

《ノート》

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

An Improved Method to Produce $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ with Less Ammonia by Catalytic Reaction

三宅 義徳* 一矢 有一* 桑原 康雄* 大塚 誠*
和田 誠* 増田 康治* 小嶋 正治**

Yoshinori MIYAKE*, Yuichi ICHIYA*, Yasuo KUWABARA*, Makoto OTSUKA*,
Makoto WADA*, Kouji MASUDA* and Masaharu KOJIMA**

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, **Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Kyushu University

I. はじめに

ポジトロン CT の重要な役割の一つである局所脳血流量の測定には、一般に $[^{15}\text{O}]\text{CO}_2$ 持続吸入法が用いられる。しかし、この方法には次の問題が指摘されている^{1,2)}。すなわち、吸入法は、呼吸状態の変化により、血中および脳内放射能濃度が変動し、平衡状態が得られにくい、気道被曝が大きいなどである。

Jones ら^{3,4)}は、これらの問題を解決するため、水素を含んだ窒素ガスをターゲットとして直接 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を製造する Rinz らの開発した方法(直接法)⁵⁾で $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を製造し、これを被検者に持続注入するシステムを開発したが、血中および脳内放射能の良好な平衡状態は得られていない。一方、和田⁶⁾は、 $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ で製造した $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ ガスを白金触媒中、水素ガスで還元する触媒法⁷⁾を用いて $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を製造し、これを被検者に持

続注入するシステムを開発した。このシステムは、Jones らのそれと比較して、血中および脳内放射能の良好な平衡状態が得られ、局所脳血流量の定量性および再現性に優れている。

しかし、和田の方法の欠点は、直接法においても指摘されている⁸⁾非放射性アンモニアを $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液中に 600~1,200 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 含むことである。この濃度は、健常者における静脈血アンモニア濃度⁹⁾の 7~14 倍に相当するので、できればアンモニア濃度を低減することが望まれる。

今回、触媒法による $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 製造時のアンモニアの生成機構を解明するとともに、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 製造条件を検討した結果、アンモニアの低減に成功したので報告する。

II. 方法、結果および考察

1. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 持続注入システム (Fig. 1)

和田により開発された $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 製造システム⁶⁾を用いた。このシステムは、要約すると次のとおりである。

サイクロトロン加速器(日本製鋼所製 BC-1710 型)により加速された重陽子を 2%酸素を含む窒

Key words: $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, Catalytic reaction, Ammonia.

* 九州大学医学部放射線科

** 同 薬学部放射性薬品化学講座

受付: 63 年 1 月 18 日

最終稿受付: 63 年 4 月 8 日

別刷請求先: 福岡市東区馬出 3-1-1 (☎ 812)

九州大学医学部放射線科

三宅 義 徳

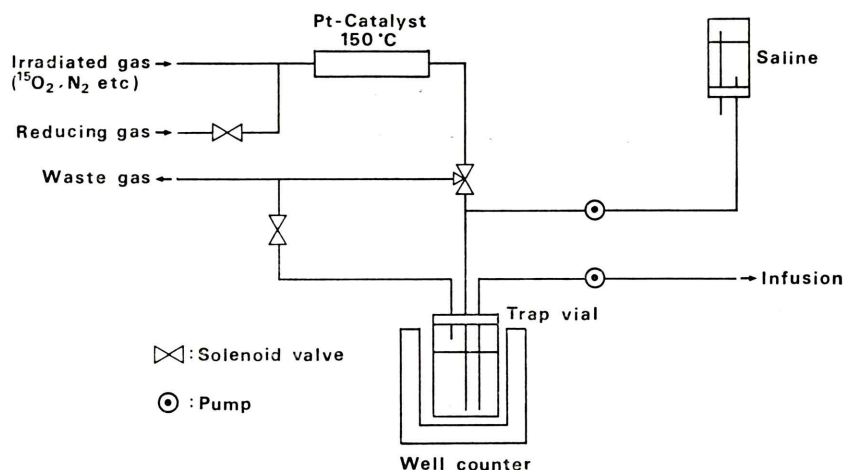


Fig. 1 Diagram of continuous infusion system of $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$.

素ガス (以下、ターゲットガスと略す; 流量 400 ml/min, 充填圧力 5.0 kg/cm²) に照射 (照射電流 18 μA) し, $^{14}\text{N}(d,n)^{15}\text{O}$ の核反応により $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ を製造する. 得られた $[^{15}\text{O}]\text{O}_2$ を含むターゲットガス (以下, 生成ガスと略す; 流量 400 ml/min) に, 高純度水素ガス (流量 200 ml/min) を加え, 150°C に加熱した白金充填カラムに通して $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を製造する. これを延長チューブで生理食塩水 (150 ml) の入った捕集バイアルに導入して $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液とし, 一定流量で, 被検者に持続投与する. また, 延長チューブ内に残存する $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ を洗い流し, かつ, 捕集バイアル内の液量を一定に保つため, 延長チューブを通して, 生理食塩水を, 持続投与と同じ流量で, 捕集バイアルに流入させる. なお, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 持続投与量および生理食塩水の捕集バイアルへの流入量を精密に調整されたペリスタリックポンプ (pharmacia 製 peristaltic pump P-1 に gradient programmer GP-250 装着) により制御する. また, 捕集バイアルは, ウェル型電離槽式カウンタ内に設置し, マイクロコンピュータでモニターすることにより, 捕集バイアル中の $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ の放射能を経時的に記録する.

2. アンモニア生成機構の解明

アンモニアは, 触媒存在下, 高温加圧の条件で

窒素と水素を直接反応させると生成することが一般に知られている¹⁰⁾. また, 窒素と H_2O の混合ガスを白金触媒に通すことによっても生成する¹¹⁾. 触媒法による $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ の製造においては, 非放射性の水も生成するので, アンモニアは上記のいずれの反応によっても副生する可能性がある.

すなわち, アンモニア副生の経路は,

- 1) 窒素と水素との反応
- 2) 窒素と水との反応
- 3) 窒素と水素および水との反応

が考えられる.

そのため, 以下に示す3種類のガスを捕集バイアル内の生理食塩水 150 ml (生理食塩水の流入量および流出量: おのおの 4 ml/min) に 30 分間持続的に捕集し, そのアンモニア濃度を検討した.

- 1) ターゲットガスを蒸留水に通過させて水を含ませた後, 水素ガスを添加せずに白金充填カラムを通過させたガス (以下, 含水生成ガスと略す)
- 2) ターゲットガスに水素ガスを添加し, 白金充填カラムを通過させたガス (以下, 還元ターゲットガスと略す)
- 3) 上記, 和田の製造条件で製造した $[^{15}\text{O}]$ 水蒸気 (以下, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ と略す)

なお, アンモニア濃度測定は, インドフェノー

Table 1 The amount of ammonia in target gases and $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Condition of preparation: Target gas N_2 containing 2% O_2 , Flow rate and pressure of target gas 400 ml/min and 5.0 kg/cm², respectively, Irradiation time 30 min

| | No. of experiments | Condition of preparation | | | Conc. of NH ₃ (μg/dl) |
|------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| | | Beam current (μA) | Reducing gas | | |
| | | | Flow rate (ml/min) | Conc. of H ₂ (%) | |
| Target gas (with water vapour) | 1 | 18 | — | — | ND |
| Target gas (with reducing gas) | 2 | 0 | 200 | 100 | 1,081±38 |
| [¹⁵ O]H ₂ O | 3 | 18 | 200 | 100 | 1,196±91 |

ル比色法を用い、試料の吸光度から算出した⁹⁾ (試薬: 和光純薬製 Ammonia Test Wako キット; 奥田・藤井変法, 分光光度計: 日立製作所製 HITACHI 220A).

アンモニア濃度の結果を Table 1 に示す。

含水ターゲットガスを吹き込んだ生理食塩水では、アンモニアは検出されなかった。一方、還元ターゲットガスは $1,081 \pm 38 \mu\text{g}/\text{dl}$ のアンモニアを含み、その濃度は和田の製造条件で得られた $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ のそれ ($1,196 \pm 91 \mu\text{g}/\text{dl}$) と同程度であった。

以上の結果から、アンモニアは、生成ガス中の窒素が白金触媒で水素により還元されて生成することが明らかである。

3. $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 製造条件の検討

窒素ガスと水素ガスの量的関係がアンモニア生成に影響することが考えられるので、次に下記のように条件を変えて生成ガスの還元を行い、生成するアンモニア濃度を検討した。

- 1) 水素ガス (以下、還元ガスと呼ぶ) 流量: 60 および 200 ml/min (流量計: UESHIMA BLOOKS 製; 計測範囲 50~300 ml/min)
- 2) 還元ガス中の水素含有率: 5, 10% (担体としてヘリウムガスを含む) および 100% (ヘリウムガスを含まない)
- 3) ターゲットガス充填圧力: 1.0~5.0 kg/cm²
なお、和田の製造条件で得られた $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ に含まれるアンモニア濃度を対照とした。

Table 2 に示すように、還元ガス流量を 200 ml/

Table 2 The effect of concentration and flow rate of reducing gas on the concentration of ammonia. Helium was used as a carrier of reducing gas. Condition of preparation: Target gas N_2 containing 2% O_2 , Flow rate and pressure of target gas 400 ml/min and 5.0 kg/cm², respectively, Beam current 18 μA , Irradiation time 30 min

| No. of experiments | Reducing gas | | Conc. of NH_3 ($\mu\text{g}/\text{dl}$) |
|--------------------|---------------------------|--------------------|--|
| | Conc. of H_2 (%) | Flow rate (ml/min) | |
| 3 | 100 | 200 | $1,196 \pm 91^*$ |
| 2 | 10 | 200 | 636 ± 40 |
| 1 | 5 | 200 | 620 |
| 1 | 100 | 60 | 1,138 |

* control method

min から 60 ml/min に下げても生成アンモニア量は、1,138 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で、これは対照のそれ ($1,196 \pm 91 \mu\text{g}/\text{dl}$) と同程度であった。

還元ガスの水素含有率を 100% から 10% または 5% に下げると、アンモニア濃度は、それぞれ $636 \pm 40 \mu\text{g}/\text{dl}$, 620 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と、100% 水素のそれ ($1,196 \pm 91 \mu\text{g}/\text{dl}$) の約半分に低下した。一方、 $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ の収量は、10% 水素では対照の約 20% 低下にすぎなかったが、5% 水素では約 50% と著しく低下した (Fig. 2).

以上の結果を踏まえて、還元ガス中の水素含有率を 10%, その流量を 200 ml/min と一定にし、ターゲットガス充填圧力がアンモニア生成に関係があるか否かの検討を行った。

充填圧力を下げるに従い、アンモニア濃度は低

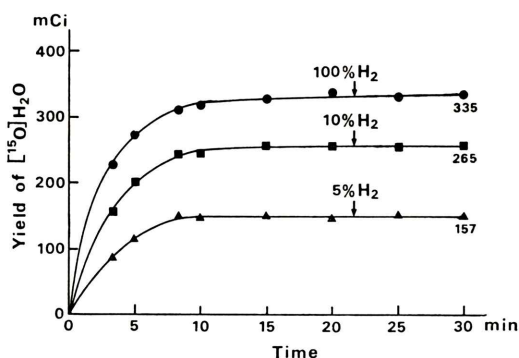


Fig. 2 The effect of concentration of reducing gas (H_2) on the yield of $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ with time. The yields for 5, 10 and 100% H_2 were reached maximum values of 157, 265, 335 mCi, respectively. Helium was used as a carrier of reducing gas. Condition of preparation: Target gas N_2 containing 2% O_2 , Flow rate and pressure of target gas 400 ml/min and 5.0 kg/cm², respectively, Beam current 18 μA , Irradiation time 30 min, Flow rate of reducing gas 200 ml/min.

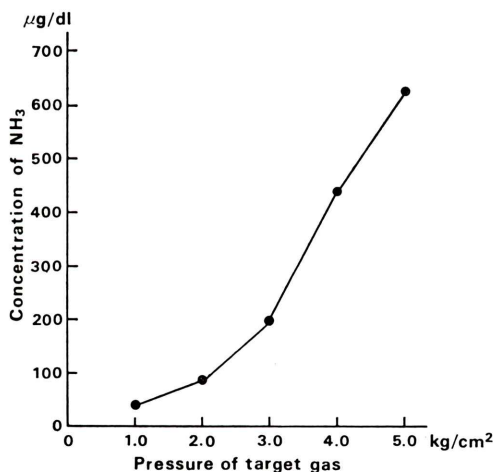


Fig. 3 The effect of pressure of target gas on the concentration of ammonia. Condition of preparation: Target gas N_2 containing 2% O_2 , Flow rate 400 ml/min, Beam current 18 μA , Irradiation time 30 min, Flow rate and concentration of reducing gas 200 ml/min and 10%, respectively.

下し, 2.0 kg/cm² で, その濃度は, 90 $\mu\text{g/dl}$ となり, 健常者における静脈血アンモニア濃度の正常域 ($85 \pm 8 \mu\text{g/dl}$)⁹⁾ に低減された (Fig. 3). また,

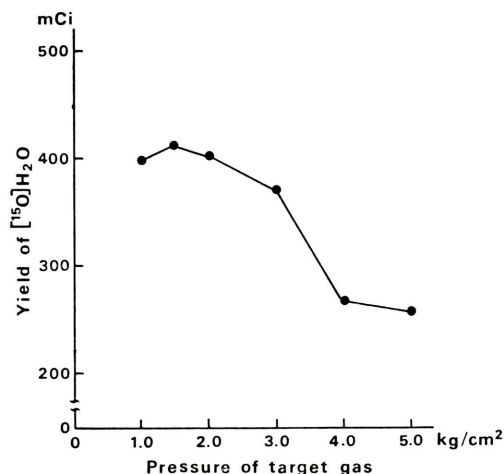


Fig. 4 The effect of pressure of target gas on the yield of $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$. Condition of preparation: Target gas N_2 containing 2% O_2 , Flow rate 400 ml/min, Beam current 18 μA , Irradiation time 30 min, Flow rate and concentration of reducing gas 200 ml/min and 10%, respectively.

$[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ の収量は, 2.0 kg/cm² 以下にしても, 約 400 mCi (Fig. 4) と和田の製造条件で得られた $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ のそれ (335 mCi; Fig. 2) 以上であり, 臨床使用に十分な量であった。

III. まとめ

触媒法を用いて持続的に製造される $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液中の非放射性アンモニア濃度の低減を図るため, その生成機構を解明するとともに合成条件の検討を行い, 以下の結果を得た。

- 1) アンモニアは, 生成ガス中の窒素が水素により還元されて生成する。
- 2) ターゲットガス充填圧力 2.0 kg/cm² 以下, 還元ガスとして 10% 水素, その流量 200 ml/min を用いた場合に, $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液中のアンモニア濃度を健常者における正常域以下に抑えることができた。
- 3) 2) の条件で, 臨床使用に十分な $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ 注射液を製造できた。

文 献

- 1) Frackowiak RSJ, Lenzi GL: Computed emission

- tomography, eds Ell PJ & Holman BL, Oxford University Press, Oxford, 1982, pp. 188–210
- 2) Powell GF, Schuchard RA, Reft CS, et al: Radiation absorbed dose to tracheal mucosa from inhaled oxygen-15-labeled carbon dioxide. *Ann Nucl Med (suppl)* **15**: S107–109, 1984
 - 3) Jones SC, Robinson Jr GD, McIntyre E: Tandem van de graaff accelerator production of positron labeled radiopharmaceuticals for routine clinical use. *Int J Appl Radiat Isot* **35**: 721–729, 1984
 - 4) Jones SC, Greenberg JH, Dann R, et al: Cerebral blood flow with the continuous infusion of oxygen-15-labeled water. *J Cereb Blood Flow Metabol* **5**: 566–575, 1985
 - 5) Rinz VR, Wolf AP: Direct synthesis of oxygen-15 labelled water at high specific activities. *J Label Compd Radiopharm* **15**: 185–189, 1978
 - 6) 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. *核医学* **23**: 1435–1453, 1986
 - 7) Clark JC, Buckingham PD: Short-lived radioactive gases for clinical use. Butterworths, London & Boston, 1975, p. 150
 - 8) 羽上栄一, 村上松太郎, 高橋和弘, 他: 注射用 [酸素-15]標識水の直接製造法の検討. *核医学* **23**: 351–358, 1986
 - 9) 村中日出夫, 前田富美子, 叶 妙子: 血中アンモニア直接測定法の臨床検査への応用. *臨床病理* **16**: 651–654, 1968
 - 10) Crane JE: Development of the synthetic ammonia industry in United States. *Ind Eng Chem* **22**: 795–799, 1930
 - 11) Bastow SH: Adsorption of nitrogen by condensed atomic platinum. *J Chem Soc* 1931: 1950–1959