適条件下での直接法による $H_2^{15}O$ 回収率は 7 mCi/ μA と良好で、放射化学、化学、生物学的純度とも臨床に満足できるものが得られた (Table 2)。これら臨床目的とした実験は 20 回以上繰り返し行ったが、再現性は良好であり、この点でも臨床利用上問題はないと考えられる。現在、捕集から注入および採血までディスプレイブルチューブを用い自動化する装置を製作中である。本機は任意の放射能濃度 (mCi/ml) を注入できる機能を持ち、一層、臨床測定を簡便化できると期待される。

V. 結 論

従来から行われている 4.0% H_2 を含む N_2 ガスによる直接製造法は、多量の NH_4^+ を含むことが判明した。0.1% H_2 を含む N_2 ガスをターゲットとした注射用 $H_2^{15}O$ 合成は、簡便なシステムで、しかもポジトロン CT 室で安全に捕集し、ただちに臨床測定に使用可能である。得られた注射剤中の pH、 NH_4^+ 濃度は十分に低く抑えられ、リムラステスト、バクテックテストは陰性で、放射性核種異物は認めず、放射化学純度 99.9% 以上と放射性薬剤としての条件は十分満たしている。 $H_2^{15}O$ 回収率 (7 mCi/ μA) は臨床使用の場で直接取り出せることを考慮すると十分な量と考える。

(謝辞) 本研究にあたり貴重なご助言を賜りました東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンター井戸達雄教授に深く謝意を表します。

文 献

- 1) Lammertsma AA, Heather JD, Jones T, et al: A statistical study of the steady state technique for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using ^{15}O . J Comput Assist Tomogr 6: 566-573, 1982
- 2) 三浦修一, 菅野 巖, 飯田秀博, 他: ^{15}O 標識ガス Steady state 法における局所脳血流量測定の誤差の解析. 核医学 22: 1469-1475, 1985
- 3) 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, 1982

- 4) Raichle ME, Marlin WRW, Herscovitch P, et al: Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. II. Implementation and validation. *J Nucl Med* **24**: 790-798, 1982
- 5) Welch MJ, Lifton JF, Ter-Pogossian MM: Preparation of Millicurie quantities of Oxygen-15 labeled water. *J Label Compd Radiopharm* **5**: 168, 1969
- 6) Clark JC, Bruckingham PD: Short-lived Radioactive Gases for Clinical Use, Butterworth, London, 1975
- 7) Rinz VR, Wolf AP: Direct synthesis of Oxygen-15 labelled water at high specific activities. *J Label Compd Radiopharm* **15**: 185-189, 1978
- 8) Harper PV, Wickland T: Oxygen-15 labeled water for continuous intravenous administration. *J Label Compd Radiopharm* **18**: 186, 1981
- 9) Jones SC, Robinson GD, Alavi A, et al: Production of O-15, C-11 and F-18 labeled radiopharmaceuticals for clinical use with a Tandem Van De Graaff accelerator: Abstract of 4th International Symposium on Radiopharmaceutical chemistry, Julich, pp. 23-27, 1982
- 10) Jones SC, Reivich M, Robinson GD, et al: The measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography using the continuous infusion of Oxygen-15 labeled water. Proceedings of the 3rd World Congress of Nucl Med & Biology, Paris, 1982, II: 1744-1747
- 11) Jones SC, Robinson GD, Alavi A, et al: Tandem Van De Graaff accelerator production of positron labeled radiopharmaceuticals for clinical use. Proceedings of the 3rd World Congress of Nucl Med & Biology, Paris, 1982, II: 2120-2124

Summary

Studies on the Direct Synthesis of [O-15]-H₂O

Eiichi HAGAMI, Matsutaro MURAKAMI, Kazuhiro TAKAHASHI, Iwao KANNO,
Yasuo AIZAWA, Takenori HACHIYA, Yasuaki SHOJI, Fumio SHISHIDO
and Kazuo UEMURA

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessels,
6-10, Senshu-Kubota-machi, Akita-city, Akita 010, Japan*

A direct [O-15]-H₂O synthesis method and its critical point of non-radioactive NH₄⁺ contamination were described. The 6.4 MeV deuterons were irradiated into the target chamber of 177 ml, filled up with 3.5 kg/cm² of 0.1 % H₂ in N₂. [O-15]-H₂O vapor was transported to PET room by He flow of 2.5 l/min through the teflon® tubing of 2 mm in internal diameter and of 30 m in length. [O-15]-H₂O was trapped in the vial containing 10 ml of saline and passed through Millipore® filter. In this condition, the small amount of non-radioactive NH₄⁺ (24.9 ± 12.8 (1 SD) $\mu\text{g/dl}$, $n=23$) was detected. This NH₄⁺ concentration varied from 25 to 11,000 $\mu\text{g/dl}$ with changing H₂ amount in the target from 0.1 to 4.0%. The NH₄⁺ concentration was kept lower

than a normal range of the healthy human blood with 0.5 % or less H₂ in N₂ in the target. Therefore, 0.1 % of H₂ was used in clinical use. By the present method, a yield of approximately 7 mCi/ μA of [O-15]-H₂O saline was obtained. About 10% of radioactive gases, corresponding to C¹⁵O, C¹⁵O₂ and N₂¹⁵O, were detected in the waste gas. The radiochemical and radionuclidic impurity was not detected in the saline. The biological tests for bacteria and pyrogen were all passed. In conclusion, the direct synthesis method provides [O-15]-H₂O saline in the PET room with the simple handling and is convenient for the clinical use.

Key words: [O-15]-H₂O, In target box synthesis, NH₄⁺, H₂ concentration, CBF.