¹⁸F-AV45(Florbetapir)を用いた脳アミロイドイメージング

柴田俊秀1、米澤久司1、高橋 智1、高橋純子1、工藤雅子1、小原智子1、

佐々木敏秋²、寺崎一典²、世良耕一郎²、寺山靖夫¹

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

²岩手医大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(¹¹C-labeled Pittsburgh compound B)が多くの施設で用いられている。¹¹C は半減期が約 20 分と短 く、特定の施設でしか検討ができない。¹⁸F の核種であれば、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-AV45 (Florbetapir)は脳アミロイドイメージングのトレーサーとして、海外で は多数例の報告がされている^{1,2,3)}。最近日本国内でも使用が開始されつつあり、今後 J-ANDNI2などで も使用されるが、現時点では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-AV45 (Florbetapir)をトレーサーとした脳アミロイドイメージングを、PETを用いて検討をしたので報告する。

2 目的

¹⁸F-AV45 (Florbetapir) を用いて脳内に蓄積したアミロイドの描出を行い、アルツハイマー病 (Alzheimer disease: AD) および軽度認知機能障害 (amnesic mild cognitive impairment: MCI) と正常対照(healthy control: HC)、前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) において、小脳を対照とした脳内の standardized uptake value ratio (SUVR) を計測し比較検討 した。

3 対象·方法

対象は、AD17例(男6名、女11名)、MCI6例(男4名、女2名)、正常対照5例(男 2名、女3名)、FTLD6例(男4名、女2名)である。ADは、NINCDS-ADRDA work group の診断基準4に準じて診断され、年齢は53歳から82歳(平均72±9.7歳)、HDS-R7~25点(平均18±5.0 点)である。MCIは、Petersenらの診断基準5.6)に基づいて診断された amnesic MCI例で、年齢56歳から 70歳(平均66±6.0歳)、HDS-R25~29点(平均27±1.5点)である。正常対照は、認知機能で異常なく、 MRIT2強調画像で血管障害および有意な脳萎縮を認めない例で、年齢49歳から82歳(平均72±13歳)で ある(表1)。FTLDは、年齢62~75歳(平均69±4.2歳)、HDS-R13~28点(平均22±6.3点)である。 ¹⁸F-AV45 を約 370MBq(約 10mCi)を静脈投与し、PET(SHIMADZU製)により、dynamic scan を 80 分間行った。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。研究開始連続9例(AD4例、MCI3例、正常対照2例)に対し、小脳を対照と した脳内の the ratio of regional SUV to cerebellum(SUVR)について検討した。前頭葉、側頭葉、頭頂葉、 後頭葉などの皮質、また被殻、視床、橋に関心領域(ROI)を設定し、AD、MCI、正常対照にて SUVR の 平均を計測した。ADと正常対照者において、SUVR のスケールを 0.6~2.0 に設定した画像を作成し視覚的 に比較検討した。

	AD	MCI	НС	FTD
	n=17	n=6	n=5	n=6
Sex (F/M)	11/6	2/4	3/2	2/4
Age	72±9.7	66±6	72±13	69±4.2
HDS-R mean	18±5.0	27±1.5		22±6.3

表 1. Subject characteristics

4 結果

4.1 小脳を対照とした SUVR の妥当性の検討

初期に施行した AD 4 例における time activity curve の検討では、小脳の SUV が他の部位に比較し低い ことがわかる(図 1)。これは、病理学的に小脳にアミロイドの集積が低めであることに一致している ^{7,8}。 Time activity curve から小脳の値が最も低く、皮質との差を認めた。病理学背景や、海外での報告 ^{2,3)}を考慮し、 半定量法として小脳を対照とした SUVR は妥当と考えられた。



図 1. Alzheimer 病 (n=4) における Time activity curve

4.2 小脳を対照とした SUVR の経時的変化

AD および MCI における SUVR の経時的変化は、40 分を超すと安定している(図2、図3)。AD、MCI、 正常対照における皮質の平均 SUVR の経時的変化では、各群とも SUVR は 40 分以降に安定し(図4)、50 ~60 分の値を使用して SUVR の指標とした。



図2. Alzheimer 病における小脳比(SUVR)の経時的変化



図3. MCIにおける小脳比(SUVR)の経時的変化



図4.AD、MCI、HCにおける皮質の平均 SUVR

4.3 SUVR の比較

皮質の平均 SUVR は、AD では 1.37~1.44 と高値、MCI では 1.16~1.24 中間値、正常対照では 1.03~ 1.24 と低値を認めた。被殻、視床、橋などでは、明らかな差は認めなかった(表 2)。SUVR のスケールを 0.6~2.0 に設定した画像を図 5 に示す。正常対照では白質がやや高い値を認めた。AD では皮質が高い値を 認め、正常対照に比較し皮質と白質が逆転しており視覚的に明らかな違いを認めた。

表2.	AD,	MCI,	HC,	FTLD における各 ROI の小脳比	(SUVR)
-----	-----	------	-----	---------------------	--------

部位	AD (n=17)	MCI (n=6)	HC (n=5)	FTLD (n=6)
前頭葉	1.44±0.25	1.21±0.15	1.05±0.17	0.96±0.09
頭頂葉	1.37±0.21	1.24±0.16	1.03±0.18	1.13±0.19
側頭葉	1.38±0.25	1.16±0.09	1.03±0.25	1.08 ± 0.14
後頭葉	1.40±0.22	1.22±0.22	1.24±0.22	1.16±0.26
被殻	1.21±0.21	1.21±0.07	1.07±0.16	1.10±0.22
視床	1.30±0.21	1.21±0.13	1.26±0.20	1.25±0.26
橋	1.43±0.21	1.35±0.20	1.54±0.20	1.41±0.14



図5. PET 画像(¹⁸ F-AV45)による Alzheimer 病と正常対照者の比較(上段;HC,下段;AD)

4.4 SUVR の比較

(1) アルツハイマー病、MCI、正常対照、FTLDにおける各皮質領域のSUVR比較:

前頭葉では、ADは、MCI、HC、FTLDと比較し有意に高値を認めた。頭頂葉では、ADは、HCとFTLD と比較し有意に高値を認めた。側頭葉では、ADは、MCI、HC、FTLDと比較し有意に高値を認めた。後頭 葉では、ADとその他の対象では有意差は認めなかった(図6)。



26. SUVRs of cortical brain resion

(2) SUVR の実際のデータの分布:

前頭葉と頭頂葉では、AD は全体的にみると高値を示したが、赤丸のように低値の例もある。HC は全体 的に低値を示すが、茶色の丸のように高値の例もある。また、FTLD では全体的に低値を示しているが、黒 丸のように高値の例もある。MCI では全体的にみるとアルツハイマー病のように高値例と正常対照例のよう に低値の例があった。側頭葉では、前頭葉と同様の傾向を認めた。AD の中では赤丸で示した低値例もあり、 HC では茶色の丸で示した高値例や、FTLD では黒丸で示した高値例も認めた。後頭葉では有意差は認めな かった。



Z7. SUVRs of cortical brain resion

(3) アルツハイマー病、MCI、FTLD における各皮質領域の SUVR

①ADの各皮質領域のSUVR: ADは、全体的に高値を示した。赤丸で示した例は、全体的に低値である。



図8-1. アルツハイマー病における脳各皮質の SUVRs

②MCIの各皮質領域のSUVR: MCIは、ADと同じ位に高値を示す例と、低値の例がある。



図8-2. MCIにおける脳各皮質の SUVRs

③FTLDの各皮質領域のSUVR: FTLDは、全体的に低値を示した。少数例に高値例があった。



図8-3. FTLDにおける脳各皮質の SUVRs

5 考察

¹⁸F-AV45 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た。SUVR のカラーバー表示を一定 にすることで、視覚的にもある程度評価が可能である。正常対照者では、皮質と比較し白質の集積がやや高 値であった。AD では、皮質が高値を認め、正常対照者に比較し皮質と白質が逆転しており視覚的に明らか な違いを認めた。解析は小脳を対照とした SUVRs で半定量が可能である。¹⁸F 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。

各皮質における SUVR の検討では、AD は、HC、FTLD と比較し、前頭葉と頭頂葉、側頭葉で有意に高 値を認めた。AD は、MCIと比較し前頭葉と側頭葉で有意に高値を認めた。後頭葉では、AD とその他の対 象では有意差はなかった。これは、AD における ¹¹C-PIB のアミロイド集積の検討で後頭葉が相対的に低い こと、また剖検脳における病理学的検索でABの集積が低いことに一致している7.90。ADは、全体的にSUVR が高値であるが、個々の症例に着目すると、低値例がありアミロイドの集積のない、嗜銀顆粒性認知症など のタウオパチーや別の病態の可能性が疑われる。今回は施行していないが、髄液中のタウ蛋白や AB42 など の別のバイオマーカーでの評価や今後の経過をみる必要がある。MCI は AD の前段階とみられているが、 AD と同じ位に SUVR が高値を示す例がある一方、アミロイドの蓄積が少ないと推察される例があった。低 値の例は、FTLD など別の病態の認知症になるか、今後アミロイドが蓄積してくるのか経過をみる必要があ る。FTLD は、病理的な背景を反映し全体的に低値であったが、少数例で高値例もあった。臨床像は FTLD であるが、 アミロイドが蓄積しており AD の病理像の可能性が疑われた。 正常者は、 全体的に SUVR が低値 であるが、 アミロイドの蓄積が疑われる症例があった。 ADNI でも健常高齢者の 25%程度でアミロイドの蓄 積が認められ Preclinical AD として考えられている。アミロイド検出の方法として、これまでの報告と同様 な結果が得られ、MCIにおける発症予測、ADと非 ADの認知症との鑑別、アミロイドを標的にした治療群 の抽出などに有用である可能性が示唆された。今後、カットオフ値など決定する上で、症例を増やし統計学 的検討が必要と考えられた。

文献

- 1) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB: AV45-A07 Study Group: Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. JAMA 305: 275-83, 2011.
- Fleisher AS, Chen K, Liu X 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. 68:1404-11, 2011.
- 3) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y. et al: In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). J. Nucl. Med. 51:913-20, 2011.
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 34:939-44, 1984.
- 5) Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J. Intern. Med. 256:183-94, 2004. Review.
- 6) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch. Neurol. 56:303-8, 1999.
- Braak H, Braak E: Neuropathological_stageing of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 82:239-59, 1991. Review.
- Joachim CL, Morris JH, Selkoe DJ: Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. Am. J. Pathol. 135:309-319, 1989.

9) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML: ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment. Brain 131:665-80, 2008.

Imaging brain amyloid using the radioligand ¹⁸F-AV45 (Florbetapir F 18)

Toshihide Shibata¹, Hisashi Yonezawa¹, Satoshi Takahashi¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudo¹, Satoko Obara¹, Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki², Kohichiro Sera² and Yasuo Terayama¹

¹Division of Neurology and Gerotology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

> ²Cyclotron Reseach Center, Iwate Medical University 348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

[Purpose] To quantitatively evaluate the fibrillar 8-amyloid (A8) burden of participants with probable Alzheimer disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), cerebral amyloid angiopathy (CAA), and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), as well as healthy controls (HCs), by using ¹⁸F-AV45 (Florbetapir) positron emission tomographic (PET) measurements.

[Methods] We performed ¹⁸F-AV45 PET on 17 patients with AD (men 6, women 11; Revised Hasegawa's Dementia Scale [HDS-R], 18 ± 5.0 points; mean age, 72 years), 6 patients with MCI (men 4, women 2; HDS-R, 27 ± 1.5 points; mean age, 66 years), 5 HCs (men 2, women 3; mean age, 72 years), and 6 patients with FTLD (men 4, women 2; HDS-R, 22 ± 6.3 ; mean age, 69 years). Dynamic PET was performed over approximately 90 min after tracer injection (370 MBq). Subsequently, we constructed time–activity curves. Standardized uptake values (SUVs) and cortex-to-cerebellum SUV ratios (SUVRs) were calculated with regions of interest at the cortical region (frontal, temporal, parietal, and occipital lobes) and other regions (putamen, thalamus, and pons) for all subjects.

[Results] The SUVRs calculated using the cortex-to-cerebellum ratio in patients with AD and MCI and in HCs plateaued within 40 min after ¹⁸F-AV45 administration. The cortical SUVR for 10 min extending from 50 to 60 min after administration was 1.37–1.44 for patients with AD, 1.16–1.24 for patients with MCI, and 1.03–1.24 for HCs. The SUVRs for patients with AD were greater than those for HCs; the SUVRs for patients with MCI were intermediate. The PET images from patients with AD and SUVRs between 0.6 and 2.0 could easily be discriminated from PET images from HCs. The SUVRs were higher for white matter than for gray matter in HCs; however, the SUVRs were higher for gray matter than for white matter in patients with AD. The SUVRs in the frontal, parietal, and temporal regions were significantly higher for patients with AD than for HCs or those with FTLD. The SUVRs in the frontal and parietal regions were significantly higher for patients with AD than those with MCI. The SUVRs in the occipital regions were not significantly different between patients with AD and other subjects. These results were consistent with those of other reports showing that ¹¹C-PIB (¹¹C-labeled Pittsburgh compound B) retention was relatively lower in the occipital region than other regions, and that amyloid deposits were lower in the occipital region than in other regions at neuropathological examination. [Conclusion] On the basis of the simplified SUVRs acquired by scanning 50–60 min after ¹⁸F-AV45 administration, ¹⁸F-AV45 PET showed significant differences between patients with AD and HCs and those with FTLD. The SUVRs were highest for patients with AD and lowest for HCs, and patients with MCI had intermediate SUVRs. These results were consistent with those of previous reports on Aß detection using ¹⁸F-AV45 PET. Furthermore, the results suggested that ¹⁸F-AV45 PET was probably effective in predicting the risk of onset of AD in patients with MCI, discriminating between AD dementia and non-AD dementia, and selecting objects of targeting therapy for amyloid.