

ケミカルブラックボックス用電子システム

川口俊郎・吉村 厚

(1996年5月13日受理)

1. まえがき

強い放射性物質を医薬品等に合成する場合、手動でおこなえば、人体に多量の被ばくを生じるため、不可能である。このためコンピュータ制御により鉛シールド内で、自動的に合成する装置が必要で、この装置がケミカルブラックボックス（化学合成暗箱）と呼ばれている。ここでは ^{18}F をデオキシグルコースに標識するケミカルブラックボックスを試作したので、その電子システムを主として述べる。

2. ^{18}F デオキシグルコース用ケミカルブラックボックスの概要

^{18}F FDG ケミカルブラックボックスシステムのブロック図を Fig. 1 に示す。

サイクロトロンにより加速された重陽子を、少量のフッ素を担体として含むネオンガスターゲット（約5気圧）に照射して、 $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ の核反応で ^{18}F を生成させる。照射時間は $40\mu\text{A}$ で110分、収量は 688mCi である。この $^{18}\text{F}_2$ （半減期110分）

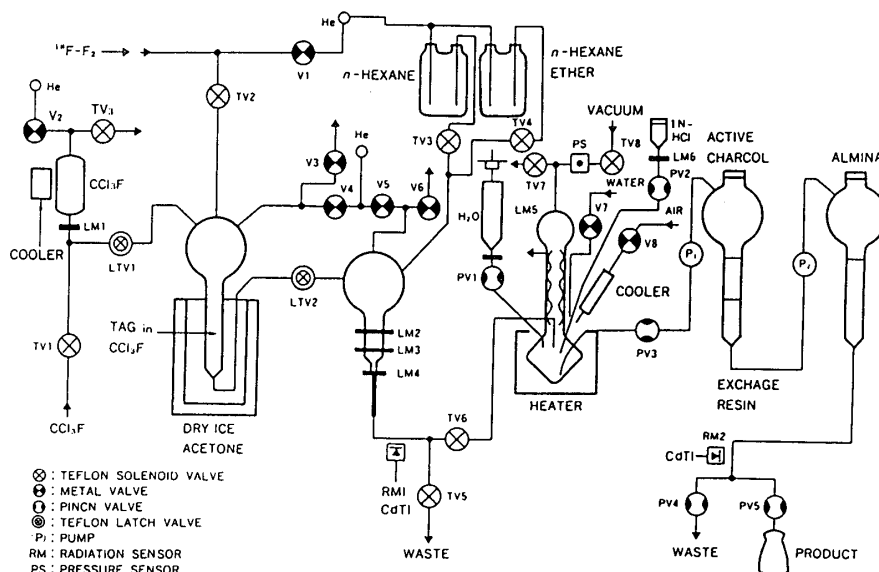


Fig. 1. Block diagram of the automatic production system.

を、トリアセチルグルカール (TAG) のフレオン-11溶液にテフロン電磁バルブ, TV 2 を開いてパブリックさせ, 第1次反応が行なわれる。反応容器は, ドライアイス-アセトンにより, -78°C に冷却させる。この場合, TAG は, 46mg をフレオン-11, 12ml に溶解している。反応後, 溶液はラッチバルブ LTV2, および V4, V6 を開いて, 0.5気圧のヘリウムガスにより, シリカゲルカラムに圧送される。このシリカゲルカラムの寸法は, 直径 14mm, 長さ 45mm である。その後, 反応容器管に付着した反応生成物を洗浄し, シリカゲルカラムに圧送するためフレオン-11をラッチバルブ LTV を開いて, ヘリウムガスにより反応容器に入れる。このフレオン-11は, 電子冷却器により室温より数度低い温度に保たれている。再び反応容器からフレオン-11をシリカゲルカラムに圧送する。シリカゲルの上部に溜ったこれら溶液は, ヘリウム圧により, シリカゲル内にレベルセンサ LM4 をきるまで沈下させる。レベルセンサ LM3 までノーマルヘキサンを満たし, レベルセンサ LM4 までシリカゲルカラム中を流す。LM1 をきるとノーマルヘキサン, エーテルの1対1の混合溶液をレベルセンサ LM2 まで満たす。この後, ^{18}F -生成物が溶出する。この生成物は, CdT1 検出器により検出される。放射能強度のピークの立ち上がりが検出されると TV6 テフロンバルブを開き, 加水分解容器に送る。また, このバルブは, ピークの立ち下がりも検出して閉じる。これについては後述する。加水分解容器は, 熱風により, ただちに 80°C に加熱される。真空バルブ TV8 が開き, 溶媒を蒸発させる。加熱時間は20分間で, 完全に溶媒を蒸発させる。次に 1N HCl 4ml を加え, 150°C , 1気圧で加熱する。この場合, バルブ V7 を開き冷却水を流す。加水分解時間は30分間である。その後 V8 を開き, 5気圧の圧縮空気をコルダベビー (超低温空気発生器) に送り, 冷気を5分間放出させて, $35\sim 36^{\circ}\text{C}$ に冷却されるので PV3 を開き, P₁, P₂, ペリスターポンプを順次作動させる。それと同時に PV1 を開き, 10ml 程度の蒸留水を加水分解反応容器に入れる。活性炭, イオン交換レジン, およびアルミナカラムを通過して, CdT1 検出器により放射能が検出される。まず PV4 が開き, WASTE に流す。その後検出器により放射能のピークが検出されると PV4 が閉じ, PV5 が開いてパイアルビンに ^{18}F -FDG が集められる。そしてピークが下がると PV5 が閉じ, 合成がすべて終了する。Fig. 2. に自動制御系のブロック図を示す。制御は, PC8801 によってすべて行なわれる。GPIB, INPUT, OUTPUT のインターフェイスボードは, PC8801 の後部スロットに挿入されている。ソフトウェアはすべて BASIC 言語で行なった。放射能検出器は, RMD 社の CdT1 結晶 (2mm×2mm) を使用している。プリアンプは, クリアパルス社 CS-507 ハイプリット IC を使用したので, 10×40×40mm と非常に小型である。Fig. 3. にこのプリアンプの回路図を示す。

ケミカルブラックボックス用電子システム

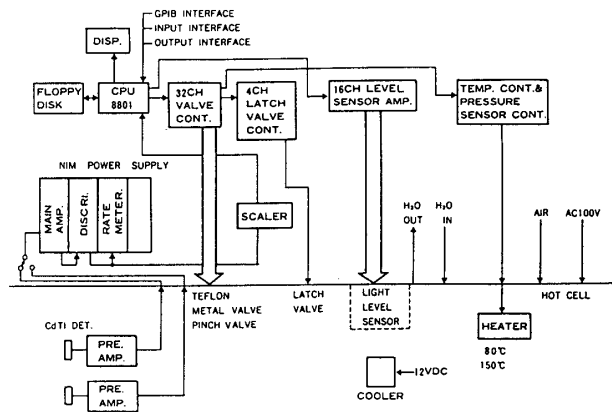


Fig. 2. Block diagram of the automatic control system.

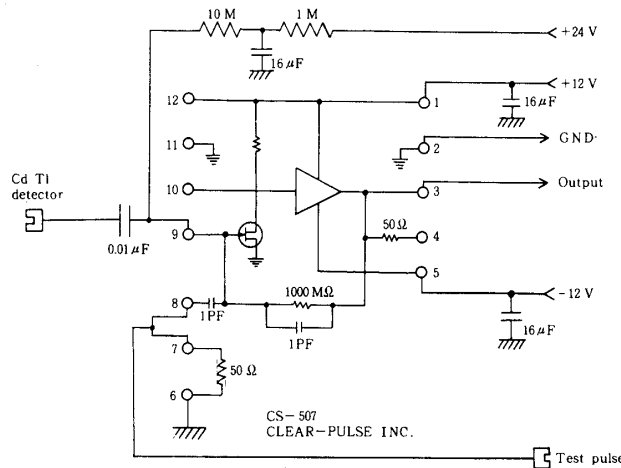


Fig. 3. Schematic diagram of the pre-amplifier.

GPIB インターフェースは NEC 社, PC8801 用を使用し, 入力及び出力インターフェースは, ネオログ電子社, PCN-1201 及びニチコン社, JPR-1601 を使用した。これに接続される電磁バルブドライバー, ラッチバルブドライバー, レベルセンサ, 及びレベルセンサ増幅器はこの装置用に開発をおこなった。これらの回路図を Fig. 4. から Fig. 6. に示す。

CdTi 検出器は 4cm 厚さの鉛シールド内に設置し, タケダ理研製 TR5821 カウンタにより計数され, GPIB インターフェイスにより PC8801 に読み込まれ, プリントアウトされる。一方レートメータの出力は, レコーダに記録される。Fig. 7. に鉛シールドの制作図を示す。テフロンチューブの位置は ^{18}F の強度に応じて, 検出器間の距離が可変出来る。Fig. 8. にシリカゲルクロマトグラフのレコーダ出力波形を示す。また, Fig. 9. には最終生物 (^{18}F -FDG) の液体クロマトグラフの出力を示す。

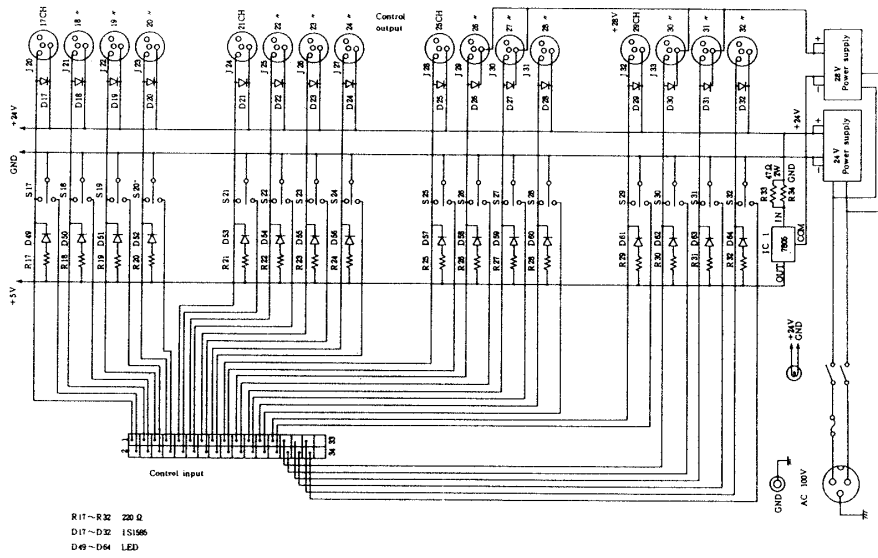


Fig. 4. Schematic diagram of the relay driver.

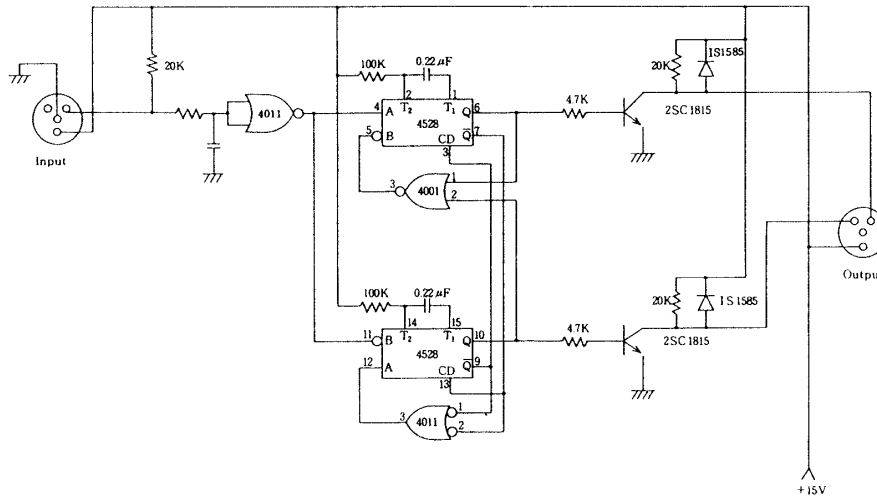


Fig. 5. Schematic diagram of the latch valve driver.

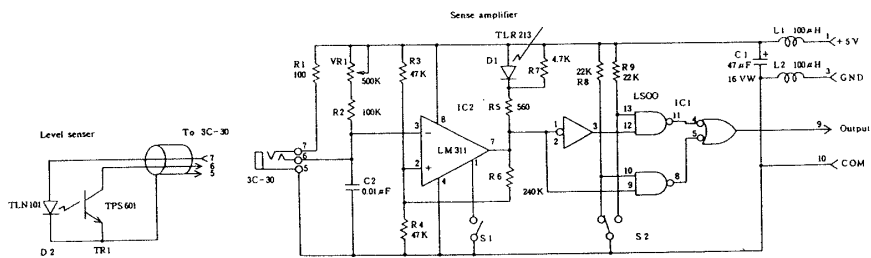


Fig. 6. Schematic diagram of the level sensor and amplifier.

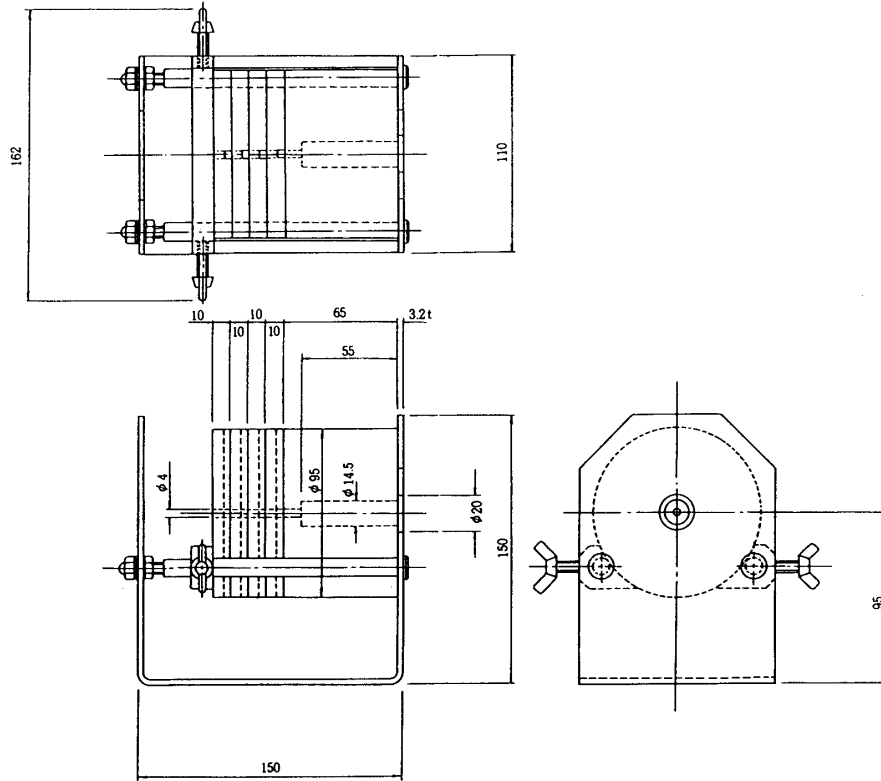


Fig. 7. Schematic view of the Pb radiation shield for CdTI detector.

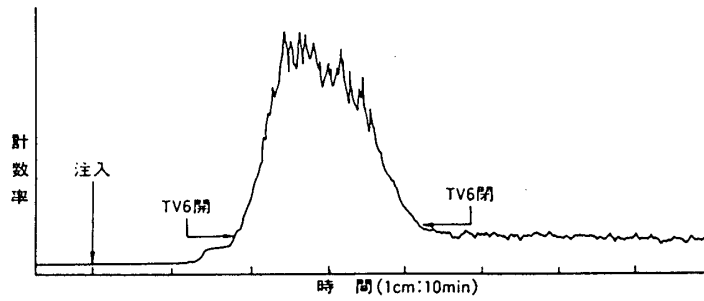


Fig. 8. Elution curve in a silicagel column chromatography.

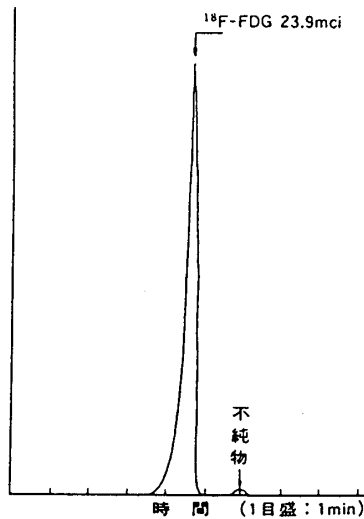


Fig. 9. HPLC radiochromatogram of FDG.

3. ^{18}F FDG 合成装置の改良点

^{18}F FDG 合成装置の動作について前述したので、以下この装置について信頼性を向上するための改良点について述べる。自動合成装置の設計段階で特に留意した点は、何か装置に事故が生じた時は、直ちに手動制御に切換えられること、また回復した場合には自動制御に切換えられるような回路構成にすることである。それで各々の電磁弁の制御には3段切換えスイッチとLED表示を付け、スイッチを上段にすることにより手動で制御出来る。またスイッチを下段にするとコンピュータ制御となる。

以下に実際に運用した時に問題を生じた点、及びその解決した方法について述べる。LM-4 が時々誤動作を起した。原因が解らず、手こずったが ^{18}F からの 511keV のガンマ線が赤外線に代って、センサーを作動させていた。つまり溶液があるので、赤外線は遮断しているが、この溶液から出るガンマ線がセンサーを作動させていた。これはスリット巾 1mm, 厚さ 10mm の鉛コリメータをセンサーの前に入れることで解決した。シリカゲルクロマトグラフからの ^{18}F FDG ピークの分離は、放射線センサーの選択が重要である。数 100mci 程度の放射能測定はダイオード、シンチレータと光センサーとの組合せ等色々考えられるが、これらはいずれも電流出力型であるため、ドリフトを生ずることがある。スレッシュホールドをどこに決めるかが品質と収量に響く。スレッシュホールドとは Fig. 8. に示す TV6 開及び閉のレベルのことである。このスレッシュホールド値を低くすると、メインピークの前に出る不純物による小さなピークにより作動し、これら不純物の混合により品質が低下する。

また、スレッシュホールド値を高くすると、メインピークの一部しか取れず収量が低下する。ホットセル内は非常にバックグラウンドが高く、特にシリカゲル内には不純物と反応を起し、抽出しない ^{18}F が多量に残留している。前述のドリフトとバックグラウンドは装置の信頼性に大きく作用する。検出器のバックグラウンドを小さくするため、40mm 以上の鉛シールドが必要である。そのため検出器は出来るかぎり小型がよい。CdTe 検出器は小型であるため、直径 11cm の鉛で 511keV のバックグラウンドは十分低下する。なお、CdTe 検出器は 511keV ガンマ線に対して感度が悪いので、数 10mci の ^{18}F に対して、パルスカウント方式が可能である。パルスカウント方式にすることにより、ドリフトが無視出来る。コリメータの径は 2mm ϕ で位置分解能も良好である。この方式によりクロマトグラフのピーク検出部の信頼性が非常に向上した。

GP-IB サブルーチンの BASIC プログラムリストを Fig. 10. に示す。行番号470

```

390 REM ***** GP-IB 1 *****
410 ISET IFC
420 ISET REN
430 CMD DELIM=0
440 PRINT G1;"F8S1E"
450 GOTO 470
460 IF B<300 THEN 410 ELSE 540
470 FOR I=1 TO 1000:NEXT I
480 PRINT G1;"F7S1"
490 INPUT G1;A$
500 PRINT MID$(A$, 3, 7)
510 LPRINT MID$(A$, 3, 7)
520 B=VAL(MID$(A$, 3, 7))
530 IF B>TU1 THEN GOTO 560 ELSE GOSUB 570
540 BEEP:GOTO 410

```

Fig. 10. BASIC program list of GP-IB.

```

2280 REM ** TIMER 20 min **
2290 PRINT CHR$(12):TIME$="00:00:00"
2300 LOCATE 15,0:PRINT " 20 min TIMER"
2310 LOCATE 0, 1
2320 PRINT"
2330 PRINT"0          5          10          15          20"
2340 FU$=MID$(TIME$, 4, 2)
2350 I=VAL(FU$)
2360 OUT(&H95), 64:OUT(&H94), 64
2370 A=I*2
2380 IF FU$="20" THEN A=40
2390 LOCATE A, 2
2400 PRINT ">"
2410 IF I=0 GOTO 2470
2420 IF FU$="20" THEN LOCATE 40, 2:GOTO 2430
2430 PRINT " "
2440 IF FU$="20" THEN PRINT CHR$(12):RETURN
2450 Q$=INKEY$:IF Q$=" " THEN 2470
2460 IF (Q$="R")+(Q$="r") THEN PRINT CHR$(12):RETURN
2470 GOTO 2340

```

Fig. 11. BASIC program list of the timer.

は約2秒のタイマで、2秒ごとのカウント数を取り込む。行番号530でスレッシュホールド値があらかじめ入力された値を越えたかどうか判断する。スレッシュホールド値はあらかじめ ^{18}F の収量から求めた値をディスクに入力しておく。何か事故が生じたら、STOP キーでストップさせ、以後手で操作する。回復したら GOTO 行番号文を入力すると、再び自動制御に戻ることが出来る。

Fig. 11. に加水分解のための20分タイマのサブルーチンを示す。時間経過は ">" で示す。このような長いルーチンの間に、ノイズ等でインターフェース側のフリップフロップが誤動作を起し、電磁弁の開閉が異常になることがある。これを防ぐために行番号2360で、常に正しいフリップフロップのステータスを出力している。つまり、

プログラムがループするたびに出力する。このプログラムにより、電磁弁が誤動作しても瞬時に回復するのでノイズによる誤動作は完全に防ぐことが出来るようになった。以上述べたような改良を行なったので、現在ではほとんどケミカルブラックボックスシステムの事故がなくなり100%に近い自動合成がおこなわれている。

4. あとがき

前述の改良を行うことによって、このケミカルブラックボックスシステムは、なんら人手を要することなく、 ^{18}F ディオキシグルコースの標識化合物が、鉛シールドから外部に出力され、バイアルに留るようになった。この開発に当り、九州大学医学部放射線科学教室の桑原康雄先生及び三宅義徳先生に厚くお礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) 井戸達雄, 岩田 鍊: *Raidoisotopes*, **30**, 1-6 (1981)
- 2) 井戸達雄: *ibid.*, **28**, 648-657 (1979)
- 3) 井戸達雄: *ibid.*, **33**, 109-118 (1984)
- 4) Irie, T., Ido, T., Fukushi, K., Iwata, R., Uoji, M., Tamate, K., Yamasaki, T. and Kashida, Y.: *ibid.*, **31**, 11-15 (1982)
- 5) Nagamachi, S., Irie, T., Inoue, O., Yamasaki, T., Ishimatsu, K.: *ibid.*, **32**, 359-363 (1983)

Abstract

The automatic synthesis equipment for ^{18}F FDG by micro-computer control was manufactured for trial. In order to perfectly prevent the mistaken action, new methods were introduced in the hardwares and the softwares. Moreover, if a part of the control becomes out of order, only that action is changed over to manual operation immediately, and it was made so that the synthesis can be continued. By this means, the synthesis became feasible without fail.