

Usefulness of ^{18}F -Florbetaben in Alzheimer's Disease Diagnosis

Hyo-Yeong Lee,¹ In-Chul Im,¹ Min-jae Song,² Seong-gyu Shin^{3,*}

¹Department of Radiological Science, Dong Eui University

²Department of Nuclear Medicine, Inje University Busan Paik Hospital

³Department of Radiology, Dong-A University Hospital

Received: June 13, 2016. Revised: July 15, 2016. Accepted: August 31, 2016.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common degenerative brain diseases that causes dementia. β -amyloid neuritic plaque density that accumulates in the brain is difficult to perform daily living, such as memory loss, language ability deterioration. It is used to estimate β -amyloid neuritic plaque density in adult patients with cognitive impairment who are being evaluated for Alzheimer's disease and other causes of cognitive impairment. Using the ^{18}F -Florbetaben with high sensitivity and specificity for the β -amyloid neuritic plaque density to evaluate the usefulness for the early diagnosis of Alzheimer's disease. In ^{18}F -FDG Brain imaging shows no specific findings. And it appeared on the MR-Brain imaging without atrophy of the hippocampus. However, the intake of β -amyloid neuritic plaque density in ^{18}F -Florbetaben informs that it is the progress of Alzheimer's disease. Therefore, ^{18}F -Florbetaben is very useful for early diagnosis of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid neuritic plaque density, ^{18}F -Florbetaben

I. INTRODUCTION

알츠하이머병(Alzheimer's Disease)은 65세 이상의 노인들에게 가장 흔한 신경퇴행성질환이다.^[1]

현재 전 세계적으로 약 24만 명이 치매를 앓고 있으며 그중 반수 이상이(약 60%) 알츠하이머병으로 인한 치매이다.^[2]

우리나라의 경우 65세 이상 노인 중 치매환자는 약 8.5%(약 42만 명 추정)로 20년 마다 치매 환자수가 2배씩 증가하고 있다. 또한, 전체 치매 중 알츠하이머병 치매가 71%를 차지하고 있으며 2027년에는 치매 노인이 100만 명을 넘을 것으로 예상된다. 알츠하이머병의 임상 증상은 정신적 증상, 행동적 변화, 그리고 점진적인 인지적 저하와 일상생활 활동의 감소이다.^[3] 경도인지장애로 인한 건강보험 진료인원이 2010년 2만 4천명에서 2014년 10만 5천명으로 약4.3배 증가하였다. 총 진료비는 2010년 66억 원에서 2014년 351억 원으로 연

평균 52.0%로 증가하였다. 경도인지장애로 치료를 받는 실제 환자 수는 여성이 71,880명, 남성이 33,718명으로 여성이 남성보다 2배 많았으며 치매로 가기 전 단계라 할 수 있는 경도인지장애 진료 환자수가 최근 5년 평균 43.9% 증가하였다. 치매 환자 대비 경도인지장애 환자 규모는 2010년 9.2%에서 2014년 23.8%로 이른 시일 내에 경도인지장애 환자 비중이 전체 치매 환자 규모의 1/4을 넘어설 것으로 예측되고 있다.^[3]

경도인지장애는 인지 기능의 저하가 관찰되지만 일상생활능력(activities of daily living, ADL)의 저하가 동반되지 않는 상태로서 치매의 전 임상상태(pre-clinical state)이며 정상에서 치매로 이행되는 중간단계이다.^[4]

정상노화와 치매의 중간단계인 '경도인지장애' 진료 환자가 지난 5년간 4.3배 증가한 것으로 나타나 치매 조기 검진 및 예방의 중요성이 부각되고 있다.^[5]

치매의 종류는 크게 3가지로 나눌 수 있다. 알츠하이머성 치매가 71.3%로 가장 높은 비율을 차지하고 있

다. 뇌혈관성 치매 16.9%와 기타 치매는 11.8%를 차지하며^[6], 뇌종양, 정상 뇌압 수두증, 뇌수막염으로 발생되는 치매는 질병에 의한 것으로 원인을 해결하면 치료할 수 있다. 이렇듯 치매 종류에 따라 치료방법이 달라지므로 치매종류에 따른 감별진단이 필요하다.^[7]

알츠하이머성 치매는 아직 질병의 근본적인 원인을 찾지 못하였으며, 이에 대한 치료 약이 개발되지 않아, 연구자들은 정상 노화와 알츠하이머성 치매의 중간 단계로써, 일상생활을 수행하는 능력은 보존되어 있으나, 동일 연령대에 비해 인지 기능과 기억력이 떨어져 있는 상태인 경도인지장애 상태에서 조기 발견하고자 한다.^[3,6]

최근에는 알츠하이머병의 생물학적 표지자를 알아낼 방법으로는 뇌척수액 검사, 구조적 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI), 양전자방출 단층촬영술(positron emission tomography, PET)을 이용한 영상검사가 활용되고 있다.^[8,9] 이에 저자는 간단한 영상 촬영을 통해 치매를 조기에 진단할 수 있는 ^{18}F -Florbetabene 검사의 유용성을 알아보하고자 한다.

II. MATERIAL AND METHODS

신경과에서 경도인지장애로 진단을 받고 ^{18}F -Florbetaben과 MRI를 시행한 환자 10명을 대상으로 하였다. 이 ^{18}F -Florbetabene 은 단회 정맥주사로 6sec/mL로 투여한다. 투여 후 생리식염수(9mg/mL, 0.9%) 약 10mL로 관류(flushing)한다. 이 약의 투여량이 0.5 ~ 1mL일 경우 약 1mL 용량의 주사기를 사용하며 생리식염수로 관류(flushing)한다. 이 약의 혈관외유출(extravasation)을 피하기 위해서 반드시 정맥에 주사해야 한다.

최종 투여환자(제조시간으로부터 장시간 경과한 약을 투여받는)에 대한 최종 투여량은 적절한 붕괴상수를 사용하여 합성 후 시간(End of synthesis, EOS)으로부터 계산되어야 한다. 이 약은 희석하여 사용하지 않는다. 이 약을 정맥에 주사하고 약 90분 이후 20분의 영상획득시간을 갖는다.

환자는 영상을 확인하는 PET 스캐너 필드에 반드시 머리가 정중앙으로 똑바로 위치해야 한다. 영상재구성

은 단층 픽셀(transaxial pixel) 크기 2.0 ~ 3.0 mm와 함께 감도보정을 포함한다.

^{18}F -Florbetabene 8.1mCi(300MBq)을 정맥에 주사하고 안정실에서 90분간 휴식을 취하고 20분간 PET영상을 획득하였다. 이에 사용된 장비는 SIEMENS Bio-graph 40 True-Point PET/CT(Siemens Medical System, USA), 공간해상력은 2.0mm(full width at half maximum, FWHM)이며, PSF(point spread function)를 기본으로 하는 반복적 재구성방법으로 영상을 재구성하였다.

III. RESULT

1. ^{18}F -Florbetaben과 ^{18}F -FDG, Brain MRI를 찍은 영상입니다(Fig. 1).

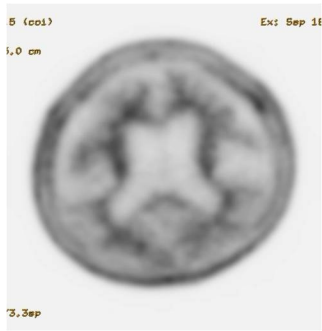
^{18}F -Florbetaben 영상은 베타 아밀로이드의 집적이 없으며, ^{18}F -FDG Brain 영상에서 특이소견 없음을 보였다. 그리고 MR-Brain 영상에서 해마의 위축(Hippocampus atrophy)이 없는 것으로 보였다.

즉, 음성으로 판독된 경우에는 환자가 가지고 있는 인지장애가 베타아밀로이드와 관련 없는 다른 원인에 의한 인지장애인 것으로 볼 수 있으며 인지장애가 알츠하이머로 진행될 가능성이 작다고 할 수 있다. ^{18}F -Florbetaben PET 검사만으로 알츠하이머성 병으로 인한 경도인지장애가 없음을 확인하였다.

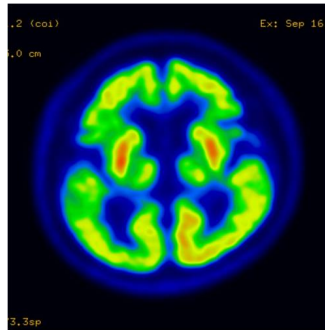
2. ^{18}F -Florbetaben과 ^{18}F -FDG, Brain MRI를 찍은 영상입니다(Fig. 2).

양성으로 판독된 경우에는 베타아밀로이드 밀도가 중등도 이상 분포한 것으로 보며 시간이 지난 뒤 알츠하이머로 진행될 가능성이 높다고 할 수 있다.

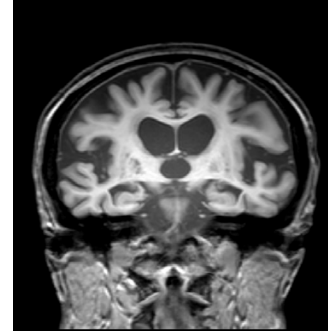
기존의 치매 영상검사로 ^{18}F -FDG PET과 MRI가 주로 사용되었다. MRI는 hippocampus의 atrophy를 통해 치매를 진단할 수 있으며 ^{18}F -FDG PET은 초기치매를 진단할 수 있으며 알츠하이머/frontal temporal dementia/ 레비소체 치매를 감별할 수 있는 장점이 있다.



Negative

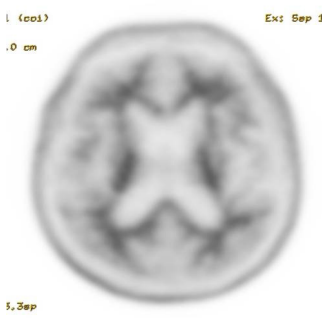


Negative

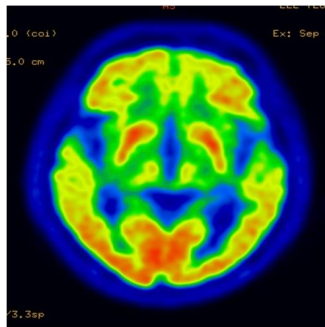


Negative

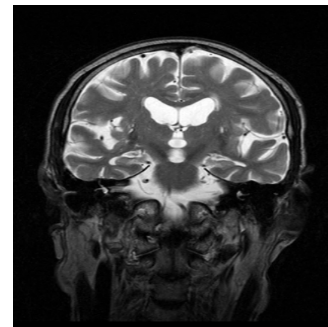
Fig 1)



Negative

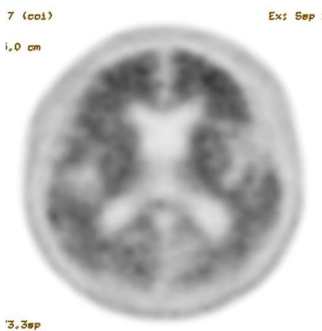


Negative

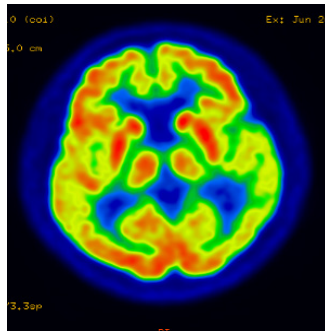


Negative

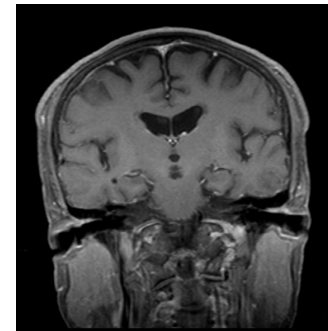
Fig 2)



Positive

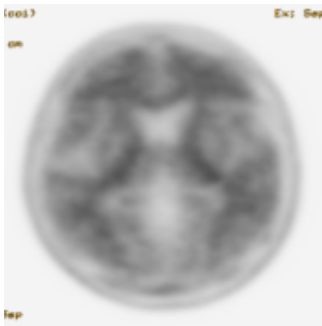


Negative

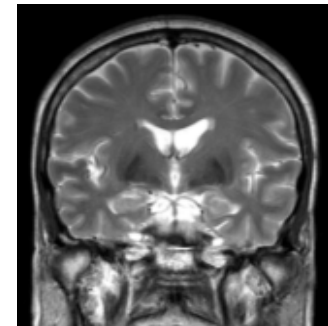


Negative

Fig 3)



Positive



Positive

Fig 4)

(a) ^{18}F -Florbetabene

(b) ^{18}F -FDG

(c) MRI

기존의 치매 영상검사로 ¹⁸F-FDG PET과 MRI가 주로 사용되었다. MRI는 hippocampus의 atrophy를 통해 치매를 진단할 수 있으며 ¹⁸F-FDG PET는 초기치매를 진단할 수 있으며 알츠하이머 레비소체 치매를 감별할 수 있는 장점이 있다.

그리고 아밀로이드 PET은 치매전단계인 경도인지장애에서 알츠하이머로 진행됨을 확인 할 수 있다.

3. ¹⁸F-Florbetaben과 ¹⁸F-FDG, Brain MRI를 찍은 영상입니다(Fig. 3).

¹⁸F-Florbetaben 검사에서 뇌의 전반적인 베타아밀로이드가 집적되어 있으나, ¹⁸F-FDG는 parietal, temporal을 포함한 부위에 다소 포도당 대사가 감소한 비정상적인 뇌섭취를 보여주고 있다. 그리고 Brain MRI 영상에서는 Hippocampus의 atrophy가 없음이 확인되었다. 이는 ¹⁸F-Florbetaben 검사가 ¹⁸F-FDG, Brain MRI보다 조기에 알츠하이머를 진단할 수 있다.

4. ¹⁸F-Florbetaben과 Brain MRI를 찍은 영상입니다(Fig. 4).

¹⁸F-Florbetaben 검사에서 뇌의 전반적인 베타아밀로이드가 집적되어 있고 Brain MRI도 Hippocampus의 atrophy가 진행되었음을 확인하였다. 이는 ¹⁸F-Florbetaben와 Brain MRI에서 알츠하이머병이 어느 정도 진행된 상태를 보여 준다.

IV. DISCUSSION & CONCLUSION

알츠하이머병 환자들은 임상적 증상을 보이기 이전에 이미 뇌척수액에서 amyloid β42가 증가하고 P-tau와 T-tau가 감소하며^[10], 구조적 자기공명영상에서 뇌의 전반적인 위축(atrophy)이 발견된다. 또한 Pittsburgh compound B(이하 PIB)가 신경조직의 beta-amyloid plaques에 잔류하는 성질을 이용한 PIB-PET에서는 대 상회, 측두엽 및 전두엽 영역에 PIB 잔류가 증가하고, ¹⁸F-FDG PET에서는 전반적인 대사의 저하가 나타난다.^[11,12]

이러한 생물학적 표지자들은 알츠하이머병의 임상증상이 나타나기 이전부터 발견되는데, 이러한 표지자들을 이용하면 알츠하이머병의 조기 치료와 병리를 규명이 가능할 것으로 기대된다.

알츠하이머병은 주요한 치매의 원인으로서 치매 환

자의 약 60%를 차지하고 있다고 추측된다. 이 질병의 신경 병리학적인 특징은 β-amyloid 및 신경세포간 신경원섬유매듭(intra-neuronal neurofibrillary tangles)의 세포외(extra-cellular) 축적, 신 피질 신경세포성 퇴행(neocortical neuronal degeneration)의 우세가 나타난다.^[12]

모든 신경 병리학적인 장애에서 알츠하이머병의 사망 전 진단은 치매 연구 경험이 있는 의료진에 의해 구체적인 병리 기록을 포함한 임상 평가 및 신경정신병리학적인 시험을 통한 인지능력확인, 육체적인 분석결과가 필요하다. 이러한 진단은 치매의 동반 증상(우울 증 등) 혹은 높은 IQ (Intelligence quotient) 환자일 경우 수개월에서 수년까지 시간이 소모되며 판별이 어려운 단점이 있다. 특히 질병 초기 및 복합 질병에 걸린 경우에는 전문가라 할지라도 알츠하이머병을 인지하기 어렵다. 하지만 알츠하이머병의 정확한 초기 진단은 치료 정확성을 높이고 가능한 모든 치료를 시도할 수 있으므로 매우 중요하며 이로 인하여 삶의 질과 관련된 환자와 간호인의 불안감 해소, 미래에 대한 희망을 줄 수 있다.

그러므로 체내 방사성의약품 연구에서, 노화된 인간 뇌의 β-amyloid plaque 확인을 할 수 있는 새로운 radio-ligand 발견이 매우 중요하다. 이러한 종류의 추적자(tracer)는 PET (Positron Emission Tomography)과 함께 사용될 때, 시각적인 평가, β-amyloid 정량이 가능하므로 알츠하이머병의 amyloid가설 (β-amyloid 축적이 알츠하이머병의 초기 및 진행단계에서 진단할 수 있는 특징적인 병징)을 증명하는 데 도움이 될 수 있다.^[13]

따라서, 높은 β-amyloid neuritic plaque density을 가진 경도인지장애를 가진 환자는 ¹⁸F-Florbetaben에 높은 민감성과 특이성을 가지므로 알츠하이머병을 진단 하는데 매우 유용한 검사 방법이다.

Acknowledgement

본 연구는 동의대학교 교내연구비의 지원에 의해 수행되었다.(201600970001)

Reference

- [1] E. Başar, B. Güntekin. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitter

- s. *Brain Res* vol 1235, pp. 172- 193. 2008
- [2] C. P. Ferri, M. Prince, C. Brayne, H. Brodaty, L. Fratiglioni, M. Ganguli, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.*, vol. 17, pp. 366:2112-7. 2005
- [3] C. M. Clark, C. DeCarli, D. Mungas, H. I. Chui, R. Higdon, J. Nuñez, et al. Earlier onset of Alzheimer disease symptoms in latino individuals compared with anglo individuals. *Archives Neurology.*, vol 62, pp. 774-778. 2005
- [4] H. Y. Lee, H. J. Kim, I. C. Im, J. S. Lee, "Correlation between the seoul neuropsychological screening battery of the parkinson's disease patient with mild cognitive impairment and change of the cerebral ventricle volume in the brain MRI" *J. Korean Society Radiology.* vol. 8, No. 5, August. 2014
- [5] Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, "National Study on the Prevalence of Dementia in Korean Elders", Ministry for Health, Welfare and Family Affairs, 2012
- [6] National Health Insurance Service. Press Release. 2015. 09. 14.
- [7] M. D. Greicius, G. Srivastava, A. L. Reiss, and V. Menon, "Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI,"
- [8] L. D. Wang, M. R. Catherine, Z. Abraham, R. Matthew, B. Jewell, B. A. Thomas, et al. Alzheimer disease family history impacts resting state function connectivity. *Process. National. Academy. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 13, pp. 4637-42, Mar. 2004.
- [9] D. Y. Lee, E. Fletcher, O. Martinez, M. Ortega, N. Zozulya, J. Kim, J. Tran, M. Buonocore, O. Carmichael, and C. DeCarli, "Regional pattern of white matter microstructural changes in normal aging, MCI, and AD," *Neurology*, vol. 73, no. 21, pp. 1722-8, Nov. 2009.
- [10] A. C. van Harten, P. J. Visser, Y. A. Pijnenburg, C. E. Teunissen, M. A. Blankenstein, P. Scheltens, et al. Cerebrospinal fluid A β 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dementia.*, vol. 9, pp. 481-487. 2013
- [11] Y. S. Shim, Morris JC. Biomarkers predicting Alzheimer's disease in cognitively normal aging. *J Clinical Neurology.*, vol. 7, pp. 60-68. 2011
- [12] A. M. Fagan, C. M. Roe, C. Xiong, M. A. Mintun, J. C. Morris, D. M. Holtzman. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Archives Neurology*, vol. 64 pp. 343-349. 2007
- [13] G. Verdile, S. Fuller, C. S. Atwood, S. M. Laws, S. E. Gandy, R. N. Martins. The role of beta amyloid in Alzheimer's disease: still a cause of everything or the only one who got caught? *Pharmacology Research* vol. 50, pp. 397-409. 2004

알츠하이머병 진단에서 ^{18}F -Florbetaben의 유용성

이효영,¹ 임인철,¹ 송민재,² 신성규^{3,*}

¹동의대학교 방사선학과

²인제대학교 부산백병원 핵의학과

³동아대학교병원 영상의학과

요 약

알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌 질환이다. 뇌에 축적되는 베타 아밀로이드 단백질은 기억력감퇴, 언어능력 저하등 일상생활 수행 능력이 어렵게 된다. 베타 아밀로이드 플라그 농도는 인지장애를 가진 성인환자에서 알츠하이머 질환과 인지장애의 다른 원인인지를 평가하는 데 사용된다. 베타아밀로이드 단백질에 대한 높은 민감성과 특이성을 가진 ^{18}F -Florbetaben을 이용하여 알츠하이머병을 조기진단에 유용성을 알아보려고 한다. ^{18}F -FDG Brain 영상에서 특이소견 없음을 보인다. 그리고 MR-Brain 영상에서 해마의 위축이 없는 것으로 보였다. 하지만 ^{18}F -Florbetaben에서 베타 아밀로이드의 섭취는 알츠하이머병의 진전이 되고 있음을 알려준다. 따라서, ^{18}F -Florbetaben은 알츠하이머병을 조기 진단하는 데 매우 유용하다.

중심단어: 알츠하이머병, 베타 아밀로이드, ^{18}F -Florbetaben