

《技術報告》

中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤

 ^{123}I -イオマゼニルの第2相臨床試験(第2報)

——各種脳疾患における臨床的有用性の検討——

鳥塚 莊爾^{*1} 上村 和夫^{*2} 融 道男^{*3} 米倉 義晴^{*4}
 中川原譲二^{*5} 福山 秀直^{*6} 松田 一己^{*7} 森本 清^{*8}

要旨 てんかん 81 例、脳血管障害 82 例、中枢神経変性疾患 35 例および精神神経障害 14 例を対象に ^{123}I -イオマゼニル SPECT の臨床的有用性を検討した。てんかんでは、本剤の検査は発作間歇期に行われるにもかかわらず、てんかんの焦点検出の特異性は間歇期脳波のみならず発作時脳波よりも高く、脳波で焦点部位の診断が困難な症例において有効な情報を提供するものと考えられた。また、後期像の異常検出率は血流像より高く、てんかん発作時血流像検査と比較してもほぼ同等であった。脳血管障害では、後期像は血流情報とは異なり、血行力学的脳虚血や脳虚血後の再灌流に伴う高灌流状態などの種々の病態における皮質神経細胞の脱落の程度を反映していると考えられた。中枢神経変性疾患では、痴呆の程度と簡易定量法により求めた結合能などの指標との間に相関が認められた。精神神経障害では少数例での検討であったが、異常所見出現率は形態学的検査に比べ本剤の方が高率であった。

(核医学 33: 191-205, 1996)

I. はじめに

中枢性ベンゾジアゼピン受容体(以下、BZR)は γ -アミノ酪酸(GABA)_A 受容体および Cl^- チャン

*1 福井医科大学(現; 京都大学名誉教授)

*2 秋田県立脳血管研究センター

*3 東京医科歯科大学神経精神科

*4 京都大学脳病態生理学講座

(現; 福井医科大学高エネルギー医学研究センター
生態イメージング研究部門)

*5 中村記念病院脳神経外科

*6 京都大学神経内科(現; 脳病態生理学講座)

*7 国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)
脳神経外科

*8 香川医科大学精神神経科

受付: 7年 10月 12日

最終稿受付: 7年 12月 26日

別刷請求先: 東京都千代田区九段北 1-13-5 (〒102)
(日本本地所第一ビル)

日本メディフィジックス株式会社
開発部

ネルと共に役する複合体を構成し、GABA 作動性の抑制性神経伝達に関与する¹⁾。中枢性 BZR はてんかん^{2,3)} をはじめ、ハンチントン病⁴⁾ やアルツハイマー型老人痴呆⁵⁾ など各種脳疾患において、その脳内密度が変化することが報告されている。

^{123}I -イオマゼニル(以下、本剤)は中枢性 BZR に高い親和性を有し⁶⁾、SPECT を用いて中枢性 BZR の局所脳内分布を評価する目的で開発された放射性医薬品である^{7,8)}。

本剤の安全性と薬物体内動態の検討を目的とした第1相臨床試験の結果、安全性に問題なく、本剤投与後 2~3 時間以降で BZR の局所脳内分布を反映した画像が得られた⁹⁾。そこで、本剤の各種脳疾患における有効性、安全性、有用性および投与量の多寡を検討するための第2相臨床試験を平成 6 年 1 月から 4 月の間に全国 14 施設で実施し、その結果、第1報で報告したとおり本剤は安全性に問題なく、BZR イメージング剤としての

Table 1 Number of cases with epilepsy analyzed in the trial

Type of Epilepsy	Focus				Total
	Temporal	Frontal	Others	Unknown	
Partial epilepsy	49	13	5	12	79
Generalized epilepsy	—	—	—	—	2

Table 2 Comparison of detectability of epileptic focus by interictal EEG with that by ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and cerebral blood flow (CBF) images

Interictal EEG Findings	IMZ Findings				CBF Findings			
	Regional	Bilateral	Normal	Others/Total	Regional	Bilateral	Normal	Others/Total
Regional	35 (31)*	0	10	3/48	27 (23)*	0	13	3/43
Bilateral	9	1	8	1/19	5	0	9	2/16
Normal	3	1	4	0/8	2	0	5	0/7
Others	3	0	1	0/4	2	0	1	0/3

* Identical findings or partial identically findings

EEG: Electroencephalogram

高い有用性が示された¹⁰⁾。本報では、各種脳疾患における有用性をさらに詳細に検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

てんかん、脳血管障害、中枢神経変性疾患(以下、変性疾患)などの脳疾患およびBZRが関与する精神神経障害(以下、精神神経障害)の患者を対象とした。ただし、薬物等に対する重篤なアレルギーを有する患者、重篤な合併症を有する患者、妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人、ならびに、20歳未満または65歳以上の患者等は対象から除外することとした。

本試験の実施に際しては、各実施医療機関の治験審査委員会および必要に応じ倫理委員会の承認を得た。治験担当医師(以下、担当医)は被験者または必要に応じ代理人に本試験の内容について十分に説明し、文書による同意を得た。

2. 試験薬剤

本剤(開発コード: NMA16、日本メジフィジックス社製)は1バイアル(1.5 mL)中、ヨウ素-123として検定日時において167 MBqおよび主成分としてエチル-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(イオマゼニル)0.75 μgを含む注射剤である。

3. 投与量および投与方法

安静状態にて本剤111~222 MBqを静脈内に1回投与した。

なお、検査日前日および当日にヨウ化カリウムを内服させるなどの方法により甲状腺ブロックを実施することとした。また、ベンゾジアゼピン系薬剤を服用中の場合は、可能であれば担当医師の判断に基づき本剤投与前に必要な期間休薬を行うこととした。

4. 核医学検査

本剤投与後約15分および約3時間撮像中心時間とする脳SPECT像を得て、それぞれ本剤の早期SPECT像および後期SPECT像(以下、それぞれ早期像および後期像)とした。

検出器は、多検出器型あるいはリング型SPECT装置を使用した。

また、本剤投与後30分に静脈採血を行い、その血中放射能と早期像および後期像のSPECTカウントから、3コンパートメントモデルに基づいた簡易定量を試み、本剤の脳への移行定数(K_1)およびBZRに対する結合能(BP: binding potential)

を求めた¹¹⁾.

5. 有効性の解析

本剤の成績を一定の判定基準で検討するために組織した判定委員会による判定に基づいて検討した。

(1) 脳核医学検査の所見判定

第1報¹⁰⁾で報告したとおり、早期像および後期像あるいは血流像についてその所見を脳の各領域ごとに、「正常」、「やや低下」、「低下」、「著しい低下または欠損」、「増加」の5段階およびその他で判定した。

(2) 所見判定結果の解析

判定委員会において判定された所見に基づき、①本剤の早期像と後期像および②本剤の後期像と血流像について対応する領域毎に比較解析し、いずれかの検査で異常がみられた領域をそれぞれ以下の6型に分類した。

① 本剤の早期像と後期像の比較分類(分布の変化)

SW型：後期像で相対的に集積増加

SW(L↑)型：SW型で後期像は正常より集積増加

RW型：後期像で相対的に集積低下

RW(E↑)型：RW型で早期像は正常より集積増加

E型：早期像と後期像で変化なし

E(E/L↑)型：E型で共に正常より集積増加

② 本剤の後期像と血流像の比較分類

F型：血流像の低下がより著しい

F(R↑)型：F型で後期像は集積増加

R型：後期像の低下がより著しい

H型：R型で血流像は正常よりも増加

E型：血流像と後期像の所見が同程度

E(↑)型：E型で共に集積増加

なお、脳血管障害においては、F型をさらにFRN型(後期像は正常)とFRD型(後期像も集積低下)に分類した。

脳血管障害の領域解析では、小脳の遠隔効果による影響を除くため、小脳の領域については別項目として解析した。

(3) てんかん焦点の局在診断

てんかんを対象とした場合には、血流像、早期像、後期像および頭皮上脳波の各検査において、推定されるてんかん焦点部位を「局在」、「両側」、「び漫性」、「正常」、「判定不能」およびその他で判定した。

6. 統計学的検定

投与量の多寡および投与量と有効性の関連性の検定には Spearman の順位相関検定を用いた。また、2群間の所見比較、複数群間の所見の比較および群内所見の比較には、それぞれ、Fisher の直接確率計算、Kruskal-Wallis 検定および McNemar 検定を用いた。また、2群間の平均値の差の検定には、Student の t 検定を用いた。有意水準は 5% とした。

Table 3 Detectability in cases with foci definitely diagnosed from IMZ late images, CBF images and ictal EEG

Findings	IMZ	Interictal CBF	Ictal EEG
Identical abnormality	5	3	3
Other findings	0	2	2

Table 4 Comparison of detectability of epileptic focus by IMZ with those by interictal or ictal CBF

IMZ	Interictal CBF				Ictal CBF		
	Regional	Bilateral	Normal	Others	Regional	Bilateral	Normal
Regional	34 (28)*	0	10*	0	15	1	2
Bilateral	0	0	2	0	0	0	0
Normal	2 ^b	0	16	1	1	0	2
Others	0	0	0	4	0	0	0

* Identical findings. ^ap<0.05 vs. b

III. 結 果

1. てんかん

(1) 解析対象

てんかんにおける解析対象は Table 1 に示すとおり、部分てんかん 79 例、全汎てんかん 2 例であった。部分てんかんにおける焦点の解剖学的局在は側頭葉、前頭葉、その他および不明がそれぞれ 49 例、13 例、5 例および 12 例であった。

(2) 部分てんかんでの発作間歇期脳波(以下、脳波)と後期像および発作間歇期血流像(以下、血流像)における焦点部位検出能の比較

部分てんかん 79 例において、脳波と後期像および血流像による焦点部位検出能について比較した結果を Table 2 に示す。血流像と比較し得たのはそのうち 69 例であった。

脳波で焦点が「局在」と判定された症例のうち、後期像および血流像でも「局在」と判定されたのは、それぞれ 48 例中 35 例 (73%) および 43 例中 27 例 (63%) であった。このうち脳波と各シンチグラムでみられた異常部位が一致または部分的に一致した症例は、後期像および血流像でそれぞれ、35 例中 31 例 (89%) および 27 例中 23 例 (85%) であった。脳波で「両側」の異常がみられ、後期像または血流像で局所的異常がみられた症例は、それぞれ、19 例中 9 例 (47%) および 16 例中 5 例 (31%) であった。また、脳波で「正常」で、後期像および血流像で局所的異常がみられた症例は、それぞれ 8 例中 3 例 (38%) および 7 例中 2 例 (29%) であった。

Table 2 の中にて脳波が両側性の異常を示した症例のうち、発作時の脳波または血流像、深部電極

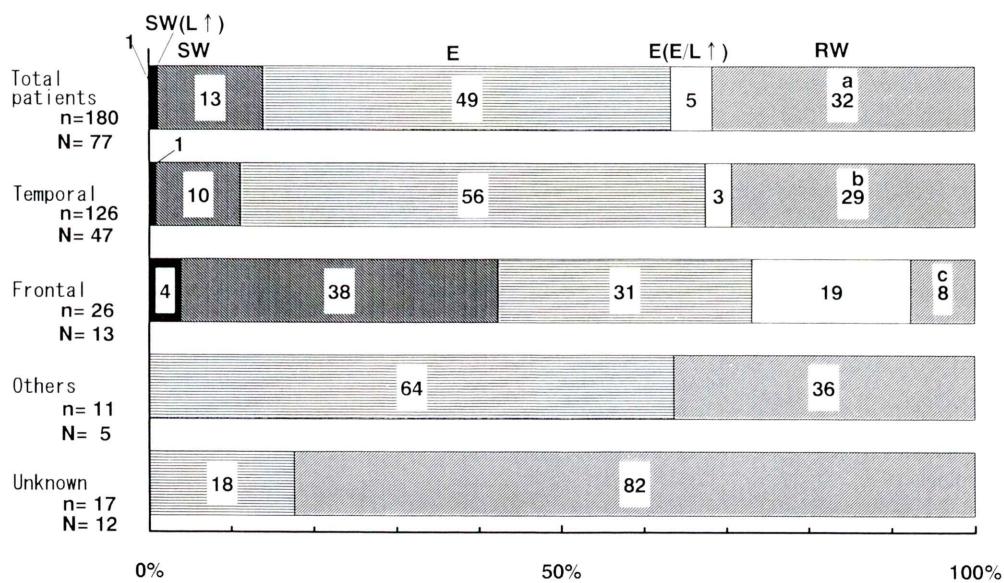


Fig. 1 Types of mismatch between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) early images and late images in partial epileptic patients classified by regional focus. N: The numbers of patients analyzed. n: The numbers of regions which showed abnormal uptake of either IMZ early or late images. The numbers in the bargraphs denote the percentages of each type of region. ^ap < 0.005 vs. type SW including type SW (L↑); ^bp < 0.005 vs. c. Type SW (Slow Washout): Tracer distribution was relatively increased in late IMZ images. Type E: Late IMZ images showed the same findings as early ones. Type RW (Rapid Washout): Tracer distribution was relatively decreased in late IMZ images. (↑) denotes increased uptake of IMZ in early and/or late images.

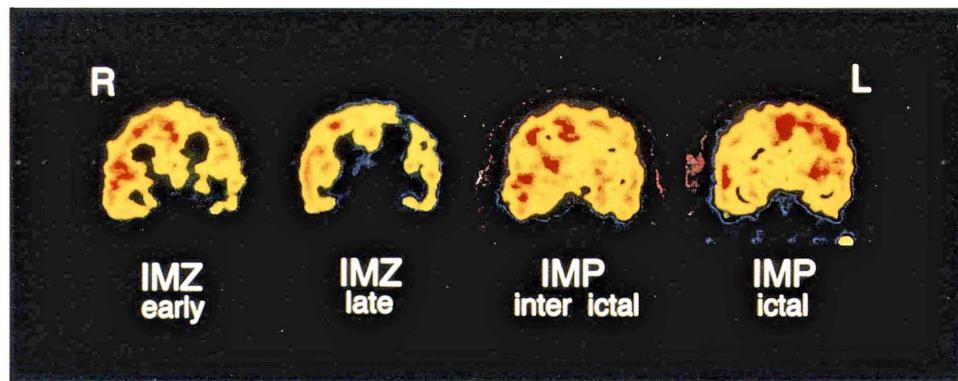


Fig. 2 Early and late images using ^{123}I -Iomazenil (IMZ), and CBF images during interictal and ictal periods using ^{123}I -IMP in a patient with frontal lobe epilepsy. The late image demonstrates apparent defective region concordant with the focus, while the interictal CBF image shows no remarkable abnormal finding. The ictal CBF image shows high accumulation around the focus.

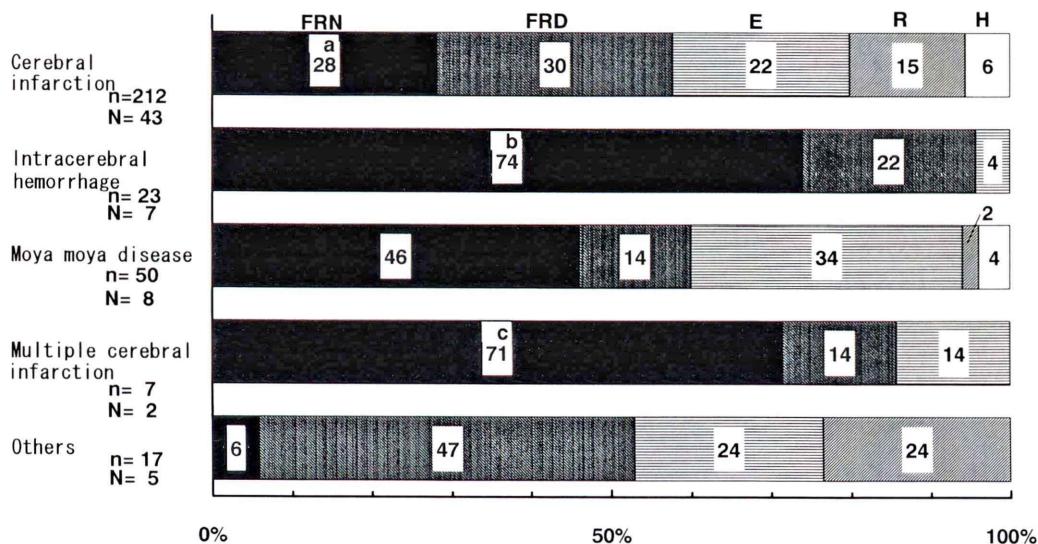


Fig. 3 Types of mismatch between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and CBF images in patients with cerebrovascular disease. * $p < 0.001$ vs. b; ^a $p < 0.05$ vs. c. Type FRN: Late IMZ images were normal findings, and CBF images showed decreased uptake. Type FRD: Late IMZ images showed decreased uptake, and CBF images showed more decreased uptake than late IMZ images. Type E: Late IMZ images showed the same findings as CBF images. Type R: More decreased uptake was shown in late IMZ images than in CBF images. Type H: CBF images showed increased uptake, and late IMZ images were decreased than CBF images.

記録、手術所見、 ^{18}F -FDG-PET 所見ならびに発作症状から総合的にてんかん焦点部位が確定できたと考えられた5症例では、いずれも後期像で確定

された焦点部位に一致した集積低下がみられた (Table 3)。一方、血流像では5例中3例で焦点部位に一致した低下がみられたが、1例では正常、

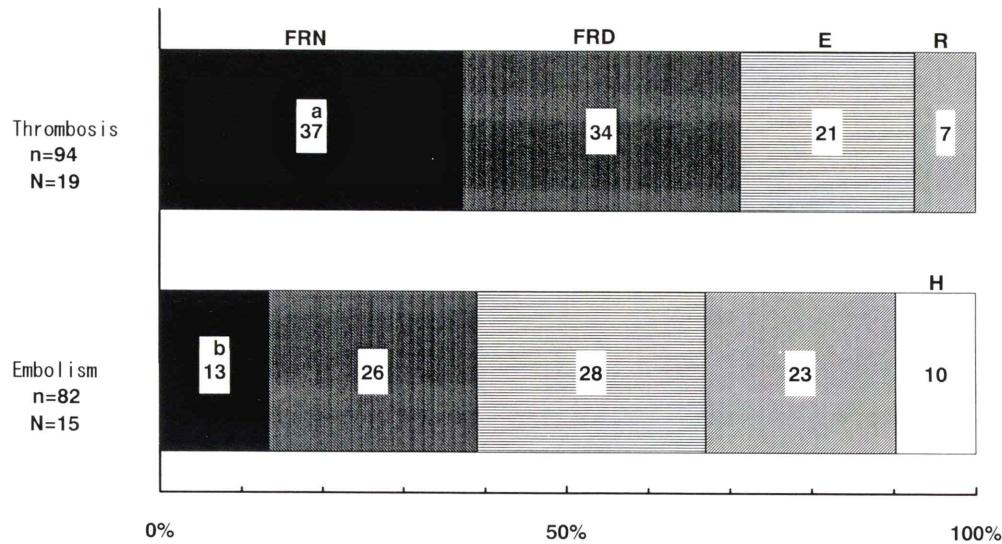


Fig. 4 Types of mismatch between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and CBF images in patients with thrombosis or embolism. ^a $p < 0.0005$ vs. b. Abbreviations as in Fig. 3.

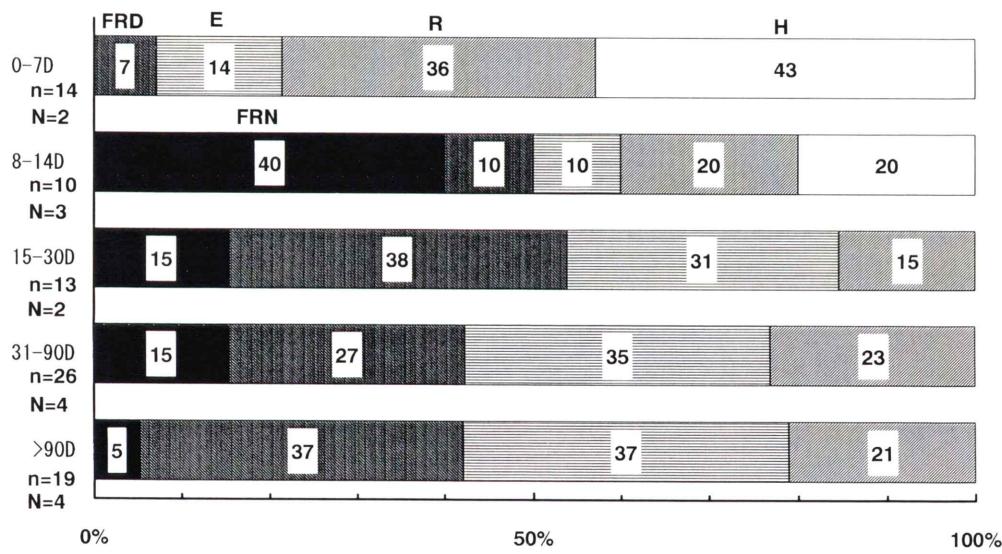


Fig. 5 The relationship between the types of mismatch between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and CBF images, and the days after the onset of the stroke or recanalization in patients with embolism. Abbreviations as in Fig. 3.

残る1例では焦点と反対側の血流低下がみられ、発作時脳波においても5例中2例では両側性の異常がみられた。

(3) 本剤の後期像と血流像および発作時血流像の比較
後期像と血流像および発作時血流像における焦点部位の判定結果をTable 4に示す。後期像およ

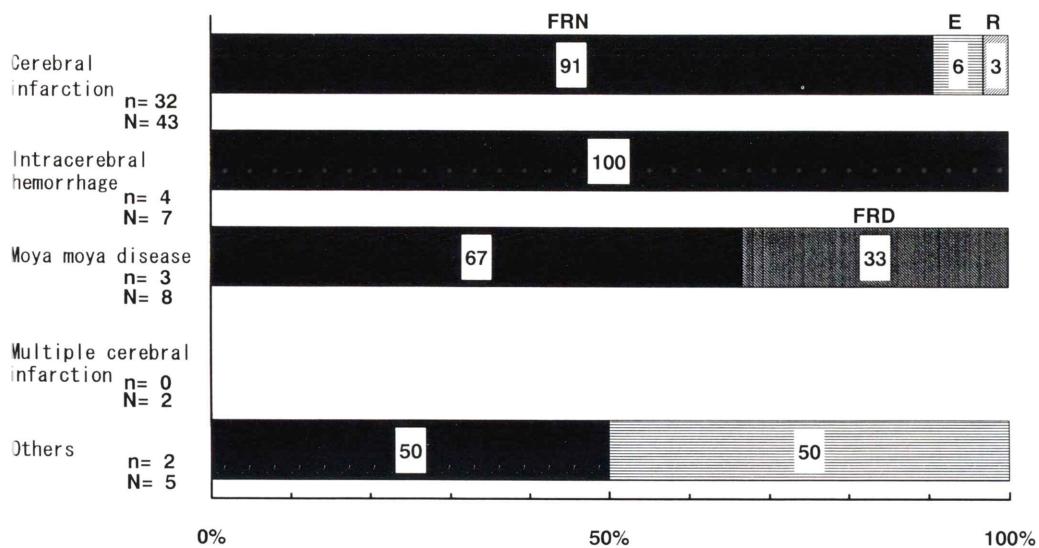


Fig. 6 Types of mismatch in cerebellar segments between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and CBF images in patients with cerebrovascular disease. Abbreviations as in Fig. 3.

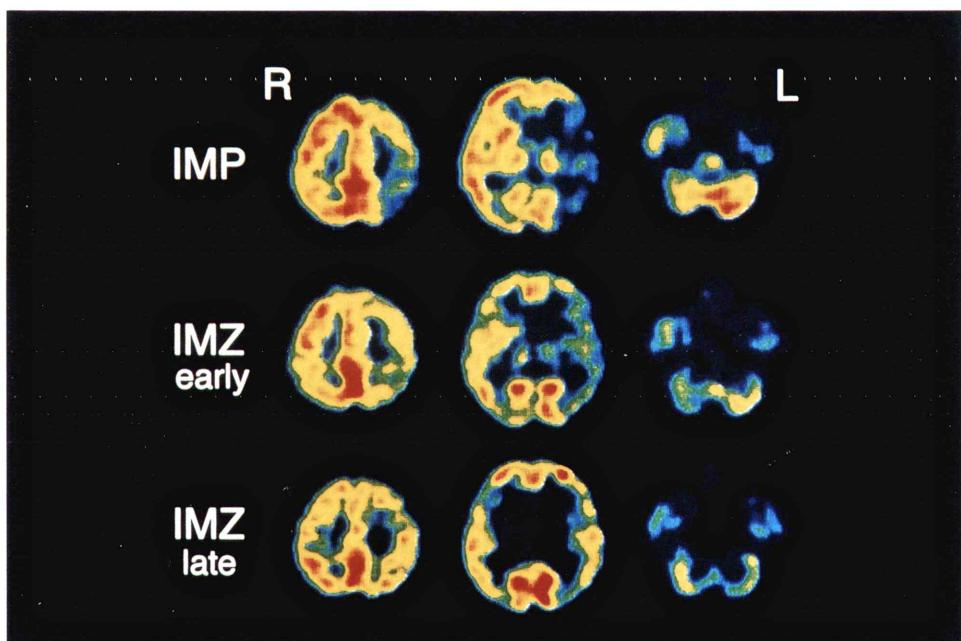


Fig. 7 Early and late images using ^{123}I -Iomazenil (IMZ), and CBF images with ^{123}I -IMP in a patient with thrombosis. CBF images revealed low perfusion area in left MCA region, and the same finding was obtained in early images. Late images demonstrated a nearly normal distribution of IMZ.

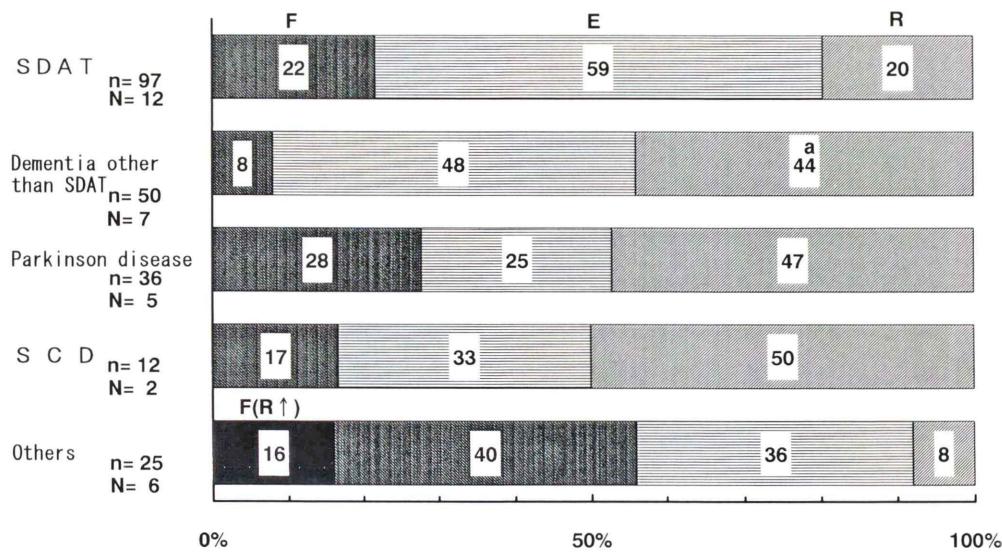


Fig. 8 Types of mismatch between ^{123}I -Iomazenil (IMZ) late images and CBF images in patients with degenerative disorders. * $p < 0.005$ vs. type F. SCD: Spinocerebellar degeneration. Type F: More decreased uptake was shown in CBF images than in late IMZ images. Type E: Late IMZ images showed the same findings as CBF images. Type R: More decreased uptake was shown in late IMZ images than in CBF images. ($\text{R} \uparrow$) denotes increased uptake of IMZ. Other abbreviations as in Table 6.

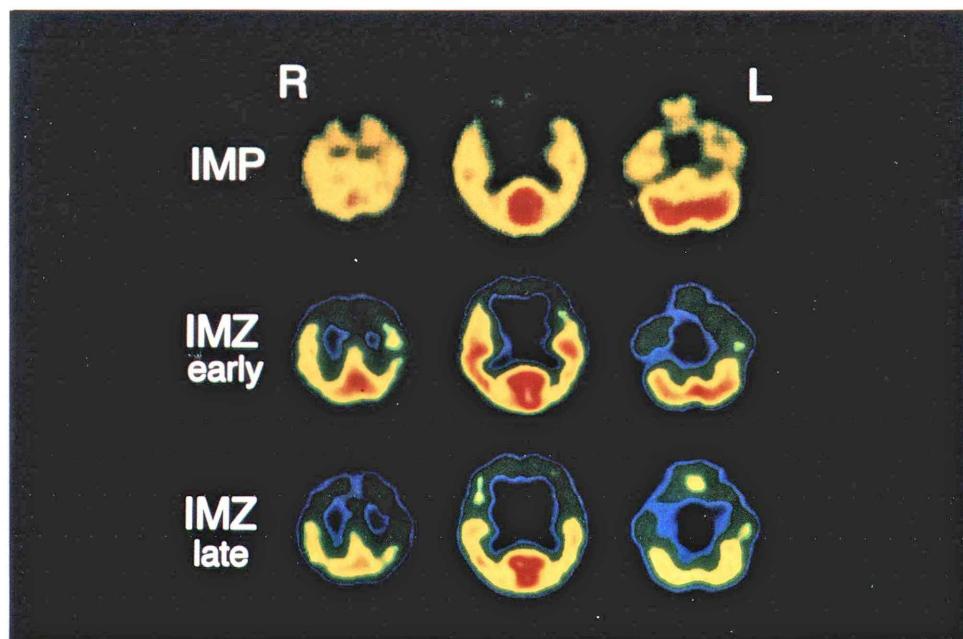


Fig. 9 Early and late images using ^{123}I -Iomazenil (IMZ), and CBF images using ^{123}I -IMP in a patient with frontal lobe dementia. The late images show a wider area of low tracer uptake than the CBF images.

び血流像共に「局在」と判定された症例は34例あり、そのうち異常部位が完全に一致したのは28例(82%)であった。

血流像で「局在」、後期像で「正常」と判定された症例は2例であるのに対し、血流像で「正常」、後期像で「局在」とされた症例は10例であり、血流像よりも後期像の方がより高率に局所的な異常が検出された($p < 0.05$)。

発作時血流像で局在性の焦点と判定された16例において、後期像で局在性の焦点と判定された症例は15例(94%)であった。

(4) 本剤の早期像と後期像の比較

部分てんかん79例のうち、早期像と後期像を比較し得た77例において、両画像のいずれかで異常がみられた180領域についての所見の比較をFig. 1に示す。

部分てんかん全体では、49%の領域で本剤の分布に変化がみられなかった。分布の変化がみられる領域では後期像で相対的な集積低下を示すRW型、後期像で相対的な集積増加を示すSW型[SW(L↑)型も含む]がそれぞれ32%および14%であり、RW型の方が多かった($p < 0.005$)。焦点部位別に検討すると、RW型は前頭葉てんかんよりも側頭葉てんかんにおける異常領域で多くみられた($p < 0.005$)。

(5) 症例呈示(国立療養所静岡東病院)

26歳、男性、部分てんかんの症例で、発作時および発作間歇期の脳波所見より焦点は左前頭葉と診断された(Fig. 2)。MRIでは左半球の発育不全を認めた。早期像で左前頭葉外側皮質に低集積を認めるが後期像では明瞭な欠損像を示した。血流像では同部位の著明な低集積はみられず、発作時血流像で高集積となった。

2. 脳血管障害

(1) 解析対象

脳血管障害における解析対象82例をTable 5に示すとおり、脳梗塞、脳出血、もやもや病、多発性脳梗塞およびその他の脳血管障害に分類し、脳梗塞についてはさらに支配血管別に、また血栓症と塞栓症とに分類した。脳出血については深部出

血および皮質下出血に分類した。

脳梗塞で後期像と血流像の比較を行う場合、血流検査未施行の5例、委員会判定で比較不能とされた1例および血流と本剤の検査間隔が基準を超える8例を除外した43例で検討した。検査間隔に関する除外基準は、発症日または血行再建術施行日から血流または本剤の検査のいずれか早く実施された日までの日数が0~7日、8~14日あるいは15~30日に分類し、血流と本剤の検査間隔がそれぞれ4日、11日および15日を超える症例とした。

(2) 各疾患での本剤の後期像と血流像の乖離のタイプの比較

血流像と比較し得た症例について後期像と血流像の領域所見の比較をFig. 3に示す。

脳梗塞では本剤の結合能が正常に保たれているFRN型が28%と少なく、結合能の低下を反映するFRD型またはE型の領域が多くみられた。R型は15%、H型は6%と、本剤の集積程度に対し血流が相対的に高い部位も認められた。

脳出血、多発性脳梗塞ではFRN型はいずれも70%以上と、脳梗塞に比し高率(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.05$)であった。

もやもや病ではFRN型が46%、H型は4%であった。

(3) 血栓症と塞栓症での本剤の後期像と血流像の乖離のタイプの比較

血栓症と塞栓症(主幹動脈梗塞)での後期像と血流像の領域所見の比較をFig. 4に示す。血栓症ではFRN型が37%と塞栓症の13%に比べ高率($p < 0.0005$)であった。H型は塞栓症のみに10%認められた。

(4) 塞栓症における本剤の後期像と血流像の乖離のタイプの経過期間による比較

塞栓症での後期像と血流像の領域所見の乖離を、発症日あるいは血行再建術施行日から本剤検査の実施日までの経過期間により0~7日、8~14日、15~30日、31~90日および91日以上の5群に分類しFig. 5に示す。

発症日あるいは血行再建術施行日から0~7日

Table 5 Number of cases with cerebrovascular diseases analyzed in the trial

Disease	Total number of cases	Number of cases comparable to CBF			Total
			Lesions		
Cerebral infarction	57	Major branches	39	(Thrombotic 19) (Embolic 15) (Others 5)	43
		Perforating branches	3		
		Unknown	1		
Intracerebral hemorrhage	7	Lobar	2		7
		Deep	5		
Moya-moya disease	8				8
Multiple cerebral infarction	2				2
Others	8				5
Total	82				65

Table 6 Number of cases with degenerative disorders analyzed in the trial

Disease	Total	Subtype	HDS/MMS score	
Dementia and memory disorders	19	SDAT	12	≤ 20 8
		Others	7	> 20 6
Parkinson's disease	7			
Spinocerebellar degeneration	2			
Others	7			
Total	35			

SDAT: Senile dementia of Alzheimer type

では R 型が 36%, H 型が 43% と相対的な高灌流領域が 79% の領域に認められた。R 型, H 型は 8~14 日でいずれも 20% と減少し 15 日以降では H 型は認められなかった。FRN 型は 8~14 日で 40% の領域にみられたが、それ以降減少した($p < 0.05$) のに比し、15 日以降では FRD 型と E 型の領域の合計は 60% 以上を占めた。

(5) 小脳領域における検討

小脳での後期像と血流像の領域所見の比較を Fig. 6 に示す。いずれの疾患群でも FRN 型を示す領域が半数以上を占め、脳梗塞および脳出血ではそれぞれ 91% および 100% であった。

(6) 症例呈示(中村記念病院)

63 歳、男性、脳血栓症で進行性の右手麻痺、言語障害を呈した(Fig. 7)。

血管造影では左中大脳動脈起始部に閉塞が認められた。発症 16 日目の ^{123}I -IMP SPECT では左中大脳動脈支配領域で広範な低灌流域がみられたが、発症 18 日目に施行した本剤後期像ではごく軽度の集積低下が認められるのみであり、同部位における皮質神経細胞の脱落がごく軽度であることが示唆された。

3. 中枢神経変性疾患

(1) 解析対象

中枢神経変性疾患(以下、変性疾患)における解析対象は 35 例で、Table 6 に示すとおり痴呆・記憶障害等 19 例、パーキンソン病 7 例、脊髄小脳変性症 2 例およびその他の変性疾患 7 例であった。また、痴呆・記憶障害等についてはアルツハイマー型痴呆 12 例とその他の痴呆 7 例に分類し、さらに、長谷川式簡易知的機能評価スケール(HDS)または Mini-mental state examination(MMS)のスコアが得られている 14 例については、HDS または MMS(以下、HDS/MMS)のスコアにより HDS/MMS が 20 以下の群(HDS/MMS ≤ 20) 8 例と HDS/MMS が 20 を超える群(HDS/MMS > 20) 6 例の 2 群に分類した。

(2) 各疾患での本剤の後期像と血流像の乖離のタイプの比較

後期像を血流像と比較し得た 32 症例の後期像と血流像の領域所見の比較を Fig. 8 に示す。アルツハイマー型痴呆およびその他の痴呆・記憶障害

Table 7 Relationship between dementia score and relative quantitative values of IMZ late images

HDS/MMS score	Relative quantitative values*				
	K_1	BP	Early count	Late count	Washout ratio
≤ 20	0.70 ± 0.07	0.70 ± 0.13^a	0.73 ± 0.07^b	0.75 ± 0.12^a	0.59 ± 0.04^b
> 20	0.76 ± 0.10	0.86 ± 0.14	0.80 ± 0.10	0.88 ± 0.14	0.62 ± 0.19
Reference	0.76 ± 0.14	0.98 ± 0.16	0.86 ± 0.06	0.98 ± 0.13	0.64 ± 0.08

^ap<0.025 vs. Reference; ^bp<0.05 vs. Reference* Each value is expressed as the ratio to the value of the cerebellum, except for the washout ratio. K_1 and BP denote the ligand transport and the binding potential, respectively**Table 8** Number of cases with abnormal findings in mental disorders relating to benzodiazepine receptor

ICD-10 Classification	Number of cases with abnormal findings detected by			
	MRI	CBF	Early IMZ	Late IMZ
F4 group	2/8	5/9	3/9	6/9
Others	1/5	1/4	2/5	4/5
Total	3/13	6/13	5/14	10/14*

* p<0.05 vs. MRI

の約半数の領域で E 型を示した。その他の痴呆・記憶障害では F 型よりも R 型の領域が多くみられた($p<0.005$)。パーキンソン病では R 型と F 型の間で有意差はみられなかった。

(3) 痴呆・記憶障害における痴呆の程度と相対的定量値

HDS/MMS ≤ 20 群と HDS/MMS > 20 群の症例がいずれも含まれていた同一施設の症例について、頭頂葉における早期像と後期像のカウント、 K_1 値および BP 値のそれぞれの対小脳比ならびに washout ratio (後期像カウント／早期像カウント) を求めた。これらの測定値を HDS/MMS ≤ 20 群(3 例)と HDS/MMS > 20 群(5 例)に分類し、また対照として同施設において一側の脳梗塞患者 7 例の健常側で求めたこれらの測定値を正常値として Table 7 に示す。

HDS/MMS ≤ 20 群では K_1 以外の測定値で正常値に対して有意差がみられたが、HDS/MMS ≤ 20 群と HDS/MMS > 20 群との間には差がみられなかった。同様の検討を前頭葉および側頭葉で行っ

たが、いずれの値も正常値と有意差は認められなかった。

(4) 症例呈示(東北大学加齢医学研究所)

49 歳、女性、frontal lobe dementia (Fig. 9)。

記憶障害、意欲低下が認められ、X 線 CT により前頭葉の萎縮が指摘された。 ^{123}I -IMP による脳血流 SPECT で前頭葉の血流低下がみられたが、後期像では X 線 CT による萎縮、血流の低下より広範囲に集積低下が認められ、BZR の脱落が示唆された。

4. BZR が関与する精神神経障害

精神神経障害は、国際疾病分類第 10 改訂版 (ICD-10)¹²⁾ の F4 群(神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性障害)の 9 例(内訳は、恐慌性障害 2 例、全般性不安障害、強迫性障害、遷延性抑うつ反応および混合性不安抑うつ反応各 1 例、鑑別不能型身体表現性障害 2 例、持続性身体表現性疼痛障害 1 例)ならびにその他の群 5 例の合計 14 例で検討した。精神神経障害における各検査の異常出現率を Table 8 に示す。

後期像における異常所見の出現率は 14 例中 10 例(71%)と、MRI の 13 例中 3 例(23%)に比し高率($p<0.05$)であった。

IV. 考 察

1. てんかんへの応用

BZR イメージングのてんかん焦点検出への応用は、 ^{11}C -フルマゼニルを用いた PET による報告²⁾があるものの、広く臨床応用が可能な SPECT 用の放射性リガンドの開発が期待されている。

これまでに、 ^{123}I -イオマゼニルを用いたオート

ラジオグラフィにより、海馬硬化所見を有するてんかん患者死後脳において、イオマゼニルの集積低下が海馬神経細胞の脱落と相關する¹³⁾との報告があり、また、ウサギを用いたキンドリンゴモデルで、刺激焦点部位の海馬での集積低下が血流より著しい¹⁴⁾とする報告がなされているなど、イオマゼニルはてんかん焦点検出において有用なりガンドであることが示唆されている。

一方、¹²³I-イオマゼニル SPECT による臨床研究は、てんかん患者 89 例を対象とした欧洲 11 施設の共同研究が行われ、てんかん焦点検出能は感度、特異性ともに血流像を上まわるなどの報告がなされている¹⁵⁾。しかしながら、この報告は、多くの症例の撮像開始時間が投与後早期の血流の影響が残る 30 分からであり、BZR イメージングの評価としては適切な条件ではなかったと考えられた。

今回、われわれは 81 例のてんかん患者で本剤投与後約 15 分および約 3 時間を撮像中心時間とした SPECT を実施し、脳波所見および血流像所見と比較検討した。

脳波で焦点が「局在」と判定された症例のうち、後期像では 73% で「局在」と判定され、そのうち、89% の症例で脳波と後期像でみられた異常部位が一致または部分的に一致した。脳波では 24% で両側性の異常を示し、焦点の診断が困難であったが、後期像ではこのような症例の約半数で局所的な異常所見が得られた。Bartenstein らは形態学的異常が認められない部分てんかん 12 例を対象としてイオマゼニル SPECT を行い、脳波所見で異常が見られた 8 例のうち 7 例でイオマゼニル SPECT 所見が一致したとしている¹⁶⁾。これは、撮像方法や症例数など今回の検討とは条件が異なるが、所見の一一致率は 80% 以上とわれわれの結果と同等であった。全般的には、脳波所見に対する一致に対しては後期像の方が血流像所見よりも高い値が示された。

てんかん焦点部位が確定された症例でのイオマゼニル SPECT による焦点検出能についての報告はない。われわれの結果は後期像での異常所見が

てんかん焦点に特異的であることを示すものであった。また、本剤による検査は発作間歇期に行われるにもかかわらず、特異性は間歇期脳波のみならず発作時脳波よりも高いことが示唆された。脳波で焦点部位の診断が困難な症例において有効な情報を提供するものと考えられた。

また、血流像との比較では、後期像と血流像とともに局在した異常がみられた場合には 82% の症例で異常部位が一致した。また、後期像の異常検出率は発作時血流像検査と比較してもほぼ同等の結果であった。前述したように焦点検出能はイオマゼニル SPECT が血流像を上まわると報告されている一方、少数例での検討では差はない^{16,17)}とする報告もあり、検出器の空間分解能、撮像開始時間の設定などの違いが一因と考えられた。今回の検討では多検出器型高分解能 SPECT 装置によって得られた投与後 3 時間での画像を用いることによって、より適切な BZR の評価が可能であったと考えられた。

早期像と後期像の領域所見の変化は、部分てんかん全体で後期像の集積低下が著しい RW 型が SW 型よりも高頻度であったが、前頭葉てんかんではその比率は逆転していた。Al-Tikriti らはイオマゼニルによるてんかん焦点検出においては、組織の変性による BZR の減少のみならず、焦点周辺の血流低下の影響も加わると述べており¹⁸⁾、焦点の性状によっては BZR あるいは血流低下の程度がそれぞれ異なり、焦点近傍の本剤の分布の変化も症例によって異なる動態を示すことが考えられた。今回の検討においても、早期像が後期像に比べより集積低下所見の著しい SW 型の領域も認められ、このような領域は BZR の障害よりも血流低下の程度が著しいことが示唆された。また、後期像で集積の増加がみられた領域が 11 あり(症例数として 5 例)、これらの症例では BZR の亢進か内因性のリガンドの変化などが関与している可能性が考えられた。Bartenstein ら¹⁶⁾も部分てんかん 12 例中 3 例で同様の所見が得られたことを報告しており、焦点周辺での抑制反応の関与の可能性を指摘している。

2. 脳血管障害への応用

脳虚血におけるBZRの変化については、末梢性BZRのリガンドであるPK11195や中枢性および末梢性BZRに親和性を有するフルニトラゼパムを用いた実験的検討^{19,20)}があるが、中枢性BZRに特異的なリガンドを用いた報告は少ない。Setteら²¹⁾は、ヒビの一過性脳虚血モデルを用いた ^{11}C -フルマゼニルのPETにより、BZRの虚血後の変化を検討している。それによると、梗塞部でのBZRの脱落は虚血後2日から見られ、その後経時的な変化は少ないことを示し、フルマゼニルの集積低下はおそらく神經細胞の障害を反映し、脳虚血発症初期での脳障害の評価に有用であることを報告している。また、松田ら²²⁾はラットの一側中大脳動脈閉塞モデルを用いたオートラジオグラフィによる検討で、患側中大脳動脈領域では ^{125}I -イオマゼニルの集積低下が血流低下に比べ著しいこと、患側視床で血流は低下を示さないにもかかわらず ^{125}I -イオマゼニルの集積低下が見られたこと、さらにこれらの乖離は血流がグリア細胞の増加を反映している可能性があると述べ、イオマゼニルによるイメージングは組織変性の指標として有用であることを示唆している。Odanoら²³⁾はスナネズミの慢性期脳虚血モデルを用いた2核種オートラジオグラフィを行い、 ^{14}C -デオキシグルコースの分布は、遠隔効果による低代謝や梗塞部位に浸潤したマクロファージの糖代謝も反映するのに対し、 ^{123}I -イオマゼニルは神經細胞の分布と一致して集積し、イオマゼニルSPECTが臨床的に神經細胞の生存能を評価する方法となることを示唆している。

今回、われわれは脳血管障害の臨床例でイオマゼニルSPECTの後期像と血流像の所見の乖離を検討した。

脳梗塞では本剤の結合能が正常に保たれているFRN型が少なく、脳出血、多発性脳梗塞では高率にFRN型が出現した。これは、脳梗塞では後期像が虚血による皮質神經細胞の脱落の程度を反映しているのに対し、脳出血(7例中5例が基底核の病変)、多発性脳梗塞といった皮質下病変に

おいては皮質の血流の低下が神經連絡の遮断に基づく遠隔効果(remote effect)によって生じるもの、BZR結合能は相対的に残存している状態を反映していると考えられた。小脳においてもFRN型を示す領域が多く、小脳の血流低下が対側大脳半球からの皮質橋小脳路の遮断に基づく遠隔効果、すなわちcrossed cerebellar diaschisisによる所見と考えられた。

脳梗塞をさらに血栓症と塞栓症にわけて検討すると、血栓症では塞栓症に比べFRN型が高率であり、慢性的な脳循環不全では比較的BZR結合能は保たれ、一部にmisery perfusionを含むことも考えられた。一方、R型、H型といった、本剤の集積程度に対し血流が相対的に高い部位は塞栓症に多く認められ、経時的な検討においても塞栓症の急性期、亜急性期に多く認められたことから、脳虚血後の再灌流によるhyperperfusionやluxury perfusionを反映したものと考えられた。もやもや病でFRN型が46%、H型が4%に認められたのは、これらと同様な機序により慢性的な脳循環不全の存在と、バイパス術施行による高灌流状態をとらえたものと考えられた。塞栓症の発症からの経時的な検討においてはR型、H型は経時に減少し15日以降ではH型は認められず、FRN型は8~14日以降経時に減少した。R型、H型の減少は、脳虚血後の再灌流による相対的なhyperperfusionを呈したBZR障害部位における血流の経時的な低下と考えられた。しかし、FRN型の減少については、BZRの分布は発症早期に決定し、その後BZRが保持されている領域での血流の回復を反映するのか、またはBZR結合能の障害が長期間にわたり経時に進行した結果であるのかは今回の検討では明らかではなかった。

以上のように、本剤の後期像により血流像とは異なる診断情報が得られ、その分布は血流像より皮質神經細胞の脱落の程度を忠実に反映するものと考えられた。

3. その他の疾患への応用

中枢神経変性疾患では、今回検討した症例はいずれも痴呆の程度が軽度であり、さらに多くの症

例で、前方優位型および後方優位型の痴呆に分けて検討するなどの必要があると考えられた。

BZR が関与する精神神経障害では十分な数の症例が得られなかつたために、各疾患における所見が疾患特異的なものであるか否かを検討するのは困難であった。精神神経障害についてはさらに症例数を増やして、症状との関連等に基づいて、より定量的な評価を加えて検討する必要があると考えられた。

謝辞：呈示症例を提供していただいた東北大学加齢医学研究所機能画像医学研究分野福田寛教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Olsen RW: The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. *Mol Cell Biochem* **39**: 261-279, 1981
- 2) Savic I, Roland P, Sedvall G, Persson A, Pauli S, Widen L: In vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* **2**: 863-866, 1988
- 3) Yamamoto YL: Recent advances of PET in temporal lobe epilepsy. *Jpn J Psychiatr Neurol* **45**: 215-223, 1991
- 4) Reisine TD, Wastek GJ, Speth RC, Bird ED, Yamamura HI: Alterations in the benzodiazepine receptor of Huntington's diseased human brain. *Brain Res* **165**: 183-187, 1979
- 5) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M: Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* **23**: 404-406, 1988
- 6) Innis RB, Al-Tikriti MS, Zoghbi SS, Baldwin RM, Sybirska EH, Laruelle MA, et al: SPECT imaging of the benzodiazepine receptor: Feasibility of in vivo potency measurements from stepwise displacement curves. *J Nucl Med* **32**: 1754-1761, 1991
- 7) Holl K, Deisenhammer E, Dauth J, Carmann H, Schubiger PA: Imaging benzodiazepine receptors in the human brain by single photon emission computed tomography (SPECT). *Nucl Med Biol* **16**: 759-763, 1989
- 8) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, et al: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: A new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* **31**: 1007-1014, 1990
- 9) 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 ^{123}I -イオマゼニルの第1相臨床試験. *核医学* **32**: 87-97, 1995
- 10) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融道男, 米倉義晴, 中川原謙二, 福山秀直, 他: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 ^{123}I -イオマゼニルの第2相臨床試験(第1報). *核医学* **33**: 179-190, 1996
- 11) Onishi Y, Yonekura Y, Mukai T, Nishizawa S, Tanaka F, Okazawa H, et al: Simple quantification of benzodiazepine receptor binding and ligand transport using $[^{123}\text{I}]$ iomazenil and two SPECT scans. *J Nucl Med* **36**: 1201-1210, 1995
- 12) 融道男, 中根允文, 小見山実, 監訳: ICD-10精神および行動の障害——臨床記述と診断ガイドライン——. 医学書院, 東京, 1993
- 13) 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
- 14) Kurokawa K, Jibiki I, Matsuda H, Fukushima T, Tsuji S, Yamaguchi N, et al: Comparison of benzodiazepine receptor and regional cerebral blood flow imaging of epileptiform foci in hippocampal kindled rabbits: a study with in vivo double tracer autoradiography using ^{125}I -Iomazenil and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *Brain Res* **642**: 303-310, 1994
- 15) Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, Bekier A, Oettli R, Cordes M, et al: Evaluation of a multi-centre study with Iomazenil: a benzodiazepine receptor ligand. *Nucl Med Commun* **12**: 569-582, 1991
- 16) Bartenstein P, Ludolph A, Schober O, Lottes G, Scheidhauer K, Sciuk J, et al: Benzodiazepine receptors and cerebral blood flow in partial epilepsy. *Eur J Nucl Med* **18**: 111-118, 1991
- 17) Cordes M, Henkes H, Ferstl F, Schmitz B, Hierholzer J, Schmidt D, et al: Evaluation of focal epilepsy: A SPECT scanning comparison of ^{123}I -iomazenil versus HM-PAO. *AJR* **13**: 249-253, 1992
- 18) Al-Tikriti MS, Dey HM, Zoghbi SS, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Innis RB: Dual-isotope autoradiographic measurement of regional blood flow and benzodiazepine receptor availability following unilateral middle cerebral artery occlusion. *Eur J Nucl Med* **21**: 196-202, 1994
- 19) Benavides J, Cornu P, Dennis T, Dubois A, Hauw JJ, MacKenzie ET, et al: Imaging of human brain lesions with an ω_3 site radioligand. *Ann Neurol* **24**: 708-712, 1988
- 20) Onodera H, Sato G, Kogure K: GABA and benzodiazepine receptors in the gerbil brain after transient ischemia: Demonstration by quantitative receptor autoradiography. *J Cereb Blood Flow Metabol* **7**: 82-

- 88, 1987
- 21) Sette G, Baron JC, Young AR, Miyazawa H, Tillet I, Barre L, et al: In vivo mapping of brain benzodiazepine receptor changes by positron emission tomography after focal ischemia in the anesthetized baboon. *Stroke* **24**: 2046–2058, 1993
- 22) 松田博史, 辻 志郎, 久慈一英, 久田欣一: 実験的慢性脳梗塞における中枢性ベンゾジアゼピン受容体と脳血流—2核種オートラジオグラフィによる検討——. *核医学* **30**: 643–650, 1993
- 23) Odano I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N, et al: A potential use of a ^{123}I -labelled benzodiazepine receptor antagonist as predictor of neuronal cell viability: Comparisons with ^{14}C -labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Commun* **16**: 443–446, 1995

Summary

Phase 2 Clinical Study of ^{123}I -Iomazenil in Various Cerebral Diseases: Part 2 — Clinical Evaluation of Central-type Benzodiazepine Receptor Imaging with ^{123}I -Iomazenil SPECT—

Kanji TORIZUKA^{*1}, Kazuo UEMURA^{*2}, Michio TOHRU^{*3}, Yoshiharu YONEKURA^{*4},
Jyoji NAKAGAWARA^{*5}, Hidenao FUKUYAMA^{*6}, Kazumi MATSUDA^{*7} and Kiyoshi MORIMOTO^{*8}

^{*1}Fukui Medical School (currently Professor Emeritus, Kyoto University)

^{*2}Akita Research Institute for Brain and Blood Vessels

^{*3}Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University

^{*4}Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University

(currently Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School)

^{*5}Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

^{*6}Department of Neurology (currently Department of Brain Pathophysiology), Kyoto University

^{*7}Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka-Higashi Hospital

^{*8}Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School

A phase 2 clinical study of ^{123}I -iomazenil (IMZ) was performed to evaluate its clinical usefulness as central-type benzodiazepine receptor imaging agent in 81 cases with epilepsy, 82 cases with cerebrovascular diseases (CVD), 35 cases with degenerative disorders and 14 cases with mental disorders. In epilepsy, IMZ SPECT images for detection of epileptic foci showed relatively high specificity compared with EEG recording in not only interictal but also ictal state, in spite of the fact that IMZ SPECT images were performed during interictally. It was surmised that IMZ SPECT provides valuable clinical information for detection of epileptic foci which are hard to be diagnosed by EEG. The frequency of abnormal findings by IMZ late images was higher than that by interictal blood flow images and comparable to that by ictal blood flow

images. In patients with CVD, different observations were obtained between IMZ late images and blood flow images; for example, in regions of hemodynamic cerebral ischemia, postischemic reperfusion and other pathological perfusion, IMZ late images seemed to reflect the degree of cortical neuronal loss. In patients with degenerative disorders, the binding potential (calculated by a simple quantitative method for IMZ) and other parameters correlated with the dementia score. While the number of examined cases with mental disorders was limited, the frequency of abnormal findings with IMZ imaging was higher than that with morphological imaging.

Key words: ^{123}I -iomazenil, Benzodiazepine receptor, Central nervous system disorders, Phase 2 study, Neuronal damage.