

〈原 著〉

早期 Alzheimer 病患者のベンゾジアゼピン受容体と 脳血流についての検討

——¹²³I-イオマゼニルと ¹²³I-IMP による SPECT を用いて——

北村 伸* 越 泰彦* 小宮山 佐* 酒寄 修*
駒場 祐一* 大山 雅史* 津金澤俊和* 三品 雅洋*
赫 彰郎*

要旨 ¹²³I-イオマゼニル (IMZ) と ¹²³I-IMP の SPECT により、早期の Alzheimer 病 (AD) 患者のベンゾジアゼピン受容体 (BZR) と脳血流量 (CBF) について、一側性脳梗塞患者の非病巣側の値を対照として検討した。早期の AD では、前頭葉皮質と頭頂葉皮質の CBF (対小脳比) は対照群より低下していたが、IMZ 後期像の放射能 (対小脳比) と washout (IMZ 後期像／早期像放射能比、L/E 比) については差がなかった。しかし、痴呆症状が進行した例では、IMZ 後期像での対小脳比と L/E 比は大脳皮質で低下していた。HDS-R, MMS で評価した知的機能と IMZ 後期像における対小脳比の間に有意な相関がみられた。以上の結果から、AD の早期では、皮質の BZR は CBF に比して保たれており、CBF の低下は神経細胞の減少によるのではなく神経機能の低下によることが示唆された。IMZ による BZR の検討は AD の病態把握、重症度および知的機能の評価に有用な情報をもたらすことが示された。

(核医学 33: 49-56, 1996)

I. はじめに

Alzheimer 病では、アセチルコリン系をはじめとする種々の神経伝達物質に変化のあることが明らかにされている。そして、減少している神経伝達物質を補充する薬剤の開発と治療への応用が試みられてきている。しかし、神経伝達物質の作用する受容体の変化については十分に検討はされていない。Alzheimer 病患者の脳における神経受容体の変化を明らかにすることは、病態把握や神経伝達系の改善を目的とするような薬剤による治療

を考える上で必要なことである。

ベンゾジアゼピン受容体 (BZR) は、 γ -アミノ酪酸 (GABA)_A 受容体および Cl^- イオンチャネルと共に役する複合体を構成して、GABA 作動神経系の伝達を抑制的に支配している。Alzheimer 病患者の剖検脳では、前頭葉、側頭葉、および海馬において BZR が減少していたことが示されている¹⁾。¹²³I-フルマゼニルによる PET の研究では、Alzheimer 病患者の連合野の BZR は比較的保たれていたことが示されている²⁾。

中枢性 BZR に特異的に結合する ¹²³I 標識エチル-5,6-ジヒドロ-7-ヨード-5-メチル-6-オキソ-4H-イミダゾ[1,5a][1,4]ベンゾジアゼピン-3-カルボキシレート (¹²³I-イオマゼニル、以下、IMZ)(日本メジフィジックス社製) は、安全性には特に問題はなく、SPECT を用いて BZR の局所脳内分布を評価することが可能であることが示されている³⁾。

* 日本医科大学付属第一病院第二内科

受付：7年9月13日

最終稿受付：7年11月17日

別刷請求先：千代田区飯田橋3-5-5 (〒102)

日本医科大学付属第一病院第二内科

北 村 伸

われわれは、第3相臨床試験においてIMZを使用する機会を得て、Alzheimer病患者におけるBZRの変化と脳血流量(CBF)について検討したので報告する。

II. 対象

NINCDS-ADRDAの診断基準でprobable Alzheimer's diseaseに相当する7例の女性のAlzheimer病患者を対象とした。Table 1に対象についての臨床データを示した。Functional Assessment Staging of SDAT(FAST)⁴⁾では、3と4に相当する軽度のAlzheimer病患者が6例、5に相当する中等度の症例が1例であった。全例においてMRIでは萎縮以外の異常所見はなく、萎縮の程度も軽度で年齢相応であった。

III. 方 法

1. IMZ-SPECT

IMZ-SPECTの実施に際しては、院内の治験審査委員会の承認を得てGCPを遵守して行った。被験者の治験参加に関しては、IMZおよび検査方法などについて代理人に十分説明した上で、文書による同意を得た。安全性の検討のためにIMZ投与前後で血液尿検査を実施した。

IMZは、167 MBqを静脈内に1回投与した。投与前5時間は絶食とし、ヨウ化カリウム(ヨウ素量として1日50 mg)を投与前日と投与日内服させ、甲状腺ブロックを行った。スキャンは、中心時間を投与後15分および180分とした20分間スキャンを行い早期像と後期像を得た。SPECT装置はSET080(島津社製)を用いた。

2. ¹²³I-IMP SPECT

脳血流量(CBF)評価のために、¹²³I-N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン(¹²³I-IMP)によるSPECTを行い、ARG法⁵⁾を用いて定量を行った。¹²³I-IMP 222 MBqを右肘静脈に1分間定速持続注入し、静注開始10分後に左橈骨動脈より1回採血をした。静注開始25分後より30分間スキャンを行った。標準入力関数とVd値(32)はdynamic studyにより当施設で得られたものを用い

た。4例については、IMZ-SPECT実施前2か月以内、また、他の3例については、それぞれ3か月前、4か月前および1年前に実施した結果を用いた。なお、この間にいずれの患者においても病期や知的機能など臨床所見の変化はみられていない。

3. Data analysis

OMラインに平行なスライス厚10 mmのIMZ早期像と後期像、およびCBF-SPECTイメージ上に直径約13 mmの円形の関心領域を各皮質、視床、被殻に設定し、また、小脳には直径約22 mmの円形の関心領域を設定した。各皮質、視床、被殻と小脳左右両側の平均を局所の値とし、小脳の値をreferenceとした相対値(対小脳比)およびwashout(IMZ後期像/早期像比、L/E比)について検討をした。

CBFとIMZのSPECTの評価については、同時期に実施した5例の慢性期脳梗塞患者(男性4例、女性1例、平均年齢61.2±11.0歳)の非病巣側の値(対側の小脳をreferenceとした相対値)を対照として用いた。5例とも病巣は左側で、神経学的には右大脳半球と左小脳半球に起因するような異常はなく、MRIでも左大脳半球以外には病巣は認められなかった。

4. 知的機能評価

患者の知的機能評価については、長谷川式簡易知的機能評価スケール(HDS-R)およびMini-mental State Examination(MMS)を用いた。

統計処理は、Mann-Whitney's U testとSpearman's correlation coefficient by rankを用いた。

IV. 結 果

全例において、IMZ投与に起因する自他覚的症状や臨床検査値の異常変動などの副作用はみられなかった。

1. 症例呈示

代表的な2例のSPECTイメージをFig. 1に示した。

症例TY、55歳女性は、看護婦をしていたが、53歳頃より物忘れが目立つようになり、仕事に

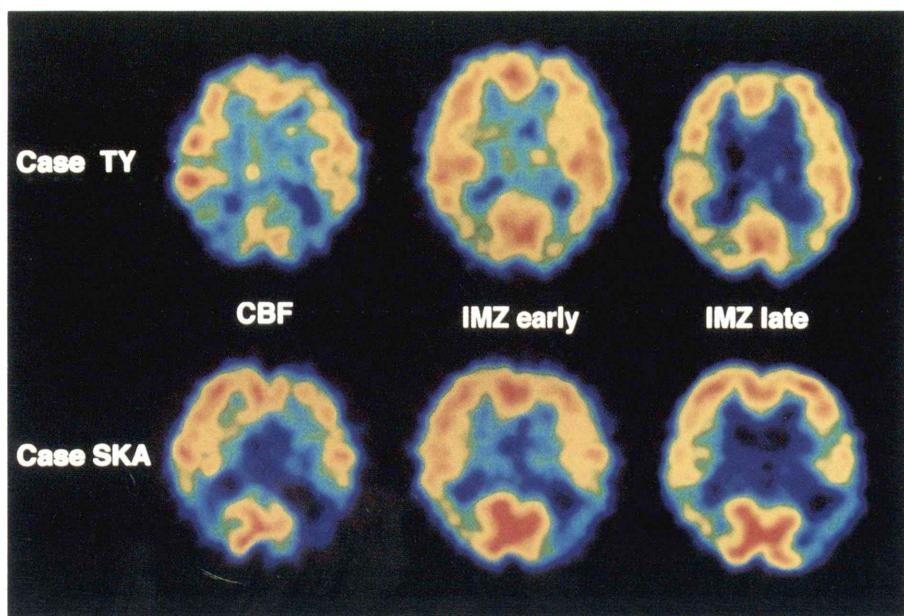


Fig. 1 CBF images and early and late images of $[^{123}\text{I}]$ Iomazenil (IMZ) in two patients with Alzheimer's disease. In case of mild Alzheimer's Disease (TY), the CBF decreased and radioactivity on IMZ early images decreased slightly. However, the radioactivity on IMZ late images relatively well preserved in the bilateral temporoparietal regions. In case of moderate Alzheimer's Disease (SKA), both the CBF and the radioactivity on IMZ early and late images decreased in the bilateral temporoparietal regions.

Table 1 Clinical data of patients with Alzheimer's disease

Name	Age (yr)	Sex	FAST	HDS-R	MMS	Atrophy (MRI)	CBF-IMZ interval
IC.M.	66	F	4	8	16	mild	20 days
IK.M.	66	F	3	23	24	none	1 month
I.Y.	64	F	4	13	13	mild	4 months
I.F.	73	F	4	3	5	mild	8 days
S.KI.	75	F	4	17	22	mild	1 year
S.KA.	59	F	5	2	3	mild	1 month
T.Y.	55	F	3	23	19	none	3 months

FAST: Functional Assessment Staging of SDAT, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale

MMS: Mini-mental State Examination

CBF-IMZ interval: The interval between the cerebral blood flow and $[^{123}\text{I}]$ Iomazenil studies

も差し支えるようになってきた。神経心理学的診察では、失見当識、健忘、計算力低下、軽度の構成失行が認められた。MRI では特に異常はなく、軽度の Alzheimer 病と診断された。CBF イメージでは、両側の側頭頭頂部の皮質で低下が認められ、IMZ 早期像でも CBF イメージとほぼ同様の

所見がみられるが⁶、CBF イメージよりもその低下は軽度である。IMZ 後期像では、CBF の低下のある側頭頭頂部の皮質の集積は比較的保たれている。

症例 SKA、59 歳女性は主婦で、56 歳頃より物忘れのひどいことが夫にも明らかになり、その後

Table 2 The comparison of the CBF and [¹²³I]Iomazenil SPECT counts between Alzheimer's disease and the controls

		N	Frontal	Temporal	Parietal	Occipital	Thalamus	Putamen
CBF	AD	7	0.81±0.07**	0.75±0.10*	0.76±0.09**	0.86±0.08	0.93±0.17*	0.88±0.09
(ratio to cerebellum)	Control	5	0.90±0.04	0.86±0.04	0.89±0.02	0.91±0.04	1.10±0.12	0.92±0.12
IMZ SPECT counts	AD	7	1.07±0.09	0.95±0.13*	0.98±0.12*	1.23±0.08*	0.56±0.07	0.66±0.07
(ratio to cerebellum)	Control	5	1.10±0.09	1.04±0.08	1.12±0.06	1.30±0.05	0.61±0.12	0.67±0.07
IMZ SPECT counts	AD	7	0.56±0.06	0.55±0.07	0.56±0.06	0.58±0.06	0.33±0.05	0.38±0.06
(late-to-early ratio)	Control	5	0.56±0.05	0.56±0.05	0.57±0.06	0.61±0.06	0.34±0.06	0.38±0.05

Values are mean±SD. **p<0.05, *p<0.1 (Mann-Whitney's U test) CBF: Cerebral blood flow AD: Alzheimer's Disease N denotes the numbers of the subjects.

Table 3 Correlation coefficients between the stages by FAST and [¹²³I]Iomazenil SPECT counts

IMZ SPECT counts	N	Frontal	Temporal	Parietal	Occipital
Ratio to cerebellum vs. FAST	7	-0.239	-0.777**	-0.777**	-0.12
Late-to-early ratio vs. FAST	7	-0.777**	-0.896*	-0.777**	-0.797**

*p<0.01, **p<0.05 (Spearman's rank correlation)

Table 4 Correlation coefficients between the scores by mental function by HDS-R and MMS and [¹²³I]Iomazenil SPECT counts

IMZ SPECT counts	N	Frontal	Temporal	Parietal	Occipital
Ratio to cerebellum vs. HDS-R	7	0.468	0.829**	0.829**	0.342
Ratio to cerebellum vs. MMS	7	0.429	0.964*	0.857**	0.429

*p<0.001, **p<0.05 (Spearman's rank correlation)

痴呆症状が徐々に悪化してきている。神経心理学的診察では、失見当識、健忘、失計算、構成失行などが認められた。MRI では萎縮以外の異常はなく、中等度の Alzheimer 病と診断された。CBF イメージでは、両側の側頭頭頂部の皮質で低下が認められ、IMZ 早期像でも CBF イメージと同様の所見が認められる。IMZ 後期像の同部位での集積低下は、CBF よりも軽度であるが、軽度 Alzheimer 病(前症例)よりも著明である。

2. CBF の対小脳比

Alzheimer 病群では、対照群よりも頭頂葉皮質と前頭葉皮質で CBF の対小脳比は有意に低下しており、側頭葉皮質と視床でも低下傾向が認められた(Table 2)。

3. IMZ 後期像の対小脳比

IMZ 後期像の放射能集積(対小脳比)は Alzhei-

mer 病群と対照群間では有意差は認められなかつたが、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、そして後頭葉皮質で低下している傾向であった(Table 2)。

4. IMZ 後期像／早期像比 (L/E 比)

L/E 比は Alzheimer 病群と対照群の間には有意差は認められなかった(Table 2)。

5. Alzheimer 病重症度と IMZ 後期像の対小脳比および IMZ 後期像／早期像比の関係

IMZ 後期像の対小脳比と FAST との間に側頭葉皮質と頭頂葉皮質で有意な相関が認められた(Table 3, Fig. 2)。FAST で 3 と 4 の例と比較して 5 の例では、特に側頭葉皮質、および図示していないが頭頂葉皮質において集積低下が認められた。

IMZ の L/E 比と FAST との間にはすべての皮質で有意な相関が認められ、重症なほど L/E 比は低かった(Table 3, Fig. 3)。

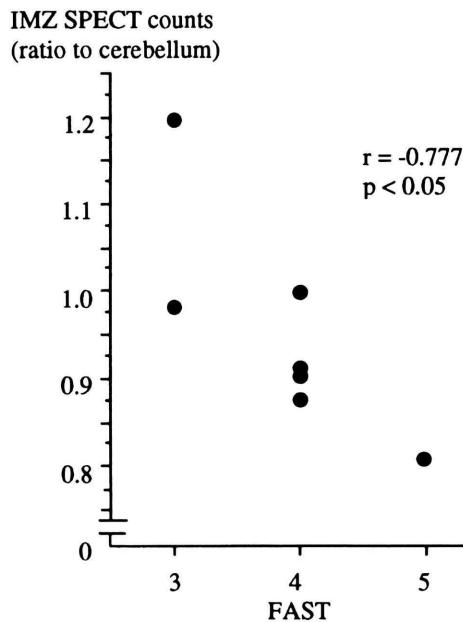


Fig. 2 Correlation between the stages by the functional assessment staging of SDAT (FAST) and late [¹²³I]Iomazenil SPECT counts (ratio to cerebellum) in the temporal cortex.

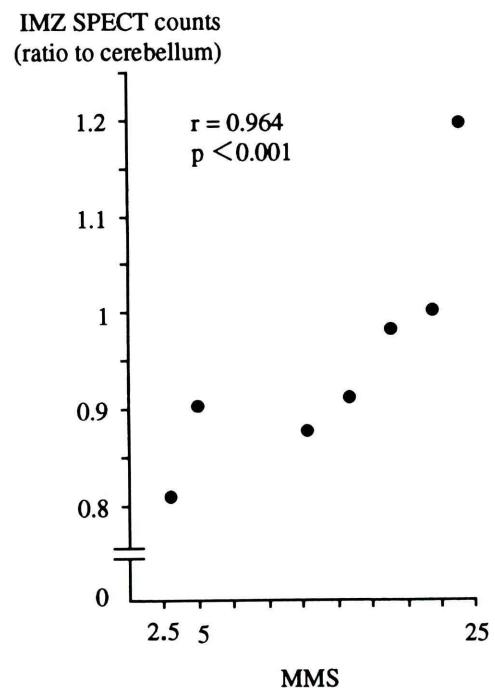


Fig. 4 Correlation between the scores by the mini-mental state examination (MMS) and late [¹²³I]Iomazenil SPECT counts (ratio to cerebellum) in the temporal cortex.

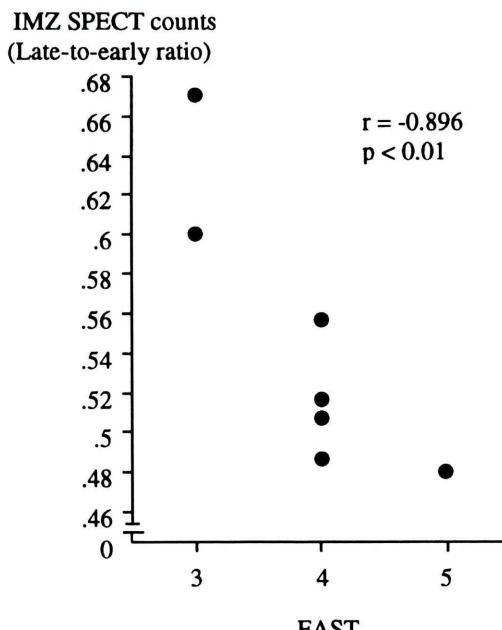


Fig. 3 Correlation between the stages by FAST and washout (the ratio of late-to-early [¹²³I]Iomazenil SPECT counts) in the temporal cortex.

6. 知的機能と IMZ 後期像の対小脳比の関係
IMZ 後期像の対小脳比と HDS-R の得点および MMS の得点との間に側頭葉皮質と頭頂葉皮質において有意な相関が認められた (Table 4, Fig. 4).

V. 考 察

Alzheimer 病における CBF と BZR の変化について、SPECT により ¹²³I-IMP と IMZ を用いて検討を行った。この検討で対象とした Alzheimer 病患者は 2 例がごく早期で、4 例が軽度であり、1 例が中等度であった。したがって、病変が比較的軽度な Alzheimer 病患者の CBF と BZR の変化を示すことができたと考える。

第 3 相臨床試験であるため正常者を被験者とすることができず、同時期に実施した左側の脳梗塞患者の非病巣側である右側の値を対照とした。対照群においては神経学的にも右大脳半球と左小脳

半球に起因するような異常はなく、MRIでも左大脳半球以外には病巣のないことより、BZRの検討については問題はないと考えるが、CBFについてはdiaschisisを考慮しなくてはならない。すなわちdiaschisisにより右大脳半球のCBFが低下している可能性があり、IMZ早期像の集積の低下によりL/E比が過大評価された可能性があるが、Alzheimer病患者群と対照群の間に有意な差がなかったことから、脳梗塞患者を対照としても問題はなかったと考える。また、BZRが存在する小脳皮質を参照領域として半定量することは厳密には問題があるが、Alzheimer病では小脳のBZRは正常者と比較して変化のないことが報告されている^{1,6)}ことから、正常と考えられる小脳をreferenceとして検討した。

脳萎縮によるpartial volume effectについても考慮する必要があるが、脳萎縮は全例軽度以下であり、顕著な萎縮のみられた例はなく、今回の結果に大きな影響を与えた可能性はないと考えた。

小脳をreferenceとした評価において、CBFでは対照群よりもAlzheimer病患者において頭頂葉皮質と前頭葉皮質で有意に低下していた。一方、IMZ後期像の対小脳比では前頭葉では有意差はなく、側頭頭頂葉で低下傾向にあった。IMZ後期像が神経細胞の分布と相関することから⁷⁾、軽度のAlzheimer病患者ではCBF障害に比しBZRが保たれていることが示唆される。したがって、連合野、特に前頭葉皮質でのCBFの低下は、神経細胞の減少によるよりも神経細胞の機能低下をより強く反映しているものと考えられる。Meyerら²⁾は、¹¹C-フルマゼニルと¹⁸FDGを用いてPETによりAlzheimer病患者のBZRと糖代謝量について検討をしている。その結果では、糖代謝はAlzheimer病患者の方が正常対照群よりも低下していたがBZRは比較的保たれており、¹²³I-IMPとIMZを用いた今回のわれわれの検討結果と一致している。

IMZの後期像および早期像の放射能集積比であるL/E比についてもAlzheimer病患者と対照群の間に有意な差のなかったことは、BZRが比較的

保たれていることを示していると考えられる。しかし、FASTからみた重症度について比べると、病変の進行していることが推測される中等度のAlzheimer病患者では、IMZのL/E比および後期像の対小脳比ともに低く、BZRの減少していることが示唆される。剖検による検討では、前頭葉や側頭葉でBZRの減少していることが示されており¹⁾、病変の進行とともにBZRが減少するものと考えられる。

知的機能とBZRの関係については、Alzheimer病で障害の強いとされている側頭葉皮質および頭頂葉皮質⁸⁾においてIMZ後期像の対小脳比とMMS、HDS-Rの得点との間に有意な相関が認められた。したがって、痴呆の程度が重症な例ではBZRが減少し、また、神経細胞の萎縮、脱落は代謝障害と同様に前頭葉よりも側頭頭頂葉で先行することが示唆される。BZRの減少がMMS、HDS-Rの得点と相関のあったことは痴呆に直接の因果関係があるということにはならないが、BZRの変化が痴呆の程度をみる客観的な指標にもなると考えられる。

MRIやX線CTは器質的異常に基づく痴呆の除外診断には有用であるが、Alzheimer病では脳室拡大等により脳の萎縮は検出されるが、病態の鋭敏な診断は困難である⁹⁾。今回の検討でも全例年齢相応の萎縮があるのみで、側頭頭頂葉での明らかな異常はみられなかった。しかし、IMZ後期像では同部位で集積低下の傾向がみられたことから、MRI等では検出できない神経細胞の萎縮や脱落の進行をより早期に評価できることが示唆された。

Alzheimer病においてはアセチルコリン系の障害があり、その障害が記憶と関連しているとされているが、アセチルコリン系以外の神経伝達物質の低下と受容体の減少も認められている⁶⁾。BZRと関連のあるGABA系についても、髄液中のGABAの低下⁹⁾、側頭葉でのGABAの低下¹⁰⁾、GABA_A受容体の減少¹¹⁾なども報告されている。そして、正常者と変性性痴呆患者を対象とした検討で、髄液中のGABAの値と前頭葉や側頭葉の

脳循環代謝量との間に有意な正の相関が認められている¹²⁾。さらに、BZR の逆アゴニストにより学習認知機能の増強作用がみられることが示され^{13,14)}、BZR の保たれている早期の Alzheimer 病患者では GABA_A 受容体に作用する薬物が痴呆症状の改善に役立つ可能性も考えられる。したがって、Alzheimer 病の治療薬の開発やその効果を期待できる症例の選択などについて IMZ を用いた SPECT は、有用な情報を与えてくれるものと考える。

VI. 結論

早期 Alzheimer 病患者では、大脳皮質の BZR は CBF と比較して保たれていることから、認められた CBF の低下は神経細胞の減少によるのではなく神経機能低下をより強く反映していることが示唆された。IMZ を用いた SPECT により BZR について検討することは、Alzheimer 病の病態把握、重症度、知的機能の評価をする上で有用な所見を与えてくれる。そして、神経伝達系を賦活する治疗方法の根拠と有用性を考える上で必要な検査である。

文 献

- Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M: Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* **23**: 404-406, 1988
- Meyer M, Koepp RA, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **52**: 314-317, 1995
- 米倉義晴、西澤貞彦、田中富美子、石津浩一、岡沢秀彦、藤田 透、他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ¹²³I-イオマゼニルの第1相臨床試験. *核医学* **32**: 87-97, 1995
- Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ: Senile dementia of the Alzheimer type: Diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment staging. In Traber J, Gispert WH (eds), *Senile Dementia of the Alzheimer Type*, Springer-Verlag, Berlin, 1985, pp. 18-37
- Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* **35**: 2019-2030, 1994
- 下濱 俊: 老年期痴呆 レセプターの障害を中心に. *最新医学* **47**: 602-609, 1992
- Duara R: Dementia, In Mazziotta JC, Gilman S (eds), *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications*, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1992, pp. 294-349
- Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, Sundaresan S, Spencer DD, Mattson RH, et al: "Central" and "peripheral" benzodiazepine receptors: Opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* **42**: 811-815, 1992
- Yamamoto T, Amakusa T, Iizuka R, Nagatsu T: Free and total GABA in cerebrospinal fluid of patients with dementia. *Biogenic Amines* **2**: 125-129, 1985
- Arai H, Kobayashi K, Ichimiya Y, Kosaka K, Iizuka R: Free amino acids in postmortem cerebral cortices from patients with Alzheimer-type dementia. *Neuroscience Res* **2**: 486-490, 1985
- Griffiths PD, Crossman AR: Receptor changes in the neocortex of postmortem tissue in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Dementia* **3**: 239-246, 1992
- 北村 伸、赫 彰郎、氏家 隆: 痴呆患者における髄液中神経伝達物質と局所脳循環代謝についての研究. 大和証券ヘルス財団研究業績集 **15**: 57-63, 1991
- Sarter M, Schneider HH, Stephens DN: Treatment strategies for senile dementia: antagonist β -carbolines. *Trends Neurosci* **11**: 13-17, 1988
- Miller JA, Dudley MW, Kehene JH, Sorensen SM, Kane JM: MDL 26, 479: A potential cognition enhancer with benzodiazepine inverse agonist-like properties. *Br J Pharmacol* **107**: 78-86, 1994

Summary

Benzodiazepine Receptor and Cerebral Blood Flow in Early Alzheimer's Disease —SPECT Study Using ^{123}I -Iomazenil and ^{123}I -IMP—

Shin KITAMURA, Yasuhiko KOSHI, Tasuku KOMIYAMA, Osamu SAKAYORI, Yuichi KOMABA,
Masashi OHYAMA, Masahiro MISHINA, Toshikazu TSUGANESAWA and Akiro TERASHI

Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School First Hospital

This study was designed to investigate benzodiazepine receptors (BZR) and cerebral blood flow (CBF) in patients with early Alzheimer's disease. Imaging of BZR and measurement of CBF were performed by SPECT using ^{123}I -Iomazenil (IMZ) and ^{123}I -IMP respectively, in seven patients with early Alzheimer's disease and five patients with unilateral left cerebral infarction as controls. The values for the normal cerebral hemisphere (ratio to the contralateral cerebellum) in patients with cerebral infarction were adopted as control values. In patients with Alzheimer's disease, the CBF (ratio to cerebellum) decreased significantly in the frontal cortex and the parietal cortex compared with the control values. There was no significant difference in late IMZ SPECT counts (ratio to cerebellum) and washout (the ratio of late-to-early IMZ

SPECT counts) between patients with Alzheimer's disease and the controls. However, the late IMZ SPECT counts and washout decreased in one patient with moderate dementia. There was a significant correlation between the severity of dementia and the late IMZ SPECT counts in the temporal cortex and the parietal cortex. These results suggest that benzodiazepine binding sites are relatively well preserved in patients with early Alzheimer's disease, and reduction of the CBF is caused by neuronal dysfunction rather than by neuronal loss. IMZ SPECT study is useful and necessary for clarifying the pathophysiological state in Alzheimer's disease.

Key words: ^{123}I -iomazenil, Benzodiazepine receptors, Alzheimer's disease, SPECT, Cerebral blood flow.