

酸素同位体¹⁸O分離装置－プロセスの開発－

Development of Oxygen-18 Separation Process by Oxygen Distillation

木原 均* 神辺 貴史* 林田 茂** 川上 浩*
 KIHARA Hitoshi KAMBE Takashi HAYASHIDA Shigeru KAWAKAMI Hiroshi

¹⁸FDG-PET 検査のガン診断薬原料として注目されている酸素18安定同位体標識水 (H₂¹⁸O) を酸素蒸留法により製造するプロセスを開発した。これは複数の酸素蒸留塔による多段カスケードと、酸素同位体スクランブラの組み合わせにより、¹⁸O₂を高濃縮するプロセスである。技術のベースとなったのは深冷空気分離装置の設計技術であり、プロセス設計には多成分系の熱と物質の同時移動現象に基づく酸素同位体6成分系蒸留計算プログラムを使用した。ダイナミックシミュレーションによる検討の結果、装置起動から製品採取開始までの所要時間は約180日と予測された。

A new process for industrial scale production of ¹⁸O-labeled water (H₂¹⁸O) has been developed using cryogenic oxygen distillation technique. H₂¹⁸O is used as a starting material of 2-fluoro-¹⁸F-2-deoxyglucose (¹⁸FDG) which is a state-of-the-art cancer diagnostic agent for Positron Emission Tomography (PET). High enrichment of ¹⁸O₂ is achieved by multi-cascade oxygen distillation in combination with isotope scrambling. A process simulator based on "Simultaneous Heat and Mass Transfer Model", which has been successfully applied to cryogenic air separation, was used for the design of the 6-component packed distillation columns. The time necessary to reach ¹⁸O enrichment of 97 atom% is evaluated by dynamic simulations and predicted to be about 180 days.

1. はじめに

近年、核医学分野において¹⁸FDG-PET 検査 (2-fluoro-¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography) がガンの新規診断法として注目されている。これは、陽電子放出核種¹⁸F (フッ素18) で標識されたブドウ糖類似化合物¹⁸FDG が糖代謝の活発なガン細胞に集まる様子を、陽電子断層撮影 (PET) 装置で画像化することにより、ガンの部位を特定する診断法である¹⁾。

¹⁸F は半減期110分の放射性同位体であるため、検査の直前に小型サイクロトロンにより作られる。その際にターゲット物質となるのが酸素18安定同位体標識水 (H₂¹⁸O) である。

近年、¹⁸FDG-PET 検査の保険診療化が日米欧で進み、酸素18安定同位体標識水の需要はここ数年、年率30%以上の伸びを見せている。5年後には全世界における需要は年間300～400kgの規模になると予

想される。

当社は深冷空気分離の分野において長年に渡り蓄積した技術を応用し、2001年より独立行政法人科学技術振興機構の委託開発事業として、浅野康一東京工業大学名誉教授の指導の下、世界初の酸素蒸留法による酸素18安定同位体分離プロセスの開発を行ってきた。

本プロセスは主に総充填高さ数百メートルの酸素蒸留塔からなる。実用化するためには、分離係数が非常に小さく分離が困難ななかで目標とする¹⁸O濃縮度および製品量を確保することはもちろん、少なくとも半年以上と予想される起動運転時間をできるだけ短縮するため、充填高さ、還流比などの設計マージンを極力排除する必要があった。そのためには精密かつ正確なプロセス設計技術が必要とされた。

本報では、同位体分離の特徴および従来の製造法との比較を行い、開発したプロセスの鍵となる技術について述べる。また、シミュレーションによる蒸留塔内同位体濃度分布および起動運転時間の予測について報告する。

* 開発・エンジニアリング本部つくば研究所分離技術研究室

** 開発・エンジニアリング本部山梨研究所安全・物性研究室

2. 酸素蒸留法による同位体分離

2.1 同位体分離の特徴

同位体の一般的な特徴として、物理化学的性質にはほとんど差がない、目的とする同位体の天然存在比が小さい場合が多い、ということが挙げられる。したがって、同位体分離プロセスは以下のような特徴をもつ。

- (1) 分離係数が非常に小さいため、エネルギー消費の大きい多段の分離装置が必要となる。
- (2) 製品量に比べて装置が非常に大きいため、装置の起動から製品採取開始までの時間(起動運転時間)が非常に長い。

つまり、同位体分離とは「分離しにくい少量の同位体を時間とエネルギーをかけて濃縮する操作」ということができる。

2.2 カスケード

同位体分離に限らず、化学プロセスにおいては1回(あるいは1段)の分離操作では目的成分を必要濃度まで濃縮するのに十分ではないため、連続多段蒸留の例に見られるように同様な分離操作を何度も繰り返す必要がある。このような操作をカスケード²⁾という。

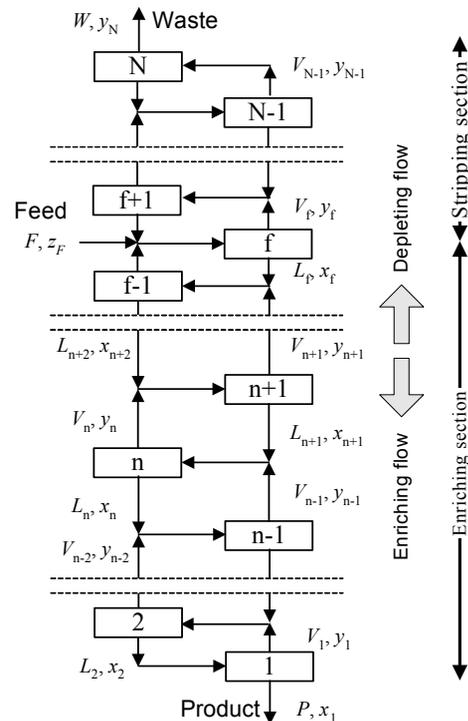
Fig. 1にカスケードにおける各分離ユニット接続図を、Fig. 2に模式図を示す。プロセスはN個の分離ユニットから構成され、原料フィードを行う第f段を境に濃縮部と回収部に区分される。蒸留塔の場合、各分離ユニットは棚段1段、単位充填高さ、あるいは複数の蒸留塔のうちの1本と考えることができる。

一般の蒸留プロセスではFig. 2の点線で表される方形カスケード (rectangular cascade) が用いられる。これは各段を接続する濃縮流 L_n と減損流 V_n の流量が段によらず一定であり、装置の構成が単純になるという利点があるが、濃縮流と減損流の濃度 x_{n+1} , y_{n+1} が異なることによる逆混合が生じるため、分離効率という観点では必ずしも効率的とは言えない。

一方、逆混合が起こらないという条件 ($x_{n+1} = y_{n+1}$) で理論的に導かれるカスケードがFig. 2の破線で表される理想カスケード (ideal cascade) である。理想カスケードではフィード部から製品採取部に向かって各段の流量が徐々に減り、最終段では還流比がゼロとなる。また、この条件では装置全体の総循環量 $\sum L_n/P$ が最小となり、気液ホールドアップの低減という点でも最も効率的である。

同位体分離プロセスは分離効率および装置規模の観点からFig. 2の実線で表されるステップカスケード (stepped cascade) を用いる。これは大きさの異なる複数の方形カスケードを組み合わせ、理想カスケード

に近い形としたものである。これを用いた同位体蒸留分離プロセスでは、構成する方形カスケードごとに規模の異なる分離ユニット、すなわち、大きさが異なる蒸留塔および熱交換器が必要となるため装置は複雑になるが、装置内部の気液ホールドアップが少ないため起動運転時間を短縮することができる。



- P, W, F : product, waste, and feed flows, respectively.
- L_n, V_n : enriching and depleting flows leaving separation stage n , respectively.
- x_n, y_n : concentrations of key-component in enriching and depleting flows leaving separation stage n , respectively.
- z_f : concentration of key-component in feed flow
- N : total number of stages in the cascade.
- f : stage number where feed flow enters.

Fig. 1 Schematic drawing of stage connections in a cascade.

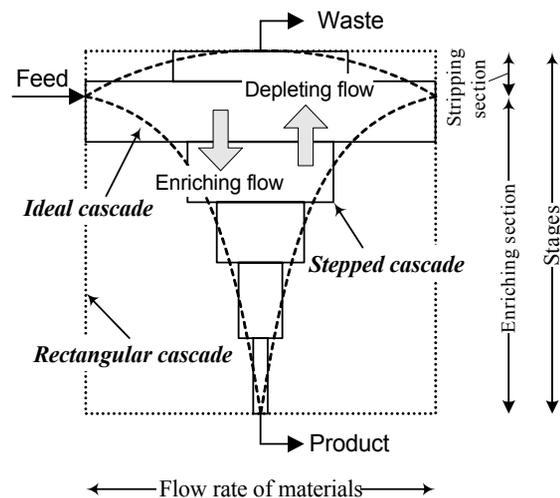


Fig. 2 Schematic drawing of cascades.

2.3 酸素同位体分離方法の比較

天然の酸素には Table 1 に示すように、質量数が 16, 17, 18 の三種類の安定同位体が存在する。¹⁸O の天然存在比は約 0.2% である。一方、¹⁸FDG-PET 検査に必要となる ¹⁸O 濃縮度は 95atom% 以上⁵⁾とされている。

従来、¹⁸O の分離濃縮は、水 (H₂O) 蒸留法、一酸化窒素 (NO) 蒸留法などにより行われていた。いずれもステップカスケードを構成した充填塔による連続多段蒸留プロセスである。各分離方法の特徴を酸素蒸留法と共に Table 2 に示す。

一酸化窒素蒸留法は他の方法に比べ分離係数 (蒸気圧比) が大きいという利点があるが、毒性や腐食性があるため商業規模の大量生産には難点があった。

水蒸留法と酸素蒸留法を比較すると、分離係数に大きな違いはないため装置規模は同等と考えられるが、エネルギー消費の面では、水に比べ酸素は蒸発潜熱が約 1/6 と小さいため、酸素蒸留法が有利である。また、充填塔を用いた蒸留では、表面張力の小さい酸素の方が充填物表面を濡らしやすく、気液の有効接触面積が大きいと、分離効率が向上すると考えられる。

2.4 酸素蒸留法による同位体分離プロセスの特徴

当社が開発した酸素同位体分離プロセスは、ステップカスケードを構成する複数の充填塔により超高純度に精製した酸素を蒸留し ¹⁸O を濃縮するものである。他の分離方法との最大の違いは、蒸留対象の化合物が酸素 2 原子を含む点である。つまり、原料中にもっとも豊富に存在する同位体成分 ¹⁶O¹⁸O を 100 mol% ま

Table 1 Natural abundance of stable oxygen isotopes.

Isotope	Mass	Abundance (-)	Molecule	Mass	Abundance (-)
¹⁶ O	16	0.99759	¹⁶ O ₂	32	0.99519
¹⁷ O	17	0.00037	¹⁶ O ¹⁷ O	33	0.00074
¹⁸ O	18	0.00204	¹⁶ O ¹⁸ O	34	0.00407
			¹⁷ O ₂	34	1.37 × 10 ⁻⁷
			¹⁷ O ¹⁸ O	35	1.51 × 10 ⁻⁶
			¹⁸ O ₂	36	4.16 × 10 ⁻⁶

Abundances of isotopic molecules were calculated from natural abundances of isotopes.

Table 2 Comparison of ¹⁸O separation method by isotope distillation.

Material	H ₂ O ³⁾	NO ⁴⁾	O ₂
Operating pressure	40 kPa	100 kPa	100 kPa
Temperature	350K	120K	90K
Vapor pressure ratio	1.005	1.037	1.006
Latent heat of vaporization	42 kJ/mol	14 kJ/mol	7 kJ/mol
Handling	Safe	Toxic and corrosive	Safe

で濃縮しても ¹⁸O 濃縮度は 50atom% にしかならないため、微量成分である ¹⁸O₂ をいかに高効率で濃縮するかが本プロセスのポイントになる。

3. プロセス仕様

開発にあたり、目標とするプロセス仕様を Table 3 の通り設定した。¹⁸O 濃縮度 97 atom% 以上、生産量は製品水換算で年間 100 kg である。また、起動運転時間は商業生産する上での現実的な値として 180 日を目標とした。

4. プロセスの構成機器

4.1 プロセスフローの概略

プロセスの構成を Fig. 3 に示す。超高純度に精製された酸素を原料とし、酸素蒸留塔によるステップカスケードおよび同位体スクランブラにより、¹⁸O₂ を濃縮する。

4.2 酸素蒸留塔

高沸点成分である ¹⁸O₂ を最終塔塔底に濃縮する酸素蒸留塔は、複数の充填蒸留塔によるステップカスケードで構成され、総充填高さは数百 m に達する。

一般に原料が高価な場合は大きな回収部を設け収率

Table 3 Specification of stable oxygen isotope separation process by oxygen distillation

Item	Specification
Production capacity	100 kg-water/year
Isotopic purity of ¹⁸ O	≥ 97 atom%
Start-up time	180 days

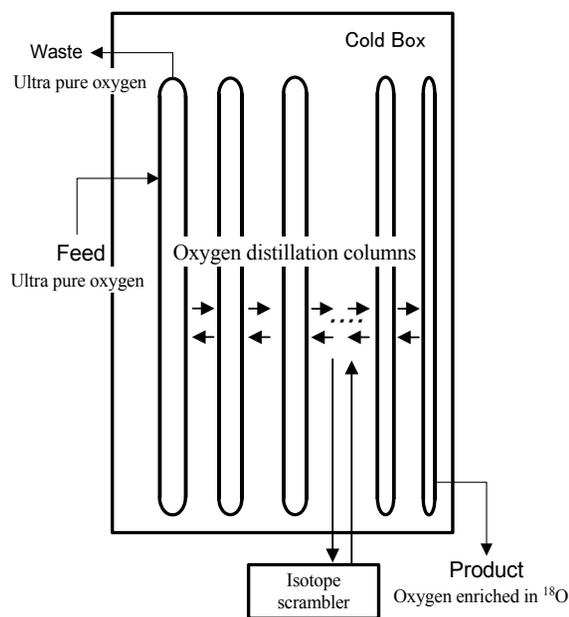


Fig. 3 Schematic drawing of stable oxygen isotope separation process by oxygen distillation.

の向上を狙うが、本プロセスでは排ガスも超高純度酸素として利用価値があるため、原料超高純度酸素は第1塔に供給し、装置の小型化を図る。

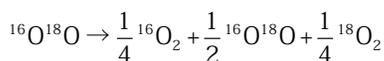
塔径は第1塔から最終塔に向かって徐々に小さくなるが、塔径の比較的大きな前半は規則充填物を使用し、塔径が小さな後半の塔については不規則充填物を使用する。

4.3 同位体スクランブラ

酸素蒸留塔の最終塔塔底において¹⁸O濃縮度を97atom%以上とするためには、¹⁸O₂を少なくとも94mol%以上、¹⁶O¹⁸Oを6mol%以下としなければならない。一方、Table 1に示す通り、原料超高純度酸素中の¹⁸O₂存在比は約4ppmと小さい。単純に酸素蒸留塔だけでこれを濃縮する場合、収率を5%とすると原料超高純度酸素は毎時約30000Nm³必要となる。またこの場合、もっとも豊富な¹⁶O¹⁸Oのほとんどを排ガスとして放出しなければならない。当然、装置は巨大なものとなり、コスト的にプロセスが成立しなくなる。

そこで本プロセスでは酸素蒸留塔に同位体スクランブラを接続することにより、装置の小型化および収率の向上を図った。

Fig. 4に同位体スクランブラの概念を示す。原料超高純度酸素を蒸留すると、各成分の蒸気圧の違いにより、¹⁸Oをもっとも豊富に含む同位体成分である¹⁶O¹⁸Oが濃縮される。その一部を連続的に同位体スクランブラに導入して原子をランダムに組みかえると、生成された酸素は導入前に比べ¹⁸O₂を多く含む。すなわち、¹⁶O¹⁸Oに着目すると、同位体スクランブラでは以下の式に相当する反応が起こる。



これを酸素蒸留塔に戻すことにより、¹⁸O₂をより効率的に濃縮することが可能となる。同位体スクランブラ前後における同位体分子組成の計算例をTable 4に

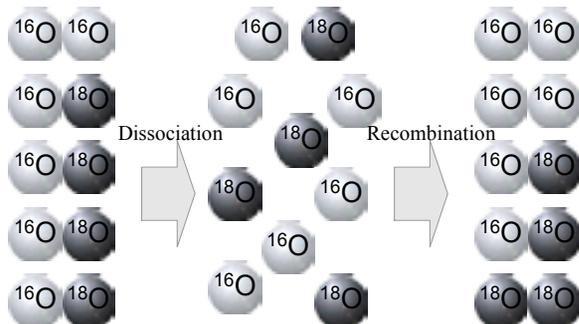


Fig. 4 An image of ¹⁸O₂ generation from ¹⁶O¹⁸O by an isotope scrambler.

Table 4 ¹⁸O₂ generation by isotope scrambler (numerical calculation).

		Concentration (-)		Concentration difference (-)
		Inlet of scrambler	Outlet of scrambler	
Molecule	¹⁶ O ₂	0.6217	0.6521	0.0303
	¹⁶ O ¹⁷ O	0.0071	0.0062	-0.0009
	¹⁶ O ¹⁸ O	0.3644	0.3046	-0.0598
	¹⁷ O ₂	0.0000	0.0000	0.0000
	¹⁷ O ¹⁸ O	0.0006	0.0015	0.0009
	¹⁸ O ₂	0.0061	0.0356	0.0295
Isotope	¹⁶ O	0.8075	0.8075	-
	¹⁷ O	0.0039	0.0039	-
	¹⁸ O	0.1886	0.1886	-

示す。

同位体スクランブラとしては、酸素に水素を反応させて水分子とし、その後電気分解して酸素に戻す方法などがある。

5. プロセスの基本設計

技術の基本的部分は、これまで蓄積した当社の深冷空気分離技術である。特に、多成分系の熱と物質の同時移動現象の取り扱い、規則充填物に関するデータ、超高純度酸素製造技術などが、そのまま酸素同位体の蒸留分離に応用することができる。したがって、本プロセスの開発には新たに酸素蒸留塔の基本設計技術、すなわち酸素同位体6成分系蒸留計算プログラムと、同位体スクランブラの設計技術が必要となる。

5.1 蒸留計算プログラム

一般に、充填蒸留塔の設計にはH.T.U. (Height per Transfer Unit) あるいはH.E.T.P. (Height Equivalent to a Theoretical Plate) が広く用いられているが、これらの方法では特に中間成分の分離挙動を予測することは困難である。当社は深冷空気分離装置の設計において、多成分系における熱と物質の同時移動現象に基づくN₂-Ar-O₂系充填蒸留塔計算プログラム⁶⁻⁸⁾を使用している。これは速度論によりH.E.T.P.に依存しないため、あらゆる系に適用可能である。これを酸素同位体6成分系に拡張し、酸素蒸留塔の設計に使用した。

5.2 規則充填物を用いた充填塔の蒸留計算

酸素蒸留塔において、塔径が比較的大きな前半の蒸留塔は当社の深冷空気分離装置で実績のあるものと同構造のアルミニウム合金製規則充填物を使用した。したがって、充填物の気液有効接触面積の計算も含め、前項の蒸留計算プログラムを適用し、基本設計を行った。

5.3 不規則充填物を用いた充填塔の蒸留計算

塔径が比較的小さな後半の蒸留塔にはサイズおよび

安全性の観点から規則充填物を用いることが出来ないため、別のアルミニウム合金製不規則充填物を使用した。この不規則充填物は深冷空気分離における使用実績がなく、規則充填物とは構造が全く異なるため、蒸留計算プログラムを適用するためには、気液有効接触面積のデータが必要となった。そこで、プロセス設計に先立ち、パイロットスケール蒸留実験装置を新たに建設し、必要データを取得した。

実験装置の仕様を Table 5 に、外観を Fig. 5 に示す。実験は、リボイラに超高純度液化酸素を仕込み、塔頂圧力を 110 kPa として全還流条件で行った。リボイラの熱源には窒素ガス、コンデンサの寒冷源には液体窒素を使用した。

実験開始後、系内が定常状態に達するまでに数日要することから、各部の温度、圧力、流量を安定させて運転した状態において塔頂、塔底の酸素同位体組成を定期的に分析し、その濃度比が一定になるまで運転を行った。同位体組成は各部のガスを数 ml サンプラに捕集し、質量分析計で測定した。

Fig. 6 に実験で得られた $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ の塔底と塔頂の濃度変化および濃度比を示す。横軸の時間 0 h における塔頂、塔底濃度は $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ の天然存在比である。装置は約 4 日後に定常状態に達し、塔頂塔底の濃度比は約 1.8

Table 5 Specification of the pilot-scale oxygen distillation column.

Column I.D.	37 mm
Cold Box Height	14 m
Packing Type	Random Packing



Fig. 5 Pilot-scale oxygen distillation column.

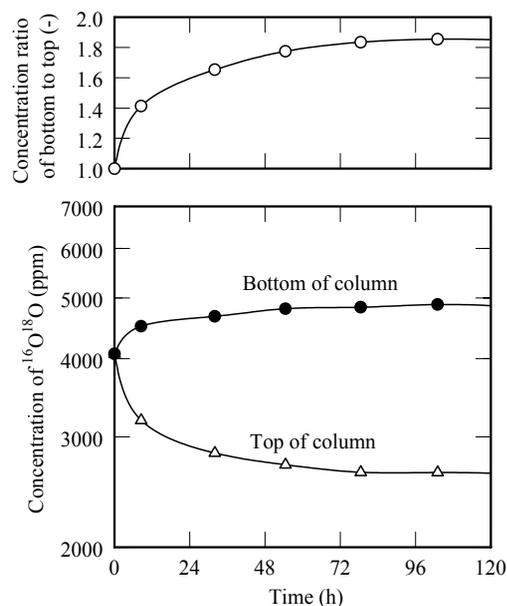


Fig. 6 $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ enrichment by pilot-scale oxygen distillation column.

であった。

本実験では、分析精度の観点から原料超高純度酸素にもっとも多く含まれる $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ についてデータを整理し、蒸留計算プログラムで使用する気液の有効接触面積を評価した。

5.4 プロセス計算

酸素同位体 6 成分系蒸留計算プログラムを用いて、同位体スクランブラを組み合わせた ^{18}O 濃縮プロセスを検討した。その際、装置の製作、輸送上の制限を考慮し、コールドボックスの高さが 70 m を越えないように蒸留塔 1 本あたりの高さを設定した。また、装置の小型化、起動運転時間短縮の観点から、以下の方針によりプロセスを検討した。

- (1) 蒸留塔はできるだけ理想カスケードに近いステップカスケードとする。
- (2) 回収部の充填高さを小さくする。
- (3) 蒸留塔間のカスケード接続は塔頂、塔底間で行い、濃縮部を重複させない。
- (4) 全ての塔の運転圧力を低圧とする。

検討の結果、酸素蒸留塔は規則充填物を用いた蒸留塔 6 本、不規則充填物を用いた蒸留塔 7 本からなるステップカスケードとなった。

Fig. 7 は蒸留塔内の同位体組成分布を示したものである。もっとも蒸気圧が低い $^{18}\text{O}_2$ が最終塔に向かって濃縮するのに対し、最も豊富な中間成分である $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ は装置中間部付近で約 50% のピークを持つ。このピークより前段の蒸留塔は $^{16}\text{O}^{18}\text{O}$ 濃縮、後段は $^{18}\text{O}_2$ 濃縮を主としており、塔径を決定付ける還流比もそれぞれ

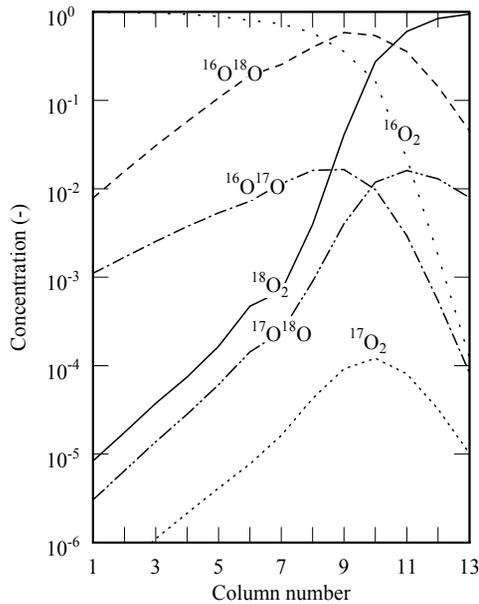


Fig. 7 Concentration profile of isotopic oxygen in proposed process, predicted by steady-state simulation.

の成分の濃縮過程に大きく影響を受ける。

なお、本プロセスは酸素同位体スクランブラを採用したことにより、原料超高純度酸素中の含有量よりも多量の¹⁸O₂を製品として採取することが可能である。

6. ダイナミックシミュレーションによる起動運転時間の予測

前項のプロセスについて、起動運転時間をダイナミックシミュレーションにより計算した。計算に必要な諸条件は次の通りとした。

- (1) 起動時(経過時間0 d)における蒸留塔内の同位体組成分布は一様であり、天然存在比に等しい。
- (2) 実装置で想定される、起動初期(機能確認運転中)の過渡的な運転状態は考慮しない。
- (3) 起動運転中は製品採取を行わない。
- (4) 装置各部の液ホールドアップは各塔ごとに、塔体積に対して一定割合とする。

Fig. 8に、起動から第13塔塔底における¹⁸O濃縮度が97atom%に到達するまでの経時変化を示す。必要な起動運転期間は約180日と予測された。

7. むすび

当社の深冷空気分離の技術を応用し、酸素を原料とする世界初の酸素18安定同位体分離プロセスを開発

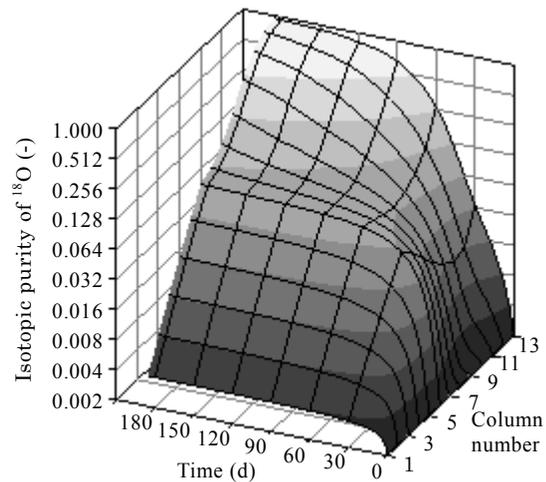


Fig. 8 ¹⁸O enrichment predicted by dynamic simulation.
 $^{18}\text{O} = ^{18}\text{O}_2 + ^{16}\text{O}^{18}\text{O}/2 + ^{17}\text{O}^{18}\text{O}/2$

した。多成分系の熱と物質の同時移動現象に基づく当社の深冷空気分離装置設計用プログラムを酸素同位体6成分系に拡張し、パイロットスケール実験装置による全還流蒸留実験を行い、プロセス設計した。

本プロセスは同位体スクランブラの採用により、¹⁸Oを高収率で採取することが可能である。また、ダイナミックシミュレーションにより起動運転時間を検討した結果、起動から約180日で製品採取が可能となることが判った。

謝辞

本開発にあたり有用なご助言ご指導を頂いた浅野康一東京工業大学名誉教授に謝意を表します。

参考文献

- 1) 社団法人日本アイソトープ協会編. PET 検査 Q&A. 2000.
- 2) 山本寛. 原子力化学工学. 日刊工業新聞社, 1976.
- 3) Dostrovsky, I.; Raviv, A. *Proceedings of the International Symposium on Isotope Separation*. 336-349 (1957).
- 4) Clusius, K.; Schleich, K.; Vecchi, M. *Helvetica Chimica Acta*. 42, 2654-2666 (1959).
- 5) Report on the Supply and Demand of ¹⁸O Enriched Water. Ad hoc committee of the North American Society for the Study of Obesity, 1999.
- 6) 川上浩, 江越信明. 日本酸素技報. (17), 11-17 (1998).
- 7) Egoshi, N.; Kawakami, H.; Asano, K. *J. Chem. Eng. Jpn.* 33, 245-252 (2000).
- 8) Egoshi, N.; Kawakami, H.; Asano, K. *J. Chem. Eng. Jpn.* 34, 22-29 (2001).