

# PIXE 分析による $^{18}\text{O}$ ]H<sub>2</sub>O ターゲットのクオリティコントロールと簡易的クリーンアップの試み

寺崎一典<sup>\*</sup> 世良耕一郎<sup>\*</sup> 小豆島正典<sup>\*\*</sup> 岩田 錬<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup>岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

<sup>\*\*</sup>岩手医科大学歯科放射線学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>\*\*\*</sup>東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉

## 1 はじめに

$^{18}\text{O}$ -濃縮水(ターゲット水)は、サイクロトロンを用いた核反応  $^{18}\text{O}(p, \alpha)^{18}\text{F}$  によって得られるフッ素 18 によって、FDG をはじめとして  $^{18}\text{F}$  標識化合物の製造に広く用いられている<sup>1)</sup>。通常、商業ベースで入手できる  $^{18}\text{O}$ -濃縮水の濃縮度は 95% ( $^{18}\text{O}$ ) 以上のものがほとんどであるが、 $^{18}\text{O}$  の天然存在比は酸素の同位体中 0.2039%と低いため、 $^{18}\text{O}$ -濃縮水の生産には多大なコストが掛かり、その結果、非常に“高価な水”になっている。図 1 に示したように FDG 製造過程において、照射ターゲット水は中の  $^{18}\text{F}$  F<sup>-</sup> はイオン交換樹脂によって分離回収される。一方、樹脂通過液は回収され、再利用のため通常、UV 照射および蒸留法によってイオン、有機体などの混入している不純物を除去する<sup>2)</sup>。しかし、 $^{18}\text{O}$ -濃縮水の品質は最終製剤の品質および合成収率に直接影響を及ぼす可能性があるため、不純物に関して精査し、これを可能な限り除去することが重要になってくる<sup>3)</sup>。混入不純物として報告されているものには、ターゲット容器に由来する金属元素、各種イオン、FDG 合成過程で混入するアセトニトリル、エタノールなどの有機物があり、さらにはトリチウムなどの長半減期アイソトープの存在も確認されている<sup>4)</sup>。

$^{18}\text{O}$ -濃縮水の品質検査の方法として、イオンに関しては、電気化学検出器 (ECD) を装備したイオンクロマトグラフ装置、誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) が用いられ、有機体の分析には、ガスクロマトグラフ装置 (GC) が主に使用されているが、一般に、これら分析法は測定に至るまでの試料調製および測定方法が煩雑である場合が多い。一方、PIXE (Particle Induced X-ray Emission: 粒子線励起 X 線) 分析法は特別な試料調製を必要とせず、試料中の多元素を迅速に同時定量することができる。

今回、安定な  $^{18}\text{F}$  フッ素イオンおよび高品質の FDG 製造のための  $^{18}\text{O}$ -濃縮水の品質管理に PIXE

法が利用可能なのか、未使用  $^{18}\text{O}$ -濃縮水、回収ターゲット水および回収ターゲットを蒸留精製した水に含まれる元素の定量を行い検討した。さらに、一般的に用いられている蒸留法に代わる新たな再生処理の方法として活性炭、イオン交換体などの各種ディスポーザブルカートリッジを通すだけの簡単なクリーン化によって<sup>5)</sup>、回収ターゲット水が再利用可能なレベルまで精製がされるかどうか、PIXE 分析法によって各種元素をクリーン化の指標として検討したので報告する。

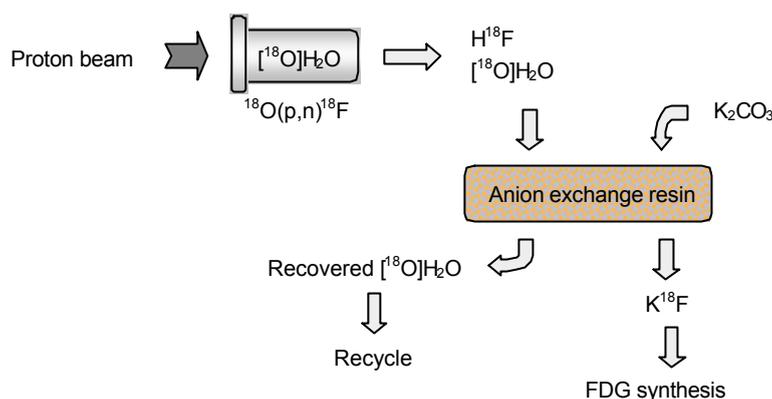


図1  $^{18}\text{O}$ -濃縮水からの $^{18}\text{F}$ フッ素の回収

## 2 方法

### 2.1 PIXE 分析

未使用の ROTEM 社、Euriso-top 社、ISOTEC 社の 95-97%  $^{18}\text{O}$ -濃縮水（以下、未使用水）、 $^{18}\text{O}$ -濃縮水をプロトン照射後、陰イオン交換樹脂にて $^{18}\text{F}$ フッ素イオン分離した樹脂通過ターゲット水（以下、回収ターゲット水）および回収ターゲット水を蒸留精製したもの（以下、再生水）に対して、内部標準物質としてインジウム標準溶液（和光純薬工業）を 5-10 ppm になるように加え、それぞれ 50  $\mu\text{L}$  をバックングフィルム上に滴下、乾燥し PIXE ターゲット試料とした。スペクトル解析は SAPIX にて行った。

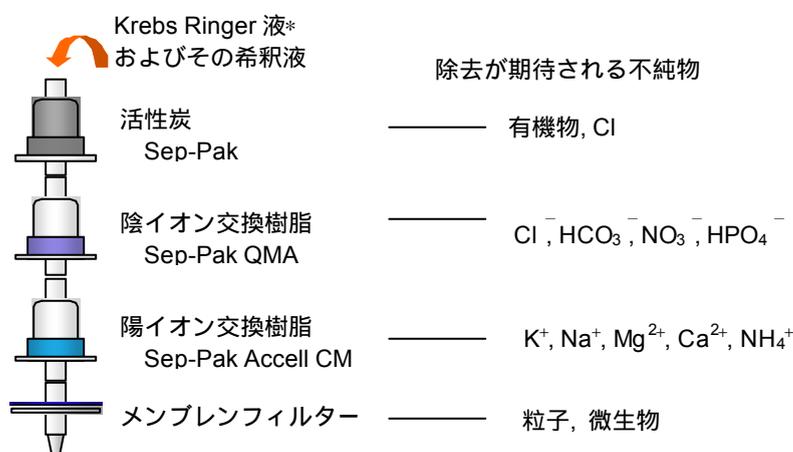
### 2.2 Sep-Pak カートリッジによる精製

Sep-Pak カートリッジによる回収ターゲット水の精製を想定した予備実験の対象試料として、クレブスリンゲル液 (124 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM  $\text{MgCl}_2$ 、1.2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、26 mM  $\text{NaHCO}_3$ ) およびその希釈液 (100 倍希釈液と 1000 倍希釈液) を用いクリーン化の評価をおこなった。図 3 に示すように、活性炭を充填剤とする Sep-Pak CA カートリッジ、陰イオン交換樹脂を充填剤とする Sep-Pak AcceII CM カートリッジ、および陽イオン交換樹脂を充填剤とする Sep-Pak QNA カートリッジの 3 種類のディスポーザブルカートリッジ (Waters 社) と 0.22  $\mu\text{m}$  のメンブレンフィルターカートリッジ (Millipore 社) を直列に連結し、試料溶液をそれぞれ 10 mL をシリンジで注入し、濾過液を PIXE 用の分析試料とした。なお、全ての Sep-Pak カートリッジは Plus サイズ (充填剤量 : 360 mg) を用いた。

### 3 結果と考察

#### 3.1 PIXE 法による $^{18}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$ の分析

表 1 に PIXE 分析の結果を示すように、16 元素の検出が可能だった。生産メーカーの違いについては考慮しなかった。照射後の回収ターゲット水は、未使用水、および再生水と比較してカリウムの濃度が著しく高かった。この原因として、FDG 合成過程で陰イオン交換樹脂にトラップさせた  $^{18}\text{F}$  フッ素イオンを溶出するために用いた 50 mM  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液の混入によるものであると推察された。しかし、蒸留処理によってその量は未使用水レベルまで低下した。他の元素についても明らかに混入が認められるものの、測定値の変動が大きいため詳細な比較するには至らなかった。表 2 は未使用水と回収水について、それぞれ典型的な測定結果を 1 例ずつ示したものである。これらの比較においてもカリウムの濃度が高かった。また、未使用水にはまったく検出されなかったチタンが微量ながら検出された。この元素はチタンで構成されたターゲット容器由来であると考えられた。一方、塩素はわずかながら混入を認めたが、塩素イオンの場合、 $^{18}\text{F}$  フッ素イオンと競合しその標識反応を阻害し、有害な CIDG (クロルデオキシグルコース) を生成することになる。このように生成した CIDG は、その後の精製過程で除かれることなく最終製品に混入するため、塩素イオンは極力排除する必要がある。カルシウムは未使用水と比べて比較的高い濃度で混在していた。



\*Krebs Ringer solution: 124 mM NaCl, 5 mM KCl, 1mM  $\text{MgCl}_2$ , 1.2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 26 mM  $\text{NaHCO}_3$

図 2 Sep-Pak カートリッジを用いた回収ターゲットのクリーン化

#### 3.2 Sep-Pak カートリッジによるクリーン化

クレブスリンゲル液とその希釈液を各種 Sep-Pak カートリッジおよびメンブランフィルターを通過させ、濾過液を分析した結果を表 3 に示した。回収水に比べて濾過液はいずれの元素も低値を示す傾向があるが、測定値の大きな変動のため統計上・・・効果は判定できなかった。しかし、

もしこの方法で回収ターゲット水のクリーン化が達成されれば、従来の比較的長時間を要する蒸留法に対して、迅速な処理が可能になるため、作業者の負担が大幅に軽減されることになる。今後はPIXE分析の試料調製法を改良し、測定の実現性を図ると共に使用するカートリッジの種類などの最適化を検討する必要があると考える。

## まとめ

PIXE法による<sup>18</sup>O-濃縮水の元素定量はその低い再現性のため測定値の比較検討が困難ではあったが、試料調製方法に改良を加えることで、PIXE法が<sup>18</sup>O-濃縮水の品質管理に使用できる可能性を与える結果と結論された。

表1 未使用水、回収水、および蒸留した<sup>18</sup>O-H<sub>2</sub>OのPIXE分析

	Virgin [ <sup>18</sup> O]water	Recoverd [ <sup>18</sup> O]water	Distilled [ <sup>18</sup> O]water
K	3.02 ± 0.08	38.24 ± 5.48	5.32 ± 3.31
Na	2.87 ± 2.85	0.90 ± 1.30	0.79 ± 0.55
Si	3.24 ± 2.50	1.29 ± 0.96	0.56 ± 0.14
Cl	1.08 ± 0.63	1.19 ± 1.06	0.22 ± 0.24
Fe	0.22 ± 0.08	0.28 ± 0.05	0.8 ± 0.70
S	0.06 ± 0.56	0.06 ± 0.01	ND

Each value is the means ± SD (n=2).

Detection limit: 0.01 ppm.

表2 未使用ターゲット水および回収ターゲット水の典型的分析結果

未使用ターゲット水		回収ターゲット水	
element	ppm	element	ppm
K	2.744	K	41.267
Cr	0.004	Cr	0.004
Fe	0.024	Ti	0.011
Ni	0.002	Fe	0.032
Cu	0.002	Cu	0.006
Zn	0.007	Ni	0.003
Cr	0.006	Zn	0.004
Pb	0.013	Pb	0.016
As	0.007	Na	0.493
Na	1.883	Mg	0.166
Br	0.011	Si	0.861
Mg	0.196	S	0.007
Al	0.032	Cl	0.440
Si	1.286	Ca	0.937
S	0.148	Al	0.048
Cl	0.145	Br	0.010

表3 クレブスリンゲル液およびその希釈液のろ過液の分析

	Na			Cl		
	× 1	× 0.01	× 0.001	× 1	× 0.01	× 0.001
Krebs	11.95	0.02	0.37	33.51	ND	0.18
Purified	20.99	0.66	0.34	9.20	0.42	0.15

	K			Ca		
	× 1	× 0.01	× 0.001	× 1	× 0.01	× 0.001
	5.04	0.06	0.06	4.78	0.02	0.03
	3.21	0.05	0.05	0.41	0.01	0.01

	P			Mg		
	× 1	× 0.01	× 0.001	× 1	× 0.01	× 0.001
	0.80	ND	ND	0.31	ND	ND
	ND	ND	ND	0.51	ND	ND

Each value is the mean (ppm) of 2 determination

## 文 献

- 1) Hamacher K, Conen H H, Stockline G: Efficient stereospecific synthesis of no-carrier- added 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy- D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. J Nucl Med 27, 235-238, 1986.
- 2) Schlyer DJ, Firouzbakht ML, Wolf AP: Impurities in the [<sup>18</sup>O]water target and their effect on the yield of an aromatic displacement reaction with [<sup>18</sup>F]fluoride. Appl Radiat Isot 44, 1459-1465, 1993.
- 3) Kitano H, Magata Y, Tanaka A, et al. Performance assessment of 0-18 water purifier. Ann Nucl Med 15, 75-78, 2001.
- 4) Nishijima K, Kuge Y, Tsukamoto E, et al.: Increased [<sup>18</sup>F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG) yield with recycled target [<sup>18</sup>O]water: factors affecting the [<sup>18</sup>F]FDG yield. Appl Radiat Isot 57, 43-49, 2002.
- 5) 水の基礎知識 (ミリスクール純粋技術テキスト); 日本ミリポア株式会社, 1995.