



Title	てんかん患者における123I-Iomazenilを用いたベンゾジアゼピン受容体イメージングの検討
Author(s)	内山, 眞幸; 須江, 洋成; 福光, 延吉 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(1), p. 47-51
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16732
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

てんかん患者における¹²³I-Iomazenilを用いた ベンゾジアゼピン受容体イメージングの検討

内山 眞幸¹⁾ 須江 洋成²⁾ 福光 延吉¹⁾ 森 豊¹⁾ 川上 憲司¹⁾

1) 東京慈恵会医科大学放射線医学講座 2) 同大精神医学講座

Assessment of Cerebral Benzodiazepine Receptor Distribution in Epilepsy by ¹²³I-Iomazenil-SPECT

Mayuki Uchiyama¹⁾, Hironari Sue²⁾,
Nobuyoshi Fukumitsu¹⁾, Yutaka Mori¹⁾
and Kenji Kawakami¹⁾

¹²³I-Iomazenil (¹²³I-IMZ) and ¹²³I-IMP imaging were performed in 8 epileptic patients (EP) in the interictal phase and 6 normal volunteers (NV). On ¹²³I-IMZ delayed imaging, the 8 EP showed abnormally decreased findings. Two EP showed decreased perfusion in the same region on ¹²³I-IMP imaging. ¹²³I-IMZ imaging for the detection of epileptic foci showed relatively high specificity compared with EEG recording. On ¹²³I-IMZ early images, the count ratio of the right lower frontal cortex was lower than the cerebellar cortex in EP was lower than that in NV. On ¹²³I-IMZ delayed images, the count ratio of the bilateral occipital and the right upper and lower frontal cortices to the cerebellar cortex in EP was lower than that in NV. On ¹²³I-IMZ delayed images, the count ratio of the right upper frontal cortex to the occipital cortex in EP was lower than that in NV. On ¹²³I-IMZ delayed images, the count ratio of the left lower frontal cortex to the occipital cortex in EP was higher than that in NV. These results pointed to the involvement of the benzodiazepine receptor complex in epilepsy.

Research Code No. : 210.5

Key words : ¹²³I-iomazenil, Benzodiazepine receptor,
Epilepsy, Cerebral blood flow

Received Apr. 12, 1996; revision accepted Oct. 21, 1996

1) Department of Radiology, Jikei University School of Medicine
2) Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

はじめに

脳神経核医学領域において神経受容体イメージングは positron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) で臨床応用されている。Hunkelerら¹⁾によってベンゾジアゼピン (BZD) の antagonist であるフルマゼニール (Ro 15-1788) が初めて報告されて以来、³Hや¹¹CでラベルしたRo 15-1788を用いたヒト脳での中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (BZR) イメージングがPETで行われ、多くの報告がされてきた²⁾⁻⁴⁾。SPECT用の放射性リガンド¹²³I-Iomazenil (¹²³I-IMZ) が開発されて以来、中枢性BZR イメージングの臨床応用がヨーロッパを中心として進められている。てんかんの焦点部位におけるBZR脳内密度の変化は以前より知られており⁵⁾、¹²³I-IMZの有用性も報告されている。今回われわれは、てんかん患者を対象として、¹²³I-IMZと¹²³I-IMPによる脳血流シンチグラフィを比較する機会を得たので報告する。

対象と方法

対象はてんかん患者 8 例 (男性 4 例, 女性 4 例, 平均年齢 34.8 歳) である。てんかんにおける発作症状から推察される焦点部位、間歇期頭皮上脳波記録および賦活法による脳波記録からの焦点部位については経験ある精神科医によって評価された。BZD系治療薬は 2 例に使われていたが¹²³I-IMZ検査の 1 週間以上前に休薬とした。なお、全員が右利きである。

本検査は第 3 相試験であり、実施に際しては当院の治験審査委員会の承認を得、治験担当医師が被験者に本試験の内容について十分説明し、文書による同意を得た。

¹²³I-IMZ (222 MBq) を安静状態にて静脈内 1 回投与し、静注 15 分および 3 時間後に収集の中心を設定し、3 検出器型カメラ (Siemens 社製 MULTISPECT 3) を用い SPECT を行った。SPECT データ収集は低エネルギー汎用コリメータを用い 1.43 倍ズームを使用し 128 × 128 matrix にて行った。データ処理は前処理 filter に Ramp filter, 再構成 filter に Butterworth filter を使用し、スライス幅は 2 pixel, Chang の吸収補正を

Table 1 Individual data (clinical focus, focus on EEG) of 8 patients with epilepsy and SPECT findings of ^{123}I -IMZ and ^{123}I -IMP

Age Sex	Clinical focus	Focus on EEG	Decreased accumulation on SPECT		
			IMZ-early	IMZ-delayed	IMP
21F	UK	RT, RF	BG, Th	RT	BG, Th
24F	LT	RF, RO	N	LT	N
28M	T	N	N	BO	N
32F	F	RF	N	RF	N
35M	UK	LT	BG, Th	RP	BG, Th, RP
38M	RF	F	LT	LT	LT
42F	UK	D	N	LT	N
58M	LF	P	N	LF	N

UK: unknown focus; N: no evidence of abnormality; F: frontal lobe; T: temporal lobe;

P: parietal lobe; D: diffuse; RF: right frontal lobe; LF: left frontal lobe; RT: right temporal lobe;

LT: left temporal lobe; RP: right parietal lobe; RO: right occipital lobe; BO: bilateral occipital lobe;

BG: basal ganglia; Th: thalamus

用いた。脳血流シンチグラフィ検査として ^{123}I -IMP (111MBq)を用いたSPECTも1週間後に行い、比較検討した。いずれも発作間歇期に検査を行った。視覚的検討に加え、OM lineに平行な3スライスを選択し、半卵円中心レベルで前頭葉皮質、頭頂葉、基底核レベルで尾状核、視床、前頭葉、側頭葉、後頭葉、小脳レベルで小脳皮質、側頭葉内側、側頭葉外側に関心領域を設定し、画素当たりの平均カウントを測定した。

第1相臨床試験⁶⁾として京都大学医学部附属病院において実施された健常成人男子6名の ^{123}I -IMZ検査の同部位の画素当たりの平均カウントを正常者対象として比較検討した。なお、小脳レベルの側頭葉内側、側頭葉外側についてはカウントは測定されていない。

それぞれのカウントで小脳皮質および後頭葉との比、後期像/早期像比、左右比を算出し検討した。左右比については $(R-L)/(R+L)/2 \times 100$ のインデックスを用いた。これらの比において、てんかん群と正常群の平均値の差の検定はウイルコクソンの順位検定を用い、 $p < 0.05$ にて有意差があったとした。

結 果

1. 視覚的検討

てんかん症例の年齢、性別、発作症状から推察される焦点部位、脳波所見上の焦点部位、 ^{123}I -IMZ早期像および後期像の異常所見、脳血流の異常所見をTable 1に示す。全例に ^{123}I -IMZ後期像で異常所見が認められた。てんかん8例中発作症状から焦点部位を推察できた症例は5例あり、そのうち3例で ^{123}I -IMZ後期像と発作症状から推察される焦点部位に一致が見られた。この3例中1例で ^{123}I -IMZ後期像および発作症状、脳波から示された焦点部位に一致を見た。残る2例では ^{123}I -IMZ後期像および発作症状から推察

された焦点部位と脳波から示された焦点部位とは異なる箇所であった(Fig.1)。6例で脳波所見からの焦点部位を比較的限局した箇所に特定し得たが、このうち2例で後期像の異常所見と一致していた。この2例中1例では発作症状より焦点部位は不明であった。

脳血流との比較ではごく軽度の異常も含めて3例に血流の低下を認めていたが、この3例では ^{123}I -IMZ早期像においても集積低下として認められた。このうち1例では脳血流、早期像、後期像ともに一致して左側頭葉

外側に集積低下があった(Fig.2)。この症例では発作症状および脳波所見から示された焦点部位は前頭葉であり、 ^{123}I -IMZおよび脳血流の所見と異なっていた。発作症状と脳波所見から示された焦点部位がほぼ一致し、かつ ^{123}I -IMZの所見と一致しなかったのはこの1例のみであった。あとの2例では脳血流、早期像ともに基底核、視床に軽度の集積低下

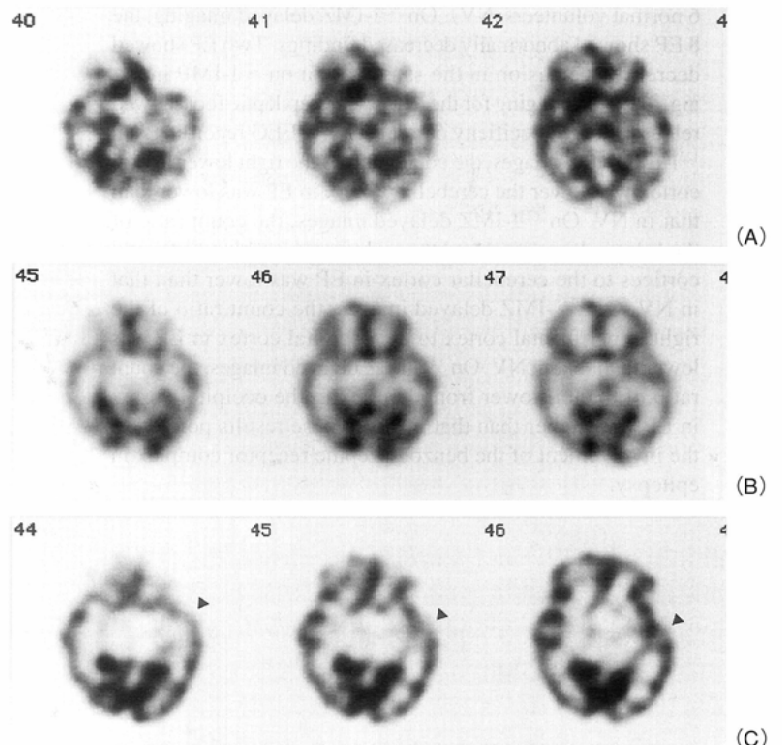


Fig.1 A: ^{123}I -IMP; B: ^{123}I -IMZ early image; C: ^{123}I -IMZ delayed image
24-year-old female. Partial epilepsy. Her attack showed sensory dysphasia at first. The focus was recognized in the left temporal lobe. On EEG recording, the focus was realized in the right frontal and occipital lobes. There is no significant abnormality on ^{123}I -IMP and ^{123}I -IMZ early images (A,B). On ^{123}I -IMZ delayed image, decreased accumulation is observed in the left temporal lobe, the superior and middle temporal gyri, including Brodmann area 22 (C).

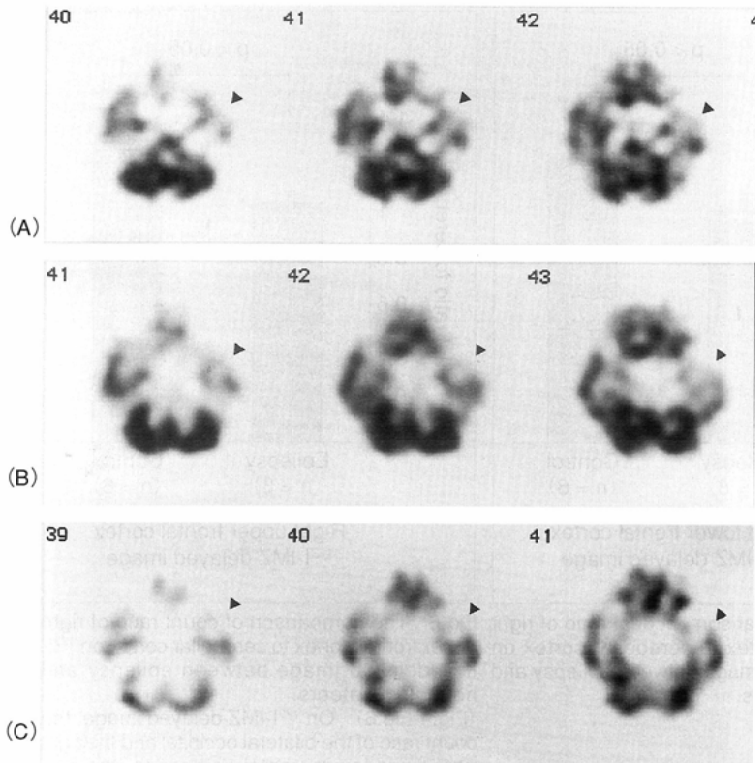


Fig.2 A: ^{123}I -IMP; B: ^{123}I -IMZ early image; C: ^{123}I -IMZ delayed image
38-year-old male. Partial epilepsy. The focus was recognized in the frontal lobe on clinical finding and EEG recording. Decreased accumulation is observed in the left temporal lobe, the superior and middle temporal gyri, on ^{123}I -IMP and ^{123}I -IMZ early and delayed images (A, B, C).

が疑われたが、発作症状から推察される焦点部位は不明であった。このうち1例では脳血流、後期像で右頭頂葉にも集積低下を認めたが、早期像では指摘し得なかった。この症例では脳波所見から示された焦点部位とは異なっていた。残る1例では脳血流および早期像では基底核、視床以外の集積低下部は認めず、後期像と脳波所見から示された焦点部位とは一致していた。

全例においてCTもしくはMRIでは異常を指摘されなかった。

2. 関心領域／小脳皮質カウント比の検討

^{123}I -IMZの早期像、後期像の関心領域の画素当たりの平均カウントを小脳皮質の平均カウントで除した値を、てんかん群と正常群で比較した。 ^{123}I -IMZの早期像で基底核レベルの右側前頭葉／小脳比がてんかん群において正常群より有意に小さかった (Fig.3)。後期像で基底核レベルの両側後頭葉 (Fig.4) および右前頭葉 (Fig.5)、半卵円中心レベルの右前頭葉 (Fig.6) においててんかん群が正常群より有意に小さかった。

3. 関心領域／後頭葉カウント比の検討

小脳皮質比と同様に関心領域／後頭葉の平均カウント比も比較した。 ^{123}I -IMZの早期像で両側視床においててんかん群が正常群より有意に大きかった。後期像で半卵円中心レベルの右前頭葉においててんかん群が正常群より有意に小さかった (Fig.7)。さらに基底核レベルの左前頭葉 (Fig.8)、両側視床においててんかん群が正常群より有意に大きかった。

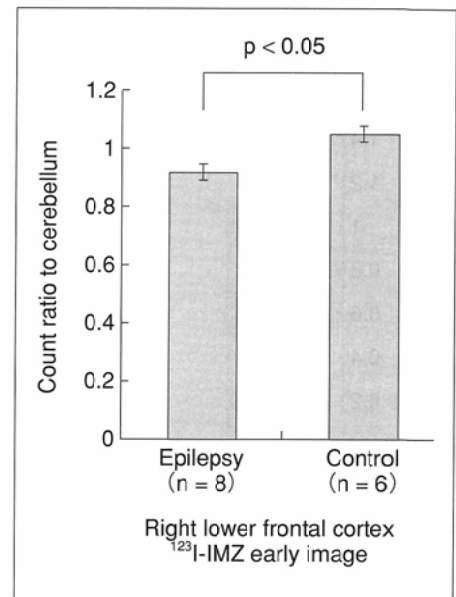


Fig.3 The comparison of count ratio of right lower frontal cortex to cerebellar cortex on ^{123}I -IMZ early image between epilepsy and normal volunteers.

On ^{123}I -IMZ early image, the count ratio of the right lower frontal cortex to the cerebellar cortex in epileptic patients was lower than that in normal volunteers.

4. ^{123}I -IMZの後期像／早期像関心領域カウント比

^{123}I -IMZの後期像／早期像関心領域カウント比を比較した。てんかん群と正常群の間に有意差は認められなかった。

5. 各検査での左右比

^{123}I -IMZの早期像、後期像および ^{123}I -IMPの早期像でそれぞれの関心領域の左右比を $(R - L) / [(R + L) / 2] \times 100$ のインデックスを用い検討した。明らかな左右比の差を指摘できなかった。

考 察

今回てんかん症例8例をBZR antagonistである ^{123}I -IMZと ^{123}I -IMP脳血流シンチグラフィを用い比較した。小田野ら⁷⁾によると砂ネズミを対象に ^{125}I -IMZの経時的分布と局在の検討で初期像は脳血流分布を表し、120分以降の画像がBZRの分布をよく反映すると考えられ、大脳皮質(特にIV層とVI層)、淡蒼球、海馬、扁桃、視床、視床下部、黒質、小脳皮質などBZRの局在する部位に著明に集積したと報告している。BZRは、GABA receptor とcouplingし、BZDがGABAの神経伝達を促進することは周知の事実である⁸⁾。てんかんでは焦点部位検索のため、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO等を用いた脳血流イメージングを発作期および発作間歇期に行った報告は多い⁹⁾⁻¹²⁾。発作期の脳血流増加、発作間歇期の脳血流減少が焦点部位に見られ¹⁰⁾⁻¹²⁾、MRIとのフュージョンイメージでより部位の特定を正確に行おうとした報告もあ

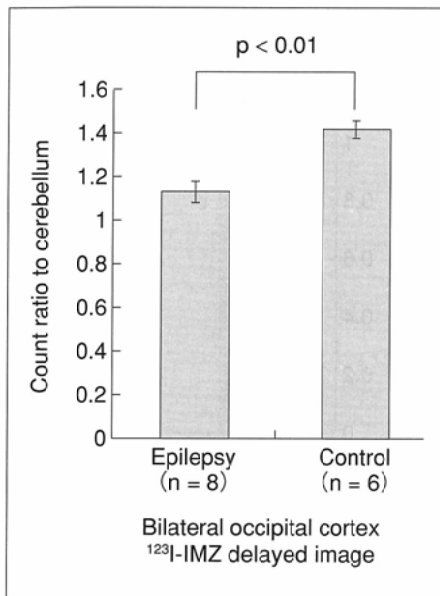


Fig.4 The comparison of count ratio of bilateral occipital cortex to cerebellar cortex on ^{123}I -IMZ delayed image between epilepsy and normal volunteers.

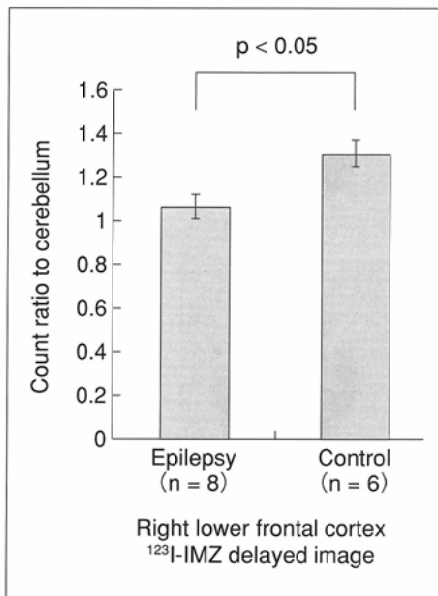


Fig.5 The comparison of count ratio of right lower frontal cortex to cerebellar cortex on ^{123}I -IMZ delayed image between epilepsy and normal volunteers.

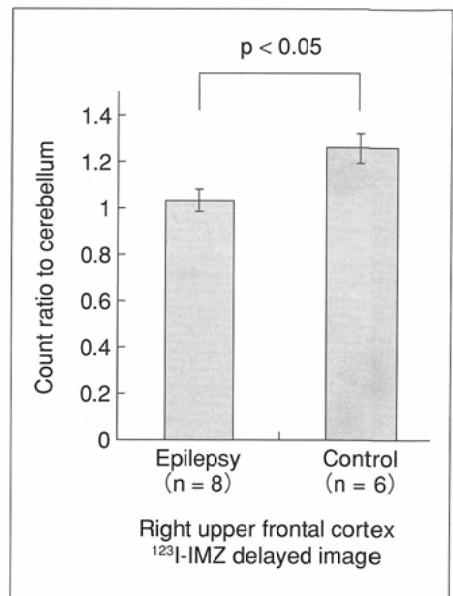


Fig.6 The comparison of count ratio of right upper frontal cortex to cerebellar cortex on ^{123}I -IMZ delayed image between epilepsy and normal volunteers. (Fig.4-Fig.6) On ^{123}I -IMZ delayed image, the count ratio of the bilateral occipital and the right upper and lower frontal cortices to the cerebellar cortex in epileptic patients was lower than that in normal volunteers.

る¹²⁾。焦点部位のBZRの低下も報告されており¹³⁾⁻¹⁷⁾、PETおよびSPECTを用いた ^{123}I -IMZの検討でも焦点部位に一致した集積低下が報告され、脳血流イメージングや糖代謝イメージングに比較し、より正診率が高いとした報告もある¹⁵⁾。鳥塚ら¹⁶⁾は第2相臨床試験の検討で、 ^{123}I -IMZ検査は発作間歇期に行われたにもかかわらず、総合的に焦点部位が確定できたと考えられた5例でいずれも後期像の集積低下部位と焦点部位が一致していたと報告している。さらに総括的に、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、発作時脳血流検査と比較してもほぼ同等であったとしている。今回自験例でも全例でBZRの局所的な低下があり、発作症状から推察される焦点部位と後期像集積低下部位の一致率は60%であったが、賦活法による脳波記録からの焦点部位との一致率は33%と低く、発作症状から推察される焦点部位

との一致率が高かった。発作間歇期で焦点部位を示すことができるため、かなり有用と考えられる。外科的切除を前提とした深部電極を用いるときも、その設置部位を絞ることができるため、侵襲を軽くすることが可能である。さらに鳥塚ら¹⁷⁾は第2相臨床試験の検討で、てんかんで早期像

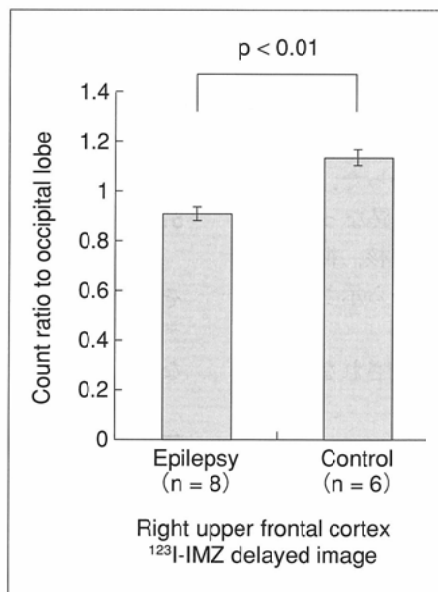


Fig.7 The comparison of count ratio of right upper frontal cortex to occipital cortex on ^{123}I -IMZ delayed image between epilepsy and normal volunteers.

On ^{123}I -IMZ delayed image, the count ratio of the right upper frontal cortex to the occipital cortex in epileptic patients was lower than that in normal volunteers.

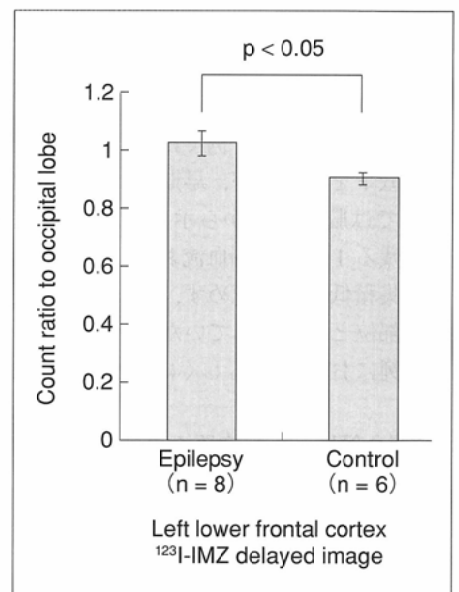


Fig.8 The comparison of count ratio of left lower frontal cortex to occipital cortex on ^{123}I -IMZ delayed image between epilepsy and normal volunteers.

On ^{123}I -IMZ delayed image, the count ratio of the left lower frontal cortex to the occipital cortex in epileptic patients was higher than that in normal volunteers.

と脳血流を比較し早期像の低下がより著しいとした症例が多かったとしているが、自験例では差が認められなかった。

正常群との比較で、早期像の基底核レベルの右側前頭葉/小脳比、後期像の右側前頭葉と小脳および後頭葉との比、

両側後頭葉/小脳比が有意に小さく、さらに後期像の基底核レベルの左側前頭葉/後頭葉比はむしろ大きくなった。このことより右前頭葉、両側後頭葉でBZR分布の低下、左下前頭葉のBZR分布の増加が考えられた。視床については早期像、後期像ともに後頭葉比が有意に大きく、血流、BZR分布ともに増加している可能性はある。しかし後期像での視床および基底核の集積は早期像に比較してかなり低下しており、ごく軽度の集積しか認められず有意な所見とは言いがたいと考える。Nagataら¹⁸⁾の報告によるとてんかんラットの発作期で¹²⁵I-IMZの集積が海馬において76%亢進していたが脳血流には差がなかったとある。他にも海馬のGABAレセプターの機能異常とてんかん発作の関連は報告されている¹⁹⁾⁻²²⁾。しかし前頭葉、後頭葉のBZRの分布異常を報告し

たものは見いだせなかった。また海馬については対照正常者群のカウント測定が行われておらず比較することができなかった。

結 語

¹²³I-IMZを用いることにより、他のCT, MRI, 脳血流検査などで把握しきれないBZRイメージングが得られ、発作間歇期検査でてんかんの焦点部位の特定、重症度判定に役立つといえる。今回てんかん患者において焦点部位以外に右前頭葉、両側後頭葉でBZR分布の低下、左下前頭葉のBZR分布の増加が考えられた。

文 献

- Hunkeler W, Mohler H, Pieri L, et al: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature* 290: 514-516, 1981
- Shinotoh H, Yamazaki T, Inoue O, et al: Visualization of specific binding sites of benzodiazepine in human brain. *J Nucl Med* 27: 1593-1599, 1986
- Pappata S, Samson Y, Chavoix C, et al: Regional specific binding of [³H]-Ro-15-1788 to central type benzodiazepine receptors in human brain: quantitative evaluation by PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: 304-313, 1988
- Iyo M, Itoh T, Yamazaki T, et al: Quantitative *in vivo* analysis of benzodiazepine binding sites in the human brain using positron emission tomography. *Neuropharmacology* 30: 207-215, 1991
- Savic I, Roland P, Sedvall G, et al: *In-vivo* demonstration of reduced benzodiazepine receptor binding in human epileptic foci. *Lancet* 863-866, 1988
- 米倉義晴, 西澤貞彦, 田中富美子, 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
- 小田野行男, 中島 孝, 宮下光太郎, 他: ¹²⁵I-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
- 貝谷 久, 上松正幸: パニック・ディスオーダーの精神薬理学をめぐって. 高橋 徹 編: 精神医学レビューNo.3 パニック・ディスオーダー ライフ・サイエンス, 22-32, 1992
- Tatum WO, Alavi A, Stecker MM: Technetium-99m-HMPAO SPECT in partial status epilepticus. *J Nucl Med* 35: 1087-1094, 1994
- Grunwald F, Menzel C, Pavics L, et al: Ictal and interictal brain SPECT imaging in epilepsy using technetium-99m-ECD. *J Nucl Med* 35: 1896-1901, 1994
- Feggi L, Scarpa P, Calzolari F: Tc-99m HMPAO brain scintigraphy in children with partial epilepsy. *Clin Nucl Med* 20: 42-45, 1995
- Zubal IG, Spencer SS, Imam K, et al: Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *J Nucl Med* 36: 684-689, 1995
- Cordes M, Henkes H, Ferstl F, et al: Evaluation of focal epilepsy: ASPECT scanning comparison of ¹²³I-Iomazenil versus HM-PAO. *AJNR* 13: 249-253, 1992
- van Huffelen AC, van Isselt JW, van Veelen CWM, et al: Identification of the side of the epileptic focus with ¹²³I-Iomazenil SPECT. A comparison with ¹⁸F-FDG-PET and ictal EEG findings in patients with medically intractable complex partial seizures. *Acta Neurochirurgica, Suppl.* 50: 95-99, 1990
- Johnson EW, de Lanerolle NC, Kim JH, et al: "Central" and "peripheral" benzodiazepine receptors: Opposite changes in human epileptogenic tissue. *Neurology* 42: 811-815, 1992
- 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 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)ー各種脳疾患における臨床的有用性の検討ー. *核医学* 33: 191-205, 1996
- 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 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)ー投与量および適応疾患の検討ー. *核医学* 33: 179-190, 1996
- Nagata T, Saji H, Nishizawa S, et al: [¹²⁵I]iomazenil binding in the brains of spontaneously epileptic rats: an *ex vivo* quantitative autoradiographic study. *Nucl Med Biol* 22: 445-449, 1995
- Colom LV, Saggau P: Spontaneous interictal-like activity originates in multiple areas of the CA2-CA3 region of hippocampal slices. *J Neurophysiol* 71: 1574-1585, 1994
- Karlsson G, Kolb C, Hausdorf A, et al: GABAB receptors on various *in vitro* and *in vivo* models of epilepsy: a study with the GABAB receptor blocker CGP 35348. *Neuroscience* 47: 63-68, 1992
- Bianchi R, Wong RK: Excitatory synaptic potentials dependent on metabotropic glutamate receptor activation in guinea-pig hippocampal pyramidal cells. *J Physiol* 487: 663-676, 1995
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG: Erosion of inhibition contributes to the progression of low magnesium bursts in rat hippocampal slices. *J Physiol* 486: 723-734, 1995