

話 題

医療における診断応用

永津 弘太郎*

Accelerators in the Field of Diagnostic Medicine

Kotaro NAGATSU*

Abstract

Medically important radionuclides are routinely produced by many accelerators deployed widely in our country. Here describes what radionuclides are frequently in use, as well as emerging ones in the field of diagnostic medicine. In order to carry out an efficient and simplified production of these radionuclides particularly non-conventional metals and halogens, we demonstrated a new activation strategy, namely vertical irradiation method coupled with a target vessel made of ceramic. A concept for developing a new type of accelerator is also proposed from a cyclotron user's viewpoint.

1. はじめに

筆者は核医学の分野で加速器を利用する一ユーザーであり、放射性同位元素 (RI) の製造と放射性薬剤の合成を専門にしている。我々は個々の医学的研究課題・用途に応じた RI を製造し、分離精製や標識といった化学的処理及び品質検定を経ることによって、高品位の放射性薬剤を調製する。ここで得た放射性薬剤は、核医学検査のひとつ、陽電子断層撮影法 (PET) に供され、脳・心機能の評価やがんの診断といった臨床応用、並びに新規薬剤開発のための動物実験等に利用されている¹⁾。近年では、放射線のエネルギーが DNA に損傷を起こすことを利用して、選択的にがん細胞を殺傷する内照射療法 (あるいは標的アイソトープ治療とも呼ばれる) に関する研究が盛んになっており、診断のみならず、治療に関わる RI 製造・創薬研究も、我々の主要な課題になっている。

本稿では、核医学分野における加速器利用の実際、放射性薬剤の開発・応用を行うユーザーの立場から見た加速器の理想など、実践的側面に焦点を当ててみようと思う。核医学は、被験者の負担が低い割に得られる医学上の便益が大きいといわれ、今後も様々な形で発展を続けていくと考えら

れる。従って、その実践上、必須機器の一つである加速器に対しても同様の進化が求められるものと、筆者は予想している。

2. 画像診断を目的とする RI の現状

約 20 年前から興った PET 検査の隆盛に伴い、我が国では 200 機を超える医療用小型サイクロトロンが稼動する状況となった。サイクロトロンの小型化においては、ネガティブイオン (H^- , D^-) 加速方式の採用が大きな躍進の源になったと聞いているが、最少人数で運用できる容易な操作性やデフレクターを用いないビーム取出し機構による残留放射能の低減など、実際の運用面においても魅力の高い加速器であることが理解できる。この結果、我が国は世界的に見ても特異な PET 薬剤調製環境の形成、即ち、院内製剤と表現される自施設での放射性薬剤の調製・消費が一般的なものとなった。半減期数時間以内の短寿命 RI を扱う上では非常に効率的かつ理想的な環境が構築され、ユーザーの利便性は極めて高い。

診断を目的とする主な RI を表 1 に挙げた。表中、自施設での製造と利用が主となるもの (I 群)、商業的な生産が行われ、各施設での積極的な製造がほとんど行われないもの (II 群)、及び研究施設

* 国立研究開発法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター
Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
(E-mail: nagatsu@nirs.go.jp)

表1 核医学（画像診断）で利用される主な核種

群(加速条件)	核種	半減期	崩壊形式	生成チャネル†	ターゲット物質	
I	C-11	20.4 min	β^+ (100)	$^{14}\text{N}(p,\alpha)$	N_2	
	$E_p \leq 20$ MeV	N-13	10.0 min	β^+ (100)	$^{16}\text{O}(p,\alpha)$	H_2O
	$E_d \leq 10$ MeV	O-15	122 s	β^+ (100)	$^{14}\text{N}(d,n)$	$\text{N}_2(+\text{O}_2)$
		F-18	110 min	β^+ (97), EC (3)	$^{15}\text{N}(p,n)$ $^{18}\text{O}(p,n)$ $^{20}\text{Ne}(d,\alpha)$	$^{15}\text{N}_2^*$ $\text{H}_2^{18}\text{O}^*$ Ne
II	Ga-67	3.26 d	EC (100)	$^{68}\text{Zn}(p,2n)$	$^{68}\text{Zn}^*-\text{Zn}, \text{ZnO}$	
	$E_p \leq 40$ MeV	Ga-68	67.7 min	β^+ (89), EC (11)	$^{\text{nat}}\text{Ga}(p,x)$ $^{68}\text{Ge}_{(271\text{d})}$	Ga, Ga_2O_3
	$E_d \leq 20$ MeV	Kr-81m	13.1 s	IT (100)	$^{82}\text{Kr}(d,3n)$ $^{81}\text{Rb}_{(31\text{min})}$ $^{\text{nat}}\text{Kr}(p,x)$ $^{81}\text{Rb}_{(31\text{min})}$	$^{82}\text{Kr}^*, \text{Kr}$ Kr
		Tc-99m	6.01 h	IT (100)	$^{\text{nat}}\text{Br}(\alpha,x)$ $^{235}\text{U}(n,f)$ $^{99}\text{Mo}_{(66\text{h})}$	NaBr, CuBr ₂ ---
		In-111	2.80 d	EC (100)	$^{100}\text{Mo}(p,2n)$ $^{100}\text{Mo}(n,2n)$ $^{99}\text{Mo}_{(66\text{h})}$	$^{100}\text{Mo}^*-\text{Mo}, \text{Mo}_2\text{C}, \text{MoO}_3$ $^{100}\text{Mo}^*-\text{Mo}, \text{MoO}_3$
		I-123	13.2 h	EC (100)	$^{112}\text{Cd}(p,2n)$ $^{124}\text{Xe}(p,2n)$ $^{123}\text{Cs}_{(5.9\text{min})}$ $^{123}\text{Xe}_{(2.1\text{h})}$ $^{127}\text{I}(p,5n)$ $^{123}\text{Xe}_{(2.1\text{h})}$	$^{112}\text{Cd}^*$ $^{124}\text{Xe}^*$ NaI, KI
		I-124	4.18 d	β^+ (23), EC (77)	$^{124}\text{Te}(p,2n)$	$^{124}\text{TeO}_2^*$
		Tl-201	3.04 d	EC (100)	$^{203}\text{Tl}(p,3n)$ $^{201}\text{Pb}_{(9.3\text{h})}$	$^{203}\text{Tl}^*$
	III	misc.	Sc-43	β^+ (88), EC (12)	$^{\text{nat}}\text{Ca}(\alpha,x)$	Ca, CaO
			Cu-62	β^+ (98), EC (2)	$^{\text{nat}}\text{Cu}(p,x)$ $^{62}\text{Zn}_{(9.2\text{h})}$	Cu
		Cu-64	β^- (39), β^+ (18), EC (43)	$^{64}\text{Ni}(p,n)$	$^{64}\text{Ni}^*$	
		Br-76	β^+ (55), EC (45)	$^{76}\text{Se}(p,n)$	$^{76}\text{Se}^*-\text{CuSe}, \text{CuSe}_2, \text{AgSe}$	
		Zr-89	β^+ (23), EC (77)	$^{89}\text{Y}(p,n)$	Y	
		I-124	β^+ (23), EC (77)	$^{124}\text{Te}(p,n)$	$^{124}\text{TeO}_2^*$	

†天然存在比99%以上のターゲット同位体は質量数で表記した
生成核種の右下はその半減期(減衰によって担体無添加の娘核種を製品として得る)

*濃縮同位体

設が自施設利用並びに小規模な頒布等を目的に製造されるもの(III群)に分類した。ここに挙げたRIには利用頻度に大きな偏りがあり、入手性(簡便な製造法, 市販の有無), 経済性(製造コスト, 販売価格), 標識化合物の目的・対象となる疾患例や研究者の興味の多寡などが要因となり, 専ら ^{18}F , ^{11}C (I群)および $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I (II群)が利用の大多数を占めている。特にRIならではの物理的減衰という課題から, 容易な入手性は想像以上の価値を持っており, 逆説的には簡便な入手性があるからこそ研究が活発化し, 結果的に臨床利用が可能な標識化合物の種類も増加するという特徴が現れる。

一方で, 薬物投与後数時間から数日に渡る観察を行うべく, 半減期数時間以上のRIが必要になる場合も少なくない。具体的には, 近年利用が増加しているペプチドや抗体などの中・高分子化合物を標識する例が挙げられる。ペプチドや抗体は,

生体内のターゲット(例えばがん細胞)を特異的に認識し, ここへ結合する生理的特徴を持つ。薬物設計において非常に重要な機能, 特異性・薬物送達性の実現が難しいと知られているなか, この生理的機能を天然に有する中・高分子化合物を標識することで, 鮮明な画像診断や薬物による放射線治療を期待することができる。但し, 生体内のターゲットへこれら中・高分子化合物が分布するまでには数時間から数日を要するため, 上述のとおり, この観察時間に耐える寿命を有するRIが必要となる。

III群に示したRIがその好例であり, これらの製造要求と頻度が近年徐々に増加している。RI製造を加速器の利用目的の一つと考えた場合, 小型サイクロトロンによるI群, 及び商業的供給によるII群がそれぞれ確立していることから, III群に示すいわゆるnon-conventional(未だ一般的ではない)RIを効率よく製造出来ることが,

今後の加速器性能・RI 製造能力を語る上で重要視されると筆者は考えている。この中には近年注目されている治療用 RI も含まれており、一般の臨床例では診断系で 5-10 mCi, 治療系で 50-200 mCi がそれぞれ投与量として求められる。従って、この必要量を製造すべく、高いビーム電流(例えば 50-100 μ A)とそれに耐えうるターゲット容器・照射系の開発, サイクロトロン of 長時間運転(半日から数日間)の安定性などが喫緊の研究課題になるものと思われる。また、物理的半減期や標識化学上の反応性を考えた場合、金属及びハロゲンの利用が主となるため、それぞれの元素特性に応じた照射・回収機構の確立も求められる。

3. 医学利用を前提とする RI 製造

臨床及び動物実験を前提とした様々な RI 製造を考える場合、加速器性能(粒子, エネルギー, 強度)と並び、製造に伴う附帯設備の構築も重要な課題であり、俯瞰的な製造計画が求められる。

筆者が自施設において何らかの RI 製造を企てる際、検討する主な課題・項目を図 1 に示した。それぞれの項目が、仕事における三大検討項目といわれるモノ(生成 RI の収率や純度), ヒト(作業負荷や被ばく抑制), カネ(リソースとコスト)に直結し、また相互に影響する場合が多いことをご理解頂けると思う。筆者は、RI 製造という行為を一つの木樽に見立てた場合、個々の工程や検討課題は木樽を構成する個々の輻(側板のこと)に置き換えることが出来ると考えている。個々の課題に対する解の出来・不出来を輻の長短で表現すれば、その集合体で決定される系全体の貯水量(RI 製造能力)は、最も短い輻によって決定され

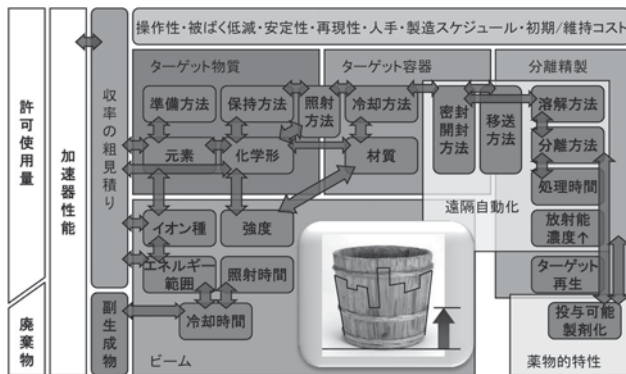


図 1 医学利用を目的とした RI 製造上の検討項目

る。基準水位を超えた製造を一時的に行うことも可能であろうが、その場合、何らかの無理が強いられていることと同義であり、多くの場合、作業者にその負荷が掛かる。従って、製造系を計画する際には、目的や運用規模に合致する全体を見据えた設計が必要になる。特に、医学的利用の場合、その製造頻度と安定性に関する要求は非常に高く、余裕を持った運用計画を立てることが必須と考える。さらに、ビームタイム占有の容認, 高線量 RI の安全な取扱い, 繰返し製造に耐えうるリソースの準備, コスト等、実践的課題をどういった形で具現化するかが、特徴のある RI 製造系開発において焦点となる。

4. 効率的な RI 製造の試み

4.1 垂直照射法の開発

多数の RI 製造・利用要求が高まるなか、前述した製造系全体での出力を上げるため、我々はターゲット物質を鉛直下向きのビームで照射を行う垂直照射装置を開発した²⁾。この意図は、ビーム軌道にターゲット物質を保持する際、重力を利用できる点にある。具体例として、熱変形を起こしやすいターゲット物質を、その厚みをほぼ維持した状態で照射できることが挙げられる。実製造例としては、 $^{124}\text{TeO}_2$ をターゲットに ^{124}I を、また治療用 RI として近年注目を集めている ^{211}At を顆粒状 Bi 単体からそれぞれ製造することに成功した³⁾。ここでは、ビーム径およそ 6 mm に対し、 420 W/cm^2 以上の照射を可能にしており、高強度短時間照射による効率的な核変換だけでなく、ターゲット物質の使用量低減、これに基づく分離精製の容易化・混入不純物の低減など、利得の多い結果を得ることができた。

従前の照射系では、市販される濃縮同位体を含むほとんどのターゲット物質を支持体へ固定化する必要がある。一方、重力によるターゲット保持が可能な本照射系では、それを要しない。 ^{211}At 製造例に示すとおり、粉末あるいは顆粒状物質をビーム軌道へそのまま設置し、ターゲット調製に要する緻密かつ長時間操作を省略することができた。これは、人的資源の負荷軽減を意味し、繰返し製造への貢献も大きいものと考えている。

4.2 セラミック製ターゲット容器の開発

近年要求される RI は金属元素が多く、必然的

にターゲット物質にも金属元素を利用することになる。流動性のないこれら金属ターゲットを被ばくすることなく移送回収・処理するため、一般には何らかの機械式装置が利用される。しかし当該機器は比較的規模が大きく、その導入・維持にはコスト増や照射室の占有といった課題を生じることから、金属 RI 製造の普及を妨げる一因になっているものと考えられる。

我々は、金属粉末を含む非固形ターゲットを扱える垂直照射装置を有していることと併せ、照射終了後にターゲット容器内部へ酸を導入し、溶液化した金属 RI を配管経由で遠隔回収することを試みた。但し、一般的な金属製ターゲット容器ではターゲット物質と共に腐食される懸念があることから、我々はセラミック、具体的にはアルミナ及び炭化珪素製ターゲット容器の開発を行った⁴⁾。エンジニアリング材料として知られるセラミックは、優れた耐腐食性、適度な熱伝導性、高い融点を有するなど、ターゲット容器材質に求められる一通りの特性を有する。

実証試験では、⁸⁹Y 粉末ターゲットから ⁸⁹Zr を製造し、照射終了と共に 6 mol/L 塩酸を容器内へ導入後、配管経由で ⁸⁹Zr 粗製溶液を回収できることを確認した。我々はこの他に、^{43,47}Sc (^{nat}CaO, ⁴⁴CaO), ⁶⁸Ge (^{nat}Ga), ⁸⁶Y (^{nat}SrO), ^{99m}Tc (¹⁰⁰Mo), ¹⁸⁶Re (¹⁸⁶W) など、利用要求が高い RI を同法によって遠隔的に製造・回収できることを確認した(かつこ内はターゲット物質)。以上から、本法は汎用性の高い製造方法であると共に、大幅に簡略化された遠隔回収を低コストで実践する一例を示したものと考えている。

5. さいごに

我々は、ビーム照射方向を一般的な水平照射から 90 度変えること、及びターゲット容器内でターゲットを溶解させることによって、簡便な遠隔的 RI 製造が行えることを示した。

我々の照射装置では偏向電磁石を経た垂直ビームが供給されているが、筆者は普及が進んでいる医療用小型サイクロトロンにおいても、本稿で示した製造を行える可能性があると考えている。いくつかの医療用サイクロトロンは加速箱が縦置きに設計されており、加速中のビームは既に縦方向で回転を続けている。筆者の加速器に関する知識ではただの妄想である可能性もあるが、ビーム取出しのための薄膜設置位置を 90 度変えることで、下方向のビームを容易に供給できるように思う。その結果、本稿で述べた RI 製造を、より簡便に加速器一台で行えるのではないかと期待している。

加速器の進化形と今後の RI 利用を考えるにあたり、本稿が何らかの検討材料になれば幸甚である。

参考文献

- 1) 西村恒彦ほか：“クリニカル PET 一望千里”，メジカルビュー社（2004）
- 2) K. Nagatsu, et al.: Appl. Radiat. Isot. 69, 146 (2011)
- 3) K. Nagatsu, et al.: Appl. Radiat. Isot. 94, 363 (2014)
- 4) K. Nagatsu, et al.: Nucl. Med. Biol. 39, 1281 (2012)