

## 《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 <sup>123</sup>I-イオマゼニルの第3相臨床試験(第4報)

—脳血管障害における臨床的有用性の検討—

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

**要旨** 中枢性のベンゾジアゼピン受容体 (BZR) に特異的に結合する <sup>123</sup>I-イオマゼニル SPECT の脳血管障害 (CVD) の病態把握における有用性を明らかにするために、投与後3時間像(後期像)と脳血流像を比較検討した。脳梗塞例では塞栓症よりも血栓症の方が、また、皮質枝梗塞例よりも穿通枝梗塞例の方が脳虚血領域での後期像の集積低下は軽度であった。さらに、脳虚血が著しいほど、また、循環予備能が著しく低下した領域では発症後の経過が長いほど後期像の集積が低下した。すなわち、脳梗塞例では後期像での集積低下は脳虚血に伴う神経細胞障害を反映すると考えられた。一方、頭蓋内出血例では皮質血流低下領域での後期像の集積低下は軽度であり、そのうち被殻出血例では血流低下が著しいほど後期像の集積低下が著明であったことから、血流低下は主として神経連絡路の遮断による遠隔効果によるものであり、血流低下が著しい領域では神経細胞障害も生じうることが示唆された。本剤は、従来からの血流や循環予備能とは異なる神経細胞の生存性に関する情報を反映するものと考えられた。

(核医学 33: 329-344, 1996)

## I. はじめに

<sup>123</sup>I-イオマゼニル(以下、本剤)は中枢性ベンゾ

ジアゼピン受容体 (BZR) に高い親和性を有し<sup>1)</sup>、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<sup>2,3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。さらに、第2相臨床試験の結果、脳血管障害においては血流情報とは異なる脳神経細胞障害の程度を反映した画像が得られるなど、BZR イメージング剤としての高い有用性が示唆された<sup>5,6)</sup>。本報では、平成6年11月から平成7年3月まで第1報<sup>7)</sup>に示す52施設での共同研究として実施された第3相臨床試験での脳血管障害における有効性を検討したので報告する。

\*<sup>1</sup> 福井医科大学(現;京都大学名誉教授), \*<sup>2</sup> 秋田県立脳血管研究センター, \*<sup>3</sup> 東京医科歯科大学神経精神科, \*<sup>4</sup> 東海大学第五内科(神経内科), \*<sup>5</sup> 大阪大学トレーサ情報解析学講座, \*<sup>6</sup> 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), \*<sup>7</sup> 中村記念病院脳神経外科, \*<sup>8</sup> 国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部, \*<sup>9</sup> 北里大学内科, \*<sup>10</sup> 国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)脳神経外科, \*<sup>11</sup> 京都大学神経内科(現;脳病態生理学講座), \*<sup>12</sup> 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)

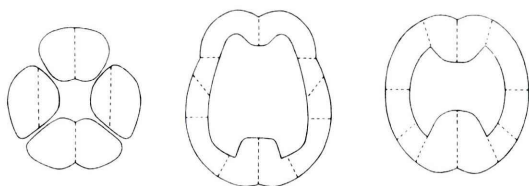
(日本地所第一ビル)

日本メジフィジックス株式会社

開発部

**Table 1** Numbers of patients with cerebrovascular disease excluded and analyzed in the trial

	Total number of cases	Number of case		Comparable with CBF
		Excluded	Analyzed	
Cerebral infarction	179	2	177	119
Thrombotic	106	2	104	75
Embolic	37		37	22
Other	36		36	22
TIA	13		13	13
Occlusive disease in circle of Willis	23	2	21	14
Intracerebral hemorrhage	37		37	32
Putaminal	19		19	18
Thalamic	4		4	3
Other	14		14	11
Others	31	2	29	28
Total	283	6	277	206

**Fig. 1** Schemes of the regions for grading uptake of the tracer in late  $^{123}\text{I}$ -Iomazenil (IMZ) and cerebral blood flow (CBF) images.

## II. 対象および方法

### 1. 対象

第1報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として採用された脳血管障害277例のうち、他の脳血流トレーサを用いた脳血流像(以下、血流像)との比較が可能であった206例について血流像との比較検討を行った(Table 1)。血流像との比較が可能であった対象の内訳は、脳梗塞119例、一過性脳虚血発作(TIA)13例、ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病)14例、頭蓋内出血32例およびその他の脳血管障害28例であった。

### 2. 試験薬剤および試験方法

$^{123}\text{I}$ -イオマゼニル(日本メジフィジックス社製)

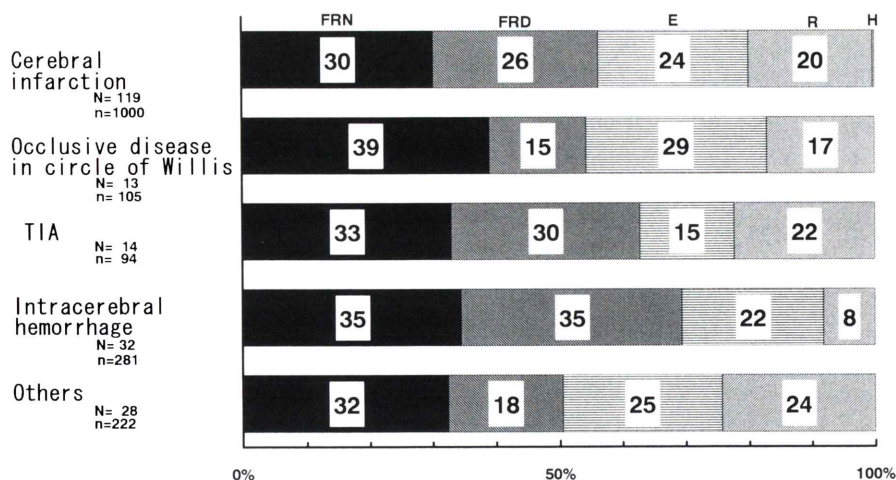
111~222 MBqを安静状態にて静脈内に投与し、投与後約15分および約3時間を撮像中心時間とした脳SPECT像を得て、それぞれ本剤の早期SPECT像および後期SPECT像(以下、それぞれ早期像および後期像)を得た。ただし、本報の脳血管障害における検討では、後期像と他の脳血流トレーサを用いた血流像との比較を中心に有効性の解析を行った。

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。

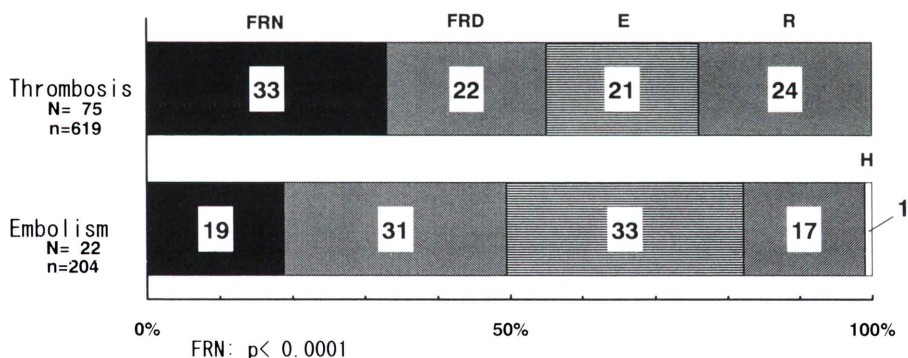
なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)を遵守して実施した。

### 3. 有効性の解析

(1) 血流像と本剤の検査間隔による比較基準  
血流像と後期像の比較においては、比較対象としての検査間隔の基準を設けた。すなわち、発症日または血行再建術施行日から血流像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により0~20日および21日以上に分類し、血流と本剤の検査間隔が前者では5日以内、後者では6か月以内の症例を対象としたが、90%以上の症例が1か月以内の検査間隔であった。なお、本剤検査日と血流像検査日の間に病態が大きく変化した症例については、比較対象から除外した。



**Fig. 2** Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with cerebrovascular disease. N: The numbers of patients analyzed. n: The numbers of regions which showed abnormal uptake of either IMZ or CBF. The numbers in the bar graphs denote the percentages of each type of region. Type FRN: Late <sup>123</sup>I-Iomazenil images were normal findings, and CBF images showed decreased uptake. Type FRD: Late <sup>123</sup>I-Iomazenil images showed decreased uptake, and CBF images showed more decreased uptake than late <sup>123</sup>I-Iomazenil images. Type E: Late <sup>123</sup>I-Iomazenil images showed the same findings as CBF images. Type R: More decreased uptake was shown in late <sup>123</sup>I-Iomazenil images than in CBF images. Type H: CBF images showed increased uptake, and late <sup>123</sup>I-Iomazenil images were decreased than CBF images.



**Fig. 3** Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with thrombosis or embolism. Abbreviations as in Fig. 2.

(2) 所見判定

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。所見判定の方法は第2報<sup>8)</sup>で報告したとおりであり、後期像および血流像を Fig. 1 に示す 28 領域 (大脳皮質 26 領域および小脳 2 領域) に分割

し、各領域ごとに視覚的判定 (健常部位との比較) を行った。判定の基準は「正常: N」, 「やや低下: ↓」, 「低下: ⊕」, 「著しい低下または欠損: ×」あるいは「増加: ↑」の 5 段階および「その他」で判定した。

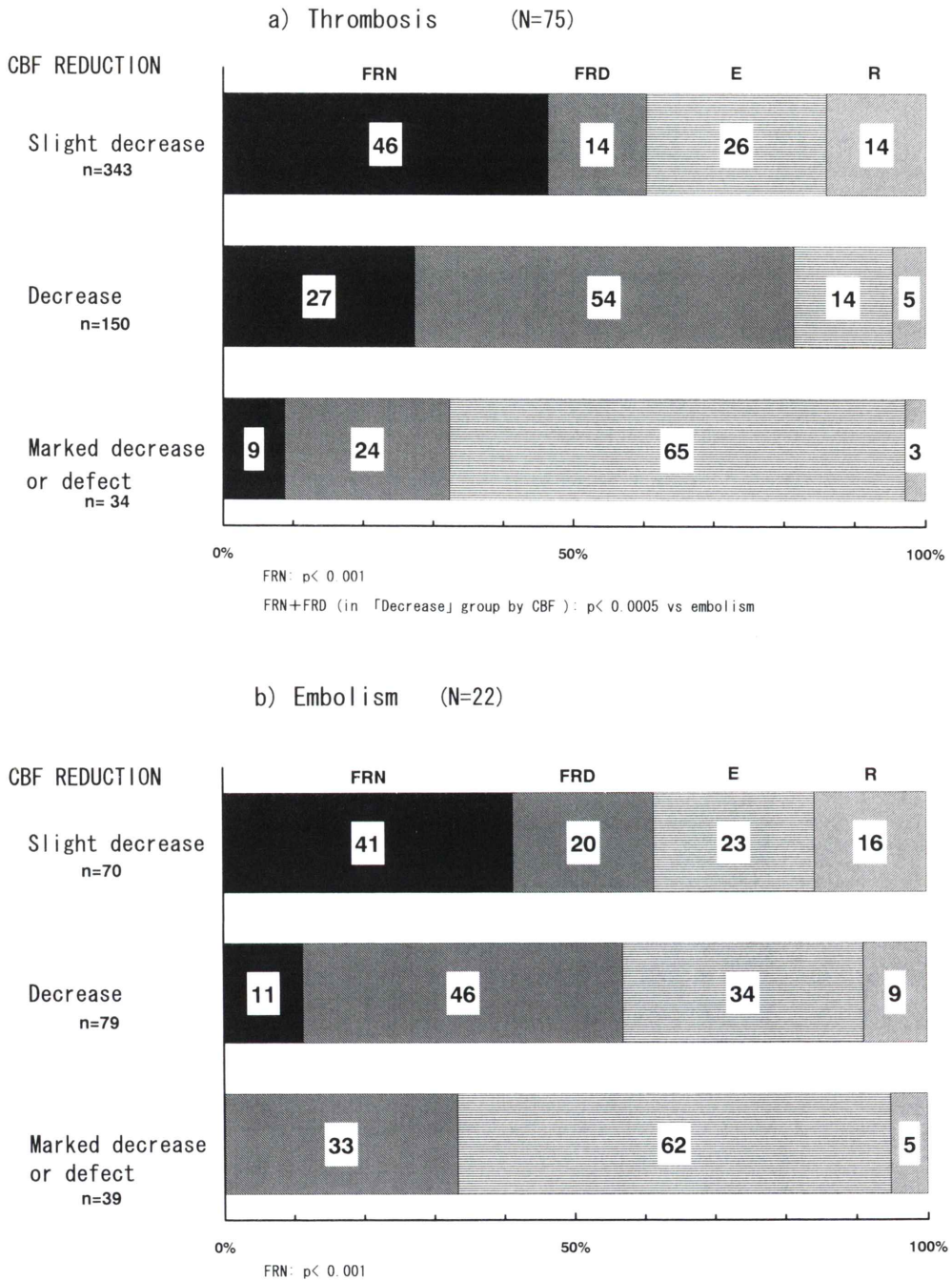


Fig. 4 Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with thrombosis (a) or embolism (b) in terms of reduction in CBF. Abbreviations as in Fig. 2.

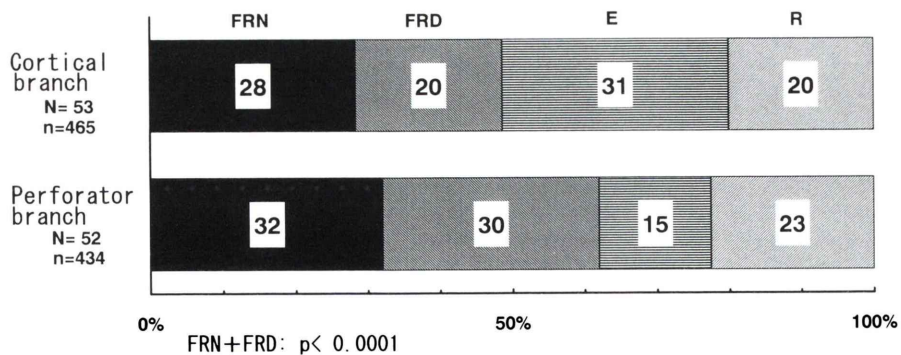


Fig. 5 Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with cortical branch infarction and perforator branch infarction. Abbreviations as in Fig. 2.

(3) データの集計解析

1) 後期像と血流像の乖離のタイプ分類

データの解析は血流像および後期像のいずれかで異常と判定された領域(以下, 異常領域)について行った. 方法は第2報<sup>8)</sup>に準じたが, 脳血管障害に関しては, 以下に示す血流像所見と後期像所見の乖離のタイプのうちF型(血流像の低下が後期像に比較してより著しい)を, 後期像の所見判定(「正常: N」か「低下: ↓~×」)により以下に示すFRN型およびFRD型の2型に分類し, 集計解析した.

F型: 血流像の低下が後期像に比較してより著しい

[FRN型: 血流像の低下が後期像に比較してより著しい(後期像で正常: N)]

[FRD型: 血流像の低下が後期像に比較してより著しい(後期像でも集積低下: ↓~×)]

E型: 血流像, 後期像の低下の程度が同等(ともに正常は除く)

R型: 後期像の低下が血流像に比較してより著しい

H型: 後期像の低下が血流像に比較してより著しい(血流像が正常より増加)

ただし, テント上脳血管障害においては, 反対側小脳に遠隔効果による血流異常の影響が考えられるため, 小脳領域については別途解析することとした.

2) 脳血流低下と後期像所見の関係

後期像所見と血流像における低下の程度の間関係を検討するために, 脳梗塞において「脳虚血の程度」, また, 頭蓋内出血においては「血流低下の程度」として, 各領域における血流像の所見判定結果に従い, 異常領域を「やや低下: ↓」, 「低下: ▽」および「著しい低下または欠損: ×」の3群に分類し, これら3群毎の血流像と後期像の乖離のタイプを比較した.

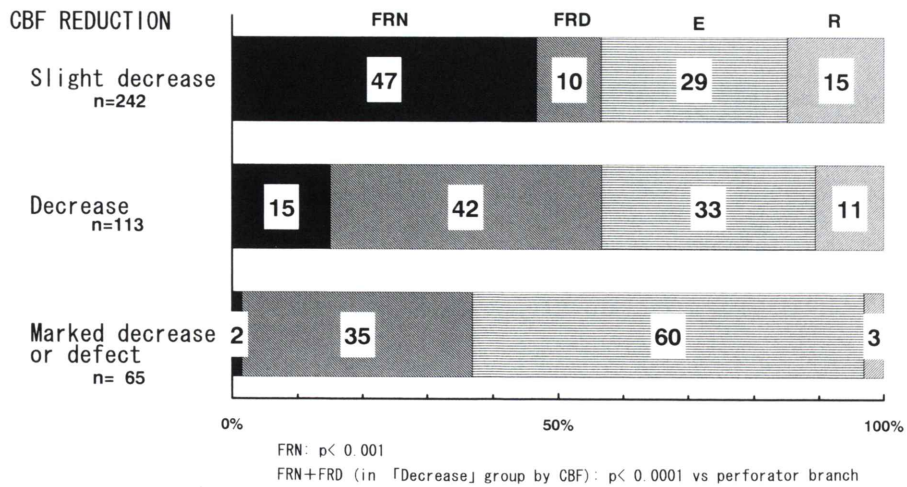
3) 循環予備能と後期像所見の比較

脳梗塞とTIAにおいて, 循環予備能と後期像所見の比較を行うために, <sup>123</sup>I-N-イソプロピル-p-ヨードアンフェタミン(IMP)による安静時血流像およびアセタゾラミド負荷時血流像(以下, 負荷時血流像)の組合せにより, 循環予備能の低下領域を2型に分類し, 後期像所見と比較した. すなわち, 「安静時血流像が正常, かつ負荷時血流像で健常部に比し反応性の低下を示した領域」を「循環予備能の軽度の低下領域: A型」とし, また「安静時血流像が低下, かつ負荷時血流像で健常部に比し反応性の低下を示した領域」を「循環予備能の中等度以上の低下領域: B型」の2型に分類した. 後期像所見は正常および低下(「やや低下: ↓」, 「低下: ▽」および「著しい低下または欠損: ×」の3群を含む)の2段階で評価した.

4. 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, 複数群間における所見

a) Cortical Branch (N=53)



b) Perforator Branch (N=52)

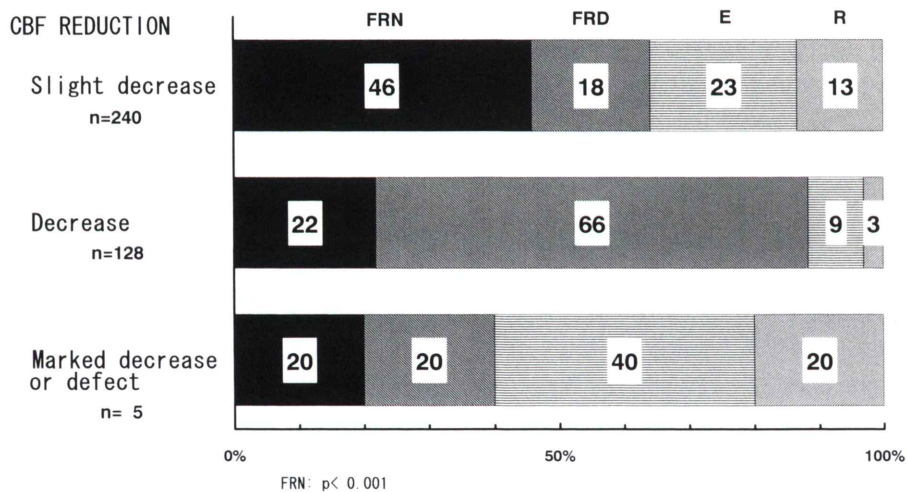


Fig. 6 Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with cortical branch infarction (a) and perforator branch infarction (b) in terms of reduction in CBF. Abbreviations as in Fig. 2.

の出現頻度の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意水準は 5% とした。

III. 結 果

1. 脳血管障害における異常領域の検討  
脳血管障害における異常領域の比較を Fig. 2 に

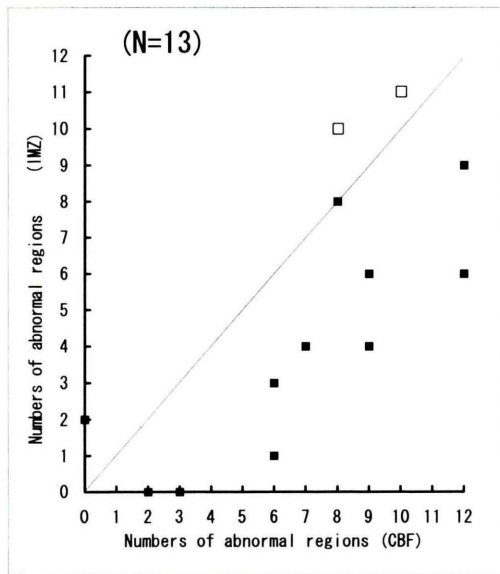


Fig. 7 Relationship between the numbers of abnormal regions detected by late IMZ images and CBF images in patients with TIA. □ denotes a patient with TIA accompanied by old infarction in cerebral cortex.

示す。脳梗塞, TIA, ウィリス動脈輪閉塞症(もやもや病), 頭蓋内出血およびその他の脳血管障害のいずれにおいても R 型を示した異常領域は 24% 以下であったのに対し, F 型(FRN 型と FRD 型の合計)は 50% 以上を占めた。

以下, 脳梗塞, TIA, 頭蓋内出血について詳細な検討を行った。

## 2. 脳梗塞における異常領域の検討

### (1) 血栓症および塞栓症における比較

Fig. 3 に血栓症(75 例)および塞栓症(22 例)での異常領域における乖離のタイプを検討した。FRN 型を示した異常領域は血栓症では 33% であったのに対し, 塞栓症では 19% と有意に少なかった( $p < 0.0001$ )。

「脳虚血の程度」に従って, 乖離のタイプを検討すると, 血栓症(Fig. 4a)および塞栓症(Fig. 4b)のいずれにおいても, 脳虚血の程度が進行するとともに後期像が正常である FRN 型が減少した( $p < 0.001$ )。また, 血流像で「低下: 凸」と判定され

た異常領域では, F 型(FRN 型と FRD 型の合計)は, 血栓症では 81% であったのに対し, 塞栓症では 57% と有意に少なかった( $p < 0.0005$ )。

### (2) 支配血管別による比較

脳梗塞例を, 出現した梗塞巣の支配血管の相違により皮質枝梗塞(53 例)および穿通枝梗塞(52 例)の 2 群に分類し, 異常領域の比較を行った(Fig. 5)。

F 型は, 皮質枝梗塞では 48% であったのに対し, 穿通枝梗塞では 62% と有意に多く認められた( $p < 0.0001$ )。

皮質枝梗塞および穿通枝梗塞の各群においても, 脳虚血の程度による検討を行ったところ(Fig. 6a, b), 両群ともに脳虚血の程度が著しいほど FRN 型の領域が減少した( $p < 0.001$ )。血流像で「低下: 凸」と判定された異常領域では, F 型を示す異常領域は, 皮質枝梗塞および穿通枝梗塞でそれぞれ 57% および 88% と, 穿通枝梗塞で有意に多く認められた( $p < 0.0001$ )。

## 3. TIA における異常領域の検討

TIA(13 例)においては, 個々の症例で血流像および後期像における異常領域数を比較した(Fig. 7)。その結果, 大脳皮質に該当する全 26 領域のうち, 血流像の異常領域数が 7 領域以下の症例では 1 例を除き, 後期像の異常領域は血流像の異常領域よりも少なかった。一方, 血流異常が 8 領域以上であった 7 症例中 3 例では後期像は血流像と同等以上の異常領域数を示し, そのうち後期像で血流像よりも広範囲に異常が認められた 2 例(図中の □)は, 皮質に陳旧性の比較的広範な梗塞巣が認められた。

## 4. 循環予備能と後期像所見の比較

### (1) TIA および脳梗塞における検討

TIA においては(Fig. 8a), 16 領域(5 症例)の検討であったが, A 型および B 型を示す領域では, それぞれ後期像の 89% および 86% が正常であった。脳梗塞 67 領域(30 症例)においては(Fig. 8b), 後期像の集積が正常な領域は A 型では 85% を占めたのに対し, B 型では 46% と有意に少なかった( $p < 0.001$ )。

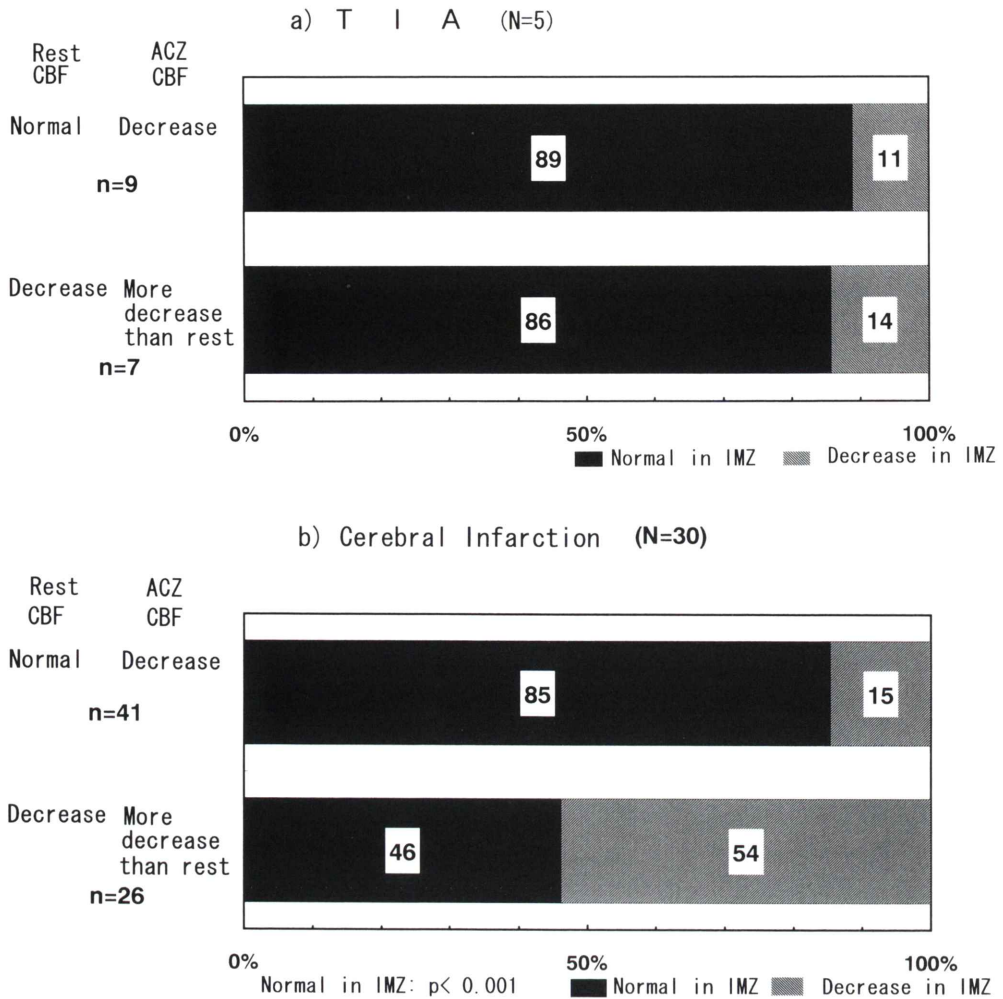


Fig. 8 Late IMZ image findings in areas with slightly and moderately reduced hemodynamic reserve in patients with TIA (a) and cerebral infarction (b).

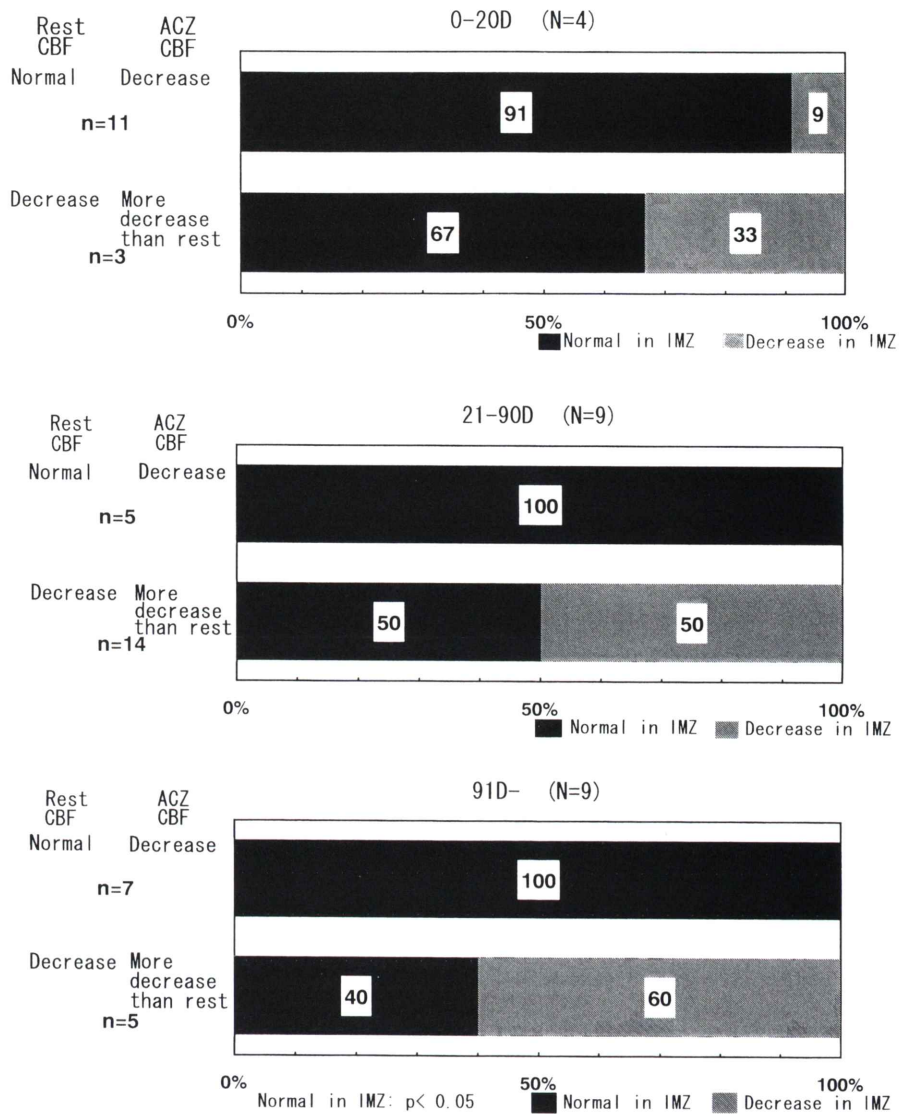
(2) 脳梗塞における発症後経過日数による検討  
 脳梗塞(血行再建術未施行)において発症日が明らかでない22例を、発症から本剤検査日までの経過日数により、0~20日、21~90日および91日以上の3群に分類し、各領域について循環予備能と後期像所見の比較を行った(Fig. 9)。いずれの経過日数の群でもA型の領域では、後期像が正常を示した領域は91%以上であった。また、A、B両型間で比較すると、後期像が正常を示した領域の割合は、0~20日の群および21~90日の群では

有意差はみられなかったが、91日以上の群ではB型で有意に低下した(p<0.05)。

5. 頭蓋内出血における異常領域の検討

頭蓋内出血においては、被殻出血および視床出血の各群について「血流低下の程度」による異常領域の比較を行った。被殻出血(Fig. 10a)では血流低下の程度が進行するに従いFRN型は63%、26%および0%と減少し(p<0.001)、FRD型、E型の比率が増加した(p<0.001)。一方、視床出血(Fig. 10b)では、対象となった異常領域が24(症





**Fig. 9** Late IMZ image findings in areas with slightly and moderately reduced hemodynamic reserve in terms of days after onset of stroke in patients with cerebral infarction.

例数として3例)と少なかったが、「やや低下：↓」および「低下：∩」のいずれの群でも、FRN型がそれぞれ79%および100%と多くを占めた。

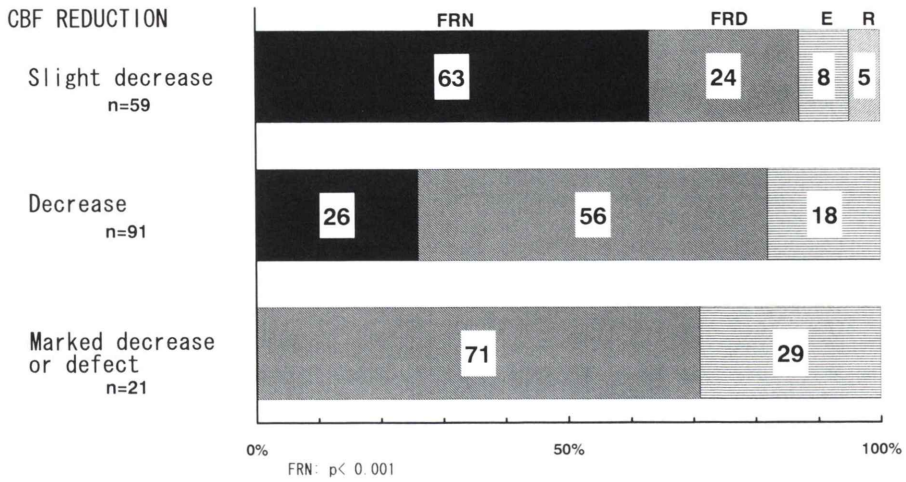
### 6. 小脳領域における検討

テント上に一側性の病変を有し、MRIまたはX線CTで小脳に形態学的異常を認めない脳梗塞65例について、テント上の病変に対し対側および同

側の小脳領域における血流像と後期像の異常所見の有無を検討した (Table 2).

小脳領域で血流低下が認められたのは、対側では65領域中38領域(58.5%)、同側では65領域中3領域(4.6%)と対側で高率であり ( $p < 0.0001$ ), 対側小脳領域に **crossed cerebellar hypoperfusion (CCH)** が示された。そのうちCCHがみられた38

a) Putaminal Hemorrhage (N=18)



b) Thalamic Hemorrhage (N=3)

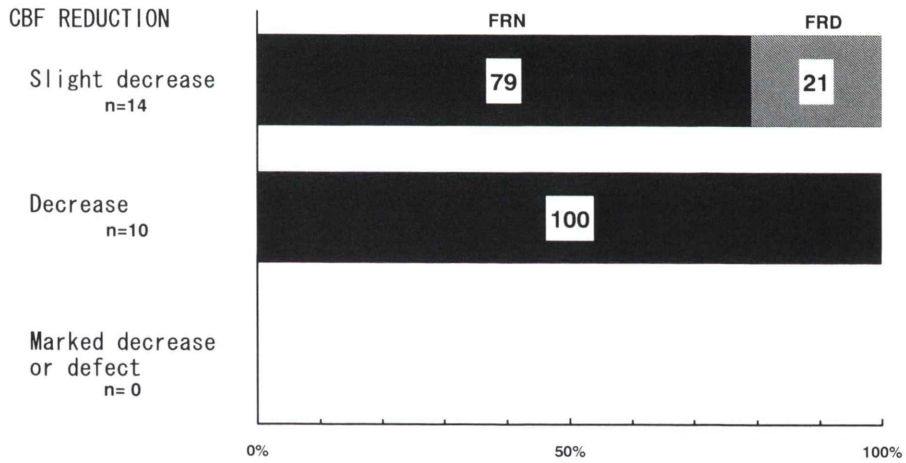


Fig. 10 Types of mismatch between late IMZ images and CBF images in patients with putaminal hemorrhage (a) or thalamic hemorrhage (b) in terms of reduction in CBF. Abbreviations as in Fig. 2.

領域中 33 領域 (86.8%) で後期像は正常であった。

7. 症例呈示

(1) 症例 1 左中大脳動脈塞栓症 63 歳, 男性  
(大川原脳神経外科病院)

閉塞血管再開通により出血性梗塞が生じた症例

で, 血流像で左側頭葉における高灌流域が認められる。後期像では同部位を含んだ広範な集積低下が認められ, 再開通前の脳虚血による神経細胞脱落が示唆された (Fig. 11)。

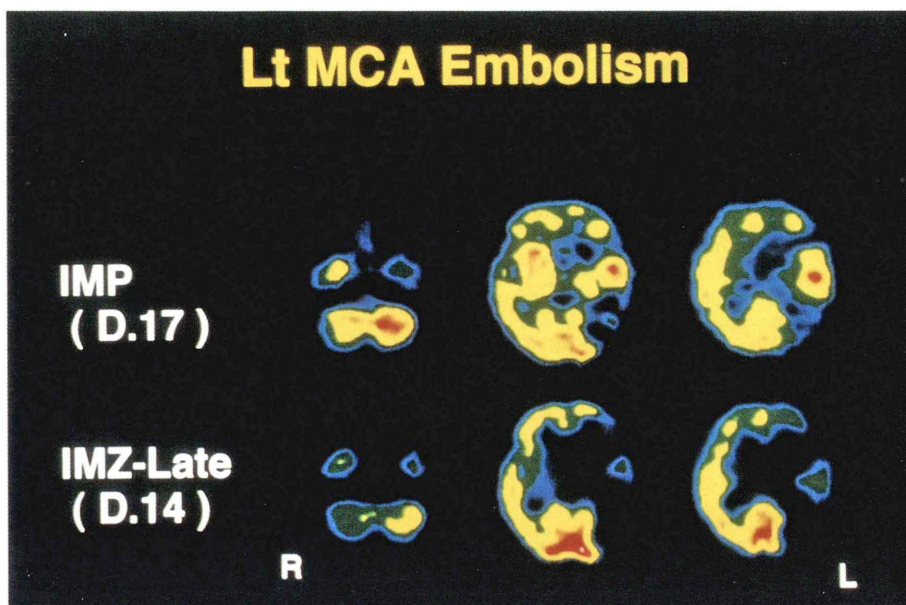


Fig. 11 Late IMZ and CBF images in a patient with embolism of left middle cerebral artery.

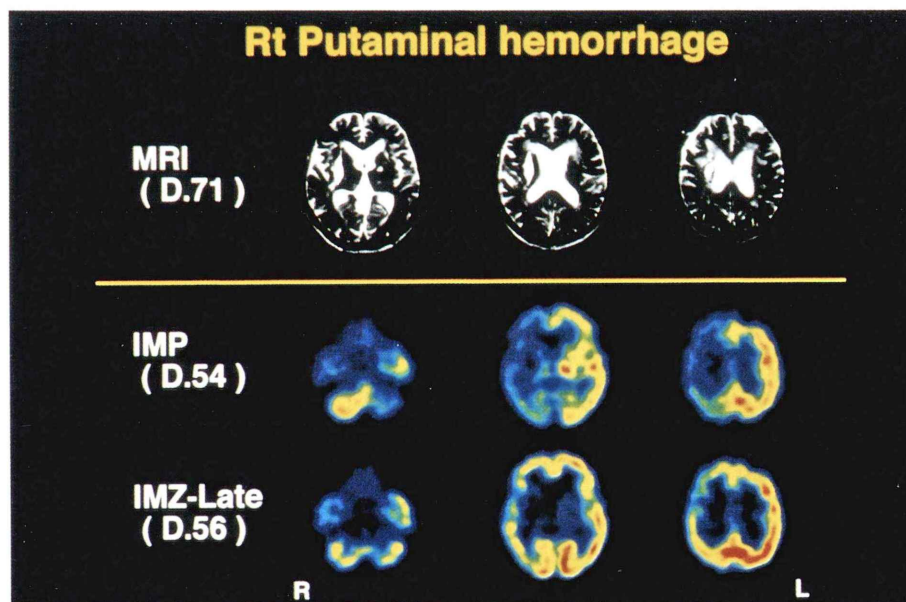
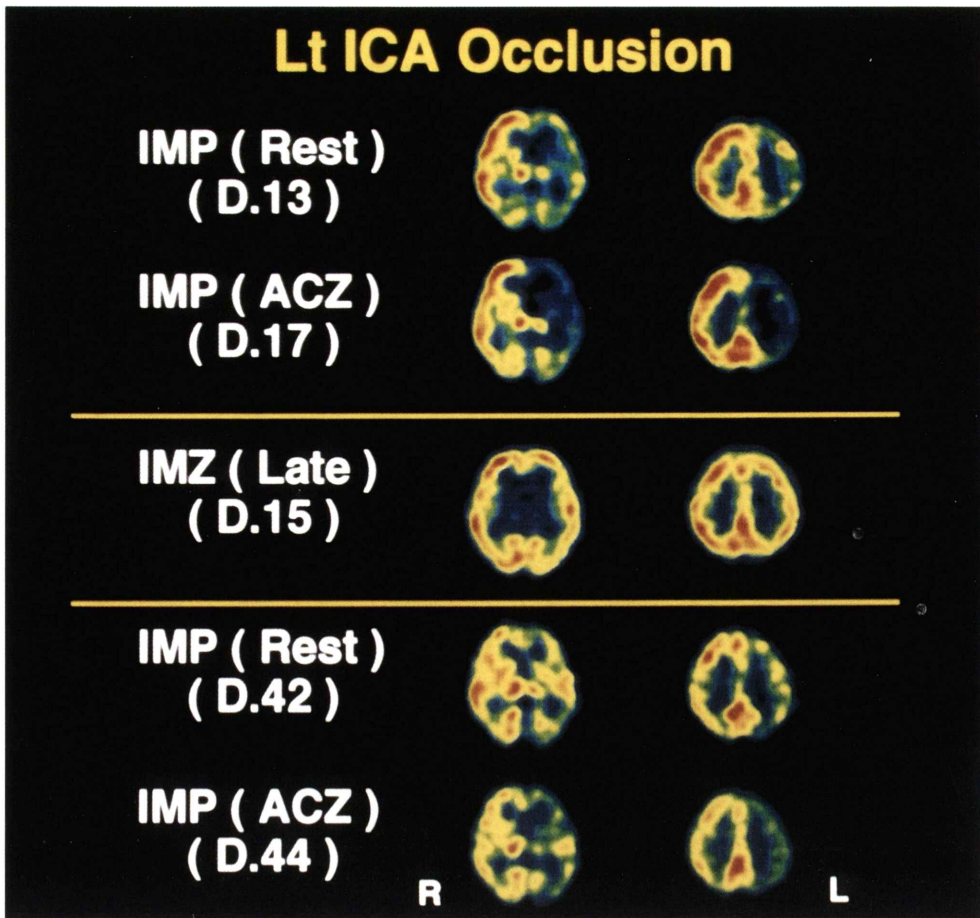


Fig. 12 MRI, late IMZ and CBF images in a patient with right putaminal hemorrhage.

(2) 症例2 右被殻出血 58歳, 男性  
(中村記念病院)  
血腫量は30 ml, 定位的血腫除去術が施行され

た症例. 発症71日後のMRIにてスリット状の高信号域がみられる. 発症後54日の $^{123}\text{I}$ -IMPによる血流像は血腫と同側の脳半球で血流低下を示



**Fig. 13** Rest- and acetazolamide-challenged CBF images before (upper) and after (lower) STA-MCA anastomosis, and late IMZ images before STA-MCA anastomosis (middle) in a patient with left intercarotid artery occlusion.

**Table 2** Late IMZ and CBF findings in cerebellar regions in cases of unilateral cerebral infarction

Side of cerebellum	CBF findings	Late IMZ findings		
		Normal	Reduced	Total
Contralateral	Reduced	38 (58.5%) <sup>a</sup>	5 (13.2%)	38 (100%)
	Normal	27 (41.5%)	1 (3.7%)	27 (100%)
	Total	65 (100%)		
Ipsilateral	Reduced	3 (4.6%) <sup>b</sup>	0 (0%)	3 (100%)
	Normal	62 (95.4%)	4 (6.5%)	62 (100%)
	Total	65 (100%)		

a:  $p < 0.0001$  vs. b

した。一方、後期像は血腫側で血流に比し軽度の集積低下を示す領域が認められ、同領域における神経細胞障害の存在が示唆された (Fig. 12)。

### (3) 症例3 左内頸動脈閉塞症 62歳, 男性 (中村記念病院)

軽度の右片麻痺で発症した症例。発症2週間後に施行した安静時および負荷時の <sup>123</sup>I-IMP 像から循環予備能の著明な低下が示唆されたが、後期像の集積低下は明らかではない。STA-MCA バイパス術が施行され、血流の回復とともに循環予備能の改善も示唆された (Fig. 13)。

## IV. 考 察

脳虚血における BZR 分布については、中枢性 BZR に特異的なリガンドを用いた基礎的検討が報告されている。Sette ら<sup>9)</sup>は PET とヒヒの一過性脳虚血モデルを用い、<sup>11</sup>C-フルマゼニルの虚血後の変化を検討し、<sup>11</sup>C-フルマゼニルの集積低下は神経細胞の障害を反映し、脳虚血発症早期における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<sup>10)</sup>はラット一側中大脳動脈閉塞モデルにおける <sup>125</sup>I-イオマゼニルのオートラジオグラフィの検討から、患側半球では <sup>125</sup>I-イオマゼニルの集積低下と血流低下との間に乖離がみられ、<sup>125</sup>I-イオマゼニル集積は神経投射路を介した遠隔部位での変性 (transneuronal degeneration) によるニューロンの変化を反映し、組織変性の指標として有用であろうと報告している。Odano ら<sup>11)</sup>は、スナネズミの慢性期脳虚血モデルのオートラジオグラフィで、梗塞周辺組織での <sup>14</sup>C-デオキシグルコースの低集積に対し、<sup>123</sup>I-イオマゼニルの集積が保持されていることから、低代謝域での神経細胞の生存性を評価するのに <sup>123</sup>I-イオマゼニル SPECT が有用であることを示唆している。このように、基礎的な検討からイオマゼニルは血流や代謝トレーサとは異なる情報を提供し、神経細胞の障害の評価に有用とする報告がみられる<sup>10,11)</sup>。本邦における本剤の第2相臨床試験の結果からも、脳梗塞、脳出血および多発性脳梗塞などにおいて後期像は血流像と異なる情報を与え、

その分布は血流像より脳組織の障害の程度をよく反映することが示唆された<sup>6,12-14)</sup>。

今回、第3相臨床試験において、多数例で血流低下の程度と後期像所見の関連性、循環予備能と後期像所見の関連性を基に、本剤の臨床的意義について検討した。

### 1. 脳梗塞における異常領域の検討

血栓症および塞栓症における異常領域の検討 (Fig. 3) では、いずれの群においても F 型が半数を占めた。F 型の内訳を血栓症および塞栓症毎に検討すると、BZR 結合能が正常に保たれている FRN 型はそれぞれ 33% および 19% と、血栓症で高率であった。皮質枝梗塞および穿通枝梗塞における大脳皮質領域の異常領域の検討 (Fig. 5) では、BZR 結合能の相対的な保持を反映する F 型はそれぞれ 48% および 62% と穿通枝梗塞で高率であった。

Fig. 3 および Fig. 5 の結果は、血栓症ないし穿通枝梗塞においては貧困灌流 (misery perfusion) や神経路を介する遠隔効果 (remote effect) などにより皮質の血流低下が生じることを示唆し、皮質の血流低下の程度よりも相対的に BZR が保持 (神経細胞の保持) されている領域が多かった。さらに F 型のうち FRD 型を示す領域では一部に神経細胞の脱落を伴うことが示唆された。このことを「脳虚血の程度」から検討した場合に、血栓症および塞栓症 (Fig. 4a,b)、あるいは皮質枝梗塞および穿通枝梗塞 (Fig. 6a,b) のいずれにおいても、脳虚血の程度が著しい領域で、より FRN 型が減少した。したがって、脳虚血の程度が著しいほど、BZR 障害 (神経細胞障害) が高頻度に見られるものと考えられた。また、塞栓症および皮質枝梗塞では、それぞれ血栓症または穿通枝梗塞に比較して、後期像が血流像と同等かそれ以上に低下した領域 (E 型および R 型) が相対的に多かったことから、塞栓症や皮質枝梗塞において脳虚血による神経細胞の障害が高頻度であることが示唆された。

### 2. TIA における異常領域の検討

今回対象とした TIA 症例の中には、皮質に陳旧

性の比較的広範な梗塞巣を有する例も含まれており、形態学的な異常が軽度な例での血流像と後期像の所見の関係を検討するため、症例ごとに血流像および後期像における異常領域数を比較した (Fig. 7).

TIA で、血流異常領域数が 26 領域中 8 領域以上の症例では後期像も血流像と同程度の異常を示す例があったが、血流異常領域数が 7 領域以下の症例では後期像での集積は血流に比し相対的に保持されていることが示され、後期像により神経細胞の脱落の程度を評価することは、TIA の病態把握上有用であると考えられた。

### 3. 循環予備能との関連性

TIA においてアセタゾラミド負荷反応性と後期像所見の関係を検討した結果 (Fig. 8a), A, B 両型のいずれにおいても後期像は 86% 以上の領域で正常であった。大部分の領域では循環予備能の低下が認められても神経細胞は保持されており、両者は必ずしも一致しないことが示された。このことから、本剤を用いた SPECT により神経細胞の保持、脱落を評価することによって、手術適応等、治療方針の決定に循環予備能とは異なる貴重な情報が得られると考えられる。

一方、脳梗塞 (Fig. 8b) では、A 型で後期像の 85% の領域が正常であったのに対し、B 型では 46% であり、循環予備能の低下が著明なほど、神経細胞障害が生じやすいことが示唆された。しかし、B 型でも 46% の領域では後期像が正常であったことから、後期像は血流像で示される循環予備能の評価とは異なる神経細胞障害の評価を可能とし、より詳細な病態把握に有用であることが考えられた。

また、脳梗塞における発症後の経過日数による検討 (Fig. 9) では、A 型では日数が経過した群においても後期像での集積低下域が増加せず、一方、B 型では後期像で正常な領域の割合は日数の経過とともに減少する傾向を示した。今回の検討は個々の症例を経時的に追跡したものではないが、後期像は神経細胞障害の経時変化を反映していると考えられ、これまでの方法では評価が困

難であった循環予備能の低下と神経細胞障害との関連性について新たな診断情報をもたらす可能性が示唆された。

### 4. 頭蓋内出血における異常領域の検討

頭蓋内出血については、被殻出血と視床出血について比較検討を行った。被殻出血症例 (Fig. 10a) あるいは視床出血症例 (Fig. 10b) の大脳皮質においてみられた FRN 型は remote effect による皮質の血流低下 (皮質神経細胞は保持されている) を反映するものと考えられた。また、被殻出血では血流低下の程度が進行するに従い FRD 型および E 型が増加した。Hatazawa らは、脳内血腫遠隔部の同側大脳皮質では、本剤後期像の集積低下の程度と初期血腫容量とが相関し、神経連絡路の遮断による神経細胞障害が示唆されることを報告している<sup>15)</sup>。したがって、今回の被殻出血例において、血流低下の進行に伴う FRD 型および E 型の増加は remote effect による血流低下に加え、遠隔部位の神経細胞障害を反映したものと考えられる。

### 5. 小脳領域における検討

一側性脳梗塞において、小脳半球の血流低下所見は病変側の対側で同側より高頻度に認められ crossed cerebellar hypoperfusion (CCH) が示された (Table 2)。さらに、CCH では後期像所見は 9 割近くの症例で正常を示し、小脳神経細胞は脱落していないことが示唆された。

以上のように、本剤を用いた SPECT 像により得られる BZR 結合能に基づいた神経細胞障害に関する情報は、従来からの脳局所の血流や代謝、または脳循環予備能などに関する情報とは異なり、神経細胞の生存性や脱落・残存の程度をよく反映していると考えられた。これは、脳病態生理に関する新たな情報であると考えられ、脳血管再建術をはじめとする外科的治療の方針決定と効果判定、ならびに内科的保存療法における経過観察などにおいて重要な情報を提供する可能性が期待される。

## V. 結 語

本剤を用いた SPECT 像により、種々の脳血管障害に基づく脳血流低下領域での神経細胞障害の評価が可能であることが示され、本剤は各種脳血管障害における、より詳細な病態診断や予後の評価、血行再建術の適応決定などに関する有用な情報を提供するものと考えられた。

謝辞：呈示症例をご提供いただいた、大川原脳神経外科病院脳神経外科松本行弘先生に深謝いたします。

## 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) 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 <sup>123</sup>I-イオマゼニルの第1相臨床試験. *核医学* **32**: 87-97, 1995
- 5) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 米倉義晴, 中川原讓二, 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 <sup>123</sup>I-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
- 6) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 米倉義晴, 中川原讓二, 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 <sup>123</sup>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 <sup>123</sup>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) 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 <sup>123</sup>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——. *核医学* **33**: 303-318, 1996
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Odano I, Miyashita K, Minoshima S, Nakajima T, Fujita M, Takahashi N, et al: A potential use of a <sup>123</sup>I-labelled benzodiazepine receptor antagonist as a predictor of neuronal cell viability: Comparisons with <sup>14</sup>C-labelled 2-deoxyglucose autoradiography and histopathological examination. *Nucl Med Comm* **16**: 443-446, 1995
- 12) Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, Kanno I, Miura S, Murakami M, et al: Ischemic damage of central benzodiazepine receptor binding in the cerebral infarction and peri-infarct area studied by means of I-123 iomazenil. *J Cereb Blood Flow Metab* **15** (Suppl 1): S127, 1995
- 13) Nakagawara J, Sperling B, Takeda R, Suematu K, Nakamura J, Lassen NA: Incomplete brain infarction of early reperfused, CT/MRI infarct cortex in embolic stroke: in vivo evidence by <sup>123</sup>I-iomazenil SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* **15** (Suppl 1): S131, 1995
- 14) Itoh Y, Fukuchi T, Amano T, Sasaki T, Kubo A, Hasimoto J: Usefulness of SPECT image using ligand to benzodiazepine receptor in patients with cerebral infarction. *J Cereb Blood Flow Metab* **15** (Suppl 1): S675, 1995
- 15) Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, Kanno I, Uemura K: Central Benzodiazepine Receptor Distribution after Subcortical Hemorrhage Evaluated by Means of I-123 Iomazenil and SPECT. *Stroke* **26**: 2267-2271, 1995

## Summary

### A Phase 3 Clinical Trial of <sup>123</sup>I-Iomazenil, a New Central-Type Benzodiazepine Receptor Imaging Agent (Part 4) —Report on Clinical Usefulness in Diagnosis of Cerebrovascular Diseases—

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

\*<sup>1</sup>Fukui Medical School (Currently Professor Emeritus, Kyoto University),

\*<sup>2</sup>Akita Research Institute for Brain and Blood Vessels, \*<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University, \*<sup>4</sup>Department of Neurology, Tokai University, \*<sup>5</sup>Department of Tracer Kinetics, Osaka University, \*<sup>6</sup>Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University (currently Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical School), \*<sup>7</sup>Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, \*<sup>8</sup>Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, NCNP, \*<sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Kitasato University, \*<sup>10</sup>Department of Neurosurgery, National Epilepsy Center, Shizuoka-Higashi Hospital, \*<sup>11</sup>Department of Neurology (currently Department of Brain Pathophysiology), Kyoto University, and \*<sup>12</sup>Department of Neuropsychiatry, Kagawa Medical School

Single photon emission computed tomography (SPECT) using <sup>123</sup>I-Iomazenil (IMZ), a tracer which binds specifically to central-type benzodiazepine receptors, was performed in patients with cerebrovascular diseases (CVD) to determine the clinical significance of IMZ SPECT studies in evaluating the pathophysiology of CVD. IMZ SPECT images obtained three hours after administration of the tracer were compared with the images of cerebral blood flow (CBF) studies in 206 cases. In regions with decreased CBF, the uptake of IMZ was relatively preserved in patients with cerebral thrombosis in comparison with cerebral embolism, and in those with perforator branch infarction in comparison with cortical infarction. The uptake of IMZ decreased as a function of both the severity of the decrease in the CBF and the duration of illness in regions with a significantly de-

creased perfusion reserve. These results suggest that decreased IMZ binding in ischemic stroke reflects the neuronal damage caused by the cerebral ischemia. On the other hand, in patients with intracerebral hemorrhage, the cortical uptake of IMZ was relatively well-preserved in regions with decreased CBF, and the decrease in the uptake of IMZ was more profound as a function of the decrease in the CBF, especially in cases of putaminal hemorrhage. These results also suggest that the decreased cortical CBF is a remote effect caused by a neuronal disconnection, and neuronal damage may occur in regions with severely impaired CBF.

**Key words:** <sup>123</sup>I-Iomazenil, Benzodiazepine receptor, Cerebrovascular disease, Cerebral blood flow, Single photon emission CT.