

## 《技術報告》

# $^1\text{H}$ -NMRスペクトロスコピーによる 合成 FDG 液中立体異性体の分析

今関 恵子\* 恵良田知樹\*\* 岡田 淳一\* 吉川 京燦\*  
宇野 公一\* 有水 昇\* 吉沢 卓\*\*\* 能勢 忠男\*\*\*

**要旨** アセチルハイポフルオライト法で合成した  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) 溶液に含まれる  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-mannose (FDM) の存在比を  $^1\text{H}$ -NMR スペクトロスコピーを用いて分析した。FDG 中の FDM は、約 4% であった。FDG では  $\beta$  型が  $\alpha$  型より多く存在した。FDM では  $\alpha$  型がやや多かった。FDG 液中の一位の C の  $^1\text{H}$  の信号により存在比を求めることは十分に可能であった。

当施設の合成 FDG 中の 4% の FDM の混入量は、腫瘍および心臓の PET 検査上ほとんど問題にならないと考えた。

(核医学 29: 639-642, 1992)

## I. はじめに

2-Fluoro-2-Deoxy-D-glucose (FDG) は、糖の同族体として、 $^{18}\text{F}$  標識糖が PET 検査に多用されている。 $^{18}\text{F}$  標識 FDG の合成の際は、副産物として、立体異性体 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Mannose (FDM) の混入が指摘されている<sup>1,2)</sup>。混入の割合は製法により異なり、多いものでは 50% に及ぶ<sup>3-5)</sup>。これら異性体の検索法として従来は  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトロスコピーによるものが一般的であった。今回われわれは品質管理の延長として Oberdorfer らの報告<sup>3)</sup>を参考とし、FDG 注射液中の FDM の存在比を  $^1\text{H}$ -NMR スペクトロスコ

ピーを用いて分析したので報告する。

Figure 1 上段に FDG の、下段に FDM の立体構造式を示す。これらは C の二位の不斉炭素のみが反転した立体配置をもつジアステレオマーである。さらに一位の C に結合した H の位置により  $\alpha$  型と  $\beta$  型にわかれる。FDG 液中の一位の C の  $^1\text{H}$  の信号により存在比を求めることは十分に可能であった。

## II. 試料および方法

### 1. FDG の合成

アセチルハイポフルオライト法を用い、自動合成装置には住友重機製 CUPID を使用した。

下記に示した反応式に従い、キャリアーガス中の  $^{19}\text{F}_2$  と酢酸ナトリウムよりアセチルハイポフルオライトをつくり、TAG と反応させた後、塩酸で加水分解し  $^{19}\text{F}$ -FDG (10-15 ml) を作成した。使用 TAG 量は 36-39 mg,  $^{19}\text{F}_2$  ガス濃度は 0.30-0.35% であった。 $^{18}\text{F}$  製造のための照射条件はビーム電流 27  $\mu\text{A}$ , 時間 60-80 分であった。

\* 千葉大学医学部放射線医学教室

\*\* 筑波大学理工学系

\*\*\* 筑波大学臨床医学系脳神経外科

受付: 4 年 1 月 7 日

最終稿受付: 4 年 3 月 3 日

別刷請求先: 千葉市中央区玄鼻 1-8-1 (☎ 260)

千葉大学医学部放射線医学教室

今関 恵子

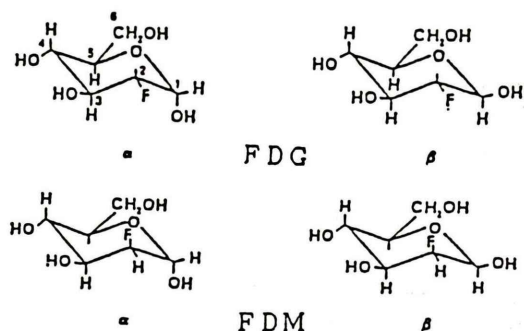
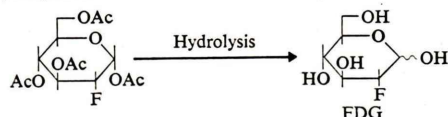
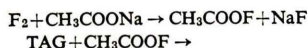


Fig. 1 Molecules of FDG and FDM.

## 反応式



## 2. 試料の調製

合成した約 10–15 ml の FDG 溶液を島津製自動凍結乾燥器 Type 220 により凍結乾燥し、25–41 mg の乾燥粉末とした。使用温度  $-47 \sim -65$  度、 $60 \times 10^{-3} \sim 70 \times 10^{-3}$  Torr にて 6–7 時間作動させた。

乾燥粉末を 0.4–0.6 ml の HDO (重水) に溶解し  $^1\text{H}$ -NMR 分析の試料に供した。

## 3. 試料の NMR 分析

Cold run で作成した試料 A 群 5 検体と Hot run で合成し、十分減衰させた試料 B 群 6 検体を用いた。重水 (HDO) をケミカルシフト 4.8 ppm に調整し、各糖を同定し、信号の積分値より糖同族体存在比を求めた。使用 NMR 機器、使用条件は以下の通りである。

使用 NMR 機器：ドイツ Bruker 社製  
MSL-400

外部磁場：9.4 T  
プロトン共鳴周波数：400 MHz  
データサイズ：32,768  
積算回数：16–64  
繰り返し時間：4.2 秒  
パルス幅：4.0  $\mu\text{s}$

## III. 結果

(1) 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルとケミカルシフト

試料 B 群の一例の 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルを Fig. 2 に示す。HDO から左、低磁場側にむかって FDG $\beta$ , FDM $\beta$ , FDM $\alpha$ , FDG $\alpha$  のピークが観測された。

各糖のケミカルシフトを Table 1 に示した。重水を 4.8 ppm としたときのケミカルシフトは FDG $\alpha$ ,  $\beta$ , FDM $\alpha$ ,  $\beta$  でそれぞれ、 $5.5329 \pm 0.0446$ ,  $4.9979 \pm 0.0445$ ,  $5.4555 \pm 0.0433$ ,  $5.1043 \pm 0.0472$  ppm である。右欄に文献値<sup>3)</sup>を引用した。

## (2) 各 run における各糖の存在比

Table 2 に FDG および FDM の, Cold run と Hot run における存在比と、両者の合計である 11 検体の存在比 (%) を示した。FDG $\alpha$ ,  $\beta$ , FDM $\alpha$ ,  $\beta$  の存在比は A 群でそれぞれ  $39.0 \pm 0.5$ ,  $56.7 \pm 1.8$ ,  $2.6 \pm 1.6$ ,  $1.7 \pm 0.8$ %, B 群で  $39.7 \pm 1.5$ ,  $56.5 \pm 1.3$ ,  $2.3 \pm 0.7$ ,  $1.5 \pm 0.1$ % であり、A, B 群間で有意差はなくほぼ同等の結果が得られた。これからは、Hot run 直後においても同等の結果が得られるものと考えられた。Cold run および Hot run により合成した総計 11 検体の合成 FDG 液中の FDG, FDM の存在比は FDG $\alpha$ ,  $\beta$ , FDM $\alpha$ ,  $\beta$  のそれぞれ  $39.4 \pm 1.2$ ,  $56.6 \pm 1.5$ ,  $2.4 \pm 0.9$ ,  $1.6 \pm 0.6$ % であった。FDG 全体では  $96.0 \pm 1.4$ %, FDM 全体では、 $4.0 \pm 1.4$ % であった。FDG では  $\alpha$  型より  $\beta$  型が有意に多く、FDM では  $\alpha$  型がやや多かったが有意ではなかった。

## IV. 考 察

自動合成装置により作成した FDG 液中の FDM の混入量について、簡単で検出感度の高い  $^1\text{H}$  の信号を用いて測定した。C の二位以下の信号は重なりが強く分析には使えなかったが、C の一位の  $^1\text{H}$  の信号強度より存在比が求められた。

この方法は、血清など多くの有機化合物が混入するものの分析には信号の重なりが強く用いることはできないと思われる。この場合には通常使用

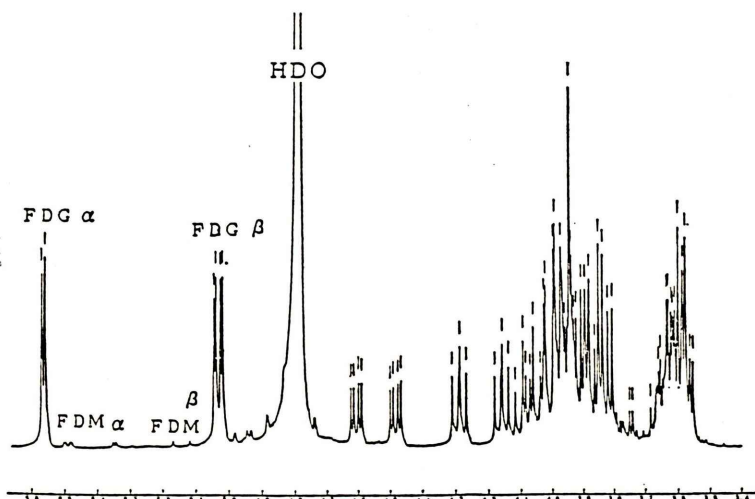


Fig. 2 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectrum of FDG solution synthesized by hot run. HDO solvent signal appears at ca 4.8 ppm. The chemical shift positions for the protons H-1 of FDG  $\alpha$ ,  $\beta$  and FDM  $\alpha$ ,  $\beta$  are showed in spectrum.

Table 1  $^1\text{H}$ -NMR data for 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose and 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose in  $\text{D}_2\text{O}$  at  $24^\circ\text{C}$

Compound	Chemical shift (ppm) mean $\pm$ SD HDO=4.8 ppm	Chemical shift (ppm) by O.F. <sup>3)</sup> HDO=4.73 ppm
FDG $\alpha$	5.5329 $\pm$ 0.0446	5.444
FDG $\beta$	4.9979 $\pm$ 0.0445	4.904
FDM $\alpha$	5.4555 $\pm$ 0.0433	5.375
FDM $\beta$	5.1043 $\pm$ 0.0472	5.008

n=11

Table 2 Existence ratio for FDG and FDM synthesized by each run and total runs in  $\text{D}_2\text{O}$  at  $24^\circ\text{C}$

Compound	A (cold run) % n=5	B (hot run) % n=6	Total % n=11
FDG $\alpha$	39.0 $\pm$ 0.5	39.7 $\pm$ 1.5	39.4 $\pm$ 1.2
FDG $\beta$	56.7 $\pm$ 1.8	56.5 $\pm$ 1.3	56.6 $\pm$ 1.5
FDG	95.7 $\pm$ 2.0	96.2 $\pm$ 0.6	96.0 $\pm$ 1.4
FDM $\alpha$	2.6 $\pm$ 1.6	2.3 $\pm$ 0.7	2.4 $\pm$ 0.9
FDM $\beta$	1.7 $\pm$ 0.8	1.5 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.6
FDM	4.2 $\pm$ 2.0	3.8 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 1.4

mean  $\pm$  SD

されている, より特異的な  $^{19}\text{F}$ -NMR スペクトロスコピー<sup>6)</sup>が適するだろう。

$^{18}\text{F}$ -FDG中の $^{18}\text{F}$ -FDMの混合についてはOberdorferらが $^1\text{H}$ および $^{19}\text{F}$ -NMR spectroscopyにより同定を行っている<sup>3)</sup>。本実験では, Oberdorferらの報告におけるケミカルシフトとピークの位置を適応してFDG $\alpha$ ,  $\beta$ 型, FDM $\alpha$ ,  $\beta$ 型の同定を行い, これをもとにおのおのについて定量を行った。なお, FDM $\beta$ とFDM $\alpha$ の間 (5.3 ppm 付近)の小さなピークについては同定できなかった。

本実験におけるFDMの混入の割合は4%であり, 文献値の5%とほぼ同等の良い結果であった。FDGでは天然に存在量の多いといわれる $\beta$ 型がより多いことが確かめられた。FDMでは $\alpha$ 型がやや多い傾向にあった。

FDGとFDMの代謝に関しては, 福田らの詳細な検討<sup>7)</sup>があり, 脾臓への摂取率がFDMで有意に高いほかは大差がない。いずれも高い腫瘍集積性を持つと報告されている。今回われわれの施設で得た4%のFDM混入量は, 腫瘍および心臓のPET検査上, ほとんど問題にならないと考える。



## V. まとめ

$^1\text{H}$ -NMR スペクトロスコピーにより、合成 FDG 中の成分分析を試みた。結果、

1. FDG の一位の水素の  $^1\text{H}$ -NMR スペクトルより、FDG $\alpha$ ,  $\beta$  型, FDM $\alpha$ ,  $\beta$  型の検出が可能であった。
2. FDG 中の FDM は約 4% であり、PET 検査上不利を生じないと思われる。
3. FDG では  $\beta$  型が  $\alpha$  型より多く存在した。

## 文 献

- 1) Kuhl DE, Phelps ME, Kowell AP, Metter EJ, Selin C, et al: Effects of stroke on local cerebral metabolism and perfusion: Mapping by emission computed tomography of and  $^{18}\text{F}$ -FDG  $^{13}\text{NH}_3$ . *Ann Neurol* 8: 47-66, 1980
- 2) Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, Minoshima S, Uno K, Itami J, et al: The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: Correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 32: 636-691, 1991
- 3) Oberdorfer F, Hull WE, Traving BC, Maier-Borst W: Synthesis and purification of 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$  fluoro-D-glucose and 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$  fluoro-D-mannose: Characterization of products by  $^1\text{H}$ - and  $^{19}\text{F}$  NMR spectroscopy. *Int J Appl Radiat Isot* 37: 695-701, 1986
- 4) Bida GT, Satyamurthy N, Barrio JR: The synthesis of 2- $^{18}\text{F}$  fluoro-2-deoxy-D-glucose using glucals: A re-examination. *J Nucl Med* 25: 1327-1334, 1984
- 5) Van Rijn CJS, Herscheid JDM, Visser GWM, Hoekstra A:  $^{18}\text{F}$  acetylhydropyranose with glucals. *Int J Appl Radiat Isot* 36: 111-115, 1985
- 6) Kanazawa Y, Momozawa Y, Ishikawa M, Yamada T, Yamane H, Haradahira T, et al: Metabolic pathway of 2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose studied by F-19 NMR. *Life Sciences* 39: 737-742, 1986
- 7) Fukuda H, Matsuzawa T, Abe Y, Endo S, Yamada K, Kubota K, et al: Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs:  $^{18}\text{F}$ -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Mannose: A new tracer for cancer detection. *Eur J Nucl Med* 7: 294-297, 1982

## Summary

### Analysis of Stereoisomers Involved Products of Synthesized $^{18}\text{F}$ -2-Deoxy-2-Fluoro-D-glucose by $^1\text{H}$ -NMR Spectroscopy

Keiko IMAZEKI\*, Tomoki ERATA\*\*, Junichi OKADA\*, Kyousan YOSHIKAWA\*,  
Kimiichi UNO\*, Noboru ARIMIZU\*, Takashi YOSHIKAWA\*\*\*  
and Tadao NOSE\*\*\*

\*Department of Radiology, Chiba University School of Medicine

\*\*Institute of Applied Physics, University of Tsukuba

\*\*\*Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine University of Tsukuba

$^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-deoxy-D-mannose (FDM) is eventually involved in sideproducts of  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-D-glucose (FDG) synthesized by the acetylhydropyranose method. We attempted the measurement of existence ratio of FDM and FDG, FDM  $\alpha$  and FDM  $\beta$ , FDG  $\alpha$  and FDG  $\beta$  by 400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy.

The ratio of FDM to FDG were 4.0%. The amounts of FDG  $\beta$  were much larger than those of FDG  $\alpha$ . The difference between the amounts of

FDM  $\alpha$  and FDM  $\beta$  were not significant.  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy could be utilized in quantitative analysis of products and byproducts in cyclotron chemicals.

The FDM in FDG synthesized in our cyclotron system was not considered to affect a lot of influence in PET study.

**Key words:** Stereoisomer, FDG, FDM,  $^1\text{H}$ -NMR spectroscopy, PET study.