

老年期認知症における $[^{18}\text{F}]$ AV-45 (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、高橋純子¹、工藤雅子¹、小原智子¹、鈴木真紗子¹

石塚直樹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
020-0603 岩手県滝沢市留が森 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、 ^{11}C -PIB (^{11}C -labeled Pittsburgh compound B) が多くの施設で用いられている。 ^{11}C 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。 ^{18}F 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。 ^{18}F -AV-45 (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、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 ^{18}F -AV-45 (Florbetapir) をトレーサーとした脳アミロイドイメージングを、PETを用いて検討したので報告する。

2 目的

^{18}F -AV-45 (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、昨年に続き症例を追加し、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、AD 21例 (男9名、女12名)、MCI 12例 (男7名、女5名)、HC 7例 (男3名、女4名)、FTLD 10例 (男8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 70 ± 10 歳)、MMSE 9~30点 (平均 22 ± 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75歳 (平均 68 ± 7.0 歳)、MMSE 23~30点 (平均 25 ± 4.0 点) である。HCは、認知機能で異常なく、MRI T2強調画像で血管障害および脳萎縮を認めない例で、年齢49歳から82歳 (平均 73 ± 11 歳)、MMSE 24~30点 (平均 28 ± 2.0 点) である。

(表1)。FTLD は、年齢 56~75 歳 (平均 68 ± 5.0 歳)、MMSE 22~30 点 (平均 25 ± 2.0 点) である。

$^{18}\text{F}\text{-AV-45}$ 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。昨年の報告と同様に小脳を対照とした脳内の standardized uptake value ratio (SUVR) を用い 50~60 分の値を使用して SUVR の指標とした。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 (region of interest ; 以下 ROI) を設定し、AD、MCI、HC にて SUVR の平均を計測した。AD と HC 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 と MCI において ApoE ϵ 4 の有無で、各皮質における SUVR を比較した。PET を用い C^{15}O_2 、 $^{15}\text{O}_2$ の持続吸入法による steady-state 法による局所脳血流量 (regional cerebral blood flow ; 以下 rCBF) と $^{18}\text{F}\text{-AV-45}$ (Florbetapir) によるアミロイドイメージング検査を 3 ヶ月以内に、MCI 3 例、AD 4 例の同一症例に対し施行し、rCBF と SUVR の相関について検討した。

表 1. Subject characteristics

| | AD n=21 | MCI n=12 | HC n=7 | FTD n=10 |
|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Sex (F/M) | 12/9 | 5/7 | 4/3 | 2/8 |
| Age | 70 \pm 10 | 68 \pm 7 | 73 \pm 11 | 68 \pm 5.0 |
| MMSE | 22 \pm 5.0 | 25 \pm 4.0 | 28 \pm 2.0 | 25 \pm 2.0 |

4 結果

4.1 各関心領域 (ROI) における SUVR と SUVR の画像の比較

皮質の平均 SUVR は、AD では 1.39~1.48 と高値、MCI では 1.34~1.40 中間値、正常対照では 1.13~1.35 と低値を認めた (表2)。脳幹部については、各群とも高値を認めた。白質とともに脳幹部には、ミエリン等に対する非特異的集積が多いためといわれている⁸⁾。SUVR のスケールを 0.6~2.0 に設定した画像を図 1 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=21) | MCI (n=12) | HC (n=7) | FTLD (n=10) |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 前頭葉 | 1.48 \pm 0.22 | 1.36 \pm 0.21 | 1.17 \pm 0.24 | 0.96 \pm 0.11 |
| 頭頂葉 | 1.39 \pm 0.23 | 1.35 \pm 0.24 | 1.13 \pm 0.23 | 1.05 \pm 0.20 |
| 側頭葉 | 1.46 \pm 0.26 | 1.34 \pm 0.27 | 1.20 \pm 0.30 | 1.05 \pm 0.22 |
| 後頭葉 | 1.46 \pm 0.27 | 1.40 \pm 0.31 | 1.35 \pm 0.24 | 1.13 \pm 0.26 |
| 被殻 | 1.36 \pm 0.25 | 1.38 \pm 0.31 | 1.17 \pm 0.19 | 1.11 \pm 0.18 |
| 視床 | 1.36 \pm 0.31 | 1.40 \pm 0.35 | 1.31 \pm 0.19 | 1.19 \pm 0.21 |
| 橋 | 1.49 \pm 0.25 | 1.55 \pm 0.34 | 1.60 \pm 0.20 | 1.26 \pm 0.28 |

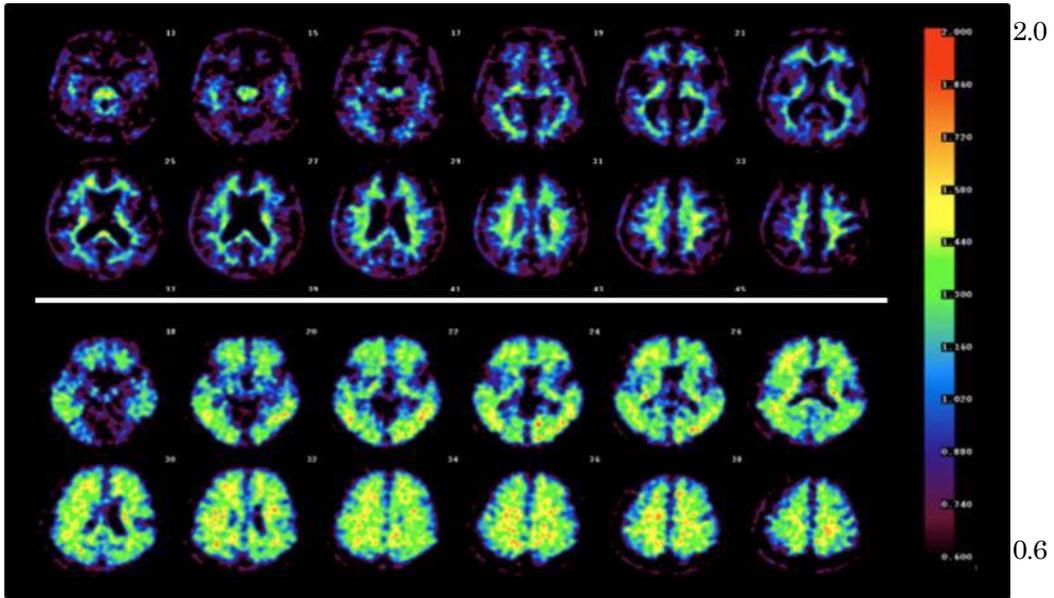
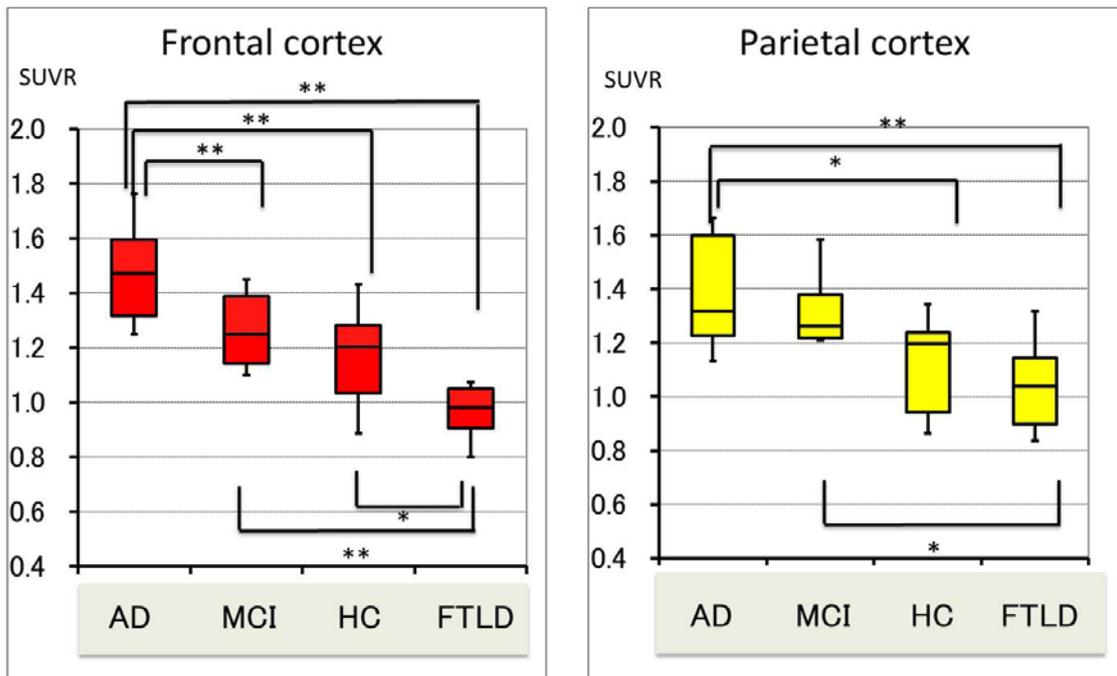


図1. PET 画像 (^{18}F -AV-45) による Alzheimer 病と正常対照者の比較 (上段 ; HC, 下段 ; AD)

4.2 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 は、FTLD と比較し有意に高値を認めた (図 2)。



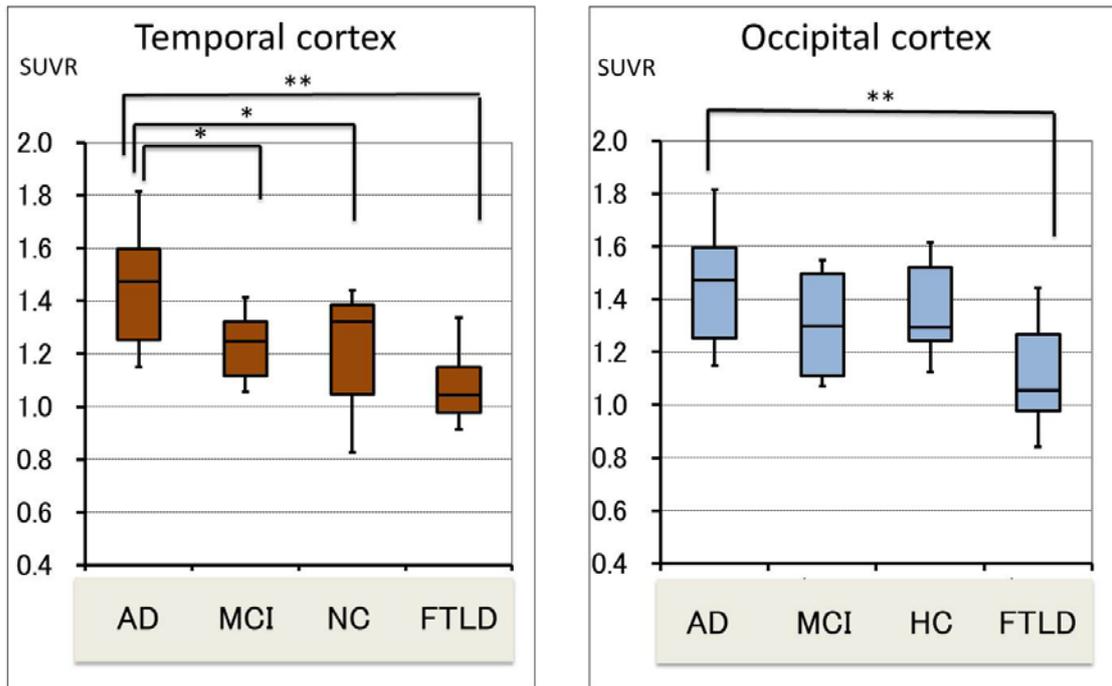


図2. SUVR of cortical brain region

(2) AD、MCI、HC、FTLD における各大脳皮質間の SUVR 比較

各疾患とも脳各部位でアミロイド集積に有意差はなかった。後頭葉については、有意差はないものの、MCI、HC、FTLD においてやや高値であった (図3)。

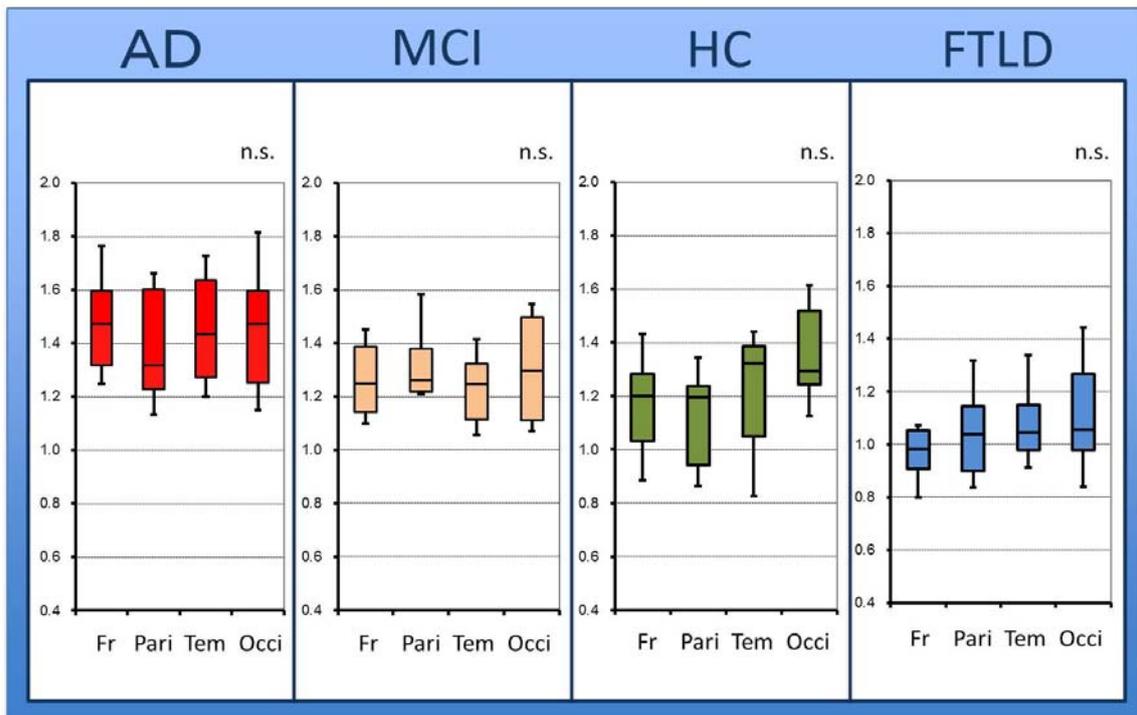


図3. AD、MCI、HC、FTLD における各大脳皮質の SUVRs

(3) Apo Eε4 の有無でのAD、MCIの脳内アミロイド集積の比較

ADとMCIにおいて、Apo Eε4 保有の有無でSUVR値に有意差は認めなかった(図4)。

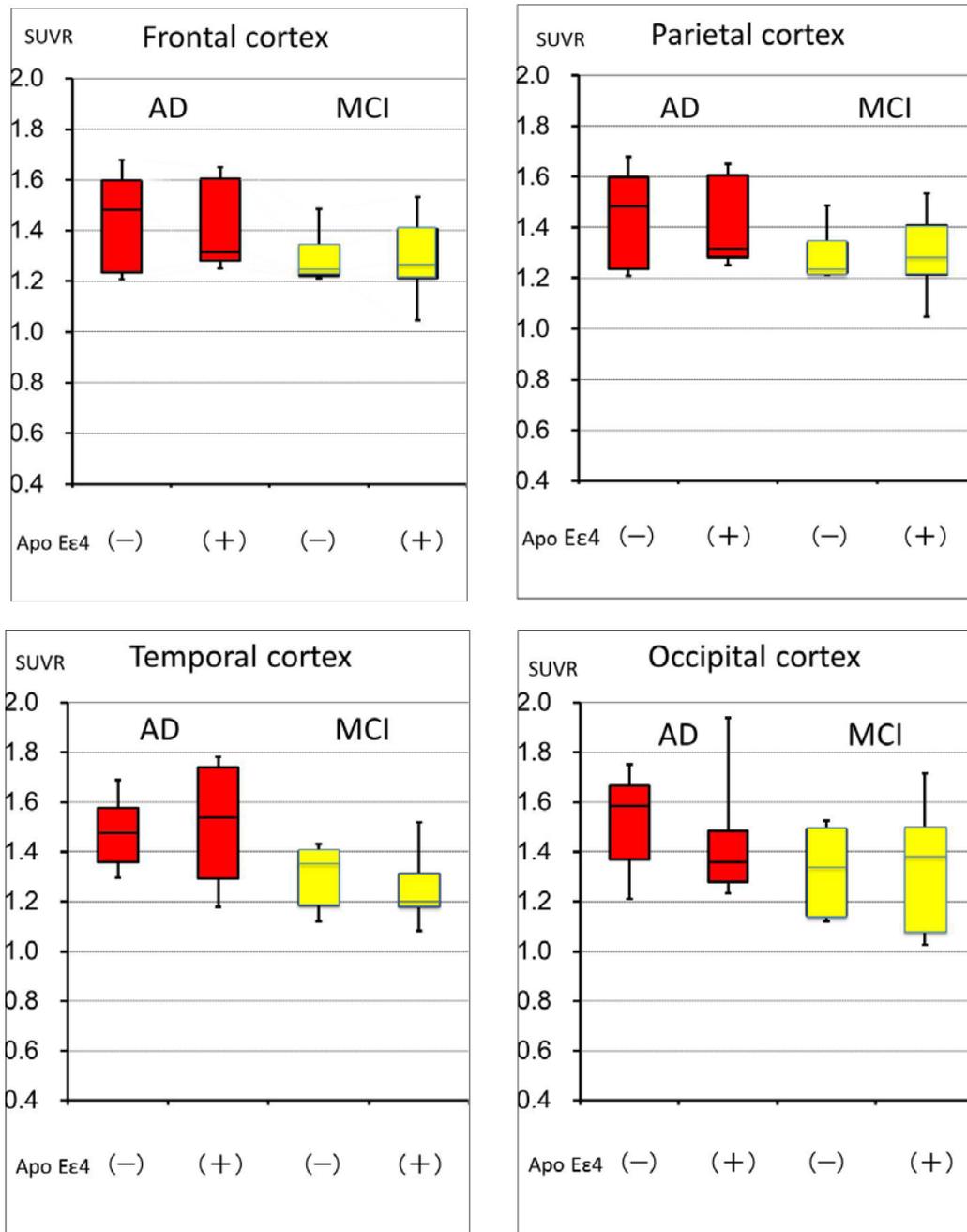


図4. AD、MCIにおけるApo Eε4の有無によるSUVR

(4) 脳血流・酸素代謝とアミロイド集積との関係

MCI 3例、AD 4例の同一症例に対し3ヶ月以内に施行した局所脳血流量 (rCBF) とSUVRの比較では、脳各部位において、明らかな相関は認めなかった(図5)。

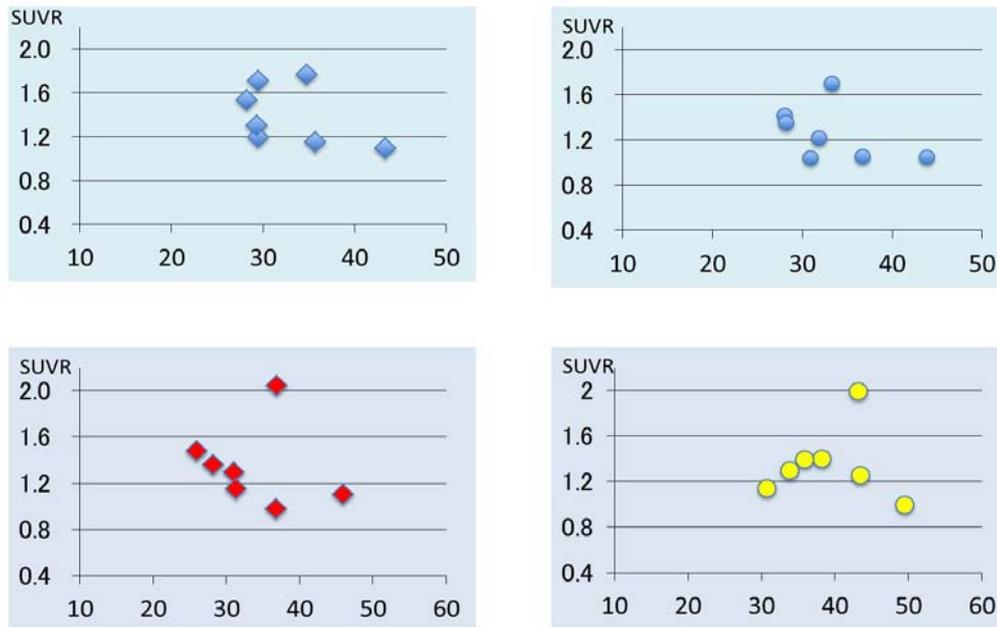


図5. AD、MCIにおける局所脳血流とSUVRの比較

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た。各皮質における SUVR の検討では、AD は、MCI と比較し前頭葉と側頭葉で有意に高値を認めた。AD は、HC と比較し前頭葉と頭頂葉、側頭葉の後頭葉以外で有意に高値を認めた。AD は、FTLD と比較し、全ての皮質において有意に高値を認めた。ADNI では、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。今回の我々の結果でも FTLD より HC の方が、SUVR 値が高値であった。前頭葉では、HC よりも FTLD の方が有意に低値であった。萎縮の影響がある可能性もあるが、FTLD における典型例の病理ではアミロイドの蓄積がないと考えられる。各疾患とも脳各部位でアミロイド集積に有意差はなかった。後頭葉については、有意差はないものの、MCI、HC、FTLD においてやや高値であった。これは、後頭葉にアミロイド沈着が多いという Braak の報告に一致していた⁷⁾。ApoE $\epsilon 4$ の保有が、AD 発症の遺伝的な危険因子であるとの多数の報告がある²¹⁾。AD と MCI の 2 群において、ApoE $\epsilon 4$ 保有の有無で SUVR を検討したが、2 群ともアミロイドの集積は ApoE $\epsilon 4$ の保有の有無で SUVR 値に有意差を認めなかった。これは、AD や MCI (late MCI) の段階では、すでにアミロイドの集積がプラトーに達しており、Apo E $\epsilon 4$ の影響を評価できていない可能性がある。今後は、症例数を増やし、正常対照者や early MCI での検討が必要と思われた。MCI 3例、AD 4例の同一症例に対し、局所脳血流量(rCBF)と $^{18}\text{F}\text{-AV-45}$ (Florbetapir)にて比較したが、脳各部位ともに明らかな相関は認めなかった。AD における PiB の集積と、局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は必ずしも明瞭ではないことや、MCI の段階ですでに高度なアミロイド集積を認めていることから、rCBF と SUVR の相関がないことはこれまでの報告と矛盾がないと思われた。今後は、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。

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.
- 2) 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.
- 7) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82:239-59, 1991. Review.
- 8) Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE : Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Sep;83(9):923-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-302548. Epub 2012 Jul 11.
- 9) Johnson KA1, Sperling RA, Gidicsin CM et al. Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging : *Alzheimers Dement.* 2013 October ; 9(0): S72–S83. doi:10.1016/j.jalz.2012.10.007.

Amyloid imaging using the radioligand [¹⁸F]AV-45 (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 Gerontology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

Purpose: To quantitatively evaluate the fibrillar β -amyloid burden in patients with probable Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), as well as in healthy controls (HCs), using ¹⁸F-AV-45 (florbetapir) positron emission tomographic (PET).

Methods: ¹⁸F-AV-45 PET was performed on 21 patients with probable AD (9 men, 12 women; Mini-Mental State Examination (MMSE) score, 22 ± 5.0 points; mean age, 70 ± 10 years), 12 patients with MCI (7 men, 5 women; MMSE score, 25 ± 4.0 points; mean age, 68 ± 7.0 years), 10 patients with FTLD (8 men, 2 women; MMSE score, 25 ± 2.0 points; mean age, 68 years), and 7 HCs (4 men, 4 women, mean age, 73 ± 11 years). Dynamic PET was performed from 0 to 90 min after tracer injection (370 MBq), and time-activity curves were constructed. Standardized uptake value (SUV) and cortex-to-cerebellum SUV ratio (SUVRs) were calculated for cortical (frontal, temporal, parietal, and occipital lobes) and non-cortical (putamen, thalamus, and pons) regions of interest.

Results: In patients with AD, MCI, FTLD and in HCs, the cortex-to-cerebellum SUVR plateaued within 40 min of ¹⁸F-AV-45 administration. In the 10-min period from 50 to 60 min after tracer injection, the cortex-to-cerebellum SUVR was 1.39–1.48 for patients with AD, 1.34–1.40 for patients with MCI, 0.96–1.13 for patients with FTLD and 1.13–1.35 for HCs. In HCs, SUVR were higher for white matter than for gray matter; however, for patients with AD, SUVR were higher for gray matter than for white matter. In the frontal, parietal, and temporal regions, the SUVR was greater in patients with AD than in HCs. In all four cortical regions, the SUVR was significantly greater for patients with AD than for patients with FTLD. In the frontal and parietal regions, the SUVR was significantly higher for patients with AD than for patients with MCI. In the occipital regions, the SUVR was similar in patients with AD and MCI and HCs. No significant difference was observed in the cortical retention of amyloid of all cortical regions for all subjects. SUVR in the occipital lobe tended slightly high value for MCI, HC, and FTLD. Among patients with AD and MCI, the SUVR of all cortical regions was similar in apolipoprotein E ϵ 4 (APOE- ϵ 4) carriers and ϵ 4 non carriers. A follow-up PET study performed within 3 months showed no correlation between SUVRs and regional cerebral blood flow (rCBF) in the cortical regions in patients with MCI (n = 3) or patients with AD (n = 4).

Conclusion: SUVR evaluated 50–60 min after ^{18}F -AV-45 administration showed significant differences between patients with AD and patients with FTLD and HCs. SUVR were highest for patients with AD, lowest for patients with FTLD, and intermediate for patients with MCI. The SUVR in the frontal, parietal, and temporal regions was lower in HCs than in patients with AD, whereas the SUVR in the frontal region was higher in HCs than in patients with FTLD. There was no evidence of amyloid retention in the brain of patients with typical FTLD. However, cortical atrophy might have had an effect on these results. These results suggest that ^{18}F -AV-45 PET may be effective for predicting the risk of AD in patients with MCI, discriminating between AD dementia and non-AD dementia, and selecting targets for anti-amyloid therapy.