

## <sup>18</sup>F-AV-45(Florbetapir F 18)を用いた認知症における 脳アミロイドイメージング

柴田俊秀<sup>1</sup>、米澤久司<sup>1</sup>、高橋純子<sup>1</sup>、工藤雅子<sup>1</sup>、小原智子<sup>1</sup>、鈴木真紗子<sup>1</sup>、  
石塚直樹<sup>1</sup>、藤澤 豊<sup>1</sup>、佐々木敏秋<sup>2</sup>、寺崎一典<sup>2</sup>、世良耕一郎<sup>2</sup>、寺山靖夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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

<sup>2</sup>岩手医科大学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

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; 以下AD) の原因は、病理学的背景からアミロイドカスケード説が支持されてきた<sup>1</sup>。すなわち、無症候のうちに早期にアミロイド線維の重合・沈着 (老人斑) を認め、それに引き続き神経細胞内のタウの重合・リン酸化 (神経原線維変化) や神経細胞死が惹起されることに起因すると考えられてきた。近年、オリゴマー仮説<sup>2</sup>など アミロイドβ蛋白 (amyloid β protein ; 以下Aβ) 凝集に関する考え方に変遷があるが、アミロイドカスケード説は、ADの発症病態の一つの根幹をなしていると考えられる。以前から用いられてきた診断基準National Institute of Neurological and Communicative Disorders Association (NINCDS-ARDA) では、ADの確定診断には老人斑や神経原線維変化などのAD病理が絶対条件であり、AD病理は健忘型認知症を呈するといった一対一対応であった<sup>3</sup>。生前にアミロイドの検出を可能にしたアミロイドイメージングの出現は、AD脳の病理学的変化を生前に確認し、病態を推測することを可能にした点で重要な意味をもつ。このためPositron Emission-Tomography (PET)を用いた脳アミロイドイメージングは、National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) 2011基準の中でバイオマーカーの一つとして取り入れられた<sup>4</sup>。この基準では、Aβの脳内沈着と神経細胞障害をとらえる目的で様々なバイオマーカーが取り入れられ、臨床症候とバイオマーカーの所見により ADの臨床病期をpreclinical ADからmild cognitive impairment(MCI) due to AD、AD dementiaと定めている。Preclinical ADとは、ADの臨床症状はまだ出現していないが徐々に脳内Aβの沈着が始まっているアミロイドPET陽性の時期とされ、この時期ではAβのクリアランスの異常により脳脊髄液中のAβ42が減少する。このような時期が約10年続いた後に

神経細胞障害を生じMCIの病期となり、この時期では $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET) により側頭頭頂部と楔前部の糖代謝低下、MRI画像解析による側頭葉内側部の萎縮(海馬萎縮や萎縮速度)、髄液中のタウリン酸化タウの増加などを認めた後、ADの病理学的所見へと移行する。さらに進行し日常生活に支障となる認知機能低下とADLの障害を認めるようになる。

$^{11}\text{C}$ -labeled Pittsburgh compound B ( $^{11}\text{C}$ -PIB) は、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発された最初の脳アミロイドイメージングのトレーサーとして、これまで海外の多くの施設で使用され、多数の報告がされてきた<sup>5,6</sup>。しかし、 $^{11}\text{C}$ は半減期が20分と短いため、実施施設には製造するサイクロトロンや合成装置(ハード面)と実際に品質管理し解析する施設(ソフト面)を併せ持つ必要があり、特定の施設でしか検討ができず、一度に多人数に検査をすることは困難である。 $^{18}\text{F}$ は半減期が110分と長く、核種の合成を商業ベースで行えるようになれば $^{18}\text{F}$ -FDG PETと同様にデリバリーによりPET装置さえあればアミロイドPETを施行でき、また一度の合成で数例の検査を行うことが可能である。このため $^{18}\text{F}$ を用いたトレーサーは次世代の脳アミロイドイメージングのトレーサーとして期待されてきたなかで<sup>7</sup>、2012年4月にアメリカ食品医薬品局(Food and Drug Administration: 以下FDA)は、脳アミロイドイメージングの試薬としてflorbetapir F18 ( $^{18}\text{F}$ -AV-45)を承認した。 $^{18}\text{F}$ -AV-45は、静脈内注射2分後よりすぐれた脳内集積を示し、washoutは2時間と早い。この生化学的・物理化学的特徴は、放射性核種のイメージprobeとしてきわめて重要な特徴である。実際には $^{18}\text{F}$ -AV-45を370MBq注入後、50~60分でスキャンを施行しているが、これは、静注後に脳内で定常状態となり安定する時間であり、米国Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)においてもスキャンは50~70分に行われている。Clarkらは、 $^{18}\text{F}$ -AV-45で脳アミロイドイメージングと同一症例における剖検脳を比較し、 $^{18}\text{F}$ -AV-45は脳内アミロイド沈着と良好な相関を示し、老人斑の密度を反映していることを示した<sup>8,9</sup>。

$^{18}\text{F}$ -AV-45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<sup>8,10,11</sup>。最近日本国内でも使用が開始されつつあるが、現時点では国内での報告は少なく十分にその特性は示されていない。我々は、 $^{18}\text{F}$ -AV-45をトレーサーとした脳アミロイドイメージングを、AD、軽度認知機能障害(amnestic MCI)、前頭側頭葉型認知症(frontotemporal lobar degeneration; FTLD)、正常対照(healthy control; HC)に行ってそれぞれの所見の比較検討を行い、診断における有用性と意義につき検討した。

## 2 対象・方法

2.1 対象: AD 28例(男16名、女12名)、MCI 14例(男7名、女7名)、FTLD 11例(男8名、女3名)、HC 8例(男3名、女5名)である。ADは、NINCDS-ADRDA work groupの診断基準<sup>3</sup>に準じて診断され、年齢は53歳から88歳(平均69.8±10.4歳)、Mini-Mental state Examination (MMSE) 9~30点(平均22±5.0点)である。MCIは、Petersenらの診断基準<sup>12,13</sup>に基づいて診断された amnestic MCI例で、年齢56歳から75歳(平均67.1±6.1歳)、MMSE 17~30点(平均26±3.4点)である。FTLDは、Nearyら<sup>14</sup>の診断基準に基づいて診断され、年齢は56~75歳(平均65.5±11.8歳)、MMSE 22~30点(平均25.6±2.5点)である。HCは、認知機能に異常なく、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70.8±6.1歳)、MMSE 24~30点(平均28±1.9点)である(表1、2)。

表 1. Subject characteristics

	N Sex(F/M)	Age	Education (year)	ApoEε4 保有者
AD	28 (12/16)	69.8±10.4	13±3	13/28 *
MCI	14 (7/7)	67.1±6.1	13±3	6/14 *
FTLD	11 (3/8)	65.5±11.8	14±3	1/11
HC	8 (5/3)	70.8±6.1	14±2	未検

AD: Alzheimer's disease  
 MCI: Mild cognitive impairment  
 FTLD: Frontotemporal lobar degeneration  
 HC: Healthy control

\* p<0.05 compared with FTLD

表2. Subject characteristics

	HDS-R	MMSE	WMS-R				
			言語性記憶 指標	視覚性記憶 指標	一般記憶 指標	注意集中 力指標	遅延再生 指標
AD	18.6±5.0	22.2±5.0	65±8.0	68±11	63±8.0	85±13	57±6.0
MCI	25.0 ± 4.6 <sup>a)</sup>	26.0± 3.4 <sup>a)</sup>	85 ± 15 <sup>a)</sup>	87 ± 18 <sup>a)</sup>	84 ± 16 <sup>a)</sup>	99 ± 14 <sup>a)</sup>	81 ± 22 <sup>a)</sup>
FTLD	22.6 ± 4.1 <sup>b)</sup>	25.6± 2.5 <sup>b)</sup>	77±10 <sup>b) d)</sup>	85 ± 15 <sup>d)</sup>	76 ± 10 <sup>a) d)</sup>	99±20 <sup>b)</sup>	75±12 <sup>a)c)</sup>
HC	27.5±2.9 <sup>a) f)</sup>	28.0±1.9 <sup>a)</sup>	104±11 <sup>a)c)e)</sup>	103±11 <sup>a) e)</sup>	104±15 <sup>a) c)e)</sup>	106±10 <sup>b)</sup>	104±20 <sup>a)c)e)</sup>

AD: Alzheimer's disease  
 MCI: Mild cognitive impairment  
 FTLD: Frontotemporal lobar degeneration  
 HC: Healthy control

(ただしWMS-RでAD、MCI、FTLD例のうち指標が50未満例を除いた平均)

a) p<0.01, b) p<0.05 compared with AD  
 c) p<0.01, d) p<0.05 compared with MCI  
 e) p<0.01, f) p<0.05 compared with FTLD

2.2  $^{18}\text{F}$ -AV-45撮影： $^{18}\text{F}$ -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。

2.3 画像解析法：初期に検査を行った連続症例で、time activity curveから小脳の値が最も低く、皮質との差を確認した。脳内各部位の集積の指標としては、小脳を対照としたstandardized uptake value ratio (SUVR)を用いた。AD、MCI、HCにおける皮質の平均SUVRの経時的変化では、各群ともSUVR値は40分以降に安定し、50～60分の値を使用してSUVR算出の指標とした。前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉などの皮質、また海馬、尾状核、被殻、視床、橋に同時に試行した頭部CT画像を基にして関心領域（region of interest；以下ROI）を設定し（図1）、AD、MCI、FTLD、HCにてSUVR値の平均を計測した。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（図2）。各皮質領域のSUVRを各疾患群間で比較検討した。各疾患群における各大脳皮質間でSUVRを比較検討した。ADとMCIにおいてapolipoprotein E  $\epsilon$ 4 (ApoE  $\epsilon$ 4)の有無で、各大脳皮質におけるSUVR値を比較した。MMSE、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)などの認知機能検査をアミロイドPETと同時期に施行し、SUVR値と比較検討した。

なお、本研究は岩手医科大学倫理委員会の審査で承認され、被検者とその家族へのインフォームド・コンセントを行い、同意承諾を得た上で行った。また、本研究に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはない。

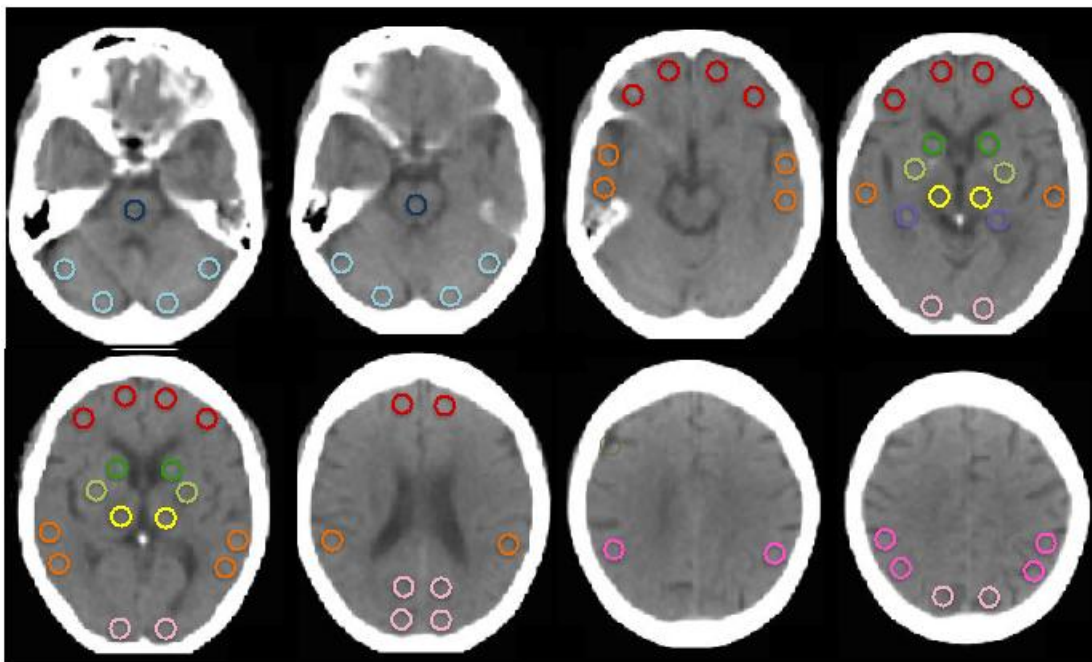












図1. CT画像におけるregion of interest (ROI)の設定

- |   |                    |   |               |
|---|--------------------|---|---------------|
|  | ; Cerebellum       |  | ; Hippocampus |
|  | ; Frontal cortex   |  | ; Caudate     |
|  | ; Temporal cortex  |  | ; Putamen     |
|  | ; Parietal cortex  |  | ; Thalamus    |
|  | ; Occipital cortex |  | ; Pons        |

### 3 結果

#### 3.1 各関心領域 (ROI) におけるSUVR値とSUVR画像の比較:

皮質の平均SUVR値は、ADでは1.39~1.52、MCIでは1.27~1.34、HCでは1.12~1.33、FTLDでは1.02~1.18であった(表3)。脳幹部については、各群とも高値を認めた。各疾患とも各大脳皮質間でアミロイド集積に有意差はなかった。後頭葉のSUVR値については、有意差はないものの、MCI、HC、FTLDにおいて高い傾向を認めた(表3)。SUVR値を0.6~2.0に設定したスケールによる画像を図2に示す。HCでは、皮質への集積は低く、脳幹や白質がやや高い傾向があった。その一方で、ADでは皮質が高い値を認め、HC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。

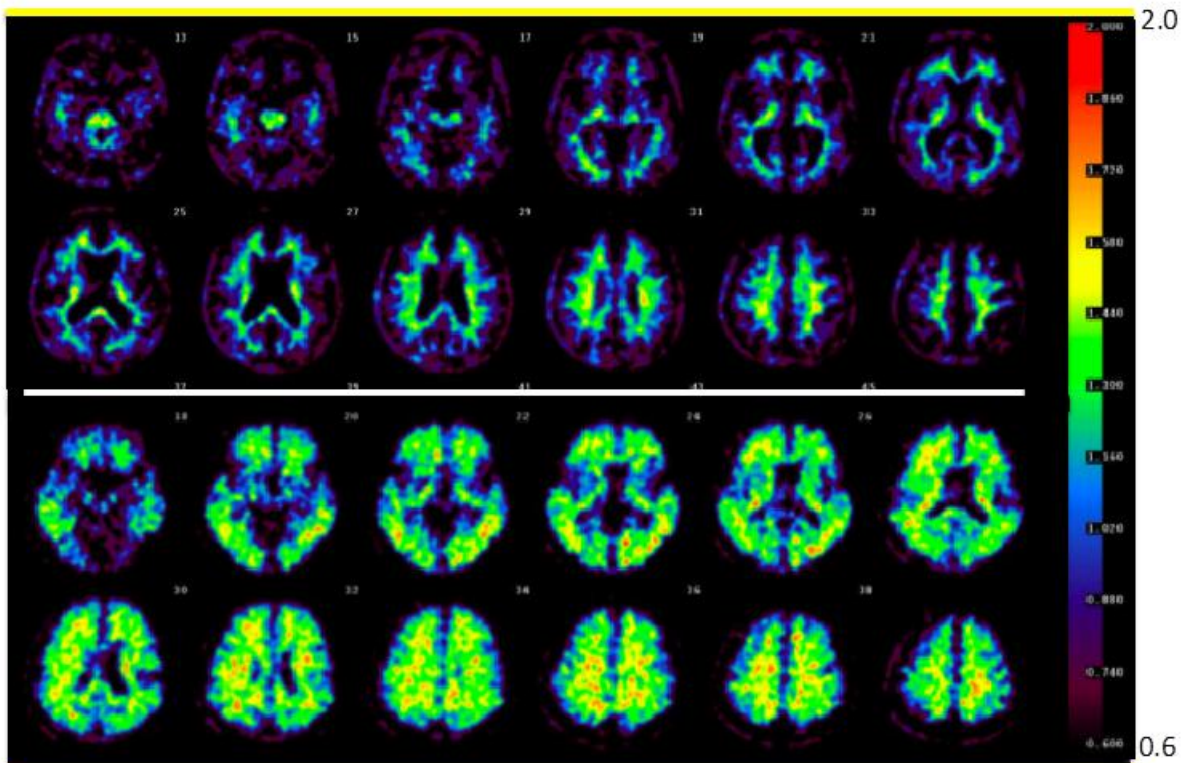


図2. PET画像( $^{18}\text{F}$ -AV45)によるAlzheimer病と正常対照者(HC)の比較  
(上段2段:HC, 下段2段:AD)

#### 3.2 AD、MCI、HC、FTLDにおける各皮質SUVR値の各群間の比較:

ADは、前頭葉皮質、頭頂葉皮質、側頭葉皮質、尾状核において、HCとFTLDと比較し有意に高値を認めた(表3、図3)。MCIは、前頭葉皮質、頭頂葉皮質、尾状核において、FTLDと比較し有意に高値を認めた。皮質の全領域ともADとMCI間では、有意差は認めなかった。後頭葉皮質では、各群で有意差は認めなかった。

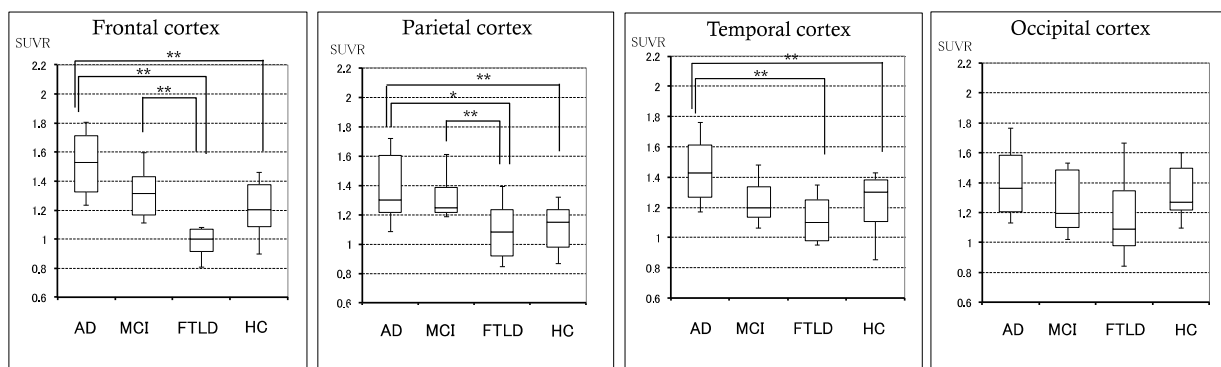
表 3. AD、MCI、HC、FTLD における各 ROI の小脳比 (SUVR)

部位	AD (n=28)	MCI (n=14)	FTLD (n=11)	HC (n=8)
前頭葉	1.52±0.28	1.34±0.25	1.02±0.23 <sup>a) c)</sup>	1.20±0.24 <sup>a)</sup>
頭頂葉	1.39±0.27	1.34±0.25	1.10±0.24 <sup>a) d)</sup>	1.12±0.21 <sup>a)</sup>
側頭葉	1.44±0.27	1.27±0.22	1.10±0.25 <sup>a)</sup>	1.12±0.26 <sup>a)</sup>
後頭葉	1.41±0.26	1.28±0.26	1.18±0.30	1.33±0.24
海馬	1.25±0.26	1.23±0.25	1.15±0.34	1.24±0.28
尾状核	1.44±0.27	1.32±0.23	1.03±0.17 <sup>a) c)</sup>	1.15±0.21 <sup>a)</sup>
被殻	1.38±0.27	1.34±0.29	1.16±0.23	1.20±0.20
視床	1.38±0.30	1.36±0.25	1.22±0.22	1.32±0.18
橋	1.56±0.30	1.56±0.33	1.32±0.35	1.63±0.21 <sup>d)</sup>

AD: Alzheimer disease, MCI: Mild cognitive impairment, FTLD: Frontotemporal lobar degeneration, HC: Healthy control

a) p<0.01, b) p<0.05 compared with AD  
c) p<0.01, d) p<0.05 compared with MCI

図3. AD、MCI、FTLD、HCにおける各皮質領域のSUVR値の比較



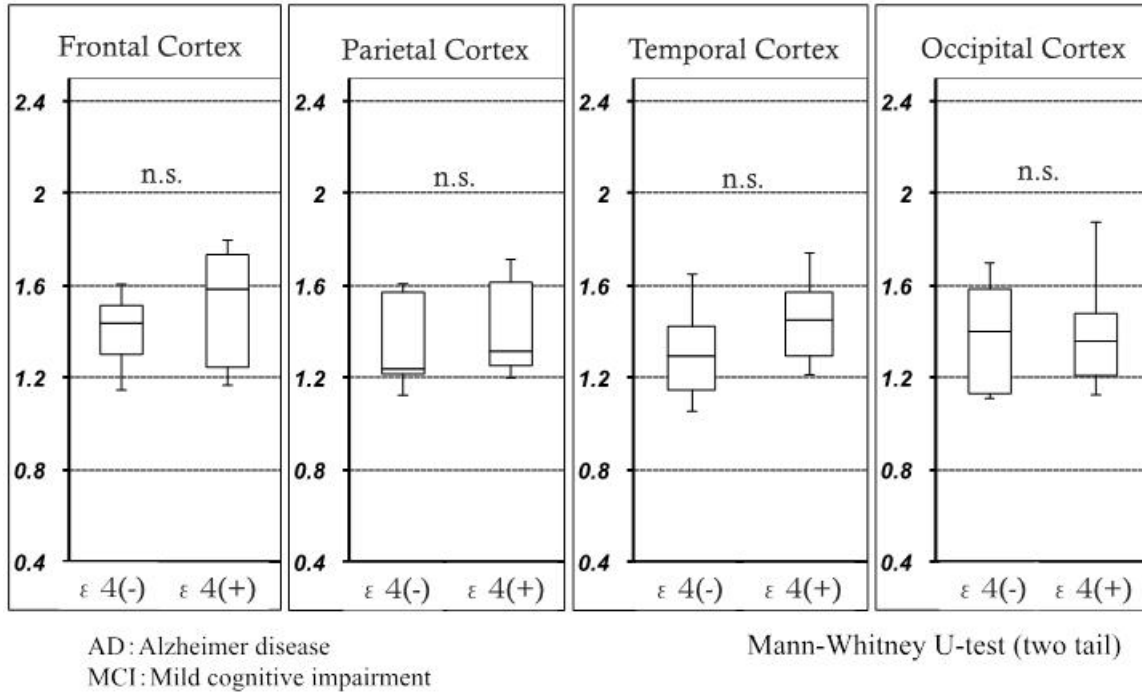
AD: Alzheimer disease  
MCI: Mild cognitive impairment  
FTLD: Frontotemporal lobar degeneration  
HC: Healthy control

\*:p<0.05, \*\*:P<0.01 (ANOVA)

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

<sup>18</sup>F-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<sup>15,16</sup>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<sup>10,11</sup>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。<sup>18</sup>F-AV-45 による脳アミロイドイメージングは、<sup>18</sup>F 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<sup>17</sup>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<sup>18,19</sup>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<sup>10, 20</sup>。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<sup>21</sup>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<sup>6, 11, 22, 23</sup>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<sup>15</sup>この <sup>18</sup>F-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<sup>8</sup>、本研究においても脳幹部は各群とも高値を認めた。

<sup>18</sup>F-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<sup>10, 24</sup>。

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、<sup>18</sup>F-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。<sup>18</sup>F-AV-45使用指針がFDAのsiteに記載されている<sup>25</sup>。

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<sup>18</sup>F-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

<sup>18</sup>F-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  $\beta$ -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 $\beta$  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  $^{18}\text{F}$ -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.: <sup>11</sup>C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 68:1205-12, 2007
- 22) Mintun MA1, Larossa GN, Sheline YI, et al.: [<sup>11</sup>C]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

### <sup>18</sup>F-AV-45 (Florbetapir F 18)

Toshihide Shibata<sup>1</sup>, Hisashi Yonezawa<sup>1</sup>, Junko Takahashi<sup>1</sup>, Masako Kudo<sup>1</sup>,  
Satoko Obara<sup>1</sup>, Masako Suzuki<sup>1</sup>, Naoki Ishizuka<sup>1</sup>, Yutaka Fujisawa<sup>1</sup>,  
Toshiaki Sasaki<sup>2</sup>, Kazunori Terasaki<sup>2</sup>, Kohichiro Sera<sup>2</sup>  
and Yasuo Terayama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine  
Iwate Medical University 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

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

#### Abstract

**Purpose:** To quantitatively evaluate fibrillar  $\beta$ -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 <sup>18</sup>F-AV-45 (Florbetapir) positron emission tomography (PET).

**Methods:** We performed <sup>18</sup>F-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 $\epsilon$ 4 (APOE- $\epsilon$ 4) carriers and  $\epsilon$ 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  $^{18}\text{F}$ -AV-45 PET may be valuable for discriminating between AD dementia and non-AD dementia.