

《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3相臨床試験(第2報)

——中枢神経変性疾患および精神神経障害における臨床的有用性の検討——

鳥塚 莞爾 ^{*1}	上村 和夫 ^{*2}	融 道男 ^{*3}	篠原 幸人 ^{*4}
西村 恒彦 ^{*5}	米倉 義晴 ^{*6}	中川原譲二 ^{*7}	松田 博史 ^{*8}
坂井 文彦 ^{*9}	松田 一己 ^{*10}	福山 秀直 ^{*11}	森本 清 ^{*12}

要旨 中枢性ベンゾジアゼピン受容体(BZR)に特異的に結合する ^{123}I -イオマゼニルの臨床的有用性について、中枢神経変性疾患169例および神経症性障害を中心とした精神神経障害37例において検討した。痴呆において本剤の3時間後像(後期像)での集積低下の程度は知的機能指標と相関した。パーキンソン病および脊髄小脳変性症においては、発症後の経過年数や重症度の進行に伴い、脳血流像よりも後期像での集積低下が著しい領域の割合が増加した。精神神経障害では、神経症性障害等での不安スケールが増すに従い、全脳における本剤後期像/早期像カウント比が低下し、また、パニック障害では発作の重症度の上昇とともに、後期像での小脳に対する前頭葉、側頭葉および頭頂葉のカウント比が低下した。本剤は変性疾患での神経細胞障害や不安の病態に関与する神経受容体の異常など、詳細な脳病態生理の把握が可能で、各種脳疾患の病態診断に有効であることが示された。

(核医学 33: 303-318, 1996)

I. はじめに

イオマゼニルは中枢性ベンゾジアゼピン受容体(BZR)に対して高い親和性と特異性を有し, par-

tial inverse agonist としての性質を有する¹⁾。 ^{123}I -イオマゼニル(以下、本剤)はBZRの局所脳内分布の評価により各種脳疾患の診断を行うことを目的に開発された放射性医薬品である^{1,2)}。第1相臨床試験で健常成人男子において検討された脳内および体内の薬物動態から、本剤は脳内中枢性BZRの評価に適することが示唆された³⁾。少数の患者を対象とした第2相臨床試験では、本剤により脳血流検査のみでは得難い、各種脳疾患特有の脳病態生理に関する情報が得られ、脳疾患の病態診断に有用であることが示唆された^{4,5)}。これらの結果に基づき、今回第3相臨床試験が行われ、第1報においててんかん、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)の全疾患群における本剤の有用性について報告した⁶⁾。本報ではそのうち変性疾患および精神

^{*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} 東海大学第五内科(神経内科), ^{*5} 大阪大学トレーサ情報解析学講座, ^{*6} 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), ^{*7} 中村記念病院脳神経外科, ^{*8} 国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部, ^{*9} 北里大学内科, ^{*10} 国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)脳神経外科, ^{*11} 京都大学神経内科(現;脳病態生理学講座), ^{*12} 香川医科大学精神神経科

受付: 7年10月20日

最終稿受付: 8年1月26日

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

日本メジフィックス株式会社
開発部

Table 1 Numbers of patients with neurological degenerative disorders, excluded and analyzed in the trial

	Total number of cases	Number of cases	
		Excluded	Analyzed
Dementia	58	2	56
Alzheimer's Disease	41	1	40
Senile Dementia	4	1	3
Pick's Disease	5		5
Vascular Dementia	3		3
Others	5		5
Extrapyramidal System Disease	77	1	76
Parkinson's Disease	60	1	59
Progressive Supranuclear Palsy	9		9
Corticobasal Degeneration	5		5
Others	3		3
Spinocerebellar Degeneration	24		24
Olivopontocerebellar Atrophy	8		8
Shy-Drager Syndrome	1		1
Multiple System Atrophy	1		1
Machado-Joseph Disease	8		8
Unspecified and other SCDs	6		6
Amyotrophic Lateral Sclerosis	6		6
Other Degenerative Disorders	8	1	7
Total	173	4	169

Table 2 Numbers of patients with mental disorders, excluded and analyzed in the trial (upper) and those of patients classified in International Classification of Disease (Vers. 10) (ICD-10) F40–F48 (lower) in terms of benzodiazepine (BZD) medication

	Total number of cases	Number of cases	
		Excluded	Analyzed
ICD-10 F40–F48	37		37
Other mental disorders	21	4	17
Total	58	4	54

ICD-10 F40–F48	BZD (+)	BZD (–)	Total
Panic Disorders	10	3	13
Anxiety Disorders	8	3	11
Obsessive-Compulsive Disorders	4	4	8
Dissociative Disorders and Somatization Disorders	1	3	4
Social Phobias	1	0	1
Total	24	13	37

BZD: Benzodiazepine

BZD (+): With BZD medication, BZD (–): Without BZD medication

神経障害における有効性について報告する。

II. 方 法

1. 対 象

第1報でのべたごとく、幹事・世話人会において有効性の解析対象の採否を検討し、変性疾患

169例 (Table 1) および精神神経障害 54例 (Table 2) について有効性を解析した。

本報では、変性疾患については痴呆、パーキンソン病および脊髄小脳変性症を中心に、また、精神神経障害では国際疾病分類 (ICD-10) の F4 群を中心に解析を行った。

2. 試験薬剤および試験方法

^{123}I -イオマゼニル (日本メジフィジックス社製) 111~222 MBq を安静状態にて静脈内に投与し、投与後約 15 分および約 3 時間を撮像中心時間とした脳 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。

その他、前処置等については第1報に記載したとおりである⁶⁾。

なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP) を遵守して実施した。

3. 所見判定 (委員会判定)

本剤の成績を統一化された判定基準で検討するために判定委員会を設け、各施設から提出されたデータに基づいて本剤の有効性について、以下のような判定を行った。

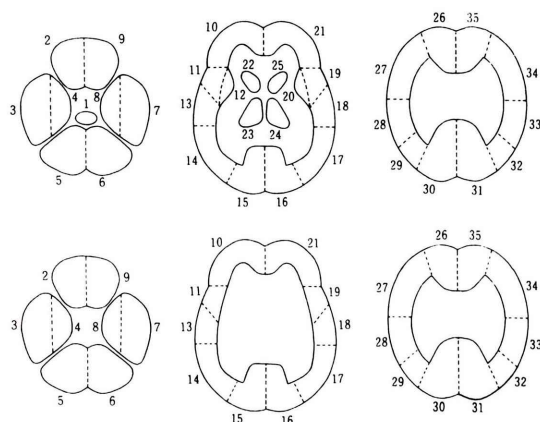


Fig. 1 The upper schemes show the regions (segments) for grading uptake of the tracers in early ^{123}I -Iomazenil (IMZ) and cerebral blood flow (CBF) images, and the lower show those in late IMZ images.

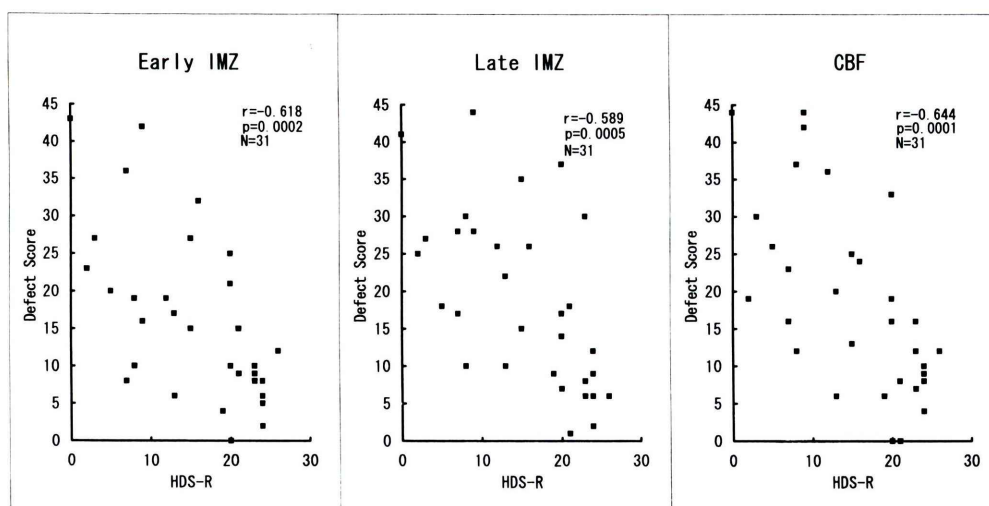


Fig. 2 Correlation of defect scores in early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) and cerebral blood flow (CBF) images to Hasegawa Dementia Scores-revised (HDS-R) in the patients with dementia.

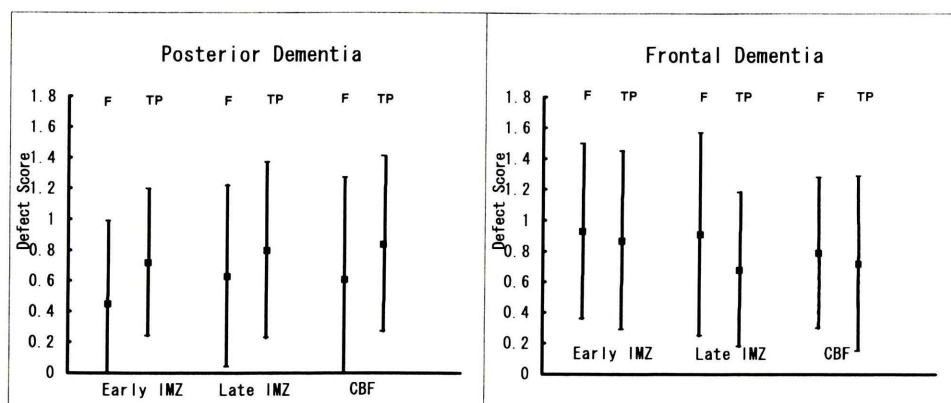


Fig. 3 Regional defect scores (mean \pm SD) of early and late ^{123}I -Iomazenil images and CBF images in patients with posterior and frontal dementia. F: Frontal region, TP: Temporoparietal region

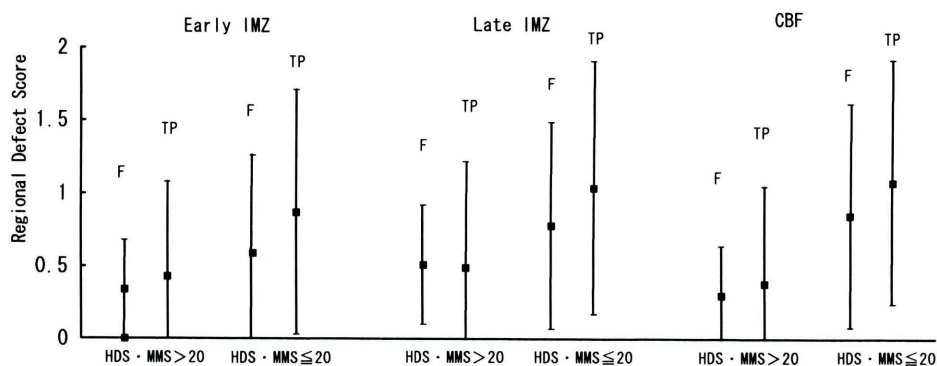


Fig. 4 Regional defect scores in early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images, and CBF images of patients with Alzheimer's disease in terms of the dementia scores. Values are mean \pm SD. HDS-R: Hasegawa dementia score-revised, MMS: Mini-mental state examination score. F: Frontal region, TP: Temporoparietal region

Fig. 5 Early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images and CBF images in patients with mild (upper row) and severe (middle row) Alzheimer's disease and Pick's disease (lower row).

Fig. 6 Changes in ^{123}I -Iomazenil (IMZ) uptake from early to late images in patients with Parkinson's disease with and without benzodiazepine (BZD) medication. BZD (+) and BZD (−) denotes with and without BZD medication, respectively. N and n denote the numbers of patients analyzed and those of abnormal regions, and the numbers in the bar-graph denote the percentage of regions. 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.

Fig. 7 Type of mismatch between late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) and CBF images in terms of the duration of illness in patients with Parkinson's disease without benzodiazepine medication. 0–3Y and 3Y—denote the durations of illness under and over three years, respectively. 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.

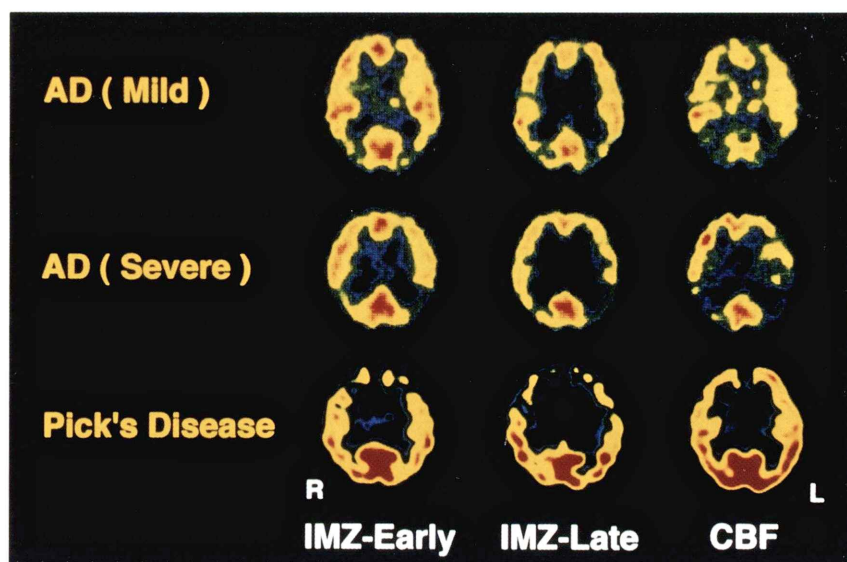


Fig. 5

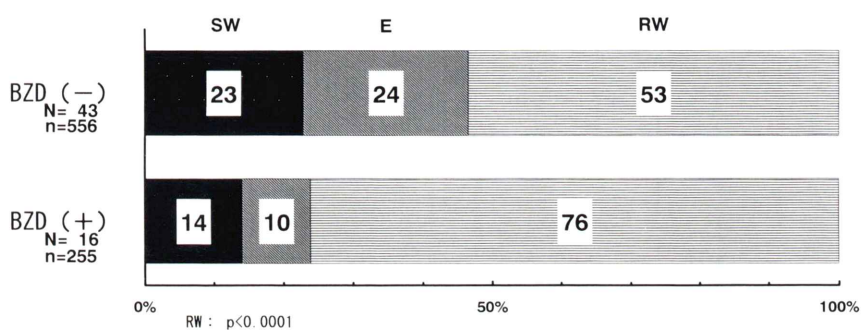


Fig. 6

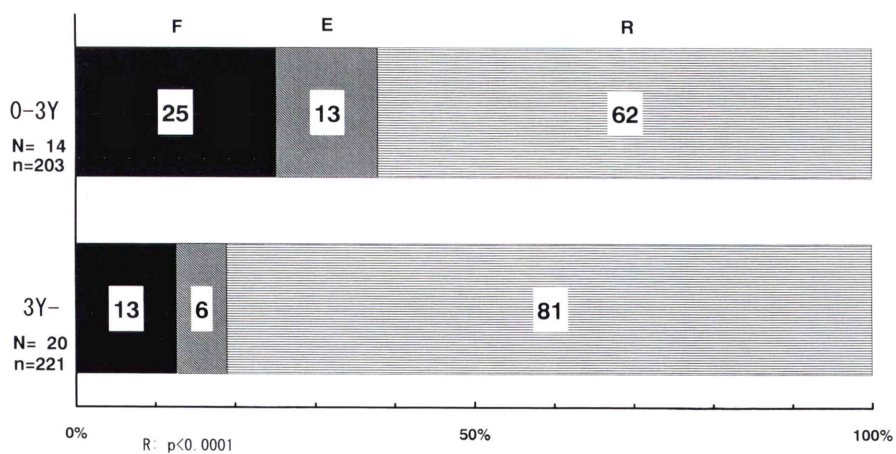


Fig. 7

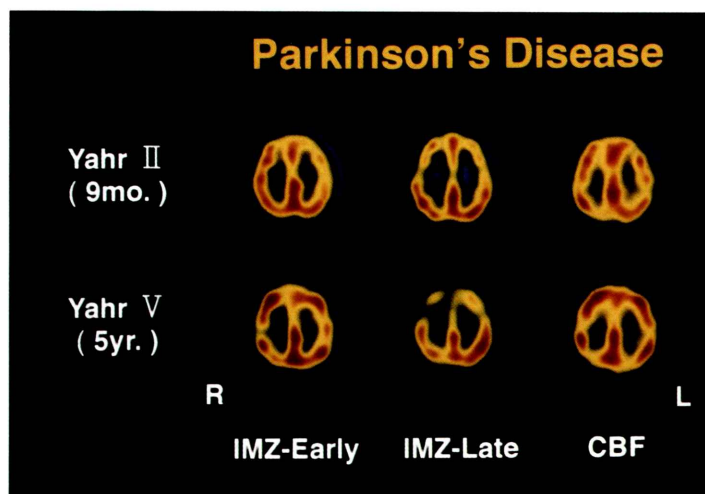


Fig. 8

Fig. 8 Early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images and CBF images in patients with the Parkinson's disease. Upper and lower images show a case in Yahr's Stage II (nine-month duration) and one in Yahr's Stage V (five-year duration), respectively.

Fig. 9 Cerebellar defect scores of early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images and CBF images in terms of the severity of illness in spinocerebellar degeneration. Values are mean \pm SD. Abbreviations as in Figs. 6 and 7.

Fig. 10 Changes in uptake from early to late images of ^{123}I -Iomazenil in terms of the duration of illness in spinocerebellar degeneration. Abbreviations as in Figs. 6 and 7.

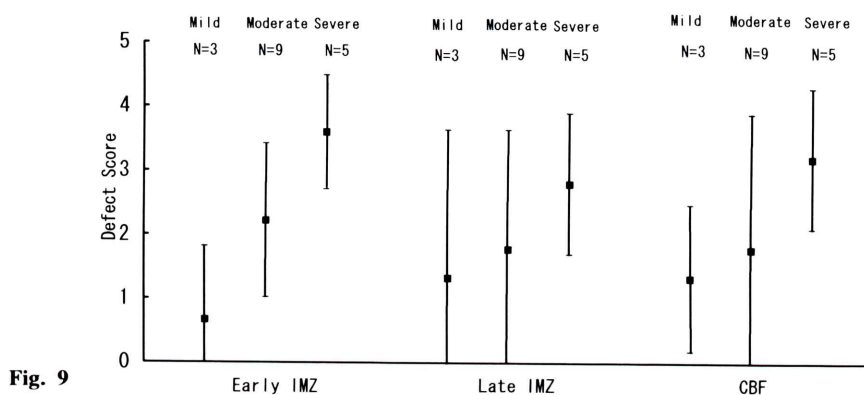


Fig. 9

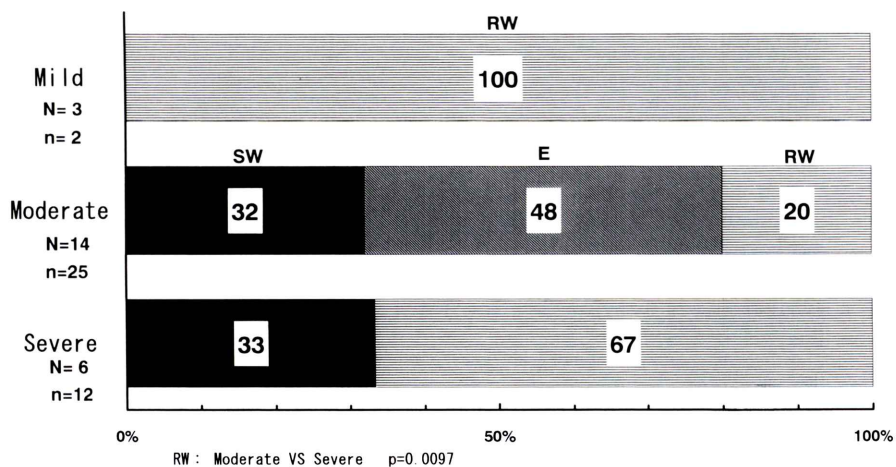


Fig. 10

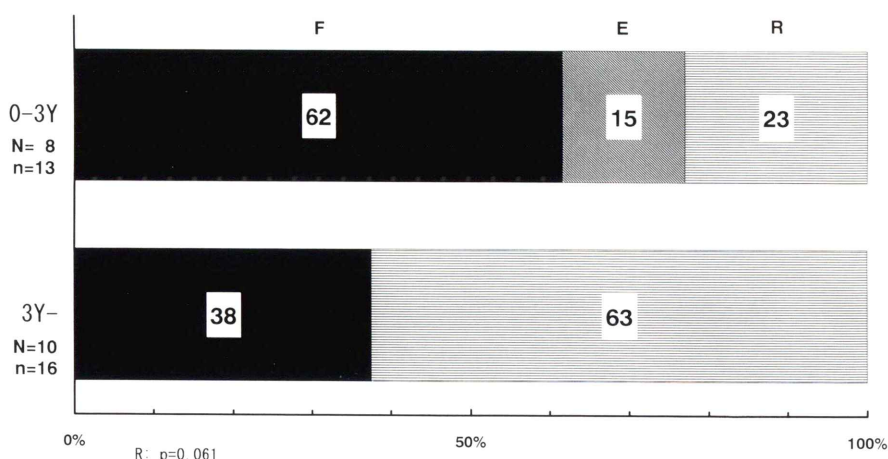


Fig. 11

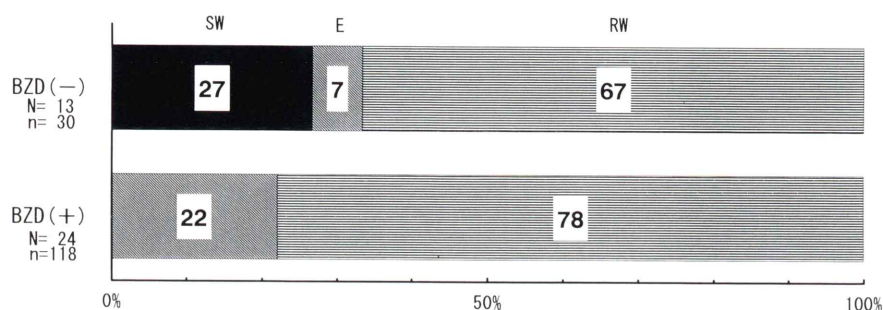


Fig. 12

Fig. 11 Types of mismatch between CBF and late ^{123}I -Iomazenil images in terms of the duration of illness in spinocerebellar degeneration. Abbreviations as in Figs. 6 and 7.

Fig. 12 Changes in uptake from early to late images of ^{123}I -Iomazenil in patients with mental disorders in terms of benzodiazepine medication. Abbreviations as in Fig. 6.

Fig. 13 Correlation between Hamilton's Anxiety Scale Scores and the count ratio of late to early counts of ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images in the temporal region of the patients with mental disorders without benzodiazepine medication.

(1) 脳 SPECT 像の所見判定

早期像および後期像の所見を Fig. 1 に示す脳各領域 (セグメント) 毎に, それぞれ, 「正常: 空欄」, 「やや低下: ↓」, 「低下: 凸」, 「著しい低下または欠損: ×」, 「増加: ↑」および「その他」で判定し, 記号を記入した. 本剤による脳 SPECT

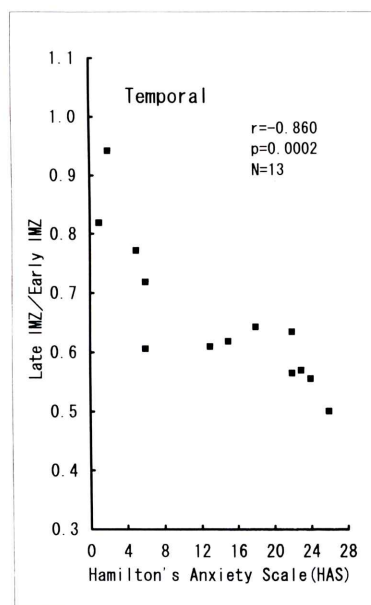


Fig. 13

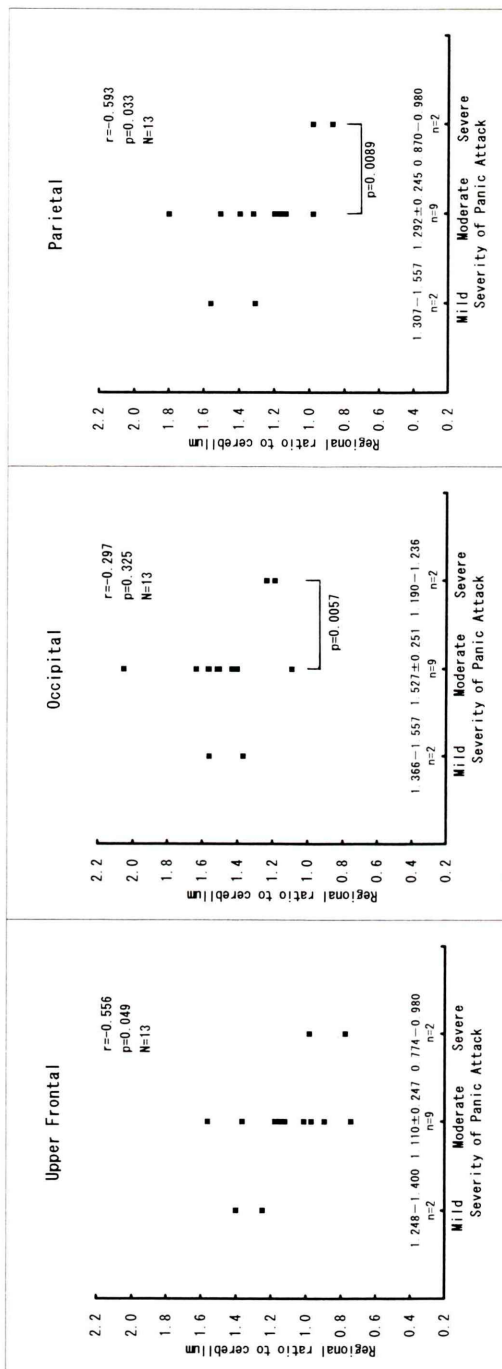


Fig. 14 The count ratio of each region of interest (ROI) to the cerebellar ROI in late ^{123}I -Iomazenil images in terms of the severity of panic attack.

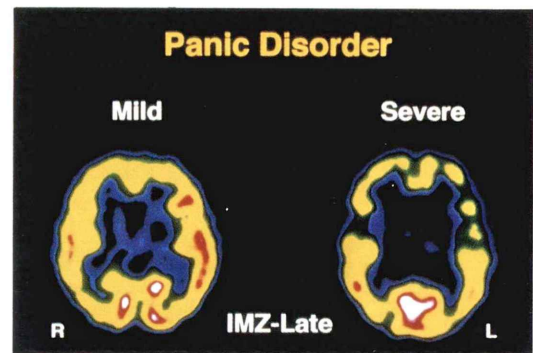


Fig. 15 The late ^{123}I -Iomazenil image in patients with mild (left) and severe (right) panic disorders.

施行前後 6 か月以内に、 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD による脳血流像 (以下、血流像) およびその他の核医学検査が実施されている場合には、本剤による脳 SPECT 像に準じ、それぞれ判定した。

(2) 各検査所見の比較

早期像と後期像を比較したとき、所見判定が同一であっても障害の程度や障害範囲に有意な差がある場合、早期像の方が異常が著しい場合には「U」を、後期像の方が著しい場合には「D」を付記した。同様に血流像と後期像の比較では、血流像の方が著しい場合には「F」を、後期像の方が著しい場合には「R」を付記した。

4. 解析方法

(1) 脳 SPECT 像の解析

1) 領域毎の解析 (委員会判定)

① 血流像と後期像の比較

血流像と後期像を比較し、いずれかの画像で異常がみられた領域を「F 型：血流像の低下が著しい」、「F(R ↑) 型：F 型で後期像が集積増加」、「R 型：後期像の低下が著しい」、「H 型：R 型で血流像が集積増加」および「E 型：血流像と後期像が同程度」の 5 型に分類し、各疾患群ごとに集計した。

② 早期像と後期像の比較 (分布の変化)

早期像と後期像を比較し、異常領域を「SW 型：早期像の低下が著しい」、「SW(L ↑) 型：SW

型で後期像が集積増加」,「RW 型:後期像の低下が著しい」,「RW (E↑) 型:RW 型で早期像が集積増加」,「E 型:早期像と後期像が同程度」および「E (↑) 型:E 型で早期像,後期像共に集積増加」の6型に分類し,各疾患群ごとに集計した。

③ 全脳 defect score および領域 defect score

早期像および後期像ならびに血流像 (以下,各脳 SPECT 像) について,判定委員会における各領域毎の所見判定結果を,「やや低下:1点」,「低下:2点」,「著しい低下または欠損:3点」とスコア化して,各領域の defect score の合計をその患者における全脳 defect score とした。また,各脳 SPECT 像の特定領域における defect score の合計を該当する領域数で除した値を領域 defect score とした。

2) 脳 SPECT 像の定量的指標

早期像および後期像それぞれの各領域に関心領域 (ROI) を設定し,ピクセル当たりのカウント (左右平均) をその領域のカウントとした。ROI の設定領域は基底核レベルの前頭葉下部,上脳室レベルの前頭葉上部,側頭葉,頭頂葉および後頭葉であった。

以上の脳 SPECT 像のカウントに基づき求めた定量的指標は,後期像カウント/早期像カウント比 (L/E 比) および対小脳比 (後期像における小脳に対する各領域のカウント比) とした。

なお,早期像または後期像を血流像と比較する場合には,脳血流検査が本剤による試験前後6か月以内に実施された症例を対象とした。以下,早期像および後期像の成績を血流像と比較する場合には,対象を血流像と比較可能であった症例に限った。

(2) 各疾患の重症度判定

精神神経障害については,ICD-10 の F4 群の全例においてハミルトン不安スケール (HAS) を用い,また,パニック障害に関しては DSM-III-R に基づくパニック発作の重症度を用いて評価した。痴呆の知的機能は,長谷川式簡易知的機能評価スケール (HDS-R) または Mini-mental State Examination (MMS) を用いて評価した。これらはいずれも

担当医により判定された。

脊髄小脳変性症の重症度については,MRI または X 線 CT に基づき,橋,小脳半球および虫部の各領域の萎縮の程度を,「正常:0点」,「軽度:1点」,「中等度:2点」および「重度:3点」の4段階でスコア化し,各領域のスコアの総計に基づき,「軽度:1~3点」,「中等症:4~6点」および「重症:7~9点」に分類した。

また,変性疾患については,発症後経過年数に従い,3年未満の群および3年以上の群に分類した。

(3) 統計学的検定

2群間における所見の出現頻度の比較には Fisher の直接確率計算を,複数群間の所見の出現頻度の変化には Kruskal-Wallis 検定を用いた。群内における所見の出現頻度の比較には McNemar 検定を用いた。また,L/E 比,対小脳比による評価には, Spearman の順位相関係数および Welch の検定を用いた。有意水準は5%とした。

III. 結 果

1. 中枢神経変性疾患

中枢神経変性疾患の対象の内訳は Table 1 に示したとおりである。

(1) 痴 呆

1) 痴呆全体における知的機能指標と全脳 defect score との関係

HDS-R が評価された痴呆患者31例における,HDS-R と全脳 defect score との関係を Fig. 2 に示す。各脳 SPECT 像における全脳 defect score は HDS-R と負の相関を示した (早期像: $r = -0.618$, 後期像: $r = -0.589$, 血流像: $r = -0.644$, いずれも $p < 0.001$)。

2) 各痴呆群における領域別の領域 defect score

アルツハイマー病および老年痴呆を後方型痴呆 (32例), また,ピック病および脳血管性痴呆を前方型痴呆 (7例) とし,前頭葉と側頭頭頂葉における領域 defect score を検討した (Fig. 3)。その結果,有意ではないもののいずれの脳 SPECT 像においても,後方型痴呆では側頭頭頂葉の方が,ま

た前方型痴呆では前頭葉の方が高値を示し、各々の痴呆の病態の特徴を、血流障害および神経細胞障害 (BZR 結合能低下) として捉えられることが示された。

3) アルツハイマー病における知的機能障害の程度と領域 defect score

アルツハイマー病患者 28 例について、HDS-R または MMS のいずれか低い方の点数が 20 点を上回った 11 例 (HDS・MMS>20 群) および 20 点以下の 17 例 (HDS・MMS ≤20 群) の 2 群に分け、各脳 SPECT 像の両群における領域 defect score を比較した (Fig. 4)。

いずれの脳 SPECT 像においても、有意ではないが前頭葉および側頭頭頂葉ともに、HDS・MMS ≤20 群の領域 defect score は HDS・MMS>20 群の値を上回った。領域別に比較すると、有意ではないが後期像の HDS・MMS>20 群を除き、いずれの脳 SPECT 像でも側頭頭頂葉の方が前頭葉の平均値を上回り、また、HDS・MMS>20 群において、血流像では前頭葉よりも側頭頭頂葉の領域 defect score が上回ったが、後期像では両領域の領域 defect score はほぼ同じ値であった。

4) 症例呈示：アルツハイマー病 (日本医科大学)、ピック病 (九州大学)

Fig. 5 にアルツハイマー病の軽症例 (55 歳、女性、HDS-R: 23/30) および重症例 (64 歳、女性、HDS-R: 13/30) ならびにピック病例 (51 歳、女性、HDS-R: 20/30) の各脳 SPECT 像を示す。

アルツハイマー病の軽症例では両側側頭頭頂葉において、血流像にて著しい集積低下がみられる。早期像でも同部位での軽度集積低下がみられるが、後期像では同部位での集積は比較的保たれていることから、血流低下に比して神経細胞の障害の程度は軽度であることが示唆される。一方、重症例の両側側頭頭頂葉においては、血流像で著しい集積低下がみられ、本剤では早期像のみならず後期像でも同領域において軽症例に比し著明な集積低下がみられ、神経細胞の脱落が示唆された。

ピック病患者では、いずれの脳 SPECT 像においても前頭葉を中心とした集積低下がみられ、前方型痴呆の特徴が示される。本症例においては前頭葉での集積低下所見は後期像において最も著明である。

(2) パーキンソン病

1) ベンゾジアゼピン投与の有無と異常領域の比較

パーキンソン病患者 59 例について、早期像と後期像の異常領域について、ベンゾジアゼピン系薬剤 (BZD) 未投与群 43 例および BZD 投与群 16 例の 2 群間で比較したところ (Fig. 6), RW 型がそれぞれ 53% および 76% と BZD 投与群で多かった ($p<0.0001$)。

2) 発症後経過年数と異常領域の比較

BZD 未投与群のうち発症後経過年数が特定されている 34 例について、3 年未満の群 14 例および 3 年以上の群 20 例の 2 群に分類し、血流像と後期像における異常領域の比較を行った (Fig. 7)。R 型を示す異常領域は 3 年未満の群および 3 年以上の群においてそれぞれ、62% および 81% と後者で多かった ($p<0.0001$)。

3) 症例呈示：パーキンソン病 (広島市民病院)

Fig. 8 に、パーキンソン病の軽症例 (61 歳、女性、発症後 9 か月、Yahr stage II) および重症例 (54 歳、女性、発症後 5 年、Yahr stage V) の各脳 SPECT 像を示す。軽症例ではいずれの SPECT 像でも著しい集積低下はみられない。一方、重症例では前頭葉において血流像における著しい集積低下はみられないが、後期像では相対的に著明な集積低下がみられ、神経細胞障害が示唆された。

(3) 脊髄小脳変性症 (SCD)

1) 重症度と小脳における defect score の比較

血流像と比較可能で MRI/CT により重症度が判定された 17 例について検討された、各脳 SPECT 像の小脳における defect score を重症度別に Fig. 9 に示す。いずれの脳 SPECT 像においても、脊髄小脳変性症 (SCD) の重症度が重症になるに従って、小脳における defect score が上昇した。

Table 3 Correlation between Hamilton's Anxiety Scale and the late to early count ratios of ^{123}I -Iomazenil images in each regions of the cortices

	Lower Frontal	Upper Frontal	Temporal	Parietal	Occipital	Cerebellum
r	-0.750	-0.688	-0.860	-0.844	-0.840	-0.647
p	0.013	0.019	<0.001	0.001	<0.001	0.017
N	10	11	13	12	13	13

r: Correlation coefficient, p: p value, N: Number of patients analyzed

2) 重症度と小脳の異常領域の比較

SCDの重症度群別に早期像と後期像の異常領域を比較した (Fig. 10). 軽症群は3例で異常領域も2と少ないために評価が困難であるが, 中等症群と重症群ではRW型を示す異常領域がそれぞれ20%および67%と後者で多かった ($p=0.0097$).

3) 発症後経過年数と小脳の異常領域の比較

SCDについて, 発症後経過年数の3年未満群 (8例) および3年以上群 (10例) の2群における血流像および後期像での小脳の異常領域を比較したところ (Fig. 11), 3年未満群および3年以上群でR型を示す領域は, それぞれ23%および63%と3年以上群において多くなる傾向がみられ ($p=0.061$), 有意でないもののF型の割合は3年未満群の方が上回った.

2. 精神神経障害

ICD-10のF4群に分類される症例の内訳をBZD服用の有無とともにTable 2に示す.

(1) 早期像対後期像の異常領域の比較

BZD未服用群において早期像と後期像を比較すると (Fig. 12), SW型およびRW型を呈した異常領域はそれぞれ27%および67%, 一方, BZD服用群ではそれぞれ0%および78%であり, BZD服用群ではSW型の異常領域はみられず, RW型を呈した異常領域の割合はBZD服用群で有意でないものの未服用群を上回った.

(2) 脳SPECT像の定量的指標による解析

1) F4群における検討

F4群の症例のうちBZD未服用の13例について, L/E比とHASとの相関を検討した. 側頭葉における両者の関係をFig. 13に, また, 各ROI設定領域における相関係数をTable 3に示す. い

ずれの領域でも負の相関がみられ, 特に側頭葉, 頭頂葉および後頭葉では良好な相関を示し (それぞれ, $r=-0.860$, $r=-0.844$ および $r=-0.840$, いずれも $p<0.001$), 小脳での相関 ($r=-0.647$) は最も弱かった.

2) パニック障害における検討

パニック障害13例について, パニック発作の重症度と対小脳比を比較した (Fig. 14). 両者は脳の各領域において負の相関がみられ, 前頭葉上部および頭頂葉において有意であった (それぞれ, $r=-0.556$, $p=0.049$ および $r=-0.593$, $p=0.033$). また, 中等症群および重症群との間で, 頭頂葉および後頭葉において有意差がみられた (いずれも $p<0.01$).

3) 症例呈示: パニック障害 (国立療養所犀潟病院)

Fig. 15に, パニック障害の軽症例 (35歳, 女性, HAS: 11) および重症例 (71歳, 男性, HAS: 22) (いずれもBZD未服用) の本剤の後期像を示す. 軽症例では脳全体として著しい集積低下はみられないが重症例では前頭葉において著しい集積低下がみられ, 重症例においてBZR結合能の著明な低下が示唆される.

IV. 考 察

BZRは γ アミノ酪酸 (GABA)_A受容体および Cl^- チャネルと共役する複合体 (GABA_A/BZ受容体) を形成しており, 抑制性の中樞神経系であるGABA作動神経系の伝達に促進的に関与し⁷⁾, また, GABAニューロンは皮質ニューロンの最低25%を占める重要な神経伝達系を司る⁸⁾.

^{123}I -イオマゼニルは中枢性のBZRに特異的に結

合するために、末梢性の BZR が分布するグリア細胞には集積しない⁹⁾。したがって、本剤の局所脳内分布は神経細胞密度を反映し⁹⁾、変性疾患においては脳皮質における神経細胞障害の評価が可能であると考えられる。

(1) 痴 呆

死後脳における BZR の研究では、アルツハイマー病における BZR は前頭葉や側頭葉で有意に低下しているとの報告や、前頭葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉では著しい低下はないとの報告もある¹⁰⁻¹²⁾。核医学的評価では、Kelly らは ¹²³I-イオマゼニルの washout rate は中等度のアルツハイマー病患者の側頭頭頂葉および後頭葉で低下していると報告している¹³⁾。Meyer らは ¹⁸F-FDG と ¹¹C-フルマゼニルを用いてアルツハイマー病における脳循環代謝と神経細胞変性状態を検討し、グルコース代謝や血流 (リガンド輸送) の障害があるような領域においても BZR 濃度は保たれていたことから、皮質神経細胞やシナプスはアルツハイマー病において比較的保たれていると報告している¹⁴⁾。今回の共同研究の痴呆全体の解析において、HDS-R と各脳 SPECT 像の全脳 defect score は負の相関を示し (Fig. 2)、痴呆の病態が進行するに従い血流低下のみならず神経細胞障害も著しくなることが示唆された。

アルツハイマー病における知的機能障害の程度による検討では (Fig. 4)、HDS・MMS>20 群の後期像においては、血流像でみられるような後方優位の集積低下はみられず、アルツハイマー病の初期においては、側頭頭頂葉においては神経細胞組織が比較的保たれていることが示唆された。HDS・MMS>20 群の後期像を除く領域間の領域 defect score の比較では、いずれの脳 SPECT 像でも有意ではないものの、側頭頭頂葉の方が前頭葉の平均値を上回った。これらの結果から、アルツハイマー病における神経細胞組織の障害は血流および代謝障害に続いておこり、また、領域としては側頭頭頂葉を中心とした障害が先行して生じることが示唆された。

(2) パーキンソン病

BZD 服用の有無別に早期像と後期像を比較すると (Fig. 6)、BZD 投与群で RW 型が多かったことから、精神神経障害における検討 (Fig. 12) と同様、本剤の脳内 BZR に対する特異的結合が阻害されることが示され、BZD 服用例における後期像の解釈については、治療薬による本剤の洗い出しについても考慮する必要があると考えられた。

発症後経過年数による検討結果から (Fig. 7)、発症後の年数が経過するに従い、R 型の異常領域が増加し、パーキンソン病においては臨床経過と共に、神経細胞障害が血流障害よりも著しくなることが示唆された。

パーキンソン病は黒質緻密核および青斑核のドパミンニューロンの変性・壊死による慢性進行性の神経変性疾患であり、GABA_A/BZ 受容体に関しては、線条体における異常を中心に報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。一方、大脳皮質に関しては、末期パーキンソン病脳において、ドパミンニューロンの変性・脱落を伴う GABA_A 受容体の減少があり、L-dopa-induced dyskinesia における GABA 神経系の機能低下の関与が示唆されている¹⁸⁾。

今回の検討において、大脳皮質では後期像の集積低下が血流像に比して著しく、しかも、病態の進行とともにその傾向が強くなることが示された。このことから、本剤を用いることにより、パーキンソン病患者におけるこのような大脳皮質の神経系の異常を生体において比較的早期の段階から評価できる可能性が示された。

また、パーキンソン病患者の大脳皮質における脳循環代謝については著しい異常がないことが知られているが、痴呆を伴う患者ではアルツハイマー病と同様に両側側頭頭頂葉のグルコース代謝が低下することが報告されている¹⁹⁾。したがって、本剤を用いることによりパーキンソン病の病態の進行に伴う大脳皮質の神経細胞障害の把握が可能であるのみならず、痴呆症状や GABA_A/BZ 受容体の機能低下に起因する精神神経症候の病因となる病態の診断にも有効であると考えられた。

(3) 脊髄小脳変性症(SCD)

SCDにおいても重症度や発症後経過年数の進行に従い、小脳において後期像における集積低下が著しい異常領域の割合(RW型またはR型)が増加する傾向がみられ、また、F型の割合が減少した(Fig. 10, 11)。したがってSCDにおいて小脳の血流低下が神経細胞障害より早期に現れるが、その後、病態の進行と共に神経細胞の脱落が著しくなることが示唆され、このような過程を本剤を用いて把握することが可能であると考えられた。

小脳皮質におけるBZRは、主にプルキンエ細胞上に存在し、オリブ橋小脳萎縮症(OPCA)などのSCDでは疾患の進行とともにプルキンエ細胞の著しい脱落がみられる。 ^{11}C -フルマゼニルによるSCDの検討では、Friedreich失調症において全脳のBZRの変化はないとの報告や²⁰⁾、種々のSCDを対象とした研究において小脳皮質においてBZRに著明な変化はないとの報告^{21,22)}がある。Gilmanらはこの報告の中で小脳皮質においてBZRが相対的に保たれていることは、GABA_A/BZ受容体に焦点をおいた薬物療法を考える上で重要であろうと述べている²²⁾。

(4) 精神神経障害

BZDは抗不安作用を有し、従来から不安障害の病因におけるGABA_A/BZ受容体の関与が示唆されていることから^{23,24)}、今回の共同研究では、従来の神経症性障害に該当するICD-10のF4群を中心に検討した。

^{123}I -イオマゼニルを用いたパニック障害におけるBZR結合能については、いずれも半定量的検討ではあるが、Feistelらは右海馬および左の側頭葉における低下を²⁵⁾、Schlegelらはてんかん患者をコントロールとした前頭葉、側頭葉および後頭葉での低下²⁶⁾をそれぞれ報告しているが、Kuikkaらは右前頭葉前部と両側頭葉で増加があったと報告しており²⁷⁾、必ずしも一定していない。

今回の検討では、F4群全体でL/E比とHASを比較したところ、前頭葉や側頭葉のみならず、脳全体皮質において両者は負の相関を示し、不安が著しくなるほど本剤のBZR結合が低下すること

が示された(Table 3, Fig. 13)。また、パニック障害において、発作が重症であるほど前頭葉、側頭葉、頭頂葉における対小脳比が低下し、これらの領域におけるBZR機能障害がパニック障害に関与していることが示唆された。

BZR結合能を絶対値として測定することは精神神経障害の診断において重要であると考えられるが、今回検討した定量的指標の問題点として、BZD服用者も含まれること、および相対的な定量指標であることが挙げられる。BZD服用の有無について早期像と後期像で比較したところ(Fig. 12)、BZD服用群でRW型を示す異常領域が多く、本剤の脳内の特異的なBZR結合がBZDにより阻害されることが示唆された。したがって、今回のL/E比の検討においては(Fig. 13)、解析対象をBZDの服用歴がない患者のみに限定した。一方、パニック障害においてはBZD未服用者が少数であり、また、多施設間の測定系の誤差を最小にする必要があったことから、BZD服用者も含め、対小脳比というSPECTカウントの相対的な定量的指標を用いて解析した(Fig. 14)。これらの点に関し、パニック障害においては小脳の関与は考えにくく^{28,29)}、対小脳比という領域間のカウント比では薬剤の影響は少ないと考えられる。したがって、今回検討したL/E比や対小脳比などの定量的指標は相対的な半定量値ではあるものの、不安の病態をよく反映し、BZR結合能に関するこのような定量的指標を算出することによって、神経症性障害等の精神神経障害の病因となるBZR機能を客観的に評価できることが示された。

V. 結 語

本剤を用い脳疾患におけるBZR結合能を評価することにより、変性疾患における神経細胞障害や、神経症性障害などの精神神経障害における不安の病因となる神経受容体の異常などの詳細な脳病態生理の把握が可能で、これら脳疾患の病態診断に有効であることが示された。

謝辞：呈示症例をご提供いただいた，日本医科大学医学部第二内科赫彰郎先生，九州大学医学部放射線科増田康治先生，広島市民病院神経科好永順二先生および国立療養所厚潟病院精神科藤田基先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 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
- 2) Johnson EW, Woods SW, Zoghbi S, McBride BJ, Baldwin RM, Innis RB: Receptor binding characterization of the benzodiazepine radioligand ¹²³I-Ro16-0154: Potential probe for SPECT brain imaging. *Life Sci* **47**: 1535-1546, 1990
- 3) 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
- 4) 鳥塚莞爾，上村和夫，融 道男，米倉義晴，中川原譲二，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 ¹²³I-イオマゼニルの第2相臨床試験（第1報）——投与量および適応疾患の検討——。核医学 **33**: 179-190, 1996
- 5) 鳥塚莞爾，上村和夫，融 道男，米倉義晴，中川原譲二，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 ¹²³I-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——。核医学 **33**: 191-205, 1996
- 6) 鳥塚莞爾，上村和夫，融 道男，篠原幸人，西村恒彦，米倉義晴，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3相臨床試験（第1報）——各種脳疾患等における安全性および臨床的有効性の検討——。核医学 **33**: 293-301, 1996
- 7) Olsen RW: The GABA postsynaptic membrane receptor-ionophore complex. *Molec Cell Biochem* **39**: 261-279, 1981
- 8) Hendry SHC, Schwark HD, Jones EG, Yan J: Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J Neurosci* **7**: 1503-1519, 1987
- 9) 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
- 10) Shimohama S, Taniguchi T, Fujiwara M, Kameyama M: Changes in benzodiazepine receptors in Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol* **23**: 404-406, 1988
- 11) 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
- 12) Cross AJ, Crow TJ, Johnson JA, Perry EK, Porry RH, Blessed G, et al: Studies on neurotransmitter receptor systems in neocortex and hippocampus in senile dementia of the Alzheimer-type. *J Neurol Sci* **64**: 109-117, 1984
- 13) Kelly C, Wyper D, Patterson J, Owens J, Brown D, Hunter R, et al: GABA activity in Alzheimer's disease: A study using ¹²³I-iomazenil and SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* **15**: p100 (Abstr), 1995
- 14) Meyer M, Koeppe RA, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE: Positron emission tomography measures of benzodiazepine binding in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **52**: 314-317, 1995
- 15) Uhl GR, Hackney GO, Torchia M, Stranov V, Tourtellotte WW, Whitehouse PJ, et al: Parkinson's disease: Nigral receptor changes support peptidergic role in nigrostriatal modulation. *Ann Neurol* **20**: 194-203, 1986
- 16) Maloteaux J, Luabeya MAK, Vanisberg M, Laterre EC, Laduron P, Javoy-Agid F, et al: Benzodiazepine receptors in normal human brain, in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy. *Brain Research* **446**: 321-332, 1988
- 17) Griffiths PD, Perry RH, Crossman AR: A detailed anatomical analysis of neurotransmitter receptors in the putamen and caudate in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* **169**: 68-72, 1994
- 18) 西野直樹，花田 進，三田達雄，藤原 寛，田中千賀子：パーキンソン病死後脳における GABA およびアセチルコリン神経系の病態。臨床神経 **24**: 1079-1085, 1984
- 19) Duara R: Dementia, *In* Mazziotta JC, Gilman S (eds.), *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications*, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1992, pp. 294-349
- 20) Chavoix C, Samson Y, Pappata S, Prenant C, Mazire M, Seck A, et al: Positron emission tomography study of brain benzodiazepine receptors in Friedreich's ataxia. *Can J Neurol Sci* **17**: 404-409, 1990
- 21) 篠遠 仁，館野之男，平山恵造：脊髄小脳変性症におけるベンゾジアゼピン受容体——ポジトロンエミッショントモグラフィーによる測定——。臨床神経学 **28**: 437-445, 1988
- 22) Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Klun KJ, Lohman M, Laurent RTS: Benzodiazepine receptor binding in cerebellar degenerations studied with positron emission tomography. *Ann Neurol* **38**: 176-185, 1995

- 23) Norman TR, Burrows BD: Anxiety and the benzodiazepine receptor. *Brain Res* **65**: 73–90, 1986
- 24) Breier A, Paul SM: The GABA_A/benzodiazepine receptor: implications for the molecular basis of anxiety. *J Psychiatr Res* **24**: 91–104, 1990
- 25) Feistel H, Kaschka WP, Ebert D, Joraschky P, Wolf F: Assessment of cerebral benzodiazepine receptor distribution in anxiety disorders—A study with I-123-iomazenil. *J Nucl Med* **34**: 47, 1993
- 26) Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert O: Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **244**: 49–51, 1994
- 27) Kuikka JT, Pitkaunen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergstroem KA, et al: Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Comm* **16**: 273–280, 1995
- 28) Roy-Byrne PP, Cowley DS, Greenblatt DJ, Shader RI, Hommer D: Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiat* **47**: 534–538, 1990
- 29) Reiman EM, Raichle ME, Robins E, Butler FK, Herscovitch P, Fox P, et al: The application of positron emission tomography to the study of panic disorder. *Am J Psychiatry* **143**: 469–477, 1986

Summary

A Phase 3 Clinical Trial of ^{123}I -Iomazenil, a New Central-Type Benzodiazepine Receptor Imaging Agent (Part 2) —Report on Clinical Usefulness in Diagnosis of Degenerative Neurological Diseases and Mental Disorders—

Kanji TORIZUKA^{*1}, Kazuo UEMURA^{*2}, Michio TORU^{*3}, Yukito SHINOHARA^{*4},
Tsunehiko NISHIMURA^{*5}, Yoshiharu YONEKURA^{*6}, Jyoji NAKAGAWARA^{*7}, Hiroshi MATSUDA^{*8},
Fumihiko SAKAI^{*9}, Kazumi MATSUDA^{*10}, Hidenao FUKUYAMA^{*11} and Kiyoshi MORIMOTO^{*12}

^{*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 Neurology, Tokai University, ^{*5}Department of Tracer Kinetics, Osaka University, ^{*6}Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University (currently Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School), ^{*7}Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, ^{*8}Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, NCNP, ^{*9}Department of Internal Medicine, Kitasato University, ^{*10}Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka-Higashi Hospital, ^{*11}Department of Neurology (currently Department of Brain Pathophysiology), Kyoto University, and ^{*12}Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School*

Iomazenil (IMZ) is a partial inverse agonist of central-type benzodiazepine receptors (BZR) which binds specifically to BZR with high affinity. A multicenter Phase 3 clinical study was performed to evaluate the clinical usefulness of ^{123}I -IMZ-SPECT in the diagnosis of brain disorders in 169 patients with degenerative neurological diseases and 37 patients with mental disorders such as neurotic, stress-related and somatoform disorders. In dementia, the decrease in activity in late images, obtained three hours after administration of ^{123}I -IMZ, correlated negatively with the dementia score. In Parkinson's disease and spinocerebellar degeneration, ^{123}I -IMZ showed a more profound decrease in uptake in late images than seen in the cerebral blood flow (CBF) images, and this decrease was

in proportion to the duration and severity of the illness. In mental disorders, the ratio of the late to early image counts showed a negative correlation with Hamilton's anxiety scale in all regions in the brain cortices. In panic disorders, the ratio of the cerebral count to the cerebellar count in the late images correlated negatively with the severity of the attack in the frontal, temporal and parietal cortices. These results suggest that ^{123}I -IMZ-SPECT enables us to evaluate the neuronal damage in degenerative diseases and the decrease in the BZR binding potential in mental disorders.

Key words: ^{123}I -Iomazenil, Benzodiazepine receptor, Degenerative neurological disease, Mental disorders, Neuronal damage.