

1.3 藥劑合成・基礎研究

HeLa 細胞に対する ^{18}F -Choline 集積の 細胞周期依存性

小豆島正典、山本純子、原 康文¹⁾、寺崎一典²⁾、後藤祥子³⁾、岩田 錬⁴⁾

岩手医科大学歯学部歯科放射線学講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

¹⁾岩手医科大学歯学部口腔外科学第2講座

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²⁾岩手医科大学サイクロロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

³⁾日本アイソトープ協会仁科記念サイクロロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³⁾東北大学サイクロロン RI センター

980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 01

1. はじめに

グルコース類似薬の Fluorine 18-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F FDG)は、脳や心臓の疾患のみならず悪性腫瘍診断においても重要な RI トレーサーとして知られている¹⁾。特に ^{18}F FDG の腫瘍組織への集積は、腫瘍細胞の糖代謝亢進を反映したものであり、この生化学的特性が Positron Emission Tomography (PET) による癌の診断で利用されている。筆者らは、 ^{18}F FDG に替わる新しい PET 用 RI トレーサーの ^{11}C -Choline の合成法の確立とその臨床応用の可能性について研究を行ってきた。その結果、収集量の良い ^{11}C -Choline の合成法が確立され、口腔癌に対し ^{18}F FDG よりも強い集積を示すと同時に、投与後、短時間(10分: ^{18}F FDG の 1/6)で PET スキャンが可能など、将来的に ^{18}F FDG に替わる PET 用トレーサーになる可能性が示された。しかしながら ^{11}C は半減期が 20 分と短く、デリバティブと

して供給できないという制限があった。本研究では、新たに¹⁸FでCholineを標識した¹⁸F-Cholineを合成し、その細胞レベルにおける集積特性を目標とした。

2. 対象および方法

2.1 細胞培養

培養癌細胞にはヒト子宮頸癌由来の HeLa S3 (RCB0191、理化学研究所) を用い、Eagle's minimal essential medium (MEM) に 10% fetal calf serum (FCS) と penicillin、streptomycin を加え 5% CO₂・37℃で培養を行った。この培養条件での細胞倍加時間は約 23 時間であった。培養容器は容量 50 ml、培養面積 25 cm²の組織培養フラスコ (Nunc, USA) を用いた。培養細胞数は細胞同調完了時 1x10⁶~3x10⁶個になることを目標に調整した。

2.2 細胞同調法と RI 投与

細胞の同調は、TdR によるダブルブロッキング法により行った。2 mM TdR を含む培地にて 24 時間培養後、TdR-free 培地で 11 時間培養、さらに 2 mM TdR を含む培地で 14 時間培養し、2回目のブロッキングを行った。その後、TdR-free 培地に交換した。それぞれの培養細胞は決められた時間経過後 4℃の氷水中に入れ、10 分経過後 4℃冷蔵庫にて保管し NMCC に運んだ。¹⁸F-Choline は NMCC にて合成され、培地 1 ml あたり 0.5 mCi を目標に投与し、37℃・5%CO₂ のインキュベーターで 20 分間培養した。培養終了後、グルコース添加 Ca/Mg free phosphate-buffered saline (PBS) で洗浄後トリプシン処理し細胞を浮遊させ、さらにグルコース添加 PBS で洗浄し、ガンマカウンタで細胞に取り込まれた ¹⁸F-Choline の放射能を測定した。その後、細胞数を測定し、単位細胞数あたりの ¹⁸F-Choline 放射能を求めた。

2.3 Flow cytometry (FCM)による DNA 量の測定

各 phase に同調された細胞の一部は、flow cytometry (FCM)分析のために使われ、細胞同調の確認および DNA 合成能の分析が行われた。相対的 DNA 量の変化を分析するため、2 % Triton X-100 に細胞を浮遊させ、裸核後、RNase (最終濃度 0.5 %)を添加し、propidium iodide (PI) (最終濃度 50 μg/ml) で DNA を蛍光染色した。細胞数を 1 x 10⁶個に調整後、FCM にて 1 x 10⁴個の細胞を分析した。

3. 成績

HeLa S3 細胞の同調処理終了後から 14 時間経過までの cytogram を分析した。その結果、同調処理終了直後には細胞集団は S 期に、続いて 5 時間後には、G2/M 期に、10 時間後には大部分の細胞が G1 期にシフトすることから、同調が良好に行われていることが確認された。

各細胞周期における ¹⁸F-Choline 集積と細胞数変化を観察したところ、¹⁸F-Choline 集積は、同調処理終了直後はピーク時の 87%あり、5 時間後にピークに達した。その後、次第に減少に転じ、10 時間以降では、ピーク時の約 58 %まで減少した。細胞数は、同調処理終了後 5 時間までは一定であったが、その後上昇に転じ、10 時間後には細胞数がほぼ 2 倍になった。

4. 考 察

Choline は細胞内に輸送され、リン酸化されたのち細胞内にトラップされる他、膜の構成要素であるリン脂質の合成にも利用される。悪性細胞では Choline の細胞内濃度が上昇していること、および Choline kinase 活性の増大が生じていることが明らかになっている²⁾。これらのことから、Choline は細胞の Choline 代謝亢進が反映されることが予想される。培養癌細胞 HeLa に対する ¹⁸F-Choline 集積を観察したところ、¹⁸F-Choline 集積は、S 期から G2/M 期にかけ上昇し、G2/M 期で最大となり、G1 期には約 58% まで低下することが示された。細胞分裂指数は、(S 期 + G2/M 期) / (G0G1 期 + S 期 + G2/M 期) x 100 (%) で表される。すなわち ¹⁸F-Choline を腫瘍トレーサーとして用いた PET では、細胞分裂指数が反映された画像が得られていると推測される。Choline は、投与から腫瘍細胞に蓄積するまでの時間が 10 分以内と極めて短く、患者の時間的負担の大幅な軽減が期待されるほか、脳腫瘍と前立腺癌の診断や糖尿病患者にも使用できるという長所をもつ。特に ¹⁸F で標識した ¹⁸F-Choline の有用性が証明されれば、放射能の半減期が ¹⁸FDG と同じ 110 分であることから、自施設にサイクロトロンを持たずにデリバティブとして購入することが可能となる。将来的にそれぞれの病態に合わせて腫瘍トレーサーを選択し PET を行うことができるようになり、正診率の向上が図られるであろう。

5. 文 献

- 1) Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol*; 19:1189-96, 1998
- 2) Macara IG, Elevated phosphocholine concentration in rastransformed NIH3T3 cells arises from inbreased choline kinase actvity, not from phosphatidylcholine breakdown. *Mol Cell Biol*;9:325-328, 1999

Cell cycle dependency of ^{18}F -Choline uptake during proliferation of cultured human cancer cells

M. Shozushima, J. Yamamoto, Y. Hara^{*1}, K. Terasaki^{*2}, S. Goto^{*3} and R. Iwata^{*4}

Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505

^{*1} Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505

^{*2} Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, 020-8505

^{*3} Nishina Memorial Cyclotron Center, Takizawa Institute, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, 020-0173 Japan

^{*4} CYRIC Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8579, Japan

Abstract

Recently [^{18}F] labeled choline ([^{18}F] Choline) has been developed as a promising tracer for cancer detection; including ones found in the lung, prostate gland, head and neck regions. The experimental study demonstrated [^{18}F] Choline uptake was higher in faster-growing rather than in slower-growing tumors. However, the precise mechanism remains to be elucidated. In this study, the relationship between [^{18}F] Choline uptake and the cell cycle phase in cultured human cancer cells (HeLa S3), as well as how they compare to the conventional tracer [^{18}F] FDG with PET was assessed. Synchronization of HeLa S3 cells was accomplished via a double thymidine block. Flow cytometry (FCM) was used to determine the relative DNA contents of cells to check the degree of cell synchronization. The uptake of [^{18}F] Choline and [^{18}F] FDG was determined after cell cycle synchronization. FCM findings confirmed that the cells were well synchronized. [^{18}F] Choline uptake was 87% of the peak level in the early S-phase immediately after release, gradually increased, and peaked in the G2/M phase. Subsequently, [^{18}F] Choline uptake steeply declined over the late G2/M phase to 58% in the G1 phase. The results suggest that the uptake of [^{18}F] Choline is cell cycle dependent, is associated with the proliferative activity of the tumor seen during PET imaging.

臨床供給のための ^{18}F フッ化ナトリウムの製剤化と品質

後藤祥子¹、寺崎一典²、岩田 錬³、世良耕一郎²

¹ 日本アイソトープ協会仁科記念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

² 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

³ 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}F フッ化ナトリウム(^{18}F NaF)注射液は、がんの骨転移などの画像診断に利用される。従来より、がんの骨転移の診断には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDPのガンマカメラによる骨シンチグラムが用いられてきたが、 ^{18}F NaFは、短時間で高収率の製造が可能であり、また、単純な化合物であるため、骨への集積機序が明快であるという特長を持つ。静注された ^{18}F NaFは血液中から骨表面に化学吸着し、フッ素イオンが骨の主成分であるヒドロキシアパタイトの水酸基と交換され、骨に取り込まれる。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDPは投与して撮像を開始するまで3~4時間を要するが、 ^{18}F NaFは血漿中のタンパク質との結合が少ないため、速やかな血液クリアランスにより、投与後1時間以内に撮像が可能である。また、その画像は優れたコントラスト・空間分解能を持ち、診断精度が高い。こうしたことから、 ^{18}F NaFは今後注目される診断剤になると考えられる。

^{18}F NaF注射液は、照射した ^{18}O 濃縮水(ターゲット水)の ^{18}F フッ素イオンを陰イオン交換樹脂で捕捉・精製することにより製造される。一方、このようにして得られた注射液の品質は、原料の照射ターゲット水の品質に直接影響されやすく、また、照射容器由来の金属イオンや照射中に生成した異核種放射性不純物が混入する可能性を有している。したがって、臨床供給に適した高品質の ^{18}F NaFを合成するためには、各製造工程においてサンプリングを実施し、含有する不純物の種類・量を把握しつつ、最適な製造条件を設定することが重要となる。今回、ゲルマニウム半導体検出器とPIXE分析法を用いて、混入する不純物を最小限に抑えるための製造法を検討した。

2 方法

2-1 ^{18}F NaFの合成

^{18}F NaFの合成手順を図1に示す。Sep-Pak QMAは使い捨てのカートリッジ型強塩基性陰イオン交換

樹脂で、 $[^{18}\text{F}]$ 標識化合物の合成に必要なフッ素化剤の製造に不可欠な器材である。図 2 に示すように、官能基として 4 級アミンを導入し、塩素イオンを対イオンとして供給されている。このカラムのイオン選択性は概ね $\text{Cl}^- > \text{CO}_3^{2-} > \text{HCO}_3^- > \text{OH}^- > \text{F}^-$ となっており、フッ素イオンを保持させるために、通常、カラムのイオン型を、フッ素イオンと交換可能な炭酸型あるいは水酸型に変換して使用する。

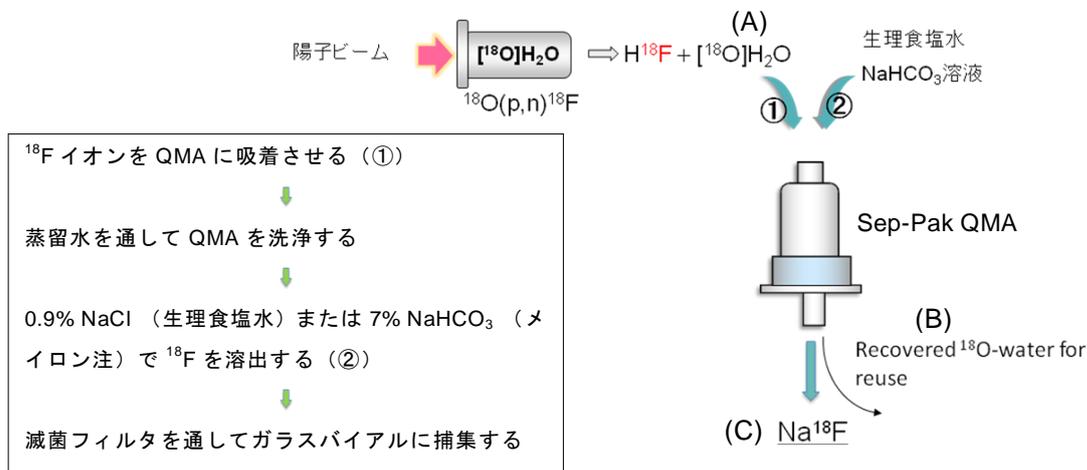


図 1 $[^{18}\text{F}]\text{NaF}$ 合成の流れ

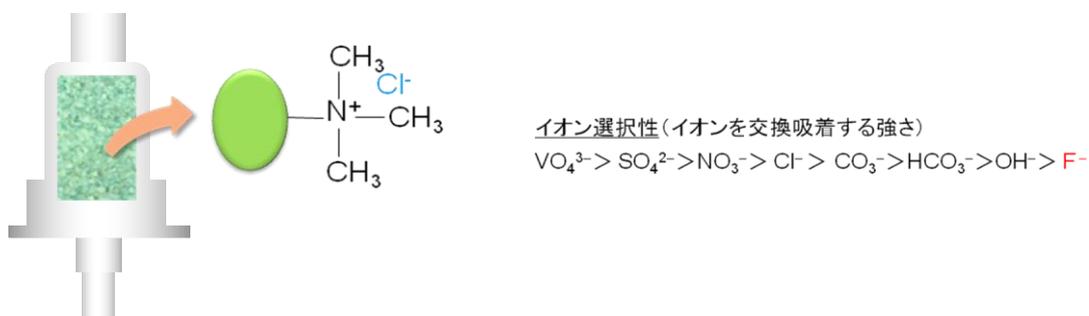


図 2 Sep-Pak QMA

一方、表 1 に示すように、NMCC では ^{18}F 製造用にチタン製の照射容器を用いているが、照射容器の材質にチタンが含まれている場合、 $^{48}\text{Ti}(\text{p},\text{n})^{48}\text{V}$ 反応により、半減期約 16 日のバナジウム 48 が生成することが知られている。バナジウムは、水溶液中では大部分が酸化されてマイナスイオンとして存在しているため、照射後のターゲット水を QMA カラムに通すと、バナジウムイオンがフッ素イオンと同様に捕捉される。したがって、 ^{18}F 標識薬剤を合成する際には、フッ素イオンをカラムから溶出するときにバナジウムのような不純物の混入を防ぐための最適な溶離条件を検討することが重要となる。今回、溶離液の種類、濃度、用量を変えて、以下の手順で合成を行った。

サイクロトロン(島津製作所、MCY-1750)で加速した陽子ビームを $20\ \mu\text{A}$ の電流値で 5 分間 $[^{18}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ (太陽日酸) に照射し、住友重機械工業製 FDG 合成装置 (F-100) により照射後ターゲット水の回収および Sep-Pak QMA による ^{18}F の保持 (図 1①) を行った。

次に Sep-Pak QMA を FDG 合成装置から外し、新たに構築した NaF 合成モジュールに取り付けて、蒸

留水 20 mL (注射用蒸留水、大塚製薬) で洗浄、0.9% NaCl (生理食塩水、大塚製薬) または 7% NaHCO₃ (メイロン注、大塚製薬) で ¹⁸F を溶出 (図 1②) した。

表 1 ターゲットの材質と照射条件

Target box material	Foil material (Thickness)	Beam and energy	Irradiation time (min)	Irradiation current (μA)
Ti	Ti: 90%, V: 4%, Al: 6% (100 μm)	Proton (16.9 MeV)	5	20

2-2 サンプルングおよび分析

照射前の [¹⁸O]濃縮水、照射後の回収水 (図 1(A))、QMA を通過し ¹⁸F がトラップされた後の水 (図 1(B))、QMA から ¹⁸F を溶出させて得られた最終製剤 (図 1(C)) について PIXE 分析を行った。

各々 400 μL ~ 1 mL をボルテクスミキサーで攪拌し、25 μL をバッキング膜上に滴下、ある程度乾燥させた後、10 倍希釈したインジウム標準液 (1000 ppm 原子吸光分析用標準液、和光純薬工業) 5 μL を試料にかぶせるように滴下し (終濃度 20 ppm)、再度乾燥させて分析試料とした。また、放射性異核種の混入について調べるため、照射後のサンプル (図 1(A)(B)(C)) については、ゲルマニウム半導体検出器を用いて γ 線測定も行った。

3 結果および考察

表 2 に PIXE による分析結果、表 3 にゲルマニウム半導体検出器による測定結果を示す。

表 2 PIXE 分析結果

	照射前 [¹⁸ O]H ₂ O	照射後 [¹⁸ O]H ₂ O	QMA 通過 回収液	溶出液の濃度と用量				
				0.9%NaCl 5mL	0.9%NaCl 2mL	7%NaHCO ₃ 2mL	0.7%NaHCO ₃ 2mL	0.4%NaHCO ₃ 2mL
Al		4.90						
Si	1.66	5.29	17.29	7.38	5.45	2.09	7.01	2.65
S								
Cl	1.17	1.29	1.54	*	*	3.97	6.81	1.42
K			9.26	3.94	3.92	1.28	3.52	3.01
Ti		0.99	0.16	0.07	0.15	0.12	0.07	0.09
Cr		0.02						
Fe		5.67	0.05	0.09	0.04	0.05	0.03	0.05
Cu			0.01		0.03	0.05	0.02	
Zn	0.02	0.02	0.11	0.08	0.12	0.11	0.12	0.09
Br				0.23	0.13		0.02	

(*主元素につき、除外)

表 3 Ge 測定結果

	照射後 [¹⁸ O]H ₂ O	QMA 通過 回収液	溶出液の濃度と用量					
			0.9%NaCl	0.9%NaCl	7%NaHCO ₃	7%NaHCO ₃	0.7%NaHCO ₃	0.4%NaHCO ₃
			5mL	2mL	5mL	2mL	2mL	2mL
⁵¹ Cr	7.6×10			2.6×10	1.2×10	1.1×10	6.2	
⁵⁶ Co		4.2×10 ⁻¹						
⁴⁸ V	2.0×10 ³	2.3	4.1×10 ²	1.1×10 ³	4.7×10 ²	7.0×10 ²	1.2×10 ²	1.1×10

(Bq/mL)

照射前の[¹⁸O]濃縮水は新品を使用したが、PIXE 分析で Si、Cl、Zn が検出された。製品には品質試験成績書が添付されており、それによれば、Cl が 0.1mg/L 未満（イオンクロマトグラフ法による）、Zn が 0.05 mg/L 未満（ICP 質量分析法による）となっている。Si については記載されていない。Si が検出された原因としては、ガラス製容器からの溶出が考えられる。Cl が検出された原因については不明だが、試料調製過程における汚染の可能性はある。

照射後のターゲット回収水からは、PIXE 分析ではさらに Al、Ti、Cr、Fe が検出され、ゲルマニウム半導体検出器による測定では ⁵¹Cr と ⁴⁸V が検出された。Ti、Al はターゲットフォイルに含まれているため、照射によるスパッタリングで混入したものと考えられる。⁴⁸V は前述のように照射容器の材質であるチタンの ⁴⁸Ti (p,n) ⁴⁸V 反応によるものである。⁵¹Cr はターゲットフォイルに微量に含まれるバナジウムの ⁵¹V (p,n) ⁵¹Cr 反応により生成したものと考えられる。Fe は Cl と同様に試料調制作業中の汚染が原因かもしれない。

QMA カートリッジ通過後の試料と最終製剤からは上記元素以外にカリウムが検出された。これは QMA カートリッジのコンディショニングに用いた 0.5 M K₂CO₃ 水溶液が影響しているものと思われる。また、QMA カートリッジ通過液で ⁵⁶Co が検出されたが、原因は不明である。PIXE 分析では QMA 通過以降のいくつかの試料でさらに Cu、Br が検出されているが、これも原因は不明である。

PIXE 分析は、高感度な定量分析が可能で、特別な試料調製を必要としないなどの特長を持つが、最終製剤の分析においては[¹⁸F]フッ素イオンの溶出に用いられる生食やメイロン中のナトリウムによる γ 線バックグラウンドによって感度が低下し、微量に含まれる不純物の測定は困難ではないかと思われた。しかし、試料調製法や測定法を工夫することにより、11 元素の検出が可能であった。表 2、表 3 に示した結果から、生食よりもメイロンで溶出した方が、またどちらで溶出する場合でも濃度が低い方が不純物の混入が少ないという傾向が見てとれる。今後さらに、溶出液の種類や、イオン濃度、液量の最適化を検討することが重要であると考えられる。

4 まとめ

[¹⁸F]NaF 注射剤の製造過程 4 か所で採取した試料を PIXE 法、およびゲルマニウム半導体検出器を用いて測定した結果、不純物の混入を最小限に抑えるためには QMA カートリッジからフッ素 18 を脱着する際の溶出液の種類や、イオン濃度、液量の検討が重要であることが示された。また、今後さらに精度・感度の向上を目指して、試料調製法や分析法を改良することにより、PIXE 法が PET 製剤の品質管理を行うための有用な手段となる可能性が示された。

Preparation and quality control of [^{18}F]NaF for clinical application

S. Goto¹, K. Terasaki², R. Iwata³ and K.Sera²

¹Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

Abstract

[^{18}F]NaF is used for skeletal imaging. While some $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled pharmaceuticals such as [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]methylene diphosphonate also have high affinity for bones and widely used, [^{18}F]NaF is considered to be more preferable agent in some viewpoints. One benefit of using [^{18}F]NaF is rapid blood clearance which serves shorter study time for patient convenience. [^{18}F]NaF is a simple compound and easily prepared only by eluting $^{18}\text{F}^-$ trapped on an anion exchange column (QMA) with normal saline or NaHCO_3 solution through a 0.20 μm membrane filter. However, [^{18}F]NaF injection produced by this way is subject to the quality of ^{18}O enriched water that is irradiated to produce ^{18}F , and the product is likely accompanied by some impurities such as vanadium-48 (^{48}V), a radionuclide with half-life of 15.97 days derived from irradiation of titanium target chamber. To use [^{18}F]NaF for clinical purpose, it is important to assure the quality. In this paper, content of impurities in samples taken at some points of [^{18}F]NaF preparation is analyzed by using PIXE method and pure-Ge semiconductor detector to find optimum conditions (ion form of QMA, kind of eluent and its volume) for preparing [^{18}F]NaF. Contamination is shown least in [^{18}F]NaF eluted with 2 mL of 0.4% NaHCO_3 solution. This suggests that inorganic nuclides such as ^{48}V are oxidized in aqueous solution and held trapped on QMA when $^{18}\text{F}^-$ is eluted with diluted NaHCO_3 .

住友重機械工業社製 FDG 自動合成装置による [¹⁸F]フルマゼニル合成の基礎的検討

寺崎一典*1 石川洋一*2 小豆島正典*3 後藤祥子*4 岩田 錬*2

*1 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

*2 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 仙台市青葉区荒巻

*3 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

*4 日本アイソトープ協会仁科記念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

1. はじめに

中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージは神経細胞が保たれている指標となり、てんかんの焦点の検出¹⁾、脳虚血の診断²⁾などに有用である。従来から[¹¹C]フルマゼニル、SPECT用製剤の[¹²³I]イオマゼニルが広く利用されているが、¹¹Cより長い半減期、高比放射能体で得られる[¹⁸F]フルマゼニル ([¹⁸F]FMZ)を用いることによって、PETイメージングの応用領域の拡大に貢献できるものと期待される³⁾。

住友重機械工業製 FDG 自動合成装置 (F-100) は、国内で最も普及している信頼性の高い FDG 専用装置である。照射容器への[¹⁸O]ターゲット水の充填、照射後の回収を含め一連の FDG 合成反応を効率的に実施し、高品質の FDG 注射剤が製造できる。図 1 に示したように、本装置の大きな特徴は、フッ素の吸着が少ないグラッシカーボン製の反応容器を装備していることにある。

反応容器は油浴によって均一かつ迅速に温度制御され、反応液はスターラーチップによる攪拌によって均一に混合される。また、減圧装置を装備しているため溶媒除去のための加熱乾燥が確実にできる。各種試薬・溶媒の移送は装置前面に配置した6個のガラス製リザーバーからガス圧送される。反応液を分離・精製する高速液体クロマトグラフィー (HPLC)とは連動していないが、以上のように F-100 の基本機能は FDG 以外のフッ素標識薬剤の合成にも十分に適応可能と考える。今回は、 $[^{18}\text{F}]$ FMZ 合成に適応できるように F-100 の軽微な改造を施し、合成プログラムを作成し、自動合成のための基礎的条件の検討を行ったので報告する。

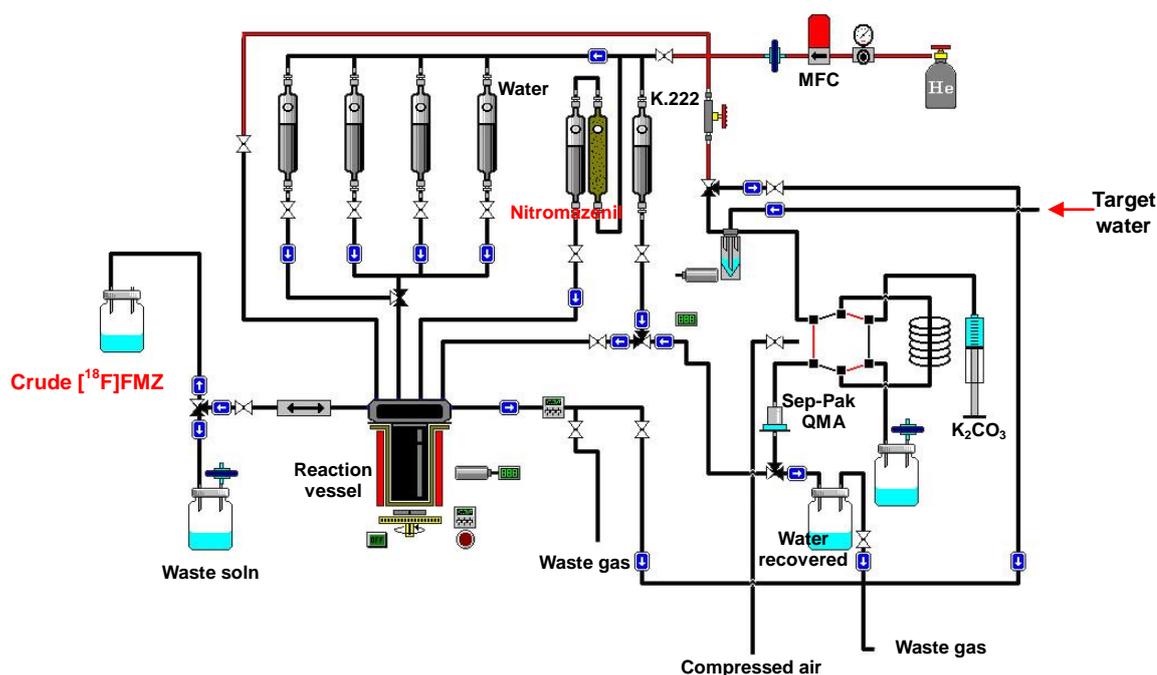


図1 $[^{18}\text{F}]$ フルマゼニル合成のための住重製合成装置のフローチャート

2. 方法

2.1 装置の改良およびプログラムの作成

FDG を含めてフッ素 18 標識化合物の多くは、 ^{18}F イオン、カリウムイオンおよび相関移動触媒のクリプトフィックス 2.2.2 (K2.2.2) の複合体と反応基質を無水溶媒中でフッ素化反応させ、酸あるいはアルカリで加水分解後、HPLC で目的物を分離・精製する一連のプロセスで合成される。

住友重機製 F-100 を $[^{18}\text{F}]$ FMZ の合成に適応させるため、次のような変更を加えた。従来 Sep-Pak QMA カートリッジからの ^{18}F の溶出には 66 mM K_2CO_3 溶液を用いていたが、回収効率を高めるため 33 mM K_2CO_3 溶液 (0.35 mL) に変更した。この場合容量の変更を伴うため K_2CO_3 溶液を注入・保持する PEEK 素材のチューブ (ループ状に巻いたもの) の長さを増やした。また、使用する基質溶液の量 (1 mL 以下) に適したより小型のガラスリザーバーに交換した。FDG の製造ではフッ素反応後の加水分解物の精製をイオン交換樹脂などで行っていたが、

[^{18}F]FMZ の場合、HPLC による分離・精製が必須になるため、フッ素化後の反応液はガラスバイアルに回収し、その後の固相抽出、分取 HPLC の注入操作は手作業で行った。住重製成装置の専用合成プログラム「Cupid」は温度、ガス流速などのパラメーターは任意に変更が可能で、柔軟性の高い合成プログラムである。フッ素化前の無水化処理のための乾燥工程は 3 段階の温度で加熱する F-100 の FDG 製造のパラメーターを適用した。また、フッ素化反応は反応容器過熱防止の最大温度である 150°C に、その他の合成パラメーターを設定し、本合成に適応した制御プログラムを作成した。

2.2 [^{18}F]フッ素の製造

[^{18}F]フッ素の製造は、サイクロトロン (MCY-1750、島津製作所) で加速した陽子ビームを (電流値: $20\ \mu\text{A}$ 、20 分間) [^{18}O]H $_2$ O (95%、太陽日酸) に照射し、回収後 [^{18}F]F $^-$ アニオンを含むターゲット水を QMA カートリッジ (炭酸イオン形) に通じて吸着させ、 $33\ \text{mM}\ \text{K}_2\text{CO}_3$ 溶液 ($0.35\ \text{mL}$) で脱離後、[^{18}F]KF として反応器に導入した。

2.3 [^{18}F]フルマゼニルの合成

[^{18}F]FMZ の合成は概報⁴⁾の合成法を一部変更して実施した。図 2 に合成反応のスキームを示す。K2.2.2 ($8\ \text{mg}$)のアセトニトリル溶液 ($1.5\ \text{mL}$) 加え、He ガス気流下で減圧加熱し、溶媒を留去した。次に DMF ($0.8\ \text{mL}$)に溶解した反応基質の 4*H*-Imidazo[1,5-*a*] [1,4]benzodiazepine-3-carboxylic acid, 5,6-dihydro-5-methyl-8-nitro-6-oxo-, ethyl ester (Nitromazenil) ($8\ \text{mg}$) を反応容器に導入し、閉鎖系で 150°C 、30 分間のフッ素化反応を行った。 40°C に冷却後、水 $2\ \text{mL}$ を加え反応容器から回収し、さらに $10\ \text{mL}$ の水を加えた後、Sep-Pak C18 カートリッジに通し [^{18}F]FMZ を吸着し、続いて水 ($20\ \text{mL}$) で未反応の [^{18}F]フッ素イオンおよび水溶性不純物を洗浄除去後、アセトニトリル ($0.5\ \text{mL}$) で溶出し、これを水 ($1.5\ \text{mL}$) で希釈した後、 $2\ \text{mL}$ の HPLC ループに導入して分離精製を行った。

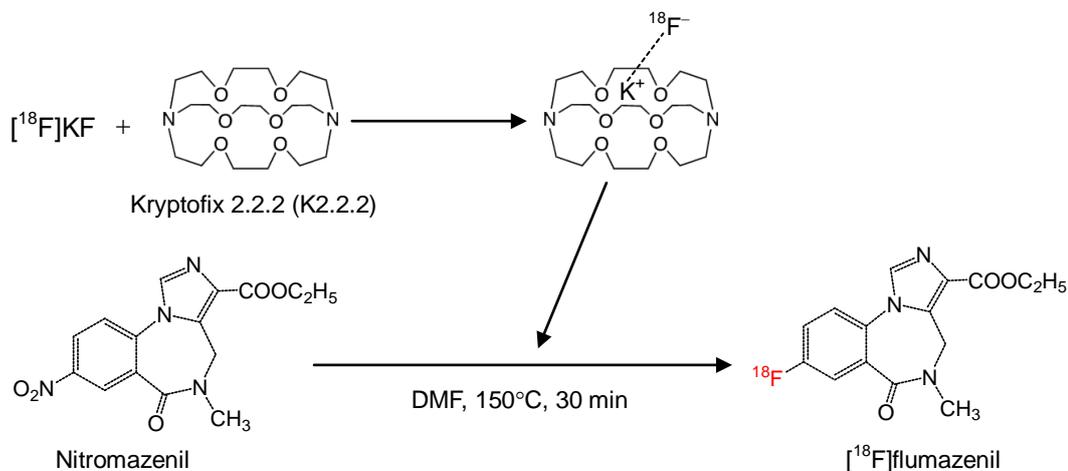


図2 [^{18}F]フルマゼニルの合成スキーム

3. 結果と考察

フッ素化後の反応終了液 132 mCi を Sep-Pak C18 で固相抽出することで、アセトニトリル抽出液 32 mCi (0.6 mL) が得られ、次いで水で希釈し、試料の極性を高めてから分取用 HPLC に導入した (図 4)。分取終了時で 20 mCi の $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$ が得られた。合成時間はターゲット水の回収から HPLC 分取終了まで約 80 分間を要した。図 3 はフッ素化の反応液の一部 (20 μL) を HPLC で分析したクロマトグラムである。 FMZ のピークに一致した放射能のピークが検出され、 $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$ の生成を確認できた。しかし、この反応液を Sep-Pak C18 に通すとほとんどの放射能は未反応の ^{18}F として廃液中に回収された。図 4 は精製を目的としたセミ分取 HPLC による分離プロフィールである。反応液の注入後、約 23 分で FMZ が溶出し、その後、2 分後に反応基質が溶出されている。しかしながら、254 nm に吸収帯のある成分が FMZ のピークと重なっていることから、設定した溶離液などの分取条件は必ずしも最適とはいえない。合成収率は 10~15% (フッ素化反応終了時の放射能に基づく)、既報⁴⁾の収率 (~60%) に比べてはるかに低収率である。しかし、図 5 の示すように放射化学的純度は 98%以上を示していたが、分取クロマトグラムで確認された UV の夾雑成分は、わずかながら混入し、HPLC 分取条件を再検討する必要がある。一方、電流値 20 μA 、20 分の照射条件で得られた $[^{18}\text{F}]\text{FMZ}$ の実収量は、分取液の製剤化に要する時間を考慮しても、臨床応用が可能な量であると思われる。

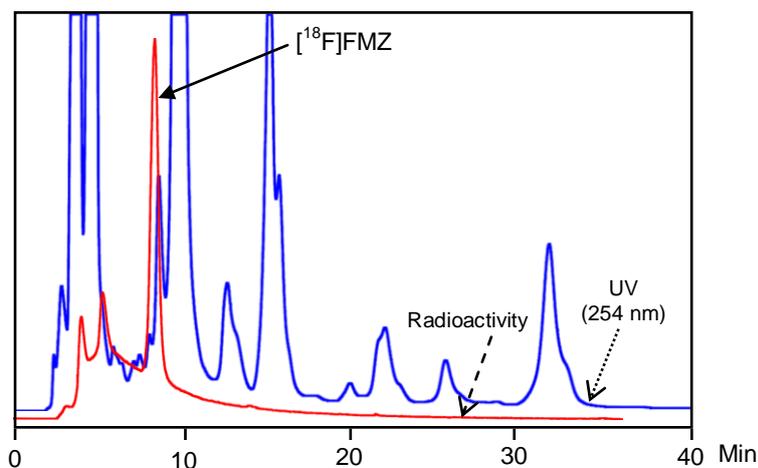


図 3 フッ素化後の反応液の HPLC クロマトグラム

フッ素化反応における水分の混入は、反応活性種であるフッ素アニオンと強固な水素結合を形成し、その結果反応性の低下を招く。そのため ^{18}F -標識化合物合成はフッ素化の前に少量のアセトニトリルを添加し、共沸によって無水化処理を確実にするための工程を追加する例が多い。図 1 の合成系統図からわかるように F-100 ではアセトニトリルなどの有機溶媒および水系の溶媒が反応容器に移送される流路はそれぞれ明確に独立し、相互の混入を極力防ぐ流路構成になっている。従って、本剤の合成では有機系溶媒に用いるリザーバーは K2.2.2/アセトニトリルと反応基質/アセトニトリル溶液の 2 つのリザーバーしか割り当てがなく、アセトニトリルを追加し

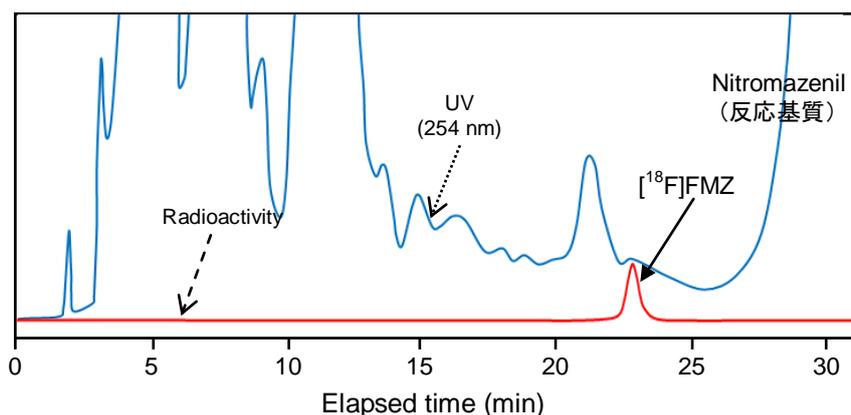
た加熱乾固は行うことができなかった。本研究で試みた FMZ 合成のなかには、ほとんどフッ素化反応が進行しなかった例もあり、今回示した合成結果を含め、この工程が確実に実施されているかを十分に検証する必要があると思われる。

標識化合物合成の自動化のためには、反応と分離・精製というスキームを常に考えなければならず、分離・精製の工程を含めて初めて合成の効率化が達成される。反応混合液の C18 による抽出、分取 HPLC への試料導入の操作は、合成者の被曝低減、合成時間の短縮のため自動化が必須である。そのため、F-100 と完全に連動する抽出・HPLC 自動注入ユニットの開発をおこなない、現在、応用試験を実施している。

今回は反応溶媒として *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) のみを用いたが、非プロトン性溶媒で高沸点のジメチルスルホキシド (DMSO) も本合成条件で使用可能であり、フッ素化の効率などを比較する予定である。また、近年マイクロウェーブ合成が、PET 製剤合成において反応時間の大幅な短縮、反応効率の改善に有効であるという報告があり⁵⁾、今後、この方法も併せて検討したい。臨床応用を目指した^[18F]FMZ のルーチン合成のためには今後、フッ素化の反応条件、特に、反応溶媒の種類、基質溶液の濃度、反応温度などをさらに検討する必要がある。

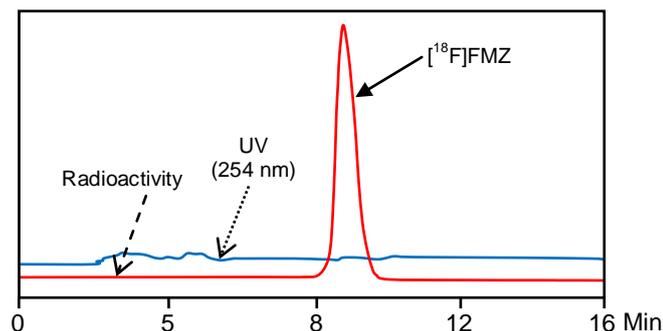
4. まとめ

住重製合成装置 F-100 を^[18F]FMZ 合成に適応した。合成の自動化、効率化のためには固相抽出や HPLC への自動注入装置が必須であった。HPLC 分取時点で得られた^[18F]FMZ は 20 mCi、全合成時間は約 80 分であった。設定した合成条件によって本剤をルーチンに製造して PET 検査に供する可能性があるものと結論された。



Mobile phase: 0.01M H₃PO₄/CH₃CN (80/20)
 Column: μ -Bondoshre (300 × 10 mm, 18, 15 μ m)
 Flow rate: 5 ml/min
 Detector: UV (254 nm), NaI

図4 ^[18F]フルマゼニルの HPLC 精製プロフィール



Mobile phase: 0.01M H₃PO₄/CH₃CN (80/20)
 Column: YMC-Pak A-303 (250 × 4.6 mm, 5 μm)
 Flow rate: 1 ml/min
 Detector: UV (254 nm), NaI

図5 [18F]フルマゼニルの分析 HPLC クロマトグラム

参考文献

- 1) Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widén L. In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 1988; 15,2(8616):863-866.
- 2) Heiss WD, Kracht L, Grond M, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K, Pawlik G. Early [11C]Flumazenil/H₂O positron emission tomography predicts irreversible ischemic cortical damage in stroke patients receiving acute thrombolytic therapy. *Stroke* 2000 ;31(2):366-369
- 3) Chang YS, Jeong JM, Yoon YH, Kang WJ, Lee SJ, Lee DS, Chung JK, Lee MC. Biological properties of 2'-[18F]fluoroflumazenil for central benzodiazepine receptor imaging. *Nucl Med Biol* 2005;32(3):263-268.
- 4) Ryzhikov NN, Seneca N, Krasikova RN, Gomzina NA, Shchukin E, Fedorova OS, Vassiliev DA, Gulyás B, Hall H, Savic I, Halldin C. Preparation of highly specific radioactivity [18F]flumazenil and its evaluation in cynomolgus monkey by positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2005;32(2):109-116.
- 5) Guo N, Alagille D, Tamagnan G, Price RR, Baldwin RM. Microwave-induced nucleophilic [18F]fluorination on aromatic rings: synthesis and effect of halogen on [18F]fluoride substitution of meta-halo (F, Cl, Br, I)-benzonitrile derivatives. *Appl Radiat Isot* 2008 ;66(10):1396-1402.

Automated [^{18}F]flumazenil synthesis in the F-100 FDG synthesizer

K. Terasaki^{*1}, Y. Ishikawa^{*2}, M. Shozushima^{*3}, S. Goto^{*4} and R. Iwata^{*2}

^{*1}Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

^{*2}CYRIC, Tohoku University
Aramaki, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

^{*3}Department of Dental Radiology, School of Dentistry, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka, 020-8505 Japan

^{*4}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa 020-0173, Japan

Abstract

[^{18}F]flumazenil ([^{18}F]FMZ), fluorine-18 labelled radiotracer, is that it possesses longer half-life (110 min) than carbon-11 and allows the examination of more patients per tracer production and the possibility of longer acquisition protocols. We performed the radiosynthesis of [^{18}F]FMZ by modifying the commercial FDG synthesizer module (F-100, Sumitomo Heavy Industries, Ltd.). [^{18}F]FMZ was synthesized by nucleophilic labelling of a solution of nitromazenil, nitro-precursor, in 0.5–1 mL of DMF using $\text{K}^{18}\text{F}/\text{Kryptofix 2.2.2}$ complex avoiding a performed azeotropic drying procedure. After semi-preparative HPLC purification, the [^{18}F]FMZ was obtained in 15–20% radiochemical yields (decay not corrected), with more than 95% radiochemical purity.

PET 装置の精度管理

佐々木敏秋*¹、小笠原邦昭*²、小林正和*²、菅 康則*²、千田光平*²、畠山 智*⁴
齊藤義弘*⁴、後藤祥子*⁴、寺崎一典*¹、世良耕一郎*¹、石井慶造*³、小川 彰*²

*¹岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森348-58

*²岩手医科大学医学部脳神経外科
020-8505 盛岡市内丸19-1

*³東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻先進原子核工学講座
980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-01-02

*⁴ (社) 日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター
020-0173 岩手郡滝沢村字留が森348-58

1 はじめに

本研究は PET (Positron Emission Computed Tomography) の予防医学的利用における撮影法、診断法の標準化に関する実証研究に基づいて行われている。その実証研究の目的には

- ① 2D-PET における基礎的データの取得
 - ② 3D-PET の PET 定量法に関する基礎的研究
 - ③ 3D PET 定量法の開発、校正用ファントムの基礎的設計
 - ④ 各施設における検診時の撮影、診断法の調査
- の 4 種類ある。

これらのうち①の 2D-PET における基礎的データは現在解析中である。④の各施設での検診時に診断法の調査は 13 回の NMCC 研究成果法文集-1 にて報告を行った [1]。今回の報告は②の 3D-PET 定量法に関する基礎的研究の一部を報告する。

ここ数年、新設の PET 施設の増加には目覚ましいものがあり、サイクロトロンを保有し、放射性薬剤を施設内で製造し PET 検査を実施する施設、FDG (Fluoro-Deoxy-Glucose) を製薬メーカーから供給されて PET 検査を行う施設、両者を合わせると 200 施設を超えている。新設の PET センターではほとんどが 3D 型 PET 装置に CT 装置 (computed tomography: コンピュータ断層装置) を装着した PET-CT である [3]。1990 年代以前から PET 装置を導入してきた施設は、全身 PET 検査を行う場合、定量性とスループットを考慮し 2D でデータ収集している施設が多かった。ところが減弱補正用のデータ収集を CT で行うこと、PET 装置が 3D 型になり感度が上昇したことにより、従来と比較し PET の検査件数が飛躍的に伸びた。その一方で、3D-PET 装置では散乱線含有率が 2D-PET 装置と比較して高くなるため 3D-PET 装置の定量性が危惧されている。本研究では最終的には 3D-PET の定量性をいかにして高めるかということを目指しており、3D-PET 定量法に関する施設間の PET 性能を目的とした PET 装置の精度管理について報告する。

2 目的

PET 装置の性能維持のためには、メンテナンスと性能評価が不可欠である。メンテナンスは PET メーカーがユーザとのメンテナンス契約を結んで実施する。一方 PET 精度管理のための性能評価は PET ユーザが実施する必要がある。

性能評価の問題点は、測定と解析が煩雑であるとともに多くの時間を要することである。これらを解決することで PET 性能評価測定が容易になり、施設間の比較校正も可能となる。さらには PET 装置の最大の特徴とも言える定量性を施設間で比較できるようになるため、PET の定量値データを学術的データとして扱うことが可能となる。

PET 性能評価法には 2 通りの考え方があり、一つは PET 装置が導入時と同一の性能が保たれているかの確認である。これは PET ユーザが実施するには大変な労力が必要となる。もう一つは通常の臨床において、どの程度の性能で PET 検査を行っているかの評価である。本研究は後者に属し、本研究の目的は PET 性能評価試験に要する時間を短くすることで、施設間の校正を行おうとするものである。これを簡易的性能評価試験と名づける。簡易的 PET 性能評価を行うことにより PET 装置の性能評価試験の回数を増加させることができる。今現在は精度管理にかかわる性能評価試験が極度に煩雑で時間を要するため、いつ、どの程度の頻度で行う必要があるのかが示されていない。そのためには測定を簡素化し、性能評価を行いやすい状況を作る必要がある。これらが解決された後には、PET 性能を施設間で比較することができるようになり、さらには PET 最大の特徴のひとつである定量値の施設間校正が可能になるとと思われる。

PET 装置の性能評価試験を行うために多くの施設は PET 検査終了後に実施すると考えられる。その日数は日常の PET 検査を考慮した場合、1 ないし 2 日程度と考えられる。今回はその日常の検査後にどの程度の性能評価測定が可能であるかの実験とその検討を行った。

3 使用機器及び方法

3.1 使用機器

PET 装置 島津製作所製 : SET-3000 GCT/M(Eminence Sophia)
 ファントム : JIRA・PET 用ファントム
 使用核種 : ^{18}F -FDG

3.2 方法

PET 性能評価を JIRA・PET 用ファントムを使用し、その測定指針に基づき測定を行った。

表 3-2-1 JIRA・PET 用ファントムの測定指針

1. 空間分解能
2. 散乱フラクシオン
3. 感度
4. 計数損失及び偶発同時計数
5. 画像濃度の均一性
6. 吸収散乱補正の精度
7. 高計数率特性(計数損失の補正の精度と S/N 比)
8. 部分容積効果(リカバリー係数)

表 3-2-1 にその測定指針の測定項目の内容を示す。この指針は 1996 年に出された指針であり当時の PET 装置には対応しても、現在の Z 軸方向に長い 3D-PET 装置には対応していない。現在では 3D-PET に対応した指針が NEMA(National Electrical Manufacturers Association)^{4,6)} から提出されている。今回は NEMA

のファントムを使用しておらず、比較的近い基準である JIRA・PET 用ファントムを使用することとした[3]。これには当施設は NEMA のファントムを所有していないこと、JRIA・PET 用ファントムを使用しても施設間校正を行うための基準を見直すためには十分であるとともに、各施設内で現在所有しているファントムを使用しての校正法を模索する等の考えによる。本研究の結果の後、これらの基準を踏まえて NEMA ファントムで今後実施する予定である。

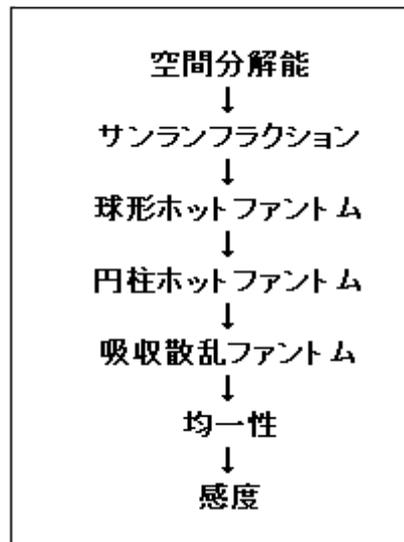
3.3 測定の順番と測定基準の見直し

本来は精度管理の研究であるため全ての項目を指針と同一の条件で測定すべきである。しかしその場合には多くの時間と要するとともに測定指針の条件にそぐわない項目見受けられる。そのため測定基準の見直しと測定順を検討することとした。それらを見直すことで測定時間が短くなり性能評価が容易になる。測定指針の基準に従った場合の性能評価試験結果はいくつか報告されている[3]。

3.3.1 測定順の検討

PET 性能評価を行ううえで、ほとんどの測定指針は空間分解能、散乱フラクシオン、感度、その他の順に記されている。しかし、この順に行った場合、空間分解能、散乱フラクシオンの順には問題ないが、感度の場合その測定時間が長いために、放射性薬剤を全て使い果たしてしまい、性能評価試験は次回に持ち越しとなってしまふ。そのために、放射性薬剤の容積に対する RI 量が多い順に測定することにした。表 3-3-1 はその順番を示したものである。最初は空間分解能で最後は測定時間を多く要する感度測定となっている。これは PET 性能評価を行うためには一定の RI 量が必要であること、一度希釈してしまった RI は濃度を高くすることができない等の理由である。

表 3-3-1 PET 性能評価順番



3.3.2 測定基準の見直し

測定基準も PET 性能を正しく評価するという意味で非常に重要である。本研究で目指しているところは、1日ないしは2日間で PET 性能評価と終えようとするものである。そのためには測定順に加え測定基準を見直す必要が出てくる。測定基準を変更することでデータ収集時間を短くすることが可能となる。PET 性能評価の基準はほとんどが全同時計数に対する真の同時計数の割合とデータを得るためのカウント数等で決定されている。

表 3-3-2 に JRIA・PET 用ファントムの測定基準を示し、表 3-3-3 に FDG-PET 検査におけるガイドライン[5]に示された基準の主な点を示す。JRIA・PET 用ファントムの基準は現在の 3D-PET 装置では基準を満たすことが不可能な項目も存在する。FDG-PET 検査におけるガイドラインは FDG を用いた全身用の基準である。

表 3-3-2 JIRA・PET 用ファントムの測定指針

測定項目	不感時間による計数損失	偶発同時計数の割合	1スライスあたりの計数	その他
空間分解能	5%	5%	50K	直径 2mm 以下
散乱フラクシオン	5%	5%	200K	直径 4mm 以下
感度	1%	1%	200K	
均一性	5%		5M	中心 2.5cm 移動
吸収補正の精度	5%	5%	2M	
部分容積効果	5%	5%	1M	
計数率特性	真の同時計数が十分飽和するか、最大値を超える RI 濃度			
計数損失	真の同時計数が十分飽和するか、最大値を超える RI 濃度			

表 3-3-3 FDG-PET 検査における撮影技術に関するガイドライン

測定項目	不感時間による計数損失	偶発同時計数の割合	1 スライスあたりの計数	その他
空間分解能	5%	5%	100K	直径 1mm 以下
散乱フラクション	1%	1%		3.2mm±0.2mm 長さ 800mm、27-55 分未満
感度	1%	5%	10K	内径 3.9mm 70Cmm
均一性	5%		5M	2.5cm 離れた位置に配置
減弱散乱補正の精度			2M	ホット部 BG の 4 倍 視野外線源
画像位置合わせの精度	10%未満	10%未満		直径 1mm 程度
計数率特性	真の同時計数および雑音等価計数率の最大値が計測できる十分高い放射能			

この基準の特徴は散乱フラクションファントムが 80mm の長いものであること、減弱補正の精度では視野外に試験ファントムが必要であるとともに、PET-CT を考慮し CT と PET の重ね合わせの精度も組み入れられている。しかし頭部の PET にはあまり触れられておらず、特に定量を考慮している PET 施設の場合には多少基準にそぐわない面も有る。また両者の測定項目の中から今回の報告には、RI を多量に使用する計数損失と高計数率特性については、被ばくを伴うこと、通常の PET 検査において PET 装置の高計数率部を使用する機会が少ない、の二つの理由で次回の報告に回すこととする。しかし、高計数率特性も PET 性能評価の点では重要な項目であり、今後検討する。以上の理由で測定基準の見直しの必要があった。

表 3-3-4 に測定条件の変更後の表を示す。測定基準変更点は、全同時計数に対する真の同時計数の割合を 10-20%以内、データ収集時間をおよそ 10 分とした。これらの基準を見直すことで全測定時間は線源調整も含め 5 時間程度で終了する。

測定基準の中に不感時間による計数損失の割合を測定する必要があるが、これは高計数率特性の低線量域で測定されるもので、本実験では高計数率特性を測定していないため確かめられておらず、次回の報告に付け加えることにする。この項目も通常の臨床の範囲でどれくらいであるかということが大切であるため、きちんと測定しておく必要がある。真の同時計数に対する偶発同時計数の割合を 10-20%へと上昇させたのが主な変更点であるが、通常の当施設の臨床条件での ¹⁵O-GAS の脳血流 PET 検査では 50%を超えている。そのためこの程度であれば PET 性能を十分評価できると思われる。また、この 10%から 20%という値の幅であれば線源の調整が比較的容易であることも理由のひとつである。この割合が大きい場合は散乱線が多く含まれる PET 性能の評価となり、測定項目の基準がさらに満たされていないためその信頼性が失われる結果となる。

表 3-3-4 JIRA・PET 用ファントムの測定基準変更表

測定項目	不感時間による計数損失	偶発同時計数の割合	データ収集時間(MIN)	その他
空間分解能	確認中	10-20%	10	直径 2mm 以下
散乱フラクション	確認中	10-20%	10	直径 4mm 以下
感度	確認中	10-20%	60	
均一性	確認中		30	中心 2.5cm 移動
吸収補正の精度	確認中	10-20%	10	
部分容積効果	確認中	10-20%	10	

精度管理に FDG を用いる上で RI の使用量の少ない方が被ばくとその扱いの点からも有利である。空間分解能を測定する場合、PET 装置にはほとんどの場合 PET の日常点検用にチェックソースがついている。これを使用することで空間分解能は日常の点検時に測定できることになる。しかしこの方法には、チェックソースを PET 装置に取り付け、ベッド移動とともにデータ収集をすることが必要となり、FDG-PET で通常のモードにない特別な収集モードが必要となってくる。しかし、空間分解能を簡易的に評価するには良い方法と考えられ、FDG を使用しなくてもおおむね測定できる。

さらにはサンランフラクション線源を画像再構成すると空間分解能測定が可能となる。このどちらか使用しやすい、または再現しやすい方法を空間分解能では採用することとする。

これらの方法で性能評価を行うことで 5 時間程度で全ての性能評価を終えることができ、一日で測定が完了する。RI(FDG)の使用量は 185MBq 以下で終えることができる。

4 結果

測定基準見直し後の PET 性能評価の結果を示す。今回導入された PET 装置は Z 軸方向の視野が 156mm、スライス厚 2.6mm、全スライス枚数は 59 枚にも達する。手動の計算では処理が間に合わないため、ソフトウェアの開発もいそがれる。

4.1 空間分解能

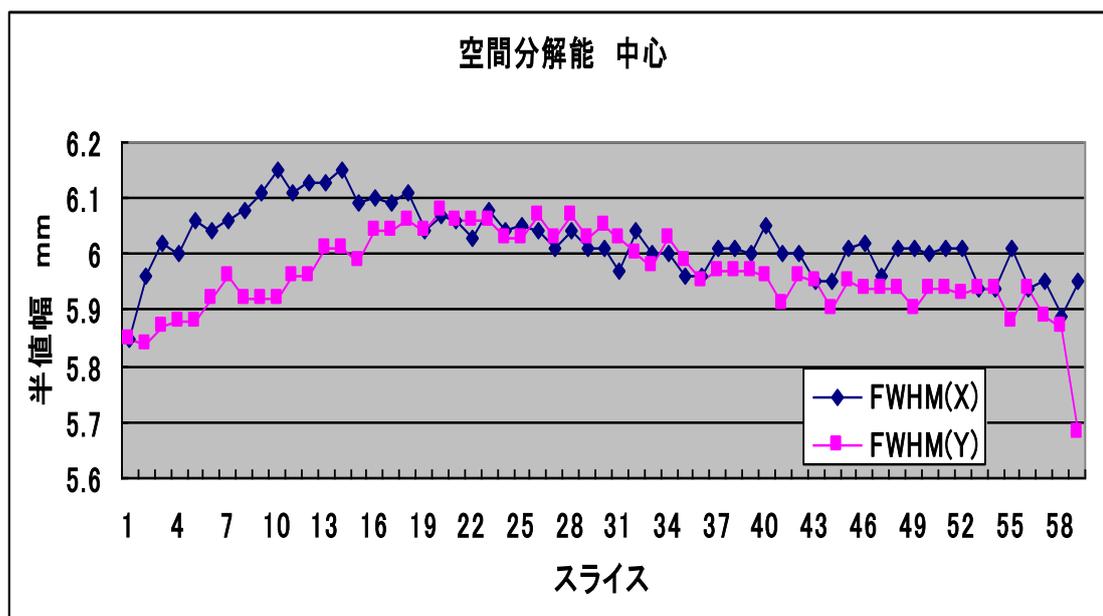


図 4-1-1 空間分解能

空間分解能の目的は点線源を空気中に保持し、画像再構成後の点広がり関数の幅を FWHM(full with half maximum)で表す。測定の実際は、チェックソースを PET ガントリーの中心に置き、ベッド移動と同時に static 収集を行った。ベッドスピードは 4sec/mm で施行した。このデータ収集法は PET 装置の収集モードには無いため、ベッドの移動を手動で行った。図 4-1-1 はその空間分解能のグラフである。PET 装置の中心で測定している。スライスの 1-19 あたりまで X 方向と Y 方向の乖離が見られる。またスライス 58 付近でも乖離が見られる。

カウント数をもう少し稼ぐ必要がある。表 4-1-1 には空間分解能を示す。通常の臨床で使用している分解能(FWHM)は以下のとおりである。

表 4-1-1 空間分解能

中心からの距離	0mm	10cm
半径方向	6.02	11.55
接線方向	5.96	11.4

4.2 散乱フラクシオン

散乱フラクシオンは全同時計数に対する散乱同時係数の割合を測定する。測定は、20cm の直径のプールファントム内に 3 本の棒状の線源を挿入できる構造のファントムを使用し測定する。一度の測定に線源を一本

挿入し、別の 2 本には水を入れておく、2 本目も同様に行い合計 3 回データ収集を行う。図 4-2-1 に散乱フラクシオンファントムを示す。

中心と中心から 40mm、80mm アイソトープ挿入用のホットエリアが 3 本ある(赤矢印)。

図 4-2-2 にサンランフラクシオン測定の結果を示す。散乱フラクシオンにはスライスの散乱フラクシオンとシステムの散乱フラクシオンがあり、スライスの散乱フラクシオンは図 4-2-2 でありこれらを平均したシステムの散乱フラクシオンは 51% となった。

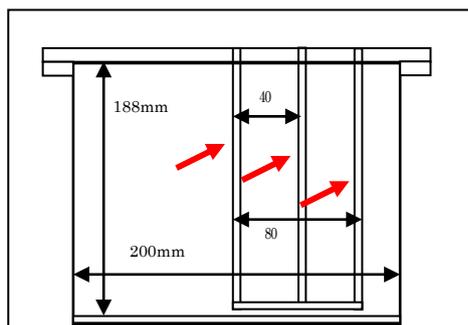


図 4-2-2 散乱フラクシオンファントム

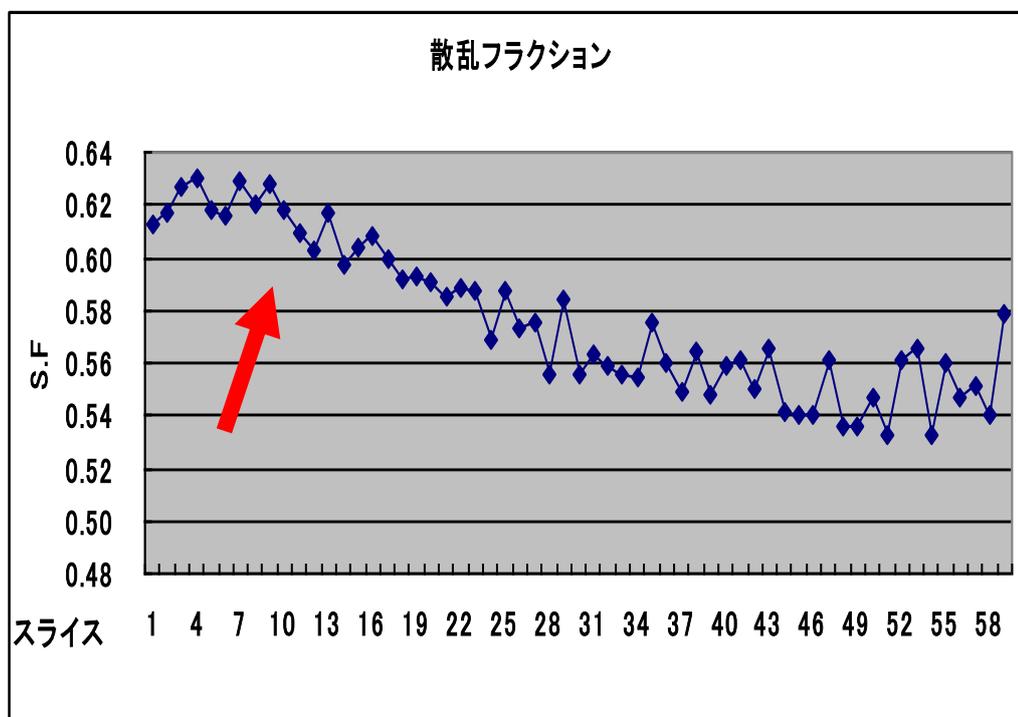


図 4-2-2 散乱フラクシオン

この線源はファントム以外に PET 装置の周囲には線源が無い状態で測定を行っている。しかし、グラフではスライス 1-20 付近までサンランフラクシオンの値が上昇しているのが見受けられる(赤矢印)。

4.3 部分容積効果 球形

部分容積効果は臨床測定条件において種々の大きさのホットエリアに対するリカバリー係数を測定し、断面方向及び軸方向の部分容積効果を評価することを目的とする。部分容積効果はPET装置の分解能が有限なことによる画像濃度が真の濃度より低く観測される現象をいい、観測値と真の値の比率をリカバリー係数として表す。このファントムは直径20cmのプールファントムに球形のホットエリアを6個挿入して測定し、画像上にROIを設定する。図4-3-1にファントムの側面と横断面を示す。横断面は円柱ホットファントムと同様の画像となる。球形の直径はそれぞれ38、27、20、16、13、10mmである。各スライスの38mmのカウントを1として他の球の比率であらわしている。

図4-3-2にその様子を示している。直径27mmと20mmで右に(↓)形が流れている。測定の精度を今後上昇させる必要がある。

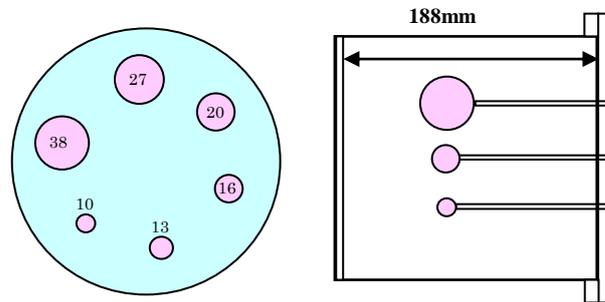


図 4-3-1 球形ホットファントムの様子

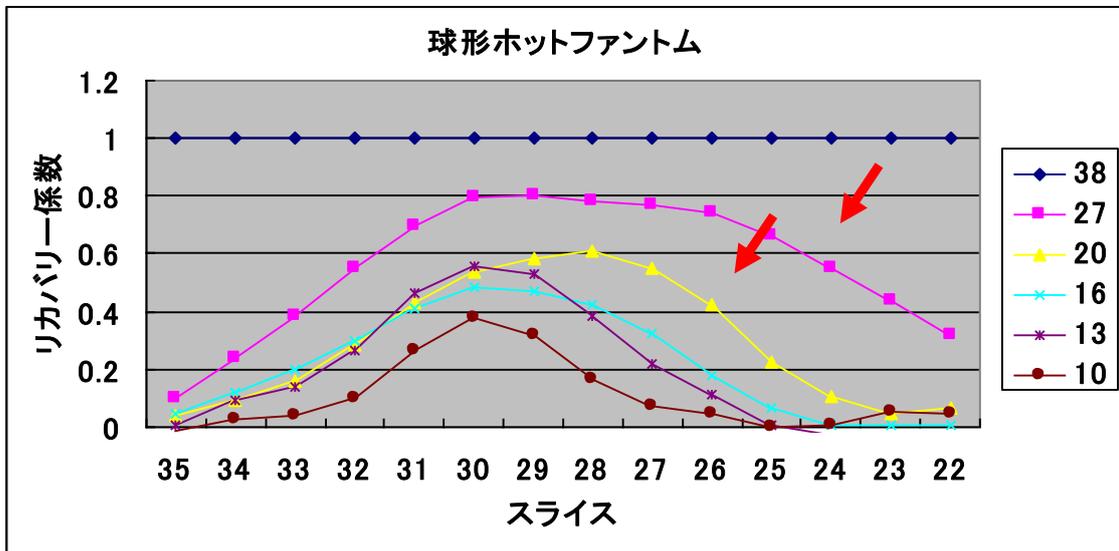


図 4-3-2 球形ホットファントムのグラフ

4.4 部分容積効果 円柱

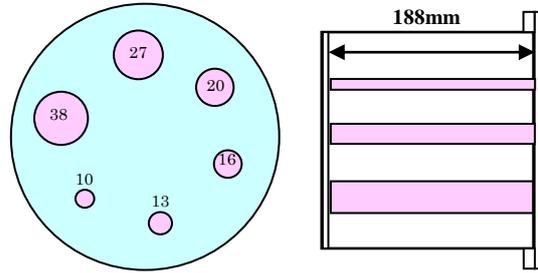


図 4-4-1 円柱ホットファントムの様子

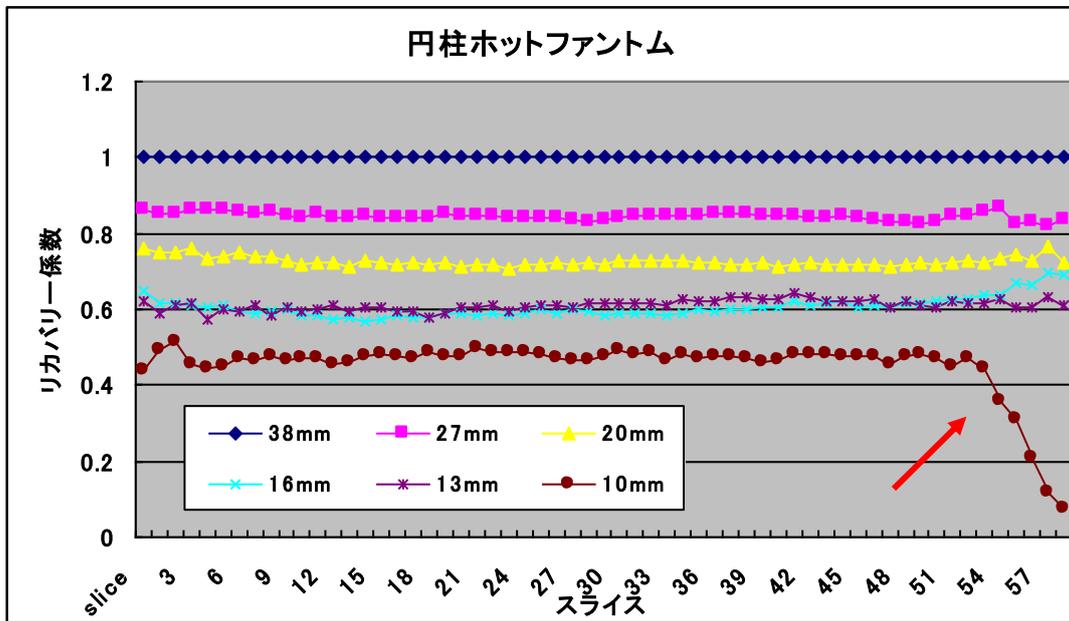


図 4-4-2 円柱ホットファントムのグラフ

部分容積効果の測定は円柱ファントムでも臨床測定条件において種々の大きさのホットエリアに対するリカバリー係数を測定し、断面方向及び軸方向の部分容積効果を評価することを目的とする。

円柱ホットファントムでの部分容積効果は 20cm のプールファントムに円柱型のホットエリアを設置し測定するものである。ホットエリアの大きさは球形ホットファントムと同様に大きいほうから 38、27、20、16、13、10mm の直径で PET 装置の Z 軸方向に 188mm のファントムである。図 4-4-2 のグラフは、円柱ホットファントムに FDG を挿入し、ROI を設置した後のものである。グラフからは 20mm と 16mm のカウントがほぼ一定であることがわかり、10mm の円柱ではスライス 55 付近から急激にカウント低下が認められる (矢印)。

4.5 吸収散乱補正の精度

この測定は臨床条件における吸収及び散乱に対する補正が適切かどうかを評価することである。吸収散乱補正の精度は吸収散乱ファントムを使用する。図 4-5-1 に吸収散乱ファントムを示す。20* 18.8cm のプールファントムに FDG を注入し測定する。プールファントムの中にはコールドエリアがあり、テフロン、空気、

水が入っている。ROI を画像上にホットエリアに中心とそれぞれのコールドエリアの間に 3 個、コールドエリアにそれぞれ一個ずつ設置し解析を行う。

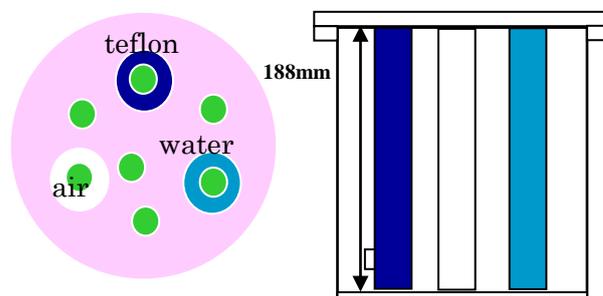


図 4-5-1 吸収・散乱ファントム

図 4-5-2 にホットエリアの ROI の結果、図 4-5-3 にコールドエリアの結果のグラフを示す。ホットエリアでは Z 軸方向の中心ではばらつきが少なく、端の方ではばらつきが多いと認められる。コールドエリアではスライスの 50 番以降の air の上昇が激しい。

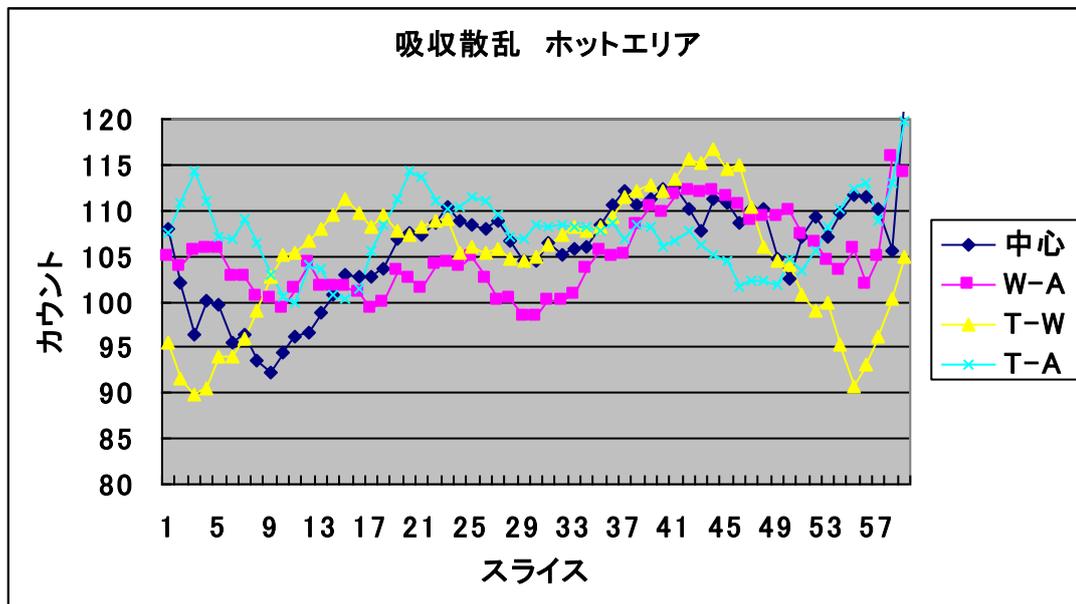


図 4-5-2 吸収・散乱ホットエリア ROI

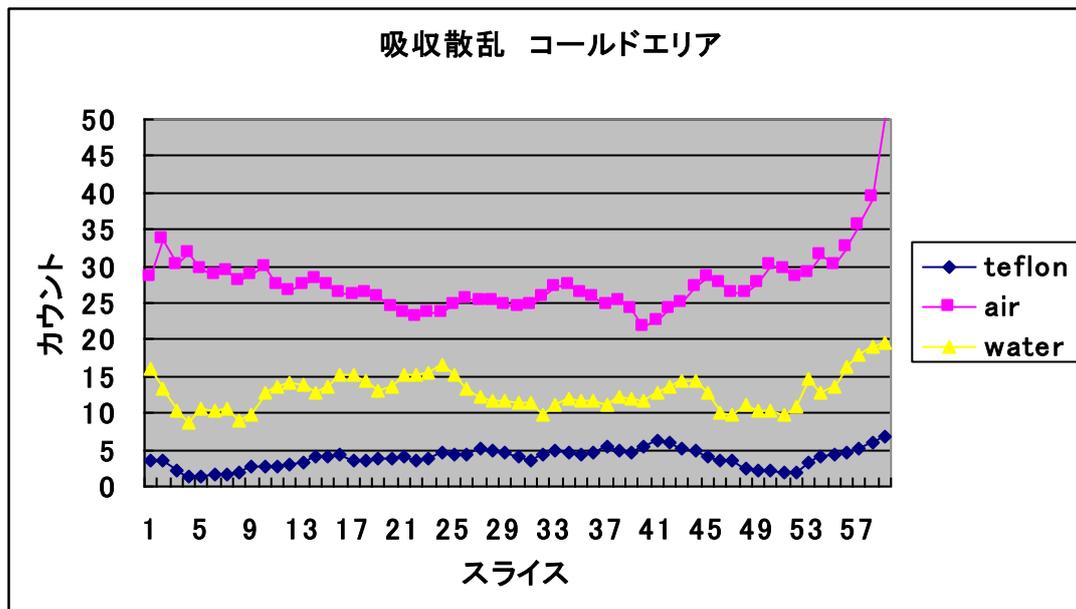


図 4-5-3 吸収・散乱コールドエリア

4.6 均一性

この測定は臨床条件における画像濃度の均一性を評価することを目的としている。

図 4-6-1 はファントムへ ROI を設置した様子である。ROI は 20*20mm の大きさで、スライス内を全て覆うように設置する。ファントムは PET 装置のガントリーの中心から 2.5cm ずらしてプールファントムの中心を置く。赤い点がファントムの中心、緑の十字が PET 装置の中心である。図 4-6-2 は ROI のそれぞれの平均値の最大値、最小値、平均値、不均一性をスライスごとに表している。スライス 50 番以降で不均一性がマイナス側にある。またスライス内の平均値でスライス 22 と 40 付近にわずかに山が見られる (矢印)。

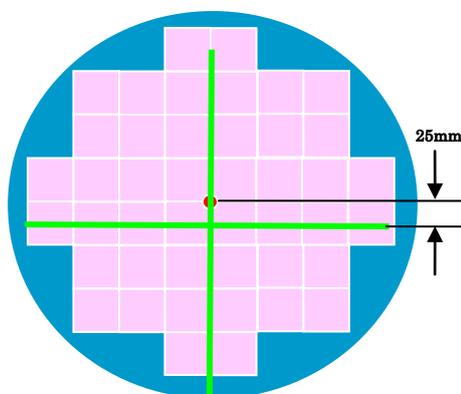


図 4-6-1 プールファントムへの ROI の設置図

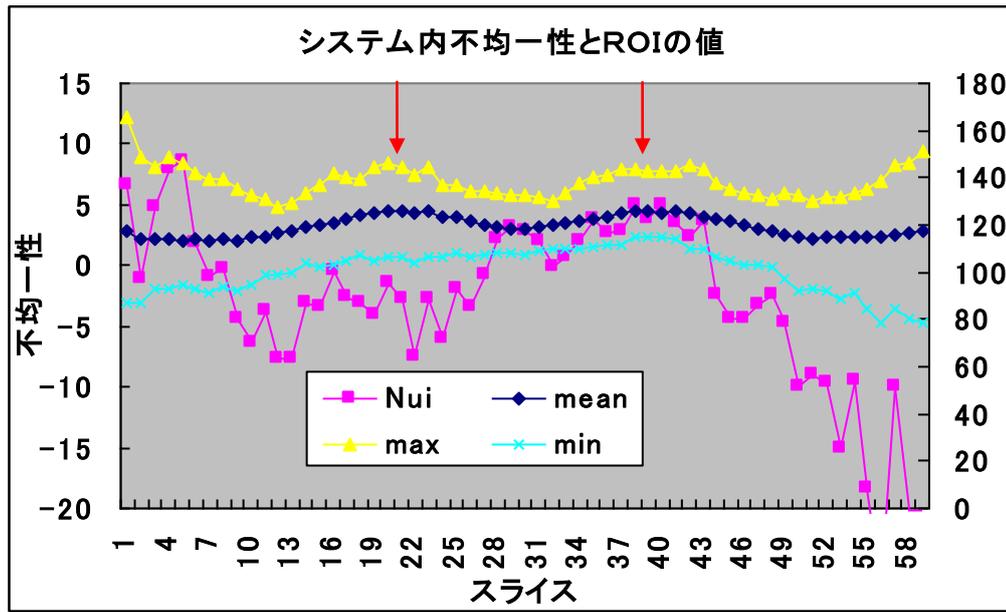


図 4-6-2 プールファントムの不均一性と ROI の値

4.7 感度

感度は、PET 装置の感度測定は視野内に存在する陽電子放出核種の改変に対して検出される同時計数の割合を測定する。スライス感度のグラフをに示す。スライス感度からさらに正規化スライス感度 $98.95\text{sps/mm}^2/(\text{KBq/ml})$ 、容積感度 $213857.7\text{cps}/(\text{KBq/ml})$ 、正規化容積感度は $1370.9\text{cps/mm}/(\text{KBq/ml})$ を求めた。スライス 57 以降で感度の低下が目立つがこれはファントムが視野内に入っていないものと思われる。本来の PET 検出器の感度分布は図 4-7-2 のグラフのようになると考えられる。

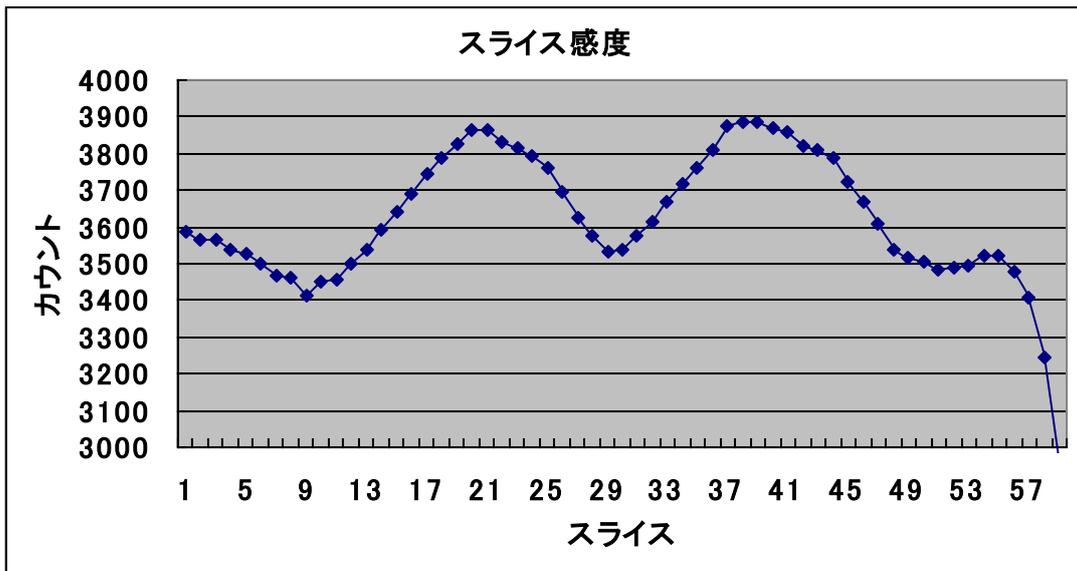


図 4-7-1 スライス感度のグラフ

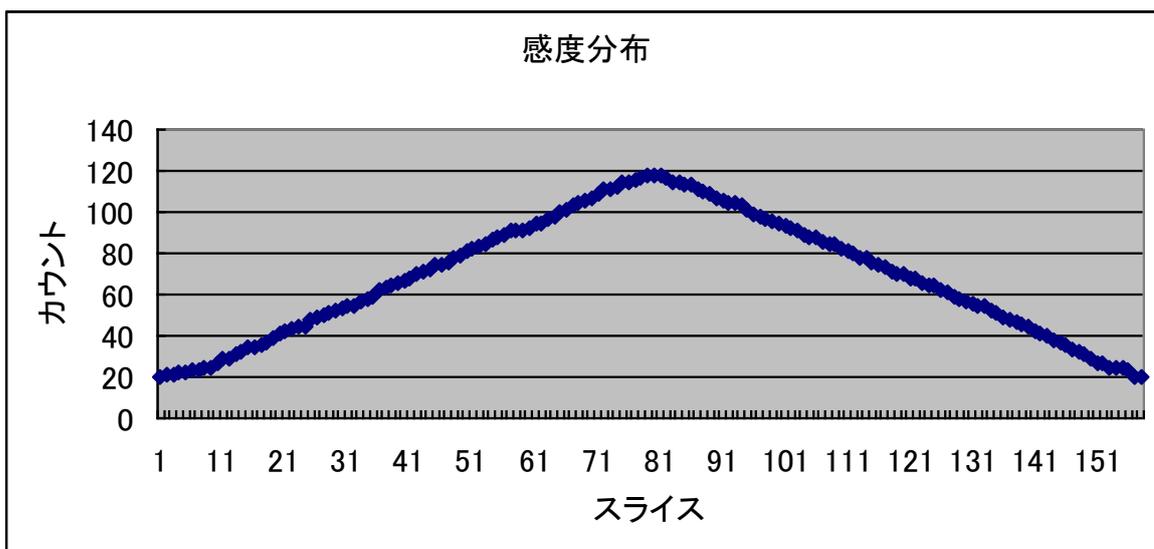


図 4-7-2 PET 検出器のグラフ

図 4-7-2 はチェックソースを PET 装置に装着し、検出器の Z 方向の幅分だけ移動し PET ガントリーのモニターを記録したものである。中央付近が感度が高く周辺部ほど低いことが確認できる。しかし使用した PET 装置はサイノグラムを作成する段階で中央付近も感度に合致するように中央以外の計数を上昇させている。したがって本来はに示すスライス感度ではなく平坦なものになるはずである。スライス感度は今までの 2D-PET 装置と比較にならないほど向上している。

5 今後の課題

図 5-1 に空間分解能の画像を示す。画像再構成は臨床上で行っている OSEM 法で subset 26 iteration 4 で行った画像である。緑の矢印が本来の線源であるが、赤い矢印は線源が存在しないにもかかわらず画像として確認できるものである。丸いリング状に現れるものもある。FBP 画像再構成法では図 5-1 の特徴はこのような現象は認められていない。

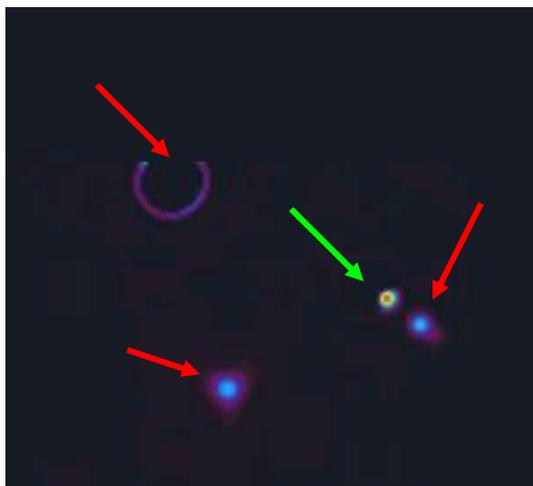


図 5-1 空間分解能の図

ちなみに臨床における低線量の場合においてもリング状の画像は認められることがある。他の測定法に関しては、測定指針からの基準を見直したことにより、本来のデータとどの程度の違いがあるのかが明らかにされていないため、もしデータの違いが出現した場合にその違いが測定誤差なのか、PET 装置の性能の違いなのか判別出来ないという問題がある。それらを解決するため一度は測定指針どおりの測定を行っておく必要がある。そのためのファントムを作成する必要がある。

PET の性能評価は測定指針どおりに行うべきだという声も聞かれる。それらを正確に行った場合には PET の性能を比較することも可能となるであろう。そのためには、PET メーカーからの協力をえて測定指針どおりのデータを打ち出すことも必要がある。しかし、日常の臨床に大きく食い込む可能性もある性能評価は受け入れられない確立が高く、さらにどの PET 施設でも行えるものではなく、困難であるといわざるを得ない。また性能評価を正確に実施しても、それがどれだけの意味を持つのかも懸念される。しかも、PET 装置の定量性を担保させることはできない。

PET 性能を施設間で比較するための PET 性能評価を正確に行うことができれば、簡易的に行おうというのが本研究の課題である。今の段階では PET 装置の性能を自施設で測定することさえ困難であり、施設間の比較はさらに遠い状況である。それらを可能にするためには測定時間を 1 日で可能となる測定基準とそのためのソフトウェアが必要であり、定量値を比較しようと思ったならそのための評価ファントム開発する必要が出てくる。わずか 1 日で可能となる基準は今回示したが、そのためソフトウェアは現在開発中であり、定量評価ファントムも現在検討中である。

6 まとめ

本研究はいまだ初期の段階のため解決されていない問題が多く存在する。また全体の研究を通して研究項目の中には、当施設のみではマンパワーという点から困難と思われる項目も存在する。したがって PET 定量性の信頼度を再び勝ち取るため他施設との協力も必要と思われる。本報告では 5 時間で PET 性能評価を行う測定順とそのため基準の見直しを行い、測定結果を提出した。正確性と再現性が大きな課題であると思われるが、今回の方法を今後 1 年程度実施し、性能評価はどの程度の割合で行う必要があるかを調べる予定である。その後には同一程度の基準の見直しで NEMA ファントムでも行う予定である。NEMA ファントムで行うことで有る程度の施設間の比較を行うことが可能であると考えられる。

参考文献

1. 佐々木敏秋, 小川彰, 小笠原邦昭, 小林正和, 子守林靖一, 斉藤秀夫, 畠山智, 斉藤義弘, 寺崎一典, 世良耕一郎: "PET の予防医学的利用における撮影法, 診断法の標準化に関する実証研究-1", NMCC 共同利用研究成果報文集 13. pp310-315(2005)
2. P. E. Kinahan, D. W. Townsend, T. Beyer, and D. Sashin: "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner", Medical Physics, Volume 25, No 10, pp. 2046-2053 (October 1998).
3. Cherry SR, Dahlbom M and Hoffman EJ: "3D PET using a conventional multislice tomograph without septa.", J Comput Assist Tomogr, ;volume15,no,4: pp.655-68 (Jul-Aug.1991).
4. (日本アイソトープ協会・医学薬学部会) PET 装置のための測定指針 Radioisotopes 43(9) (115-135 1994)
5. 日本核医学技術学会学術委員会, "FDG-PET 検査における撮影技術に関するガイドライン", 核医学技術 27:425-456(2007)
6. National Electrical Manufacturers Association. NEMA Standards Publication NU 2-1994: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. Washington, DC: National Electrical Manufacturers Association; 1994.

7.National Electrical Manufacturers Association. NEMA Standards Publication NU 2-2001: Performance Measurements of Positron Emission Tomographs. Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association; 2001.

8.Charles C. Watson,Michael E. Casey, Lars Eriksson,Tim Muknid, Doug Adams and Bernard Bendriem.”NEMA NU 2 Performance Tests for Scanners with Intrinsic Radioactivity”;The Journal Of Nuclear Medicine Vol.45,No.05, May 2004

Control of accuracy of PET system

Toshiaki Sasaki^{*1}, Kuniaki Ogasawara^{*4}, Masakazu Kobayashi^{*4}, Yasunori Suga^{*4}, Kouhei Chida^{*4},
Satoru Hatakeyama^{*2}, Yshihiro Saito^{*2}, Shoko Goto^{*2}, Kazunori Terasaki^{*1}, Koichiro Sera^{*1},
Keizo Ishii^{*3} and Akira Ogawa^{*4}

^{*1}Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

^{*2}Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

^{*3}Department of Quantum Science and Energy Engineering, Tohoku University
6-6-01-02 Aoba, Aramaki Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^{*4}Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka 020-8505, Japan

Abstract

In order to improve reliability of the quantitative values given by recent 3D-PET, we have started the studies according to the guidance consisting of five items. They are; 1. acquisition of the basic data by means of existing 2D-PET, 2. fundamental development of the method of quantification for 3D-PET, 3. designing of the phantoms for quality and performance of 3D-PET, 4. investigation of the actual statuses of the methods of PET-scan and diagnosis in other facilities, 5. improvement of accuracy and precision of the quantitative values given by 3D-PET.

The number of PET institutes has been increasing recently. Most of all PET cameras are 3D-PET or 3D-PET/CT. 3D-PET camera had increasing not only resolution and sensitivity but also scatter. Then we are afraid that increasing of scatter may cause decrease of PET quantitative.

In this study, we have experimented basis on the guideline for the performance evaluation of PET. But this guideline is not good for the 3D-PET cameras. Then we revised the guideline both sequencing and standard measurement. Usually we experiment performed resolution test at first, scatter fraction is second, and sensitivity is third. But sensitivity test needs about 5hours. It will be completely nothing the FDG by the time we are going to try other kind of PET performance tests. We in turn examined the PET performance test 1.spatial resolution, 2.scatter fraction, 3.partial volume effects, 4.scatter and absorption of accuracy correct, 5.uniformity, 6.sensitivity. Almost PET performance test of guideline are 5% of the scatter coincidence by true coincidence. We changed 10-20-% from 5% of guideline. Because we need to finish all PET performance tests within one or 2 days.

Result spatial resolution was approximately 6.02 mm full with half maximum in plane and 5.96 mm FWHM axially. Scatter fraction was about 51%. Sensitivity was 3914.7cps/(KBq/ml). Accuracy scatter correction, teflon 3.5%, air 27.3%, water 15.4%. Uniformity, -0.869%, round type of recovery coefficient, 38mm=1.0, 27mm=0.79, 21mm=0.61, 16mm=0.43, 13mm=0.38, 10mm=0.17. Cylinder type of recovery coefficient, 38mm=1.0, 27mm=0.84, 21mm=0.73, 16mm=0.61, 13mm=0.61, 10mm=0.45.

The time for the PET performance test decreased 5hours from about a week after the change of the guideline. If we use this guideline changed method, we could experimented the PET performance more often. Then we will learn how often the PET performance test by year. We will enable to compare quantitative value of the PET between other PET facilities. But also we need to accurate PET performance tests basis on the guideline at once. We applied method is most validate to compare the PET performance. We are going to follow this method about one year.