

神経薬理学的脳機能 MR 画像： GABA 系神経活動の可視化の試み

吉澤 卓^{1,3}, 阿武 泉², 松村 明¹, 榎本貴夫¹,
板井悠二², 能勢忠男¹

¹筑波大学臨床医学系脳神経外科 ²同放射線科

³筑波記念病院脳神経センター脳神経外科

はじめに

中枢神経系の作用する薬剤の効果には部位による違いがあり、これは MRI で表現できる¹⁾ものとする。このとき使用する薬剤を選択すると、MRI で神経伝達物質の活動状況を可視化できるという仮説を立てた。そこで GABA (γ -amino butyric acid) 系神経活動を増強する薬剤である benzodiazepine (BZP) を用いた臨床的な測定系を考案した。BZP の治療効果として最も劇的なものはてんかん発作の抑制²⁾であり、抗てんかん剤として用いられていることから、てんかんの患者に diazepam を投与したときの BOLD (blood oxygen level dependent) functional MRI の所見を求め、これを臨床所見と比較するという手法を採った。

対象と方法

対象は臨床的にてんかんの焦点と病態とが最終的に外科的な手段、開頭と脳からの直接的な脳波の採取並びに焦点切除などの外科的治療で明らかにされた 6 症例である。使用機種は Philips 社製 GYROSCAN (1.5 T) である。T₁ 強調画像で測定位置を定めた後、FLASH sequence を用い、TR=100 ms, TE=45 ms, flip angle=25°, 2 回加算, matrix size: 128×

128, FOV=20 cm, で約 32 分の測定, 64 回の画像採取を行った。5, 15, 25, 35 回目に diazepam 2 mg を one shot で静脈内投与し, 45, 55 回目に flumazenil をそれぞれ 0.2 mg, 0.3 mg 追加した。

得られたデータを SUN Ultra Sparc 上に移し, 以下の処理を行った。薬剤投与後 4 回目までにそれ以前とその後に信号量の経時的な変化があったか否かを赤池による情報量規準³⁾で数理統計学的に解析した。

結 果

Diazepam の投与で T₂*信号量は減少し, その拮抗剤である flumazenil で増加した。5 回の薬剤投与の度に変化を認めた部位を総合すると, 変化を見た領域はてんかんの焦点が考えられた部位の周辺並びにこれと機能的な関連を持つと考えられたところになった。

考察・結語

臨床薬用量の範囲で中枢神経作用薬剤の効果を MRI で臨床的に表現できたものとする。Diazepam の投与で脳血流量は減少し, その拮抗剤がこれを反転することは知られており, これを MRI の BOLD 効果で認めたものである。

キーワード epilepsy, magnetic resonance imaging, functional mapping, γ -amino butyric acid, benzodiazepine

てんかんの焦点では興奮性神経伝達物質：glutamateの濃度上昇に伴って抑制性神経伝達物質：GABA濃度も発作出現まで上昇⁴⁾する。GABAの作用を促通するBZPではこの異常なGABAの作用を表現したと考えた。ここで見られた変化はBZP受容体を介したGABA系神経活動の程度の表現と解釈できる。常時活動している神経伝達系を中枢神経作用薬剤で変動させ、その結果がこの神経系の活動状況に対応するという間接法である。したがって、単なる薬剤作用と言うにとどまらず、GABA系神経活動を表現する神経薬理学的脳機能MR画像と考えた。

これまで脳の局在機能を賦活して局所脳循環量の変化を求め、これからその賦活局在を知るという手法を脳機能画像法としてきた。ここに提示した手法は従来のfunctional MRIの意義をさらに発展させ得る可能性を示唆するものと

考える。

文 献

- 1) Yoshizawa T, Anno I, Matsumura A, Enomoto T, Itai Y, Nose T: Neuropharmacological fMRI: mapping of BOLD contrast alterations in epilepsy patients following the administration of benzodiazepine receptor ligands. Proc ISMRM 1997; 5: 232
- 2) Haefely W. Benzodiazepines: mechanisms of action. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, et al. eds. Antiepileptic Drugs. 3rd ed. New York, USA: Raven Press, 1989; 721-734
- 3) 赤池弘次: AICとは何か? 数理科学 1976; 153: 5-11
- 4) During MJ, Spencer DD: Extra-cellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. Lancet 1993; 341: 1607-1610

Neuropharmacological fMRI for Visualization of GABA-mediated Neuronal Function

Takashi YOSHIZAWA^{1,3}, Izumi ANNO², Akira MATSUMURA¹,
Takao ENOMOTO¹, Yuji ITAI², Tadao NOSE¹

*Departments of ¹Neurosurgery and ²Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
and ³Tsukuba Memorial Hospital
Tsukuba-shi, Ibaraki 305*

Neuropharmacological fMRI using a FLASH sequence on a 1.5 T clinical scanner successfully demonstrated the loci around the epileptic foci in six epileptic patients with administration of benzodiazepine, an agent known to be used for medication of epilepsy. Since the neuronal function is mediated by various kinds of transneuronal passage in neurotransmitter circuitries, the result of this pharmacological modulation of passage by benzodiazepine may reflect the function of gamma-aminobutyric acid (GABA) as the effect of medication to epilepsy. Our results suggest that the neuropharmacological fMRI using benzodiazepine may provide the information about the neuronal function related to the GABAergic neurotransmitter system.

1997年10月31日受理