



# Recent Updates on PET Imaging in Neurodegenerative Diseases

## 퇴행성 뇌질환에서 PET의 발전과 임상적 적용 및 최신 동향

Yu Kyeong Kim, MD\*

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Over the past decades, the immense clinical need for early detection methods and treatments for dementia has become a priority worldwide. The advances in PET biomarkers play increasingly important roles in understanding disease mechanisms by demonstrating the protein pathology underlying dementia in the brain. Amyloid- $\beta$  and tau deposition in PET images are now key diagnostic biomarkers for the Alzheimer's disease continuum. The inclusion of biomarkers in the diagnostic criteria has achieved a paradigm shift in facilitating early differential diagnosis, predicting disease prognosis, and influencing clinical management. Furthermore, *in vivo* images showing pathology could become prognostic as well as surrogate biomarkers in therapeutic trials. In this review, we focus on recent developments in radiotracers for amyloid- $\beta$  and tau PET imaging in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. Further, we introduce their potential application as future perspectives.

**Index terms** Alzheimer's Disease; Amyloid; Tauopathies; Positron Emission Tomography

## 서론

알츠하이머병(Alzheimer's disease; 이하 AD)을 포함한 치매는 전 세계적으로 약 5천만 명이 앓고 있는 질병이다. 고령화 시대와 더불어 국내외 치매 유병률은 증가 추세이며, 2050년에는 치매 환자 수가 약 1억 5천 2백만 명에 달할 것으로 예상된다. 2021년 자료에 따르면, 국내 65세 이상 인구를 대상으로 추정 치매 유병률을 10.3%로 가정했을 때, 치매 환자는 약 84만 명에 이른다. 이 중 76%는 알츠하이머병, 8.6%는 혈관성 치매이며, 나머지는 기타 치매로 전두측두엽치매, 루이소체치매 등 다른 신경퇴행성 질환에 의한 치매로 보고되었다. 또한, 65세 인구 중 약 23%는 경도인지장애(mild cognitive impairment)가 있는 것으로 추정된다. 사회 고령화에 따른 치매 유병률 증가는 예방과 치료에 따른 비용 부담을 가중시키는 사회적, 경제적 문제로 대두되고 있다.

최근에는 치매를 포함하는 신경퇴행성 질환의 증상이 발현하기 이전 단계에서 진행되는 뇌의 생물학적 변화를 확인하여 질병을 조기 진단할 수 있는 방법을 찾기 위한 연구들이 활

Received April 16, 2022

Revised May 8, 2022

Accepted May 16, 2022

\*Corresponding author

Yu Kyeong Kim, MD

Department of Nuclear Medicine,  
Seoul National University  
Boramae Medical Center,  
20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu,  
Seoul 07061, Korea.

Tel 82-2-870-2581

Fax 82-2-870-2709

E-mail yk3181@snu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ORCID iD**

Yu Kyeong Kim

<https://>

[orcid.org/0000-0002-3282-822X](https://orcid.org/0000-0002-3282-822X)

발하게 이루어지고 있다. 베타아밀로이드 단백질(beta-amyloid; 이하 A $\beta$ )로 형성된 아밀로이드 반(amyloid plaque)과 비정상 타우단백질이 응집되어 있는 신경섬유농축체(neurofibrillary tangle; 이하 NFT)의 침착은 비록 알츠하이머병의 직접적인 병인이 아니더라도, 알츠하이머병과 치매를 유발할 수 있는 다른 퇴행성 치매와 구분할 수 있는 병리 소견으로 확립되어 있다. 알츠하이머병의 생물학적 표지자를 확인하는 방법으로는 뇌척수액(cerebrospinal fluid; 이하 CSF) 검사, 구조적 자기공명영상검사(이하 MRI) 및 양전자방출단층촬영(이하 PET) 등이 있다. 특히, 지난 20여 년간 퇴행성 뇌질환에서 병리학적 단백질증, 신경염증 및 시냅스 전달에 대한 특정 타겟을 영상화하는 PET 추적자의 개발이 급속하게 발전하였고, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (이하 ADNI)와 같은 대규모 코호트 연구를 통해 알츠하이머병의 바이오마커(biomarker, 생물학적 표지자)들도 확립되었다. 따라서, 최근의 알츠하이머병의 진단은 고전적인 신경심리 기능검사에만 의존하지 않고 뇌병리 소견을 반영하는 바이오마커들을 기반으로 환자를 분류하게 되었다. 뇌척수액 내의 A $\beta_{42}$ 와 아밀로이드 PET 소견은 A $\beta$  병리(A)의 표지자로 사용되고 있으며, 뇌척수액 내 인산화 타우(phosphorylated tau; 이하 p-tau) 및 타우 PET에서 타우집적이 타우병리의 바이오마커(T)로 확립되었다. 또한, [ $^{18}$ F]fluorodeoxyglucose (이하 FDG) PET에서 보이는 특징적인 뇌피질대사 감소 또는 MRI에서 뇌위축은 뇌척수액 내 총 타우 농도와 함께 신경계퇴행/신경계 손상의 바이오마커(N)로 확립되면서 National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (이하 NIA-AA)에서 알츠하이머병을 생물학적으로 정의하고 Amyloid, Tau, Neurodegeneration (이하 ATN) 바이오마커를 기반으로 하는 진단기준과 퇴행성 뇌질환의 분류를 도입하였다(1, 2).

이 종설에서는 알츠하이머병의 뇌영상바이오마커로 확립된 아밀로이드 PET와 타우 PET의 발전, 시각 기반 및 정량적 평가와 해석, 임상적 적용 및 최신 동향에 대해 살펴봄으로써 진료 시 PET 영상검사를 활용한 신경퇴행성 질환의 진단과 치료에 도움이 되고자 한다.

## 아밀로이드 PET 영상용 방사성 의약품의 개발과 특징

알츠하이머병과 관련 있는 A $\beta$ 는 아밀로이드 전구단백질(amyloid precursor protein; 이하 APP)에서 잘려 나온 40개 또는 42개의 아미노산으로 아밀로이드반을 형성하는 주요 구성 성분이며 층상구조(laminar structure)로 뇌피질에 분포한다. 콩고 레드(Congo red)나 티오플라빈(thioflavin) S 또는 T 등의 화학물질로 염색이 가능하며, 과거에는 사후 뇌조직 검사나 극히 드물게 뇌생검을 통해서 A $\beta$ 를 확인하여 알츠하이머병을 병리학적으로 진단하였으나, 최근에는 생체 영상기술과 방사화학의 발전으로 인체 내 아밀로이드 침착을 영상화하여 진단할 수 있게 되었다.

지금까지 개발된 아밀로이드 PET 영상용 방사성 의약품의 대부분은 고전적으로 아밀로이드반의 뇌병리 염색에 사용하였던 thioflavin T와 유사한 구조의 벤조티아졸(benzothiazole) 또는 벤족사졸(benzoxazole) 유도체들이다. 이들 아밀로이드 영상용 방사성 화합물들은 뇌 아밀로이드반에 선택적, 특이적 결합하는 특징과 함께 뇌영상에 적합할 수 있도록 저분자량(< 400 g/mol), 적당한 친유성(lipophilicity, logP = 1-3)과 용해도 등으로 혈액-뇌 장벽(blood-brain barrier; 이하

BBB)을 통과할 수 있도록 변형되었으며, 영상획득에 적합한 동역학을 가지는 형태로 변형되어 개발되었다.

살아있는 알츠하이머병 환자에서 아밀로이드 뇌영상은 [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP를 이용하여 처음 획득되었다(3). [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP는 나프탈렌(naphthalene) 유도체로 A $\beta$  뿐만 아니라 NFT 모두에 결합하는 특징을 보여 최근에는 사용 빈도가 극히 감소되었다. [ $^{11}\text{C}$ ]PIB ([ $^{11}\text{C}$ ]-6-OH-BTA-1)는 비극성의 thioflavin-T 유사체로, BBB를 통과하여 수용성 올리고머 형태의 아밀로이드병리에서부터 불용성 섬유소 및 아밀로이드반 등 모든 형태의 병리학적 A $\beta$ 에 높은 친화도와 특이성을 가지고 선택적으로 결합한다(4). [ $^{11}\text{C}$ ]PIB는 [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP와 달리 NFT와의 결합은 매우 낮은 특징을 가진다. [ $^{11}\text{C}$ ]PIB는 2002년 스웨덴의 옘살라 대학(Uppsala University)에서 처음 인체영상을 얻은 후 현재 조직병리에 의한 확진을 제외하고는 아밀로이드병리를 확인하는데 있어서 최적화 표준(gold standard)로 사용되고 있는 아밀로이드 영상용 방사성 의약품이다.

알츠하이머병 치매 환자에서 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB의 뇌피질에서의 결합은 정상 대조군에 비하여 60%–70% 정도 높게 나타나고, [ $^{11}\text{C}$ ]PIB의 국소적 분포는 전두엽과 측두-두정엽에서 가장 두드러지는 반면 소뇌에서의 거의 섭취되지 않는데, 이는 사후 뇌조직 병리에서 관찰되는 아밀로이드반의 분포와 일치한다(5). 그러나, [ $^{11}\text{C}$ ]PIB의 우수성에도 불구하고  $^{11}\text{C}$ 의 짧은 반감기로 인한 사용의 제약이 있어 이를 대체하기 위해 [ $^{18}\text{F}$ ]로 표지된 다양한 방사성리간드가 개발되어 왔다. 이 중 [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol은 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB와 마찬가지로 thioflavin-T로 유도된 화합물로 화학적 구조가 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB와 거의 동일하여 [ $^{18}\text{F}$ ]3'-F-PIB라고도 불리며 초기 알츠하이머병의 진단에서 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB와 비슷한 성능을 보였다. 한편, BBB 통과를 위한 친지질성의 스틸벤(stilben) 구조를 가지는 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetapir와 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben은 유사한 화학구조와 비슷한 정도의 높은 친화력으로 동일한 A $\beta$  결합부위에 경쟁적으로 결합을 하며, 사후 뇌조직에서도 동일한 결합양상을 보인다. [ $^{18}\text{F}$ ]florbetapir (Amyvid<sup>TM</sup>)는 다년간의 임상시험을 거쳐 2012년 미국식품의약국(U.S Food and Drug Administration; 이하 FDA)과 유럽의약품기구(European Medicines Agency, EMA)로부터 임상사용 승인을 얻고 치매 환자의 진료에 처음 도입되었으며(6), [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol (Vizamyl<sup>TM</sup>)과 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben (Neuraceq<sup>®</sup>)도 순차적으로 사용승인을 받아 현재 진료에 이용 중이다(7, 8). 국내에서는 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben과 [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol이 2013년과 2014년 순차적으로 국내 임상 사용승인을 얻어 임상에서 사용 중이며, 국내 연구진에 의해서 개발된 [ $^{18}\text{F}$ ]Florapronol (Alzavue<sup>®</sup>)은(9) 2018년 국내 허가를 받아 임상에서 사용되고 있다. 이들 방사성 의약품은 신경반(neuritic plaque) 형태의 A $\beta$ 에 높은 결합능으로 주로 결합하는 것으로 생각되나 미만성 아밀로이드반(diffuse plaque) 또는 섬유소 형태(fibrillar form)의 A $\beta$ 에도 일부 결합한다. 이 외에도 [ $^{18}\text{F}$ ]AZD4694이 임상 3상을 마치고 임상사용허가 직전에 있으며, 기존의 화합물에 비해 개선된 특징을 가지는 새로운 화합물들이 끊임없이 개발 중에 있다. 특히, [ $^{18}\text{F}$ ]FIBT(2-(p-Methylaminophenyl)-7-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroethoxy)imidazo-[2,1-b]benzothiazole)나 BF-227 유도체로 대표되는 [ $^{18}\text{F}$ ]FACT ([ $^{18}\text{F}$ ] fluorinated amyloid imaging compound of Tohoku University) 및 [ $^{18}\text{F}$ ]D15FSP 등과 같은 차세대 화합물들은 초기 높은 뇌섭취와 A $\beta$ 에 대한 높은 선택적 결합능, 낮은 두개골 섭취를 보인다. 또한, 성숙한 신경반(neuritic plaque)에 대한 결합뿐만 아니라 diffuse plaque 또는 fibrillar form의 A $\beta$ 에도 높은 결합능을

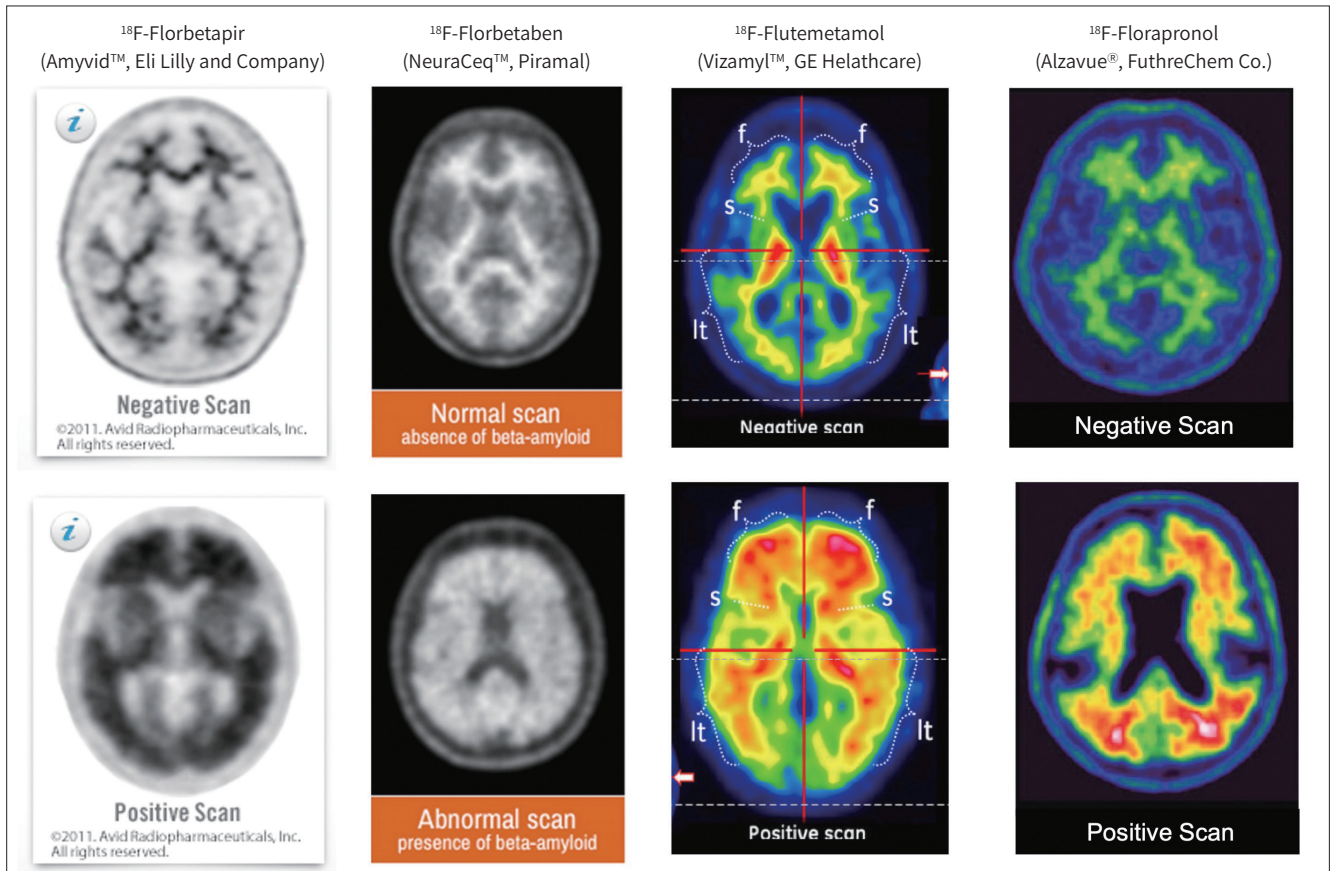
보이는 [ $^{18}\text{F}$ ]fluselenamyl과 같은 새로운 아밀로이드 영상용 화합물들이 등장하고 있다(10).

뇌에서의 약동력학의 경우, [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol은 구조적 유사성으로 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB와 비슷한 정도의 빠른 뇌투과와 뇌제거율을 가지며, [ $^{18}\text{F}$ ]florbetapir와 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben은 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB에 비하여 뇌에서 느린 약동력학을 보이는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 [ $^{18}\text{F}$ ]표지 화합물들의 경우 주사 후 약 60-80분 이후에 특이적 결합과 비특이적 결합비율이 일정하게 유지되는데, 주사 후 90-110분 사이에서 가장 좋은 영상대조도를 얻을 수 있어 이때의 영상으로 정상과 알츠하이머병을 구분한다. 그러나, 여러 가지 물리적, 화학적 특징에도 불구하고 지금까지 진행된 여러 연구들의 결과를 보면 이 화합물들은 [ $^{11}\text{C}$ ]PIB에 비해 뇌백질의 비특이적 결합이 많아 영상대조도가 약간 낮은 편이다(2). 그러나, 서로 다른 아밀로이드 영상용 방사성의약품에서의 섭취는 좋은 상관관계를 보이며, 알츠하이머병의 진단에 있어서 진단정확도는 각 방사성의약품에 따라 차이는 없는 것으로 알려져 있다(11).

## 아밀로이드 PET 영상 판독 및 정량화

일반적으로 아밀로이드 PET의 임상적 사용은 영상 결과를 사후 플라크 밀도와 연관시켜 뇌에서 아밀로이드병리가 존재할 가능성을 알려주며, 임상에서는 PET 영상의 시각적 해석(판독)에 의해 평가된다. 뇌에서의 아밀로이드병리는 특징적인 분포를 가지고 있는데, 일반적으로 신경투영(neural projection)을 주로 받는 대뇌신피질에서 아밀로이드 병기가 보이기 시작하며 점차적으로 피질하흑질과 소뇌에서도 보일 수 있다. 국내 임상에서 사용되고 있는 [ $^{18}\text{F}$ ]florbetaben, [ $^{18}\text{F}$ ]flutemetamol 및 [ $^{18}\text{F}$ ]Florapronol을 이용한 아밀로이드 PET 영상은 전두엽, 외측 측두엽, 두정엽 그리고, 후방대상피질과 같이 아밀로이드병리가 주로 관찰되는 뇌 영역에서 방사성 의약품의 집적정도를 주변 피질하백질에서의 신호 강도와 비교하여 평가하게 된다(12-14). 정상 아밀로이드 PET 영상(아밀로이드 PET 음성)에서는 피질하백질의 비특이적 방사능 섭취가 정상적으로 보이고, 뇌피질에는 섭취가 없거나 거의 없는 경우로 피질하백질과 뇌피질의 대조가 선명하다. 의미 있는 아밀로이드 집적이 있는 경우 위에서 언급된 관심뇌영역에서의 방사성 의약품 집적이 주변 피질하백질과 비교하여 높거나 비슷하여 백질/피질의 경계가 잘 구분되지 않는다. 이 경우 아밀로이드 PET 양성으로 판독한다. 영상 판독에서 아밀로이드 PET 양성이 알츠하이머병을 진단하는 것은 아니고, 환자의 뇌에 알츠하이머병의 대표 병리인 A $\beta$ 의 집적이 상당한 수준으로 존재한다는 의미이며, 환자의 인지기능 저하의 원인이 알츠하이머병일 가능성이 높다는 의미로 해석된다(12-14). 알츠하이머병 이외에도 루이소체치매 등은 아밀로이드병리가 함께 나타나기 때문에 아밀로이드 PET에서 양성 소견을 보인다. 한편, A $\beta$  침착은 치매가 아닌 대조군에서 검출되며 연령 증가와 함께 양성률도 증가되어, 65세 이상의 정상 노인의 약 20%가 PET에서도 양성 소견을 보이며, 90세 이상의 인지정상의 경우에서는 약 50%까지도 아밀로이드 PET 양성으로 나타난다(15). 이는 인지적 정상 노인의 사후 뇌조직 병리검사에서 관찰되는 아밀로이드 양성의 빈도와 유사하다. 최근에는 뇌피질 외에도 기저핵의 아밀로이드 집적이 인지기능저하 및 알츠하이머병 진행과 관련되어 있다는 증거들이 제시되면서 기저핵의 아밀로이드 집적정도를 시각적 판독에 반

**Fig. 1.** Representative images of positive and negative amyloid PET scans using currently approved F-18 amyloid tracers. Adpated from Drug@FDA: FDA-arrved drugs, and Alazvue image was provided by FutureChem Co. (12-14).



영하고 있다(Fig. 1) (14, 16, 17).

한편, 알츠하이머병 환자를 대상으로 추적연구를 통한 아밀로이드병리의 진행을 평가하거나 질병의 비교 또는 치료 전후의 아밀로이드 뇌영상의 비교를 위해서는 객관적으로 정량화된 데이터가 필요하다. 아밀로이드 집적의 정도를 정량화할 때에는 아밀로이드병리에 거의 영향이 없는 곳으로 알려져 있는 소뇌피질을 참조영역(reference region)을 주로 사용하며, 때로는 소뇌전체, 피질하백질 또는 연수를 참조영역으로 삼아서 표준섭취비(standard uptake value ratio; 이하 SUVR)를 구할 수도 있으며 참조영역에 따라 표준섭취비가 달라질 수 있다. 또한, SUVR을 이용한 정량화 데이터는 각 방사성의약품의 성격과 PET 스캐너의 성능 및 검사프로토콜, 정량화 방법에 따라 차이가 있을 수가 있다. 따라서, 다기관 연구의 경우 이를 표준화하여 객관적 정량화 데이터를 재구성하는 Centiloid 프로젝트(Global Alzheimer's Association Interactive Network, GAAIN, <http://www.gaain.org/centiloid-project>)가 가동되었다(18). 이 연구에서는 표준화된 결과 측정을 추가로 보장하고 아밀로이드-PET 영상에 대한 불일치를 줄이기 위해 다기관에서 여러 종류의 아밀로이드 방사성 의약품과 분석방법에 의해서 얻어진 정량화 데이터를 정규화하여 정상인지기능을 가진 젊은 대조군에서의 아밀로이드 집적의 평균을 '0'으로, 전형적인 경도 알츠하이머병 환자의 뇌에서의 아밀로이드 집적을 '100'으로 표시하는 표준화된 centiloid (이하 CL) 스

케일로 변환하여 사용할 수 있다. CL 스케일로 변환된 아밀로이드 PET에서의 아밀로이드 집적의 정도는 다기관 연구에서 표준화된 정량적 데이터로 제시되고 있으며, 서로 다른 아밀로이드 영상 비교를 통해서도 신뢰할 만한 정량적 데이터를 재현하였다. CL 스케일을 이용하여 [<sup>11</sup>C]PIB PET 및 [<sup>18</sup>F] 표지 아밀로이드 PET 영상들의 섭취정도를 표준화하여 하였을 때 각 추적자 간의 섭취정도가  $r^2 > 0.9-0.99$ 의 매우 높은 상관성을 보인다. 또한, [<sup>18</sup>F]AZD4694의 [<sup>11</sup>C]PIB의 섭취비가 1에 가까워서 [<sup>18</sup>F]AZD4694이 [<sup>11</sup>C]PIB PET와 가장 유사한 SUVR을 가지는 것으로 보인다. [<sup>18</sup>F]florbetaben, [<sup>18</sup>F]flutemetamol의 경우 0.65-0.83 정도로 이들 방사성 추적자의 경우에는 [<sup>11</sup>C]PIB 보다 낮은 SUVR 값을 나타내는데, 시각적 평가에서는 아밀로이드 집적에 의한 피질의 방사성 집적과 백질 또는 소뇌의 방사능 대조도가 [<sup>11</sup>C]PIB 보다 낮다(19, 20).

이렇게 개선된 정량적 데이터는 아밀로이드 PET를 치료 효과 판정의 종점(endpoint)으로 사용하는 경우 정확도 측면에서 재현성이 높은 데이터를 제공하여 중재효과 판정에 필요한 샘플 크기를 줄이고, 아밀로이드 집적의 변화 및 임상 경과와의 관계에 대해 보다 신뢰할 만한 결과를 제공하므로 대부분의 연구에서 사용되고 있다.

CL을 사용하는 경우 질병의 진단과 병리를 예측하는 데에도 표준화된 역치로 이용되는데, 일반적으로 1) CL10-12: 신경병리에서 신경반이 보이기 시작하는 시기, 2) CL25-30: 신경병리가 시각적 평가에서 PET 양성으로 판정되는 수준, 3) CL50: 알츠하이머병으로 판단할 수 있을 정도의 많은 신경반이 있다고 추정 가능한 정도로 평가된다. 다만, CL25 미만인 경우, 신경병리에서 신경반이 있으나 아밀로이드 PET를 시각적 판정할 때 애매한 경우들이 많다(21-24). 인지적 정상 노인에서 CL25보다 높은 아밀로이드 집적을 보이는 경우, CL25 이하의 아밀로이드 집적을 가지는 경우보다 경도인지장애 또는 치매로 진행할 가능성이 높아 아밀로이드 PET에서 CL25를 기준으로 아밀로이드 PET 양성군과 음성군을 나누어 판정하기도 한다. 뿐만 아니라, 역치 이상에서도 집적의 수준에 따라 치매의 위험도가 달라져 CL26-50, CL50-100, CL100 이상의 경우 역치 이하의 그룹에 비하여 각각 3.2배, 7배, 11.4배로 단계적으로 그 위험도가 증가하는 것을 볼 수 있다(23).

## 아밀로이드 PET의 임상적 평가과 응용

임상적으로 진단된 알츠하이머병 환자의 대부분에서는 아밀로이드 PET 양성 소견을 보이거나 발병연령과 ApoE4 유전자 보유 여부가 아밀로이드 양성률에 영향을 미친다(15, 25). 발병연령이 60세 이하인 경우에는 90% 이상의 높은 아밀로이드 PET 양성률을 보이거나, 발병연령이 증가할수록 PET 양성률은 점점 낮아져 발병연령이 80세 이상인 경우와 90세 이상의 경우 PET 양성률이 각각 85%, 80% 이하로 보고되고 있다. 특히, ApoE4 비보인자(non-carrier)의 경우 발병연령 증가에 따른 양성률 감소는 더욱 뚜렷하다. 반면에 ApoE4 보인자(carrier)의 경우 발병연령과 관련 없이 90% 이상의 양성률은 보이며, 추적검사에서 아밀로이드병리의 진행도 더 빠르다(26). 아밀로이드 집적의 정도도 발병연령에 따라 차이가 있어 조발성 알츠하이머병의 경우, 뇌피질의 아밀로이드 집적 정도가 만발성 알츠하이머병에 비해 높으며 이러한 소견은 사후 신경병리 결과와 일치한다. 특히, 아밀로이드전구단백질(APP)의 과다 생산이 아밀로이드 집적의 주요기전으로 생각되는 유

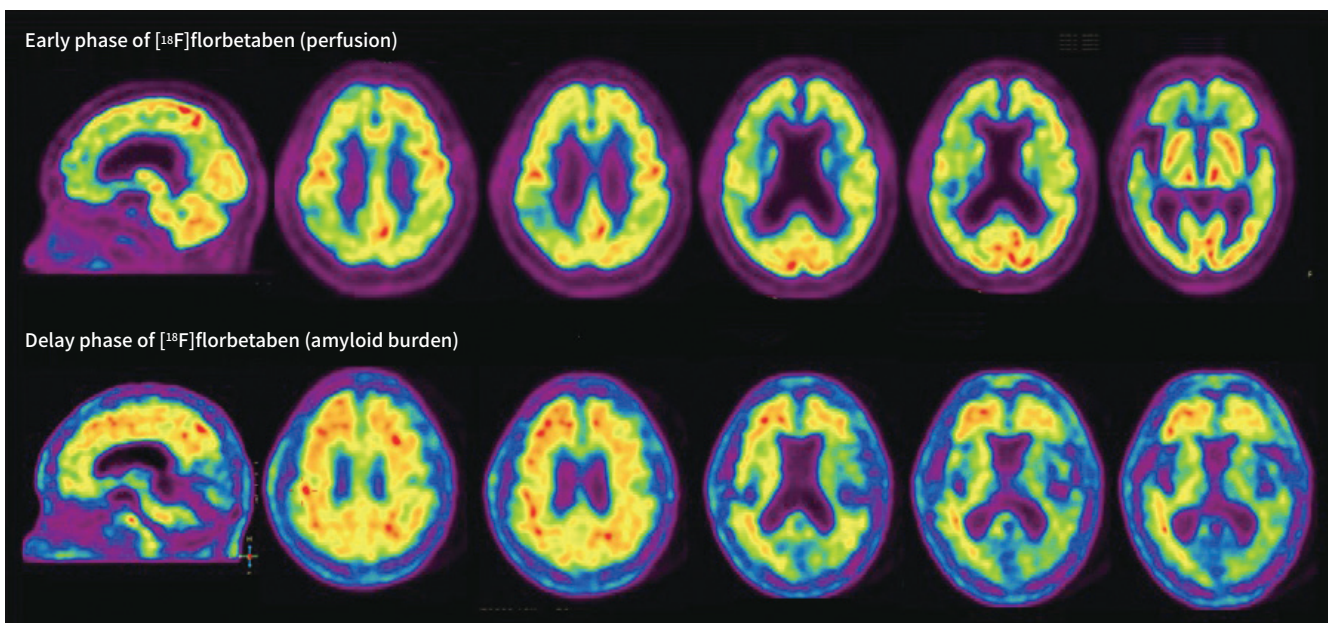
전적요인과 관련된 다운증후군이나 상염색체우성 알츠하이머병의 경우에는 만발성 알츠하이머병에 비하여 뇌피질에서의 아밀로이드 집적이 높게 나타난다(16). 또한, 아밀로이드 집적은 뇌피질외에도 종종 선조체에서도 관찰할 수 있으며, 사후검사 소견에서는 선조체의 아밀로이드병리는 진행된 알츠하이머병에서 주로 확인되었다(27). 아밀로이드 PET에서 선조체의 아밀로이드 집적은 조기 발병의 경우나 유전성 알츠하이머병의 경우에서 만발성 치매에 비해서 많이 나타나고(16), 선조체의 아밀로이드 집적은 임상적으로 인지기능저하가 오기 전에도 보이기도 하며 이 경우 뇌피질에 국한되어 아밀로이드 집적을 보이는 군에 비하여 선조체에 아밀로이드 양성 소견이 있는 경우 인지장애가 더 빠르게 진행한다(17).

한편, 임상적으로 알츠하이머병에 의한 치매가 강력히 의심되는 경우에도 아밀로이드 PET에서 음성 소견으로 나오는 경우가 있다. 초기 ADNI 데이터에서는 알츠하이머병 환자의 약 10%에서 아밀로이드 음성(위음성)으로 분류되었는데(28), 이후의 보고들에서는 임상적으로 알츠하이머병 치매로 진단된 환자의 약 15%에서 많게는 30% 이상으로 초기 보고에 비해 높은 아밀로이드 PET 음성을 보고하였다(15, 29). 앞서 기술한 대로 아밀로이드 집적에는 많은 생물학적 요인이 영향을 미치고 있는데, 아밀로이드 PET 음성의 알츠하이머병 환자들의 많은 경우, 아주 고령이거나 ApoE4 유전자를 갖지 않은 경우가 더 많다. 또한, 노인 환자에서는 나이와 연관된 다양한 병리에 의해 뇌피질의 위축이 심하게 진행된 경우들이 있어 아밀로이드 PET 영상에서 뇌피질의 아밀로이드 집적을 제대로 판단할 수 없는 경우들이 있다. 또는 방사성추적자의 특장상 특정한 아밀로이드 형태에 대한 선택적 결합능이 없거나 적은 경우도 위음성으로 판단되기도 한다.

임상적으로 기억상실형 치매로 알츠하이머병으로 의심되나 아밀로이드 PET 음성 소견을 보인 경우 재평가 시에 아밀로이드병리와 무관한 다른 원인의 치매로 진단되는 경우들도 있다. 특히, 전측두엽치매(frontotemporal dementia; 이하 FTD)나 피질-선조체변성(corticobasal degeneration; 이하 CBD) 등이 진단 초기에 알츠하이머병으로 진단된 후 아밀로이드 PET 음성으로 임상적 진단이 바뀌는 참음성(true negative)의 경우로 평가되는 대표적 경우이다(30). 그러나, 30%~40%는 아밀로이드 PET 음성에도 불구하고 추적검사에서 임상적 알츠하이머병 진단이 유지되는데, 이들 환자는 아밀로이드 PET 양성의 기억상실형 알츠하이머병 환자와 비교하여 인지저하의 속도가 비교적 양호한 진행을 보이는 듯하다(30). 한편, 아밀로이드 PET 음성 소견을 가지는 경도 인지장애의 알츠하이머병 전구단계와 인지적 정상 노인 중에서 FDG PET 또는 MRI에서 신경퇴행의 소견을 보이거나 일부에서는 뇌척수액에서 타우양성의 경우들이 있으며, 이는 임상적 알츠하이머병 환자에서와 유사한 빈도로 확인된다. 이들의 경우 진단 당시의 인지기능은 아밀로이드 PET 양성군에 비하여 약간 떨어지는 경우도 있으나, 시간에 따라 인지저하의 속도는 더 느리게 진행되는 특징을 보인다(17). 따라서, 초기 NIA-AA의 생물학적 정의에 의한 치매의 진단에서는 아밀로이드병리 유무에 따라 아밀로이드병리 양성(A+)의 Alzheimer's continuum 군에 집중되었으나, 아밀로이드음성(A-) 이면서 CSF, MRI, FDG PET에서 신경퇴행성 마커 양성(T+ 또는 N+)의 그룹에 관심이 커지게 되었고 스캔음성 알츠하이머병의증 (suspected non-Alzheimer's pathophysiology, SNAP)로 생물학적 마커에 의해 정의된 질병군으로 분류되어 지속적으로 연구되고 있다(31, 32).

한편, 뇌포도당 대사를 영상화하는 FDG PET는 정상 노화나 알츠하이머병과 같은 퇴행성 뇌질 환에서 뇌피질의 시냅스 활동성이 떨어진 경우, 특징적인 뇌대사 감소를 보여주고 있어 구조적 MRI와 함께 알츠하이머병의 신경퇴행의 바이오마커로 쓰인다. 임상에서 아밀로이드 PET가 사용 되기 전에는 알츠하이머병의 진단에서 FDG PET를 주로 사용하여 신경퇴행을 평가하였으나, 아 밀로이드병리의 정보를 함께 얻기 위해서 FDG PET와 아밀로이드 PET를 모두 얻는 경우 시간적 경제적 부담과 방사선 노출이 증가할 수밖에 없다. 현재 사용되고 있는 아밀로이드 영상용 방사성 의약품들은 지질친화도가 높아 정맥 주사 후 매우 짧은 시간 이내에 뇌로 들어가는데, 주사 후 초 기 섭취는 뇌혈류량을 반영하게 되고, 이는 FDG PET에서 측정되는 뇌포도당대사와 잘 매칭된다 (33, 34). Fig. 2는 알츠하이머병이 의심되는 환자의  $^{18}\text{F}$ florbetaben 주사 후 즉시 획득한 초기영 상과 110분 지연영상으로, 초기영상에서는 양측 두정엽과측두엽에서의 섭취감소가 보이고, 후두 엽과 일차운동감각피질에서의 섭취는 상대적으로 잘 유지되고 있어 FDG PET에서 볼 수 있는 전 형적인 알츠하이머병의 대사패턴과 동일하다. 지연영상에서 아밀로이드병리가 전두엽과 외측두엽, 두정엽 및 후시상회로에서 방사성섭취 증가로 보인다. 따라서, 아밀로이드 PET 영상 촬영 시 초기 영상과 지연영상을 획득하는 경우 아밀로이드병리에 관한 소견뿐만 아니라 FDG PET에서 관찰할 수 있는 신경퇴행에 의한 시냅스 활동성 감소를 함께 영상화할 수 있어 알츠하이머병 환자를 평가 할 때 신경퇴행의 보완적인 정보를 제공할 수 있다(17, 35-37). 또한, 일반적으로 초기영상에서 관 찰되는 뇌피질에서 초기 섭취 감소는 FDG PET와 마찬가지로 알츠하이머병과 정상 노인을 구분 할 뿐만 아니라, 인지기능의 저하와 좋은 상관성을 보인다(38, 39). 그러나, 정상 노화나 조기 경도 인지장애의 경우 지연영상에서 아밀로이드 집적이 있는 경우에도 정상적으로 유지되는 경우가

**Fig. 2.** Dual time-point  $^{18}\text{F}$ florbetaben PET: upper row shows an early phase image taken 10 minutes immediately after intravenous injection of  $^{18}\text{F}$ florbetaben, which reflects the regional blood flow and corresponding distribution pattern with FDG PET in Alzheimer's disease; lower row shows a delayed phase image taken 110 minutes after injection of  $^{18}\text{F}$ florbetaben, which depicts amyloid deposit in the cerebral cortex. FDG =  $^{18}\text{F}$ fluorodeoxyglucose





많으며 이는 아밀로이드병리 후에 신경퇴행이 진행되는 것을 반영한다고 볼 수 있다(17).

## 임상시험에서 아밀로이드 PET의 이용

바이오마커는 알츠하이머병 치료 약 개발 분야에 매우 중요한 역할을 하고 있다. 많은 후보 약물들이 적절한 약물의 표적 부재 또는 적절한 표적이 있음에도 약물이 표적에 적합하게 작용하지 않아 3상 임상연구에서 질병변경효과를 입증하는데 실패하였다. 알츠하이머병의 치료제로 최근 허가를 받거나 후보 약물이 초기 임상시험에서 환자의 예후를 개선하는데 효과를 보이는 경우, 대규모 임상시험을 통해 약물 효과를 평가할 때 질병의 정확한 진단 및 조기진단과 병리상태를 평가하여 치료에 적합한 대상군을 선별하는 것이 더욱 중요해졌다. 최근 알츠하이머병의 질병조절치료제(disease modifying drugs)의 임상연구에서 아밀로이드 PET는 아밀로이드병리의 존재를 영상화하여 후보 약물의 표적을 확인할 수 있으므로 생물학적 표적에 대한 후보 약물의 적절한 효과 판정을 위한 대상자 선정기준에 중요한 생물학적 지표를 제공하고 있다. 지난 몇 년간의 질병조절치료제 후보 약물의 임상시험의 절반정도가 약제의 치료 표적의 유무를 확인하지 않고 치료 대상으로 선정하여 적절한 치료 효과를 확인할 수 없었던 경우들이 많았다. 최근 진행되는 임상 2, 3상 연구의 거의 대부분에서는 치료 표적을 확인할 수 있도록 CSF 또는 아밀로이드 PET 양성 소견을 환자 선정 기준으로 포함하여 디자인하고 있다. 반면, 전두측두엽치매(FTD)와 같은 비알츠하이머병 치매의 임상연구에서는 아밀로이드 PET 음성 소견 역시 환자 선정 기준으로 포함시키기도 한다.

또한, 최근 미국식품의약국(U.S FDA)은 초기 알츠하이머병의 치료제 개발에 대한 지침을 발표하였는데, 이 보고서에 의하면 초기 알츠하이머병에 대한 임상시험에서 생물표지자만으로 효과를 평가하는 것은 아직 이르나, 일차평가지표로 인지기능과 일상생활 능력의 개선이 있는지를 평가하는 것과 더불어, 이차 평가지표로써 생물표지자를 활용하는 것을 권장하고 있다(40). 현재 진행되고 알츠하이머병의 치료제 임상 2, 3상 연구는 아밀로이드를 표적으로 하는 질병 조절 약물 후보들이 가장 많은 부분을 차지하고 있으며, 이들 중 상당한 수의 연구에서 치료 전후의 아밀로이드 PET에서 측정되는 아밀로이드 집적의 변화를 후보 약물의 이차 평가표지자로 사용하고 있다. 2010년 초반 바피누주맙(Bapineuzumab)의 임상 2상 연구에서는 알츠하이머병 환자들이 2년간의 추적에서 의미 있는 임상적 호전을 보이지 않았음에도 불구하고  $^{11}\text{C}$ PIB 아밀로이드 PET에서 아밀로이드 침착의 정도가 위약그룹과 비교하여 바피누주맙을 투여받은 환자에서 일부 감소하거나 아밀로이드 집적의 증가가 낮음이 확인되었다. 이 연구는 비록 일차평가지표인 인지기능과 일상생활 능력의 개선은 없었으나 아밀로이드 PET 영상 소견이 바피누주맙이 표적으로 하는 뇌의 아밀로이드 침착을 낮추어 준다는 것을 확인시켜 주었고, 후속 연구들을 견인하는 역할을 하였다(41). 이후에 개발된 아두카누맙(aducanumab) 역시 아밀로이드를 표적으로 하는 단일항체로 알츠하이머병 환자를 대상으로 하는 임상연구의 중간 결과에서 아두카누맙 투여 후 인지기능저하가 지연되는 효과보다 더 짧은 기간에  $^{18}\text{F}$ florbetapir PET에서 투여용량과 치료 기간에 비례하여 의미 있는 아밀로이드 집적의 감소로 약물의 효과를 확인하였다. 이 연구와 독립된 다른 코호트 집단에서도 임상적 인지기능저하의 지연효과가 없었음에도 불구하고 아밀로이드 PET로 확인

되는 질병표적단백질의 감소 소견은 동등하게 관찰되었다. 이 결과를 바탕으로 2021년 처음으로 질병병리를 표적으로 하는 알츠하이머병 치료제인 아두카누맙이 애두유헬름(Aduhelm)이라는 이름으로 승인되었다. 이를 계기로 아밀로이드 PET 영상에서 애두유헬름과 유사한 결과를 보였던 로슈의 간테네루맙(gantenerumab) (42) 일라이 릴리의 도나메맙(Donanemab) (43, 44) 등이 임상시험을 가속화하여 알츠하이머병의 치료제로 승인을 기대하고 있다. 그러나, 아두카누맙의 임상적 효과에 대한 일부의 불확실성과 약물 효능 판정 시 아밀로이드 영상 바이오마커의 사용이 적절하지에 대한 논쟁은 여전히 진행 중이다. 그러나, 질병이 측정 가능한 마커를 기반으로 약물의 효과를 검증하는 하는 임상적 이점이 있다면 아밀로이드 PET 영상은 바이오마커로 지속적으로 자리매김할 것으로 보인다.

## 퇴행성 뇌질환에서 타우영상 PET

타우병리 영상은 아밀로이드 영상에 비하여 늦게 발전되었다. 타우병리는 알츠하이머병뿐만 아니라, 전두측두엽치매(FTD)나 진행성핵상마비(PSP) 등 다른 퇴행성 질환에서도 나타나나, 여러 동형단백질과 조직 내 다양한 구조와 병리형태를 가진다. 특히, 아밀로이드병리와 달리 세포 내 병리로 존재하며, 인산화형태에 따라 다양한 구조적 변화를 보이므로 특이적 결합을 가지는 방사성 추적자의 개발이 쉽지 않았다. 아밀로이드 인체영상에 처음 사용되었던 2006년에 [<sup>18</sup>F]FDDNP 은 [<sup>11</sup>C]PIB와 달리 타우에 대한 결합도 비교적 높아 Aβ 병리가 희박한 내측 측두엽에서도 비교적 높은 결합을 볼 수 있는데, 이는 형광면역 영상에서 보이는 타우병리와 [<sup>18</sup>F]FDDNP의 집적과 일치하는 소견으로 나타난다. [<sup>18</sup>F]FDDNP 이후 지금까지 개발되어 사용되고 있는 1세대 타우영상용 방사성 추적자들로는 pyrido-indole 유도체인 [<sup>18</sup>F]flortaucipir ([<sup>18</sup>F]T807), quinoline 유도체의 [<sup>18</sup>F]THK5117, [<sup>18</sup>F]THK5317, [<sup>18</sup>F]THK5351, 그리고 benzothiazole 유도체의 [<sup>11</sup>C]PBB3 등이 있다. [<sup>18</sup>F]flortaucipir는 신경원섬유매듭을 구성하는 변성 타우 중에서 헬릭스 구조의 타우 (paired helical filament tau; 이하 PHF-tau)에 주로 선택적 결합을 하는 방사성 추적자로 Aβ나 알파시누클레인 또는 TAR DNA 결합단백질-43 (TAR DNA Binding Protein-43; 이하 TDP-43)과는 결합하지 않는 것으로 알려져 있다. [<sup>18</sup>F]THK5351 역시 PHF-tau에 특이결합을 가지며, 같은 퀴놀린 유도체인 [<sup>18</sup>F]THK5117에 비하여 더 지질친화적인 화학적 구조를 가짐으로써 [<sup>18</sup>F]THK5117의 단점인 뇌백질 내의 비특이적인 지연섭취를 줄이고 더 좋은 뇌동력학을 가지게 되었다. 또한, 라세미 화합물인 [<sup>18</sup>F]THK5117와 달리 s-형의 단일 거울상이성질체로 타우에 대해서도 더 높은 친화도를 보인다.

그러나, 1세대 타우영상용 방사성 추적자들은 변성 타우 결합과 상관없는 결합부위들이 발견되면서 사용이 위축되었다. 이들 1세대 방사성 추적자들은 임상진단과 무관하게 치매 환자와 정상인에서 중뇌, 기저핵, 맥락총(choroid plexus), 정맥동, 멜라닌 신경세포 등에서 집적되는 소견을 보였는데, 이 부위들은 타우병리가 예측되기가 어려운 영역들로 타겟 외 결합(off-target binding) 부위로 생각된다. 특히, monoamine oxidase B (이하 MAO-B) 또는 일부 연구에서는 MAO-A가 타겟 외 결합의 주요 결합부위로 확인되었고, MAO-B가 풍부하게 존재하는 기저핵이 타겟 외 결

합의 대부분을 차지한다. [<sup>18</sup>F]THK5351의 경우 시상회나 측두엽 및 하두정엽에서도 MAO-B와 결합한 방사성 섭취를 볼 수 있다(45). 이런 제한점에도 불구하고 타우 PET 영상은 아밀로이드 PET 영상에서 제공되지 않는 치매의 신경병리를 관찰 가능하게 하여 치매 환자에서 활발하고 연구되었다. 이 중 [<sup>18</sup>F]flortaucipir는 아밀로이드반이나 알파시누클레인 등에 결합되지 않는 우수한 타우 선택결합능을 가지며, [<sup>18</sup>F]THK5351에 비해 비교적 낮은 타겟 외 결합을 보여 여러 연구에서 지속적으로 사용되었다. 이들 연구에서는 사후 뇌병리 소견과 비교하였을 때, 방사성 추적자의 섭취정도가 알츠하이머병과 관련된 AT8과 결합한 인산화된 타우 분포에 잘 비례하며, Aβ와의 결합은 하지 않음을 확인하였다(46). 이로 인해 2020년 최초로 뇌 타우병리 영상용 방사성 의약품으로 FDA 허가를 받게 되었다.

이후, 타겟 외 결합을 가지는 1세대 타우영상용 추적자의 단점을 극복하고자 [<sup>18</sup>F]MK6240, [<sup>18</sup>F]PI2620, [<sup>18</sup>F]RO948 ([<sup>18</sup>F]RO69558948), [<sup>18</sup>F]GPT1, [<sup>18</sup>F]PM-PBB3, [<sup>18</sup>F]JNJ64349311([<sup>18</sup>F]JNJ311) 등과 같은 새로운 타우영상용 방사성 의약품이 지속적으로 개발되었으며, [<sup>18</sup>F]flortaucipir와 같이 3R/4R-PHF 타우에 특이적 결합의 가진다. [<sup>18</sup>F]PM-PBB3의 경우에는 PHF뿐만 아니라 선상 구조의 타우(straining filament)에도 특이적 결합을 보여 알츠하이머병 이외의 타우병리 퇴행성 질환에서 관심이 높아지고 있다. 이 들 2세대 타우 방사성 추적자는 기저핵, 맥락층, 정맥동 등에서 기존 타우영상에 비해서 매우 낮은 타겟 외 결합을 보였으나, 뇌막, 사골동, 소뇌충부 등에서 또 다른 비특이적 결합을 보이기도 한다.

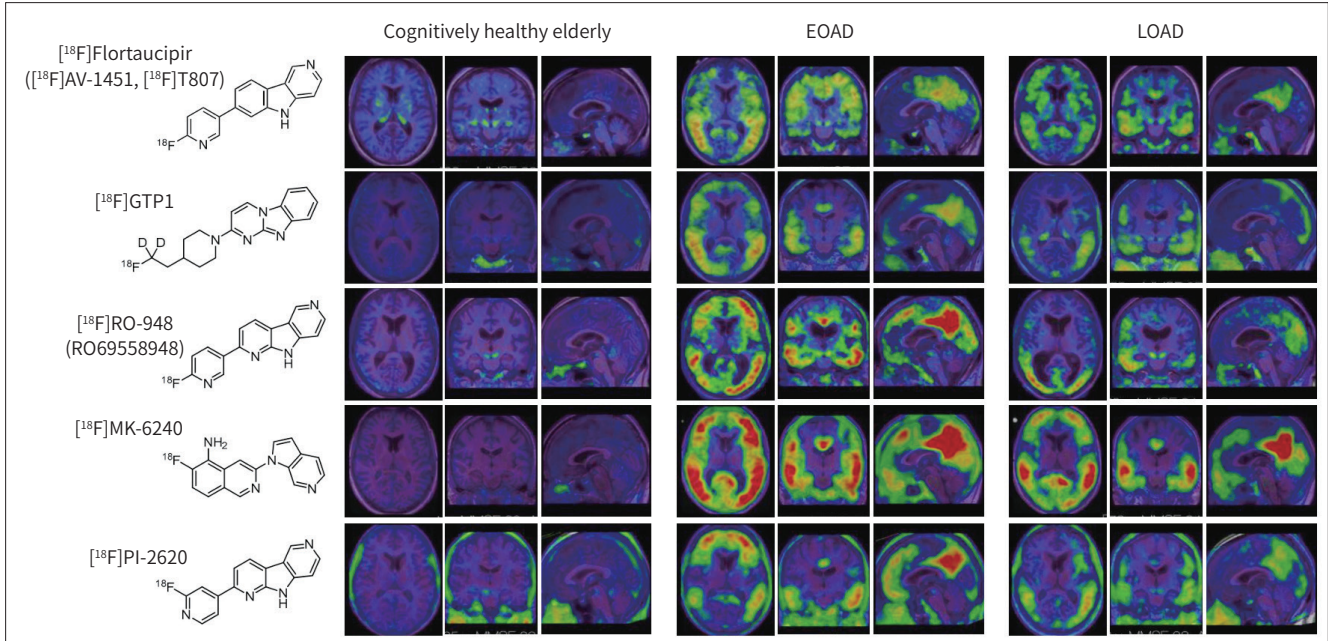
## 타우 PET 영상 소견

타우영상은 후외측 측두엽(posterolateral temporal), 후두엽 또는 두정엽/뺨기앞소엽에 섭취가 있는 경우 양성으로 판정하며, 타우병리가 분포하고 있다는 것을 의미한다. 반면 타우 PET 영상 음성 소견은 전두엽을 포함하여 위에 언급된 신피질에서의 섭취가 없거나, 내측 측두엽 또는 전외측 측두엽에 국한된 섭취가 있는 경우이다. 기저핵, 맥락층 등에서 타겟 외 결합이 보이거나 멜라닌 신경세포가 풍부한 흑질의 섭취가 정상적으로 관찰될 수 있으며, 2세대 타우 PET 영상에서 간혹 뇌막의 섭취가 정상적으로 관찰된다(Fig. 3) (47). 타우 PET의 정량화는 아밀로이드 PET와 마찬가지로 소뇌나 백질을 참조영역으로 표준섭취비를 구하며, 이때 타겟 외 결합을 보일 수 있는 정맥동이나 소뇌충부를 피하여 하부소뇌/후소뇌를 참조영역을 삼으며, CL 스케일로 표준화할 수 있다.

사후뇌조직에서 평가한 알츠하이머병의 타우병리 Braak stage (48)는 타우 PET 영상으로 인체에서 재현되었다(49-52). 질병 초기 타우병리는 내측 측두엽(transentorhinal/entorhinal region)에 국한되어 있으며(Braak stage I, II), 이후 외측 측두엽으로 타우병리가 확장되면서 대부분의 내측 측두엽에 타우병리가 분포하며(Braak stage III), 외측 측두엽과 뺨기소엽에서도 타우의 집적이 관찰된다(Braak stage IV), 진행된 알츠하이머병 환자에서는 대부분의 대뇌신피질에서(Braak stage V, VI), 타우병리에 의한 방사능 집적을 관찰할 수 있다. 타우 PET에서 타우병리의 진행은 [<sup>18</sup>F]flortaucipir 연구에서 보고된 이후에 다양한 타우 방사성리간드를 이용한 PET 영상에서 재

**Fig. 3.** Representative PET scans using different current ligands, presumably specific for tau, in cognitively healthy elderly individuals (upper rows), and patients with EOAD (middle rows) and LOAD (lower rows). Adapted from Schöll et al. *Mol Cell Neurosci* 2019;97:18-33, with permission of Elsevier (47).

EOAD = early-onset Alzheimer's disease, LOAD = late-onset Alzheimer's disease

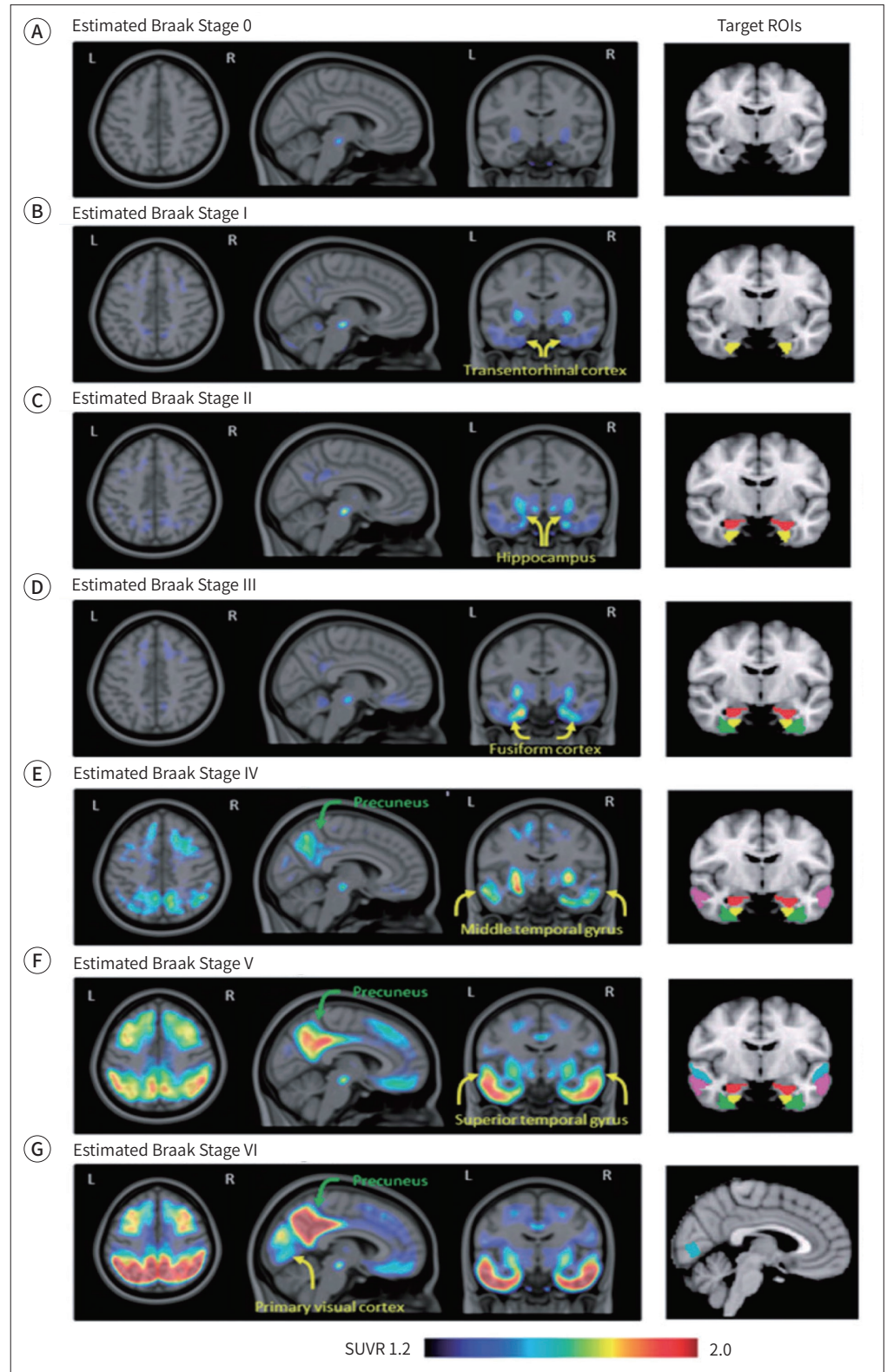


현되었고, 이들 집적의 정도는 환자의 임상경과와도 매우 높은 상관성을 보이고 있다. 따라서, 타우 PET 인체영상으로 알츠하이머병의 신경병리를 추정할 수 있어 PET Braak like stage로 사용되고 있다(Fig. 4). 알츠하이머병 환자의 경우 90%에서 PET Braak stage II-IV 이상의 신피질 타우집적의 양성 소견을 보이며, 경도인지장애 환자에서는 섭취분포는 알츠하이머병과 비슷하나 약 50% 정도에서 양성 소견을 보인다. 또한, 정상 노인 및 비알츠하이머병 치매에서는 Braak II 이상의 타우 방사성 추적자의 섭취가 없거나 매우 적어 진단적 특이도가 매우 높다. 따라서, 인지적 정상군과 알츠하이머병을 감별하거나, 알츠하이머병과 비알츠하이머병 치매로 감별진단하는 데에 있어 90%~99%의 매우 높은 진단성능을 보이며, 경도인지장애와 같은 전구단계의 알츠하이머병에서의 진단성능은 60%~84% 정도로 보고되고 있다(53-55).

타우 PET에서 방사성 추적자의 분포는 알츠하이머병의 다양한 아형에서 보이는 임상양상과도 밀접한 연관성을 보인다(23, 46). 전형적인 기억성 알츠하이머병 치매의 경우 내측 측두엽과 외측 측두두정엽의 타우 침착이 주로 보이는 반면에, 비기억성 치매의 경우 환자가 호소하는 비집행기능과 언어, 시공간 인지장애의 증상과 연관된 신피질연합부위에 타우 침착이 주로 나타난다. 시공간인지기능의 장애가 두드러지는 posterior cortical atrophy (이하 PCA)의 경우에는 주로 뇌 뒤쪽(후두엽, 우측 측두두정엽)의 시각연합피질에서 타우의 침착이 주로 관찰된다. 단어를 잊어버리거나 반복적인 문장을 이야기하는 등의 언어장애를 주증상으로 하는 알츠하이머병의 아형인 로고페닉진행실어증(logopenic variant primary progressive aphasia; 이하 LvPPA)의 경우 언어중추가 있는 왼쪽 뇌반구의 측두전두엽에서의 타우 침착이 높게 관찰된다. 비기억성 알츠하이머

**Fig. 4.** Average SUVR images and ROI profiles by estimated Braak stage (stereotypical and variant patterns combined, representing 93% of the subjects in total). Re-used from Schwarz et al. Brain 2016;139(Pt 5):1539-1550, with permission of Oxford University Press (50).

ROI = region of interest, SUVR = standardized uptake value ratio



병 아형의 경우에서 보이는 병적타우의 침착의 분포양상은 FDG PET에서 관찰되는 대사감소 양상과도 잘 일치한다. 한편, 의미변의원발성진행실어증(sematic variant primary progressive aphasia; 이하 PPA)의 경우 타우병리가 아닌 TDP-43 단백질병리를 주로 가지고 있음에도 불구하고 타우 방사성 추적자의 집적을 볼 수 있으며, 주로 임상양상과 관련성을 보이는 측두엽에서의 타우 방사성 집적을 볼 수 있다(Fig. 5) (49).

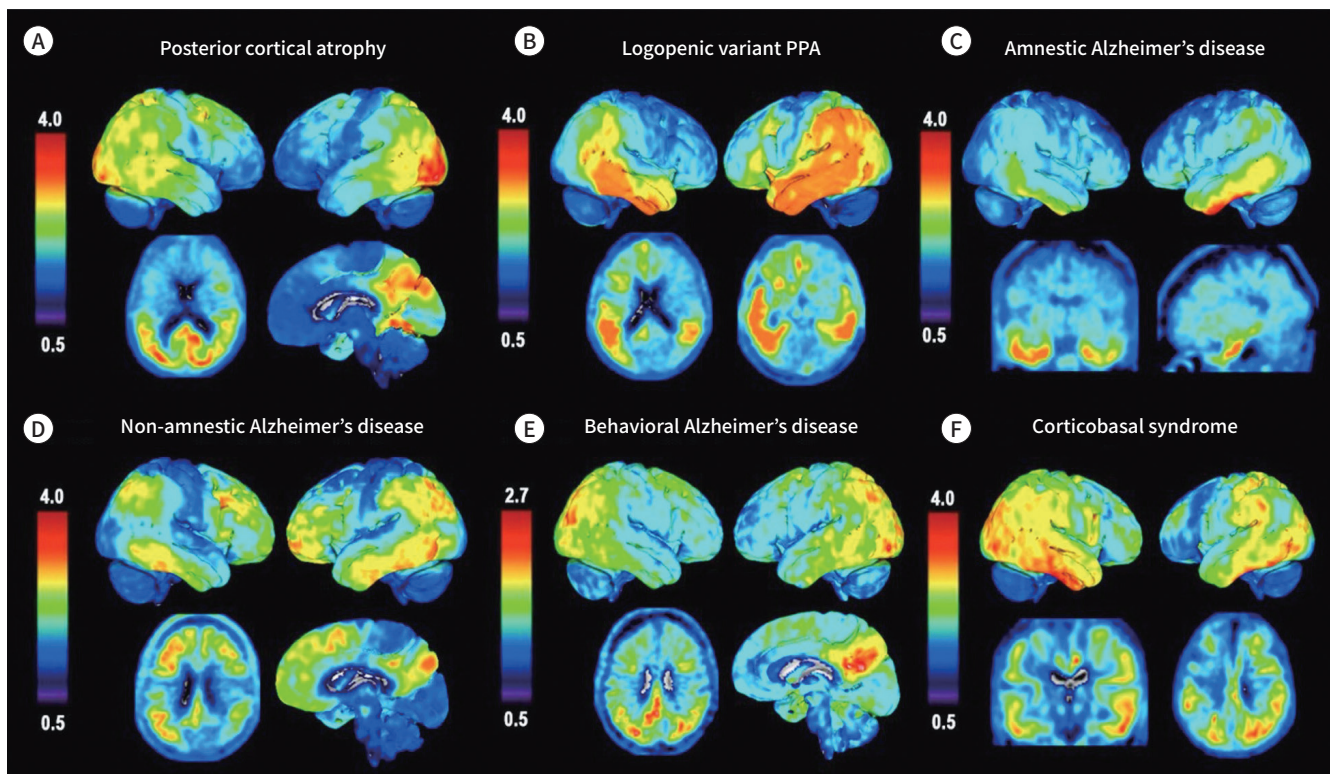
타우 PET 영상에서 내측 측두엽에 국한된 방사성 추적자의 섭취는 인지적 정상 노인에서도 관찰될 수 있는데 이는 나이에 따라 증가되는 소견을 보여준다(56). 내측 측두엽에서의 방사능 집적은 아밀로이드병리와는 상관성이 없는 것으로 보이고, ApoE4와 연관성이 여러 연구에서 확인되었다(52, 56). 또한, Braak stage I, II에 국한된 초기 타우집적은 알츠하이머병 연속체(Alzheimer continuum)에서의 내측 측두엽 내 혈류 감소와 연관되어 있거나(57), 해마의 크기와도 상관성이 있다(56)는 보고도 있다.

### 타우 PET 영상의 추적연구 및 질병 예후 바이오마커로의 역할

아밀로이드 PET 양성 경도인지장애나 알츠하이머병 환자의 경우 진단 시 타우 PET 영상에서

**Fig. 5.** <sup>18</sup>F-AV1451 uptake in individuals with distinct Alzheimer's disease phenotypes shown through SUVR <sup>18</sup>F-AV1451 images (neurological orientation) in (A) a 59-year-old female (MMSE: 28) with posterior cortical atrophy; (B) a 77-year-old female (MMSE: 17) with logopenic variant PPA; (C) a 71-year-old female (MMSE: 23) with amnestic Alzheimer's disease; (D) a 59-year-old female (MMSE: 27) with non-amnestic Alzheimer's disease; (E) a 59-year-old male (MMSE: 21) with a behavioural presentation of Alzheimer's disease, and (F) a 60-year-old female (MMSE: 16) with corticobasal syndrome affecting the left hemibody. Re-used from Ossenkoppele et al. Brain 2016;139(Pt 5):1551-1567, with permission of Oxford University Press (49).

MMSE = Mini-Mental Status Exam, PPA = semantic variant primary progressive aphasia, SUVR = standardized uptake value ratio



PET braak stage I-V 영역 전반에 걸쳐 타우병리가 관찰된다. 추적 PET 검사에서 타우집적의 정도는 뇌전영역에 걸쳐 골고루 증가하는데 연간 1.5%~7.5%의 증가를 보인다. 타우병리의 연간 증가율은 알츠하이머병 환자에서 경도인지장애 환자보다 더 높았으며, 진단 당시 PET braak stage가 높았던 경우 타우병리의 진행은 더 빠르게 나타난다(54, 55). 반면, 인지적 정상 노인의 경우에는 진단 시 타우 PET 소견은 대부분 음성이며, 추적검사에서 Braak stage I, II 영역에 제한적으로 타우집적이 관찰될 수 있다. 특히, 아밀로이드 PET 음성의 인지적 정상 노인의 경우에는 추적 검사에서 stage I, II 영역 이외의 다른 신피질에서의 타우병리의 증가는 거의 보이지 않는다. 아밀로이드 PET 양성인 인지적 정상 노인의 경우에는 아밀로이드 PET 음성 정상 노인군에 비하여 진단 시 Braak stage I, II 영역 내 타우집적도와 추적검사에서 연간 타우 증가율이 더 높다. 아밀로이드 PET 양성인 인지적 정상 노인군에서 Braak stage I, II 영역에서의 타우집적의 연간 증가율은 경도인지장애나 알츠하이머병 환자군에 비해 오히려 더 높았으며, Braak stage II, III, IV 영역의 신피질에서는 알츠하이머병 또는 경도인지장애 환자군에 비해 타우집적의 증가 정도가 낮으나 연간 1.7%~2.3% 정도의 의미 있는 타우병리의 증가가 관찰되었다(54, 55).

한편, 진단 시 타우 PET 영상에서 타우집적의 정도는 환자의 예후와 관련성을 보이고 있어 예후 예측 바이오 마커로 사용될 수 있다(58, 59). 경도인지장애 환자를 대상으로 한 추적연구에서 진단 시 타우 PET 영상에서 Braak stage IV 이상의 진행된 타우병리를 보인 환자군의 경우, 그보다 낮은 정도의 타우병리를 보이는 환자군과 비교하여 인지저하와 기능감소가 더 빠르게 진행되는 것을 관찰하였고, 이 결과를 바탕으로 타우 PET 환자의 예후추적에 유용한 바이오마커임을 제시하였다(51). 또한, 여러 연구에서 인지적 정상 노인 또는 아밀로이드 PET 음성 소견을 보이는 경도인지장애 환자의 추적검사에서도 아밀로이드병리의 유무와 함께 타우병리의 유무가 환자의 예후와 연관성을 보고하고 있다(51, 54, 55, 58).

타우 PET 영상에서 타우병리의 분포가 알츠하이머병의 임상적 아형을 잘 반영하는데, 추적 검사에서 보이는 타우병리의 진행 역시 알츠하이머병의 아형의 분류를 따르는 것으로 보인다. 최근 연구에서 인지적 정상 노인과 아밀로이드 PET 양성 소견을 가지는 경도인지장애 및 알츠하이머병 환자를 포함하는 1600여 명의 [<sup>18</sup>F]flortaucipir PET를 분석하여 뇌피질에서 타우병리의 분포의 진행 양상을 평가하였을 때 시간에 따라 타우병리가 진행되는 양상이 전형적인 Braak stage를 따르기보다는 뚜렷이 구분되는 4개의 그룹으로 나누어지는 것을 확인하였다(60). 이 연구에서 분류된 타우 PET에서의 타우병리의 분포는 S0; 타우음성, S1 (limbic): Braak stage와 유사한 양상의 변연계에 국한된 타우병리 분포양상, S2 (medial temporal lobe [이하 MTL] sparing): 내측 측두엽에서의 타우병리는 거의 없으며, 두정엽과 초기의 췌기소엽을 침범하는 양상, S3 (posterior): 주로 후두정후두엽과 초기 후두엽 침범의 양상, S4 (lateral temporal): 비교적 비대칭적으로 초기에 측두엽을 침범하고 이후 두정엽과 전두엽으로 진행하는 양상으로 구분되었고, 시간에 따라 이러한 분포양상은 유지되는 것으로 보인다. 또한, 각각의 타우병리 분포에 따라 양상에 따라 서로 다른 임상적 특징, ApoE4 유무, 인지기능이상 및 예후가 다른 것으로 평가하였다. 특히, 변연계에 국한된 타우병리를 보이는 S1 (limbic) 그룹에서는 다른 그룹에 비해서 ApoE4(+)의 비율이 높았으며 인지기능저하가 다른 그룹에 비하여 경미하였다. 반면, S2 (MTL-sparing)의 경우 ApoE4(+)

의 비율은 낮으나 타우집적의 정도는 상대적으로 높았고, 다른 그룹에 비하여 집행능력의 감소가 뚜렷한 특징을 가진다. 후두두정엽 중심의 타우병리는 보이는 S3 (posterior) 그룹에서는 추적검사에서 인지기능의 저하가 가장 적었고, S4 (lateral temporal)의 경우 언어기능의 장애가 다른 그룹에 비하여 빨리 진행되는 특징을 보인다(60). 이렇게 나누어진 타우병리의 진행분포 양상은 타우 PET 영상 연구 초기에 Fig. 5에서 보았던 전형적 알츠하이머병과 PCA나 LvPPA와 같은 비전형적인 알츠하이머의 여러 아형에서 보았던 특징적인 타우 PET 소견을 반영하는 것으로 보이며, 아밀로이드 양성으로 알츠하이머병으로 진단된 경우 알츠하이머병의 여러 아형이 혼재하고 타우 PET로 이들 아형을 구분하는 데 도움을 줄 수 있을 것이다.

## 알츠하이머병 이외의 타우병리 신경퇴행성 질환에서의 타우 PET 영상

한편, NIA-AA의 ATN 바이오마커기반의 치매 분류 기준에서 아밀로이드음성, 타우양성(A-/T+)의 경우 앞서 이야기한 스캔음성 알츠하이머병의증(SNAP) 이외에도 다양한 타우병리 소견을 가지는 퇴행성 질환에서 타우 PET 영상이 사용되고 있다.

전측두엽치매(FTD)와 피질-선조체변성(CBD), 진행성핵상마비(PSP)등은 대표적인 타우단백이상 퇴행성 뇌질환이며 만성외상성뇌병증(chronic traumatic encephalopathy) 등의 뇌손상에서 이들 타우영상용 방사성 추적자에 의해 타우와 관련된 뇌병리를 영상화할 수 있다. 그러나, 타우병리는 질병에 따라서 서로 다른 형태로 신경세포 내 또는 세포 외에 존재하며, 변성된 타우의 성숙도와 3차원적 구조가 서로 다르다. 따라서, 여러 가지 타우영상 방사성 추적자들은 이상 타우 단백질의 형태에 따라 친화도가 서로 다르며, 뇌에서의 타우병리의 분포도 달라 각 질환에서 특징적인 소견을 보인다. PSP 환자의 경우 타우병리가 일차적으로 시상하부, 흑질, 담창구에 분포하며, [<sup>18</sup>F]flortaucipir PET에서 이 부위에서 정상인에 비하여 섭취가 증가된 것을 볼 수 있다. 특히, 담창구에서의 타우의 증가는 PSP의 임상 중증도와 상관관계를 가진다(45, 54). CBD 환자의 경우 임상증상이 나타나는 신체의 반대쪽 뇌반구의 피각과 담창구, 시상과 중심전회(precentral)영역의 뇌피질과 중뇌의 백질에서 타우병리가 증가된 것을 발견할 수 있으며, 편측의 담창구와 소뇌의 치아핵(dentate nucleus)에서 타우병리의 증가를 볼 수 있다(Fig. 5).

## 결론

아밀로이드 PET 영상은 사후뇌병리를 대치하며, 치매의 진단과 임상시험에서 아밀로이드병리에 대한 최적화 표준(gold standard)로 자리매김하기까지 20여 년의 시간이 흘렀고, 최근에는 국내에서도 아밀로이드의 보험적용에 대한 논의로 이어지고 있다. 또한, 타우 PET 영상은 최근 임상 사용허가와 2세대 타우영상표지자 개발로 인해 연구가 확장되고 있으며, 곧 임상에서 적용하게 될 것이다. 이처럼 신경병리를 표적으로하는 영상바이오마커는 치매에 대한 생물학적 정의를 기반으로 하는 진단체계 확립에 중요한 역할을 하였으며, 인지기능이상을 보이는 환자군의 감별진단에서 역할이 확대되고 있다. 또한, 알츠하이머병을 포함한 치매 및 기타 신경퇴행성 질환의 조



기 진단과 감별진단은 물론, 질병의 중증도, 질병의 경과 및 예후를 판단하여 해당 질병에 대한 시기적절한 치료와 관리가 가능하게 만들었다. 따라서, 신경퇴행성 질환에 사용되는 PET 영상검사들은 임상진료, 병태생리에 관한 후속 연구의 질적 향상 및 후보 약물의 약물기전 및 효과 평가에 유용한 도구로 그 활용도를 지속적으로 높여갈 것으로 기대된다.

### Conflicts of Interest

The author has no potential conflicts of interest to disclose.

### Funding

This study was supported by a research grant from the National Research Foundation (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (MEST) in Korea (2018R1A5A2025964).

### REFERENCES

1. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87:539-547
2. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-562
3. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10:24-35
4. Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Shao L, et al. The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 2003;23:2086-2092
5. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004;55:306-319
6. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-283
7. Curtis C, Gamez JE, Singh U, Sadowsky CH, Villena T, Sabbagh MN, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol* 2015;72:287-294
8. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015;11:964-974
9. Byun BH, Kim BI, Park SY, Ko IO, Lee KC, Kim KM, et al. Head-to-head comparison of 11C-PiB and 18F-FC119S for A $\beta$  imaging in healthy subjects, mild cognitive impairment patients, and Alzheimer's disease patients. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6441
10. Sundaram GS, Dhavale DD, Prior JL, Yan P, Cirrito J, Rath NP, et al. Fluselenamyl: a novel benzoselenazole derivative for PET detection of amyloid plaques (A $\beta$ ) in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2016;6:35636
11. Morris E, Chalkidou A, Hammers A, Peacock J, Summers J, Keevil S. Diagnostic accuracy of (18)F amyloid PET tracers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:374-385
12. U.S. Food & Drug Administration. Drug@FDA: FDA-arrved Drugs. Amyvid/labels for NDA202008. Available at. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202008s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202008s000lbl.pdf). Published 2012. Accessed Mar 4, 2022
13. U.S. Food & Drug Administration. Drug@FDA: FDA-arrved drugs. Neuraceq/labels for NDA204677. Available at. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/204677s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204677s000lbl.pdf). Published 2014. Accessed Mar 4, 2022
14. U.S. Food & Drug Administration. Drug@FDA: FDA-arrved drugs. Vizamyil/labels for NDA203137. Available at. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203137s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203137s000lbl.pdf). Published 2013. Accessed Mar 4, 2022
15. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, Knol DL, van der Flier WM, van Berckel BN, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939-1949

16. Cohen AD, McDade E, Christian B, Price J, Mathis C, Klunk W, et al. Early striatal amyloid deposition distinguishes Down syndrome and autosomal dominant Alzheimer's disease from late-onset amyloid deposition. *Alzheimers Dement* 2018;14:743-750
17. Hanseeuw BJ, Betensky RA, Mormino EC, Schultz AP, Sepulcre J, Becker JA, et al. PET staging of amyloidosis using striatum. *Alzheimers Dement* 2018;14:1281-1292
18. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, Benzinger TL, Devous MD Sr, Jagust WJ, et al. The Centiloid project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015;11:1-15.e1-e4
19. Burnham SC, Bourgeat P, Doré V, Savage G, Brown B, Laws S, et al. Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2016;15:1044-1053
20. Bourgeat P, Doré V, Frapp J, Ames D, Masters CL, Salvado O, et al. Implementing the centiloid transformation for 11C-PiB and  $\beta$ -amyloid 18F-PET tracers using CapAIBL. *Neuroimage* 2018;183:387-393
21. La Joie R, Ayakta N, Seeley WW, Borys E, Boxer AL, DeCarli C, et al. Multisite study of the relationships between antemortem [11C] PiB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement* 2019;15:205-216
22. Amadoru S, Doré V, McLean CA, Hinton F, Shepherd CE, Halliday GM, et al. Comparison of amyloid PET measured in Centiloid units with neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2020;12:22
23. van der Kall LM, Truong T, Burnham SC, Doré V, Mulligan RS, Bozinovski S, et al. Association of  $\beta$ -amyloid level, clinical progression, and longitudinal cognitive change in normal older individuals. *Neurology* 2021;96:e662-e670
24. Salvadó G, Molinuevo JL, Brugulat-Serrat A, Falcon C, Grau-Rivera O, Suárez-Calvet M, et al. Centiloid cut-off values for optimal agreement between PET and CSF core AD biomarkers. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:27
25. Schmidt ME, Chiao P, Klein G, Matthews D, Thurfjell L, Cole PE, et al. The influence of biological and technical factors on quantitative analysis of amyloid PET: points to consider and recommendations for controlling variability in longitudinal data. *Alzheimers Dement* 2015;11:1050-1068
26. Kim JP, Chun MY, Kim SJ, Jang H, Kim HJ, Jeong JH, et al. Distinctive temporal trajectories of Alzheimer's disease biomarkers according to sex and APOE genotype: importance of striatal amyloid. *Front Aging Neurosci* 2022;14:829202
27. Beach TG, Sue LI, Walker DG, Sabbagh MN, Serrano G, Dugger BN, et al. Striatal amyloid plaque density predicts Braak neurofibrillary stage and clinicopathological Alzheimer's disease: implications for amyloid imaging. *J Alzheimers Dis* 2012;28:869-876
28. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- $\beta$  plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:669-678
29. Landau SM, Hornig A, Fero A, Jagust WJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology* 2016;86:1377-1385
30. Chételat G, Ossenkoppele R, Villemagne VL, Perrotin A, Landeau B, Mézenge F, et al. Atrophy, hypometabolism and clinical trajectories in patients with amyloid-negative Alzheimer's disease. *Brain* 2016;139(Pt 9):2528-2539
31. Jack CR Jr, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2012;71:765-775
32. Li Z, Li K, Luo X, Zeng Q, Zhao S, Zhang B, et al. Distinct brain functional impairment patterns between suspected non-Alzheimer disease pathophysiology and Alzheimer's disease: a study combining static and dynamic functional magnetic resonance imaging. *Front Aging Neurosci* 2020;12:550664
33. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010;30:2-14
34. Vanhoutte M, Landeau B, Sherif S, de la Sayette V, Dautricourt S, Abbas A, et al. Evaluation of the early-phase [18F] AV45 PET as an optimal surrogate of [18F] FDG PET in ageing and Alzheimer's clinical syndrome. *Neuroimage Clin* 2021;31:102750
35. Hsiao IT, Huang CC, Hsieh CJ, Hsu WC, Wey SP, Yen TC, et al. Correlation of early-phase 18F-florbetapir (AV-45)/Amyvid) PET images to FDG images: preliminary studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:613-620
36. Daerr S, Brendel M, Zach C, Mille E, Schilling D, Zacherl MJ, et al. Evaluation of early-phase [18F]-florbetaben

PET acquisition in clinical routine cases. *Neuroimage Clin* 2017;14:77-86

37. Jeong J, Jeong YJ, Park KW, Kang DY. Correlation of early-phase F-18 florapronal PET with F-18 FDG PET in Alzheimer's disease and normal brain. *Nucl Med Mol Imaging* 2019;53:328-333
38. Ottoy J, Verhaeghe J, Niemantsverdriet E, De Roeck E, Wyffels L, Ceyskens S, et al. 18F-FDG PET, the early phases and the delivery rate of 18F-AV45 PET as proxies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease: validation against 15O-H<sub>2</sub>O PET. *Alzheimers Dement* 2019;15:1172-1182
39. Yoon HJ, Kim BS, Jeong JH, Kim GH, Park HK, Chun MY, et al. Dual-phase 18F-florbetaben PET provides cerebral perfusion proxy along with beta-amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin* 2021;31:102773
40. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Alzheimer's disease: developing drugs for the treatment of early stage disease. Available at: [https://isctm.org/public\\_access/FDAGuidance\\_AD\\_Developing\\_Drugs\\_Early\\_Stage\\_Treatment.pdf](https://isctm.org/public_access/FDAGuidance_AD_Developing_Drugs_Early_Stage_Treatment.pdf). Published 2013. Accessed Mar 4, 2022
41. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 2010;9:363-372
42. Ostrowitzki S, Lasser RA, Dorflinger E, Scheltens P, Barkhof F, Nikolcheva T, et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2017;9:95
43. Lowe SL, Duggan Evans C, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, et al. Donanemab (LY3002813) phase 1b study in Alzheimer's disease: rapid and sustained reduction of brain amyloid measured by florbetapir F18 imaging. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:414-424
44. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2021;384:1691-1704
45. Cho H, Choi JY, Hwang MS, Lee SH, Ryu YH, Lee MS, et al. Subcortical <sup>18</sup>F-AV-1451 binding patterns in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2017;32:134-140
46. Leuzy A, Smith R, Ossenkopppele R, Santillo A, Borroni E, Klein G, et al. Diagnostic performance of RO948 F 18 tau positron emission tomography in the differentiation of Alzheimer disease from other neurodegenerative disorders. *JAMA Neurol* 2020;77:955-965
47. Schöll M, Maass A, Mattsson N, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H, et al. Biomarkers for tau pathology. *Mol Cell Neurosci* 2019;97:18-33
48. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259
49. Ossenkopppele R, Schonhaut DR, Schöll M, Lockhart SN, Ayakta N, Baker SL, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain* 2016;139(Pt 5):1551-1567
50. Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, Dickson J, Navitsky M, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand 18F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 2016;139(Pt 5):1539-1550
51. Chen SD, Lu JY, Li HQ, Yang YX, Jiang JH, Cui M, et al. Staging tau pathology with tau PET in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Transl Psychiatry* 2021;11:483
52. Pascoal TA, Therriault J, Benedet AL, Savard M, Lussier FZ, Chamoun M, et al. 18F-MK-6240 PET for early and late detection of neurofibrillary tangles. *Brain* 2020;143:2818-2830
53. Ossenkopppele R, Rabinovici GD, Smith R, Cho H, Schöll M, Strandberg O, et al. Discriminative accuracy of [18F]florbetapir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA* 2018;320:1151-1162
54. Leuzy A, Smith R, Cullen NC, Strandberg O, Vogel JW, Binette AP, et al. Biomarker-based prediction of longitudinal tau positron emission tomography in Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 2022;79:149-158
55. Leuzy A, Pascoal TA, Strandberg O, Insel P, Smith R, Mattsson-Carlgen N, et al. A multicenter comparison of [18F]florbetapir, [18F]RO948, and [18F]MK6240 tau PET tracers to detect a common target ROI for differential diagnosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;48:2295-2305
56. Krishnadas N, Doré V, Groot C, Lamb F, Bourgeat P, Burnham SC, et al. Mesial temporal tau in amyloid- $\beta$ -negative cognitively normal older persons. *Alzheimers Res Ther* 2022;14:51
57. Rubinski A, Tosun D, Franzmeier N, Neitzel J, Frontzkowski L, Weiner M, et al. Lower cerebral perfusion is associated with tau-PET in the entorhinal cortex across the Alzheimer's continuum. *Neurobiol Aging* 2021;102:

111-118

58. Lu M, Pontecorvo MJ, Devous MD Sr, Arora AK, Galante N, McGeehan A, et al. Aggregated tau measured by visual interpretation of flortaucipir positron emission tomography and the associated risk of clinical progression of mild cognitive impairment and Alzheimer disease: results from 2 phase III clinical trials. *JAMA Neurol* 2021;78:445-453
59. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Lowe VJ, Knopman DS, et al. Predicting future rates of tau accumulation on PET. *Brain* 2020;143:3136-3150
60. Vogel JW, Young AL, Oxtoby NP, Smith R, Ossenkoppele R, Strandberg OT, et al. Four distinct trajectories of tau deposition identified in Alzheimer's disease. *Nat Med* 2021;27:871-881

## 퇴행성 뇌질환에서 PET의 발전과 임상적 적용 및 최신 동향

김유경\*

양전자방출단층촬영(PET)을 이용한 단백질병리의 생체영상기술은 퇴행성 치매의 질병 기전을 이해하는데 필요한 정보를 제공할 뿐 아니라, 질병의 조기 발견과 치료법 개발에서 중요한 역할을 수행하고 있다. 베타아밀로이드와 타우 PET 영상은 인체 뇌병리에 기반한 알츠하이머병 연속체에 대한 진단 바이오마커로 확립되어 조기진단과 감별진단을 용이하게 하고, 질병 예후를 예측하고 있다. 또한, 치매치료제 개발에서 예후 및 대리 바이오마커로의 역할이 커지고 있다. 이 중설에서는 치매를 유발하는 알츠하이머병 및 기타 퇴행성 뇌질환에서 베타아밀로이드와 타우 단백질의 뇌축적을 영상화하는 PET의 최근 임상적 적용과 최근 동향을 살펴보고, 잠재적 유용성을 소개하고자 한다.

서울특별시 보라매병원 핵의학과