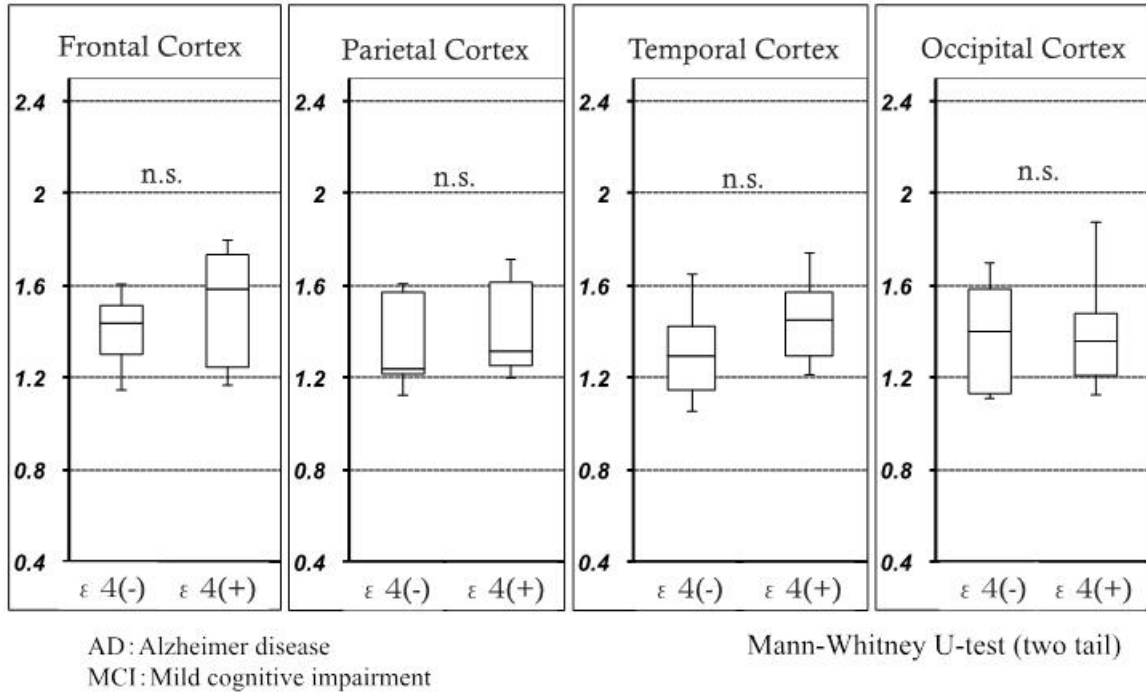


3.3 AD、MCIにおけるApoE ε4の有無での各皮質SUVR値の比較:

ADとMCIにおいて、ApoE ε4保有の有無で各大脳皮質のSUVR値に有意差は認めなかった (図4)。

図4. Apo E ε 4の有無での AD、MCI のSUVR値比較



3.4 ADとMCIにおける認知機検査とSUVR値の比較 :

ADとMCIにおけるMMSEとSUVR値の間には、明らかな相関は認めなかった。また、WMS-Rの各指標とSUVR値の間では、相関は認めなかった。

4 考察

¹⁸F-AV-45 を用いることで、病理学的背景を推測することが可能となり認知症疾患の鑑別において、本法は優れた脳アミロイドイメージングであると考えられた。病理学的に小脳のアミロイド集積がごくわずかである^{15,16}こと、我々のデータでも小脳の集積が最も低かったことから、海外からの報告^{10,11}も参考にし、脳内各部の集積の指標として、小脳を対照とした SUVr 値を用い半定量値として評価した。¹⁸F-AV-45 による脳アミロイドイメージングは、¹⁸F の特性を生かし、一度の合成で数例の検査を行えるため、多数の施設で行うことを考えると複雑な速度定数等を求める解析よりは、小脳との比という簡便な方法で半定量値が得られることが利点と思われ、SUVr 値での比較検討を行った。SUVr 値のカラーバー表示を一定にすることで、SUVr 値の有意差を反映し、視覚的にもある程度評価が可能であると考えられた。

本研究ではこの SUVr を用い比較したが、AD は、HC と FTLD に比し前頭葉、頭頂葉、側頭葉、尾状核

で有意に高値を認めた。この結果の AD と HC 間の有意差については、Klunk らの報告¹⁷に一致していた。MCI では、FTLD に比し前頭葉と頭頂葉、尾状核で有意に高値であった。一方 AD と MCI の 2 群間では、皮質の全領域で有意差を認めず、ApoE ε4 の保有の有無でも SUVR 値に有意差はなかった。また認知機能と SUVR 値間に有意な負の相関も認められなかった。この結果は、AD の前駆状態である late MCI の段階で、すでに脳内のアミロイドはプラトーに達するほど沈着している^{18,19}ためと考えられる。

ApoE ε4 の保有やアミロイド PET の陽性所見は、AD 発症の危険因子であるとの報告が多数されている^{10, 20}。本研究の MCI は late MCI と思われ AD と MCI の間で有意差が得られなかったが、HC や early MCI などさらに早期の段階で比較検討ができれば、有意差が得られるかもしれない。また HC は、FTLD と比較するとやや SUVR 値は高値であった。HC 例にアミロイドの集積が認められる例があった一方、FTLD では、報告では 10~15%例でアミロイドが陽性であると報告²¹されているものの我々の例では SUVR 高値例が少なかったことを反映したと思われる。これまでの HC の報告でも、10~30%程度にアミロイドの沈着がみられ^{6, 11, 22, 23}ており、「正常対照」を認知機能面のみで判断し有意差検定をする場合の限界を表すものと思われる。

MCI、HC、FTLD の大脳皮質のうち後頭葉では、有意差はないが、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する Braak の報告に一致しており¹⁵この¹⁸F-AV-45 検査の信頼性が高いことを示している。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⁸、本研究においても脳幹部は各群とも高値を認めた。

¹⁸F-AV-45によるアミロイドイメージングでは、ADでは80.9~84%陽性、MCIでは40~42%陽性、正常では20.7~23%陽性と報告されている^{10, 24}。

Preclinical ADからMCI due to ADに至る病態はADNIなどにて検証中であるが、HCのアミロイドPET陽性例がかならずしもADに移行するとは限らない。ADの治療法が確立していない現在、¹⁸F-AV-45使用によるスクリーニング検査で安易にpreclinical ADと診断することは避けるべきである。¹⁸F-AV-45使用指針がFDAのsiteに記載されている²⁵。

アミロイドPET陽性であっても高齢発症の認知症では複合病理を呈することがある。臨床症状と様々な検査を組み合わせながら、総合的に診断することが重要であり、最終的には病理所見との対比が必須となると思われる。

しかしながら¹⁸F-AV-45は、病理の一端をin vivoで幅広く検査が出来るトレーサーであり、今後の研究に大きな影響を与える方法であると考えられる。

5 結語

¹⁸F-AV-45による脳アミロイドイメージングは、病理学的背景を推測することで、認知症性疾患の鑑別に有用であり、簡便で多数の組入れが可能な検査として期待される。

文献

- 1) Hardy J: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. J Alzheimers Dis. 9:151-153, 2006
- 2) Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. Science 298:789-791, 2004

- 3) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.: 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* 34:939-944, 1984
- 4) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:270-279, 2011
- 5) Klunk WE, Mathis CA: The future of amyloid-beta imaging: a tale of radionuclides and tracer proliferation. *Curr Opin Neurol* 21:683-687, 2008
- 6) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al.: 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131:665-680, 2008
- 7) Koo J, Byun Y: Current status of PET-imaging probes of β -amyloid plaques. *Arch Pharm Res* 36:1178-1184, 2013
- 8) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al.: AV45-A07 Study Group: Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 305: 275-283, 2013
- 9) Choi SR, Schneider JA, Bennett DA, Beach TG, et al.: Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with A β aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26:8-16, 2012
- 10) 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* 68:1404-1411, 2011
- 11) 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* 51:913-920, 2010
- 12) Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256:183-194, 2004
- 13) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303-308, 1999
- 14) Neary D1, Snowden JS, Gustafson L. et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546-1554, 1998
- 15) Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239-259, 1991
- 16) 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
- 17) Klunk WE1, Engler H, Nordberg A, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 55:306-319, 2004
- 18) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement* 8:S1-68, 2012
- 19) Morris JC, Aisen PS, Bateman RJ, et al.: Buckles VD Developing an international network for Alzheimer research: The Dominantly Inherited Alzheimer Network *Clin Investig* 2:975-984, 2012
- 20) Landau SM1, Mintun MA, Joshi AD, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 72:578-586, 2012

- 21) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, Racine CA, et al.: ¹¹C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 68:1205-12, 2007
- 22) Mintun MA1, Larossa GN, Sheline YI, et al.: [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 67:446-452, 2006
- 23) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*. 132:1310-1323, 2009
- 24) Johnson KA, Sperling RA, Gidicsin CM, et al.: AV45-A11 study group: Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement* 9:S72-S83, 2013
- 25) Food and Drug Administration(FDA): Drug@FDA

Amyloid imaging of dementia using the radioligand

¹⁸F-AV-45 (Florbetapir F 18)

Toshihide Shibata¹, Hisashi Yonezawa¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudo¹,
Satoko Obara¹, Masako Suzuki¹, Naoki Ishizuka¹, Yutaka Fujisawa¹,
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 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 control (HC), using ¹⁸F-AV-45 (Florbetapir) positron emission tomography (PET).

Methods: We performed ¹⁸F-AV-45 PET on 28 patients with probable AD (16 men; mean Mini-Mental State Examination (MMSE) score, 22±5.0; mean age, 69.8±10.4 years), 14 patients with MCI (7 men; mean MMSE score, 26±3.4; mean age, 67.1±6.1 years), 11 patients with FTLD (8 men; mean MMSE score, 25.6±2.5; mean age, 65.5±11.8 years), and 8 HCs (3 men; mean age, 70.8±6.1 years). Dynamic PET was performed from 0 to 80 min after tracer injection (370 MBq), and time-activity curves were constructed. Standardized uptake value (SUV) and cortex-to-cerebellum SUV ratio (SUVR) were calculated for cortical (frontal, temporal, parietal, and occipital lobes) and non-cortical (hippocampus, caudate, putamen, thalamus, and pons) regions of interest. We made an examination of MMSE and WMS-R for all patients and HC.

Results: In the 10-min period from 50 to 60 min after tracer injection, cortex-to-cerebellum SUVR were 1.39–1.52 for patients with AD, 1.27–1.34 for patients with MCI, 1.02–1.18 for patients with FTLD, and 1.12–1.33 for HC. In HC, SUVR was higher for white matter than for gray matter. However, for patients with AD, SUVR was higher for gray matter than for white matter. In the frontal, parietal, and temporal regions, SUVR was greater in patients with AD than in patients with FTLD or HC. In the frontal and parietal regions, SUVR was greater in patients with MCI than in FTLD. No significant difference was

evident between SUVR in patients with AD and in patients with MCI. In the occipital regions, SUVR was similar in patients with all diseases and in HC. No significant difference was observed in the cortical retention of amyloid of all cortical regions for all subjects. 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. Among patients with AD and MCI, no significant correlation was observed between SUVR and scores of MMSE and WMS Delayed Recall.

Conclusion: These results suggest that ^{18}F -AV-45 PET may be valuable for discriminating between AD dementia and non-AD dementia.