

¹⁸F-AV-45 (Flobetapir) を用いた脳アミロイドイメージング : preliminary studies

米澤久司、高橋 智、高橋純子、工藤雅子、柴田俊秀、小原智子、寺山靖夫
佐々木敏秋¹、寺崎一典¹、世良耕一郎¹

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

¹岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1. はじめに

Positron Emission Tomography (PET) を用いた脳アミロイドイメージングが近年可能になり、¹¹C-PIB が優れた核種として多くの施設で用いられている。¹¹C は半減期が短く特定の施設でしか検討ができない。¹⁸F 核種であれば、半減期の長さから一度に多数例や多施設で検討することも可能である。¹⁸F-AV-45 (Flobetapir) は脳アミロイドイメージングのトレーサー^{1,4)}で、海外では多数例の報告がされている^{5,6)}。アミロイドに親和性が高く^{7,8)}、よりアルツハイマー病に対して特異性が高いと期待されている。最近、日本国内でも使用が開始されつつあるが、報告は少なく十分にはその特性は示されていない。我々は¹⁸F-AV-45 をトレーサーとしたアミロイドイメージングを PET を用いて検討を開始したので報告する。

2. 目的

¹⁸F-AV-45 をトレーサーとしたアミロイドイメージングの評価法について検討する。

3. 対象と方法

対象は DSM-IV および NINDAS-ADRDA で Alzheimer 病 (probable) と診断された 4 例と正常対照者 2 例 (表 1)。PET 検査は¹⁸F-AV-45 を 370 MBq を静注し、90 分間の dynamic scan を行った。関心領域については脳各部位に設定した。Time activity curve を作成し、脳内各部位の集積について検討し、Standardized uptake value (SUV) を算出した。脳内のアミロイドの沈着を定量評価する目的で解剖学的にアミロイドの沈着が少ないとされる小脳⁹⁾の比を用い Standard Uptake Value Ratio (SUVR) を計算した。

表 1 WMS-R: Wecheler Memory Scale -Revised

	Alzheimer 病 (AD)	高齢正常对照 (OHC)
n	4	2
性別(M/F)	2/2	2/0
検査時年齢	76.7±4.6	81.5
教育年数	12±2	12
HDS-R	18±3.6	30
MMSE	23±4	30
WMS-R		
言語性記憶	64±5.3	100±3
視覚性記憶	63±3.6	96±4
一般性記憶	60.7±4.6	100±2
注意/集中力	92.0±13.7	102±4
遅延再生	50 未満	102 ±3

4. 結果

4.1 放射能時間曲線

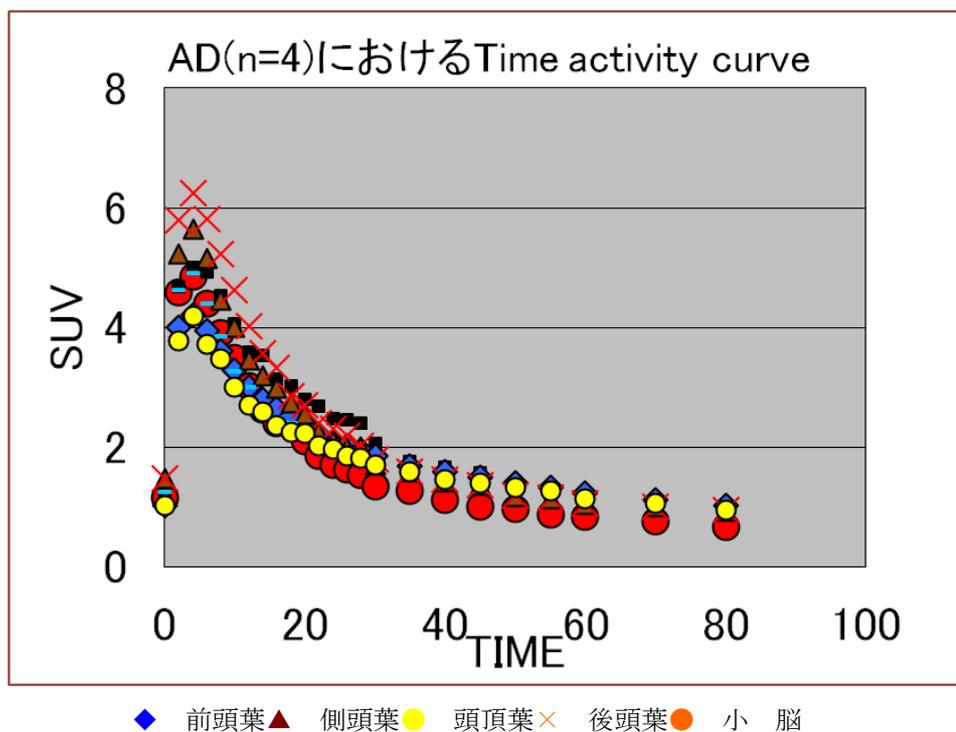


図 1 Time activity curve

Time activity curve から小脳の集積が最も低く、皮質の集積との差を認めた。病理学背景や、海外での報告を考慮し、半定量法として小脳を対照とした SUVRs は妥当と考えられた (図1)。

4.2 小脳を対照として表した SUVR の経時変化

図 2 のように SUVRs は 40 分以降は安定しこれ以降の部分で数値化、つまり 50~60 分の値を使用して SUVRs の指標とすることが可能と考えられた。

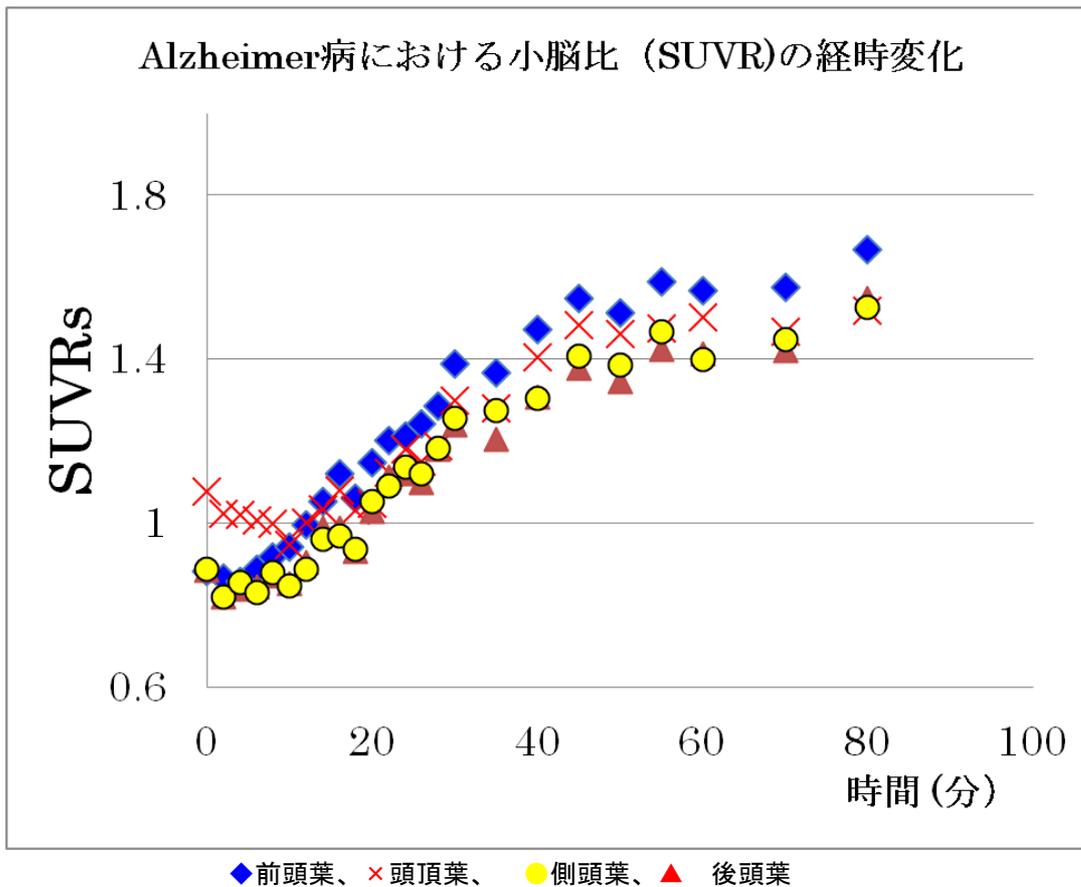


図 2 Mean cortical average SUVR

4.3 SUVR 値を用いての比較

上記の結果を用いて脳各部位での SUVR 値を比較すると表 2 のようになり、OHC と AD では差があり、AD では高値であった。

表 2 SUVRs of Cortical brain region (for 50 to 60-minute Block)

	AD n=4	OHC n=2
前頭葉	1.56 ± 0.04	0.82 ± 0.05
側頭葉	1.39 ± 0.04	0.67 ± 0.05
頭頂葉	1.42 ± 0.04	0.85 ± 0.08
後頭葉	1.38 ± 0.02	0.95 ± 0.03
被 殻	1.30 ± 0.03	0.87 ± 0.05
視 床	1.30 ± 0.04	0.99 ± 0.07
橋	1.49 ± 0.03	1.28 ± 0.05

4.4.1 SUVR 値を固定した画像 (図 3)

図 3 のように SUVR 値に従い、¹⁸F-AV-45 画像を比較した脳全体の画像。視覚的にも明確にアミロイドの集積パターンの違いを確認することが可能であった。

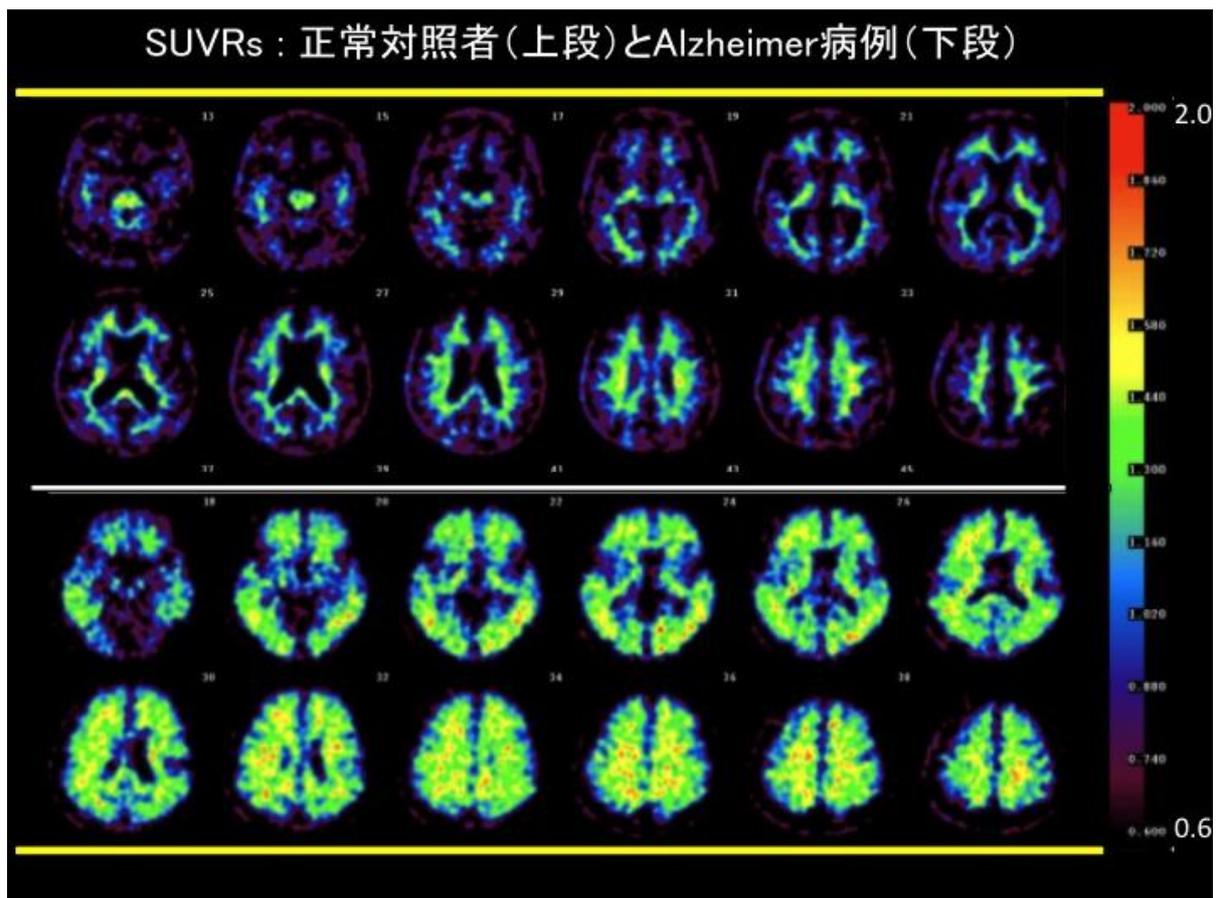


図 3 PET 画像による Alzheimer 病と正常対照者の比較

4.4.2 代表的な部位での正常対照と Alzheimer 病の比較

図 4 は図 3 で示された画像の一部の拡大。正常対照では皮質の SUVR は低く、Alzheimer 病では著明に高いことがわかる。

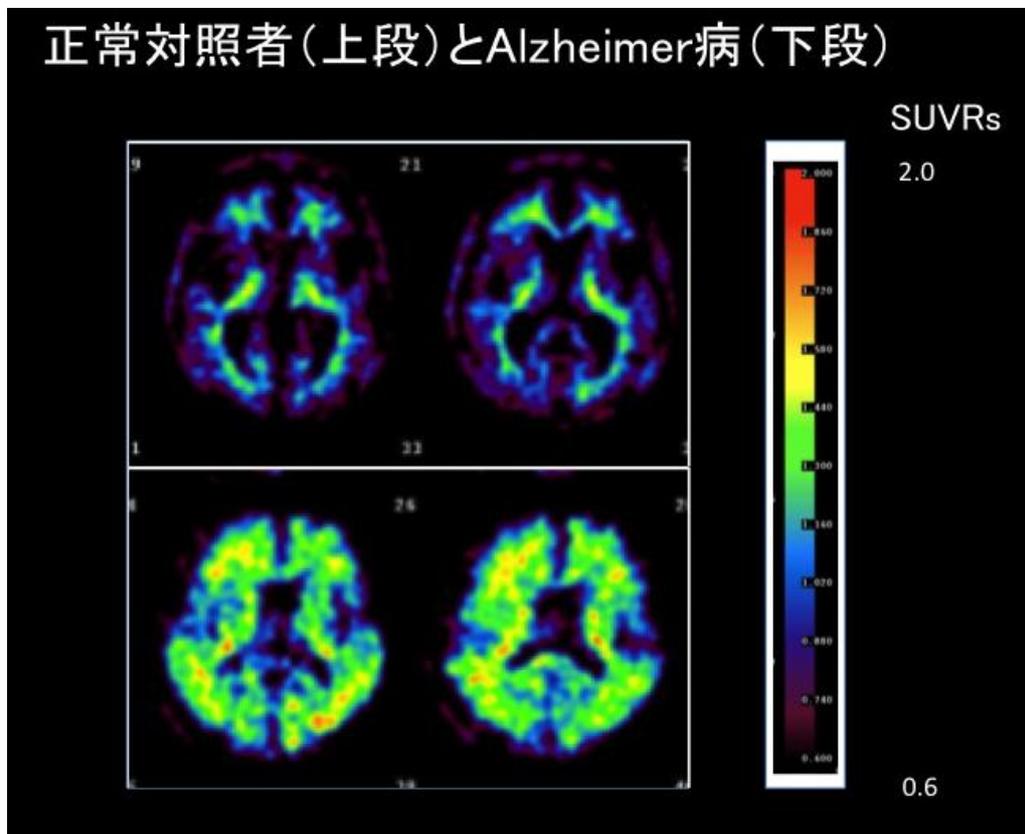


図 4 PET 画像による Alzheimer 病と正常対照者の比較

5. 考察

$^{18}\text{F}\text{-AV-45}$ を用いることで、優れたアミロイドイメージングが得られることがわかった。小脳を対照とした SUVR を用いることでのカラーバー表示を一定にし、視覚的にもある程度評価が可能である。この方法を用いることで比較的簡便に画像比較ができる可能性があることが示された。この点は過去の報告に一致しているように思われた。

今回は検査の対象例がまだ少ない。比較検討には不十分ではあるが、正常対照例は 2 例であるものの Alzheimer 病の年齢よりも高齢であり、正常例でのアミロイドの沈着が 40 歳では 6%に比し、80 歳代では 70%といわれ、加齢に伴うアミロイド沈着を考慮⁹⁾と十分に正常対照と Alzheimer 病を区別できる可能性が示唆されたと思われる。

$^{18}\text{F}\text{-AV45}$ の画像上の特徴として、白質の集積がやや高い傾向がある。この点を考えると、脳の萎縮が強い場合は白質の集積が皮質へのアミロイドの沈着かを区別することが困難になる可能性もあり、正確な皮質白質の区別、関心領域の設定が必要となる。

解析は小脳を対照とした SUVRs で半定量が可能と考えられる。データでは示さなかったが、多部位との

比で検討しても SUVR 値は安定が悪く、小脳が最も簡便かつ優れた対照部位と考えられた。この点は過去の報告に一致する⁴⁷⁾。この対照部位で検討することにより ^{18}F の特性を生かし、一度の合成で数例の検査を行える可能性がある。

今後の解析の問題点としては、ボリウム補正をどの程度必要かを検討する必要があるかもしれない。また、正常例を増やし加齢による影響を評価した上で、症例を増やし統計学的な検討をする必要があると思われる。

文献

- 1) Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et.al. Preclinical properties of ^{18}F -AV-45: a PET agent for Abeta plaques in the brain. *J Nucl Med.* 2009; 50:1887-1894.
- 2) Lin KJ, Hsu WC, Hsiao IT, et al. Whole-body biodistribution and brain PET imaging with [^{18}F]AV-45, a novel amyloid imaging agent--a pilot study. *Nucl Med Biol.* 2010; 37:497-508.
- 3) Carome M, Wolfe S. Florbetapir-PET imaging and postmortem beta-amyloid pathology. *JAMA.* 2011; 305:275-283.
- 4) Okamura N, Yanai K. Florbetapir (^{18}F), a PET imaging agent that binds to amyloid plaques for the potential detection of Alzheimer's disease. *IDrugs.* 2010; 13:890-899.
- 5) Fleisher AS, Chen K, Liu X, Roontiva A, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011; 68:1404-1411.
- 6) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et.al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med.* 2010; 51:913-920.
- 7) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. (AV45-A07 Study Group): Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *AMA.* 2011 19; 305:275-283.
- 8) Lister-James J, Pontecorvo MJ, Clark C, et.al. Florbetapir F-18: a histopathologically validated Beta-amyloid positron emission tomography imaging agent. *Semin Nucl Med.* 2011; 41:300-304.
- 9) Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging.* 1997; 18:351-357.

***In vivo* imaging of amyloid beta deposition with radioligand ¹⁸F-AV-45 (Flobetapir)
- preliminary studies-**

H. Yonezawa, S. Takahashi, J. Takahashi, M. Kudo, H. Shibata, S. Obara, Y. Terayama,
T. Sasaki¹, K. Terasaki¹ and K. Sera¹

Department of Neurology and Gerontology Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

¹Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

[Purpose] *In vivo* imaging of beta-amyloid (A β) plaques may improve both early detection of Alzheimer disease (AD) and efficacy assessment of new treatments for AD. Recently, the radioligand ¹⁸F-AV-45 (Florbetapir) was shown to have high binding affinity to A β aggregates in AD patients. Here, we present the results of a clinical trial involving *in vivo* imaging of beta amyloid deposition by using ¹⁸F-AV-45.

[Methods] The study population comprised 6 subjects, that is, 4 patients with AD (men 2, women 2; mean MMSE score 22 points), and 2 old healthy control (OHC) (men 2; mean age 80 y) subjects. Dynamic PET was performed over approximately 90 min after injecting the tracer (370 MBq). Subsequently, we constructed time-activity curves. Standardized uptake values and cortical-to-cerebellum standardized uptake value ratios (SUVRs) were calculated.

[Results] PET data were obtained for all the subjects. In the patients with AD, ¹⁸F-AV-45 accumulated in cortical regions expected to show high amyloid deposition, and in the OHCs, low accumulation of the tracer was seen in the cortical regions. The SUVRs calculated using the cortical-to-cerebellar ratio in patients with AD plateaued within 50 min after ¹⁸F-AV-45 administration. The 10-min period extending from 50 to 60 min after tracer administration was used as a representative sample for further analysis. The average cortical SUVR for this period was 1.44 \pm 0.08 for the patients with AD versus 0.82 \pm 0.11 for the OHCs. In the cortical regions, the SUVRs for the patients with AD were greater than those for the OHCs.

[Conclusion] ¹⁸F-AV-45 PET can significantly discriminate between patients with AD and OHCs, by using a simplified SUVR calculated for 10 min of scanning, i.e., during 50–60 min after ¹⁸F-AV-45 administration.