

《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3報)

——てんかんにおける臨床的有用性の検討——

鳥塚 菁爾^{*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(本剤)の第3相臨床試験を実施し、てんかん患者121例(部分てんかん106例、全汎てんかん15例)を対象にてんかん焦点診断における本剤の有用性を検討した。MRI/CTで異常がなかった24例中20例において本剤後期像で局所性の異常を認めたが、血流像で異常がみられたのは、これら20例中16例のみであった。部分てんかんにおいて後期像の異常所見部位は、発作症状、発作間歇期脳波およびMRI/CTと比較し得た症例のそれぞれ76%、70%および96%の症例で推定された焦点部位と一致または部分一致を示し、また、これら3者の所見による焦点部位が一致した症例の92%、発作時脳波による焦点部位とは72%の症例で一致または部分一致を示した。本剤後期像は、これらいずれの比較においても有意ではないが血流像の一一致率を上回った。さらに、手術で確定し得た焦点部位において、血流像で異常のない領域での焦点の描出に優れていた。本剤は、脳内BZRの分布に基づいた、新しいてんかん焦点検索の手段となり得ることが示された。

(核医学 33: 319-328, 1996)

I. はじめに

^{123}I -イオマゼニル(以下、本剤)は中枢性ベンゾ

*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藏病院放射線診療部、*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(西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

ジアゼピン受容体(以下、BZR)に高い親和性を有し¹⁾、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^{2,3)}。てんかん原性焦点におけるイオマゼニルの集積低下は神経細胞の脱落の程度と相関し⁴⁾、BZR分布に基づく焦点部位の有効な診断法としての可能性が示唆されている⁵⁾。

本邦における本剤第2相臨床試験において、本剤後期像は血流像よりも脳波所見に基づいてんかん焦点部位との一致率が高いこと、また、てんかん焦点に対する特異性については、手術所見等の確定診断に基づき、発作間歇期脳波より後期像での焦点診断の精度が高く、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が得られることが示唆された⁶⁾。

今回、本剤第3相臨床試験として多施設共同研

究を行い、てんかんの診断における本剤の有効性を検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

第1報⁷⁾で述べたごとく、幹事・世話人会において有効性の解析対象の採否について検討を行い、てんかん患者121例を有効性の解析対象とした。内訳はTable 1に示す部分てんかん106例、全汎てんかん15例であり、部分てんかんで焦点診断がなされた90例における焦点の解剖学的局在は側頭葉、前頭葉、頭頂葉、後頭葉および複数の脳葉にわたる多葉性がそれぞれ55例、13例、5例、5例および12例であった。

2. 試験薬剤および試験方法

¹²³I-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時間をスキャン中心時

Table 1 Number of patients with epilepsy analyzed in the trial

Type of epilepsy	Focus	Total number of cases
Partial epilepsy	Temporal	55
	Frontal	13
	Parietal	5
	Occipital	5
	Multi lobes	12
	Unknown	16
	Total	106
Generalized epilepsy		15
Total		121

間とした脳SPECT像を撮像し、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)を得た。

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⁷⁾。

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. 検査所見の解析方法

(1) 他検査との比較基準

血流像およびMRIあるいはX線CTのいずれか(以下、MRI/CT)が施行されている場合、その実施日が本剤検査日から6か月以内のものを比較の対象(血流像94例、MRI/CT71例)とした。なお、血流像またはMRIの実施日が本剤検査日から6か月以上離れているが、手術により病理診断(内側側頭葉硬化)が確定した側頭葉てんかん5例については、焦点の性状に経時的变化は少ないと考えられたことから、MRIおよび血流像による所見を参考として検討した。

(2) 脳画像診断法の異常出現率の比較

早期像、後期像および血流像(以下、各脳SPECT像)ならびにMRI/CTの各検査における異常所見の出現率(異常出現率)を委員会判定に基づき⁷⁾、画像所見が「正常」および「判定不能」とされた症例以外を「異常あり」として集計した。

(3) 他検査所見と各脳SPECT像に基づくてんかん焦点との一致性

他検査所見(①発作症状、②発作間歇期脳波、③MRI/CT、④発作時脳波、⑤手術所見)に基づく脳葉単位のてんかん焦点部位(担当医判定による)と各脳SPECT像により得られた異常所見部位

Table 2 Proportions of epileptic cases with abnormal findings detected by each brain tomographic imaging technique

Type of epilepsy	MRI or X-ray CT	IMZ		CBF
		Early	Late	
Partial epilepsy	36/60 (60.0%)	82/106 (77.4%)	91/106 (85.9%)	71/82 (86.6%)
Generalized epilepsy	7/11 (63.6%)	9/15 (60.0%)	11/15 (73.3%)	7/12 (58.3%)
Total	43/71 (60.6%)	91/121 (75.2%)	102/121 (84.3%)	78/94 (83.0%)

IMZ: ¹²³I-Iomazenil; CBF: cerebral blood flow.

(委員会判定による)との比較を行った。各脳SPECT像による異常所見部位については、局在性の異常のみを対象とし、び漫性の異常は対象から除外した。ただし、発作症状に基づく焦点部位の比較は、脳葉単位ではなく脳半球の側方性にとどめた。他検査所見で局在性の異常が同定された症例は、それぞれ、①33例、②66例、③23例、④18例および⑤9例であった。さらに、①～③の3種類の他検査所見が得られ、かつ焦点部位が一致した13症例についても、3種の検査の組合せに基づく焦点部位(⑥)として、各脳SPECT像との比較を行った。

他検査所見と各脳SPECT像が一致した症例の割合は、両者の部位診断が同一である場合を「一致」、同一ではないが共通した部位を含む場合を「部分一致」(両者の合計を「一致／部分一致」とし、共通した部位がない場合を「不一致」とした。集計に関しては、上記①～③および⑥については「一致／部分一致」および「不一致」の2段階とし、④および⑤については焦点部位の局在診断の信頼性(焦点の確定度)が①～③および⑥の検査より高いと考えられるため、「一致」、「部

分一致」あるいは「不一致」の3段階で集計解析した。

4. 統計学的検定

2群間の所見の出現頻度の比較には、Fisherの直接確率計算を用いた。有意水準は5%とした。

III. 結 果

1. 各画像診断法による異常出現率の比較

てんかん121例全例における異常出現率は(Table 2)、MRI/CTでは61%、早期像では75%であったが、後期像および血流像ではそれぞれ84%および83%と、いずれも8割以上の症例で異常を認めた。全汎てんかんでの各脳SPECT像の異常出現率は、部分てんかんの異常出現率を下回った。

MRI/CTで形態学的異常が認められなかった28例のうち、後期像と血流像が共に評価し得た24例において異常出現率を比較した(Table 3)。本剤後期像ではこれら24例中20例において局所的異常がみられたが、血流像で異常がみられたのは、これら20例中16例のみであった。

2. 部分てんかんにおけるてんかん焦点との一致性

担当医により焦点診断がなされた部分てんかん90例について、各脳SPECT像の異常所見部位と他検査に基づくてんかん焦点部位との相関を検討した。

(1) 発作症状、発作間歇期脳波またはMRI/CT所見による焦点部位との一致性

Table 4に発作症状、発作間歇期脳波およびMRI/CTそれぞれの所見による焦点部位と各脳

Table 3 Comparison of abnormal findings by IMZ late images with those by CBF images in cases without abnormal findings by MRI or X-ray CT

CBF image	IMZ late images		Total
	Normal	Abnormal	
Normal	4	4	8
Abnormal	0	16	16
Total	4	20	24

Table 4 Complete or partial agreement of SPECT findings in terms of localization of foci

Method for localization of foci	IMZ image		CBF
	Early	Late	
A. Laterality of seizure symptom	22/33 (66.7%)	25/33 (75.8%)	13/22 (59.1%)
B. Interictal EEG	43/66 (65.2%)	46/66 (69.7%)	33/49 (67.3%)
C. MRI/CT	19/23 (82.6%)	22/23 (95.7%)	17/19 (89.5%)
Combination of all information (A, B and C)	10/13 (77.0%)	12/13 (92.3%)	8/10 (80.0%)

EEG: Electro-encephalogram.

Table 5 Agreement of SPECT findings with ictal EEG findings

Agreement with focal localization	IMZ image		CBF
	Early	Late	
Complete agreement	7/18 (38.9%)	10/18 (55.6%)	4/8 (50.0%)
Partial agreement	4/18 (22.2%)	3/18 (16.7%)	1/8 (12.5%)
Disagreement	7/18 (38.9%)	5/18 (27.8%)	3/8 (37.5%)

Table 6 Individual data (clinical diagnosis, focus, MRI findings and pathological findings) of 9 surgically-treated patients and SPECT findings

Case No.	Classification of epilepsy	Focus	Pathological findings	MRI findings	Abnormal findings by SPECT		
					IMZ-early	IMZ-late	CBF
1	TLE	LT	MTS	LT	LT	LT	LT
2	TLE	RT	MTS	(RT)	RT	RT	(RT)
3	TLE	LT	MTS	(LT)	LT	LT	(LT)
4	TLE	LT	MTS	N	LT	LT	LT
5	TLE	LT	MTS	(LT)	LT	LT	(LT)
6	TLE	LT	MTS	LT	N	LT	(N)
7	TLE	LT	MTS	LT	LT	LT	(LT)
8	FLE	LF	CH	LF	LF	LF	LF
9	F-PLE	RF, RP	Gliosis	N	RP	RP	N

TLE: temporal lobe epilepsy; FLE: frontal lobe epilepsy; F-PLE: fronto-parietal lobe epilepsy; LT: left temporal lobe; RT: right temporal lobe; LF: left frontal lobe; RF: right frontal lobe; RP: right parietal lobe; N: normal; MTS: mesial temporal sclerosis; CH: cavernous hemangioma. (): Interval between IMZ and CBF or MRI studies was over 180 days.

Table 7 Agreement of abnormal findings in late IMZ images with focus in terms of type of epilepsy

Type of epilepsy	Procedure for diagnosis of focus	
	Interictal EEG	Ictal EEG or operation
TLE	29/40 (72.5%)	12/13 (92.3%)
MLE including temporal lobe	4/9 (44.4%)	1/2 (50.0%)
Extra TLE	13/17 (76.5%)	5/7 (71.4%)

TLE: temporal lobe epilepsy; MLE: multilobar epilepsy.

SPECT像による異常所見部位との一致率を示す。それぞれの検査所見から推定された焦点部位と各脳SPECT像の異常所見部位は、いずれもほぼ6割以上の症例で一致／部分一致であった。特に、MRI/CTとの比較では早期像、後期像および血流像ではそれぞれ83%，96%および90%と多くの症例で一致／部分一致を示した。3種類の検査の組合せにより一致した焦点部位との比較においても早期像、後期像および血流像の異常出現率はそれぞれ77%，92%および80%と多くの症例

で一致／部分一致を示し、後期像では早期像や血流像の一致率を上回った。

(2) 発作時脳波所見による焦点部位との一致性 発作時脳波所見と各脳SPECT像の異常所見部位との一致率は(Table 5)、早期像、後期像および血流像でそれぞれ39%，56%および50%であり、後期像および血流像で半数以上を占め、さらに、一致／部分一致の割合はそれぞれ61%，72%および63%であった。

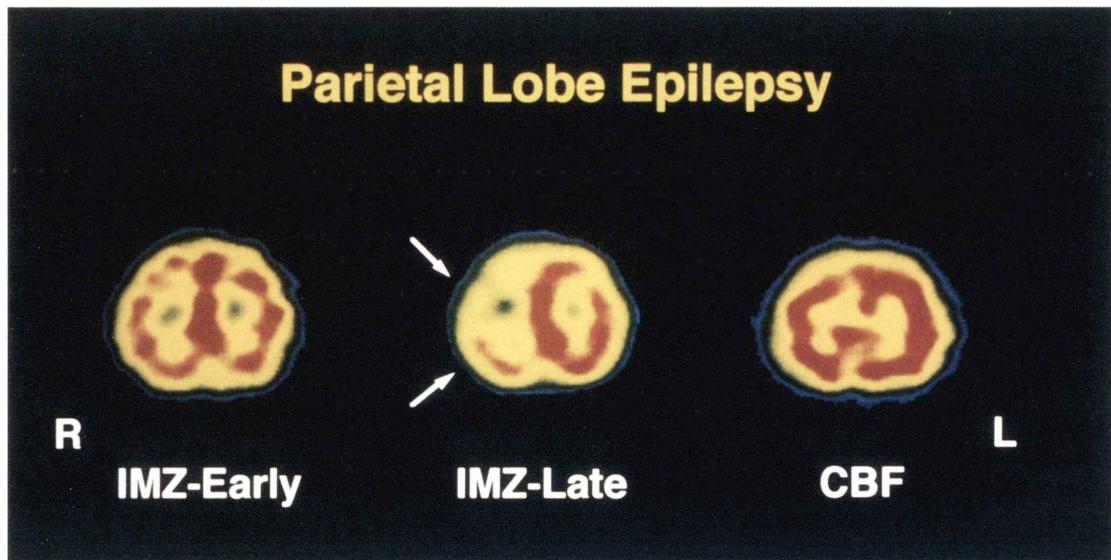


Fig. 1 Early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images and cerebral blood flow (CBF) image of patient with parietal lobe epilepsy.

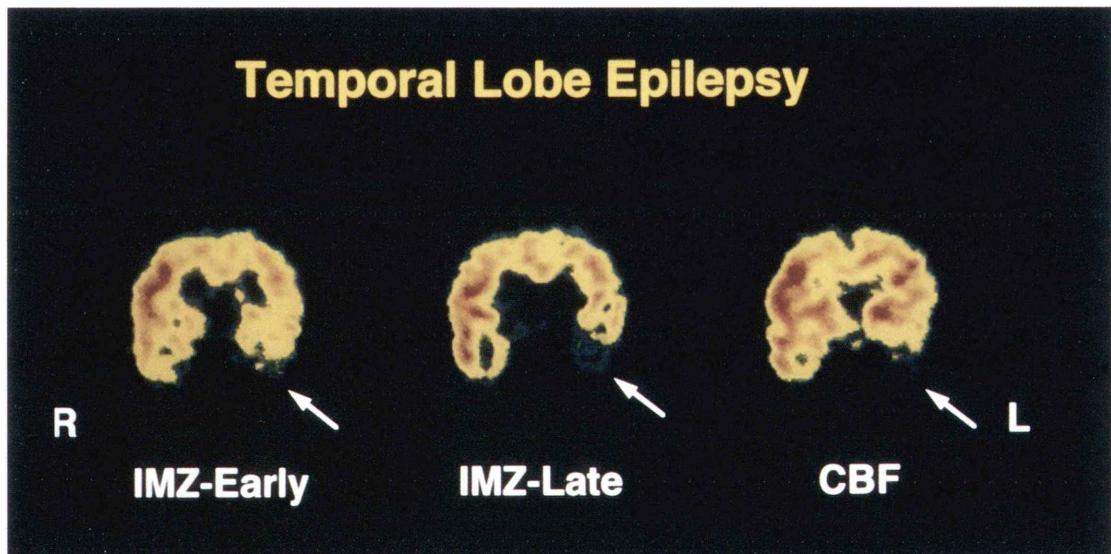


Fig. 2 Early and late ^{123}I -Iomazenil (IMZ) images and cerebral blood flow (CBF) image of patient with temporal lobe epilepsy.

(3) 手術で確定された焦点部位との一致性

Table 6 に、手術により焦点を確定し得た 9 例における担当医判定によるてんかん分類、焦点部位、病理学的所見および MRI 所見、ならびに委

員会判定による各脳 SPECT 像で検出された異常所見部位を示す。

病理学的所見では、側頭葉てんかん 7 例全例に海馬硬化を主とする内側側頭葉硬化を認め、前頭

葉てんかんの1例では左前頭葉に海綿状血管腫を、前頭頭頂葉てんかんの1例では顕著なグリオーシスを認めた。MRIでは4例において焦点部位と一致した異常所見を認めたが、他の2例では異常が認められなかった。なお、表中には血流像またはMRI施行日が本剤検査日から6か月以上離れている5例の血流像所見および3例のMRI所見も参考として()内に示した。

完全に一致したのは早期像、後期像および血流像でそれぞれ78%(7/9例)、89%(8/9例)および75%(3/4例)、一致/部分一致はそれぞれ89%(8/9例)、100%(9/9例)および75%(3/4例)であった。早期像および血流像では異常所見がなかった症例が各1例あったが、後期像では全例で確定焦点部位に一致または部分一致した異常を認めた。

3. 本剤後期像の脳葉別の焦点検出能

てんかん焦点が局在する脳葉により、側頭葉、側頭葉と他脳葉が合併した多脳葉性(以下、多葉性)および側頭葉以外の3群に分類し、後期像の異常所見部位と発作間歇期脳波ならびに発作時脳波所見に加え手術により判断された焦点部位との一致/部分一致の比率を検討した(Table 7)。発作間歇期脳波との比較では、側頭葉、多葉性および側頭葉以外の一致率は、それぞれ73%、44%および77%であり、また、発作時脳波所見に手術を加えた群との比較では92%、50%および71%と、いずれも多葉性のてんかんでは一致率は低いが、側頭葉てんかんでは7割以上の症例で一致/部分一致を示した。

症例呈示

(1) 症例1 頭頂葉てんかん 30歳、男性 (東京医科歯科大学)

左手の痺れにはじまり、左上下肢の痙攣に移行する発作を有する頭頂葉てんかん例。MRI、X線CT、血流像および早期像で異常が認められず、後期像では右頭頂葉から前頭葉にかけての低集積を認めた。後期像により発作症状に対応した所見が得られた(Fig. 1)。

(2) 症例2 側頭葉てんかん 27歳、女性 (国立療養所静岡東病院)

自律神経症状を示す単純部分発作および自動症を伴う複雑部分発作を有する側頭葉てんかん例。MRIで左海馬を含む左側頭葉の萎縮と内側構造の高信号域を認めた。血流像および早期像では左側頭葉の低集積を認めるが、後期像では側頭葉外のみならず、側頭葉内側にも及ぶより広範で顕著な低集積所見が得られた。手術により左内側構造を主とする硬化性の変化が確認された(Fig. 2)。

IV. 考 察

てんかん発作は興奮性および抑制性の神経伝達の平衡が障害されることによるものと考えられており⁸、BZRの変化はGABA神経細胞を介した抑制系の変化と関連して、てんかん原性の形成に密接に関与していると考えられている⁹。¹¹C-フルマゼニルを用いたPETの研究により、てんかん患者の焦点においてBZR結合能が低下していることが示され、てんかん焦点では抑制性神経伝達が障害されているという上記の仮説が支持された¹⁰。以来、生体におけるBZRのイメージングはてんかん焦点を描出する生化学的マーカーとしての可能性が期待され¹⁰、日常検査として利用可能なSPECT像によるBZRのイメージング製剤の開発が望まれていた。

Johnsonらは、薬剤抵抗性てんかん患者の外科切除標本における¹²⁵I-イオマゼニルを用いたオートラジオグラフィによる検討の結果、¹²⁵I-イオマゼニルの分布は海馬領域における神経細胞密度と相関し、逆に、海馬硬化を反映するグリア細胞の増殖とは負の相関がみられたことを報告している⁴。したがって¹²³I-イオマゼニルSPECT像による神経受容体のイメージングは、てんかんの病因に深く関与する抑制性のBZRの異常を直接的に描出しうることから、脳血流やエネルギー代謝に基づく従来から用いられてきた他の画像診断法とは異なる、より鋭敏なてんかん焦点の診断法となると考えられている⁴。

今回の共同研究において、てんかん患者121例

を対象に、本剤 SPECT 像による所見を発作症状、発作間歇期脳波、MRI/CT、発作時脳波所見および手術所見等と比較し、てんかん焦点部位の検出における本剤の有効性について検討した。

1. 異常出現率の検討

てんかん 121 例全例における異常出現率は、MRI/CT では 61% であったのに対し、後期像では 84% と高い異常出現率を示した(Table 2)。また、血流像との比較でも MRI/CT で異常を認めなかつた 24 例のうち、血流像でも正常であった 8 例中 4 例において後期像で異常を認めた(Table 3)。

X 線 CT や MRI では、てんかん焦点と必ずしも関連しない形態学的異常や、臨床的意義が不明確な異常所見がみられるなどてんかん焦点に特異的でない場合もあり¹¹⁾、異常出現率のみではてんかん焦点の検出における有効性を評価することはできない。しかし、BZR イメージングはてんかん焦点における神経細胞やシナプスの脱落を反映するため、てんかん焦点に対する特異性は他の画像診断に比べ高いことが考えられる¹²⁾。後期像により高率に異常所見がみられたという今回の結果から、本剤のてんかん焦点に関連する異常の検出における有効性は高いものと考えられた。

全汎てんかんにおいても後期像では 73% と血流像の 58% に比べ高い異常出現率を示した(Table 2)。全汎てんかんにおける BZR イメージングの意義については今後の検討を要するが、全汎てんかんにおいても小脳核や視床で BZR 分布が変化するという報告があり¹³⁾、病態と関連した異常を血流の変化より鋭敏に捉えている可能性が示唆された。

2. 部分てんかんにおける焦点部位との一致性

他の検査所見から推定された焦点部位と各脳 SPECT 像の異常所見部位との一致率において、

発作症状および MRI/CT との一致率は血流像ではそれぞれ 59% および 90% であったのに対し、後期像では 76% および 96% と、有意ではないがより高い一致率を示した(Table 4)。さらに 3 種類の検査の組合せに基づく焦点部位との比較においても、血流像の 80% に対し 92% と上回る一致率を

示した。形態学的異常を有する例において、加えて発作症状および発作間歇期脳波といった機能的異常にに基づく焦点部位がともに一致する場合には、後期像は高い精度を有することが示された。

発作時脳波所見(Table 5) および手術(Table 6)による焦点部位との一致率は、後期像でそれぞれ 56% および 89%、血流像でそれぞれ 50%、75% と有意ではないがいずれも後期像が血流像を上回り、特に手術例 9 例では、血流像では 1 例において異常所見が認められなかつたが、後期像では部分一致が 1 例で、他は全例で一致を示した。

発作間歇期における脳血流や代謝に基づく検査法のてんかん焦点検出の感度は約 70% であるとされている¹¹⁾。てんかん焦点を非侵襲的に確定するのは困難であるため、日常の診療においては可能な限りの診断情報を総合して判断する。今回の検討では後期像と血流像との比較において、血流像が比較可能な症例が少数であったため有意差は認められなかつたものの、焦点部位との一致率はいずれも後期像が血流像を上回り、特に 3 種類の検査の総合評価の結果では高い一致率を示した。さらに手術例においては、後期像は全例で確定焦点部位を指摘し得た。Huffelen らは¹⁴⁾、発作時脳波(深部電極を含む)、¹⁸F-FDG を用いた PET および¹²³I-イオマゼニルによる SPECT を難治性の複雑部分発作に対する外科手術の対象となった 17 例に施行し、¹⁸F-FDG で 14 例、¹²³I-イオマゼニルで 15 例に異常を認め、¹²³I-イオマゼニルの異常は脳波により明らかにされた焦点部位と高率に一致することから、¹²³I-イオマゼニルによる SPECT がてんかんの術前評価に広く応用できると結論している。今回の共同研究の結果はこれを支持するものと考えられる。

3. 焦点の脳葉別の検出能の検討

今回、てんかん焦点が局在する脳葉別に、後期像の焦点検出能を比較したところ(Table 7)、発作間歇期脳波所見との比較および発作時脳波所見に手術例を加えた群との比較で、後期像で一致/部分一致を示した割合は、側頭葉てんかんでは 73% および 92% と高い一致率を示した。本剤による

SPECT像は海馬硬化に伴うBZR結合能の低下または神経細胞の減少を反映し¹⁵⁾、臨床的に最も出現頻度の高い側頭葉てんかんにおいて、焦点検出の有用な手段となると考えられた。なお、側頭葉以外のてんかん焦点例でも、側頭葉焦点例には劣るもの、後期像で70%を超える一致率を示しており、焦点同定がより困難とされる側頭葉以外の焦点の検索に期待される。

てんかんは入口の約1%で発症し、そのうち15~20%の症例は難治性のてんかんに分類される¹⁰⁾。部分てんかんにおける焦点切除術を含めた治療方針の決定には、てんかん焦点の正確な同定が必須であり、実際の臨床においては、種々の検査方法の組合せによる総合的な判断が必要とされる。

難治性の側頭葉てんかん患者では海馬、扁桃核のてんかん焦点からの発作波が大脳皮質や反対側の側頭葉にも伝播し、頭皮上脳波記録では焦点の側方性を決定することが困難な症例が少くない。X線CTでは海馬硬化などの局所的な硬化に対する感度が低く、側頭葉レベルでは骨のアーチファクトがみられ、また、MRIでも石灰化病変の描出が困難な場合があり、いずれの検査においても機能的画像ではないという限界を有する¹¹⁾。一方、発作間歇期脳血流像においても二次性てんかん焦点で低集積像を示す例もあり、必ずしも眞のてんかん焦点を検出し得えないこと¹⁶⁾が報告されており、また、発作時脳血流検査の施行は日常検査としても困難である。てんかん焦点の外科治療においては¹⁸F-FDGを用いたPETの有効性も検討されているが、Henryら¹²⁾は側頭葉てんかんにおいて、¹⁸F-FDGでみられるエネルギー代謝の異常は通常広範囲に及ぶが、¹¹C-フルマゼニルで示されるBZR結合の異常は側頭葉内側に限局しているため、解剖学的により特異的な情報を提供すると考えられ、難治性てんかんの術前検査としてBZRイメージングは代謝情報よりも有効であろうと報告している。このようなことから、SPECTによるBZRイメージングは発作間歇期の検査で

あっても、より高い精度を有する非侵襲的で日常的に施行可能な検査法として望まれていた。

今回、本剤後期像は種々の検査に基づくいずれの焦点部位とも血流像を上回る高い一致性を示し、血流像も含めた他検査で指摘し得なかった焦点と密接に関連する異常所見が得られた例もみられたことから、てんかん焦点検出に有用であり、診断、手術適応などの治療方針の決定に新たな情報を提供するものと考えられた。

V. 結語

本剤を用いたSPECT像によるBZRイメージングは、形態学的異常や脳血流異常にに基づく従来用いられてきた他の画像診断法とは異なり、抑制性の神経伝達障害というてんかんの病因となる病態を直接的に描出することが可能であり、てんかん焦点の検出において高い精度を有することが示された。本剤によるSPECTは日常検査における新たてんかん焦点検索の手段となり、てんかん焦点の外科治療の成績の向上に大きく貢献するものと期待される。

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, Bekier A, Oettli R, Cordes M, et al: Evaluation of a multicentre study with Iomazenil: a benzodiazepine

receptor ligand. *Nucl Med Commun* **12**: 569-582, 1991

6) 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

7) 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 ^{123}I -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

8) 森本清, 山田了士: 実験てんかんにおける脳内受容体異常. *神経進歩* **38**: 823-837, 1994

9) Haefely W: Benzodiazepine-Mechanisms of action, *In* Levy RH, et al (eds.), *Antiepileptic Drug*, Raven Press, New York, 1989, pp. 721-734

10) Savic I, Persson A, Roland P, Pauli S, Sedvall G, Widen L: In-vivo demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *The Lancet* **15**: 863-866, 1988

11) Theodore WH: Dementia, *In* Mazziotta JC, Gilman S (eds.), *Clinical Brain Imaging: Principles and Applications*, F.A. Davis Company, Philadelphia, 1992, pp. 136-165

12) Henry TR, Frey KA, Sackellares JC, Gilman S, Koeppe RA, Brunberg JA: In vivo cerebral metabolism and central benzodiazepine-receptor binding in temporal lobe epilepsy. *Neurology* **43**: 1998-2006, 1993

13) Savic I, Pauli S, Thorell J, Blomqvist G: In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54**: 797-804, 1994

14) Huffelen AC, Isselt JW, Veelen CWM, Rijk PP, Bentum AME, Dive D, et al: Identification of the side of the epileptic focus with ^{123}I -Iomazenil SPECT. *Acta Neurochir (Suppl)* **50**: 95-99, 1990

15) 森本清, 則清泰造: 脳のベンゾジアゼピン受容体イメージング——精神神経科領域における臨床応用——. *脳と精神の医学* **6**: 343-349, 1995

16) Jibiki I, Yamaguchi N, Matsuda H, Hisada K: Imaging of propagated sites of epileptic discharges in repeated ^{123}I -IMP SPECT scans. *Eur Neurol* **237**: 274-276, 1990

Summary

A Phase 3 Clinical Trial of ^{123}I -Iomazenil, a New Central-Type Benzodiazepine Receptor Imaging Agent (Part 3) —Report on Clinical Usefulness in Epilepsy—

Canji 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

*¹Fukui Medical School (Currently Professor Emeritus, Kyoto University).

*²Akita Research Institute for Brain and Blood Vessels, *³Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University, *⁴Department of Neurology, Tokai University, *⁵Department of Tracer Kinetics, Osaka University, *⁶Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University (currently Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School), *⁷Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, *⁸Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, NCNP, *⁹Department of Internal Medicine, Kitasato University,

*¹⁰Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka-Higashi Hospital, *¹¹Department of Neurology (currently Department of Brain Pathophysiology), Kyoto University, and *¹²Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School

A Phase 3 clinical trial of ^{123}I -Iomazenil (IMZ), a tracer which binds specifically to central-type benzodiazepine receptors (BZR), was performed, and the clinical usefulness of IMZ was evaluated in 121 patients with epilepsy (106 cases with partial epilepsy and 15 cases with generalized epilepsy). A regional abnormality in the BZR distribution was detected in late IMZ images in 20 of 24 cases without abnormal MRI and/or X-ray CT findings. Moreover, only 16 of these 20 cases showed abnormal findings in the cerebral blood flow (CBF) images. In partial epilepsy, abnormal regions in late IMZ images agreed or partially agreed with epileptic foci estimated from the clinical symptoms of epileptic seizures, interictal EEG, and MRI and/or X-ray CT findings in 76%, 70% and 96%

of the cases detected. These regions also agreed or partially agreed with the estimated epileptic foci in 92% of the cases with foci estimated by combination of those three methods and in 72% of those estimated by ictal EEG. The agreement or partial agreement rates of late IMZ images with each of the other methods were higher than those of CBF images, although the differences were not significant. For surgically-proven epileptic foci without any abnormality in the CBF image, abnormal regions were detected in late IMZ images. These findings suggest that IMZ SPECT is a useful new tool for detecting epileptic foci based on the distribution of BZR in the brain.

Key words: ^{123}I -Iomazenil, Benzodiazepine receptor, Epilepsy, Phase 3 study.