

《総 説》

脳 の 薬 物 負 荷 試 験

畠 澤 順*

要旨 中枢神経系への薬物の作用と効果を、核医学的手法を用いて、定量的に測定する試みがなされている。脳局所の代謝や血流変化、向精神薬の神経受容体占有率を指標にして、薬効を評価することができる。また、シナプスに特異的に作用する薬物を投与し、神経伝達系の局在と、投射線維により連絡する領域の代謝の変化を同時に測定することにより、脳の解剖学的化学的機能分化がより明確に理解される。

(核医学 30: 687-692, 1993)

はじめに

中枢神経系に特異的に作用する薬物、例えば、ある向精神薬を投与したときの効果発現までの一連のプロセスを考えてみる。(1) 薬剤を経口もしくは経静脈的に投与する。(2) 薬剤は、肝臓で代謝され、腎から排泄され、血中濃度はこれらにより影響される。(3) 脳循環により組織に到達する。(4) 脳内に移行する。(5) 脳内では、シナプス近傍にある遊離の薬剤が神経受容体に結合しうる。(6) 遊離薬剤の一部は、受容体に結合する。(7) 神経細胞内伝達が起こる。(8) 節後神経細胞の電気的活動が変化する。この変化は、さらに次の神経細胞に伝えられる。(9) 薬剤の効果としての反応が起こる。(10) それとカップリングしてエネルギー代謝、血流が変化する。

それぞれの過程は、薬剤投与量、血液中の薬剤濃度、脳への供給量(濃度と血流の積)、脳への移行率、脳内遊離薬剤濃度、受容体占有率、行動薬理学的变化(臨床症状の変化)、ブドウ糖消費量、

第32回日本核医学学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 秋田県立脳血管研究センター 放射線医学研究部
受付: 5年2月10日

別刷請求先: 秋田市千秋久保田町6-10 (〒010)

秋田県立脳血管研究センター
放射線医学研究部

畠 澤 順

酸素消費量、血流量の変化を指標にして評価することができる。

従来、ヒトでは、中枢神経系への薬理効果は、投与量や血中濃度と臨床症状の変化の関係をみて判定されてきた。その間の様々な過程が、SPECTやPETと、新たに開発された様々な放射性薬剤を用い、トレーサ解析法を応用して測定できるようになってきた。

ここでは、核医学的手法によって、中枢神経系への薬理作用を物質レベルで評価するという、核医学の新しい応用をまとめた。なお、この分野の薬理学、トレーサの動態解析、脳と薬物のinteractionについては、澤田による優れた著書があり、これを参考にした¹⁾。

1. 薬効の評価

1977年、Sokoloffらが¹⁴C-deoxyglucoseを用いて脳局所ブドウ糖消費量を測定するための方法を開発した²⁾。ブドウ糖消費量は、神経細胞の電気的活動を反映して変化することが示され、実験動物へ薬剤を投与した時の局所的な神経活動の変化が定量的に測定された³⁾。現在では、この方法は、向中枢神経薬剤の開発には不可欠であり、薬効のスクリーニングに用いられている。

deoxyglucose法は、¹⁸F-fluorodeoxyglucoseの開発に続いてPETに応用され⁴⁾、ヒトの脳局所

ブドウ糖消費量が測定可能になった。また、酸素消費量も、神経細胞のエネルギー代謝を反映する。安静時と薬剤投与時の脳局所ブドウ糖代謝、酸素代謝を比較することにより、薬剤による局所の脳機能の変化が定量的に測定できる。アルツハイマー病患者への physostigmine (アセチルコリン系のアゴニスト) 投与時のブドウ糖代謝の変化⁵⁾、脳血管性痴呆患者への hydergine 投与に対する脳代謝の変化⁶⁾、てんかん患者でのフェノバルビタール投与の効果⁷⁾、精神分裂病患者での向精神薬によるブドウ糖代謝の変化⁸⁾など、数多くの報告がある。神経変性疾患の薬物治療に対する反応が、酸素消費量を指標にして検討された⁹⁾。Fig. 1 に脊髄小脳変性症患者にTRH (thyrotropin releasing hormone) を投与する前後の血流酸素消費量の画像を示す。投与後症状は改善したが、これは、小脳の酸素代謝の上昇を伴っていた。

エネルギー代謝の変化は、同時に血流の変化を伴うことが知られている。このメカニズムは明らかではないが、代謝の変化よりも血流の変化の方が一般に大きい。したがって、PETだけではなく、¹³³Xe-クリアランス法やSPECTを用いて血流の変化をみると、薬剤の効果を調べることができる。Honrらは、正常人にスコポラミン (アセチルコリン系アントゴニスト) を投与した時の記憶力障害と前頭葉の血流低下を詳細に検討している¹⁰⁾。また、脳循環改善剤の効果は血流の変化を実際に測定することにより評価することができる。Fig. 2 に脳代謝改善剤の投与前後の変化を示す。

薬物による脳機能の変化は、脳局所の血流や代謝の変化として、画像化できることを示してきた。しかし、血流代謝の変化した領域は、薬物の作用した部位とは必ずしも一致しない。神経伝達の場と、神経伝達の結果として、効果の現れる領域が必ずしも一致しないからである。ドーパミン系では、線条体領域から、大脳半球皮質の広い領域に投射線維が送られている。一方、ベンゾジアゼピン系は、遠隔部位に投射せず、皮質内で結合している¹¹⁾。Fig. 3 に、¹¹C-N-メチルスピペロン投与

時の放射能分布を示す。この薬剤は、基底核ではドーパミンD₂受容体と、大脳皮質ではセロトニンS₂受容体と結合する。一方、SPECTで、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストを投与中と、投薬中止後に血流を測定すると、血流の変化は、前頭葉を中心とした大脳皮質で起こっていることがわかる。これは、ドーパミンD₂受容体アンタゴニストの作用部位は、基底核であるにもかかわらず、投射線維を介して、大脳皮質の機能を変化させていることを示している。

Figure 4 に、¹¹C 標識 Ro-15-1788 投与時の脳内放射能分布を示す。この薬剤は、ベンゾジアゼピン受容体に特異的に結合するので、その放射能分布はベンゾジアゼピン受容体の脳内分布と一致する。患者にジアゼパム (ベンゾジアゼピン受容体アンタゴニスト) を投与する前後の血流をみると、その変化は、受容体の分布とほぼ一致していることがわかる。薬剤の作用部位とその結果起る神経系の機能の場の違いを様々な神経伝達系で明らかにすることは、今後の課題であると思われる。

Fig. 1 Cerebellar blood flow and oxygen metabolism in a patient with spinocerebellar degeneration before and after administration of thyrotropin releasing hormone. Increased oxygen metabolism was evident.

Fig. 2 Cerebral blood flow and oxygen metabolism in normal volunteers before and after administering Central-Nervous-System stimulant. The effects were more evident on metabolism than on circulation.

Fig. 3 ¹¹C-N-methyl-spiperone accumulated in the basal ganglia region indicating the dopamine D₂ receptor distribution in this area (a). A patient with dementia treated with dopamine D₂ antagonist showed hypoperfusion in bilateral frontal cortices (b). After discontinuing the dopamine D₂ antagonist, blood flow increase was observed in bilateral frontal areas (c).

Fig. 4 ¹¹C-Ro-15-1788 accumulated in cerebral cortices but not in basal ganglia, thalamus, brain stem and cerebellum (a). Intravenous administration of 10 mg of diazepam induced decreased blood flow in cerebral cortices predominantly where benzodiazepine receptors exist (b).

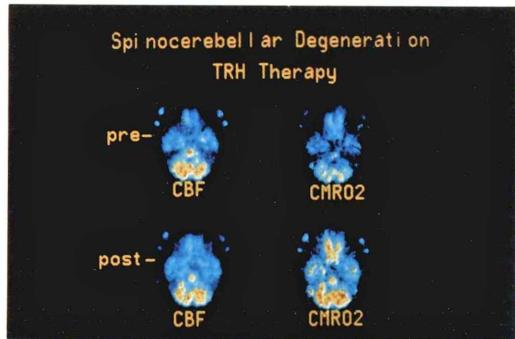


Fig. 1

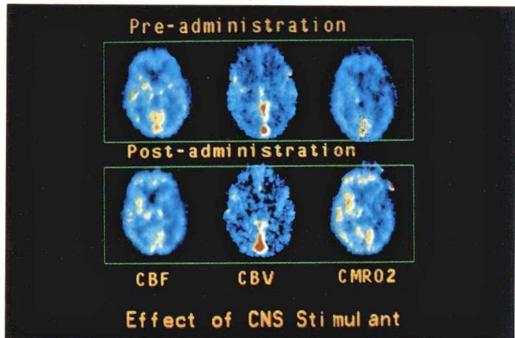


Fig. 2

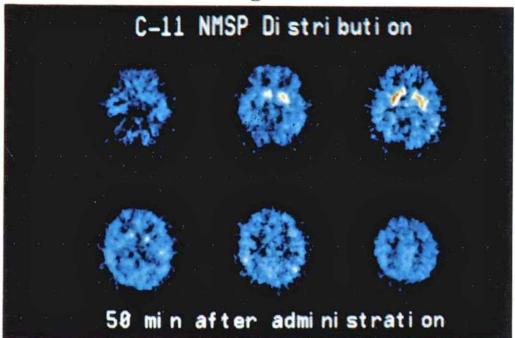


Fig. 3a

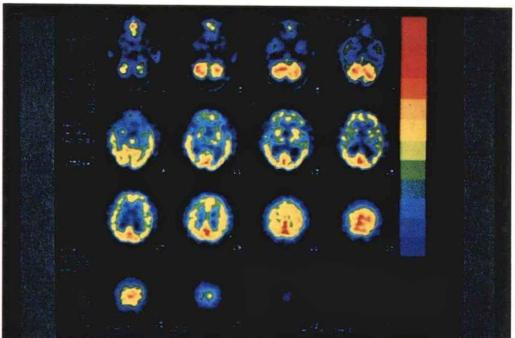


Fig. 3b

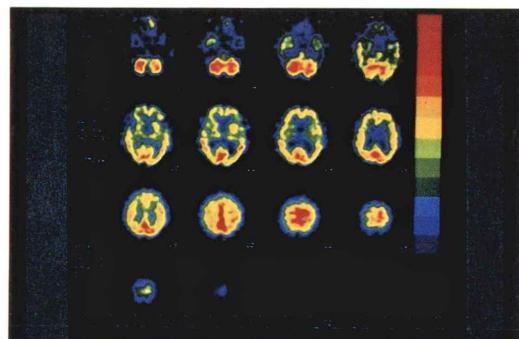


Fig. 3c

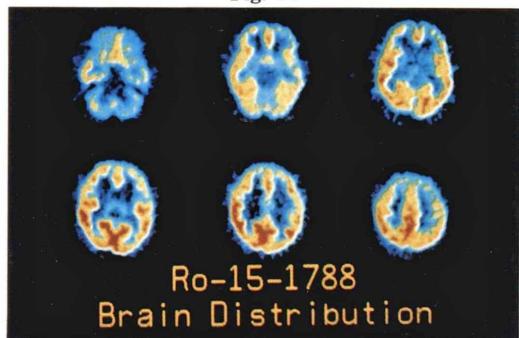


Fig. 4a

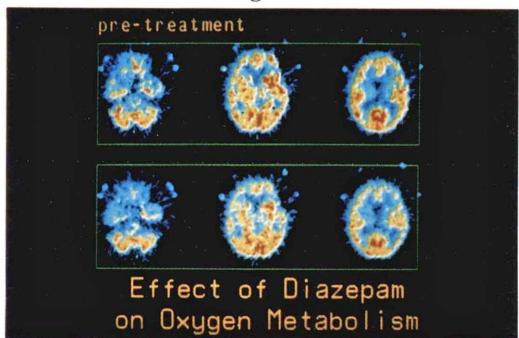


Fig. 4b

2. 神経受容体占有率の測定

中枢神経系に特異的に作用する薬剤、特に向精神薬の場合は、シナプスでの神経伝達に影響を与えることにより作用する。Fig. 5に、神経伝達物質を中心としてシナプスで起こる化学的過程を模式的に示す。このなかで、節後神経への情報伝達は、節前神経末端から放出される神経伝達物質の量と受容体への結合量によって、決まると考えら

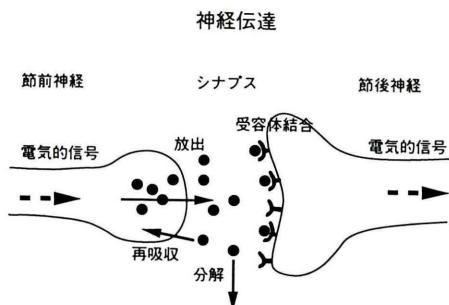


Fig. 5 In the synapse, a number of chemical steps modulate the neural transmission. Synthesis, release, degradation, re-uptake of transmitters, and transmitter-receptor binding are the major reactions. All these steps are now measurable in human central dopaminergic system.

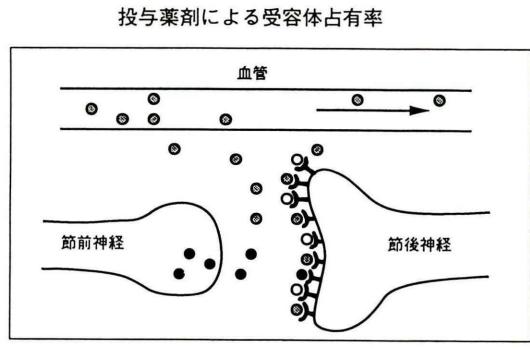


Fig. 6 Receptor occupancy is a ratio of drug-bound receptors to all available receptors. The figure indicated 50% receptor occupancy. This can be measured by estimating receptor-specific binding of the radioactive ligand before and after therapeutic drug administration (see text).

れている。Fardeらは、様々な向精神薬剤（ドーパミンD₂受容体アンタゴニスト）を投与する前後で、¹¹C-ラクロブライドのドーパミンD₂受容体への特異的結合を測定し、投与した薬剤が何%の受容体と結合しているかを測定した。向精神薬の種類が違っていても、80%以上の受容体が占有された時、治療効果があることを示した¹²⁾。受容体占有率の測定は、現在までに、向精神薬の作用するドーパミンD₂受容体、鎮静剤の作用するベンゾジアゼピン受容体で行われている。

Figure 6に、SPECTやPETによる受容体占有率測定の模式図を示す。治療薬の投与前に、トレーサ量の放射性神経受容体アンタゴニストにより、特異的結合を測定する。これは、脳内放射能濃度の平衡時に、受容体の存在する領域の放射能（特異的結合と非特異的結合）から、受容体の存在しない領域の放射能（非特異的結合）を差し引くことによって得られる。治療薬投与後、治療薬が受容体と結合している状態で、同様の検査を行い、放射性神経受容体アンタゴニストの特異的結合を求める。2回の検査で得られた特異的結合の差分が、治療薬による受容体占有であり、これと治療薬投与前の特異的結合の比が、治療薬による受容体占有率である。

これらの測定は、検査に用いる放射性薬剤の脳内の特異的結合や非特異的結合が、十分平衡状態に達していることが条件となる。この点、放射性薬剤投与後、長時間の追跡が可能な¹²³I-IBZMとSPECTの方が、PETより有利かもしれない¹³⁾。

臨床例では、治療薬の受容体占有率と脳機能の変化（血流代謝の変化）の両面を測定した報告はまだない。しかし、向精神薬のような副作用の大きい薬剤では、このような方法で最適投与量を決めることが可能になる。また、神経受容体の変化と血流代謝の変化の両面を測定することは、神経受容体に関連する疾患の病態を正確に把握する上でも、重要である。精神分裂病では、基底核領域のドーパミン受容体の変化が起こっていることが、PETを用いた研究¹⁴⁾で報告されている。一方、精神分裂病の血流代謝異常は、大脳皮質にみられるという¹⁵⁾。この疾患がドーパミン系の神経伝達異常を伴っているとしても、その機能的異常は、基底核だけではなく、投射線維連絡のある広範な領域にまたがっていると考えられる。

まとめ

中枢神経系への薬理効果は、核医学的手法を用いて、神経受容体占有率と代謝の変化というレベルで評価することが可能になりつつある。また、神経伝達系と血流代謝の両面をみるとことにより、中枢神経系の機能性疾患の病態が、より明らかになると考えられる。

文 献

- 1) 澤田康文著、花野 学監修：薬による脳の探求、南山堂、東京、1989
- 2) Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosies MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al: The [¹⁴C] deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* **28**: 897-916, 1977
- 3) Yarowsky P, Kadekaro M, Sokoloff L: Frequency-dependent activation of glucose utilization in the superior cervical ganglion by electrical stimulation cervical sympathetic trunk. *Proc Natl Acad Sci USA* **80**: 4179-4183, 1983
- 4) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (^{F-18})2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method. *Ann Neurol* **6**: 371-388, 1979
- 5) Tune L, Brandt J, Frost JJ, Harris G, Mayberg H, Steele C: Physostigmine in Alzheimer's disease: effects on cognitive functioning, cerebral glucose metabolism analyzed by positron emission tomography and cerebral blood flow analyzed by single photon emission tomography. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **366**: 61-65, 1991
- 6) Nagasawa H, Kogure K, Kawashima K, Ido T, Itoh M, Hatazawa J: Effects of co-dergocirine mesylate (Hydergine) in multi-infarct dementia as evaluated by positron emission tomography. *Tohoku J Exp Med* **162** (3): 225-233, 1990
- 7) Theodore W, Di Ciro G, Margolin R, Fishbein D, Porter RJ, Brooks RA: Barbiturates reduce human cerebral glucose metabolism. *Neurology* **36**: 60-64, 1986
- 8) Szechtman H, Nahmias C, Garnett ES, Firnau G, Brown GM, Kaplan RD, et al: Effect of neuroleptics on altered cerebral glucose metabolism in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat* **45**: 523-532, 1988
- 9) Satoh Y, Nagata K, Kondoh Y, Hirata Y, Watahiki Y, Fukushima K, et al: Effect of thyrotropin-releasing hormone on cerebral metabolism and blood flow in patients with spinocerebellar degeneration. *J Cerebr Blood Flow Metab* **9**: S702 (Suppl), 1989
- 10) Honer WG, Prohovnik I, Smith G, Lucas LR: Scopolamine reduces frontal cortex perfusion. *J Cerebr Blood Flow Metab* **8**: 635-641, 1988
- 11) 遠山正瀬、塙谷弥兵衛、共著：化学的神経機能解剖学、厚生社、大阪、1987
- 12) Farde L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G: Central D₂-dopamine receptor occupancy in Schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiat* **45**: 71-76, 1988
- 13) Seibyl JP, Woods SW, Zoghbi SS, Baldwin RM, Dey HM, Goddard AW, et al: Dynamic SPECT imaging of dopamine D₂ receptors in human subjects with Iodine-123-IBZM. *J Nucl Med* **33**: 1964-1971 1992
- 14) Wong DF, Wagner Jr HN, Tune LE, Dannals RF, Pearson GD, Links JM, et al: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naïve schizophrenics. *Science* **234**: 1558-1563, 1986
- 15) Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RSJ: The medial temporal region and schizophrenia. *Brain* **115**: 367-382, 1992

Summary

The Effect of Neuroleptics on Human Brain Estimated by SPECT and PET

Jun HATAZAWA

*Department of Radiology and Nuclear Medicine,
Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels*

In order to estimate the effect of neuroleptics on human central nervous system, a number of trials are now performed by means of SPECT and PET. Of these, the changes in glucose and oxygen metabolism and blood flow are good indicators of drug effects. The receptor occupancy during neuroleptics medication may provide the infor-

mation on the most effective dose to be administered without side effect. By measuring both of the neural transmission and its effects on metabolism, brain function can be further clearly understood.

Key words: Neuroleptics, Receptor occupancy, Cerebral metabolism, PET, SPECT.