

《原 著》

¹²³I-Iomazenil の早期および後期脳 SPECT 像と コンパートメント解析との比較

柳元 真一* 小野志磨人* 曾根 照喜* 森田 浩一*
永井 清久* 大塚 信昭* 三村 浩朗* 友光 達志*
福永 仁夫* 村中 明** 板谷 道信** 北山 彰**

要旨 成人 12 例 (男女各 6 例, 平均 56.1 歳) を対象に, ¹²³I-Iomazenil (IMZ) による脳 SPECT 像の特徴を検討した。投与 15 分後と 3 時間後の SPECT 像から, ¹²³I-IMZ の脳内よりの洗い出し率を評価した。洗い出しは比較的緩徐であったが, 脳内の各領域で洗い出し率は異なり, ¹²³I-IMZ の脳内分布は経時的に変化していくことが示唆された。さらに, ¹²³I-IMZ の脳内動態を 3 コンパートメント, 2 パラメータモデルと仮定して, 血中から脳組織への移行定数 (K_1) とベンゾジアゼピン受容体への結合能指標 (BP) を算出した。BP と K_1 は, ¹²³I-IMZ の SPECT カウントおよび ¹²³I-IMP による脳血流値と比較検討した。BP 値は, ¹²³I-IMZ 投与早期よりも, 後期 SPECT カウントと良好に相関し, 後期 SPECT 像の方がベンゾジアゼピン受容体の分布をより反映していることが確認された。他方, K_1 値は ¹²³I-IMP により得られた脳血流値と高度の相関を示したことから, 投与後超早期の SPECT 像は局所脳血流分布の影響を大きく反映している可能性が高いと考えられた。

(核医学 34: 371-377, 1997)

I. はじめに

中枢性 Benzodiazepine 受容体 (BZR) は, 主に中枢神経細胞に存在し, 催眠作用および抗けいれん作用など抑制性の神経伝達に参与することが知られている¹⁾。この中枢性 BZR は, てんかん^{2,3)}, Huntington 病⁴⁾ および Alzheimer 型老人性痴呆⁵⁾ などの各種脳疾患において, その脳内分布が変化することが報告されている。¹²³I-Iomazenil (ethyl-5,6-dihydro-7-iodo-5-methyl 6-oxo-4H-imidazo

[1,5a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate, 開発コード NMA16, 日本メジフィジックス社製) (以下, ¹²³I-IMZ) は, この中枢性 BZR に対して高い親和性と特異性を有し, 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⁶⁾。一方, ¹²³I-IMZ の脳内分布は, 脳組織へのトレーサの輸送と脳組織でのトレーサの保持の影響を受けることから, 経時的に変化することが知られている⁷⁾。

今回, ¹²³I-IMZ の第 3 相臨床試験時, その脳内動態を 3 コンパートメントモデルと仮定して, 中枢性 BZR に対する結合能の指標 (Binding potential: BP) および脳組織への移行定数 (K_1) 値を算出し, ¹²³I-IMZ SPECT および ¹²³I-IMP^{8,9)} による脳血流値と比較検討を行った。

* 川崎医科大学核医学科

** 川崎医療短大放射線技術科

受付: 9 年 4 月 30 日

最終稿受付: 9 年 6 月 16 日

別刷請求先: 岡山県倉敷市松島 577 (☎ 701-01)

川崎医科大学核医学科

柳 元 真 一

II. 方 法

1) 対 象

対象は、Parkinson 病 9 例、蘇生後脳症 2 例および外傷性てんかん 1 例の計 12 例 (男性 6 例、女性 6 例、平均 56.1 歳) である。Figure 1 に、各症例の SPECT 像に設定した関心領域 (Region of interest: ROI) を示す。すなわち、作成された SPECT 像の前頭葉 (FR1, FR2)、後頭葉 (OC)、側頭葉 (TE)、小脳 (CE) および頭頂葉 (PA) の各両側に設定した 12 箇所 (計 144 ROI) を測定部位とした。

なお、本試験の実施に際しては、川崎医科大学附属病院受託研究審査委員会の承認を得た。また、患者本人および代理人に本試験の内容について十分説明し、全員から文書による同意を得た。

2) 3 コンパートメントモデル

Figure 2 に、今回の検討に用いた 3 コンパートメントモデルを示す。すなわち、Onishi らの方法に準じ ^{123}I -IMZ の脳内動態のモデルは、動脈血漿 (Ca)、脳内遊離および非特異的結合 (C_2)、脳内特異的結合 (C_3) の 3 コンパートメントモデルよりなり、 K_1/k_2 を 3.0、 k_4 を 0.026 に固定した 3 コンパートメント 2 パラメータモデルを採用した^{10,11)}。ここで、血漿中の蛋白に結合していない ^{123}I -IMZ の割合を f_1 (0.24) とすると、中枢性 BZR に対する結合能の指標 (BP) は、

$$\text{BP} = (K_1/k_2) \times (k_3/k_4) \times (1/f_1)$$

として算出される。

本解析により得られたこれらの BP 値と K_1 値は、それぞれ ^{123}I -IMP による脳血流値 (Super Early 法¹³⁾: IMP SE CBF) との比較検討に供した。また、BP 値については、早期と後期の ^{123}I -IMZ SPECT との比較も行った。

3) データ収集方法

Figure 3 に、 ^{123}I -IMZ SPECT と脳への入力 (動脈採血値) の取得方法を示す。脳への入力を得るため、 ^{123}I -IMZ 167 MBq を静脈内投与直後から 5 分間の持続動脈採血と、5 分、15 分、30 分、60

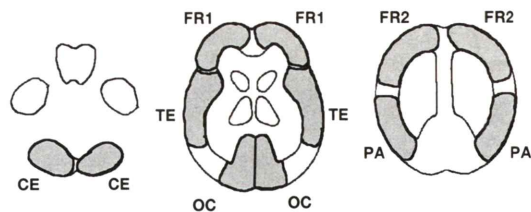
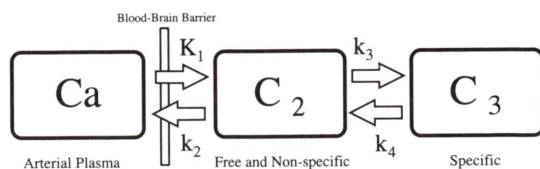


Fig. 1 Regions of interest (ROIs) were outlined in three representative SPECT images corresponding to the level of the centrum semiovale (right), basal ganglia (middle) and cerebellum (left), frontal cortex (FR1 and FR2), parietal cortex (PA), temporal cortex (TE), occipital cortex (OC) and cerebellum (CE).



Y. Onishi et al. J Nucl Med 36:7, 1995

Fig. 2 Three-compartment model used for the kinetic analysis. The model consists of the arterial plasma (Ca), free and nonspecifically bound (C_2), and specifically bound (C_3) compartment. K_1/k_2 ratio and k_4 value were fixed to 3.0 and 0.026, respectively. (Onishi Y, et al: J Nucl Med 36: 7, 1995)

分および 180 分後に一点動脈採血を行った。なお、採取したこれらの動脈血は、オクタノール抽出によって脂溶性分画を抽出し、それに含まれる放射能をウエル型カウンタで計測して脳への入力を求めた。すなわち、採取された全動脈血から 0.5 ml を試験管に入れウエル型カウンタにて測定した (カウント a)。次いで、同容量の動脈血をオクタノール 4 ml 添加試験管に入れ、ミキサーにて 1 分間混和後、5 分間の遠心分離 (3,000 rpm) を行い、その上清から 1 ml を採取しウエル型カウンタで測定 (カウント b) して、両計測値からオクタノール抽出率 ((カウント b × 4) / カウント a) を求めた。

^{123}I -IMZ SPECT は、LEGP コリメータを装着した GAMMA VIEW SPECT2000H-40 (日立) を用いて行った。すなわち、160 秒毎の動態 SPECT 画

像を、反復連続回転収集モード (80 秒/回転) にて ^{123}I -IMZ 投与直後から 42 分 40 秒間 (16 位相分) および投与後 2 時間 50 分 40 秒から 18 分 40 秒間 (7 位相分) の計 2 回取得した。なお、動態 SPECT 画像の再構成は、前処理には 9 点スムージングを、Convolution 補正関数には Ramachandran¹²⁾ を採用し、スライス厚を 8 mm に設定して行い、これらの SPECT 像から脳局所の時間放射能曲線を作成した。一方、これらの動態 SPECT の投影データを加算 (160 秒 \times 7 位相 = 18 分 40 秒間の撮像時間) して、 ^{123}I -IMZ 投与後からの中心時刻が

15 分 (早期 SPECT 像) および 180 分 (後期 SPECT 像) となる SPECT 像の画像再構成も行った。この場合の画像再構成条件は、Convolution 補正関数とスライス厚は同様であったが、前処理には Butterworth フィルタ ($fc=0.5, n=6$) を、吸収補正には Chang らの方法 ($\mu=0.08 \text{ cm}^{-1}$) を採用した。

脳への入力を求める際に使用した血液測定用のウエル型カウンタと SPECT 装置間の較正は、内径 16 cm の円筒ファントム内に封入した ^{123}I -水溶液の放射能濃度 (12.3 kBq/ml) の測定値を用いて行った。

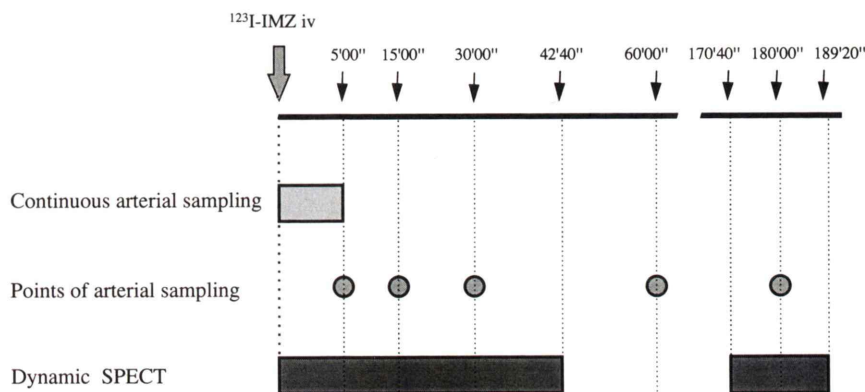


Fig. 3 The procedure of ^{123}I -Iomazenil brain SPECT and arterial sampling.

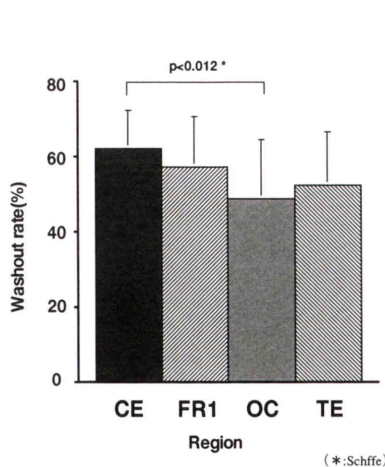


Fig. 4 Tracer washout rates at various brain regions on ^{123}I -Iomazenil brain SPECT. Mean \pm SD.

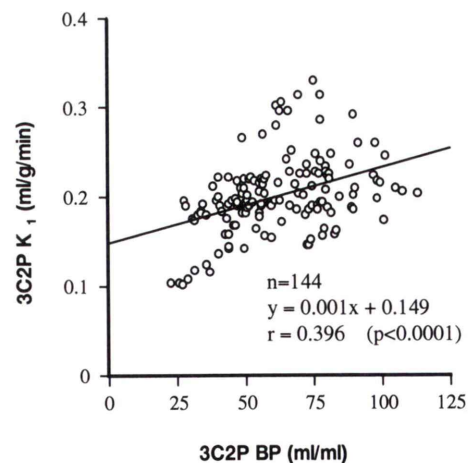


Fig. 5 Correlation between K_1 values and BP values obtained with ^{123}I -Iomazenil kinetic parameters for 3C2P configuration.

4) ^{123}I -IMZ SPECT 像による脳内分布の検討

^{123}I -IMZ による早期および後期 SPECT 像の両側の小脳 (CE), 前頭葉 (FR1), 側頭葉 (TE) および後頭葉 (OC) 領域については, それらの ROI 内カウントから平均の洗い出し率 ((早期 SPECT - 後期 SPECT) / 早期 SPECT) を算出し, 早期と後期 SPECT 像における脳内分布の検討を行った。

III. 結 果

Figure 4 に, ^{123}I -IMZ による早期 SPECT 像と後期 SPECT 像から算出した両側の小脳 (CE), 前頭葉 (FR1), 後頭葉 (OC) および側頭葉 (TE) 領域の平均洗い出し率を示す。洗い出し率は, 小脳領域で $62.1 \pm 10.3\%$ と最も高値であり, 次いで前頭葉 $57.5 \pm 13.5\%$, 側頭葉 $52.2 \pm 14.6\%$ および後頭葉

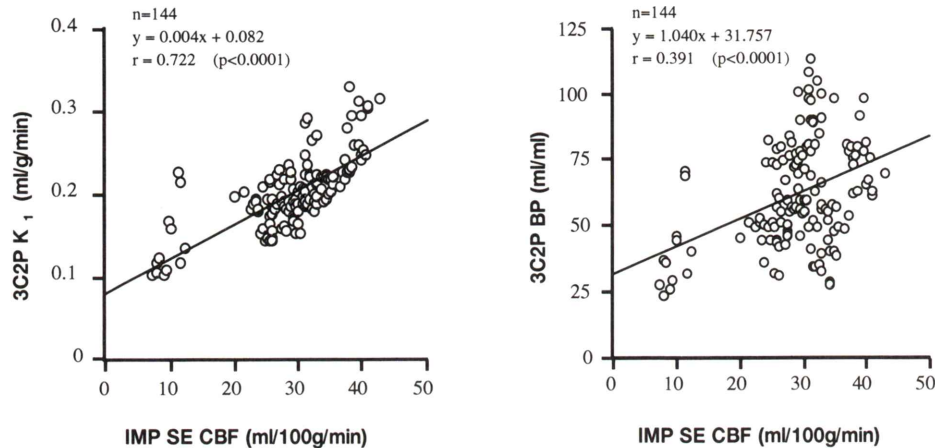


Fig. 6 Correlations of ^{123}I -IMP CBF with K_1 values or BP values in ^{123}I -Iomazenil 3C2P model.

Table 1 Correlations between BP values and counts on early (E) or delayed (D) ^{123}I -IMP SPECT

Case	Correlation coefficient (r)	
	IMZ BP _(3C2P) vs. IMZ SPECT (E)	IMZ BP _(3C2P) vs. IMZ SPECT (D)
1	0.724	0.973
2	0.710	0.860
3	0.670	0.955
4	0.503	0.729
5	0.787	0.876
6	0.780	0.713
7	0.698	0.929
8	0.945	0.944
9	0.813	0.975
10	0.866	0.898
11	0.879	0.904
12	0.851	0.952
mean* (95%CI**)	0.795 (0.714-0.854)***	0.918 (0.883-0.943)***

* Mean values were calculated by averaging each value after Z-transformation

** Confidence interval

*** (p=0.0003)

48.6±16.0% の順であった。なお、小脳 (CE) と後頭葉 (OC) 間の洗い出し率については、両者間に有意差 ($p<0.012$) が認められた。Figure 5 に、 ^{123}I -IMZ の脳内動態を 3 コンパートメントモデルと仮定して算出した BP 値と K_1 値の相関を示す。両者間には、弱い相関関係 ($r=0.396$ ($p<0.0001$)) がみられた。Figure 6 に、IMP SE CBF と ^{123}I -IMZ による K_1 値および BP 値の関係を示す。IMP SE CBF 値との相関は、BP 値 ($r=0.391$ ($p<0.0001$)) よりも K_1 値 ($r=0.722$ ($p<0.0001$)) の方が高かった。Table 1 に、BP 値と ^{123}I -IMZ SPECT の早期像 (E) および後期像 (D) との関係を示す。なお、相関係数の平均値の算出および 2 群間の比較は、各相関係数値を Z 変換した値を用いて行った。BP 値は、 ^{123}I -IMZ による早期 SPECT 像 ($r=0.795$) よりも後期 SPECT 像 ($r=0.918$) の方が有意 ($p=0.0003$) に良好な相関関係を示した。

IV. 考 察

中枢神経における神経伝達物質および神経受容体などの神経伝達系は、多くの神経学的および精神学的疾患において重要な役割を果たすことが知られている。神経受容体の一つである中枢性の BZR は、PET と ^{11}C で標識したフルマゼニルによる患者死後脳および動物実験等の研究により、てんかん^{2,3)}、脳血管障害および中枢神経変性疾患など^{4,5)}の脳疾患においてその病態診断での利用が期待されている。

一方、 ^{123}I -IMZ は、BZR の拮抗薬であるフルマゼニルの C-8 位のフッ素の代わりに C-7 位にヨウ素を導入した誘導体である⁶⁾。この ^{123}I -IMZ は、投与後 25–30 分で投与量の約 12% が脳内に集積し、しかも脳内からの洗い出しが 1 時間に約 10–15% と比較的緩徐であることから^{14,15)}、撮像に長時間を要する SPECT に適した BZR イメージング製剤として注目されている。

今回の検討において、 ^{123}I -IMZ 投与後からの中心時刻が 15 分 (早期 SPECT 像) と 180 分 (後期 SPECT 像) の 2 回の SPECT 像から算出した脳内各領域の洗い出し率は、48.6–62.1% に分布し

た。すなわち、脳内からの洗い出しは比較的緩徐であることが確認されたが、その洗い出し率の大きさが脳内各領域で異なるため、早期と後期の SPECT 像ではその脳内分布が異なることが示唆された。したがって、 ^{123}I -IMZ SPECT で BZR 分布を得るには、その撮像時期を考慮する必要があると考えられた。この撮像時期については、これまで $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO による脳血流 SPECT や Autoradiography を用いた BZR 分布の検討などから、 ^{123}I -IMZ 投与後早期の脳内分布は局所脳血流量を、投与後 2–3 時間では BZR 分布を大きく反映するといわれている^{7,16,17)}。

今回、 ^{123}I -IMZ の脳内動態を 3 コンパートメントモデルと仮定して算出した BP 値と、 ^{123}I -IMZ SPECT の早期像あるいは後期像との比較を行ったところ、BP 値は ^{123}I -IMZ の早期 SPECT 像よりも後期 SPECT 像と良好な相関関係を示した。したがって、 ^{123}I -IMZ 投与後 3 時間の後期 SPECT 像の方が、早期 SPECT 像よりも BZR 分布を正確に反映していると考えられた。ただし、今回の検討症例が Parkinson 病、蘇生後脳症および外傷性てんかんの 3 疾患のみであることから、今後他の疾患を含めた多数症例による詳細な検討が必要と考えられた。

K_1 値については、IMP SE CBF と良好な相関関係を認めた。このことから、 ^{123}I -IMZ の脳への取り込み (K_1) は、特異的な輸送ではなく局所脳血流量に大きく依存していることが確認された。したがって、 ^{123}I -IMZ 投与後超早期の SPECT 像は、局所脳血流分布の影響を大きく反映している可能性が高いと考えられた。ただし、今回の検討結果からは、 ^{123}I -IMZ 投与後からの撮像中心時刻が 15 分の早期 SPECT 像が、局所脳血流分布の影響をどの程度反映しているかについては不明であった。他方、この K_1 値については、BP 値とも有意な相関がみられたが、 $r=0.396$ と弱い関係であり、BP 値に対する血流の影響は少ないものと考えられた。実際に、 ^{123}I -IMZ の分布が、血流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との報告もみられる¹⁸⁾。したがって、 K_1 値と

BP 値の意義およびその両者の関係については、さらに検討が必要と考えられた。

V. ま と め

^{123}I -IMZ の脳内動態を 3 コンパートメント 2 パラメータモデルと仮定して、中枢性 BZR に対する結合能の指標 (BP) および脳組織への移行定数 (K_1) を算出し、 ^{123}I -IMZ SPECT および ^{123}I -IMP による脳血流値と比較検討を行い、以下の結果を得た。

1. ^{123}I -IMZ の BZR への BP は、 ^{123}I -IMZ 投与 15 分後よりも 3 時間後の SPECT 値と良好に相関し、3 時間後の SPECT 像の方が BZR 分布をより反映していることが確認された。

2. ^{123}I -IMZ の脳への取り込み (K_1) は、 ^{123}I -IMP による脳血流値と高い相関を示したことから、投与後超早期の ^{123}I -IMZ SPECT 像は局所脳血流分布の影響を大きく反映している可能性が高いと考えられた。

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, Widén 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) 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
- 7) 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 -iomazenil の第 1 相臨床試験. *核医学* **32**: 87–97, 1995
- 8) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123 labeled amine for brain studies: Localization of I-123-iodophenylalkyl amine in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940–946, 1980
- 9) Winchell HS: N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine: Single pass brain uptake and washout; Binding to brain synaptosomes. *J Nucl Med* **21**: 947–952, 1980
- 10) Onishi Y, Yonekura Y, Mukai T, Nishizawa S, Tanaka F, Okazawa H, et al: Simple quantification of benzodiazepine receptor binding and ligand transport using iodine-123-iomazenil and two SPECT scans. *J Nucl Med* **36**: 1201–1210, 1995
- 11) Onishi Y, Yonekura Y, Nishizawa S, Tanaka F, Okazawa H, Ishizu K, et al: Noninvasive quantification of iodine-123-iomazenil SPECT. *J Nucl Med* **37**: 374–378, 1996
- 12) Ramachandran GN, Lakshminarayanan AV: Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: Application of convolution instead of Fourier transforms. *Proc Natl Acad Sci* **68**: 2236–2240, 1971
- 13) 柳元真一, 小野志磨人, 三村浩朗, 友光達志, 森田浩一, 永井清久, 他: 多検出器回転型 SPECT 装置による N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine 投与後早期の局所脳血流量の検討. *核医学* **28**: 109–114, 1991
- 14) 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
- 15) Woods SW, Seibyl JP, Goddard AW, Dey HM, Zoghbi SS, Germine M, et al: Dynamic SPECT imaging after injection of the benzodiazepine receptor ligand [^{123}I]iomazenil in healthy human subjects. *Psychiatry Research* **45**: 67–77, 1992
- 16) 小田野行男, 中島 孝, 宮下光太郎, 高橋直也, 藤田 基, 成富博章, 他: ^{125}I -Iomazenil (Ro 16-0154) と in vivo Autoradiography によるベンゾジアゼピン受容体イメージングの研究. *核医学* **30**: 761–767, 1993
- 17) Zezula J, Cortes R, Probst A, Palacios JM: Benzodiazepine receptor sites in the human brain: Autoradiographic mapping. *Neuroscience* **25**: 771–795, 1988
- 18) 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

Summary

Compartment Analysis of ^{123}I -Iomazenil Brain on Early and Delayed SPECT

Shinichi YANAGIMOTO*, Shimato ONO*, Teruki SONE*, Koichi MORITA*, Kiyohisa NAGAI*,
Nobuaki OTSUKA*, Hiroaki MIMURA*, Tatsushi TOMOMITSU*, Masao FUKUNAGA*,
Akira MURANAKA**, Michinobu ITAYA** and Akira KITAYAMA**

**Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School*

***Department of Radiological Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions*

We investigated the characteristics of ^{123}I -Iomazenil (IMZ) SPECT images in 12 adults (six males and six females, with a mean age of 56.1 years). The washout rate of ^{123}I -IMZ from the brain was estimated from two SPECTs done 15 min and 3 hr after injection. Although the washout was relatively slow, the rates differed in each intracerebral region, suggesting that the distribution of ^{123}I -IMZ was gradually changing. Furthermore, assuming ^{123}I -IMZ kinetics in the brain for the three-compartment, two-parameter model, the transition rate constant (K_1) from the blood to the brain and the binding potentials (BP) of benzodiazepine to the receptor were calculated. The BP and K_1 values

were compared with ^{123}I -IMZ SPECT counts and CBF values by ^{123}I -IMP. The BP values correlated more closely with the counts on the delayed SPECT than those on the early SPECT. It was confirmed that delayed SPECT images reflect better the distribution of the benzodiazepine receptor than early images do. On the other hand, the K_1 values correlated highly with CBF obtained by ^{123}I -IMP, and this finding suggested that super-early SPECT images might be remarkably influenced by the distribution of CBF.

Key words: ^{123}I -Iomazenil, Benzodiazepine receptor, SPECT.