



รายงานวิจัยปีที่ 1 เรื่อง

ประโยชน์ของการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 florbetapir (F-18-AV-45) เพื่อประเมินการสะสมของ amyloid ในสมองในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์, ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของความสามารถของสมองและผู้สูงอายุปกติ

โดยคณะผู้วิจัย

รศ.พญ.ธัญญลักษณ์ เจริญธัญญกิจ

รศ.นพ.วีรศักดิ์ เมืองไพศาล

ศ.พญ.อรสา ชลาลาภาฤทธิ

รศ.ดร.รุจพร ชนะชัย

อ.นพ.จักรมีเดช เศรษฐนันท์

ผศ.ดร.ยุทธพล วิเชียรอินทร์

ภญ. กันตรัตน์ อรุณรุ่งวิเชียร

ที่ปรึกษา

ศ.ดร.โอภา วัชรคุปต์

รศ.พญ.สุภัทพร เทพมงคล

เดือน ปี พฤศจิกายน 2559

โครงการนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส.)

ความเห็นและข้อเสนอแนะที่ปรากฏในเอกสารนี้เป็นของผู้วิจัย

มิใช่ความเห็นของสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข



First-year research report

The use of F-18 florbetapir (F-18-AV-45) PET to assess brain amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging

By

Assoc. Prof. Tanyaluck Thientunyakit, M.D.

Assoc. Prof. Weerasak Muangpaisan, M.D.

Prof. Orasa Chawalparit, M.D.

Assoc. Prof. Rujaporn Chanachai, Ph.D.

Chakmeedaj Sethanandha, M.D.

Assist. Prof. Yudthaphon Vichianin, Ph.D.

Kuntarat Arunrungvichian, Ph.D.

Consultants

Opa Vajragupta, Ph.D.

Assoc. Prof. Supatporn Tepmongkol, Ph.D.

Month November Year 2016

This research project has been supported by Health System Research Institute (HSRI)

Opinions and suggestions which are presented in this report belong to investigators, not HSRI

สารบัญ

กิตติกรรมประกาศ	4
บทคัดย่อ	5
Abstract	7
หลักการ เหตุผลและทบทวนวรรณกรรม	9
เป้าหมายและวัตถุประสงค์	10
ระเบียบวิจัยและวิธีการประมวลผล	10
ผลการศึกษา วิเคราะห์และวิจารณ์	15
สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	18
เอกสารอ้างอิง	19

กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนการทำวิจัยจากสถาบันพัฒนาการวิจัย กระทรวงสาธารณสุขและทุนพัฒนาการวิจัย
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ Professor Juri Gelovani จากสถาบัน Wayne State University ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่ได้
ได้อนุเคราะห์สารตั้งต้นในการผลิตสารเภสัชรังสีเพื่อใช้ในการวิจัย บุคลากรศูนย์ไซโคลตรอนศิริราช สาขาวิชาเวชศาสตร์
นิวเคลียร์ สาขาวิชารังสีวินิจฉัย ภาควิชารังสีวิทยา และสาขาวิชาเวชศาสตร์ป้องกันและผู้สูงอายุ ภาควิชาเวชศาสตร์
ป้องกัน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตลอดจนอาสาสมัครวิจัยทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือในการดำเนิน
โครงการวิจัยให้สำเร็จ

บทคัดย่อ

ประโยชน์ของการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 florbetapir (F-18-AV-45) เพื่อประเมินการสะสมของ amyloid ในสมองในผู้ป่วยสมองเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์, ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของความสามารถของสมองและผู้สูงอายุปกติ

ภูมิหลังและที่มา อุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ส่งผลกระทบอย่างมากต่อคุณภาพชีวิตทั้งตัวผู้ป่วย ครอบครัว และจะเป็นปัญหาที่สำคัญของเศรษฐกิจ สังคมและการพัฒนาประเทศ การวินิจฉัยอาการและการแสดงทางคลินิกอาจยังไม่เพียงพอ ดังนั้น การตรวจการสะสมของ A β ในสมองได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มจึงมีบทบาทสำคัญทั้งในแง่การวินิจฉัยโรค, การระบุประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค, การวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยรวมทั้งโอกาสในการคิดค้นวิธีการหรือยาในการรักษาหรือป้องกันภาวะสมองเสื่อมในอนาคต

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประโยชน์ของการตรวจการสะสมของ A β ในสมองโดยอาศัยการตรวจเพทสแกนด้วยสารเภสัชรังสี ในประชากรตัวอย่าง 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วย Alzheimer's disease, ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของการรู้คิดสมองและผู้สูงอายุปกติ รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณการสะสม A β ในสมองจากผลการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 flobetapir กับระดับความผิดปกติของความสามารถสมองจากผลการประเมินทางจิตประสาท รวมทั้งผลตรวจภาพสมองด้วย MRI และเพทสแกนด้วยสารเภสัชรังสี F-18 FDG และศึกษาความสัมพันธ์ของผลการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 flobetapir กับการเปลี่ยนแปลงระดับความสามารถสมอง ตลอดจนผลการเปลี่ยนแปลงจากการตรวจภาพสมองด้วย MRI และเพทสแกนด้วยสารเภสัชรังสี F-18 FDG

วิธีการศึกษา 1)การสังเคราะห์สารเภสัชรังสี F-18 flobetapir และ 2) การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัคร 43 รายที่ผ่านเกณฑ์เข้าร่วมโครงการ แบ่งเป็นผู้สูงอายุที่มีระดับความรู้คิดสมองปกติ (HC) 22 ราย ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของการรู้คิดสมอง (MCI) 12 รายและผู้ป่วยอัลไซเมอร์ (AD) 9 รายตามเกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิก อาสาสมัครทุกรายจะได้รับการตรวจประเมินทางคลินิก การทำแบบทดสอบทางจิตประสาท การตรวจภาพ MRI สมอง การตรวจเพทสแกนสมองด้วย F-18 FDG และ F-18 flobetapir ภายในระยะเวลา 6 สัปดาห์ โดยภาพการตรวจสมองต่างๆจะถูกนำมาวิเคราะห์ผลด้วย visual และ quantitative analysis

ผลการศึกษา สารเภสัชรังสี F-18 flobetapir ที่สังเคราะห์ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพเทียบเคียงกับสารต้นแบบ โดยมี Radiochemical yield ประมาณ 20%, pH = 6, ค่าครึ่งชีวิต 115.66 นาที, Radiochemical purity > 95%, Sterility และ Pyrogenicity ผ่านเกณฑ์มาตรฐานยาฉีด ปัจจุบันการผลิต 1 ครั้งใช้ตรวจผู้ป่วยได้ประมาณ 3 ราย ผลการศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นในอาสาสมัคร 17 รายที่ได้รับการตรวจและวิเคราะห์ผลการตรวจครบถ้วนจากทั้งหมด 43 รายที่รับเข้าโครงการ พบว่าผลการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 flobetapir ในอาสาสมัคร 16 ราย (94.12%) มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาท ส่วนผลการตรวจด้วย MRI สมอง (Schelten's rating scale) และการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 FDG มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาทเท่ากับ 13 ราย

(76.47%) และ 15 ราย (88.24%) ตามลำดับ ส่วนผลวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของ F-18 flobetapir กับการตรวจอื่นๆ พบว่า F-18 flobetapir ให้ผลตรงกับผลทดสอบทางจิตประสาท 16 ราย (94.12%), MRI 12 ราย (70.59%) และ F-18 FDG 16 ราย (94.12%) โดยไม่พบว่ามีอาสาสมัครรายใดที่แสดงอาการข้างเคียงจากการตรวจ

สรุป ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่าการตรวจอะมัยลอยด์เพทสแกนด้วย F-18 flobetapir มีความสัมพันธ์กับผลการวินิจฉัยทางคลินิกและผลการทดสอบทางจิตประสาทเป็นอย่างมากและมากกว่าการตรวจด้วย F-18 FDG และความผิดปกติทางกายวิภาคจาก MRI ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ระหว่างอะมัยลอยด์เพทสแกนและการเปลี่ยนแปลงระดับความสามารถสมอง รวมทั้งการตรวจ MRI และ F-18 FDG ยังต้องการติดตามผลต่อไป

คำสำคัญ F-18 flobetapir, อะมัยลอยด์, เพทสแกน, สมองเสื่อม, โรคอัลไซเมอร์

Abstract

The use of F-18 florbetapir (F-18-AV-45) PET to assess brain amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging

Introduction The incidence of dementia in elderly population, aged 60 year or older, has been rapidly increasing. Dementia causes significant negative impacts on quality of lives, both in patients and families, constituting a huge socioeconomic burden and drawback in country's development. Current diagnostic approach based on clinical symptoms and signs may not sufficient. Thus, early detection of amyloid deposition in the brain may play important role in accurate diagnosis, identifying patients at risk, planning for patient management and also leading to development the drug or procedure aimed for therapy or prevention of dementia.

Objectives To evaluate the use of F-18 amyloid PET scan in assessing brain amyloid deposition in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal aging and the correlation between brain amyloid deposition in PET scan and results from neuropsychological test, MRI brain and F-18 FDG PET scan. We also aimed to evaluate the correlation between amyloid PET scan results and changes in neuropsychological test, MRI brain and F-18 FDG PET scan results.

Methods 1) Synthesis of F-18 flobetapir PET tracer 2) Initial clinical study in 43 eligible subjects including 22 normal elderly controls (HC), 12 MCI patients and 9 AD patients according to clinical diagnosis. All subjects were assessed by 1) clinical signs and symptoms and neuropsychological test, brain MRI, F-18 FDG PET and F-18 flobetapir PET scan of the brain within 6-week period. The images were then analyzed using visual and quantitative analyses.

Results The semi-automated synthesized F-18 flobetapir demonstrated equivalent characteristics to those of reported original compound; radiochemical yield of approximately 20%, pH of 6, half-life of 115.66 minutes, radiochemical purity > 95%, sterility and pyrogenicity were equivalent to drug for injection standard. Each synthesis could serve approximately 3 patients. Preliminary results of the clinical study in 17 of 43 eligible volunteers who had completed study protocol and test analysis found that F-18 flobetapir results in most of volunteers (n = 16 (94.12%)) corresponded to the clinical diagnosis and neuropsychological test results, while MRI (Schelten's rating scale) and F-18 FDG PET scan results corresponded with clinical diagnosis and neuropsychological test in 13 (76.47%) and 15 (88.24%) volunteers, respectively. The correlation of results between F-18 flobetapir and other tests showed that F-18 flobetapir tended to correlate with

neuropsychological test in 16 (94.12%), MRI in 12 (70.59%) and F-18 FDG in 16 (94.12%) volunteers. So far, there was no detectable adverse effect in any subject.

Conclusion Our preliminary results found a very high correlation between amyloid PET scan using F-18 flobetapir and clinical diagnosis and neuropsychological test results, which was higher than in F-18 FDG PET and anatomical abnormality detected by MRI, respectively. However, correlation between amyloid PET scan results and changes in neuropsychological test, MRI brain and F-18 FDG PET scan results are still needed to be followed.

Keyword F-18 flobetapir, amyloid, PET scan, dementia, Alzheimer's disease

หลักการ เหตุผลและทบทวนวรรณกรรม

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลกได้ประมาณการณ์ว่าอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปทั่วโลกรวมทั้งในประเทศไทยจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยอุบัติการณ์ในประเทศไทยคาดว่าจะเพิ่มขึ้นจาก 6 แสนราย ในปีพ.ศ. 2544 เป็น 1.3 ล้านราย ในปีพ.ศ. 2563 และสูงถึง 2.7 ล้านราย ในปีพ.ศ. 2583 หรือเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 100 – 325¹ ทั้งนี้ภาวะสมองเสื่อมเป็นภาวะเรื้อรังที่มีระยะเวลาดำเนินโรคนาน ผู้ป่วยจะมีการถดถอยลงอย่างต่อเนื่องทั้งในด้านความจำและพฤติกรรม เกิดเป็นภาวะพึ่งพาต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด มีค่าใช้จ่ายในการดูแลสูง ทำให้เกิดผลกระทบต่อสภาพเศรษฐกิจในครอบครัว ผลกระทบต่อสภาพจิตใจทั้งของผู้ป่วยและคนในครอบครัว รวมถึงความต้องการทางการแพทย์และสาธารณสุขในการดูแลผู้ป่วยดังกล่าวที่เพิ่มมากขึ้นจะส่งผลให้ภาวะนี้เป็นปัญหาที่สำคัญของเศรษฐกิจ สังคมและการพัฒนาประเทศต่อไปในอนาคต

สาเหตุของภาวะสมองเสื่อมที่พบมากที่สุดได้แก่ Alzheimer's disease (AD) ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 70 โดยอาจพบร่วมกับความผิดปกติอื่นๆของสมอง² สำหรับการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมจาก AD นั้น โดยทั่วไปจะอาศัยจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การทำแบบประเมิน Mental State Assessment การประเมิน Activities of Daily living (ADL) เป็นหลัก และอาจพิจารณาการตรวจอื่นๆเพิ่มเติมเพื่อช่วยวินิจฉัยในกรณีที่มีข้อบ่งชี้ อาทิ การตรวจน้ำไขสันหลัง การตรวจภาพทางรังสี (CT, MRI, F-18 FDG PET scan) หรือตรวจหาสารบ่งชี้ (biomarkers) ทางชีวภาพจากเลือดหรือน้ำไขสันหลัง อย่างไรก็ตาม การวินิจฉัยอาการและอาการแสดงทางคลินิกอาจยังไม่เพียงพอเนื่องจากอาจมีผลรบกวนจากโรคประจำตัวอื่นๆของผู้ป่วยที่ทำให้มีความผิดปกติทางระดับความรู้คิดของสมองที่คล้ายคลึงกับภาวะสมองเสื่อมจาก AD สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการหรือการตรวจภาพสมองรังสีส่วนใหญ่ที่ใช้ทั่วไปสามารถวินิจฉัยได้เมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะสมองเสื่อมแล้ว แต่มีข้อจำกัดในการตรวจการสะสมของ amyloid- β ($A\beta$) ในรูปของ amyloid plaque ในเนื้อสมองซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่สำคัญที่ใช้สำหรับวินิจฉัย AD³ โดยมีรายงานว่า การสะสมของ $A\beta$ ในสมองสามารถพบได้เป็นระยะเวลานานหลายปีก่อนผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการสมองเสื่อม⁴ และการตรวจพบการสะสมของ $A\beta$ ในสมองของผู้ป่วยที่มี mild cognitive impairment (MCI) หรือผู้สูงอายุปกติมีความสัมพันธ์กับการเกิดการพัฒนาทางพยาธิสภาพของสมองแบบ AD ในเวลาต่อมา⁵ นอกจากนี้มีสมมุติฐานว่าหากมีการสะสมของ $A\beta$ เป็นเวลานานจนพบความผิดปกติทางพยาธิสภาพหรือเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองแล้วการรักษาใดๆอาจไม่สามารถยับยั้งหรือชะลอการเสื่อมการทำงานของสมองได้⁶ ดังนั้น การตรวจการสะสมของ $A\beta$ ในสมองได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มจึงมีบทบาทสำคัญทั้งในแง่การวินิจฉัยโรค, การระบุประชากรที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค, การวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยรวมทั้งโอกาสในการคิดค้นวิธีการหรือยาในการรักษาหรือป้องกันภาวะสมองเสื่อมในอนาคต ซึ่งมีการศึกษาเกี่ยวกับวิธีการตรวจการสะสมของ $A\beta$ ในสมองทั้งโดยวิธี in vitro และ in vivo หลายการตรวจ รวมทั้งการตรวจเพตสแกนด้วย F-18 florbetapir (F-18-AV-45) ซึ่งเป็นสารเภสัชรังสีสำหรับเพตสแกนที่ได้รับการขึ้นทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (FDA) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 สำหรับใช้ในการตรวจการสะสมของ $A\beta$ ในสมอง อย่างไรก็ตาม ข้อมูลของการตรวจด้วยสารเภสัชรังสีชนิดนี้ส่วนใหญ่ทำในประเทศสหรัฐอเมริกาและเป็นการวิจัยในระยะ pre-marketing ที่ได้รับการสนับสนุนโดยบริษัทผู้ผลิตยา

รวมทั้งผลการศึกษาในชาวเอเชียมีน้อยมากและสารเภสัชสังเคราะห์ชนิดนี้ยังไม่เคยมีใช้ในประเทศไทย ดังนั้น การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาการวินิจฉัยการสะสมของ $A\beta$ ในสมองโดยอาศัยการตรวจเพทสแกนด้วย F-18-AV-45 เพื่อช่วยวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมจาก AD รวมถึงประโยชน์ของการตรวจดังกล่าวในด้านการพยากรณ์การดำเนินโรคในผู้ป่วย AD ตลอดจนโอกาสเกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้ป่วย MCI และผู้สูงอายุปกติ

เป้าหมายและวัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อศึกษาประโยชน์ของการตรวจการสะสมของ $A\beta$ ในสมองโดยอาศัยการตรวจเพทสแกนด้วยสารเภสัชสังเคราะห์ F-18 florbetapir ในประชากรตัวอย่าง 3 กลุ่ม ได้แก่ ผู้ป่วย AD, ผู้ป่วย MCI และผู้สูงอายุปกติ (HC)

วัตถุประสงค์รอง เพื่อศึกษาความสอดคล้องของปริมาณการสะสม $A\beta$ ในสมองจากผลการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 florbetapir กับระดับความผิดปกติของความรู้คิดสมองจากผลการประเมินทางจิตประสาท รวมทั้งผลตรวจภาพสมองด้วย MRI และเพทสแกนด้วยสารเภสัชสังเคราะห์ F-18 FDG และเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของผลการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 florbetapir กับการเปลี่ยนแปลงระดับความสามารถสมอง ตลอดจนผลการเปลี่ยนแปลงจากการตรวจภาพสมองด้วย MRI และเพทสแกนด้วยสารเภสัชสังเคราะห์ F-18 FDG หลังจากติดตามผลเป็นระยะเวลา 2 ปี

ระเบียบวิจัยและวิธีการประมวลผล

การสังเคราะห์สารเภสัชสังเคราะห์ F-18 florbetapir^{7,8} (ส่วนนี้ขออธิบายเป็นภาษาอังกฤษ)

F-18 fluoride was produced by the (p,n) reaction of O-18 18 enriched water (98.20% isotopic purity, center of molecular research; Moscow, Russia) in a HM-20S cyclotron (Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan) using a 3.5 mL target (20 MeV). Sodium L-ascorbate was purchased from Carlo erba (Val de Reuil, France). Anhydrous grade acetonitrile (MeCN) and dimethylsulfoxide (DMSO) were purchased from Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI, USA). methanol (MeOH), ethanol (EtOH), potassium carbonate (K₂CO₃), ammonium acetate (NH₄OAc), 1 N sodium hydroxide (NaOH), 1 N hydrochloric acid (HCl, further diluted with water to form a 3.33 N solution) and 4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.8]hexacosane (Kryptofix, K222) were purchased from Merck KGaA (Darmstadt, Germany). The C18 cartridges (WAT020525) and quarternary methylammonium (QMA) cartridges (WAT023525) were purchased from Waters (Milford, MA, USA). Mannose triflate, 3-NBoc-5'-O-dimethoxytrityl-3'-O-nosyl-thymidine (FLT precursor), (E)-tert-Butyl-4-(2-(6-(2-(2-(2-Hydroxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)vinyl)phenyl(methyl)carbamate (AV-105 precursor) was kindly provided by Prof. Juri Gelovani's laboratory (Wayne State University, USA). Any water used was purified to 18 M Ω and 0.1 μ m filtered for all cleaning.

Preparation of QMA column QMA cartridges were preconditioned with 10 mL of EtOH solution, 10 mL of a 1M K₂CO₃ 1.5 hydrate solution, removed the impurities with 60 mL of water and then removed water in column by flashing with a syringe.

Preparation of C18 column C18 cartridges were preconditioned with 10 mL of EtOH followed by 10 mL of water and then removed water in column by flashing with a syringe.

Radiosynthesis and purification of tracers:

The radiosynthesis of F-18 AV45 start with the production of F-18 fluoride in a cyclotron. After cyclotron production of F-18 using proton beam irradiation of O-18 enriched water via $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction, F-18 was transferred from the target site to V-vial vessel in CFN no.1 synthesizer module (Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan), The synthesis module was operated by CUPID software. F-18 fluoride (2 Ci, 74000 MBq) was trapped by passing the solution through a strong anion exchanging SEP-PAK light QMA cartridge and the O-18 enriched water to be collected in a recovery vial installed on the cassette. Release the F-18 fluoride from the cartridge with Kryptofix 222 solution (K222 22 mg/K₂CO₃ 3.3 mg in 0.7 mL ACN and 0.2 mL H₂O). F-18 fluoride and Kryptofix 222 solution eluate was delivered to reaction vessel and subsequently the solvents were evaporated under a stream of nitrogen at 95°C until almost dry (4:30 minutes). After cooling for 40 seconds, anhydrous MeCN (0.5 mL) was added to reaction vessel to azeotropically remove water from the solution at 95°C until complete dryness (2:30 minutes). After cooling for 40 seconds, AV-105 precursor (5 mg dissolved in 0.5 mL DMSO and 0.5 mL MeCN) was transferred to the activated F-18 fluoride residue in reaction vessel and the solution reacted at 140°C for 7:40 minutes. The product was hydrolyzed by transferring 1 N HCl (1 mL) and heating the mixture at 140°C for 8:40 minutes. After cooling for 1 minutes, the reaction mixture was neutralized by transferring 1 M NaOH (0.5 mL). The Unpurified products were injected into semi-preparative HPLC for separation (44% MeCN: 55% NH₄OAc pH4.5 with 0.5% sodium ascorbate, Flow rate 4 mL/min, UV 350 nm). Collect the F-18 AV45 product with retention times of 24 minutes, dilute with water (10 mL), purification with C18 cartridges and release the pure F-18 AV45 from the C18 cartridge with EtOH (2.0 mL). After the purification, the solvent was evaporated at 95°C (3:30 minutes) and 5 mL water was added to the reaction vessel to dissolve. Before entering a vented sterile collection vial, the product was passed through a 0.22 μm sterile filter (PVDF) ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

แผนภาพที่ 1 ขั้นตอนการสังเคราะห์ F-18 florbetapir



จากนั้นจะนำสารเภสัชสังเคราะห์ F-florbetapir ที่ผลิตได้ไปพิสูจน์ความบริสุทธิ์และเอกลักษณ์ (structure elucidation) ของสารที่ได้และตรวจวิเคราะห์เพื่อควบคุมคุณภาพของสารเภสัชสังเคราะห์ให้เป็นไปตามมาตรฐาน

การศึกษาทางคลินิก

ประชากรตัวอย่าง (Study Population)

ผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เพศชายและเพศหญิง ที่สามารถรับการตรวจที่ใช้ในการวิจัยและมาตรวจติดตามผลได้เป็นระยะเวลา 2 ปี โดยมีที่มาจากคลินิกผู้สูงอายุ คลินิกตรวจสุขภาพภาควิทยาศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และการประชาสัมพันธ์ด้วยสื่อต่างๆภายในและภายนอกโรงพยาบาลศิริราช อาสาสมัครทุกรายรวมทั้งญาติผู้ดูแลได้รับทราบรายละเอียดโครงการวิจัยและลงนามใน inform consent เพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยแบ่งอาสาสมัครเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- ผู้ป่วย AD ซึ่งได้รับการวินิจฉัยโดยอาศัยเกณฑ์ของ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorder Association's Criteria (NINCDS-ADRDA) for probable AD และผล Thai Mental Status Exam (TMSE) มีค่าน้อยกว่า 26 และ clinical dementia rating scale (CDR) มีค่า 0.5 ขึ้นไป โดยจะต้องอ่านออกเขียนได้ และไม่มีปัญหาในการสื่อสารกับผู้อื่นก่อนเป็นโรคอัลไซเมอร์ และจะต้องมีผู้ดูแลผู้ป่วยที่อยู่กับผู้ป่วยอย่างน้อย 5 วันต่อสัปดาห์และอย่างน้อยสามชั่วโมงต่อวันและรู้เกี่ยวกับอาการของผู้ป่วยในด้านความจำ พฤติกรรมและอารมณ์ การประกอบกิจวัตรประจำวัน โดยผู้ดูแลจะต้องสามารถมาโรงพยาบาลกับผู้ป่วยได้ และสมัครใจและสามารถที่จะเล่าอาการของผู้ป่วย

- ผู้ป่วย MCI ซึ่งได้รับการวินิจฉัยจากผล Thai Mental Status Exam (TMSE) มีค่า 24-30 มีอาการหลงลืมที่สังเกตได้โดยผู้ป่วยเอง ญาติผู้ใกล้ชิดหรือแพทย์ผู้ดูแล มีความจำลดลงจากการทดสอบ word recall ของ Alzheimer's disease Assessment Scale (ADAS-Cog) อยู่ในเกณฑ์ MCI และ clinical dementia rating scale (CDR) มีค่า 0.5 ความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน (activities of daily livings: ADLs) ปกติ และไม่มีอาการบ่งชี้ว่ามีสมองเสื่อม

- ผู้สูงอายุปกติ (HC) ได้แก่ ผู้สูงอายุทั่วไปที่ไม่มีอาการผิดปกติของความสามารถของสมองจากการซักประวัติ ตรวจร่างกายและผล Thai Mental Status Exam (TMSE) มีค่า 24-30 และ clinical dementia rating scale (CDR) มีค่า 0 ไม่มีภาวะซึมเศร้า ไม่มีอาการบ่งชี้ว่ามีภาวะสมองเสื่อมและไม่มี MCI ยังสามารถประกอบกิจวัตรประจำวัน (ADLs) ได้ปกติ

สำหรับเกณฑ์ไม่รับเข้าในการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะเจ็บป่วยขั้นรุนแรง, มีภาวะติดเชื้อ HIV หรือ AIDS, มีประวัติติดสุราเรื้อรังหรือติดยาเสพติด, มีมะเร็งสมองทั้งชนิดปฐมภูมิหรือแพร่กระจาย, มีพยาธิสภาพทางสมองที่สำคัญ, มีความผิดปกติอื่นๆ ที่อาจรบกวนผลการวิจัย, เคยได้รับหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาหรือสารที่ออกฤทธิ์ต่อการสะสมของ amyloid หรือร่วมงานวิจัยที่มีการใช้สาร/ยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าว รวมทั้งไม่สามารถทำการตรวจสมองตามขั้นตอนที่ระบุ

อาสาสมัครทุกรายจะได้รับการรวบรวมข้อมูลต่างๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วย การสัมภาษณ์ผู้ป่วย ได้แก่ ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ส่วนสูง น้ำหนัก โรคประจำตัว การวินิจฉัยอาการและการแสดงของภาวะสมองเสื่อมโดยแพทย์เฉพาะทาง การตรวจประเมินทางจิตประสาทซึ่งประกอบด้วย Thai Mental Status Exam (TMSE), clinical dementia rating scale (CDR), activities of daily livings (ADL), Alzheimer's disease Assessment Scale (ADAS) และ neuropsychiatric inventory (NPI) เมื่อเริ่มเข้าโครงการและระหว่างติดตามที่ระยะเวลา 1 และ 2 ปี รวมทั้งการตรวจภาพรังสีสมอง (MRI, F-18 FDG PET/CT และ F-18 flobetapir PET/CT) เมื่อเริ่มเข้าโครงการและหลังติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี

การแปลผลภาพการตรวจรังสีสมอง

การแปลผล MRI เพื่อประเมินความผิดปกติทางกายวิภาคใช้การประเมิน medial temporal lobe atrophy ด้วย visual assessment และแบ่งตามคะแนน Schelten's rating scale ซึ่งมีค่าคะแนนตั้งแต่ 0-49 จากนั้นนำค่าคะแนนที่ได้มาแปลผลเทียบกับอายุว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติหรือผิดปกติ

การแปลผลการตรวจ F-18 flobetapir PET/CT ด้วย visual analysis จะพิจารณาจากภาพการสะสมของสารเภสัชรังสีที่ gray matter โดยให้คะแนนเป็น 4-point scales ดังนี้ 0= none, 1= sparse, 2= moderate และ 3= frequent¹⁰ โดยให้คะแนน 0-1 เท่ากับผลการตรวจเป็นลบ คะแนน 2-3 เท่ากับผลการตรวจเป็นบวก¹⁰

การแปลผลการตรวจ F-18 FDG PET/CT ด้วย Visual analysis ตาม NIA-AA-C^{11,12} ได้แก่ AD-like (CAT1) ซึ่งแบ่งกลุ่มย่อยตามระดับความรุนแรงและตำแหน่งที่น้ำตาลรังสีสะสมในสมองลดลง ดังนี้ early AD (score 1) ได้แก่ บริเวณ posterior cingulate and/or medial temporal lobes, mild AD (score 2) ได้แก่ ลักษณะที่พบใน early AD ร่วมกับมี mild temporal-parietal hypometabolism, moderate AD (score 3) ได้แก่ ลักษณะที่พบใน early ร่วมกับ severe temporal-parietal hypometabolism โดยที่การสะสมน้ำตาลรังสีที่ frontal region ปกติ และ severe AD (score 4) ได้แก่ ลักษณะที่พบใน moderate AD ร่วมกับมีการลดลงของการสะสมน้ำตาลรังสีที่ frontal region นอกเหนือจากนี้ยัง

พบความผิดปกติแบบ Frontotemporal dementia-like (CAT 2) มีการสะสมน้ำตาโปรตีนที่ frontal และ anterior temporal region และ Other (CAT 3) ได้แก่ normal, undetermined, or Lewy body dementia pattern

ทางผู้วิจัยมีแผนการวิเคราะห์ผลการตรวจทางรังสีต่างๆด้วย quantitative analysis โดยการใช้โปรแกรมวิเคราะห์ผลทางคอมพิวเตอร์ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ผลดังกล่าวยังไม่แล้วเสร็จโดยจะได้มีการอธิบายในลำดับต่อไป

ผลการศึกษา วิเคราะห์และวิจารณ์

สารเภสัชรังสี F-18 flobetapir ที่สังเคราะห์ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพเทียบเคียงกับสารเภสัชรังสีต้นแบบ โดยมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี ค่า pH ประมาณ 6 (เกณฑ์ 4.5-8.5) Radiochemical yield ประมาณ 20%, pH = 6, ค่าครึ่งชีวิต 115.66 นาที (เกณฑ์ 105-115 นาที), Radiochemical purity > 95%, Sterility ผ่านเกณฑ์มาตรฐานยาฉีด และ Pyrogenicity < 1.0 Eu/ml ในการผลิต 1 ครั้งใช้ตรวจผู้ป่วยได้ 3 ราย

ผลการศึกษาทางคลินิก ในปีที่ 1 โครงการนี้จะเก็บข้อมูลในกลุ่มตัวอย่าง 50 ราย แต่สามารถรวบรวมอาสาสมัคร 43 รายที่ผ่านเกณฑ์รับเข้าโครงการและได้รับการตรวจประเมินทางคลินิกโดยแพทย์รวมถึงรับการตรวจประเมินทางจิตประสาทและการตรวจภาพรังสีสมอง ทั้งนี้ข้อมูลการวิเคราะห์ผลของการตรวจประเมินแต่ละชนิดอย่างสมบูรณ์มีความแตกต่างกันขึ้นกับตารางนัดหมายและเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์เพื่อสรุปผลแบบ consensus ในเบื้องต้นจากอาสาสมัครที่ได้รับการตรวจ 43 รายมี 17 รายที่ได้รับการวิเคราะห์ผลการตรวจครบถ้วนตามแผนการวิจัยในปีแรก ส่วนอีก 26 รายอยู่ระหว่างรอผลการวิเคราะห์ให้สมบูรณ์ ซึ่งทั้ง 17 รายนี้จะได้นำมาวิเคราะห์ผลความสัมพันธ์ของการตรวจทางรังสีชนิดต่างๆกับผลการวินิจฉัยทางคลินิกต่อไป

1) ผลของการตรวจสะสมของ beta amyloid ในสมองด้วยการตรวจ F-18-florbetapir

จากอาสาสมัครจำนวน 17 รายที่ได้รับการตรวจและวิเคราะห์ผลการตรวจครบถ้วนตามแผนการวิจัยในปีแรก ได้ทำการวิเคราะห์ผลความสัมพันธ์ของการตรวจทางรังสีชนิดต่างๆกับผลการวินิจฉัยทางคลินิกต่อไป โดยมีข้อมูลแสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลการวินิจฉัยทางคลินิกและผลการตรวจประเมินเบื้องต้นในอาสาสมัครวิจัยทั้ง 17 ราย

No.	อายุ	เพศ	การวินิจฉัยทางคลินิก*	TMSE	CDR	ADL	ADAS	NPI	MRI (Schelten's scale for age)	F-18 FDG PET	F-18 flobetapir PET
1	61	ชาย	HC	30	0	80/0	5.66	0/0	Normal	Normal	Negative
2	62	หญิง	HC	30	0	66/0	2.66	0/0	Normal	Normal	Negative
3	80	หญิง	HC	27	0	75/2	4.34	11/36	Normal	Normal	Negative
4	69	ชาย	MCI	25	0.5	66/0	13.66	0/0	Abnormal	Early AD	Positive
5	67	ชาย	HC	29	0	74/0	5.66	0/0	Normal	Normal	Negative
6	66	ชาย	HC	27	0	78/0	3.67	1/0	Normal	Other	Negative
7	72	ชาย	AD	24	0.5	65/0	16.66	0/0	Normal	Moderate AD	Positive
8	80	หญิง	HC	25	0	78/0	4.67	0/0	Normal	Normal	Negative
9	75	ชาย	AD	21	1	68/2	11.99	1/1	Abnormal	Mild AD	Positive

10	65	ชาย	HC	29	0	70/0	2.33	0/0	Normal	Normal	Negative
11	65	หญิง	HC	29	0	76/0	3.67	1/0	Normal	Normal	Negative
12	72	ชาย	MCI	27	0.5	67/0	8.33	0/0	Normal	Other	Positive
13	69	ชาย	HC	27	0	78/0	5.33	0/0	Normal	Early AD	Positive
14	72	ชาย	MCI	27	0.5	70/0	2.99	1/36	Normal	Mild AD	Positive
15	73	หญิง	HC	27	0	78/0	1.67	0/0	Normal	Normal	Negative
16	74	หญิง	HC	29	0	76/0	6.32	0/0	Abnormal	Normal	Negative
17	61	ชาย	HC	30	0	80/0	5.66	0/0	Normal	Normal	Negative

*หมายเหตุ การวินิจฉัยทางคลินิกอาศัยจากผลการซักประวัติตรวจร่างกายโดยแพทย์เฉพาะทางด้านผู้สูงอายุและผลทดสอบทางจิตประสาทโดย HC ได้แก่ ได้แก่ ผู้สูงอายุที่มีระดับความรู้คิดสมองปกติ, MCI ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเล็กน้อยของการรู้คิดสมองและ AD ได้แก่ผู้ป่วยอัลไซเมอร์,

จากอาสาสมัคร 17 ราย (12 HC, 3 MCI, 2 AD) พบว่าการตรวจเพทสแกนด้วย F-18 flobetapir ในอาสาสมัครส่วนใหญ่ (16 ราย, 94.12%) มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาท โดยมีเพียง 1 ราย (No.13) ที่การวินิจฉัยทางคลินิกจัดอยู่ในกลุ่มผู้สูงอายุปกติแต่ผล F-18 flobetapir พบว่ามีการสะสมของอะมัยลอยด์ในสมอง สำหรับผลการตรวจด้วย MRI สมองในอาสาสมัครเมื่อพิจารณาจากคะแนน Schelten's rating scale พบว่ามีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาท จำนวน 13 ราย (76.47%) โดยที่ผล MRI เป็นปกติในผู้ป่วย AD 1 ราย (no.7) และ MCI 2 ราย (no.12 และ 14) และมีผล MRI ผิดปกติในผู้สูงอายุปกติ 1 ราย ในขณะที่การตรวจเพทสแกนด้วย F-18 FDG มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาท เท่ากับ 15 ราย (88.24%) โดยพบผลตรวจผิดปกติในผู้สูงอายุปกติ 1 ราย (no.13) และมีผลผิดปกติแต่เป็นที่ตำแหน่งอื่นซึ่งไม่เข้ากับรูปแบบของ AD หรือ FTD pattern ในผู้ป่วย MCI 1 ราย (no.12) ซึ่งในรายนี้อาจกล่าวได้ว่าการตรวจด้วย F-18 flobetapir เป็นการตรวจทางรังสีชนิดเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยโรค อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาขณะนี้อยู่ในช่วงติดตามอาการ จึงยังไม่ได้มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาใดๆจากผลการตรวจภาพถ่ายรังสีสมอง

การที่ผลการประเมินทางคลินิกมีความสัมพันธ์อย่างสูงมากกับผลตรวจอะมัยลอยด์เพทสแกนด้วย F-18 flobetapir สามารถอธิบายได้จากการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความแม่นยำของการตรวจภาพถ่ายรังสีสมอง ในการวินิจฉัยแยกภาวะโรค ดังนั้น การคัดเลือกอาสาสมัครในกลุ่มของ AD เข้าโครงการจึงเลือกรายที่มีอาการชัดเจน ได้รับการติดตามมาสักระยะ และอาสาสมัครเองก็เคยได้รับการตรวจยืนยันด้วย CT หรือ MRI มาแล้วก่อนที่จะเข้าร่วมโครงการ แต่ประโยชน์ของการนำเพทสแกนไปใช้ในอนาคต คือ ในรายที่อาการกำกวม ทางคลินิก ซึ่งผลการประเมินทางคลินิกอาจจะมีความสัมพันธ์กับผลของการตรวจเพทสแกนที่ลดลง ส่วนการใช้คะแนนการทดสอบทางจิตประสาทมาช่วยในการวินิจฉัยภาวะสมองเสื่อมนั้น ถึงแม้เป็นการประเมินแบบ objective แต่ยังมีข้อจำกัด ในเรื่องของระดับการศึกษา อายุ และปัจจัย

อื่นๆ ที่อาจรบกวนการแปลผลที่ไม่ได้ขึ้นกับระดับความรู้คิดสมองโดยตรง ทำให้มีความไวและความจำเพาะต่อการวินิจฉัยโรคที่จำกัด ส่วนการชักประวัติจากญาติและคะแนน CDR ที่ได้ข้อมูลจากญาติ ในบางครั้งอาจมี subjective bias ในการให้ข้อมูลตามความรู้สึกของญาติเอง จึงต้องนำทั้งข้อมูลแบบ subjective ที่ได้จากญาติมาร่วมพิจารณากับผลการทดสอบทางจิตประสาทซึ่งเป็นข้อมูลแบบ objective ด้วยเสมอ

ในการศึกษานี้กลุ่มที่อาจมีปัญหาบ้างในการวินิจฉัยแยกโรคคือ ผู้สูงอายุปกติและ MCI เนื่องจากในอาสาสมัครที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นผู้สูงอายุที่มีระดับความรู้คิดสมองปกติทุกรายและ MCI บางราย เป็นการตรวจประเมินครั้งแรก และไม่ได้มีการติดตามข้อมูลประวัติและการทดสอบทางจิตประสาทแบบ cross-sectional จึงไม่ทราบการเปลี่ยนแปลง เพราะได้ข้อมูลเพียงแค่จุดเดียว รวมทั้งอาจมีโอกาสผิดพลาดได้โดยขึ้นกับหลายปัจจัยดังกล่าวแล้วข้างต้น แต่ในทางเวชปฏิบัติจริง ในผู้ที่ถูกประเมินทางคลินิกว่าปกติ หรือผู้ป่วย MCI ที่ไม่รบกวนการดำเนินชีวิตประจำวันนั้น มักจะได้รับการติดตามเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกและการทดสอบทางจิตประสาทเป็นระยะ

2) ความสัมพันธ์ของผลการตรวจด้วย F-18-florbetapir กับระดับความรุนแรงของการลดลงของความสามารถสมอง รวมทั้งการตรวจพบความผิดปกติของสมองจากภาพการตรวจทางรังสี

เนื่องจากการดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี quantitative analysis ยังไม่สามารถดำเนินการได้อย่างสมบูรณ์ในส่วนของ F-18 florbetapir และ MRI ด้วยเทคนิคพิเศษ เนื่องจากข้อจำกัดได้แก่ การติดตั้งโปรแกรมคอมพิวเตอร์ การรออกแบบประมาณจากทางคณะผ่านทางโครงการพัฒนาภาควิชาในการจัดซื้อชุดอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ประสิทธิภาพสูงสำหรับการใช้ในการประมวลผล เวลาที่ใช้ในการประมวลผลซึ่งต่อรายใช้เวลาค่อนข้างนาน รวมถึงการประสานความร่วมมือกับสถาบันต่างประเทศในการพัฒนาโปรแกรมสำหรับกาวิเคราะห์ผลเพิ่มเติมเพื่อให้ตรงความต้องการของทีมผู้วิจัย จึงยังไม่มีผลในส่วนดังกล่าวมารายงาน ณ ขณะนี้ แต่ทางทีมผู้วิจัยสามารถรายงานผลเบื้องต้นของความสัมพันธ์ของผลการตรวจด้วย F-18 florbetapir กับระดับความรุนแรงของการลดลงของความสามารถสมอง รวมทั้งการตรวจพบความผิดปกติของสมองจากภาพการตรวจทางรังสีโดยใช้ข้อมูลจากการแปลผลด้วย visual analysis ได้ดังตารางข้างต้น

จากข้อมูลดังกล่าว สามารถนำมาวิเคราะห์แนวโน้มความสัมพันธ์ของการตรวจด้วย F-18 florbetapir และระดับความรุนแรงของการลดลงของความรู้คิดสมองโดยอาศัยผลการทดสอบทางจิตประสาท พบว่า F-18 florbetapir มีความสัมพันธ์กับผลทดสอบทางจิตประสาทในอาสาสมัครในสัดส่วนที่สูงมาก (16 ราย, 94.12%) โดยให้ผลต่างจากผลทดสอบทางจิตประสาทในอาสาสมัครเพียง 1 ราย ที่ผลการทดสอบทางจิตประสาทอยู่ในช่วงของผู้สูงอายุปกติแต่ผล F-18 florbetapir พบว่ามีการสะสมของอะมัยลอยด์ในสมอง และ F-18 FDG ให้ลักษณะผิดปกติเข้าได้กับ early AD ซึ่งในรายนี้ผลการตรวจด้วย MRI ไม่พบความผิดปกติทางกายวิภาค หากการติดตามอาการและระดับความรู้คิดสมองรวมทั้งผลการตรวจทางรังสีในรายนี้พบว่าเข้าได้กับ MCI หรือ AD ในภายหลังแสดงว่า F-18 florbetapir และ F-18 FDG สามารถให้การวินิจฉัยได้ตั้งแต่ในระยะแรกเริ่มขณะที่ผู้ป่วยยังไม่แสดงอาการ

สำหรับความสัมพันธ์ของการตรวจด้วย F-18 florbetapir และผลตรวจ MRI สมองโดยการประเมินตาม Schelten's scale เทียบกับอายุ พบว่า F-18 florbetapir ให้ผลตรงกับผลตรวจ MRI ในอาสาสมัคร จำนวน 12 ราย (70.59%) และมีผลต่างจากผลตรวจ MRI ในอาสาสมัครจำนวน 5 ราย (29.41%) ซึ่งในจำนวนนี้มี 4 รายที่ MRI ให้ผลปกติแต่ F-18 florbetapir ให้ผลบวก (1 HC, 2 MCI, 1 AD) ในขณะที่อีก 1 ราย (HC) มี MRI ผิดปกติแต่ F-18 florbetapir ให้ผลลบ

สำหรับความสัมพันธ์ของการตรวจด้วย F-18 florbetapir และผลตรวจ F-18 FDG โดยการประเมินแบบ visual analysis พบว่า F-18 florbetapir ให้ผลตรงกับผลตรวจ F-18 FDG ในอาสาสมัคร จำนวน 16 ราย (94.12%) และมีผลต่างจากผลตรวจ F-18 FDG ในอาสาสมัครจำนวน 1 ราย (11.76%) ซึ่งในรายนี้ F-18 FDG ให้ผลความผิดปกติที่ไม่ตรงกับ AD หรือ FTD pattern แต่ F-18 florbetapir ให้ผลบวก โดยในรายนี้ได้รับการวินิจฉัยทางคลินิกว่าเป็น MCI โดยที่ MRI ให้ผลปกติ ซึ่งหากยึดตามข้อมูลที่มี ณ ขณะนี้อาจกล่าวได้ว่าการตรวจด้วย F-18 florbetapir เป็นการตรวจทางรังสีชนิดเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยโรค อย่างไรก็ตาม จำเป็นจะต้องติดตามผลการเปลี่ยนแปลงอาการของผู้ป่วยต่อไป

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการตรวจครบถ้วนตามแผนในปีแรกยังคงมีจำนวนน้อยและส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้สูงอายุที่มีระดับความรู้คิดสมองปกติ ผลการศึกษาเมื่อมีจำนวนตัวอย่างเพิ่มขึ้นอาจให้ผลที่เปลี่ยนแปลงไปจากนี้จึงจำเป็นต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมต่อไป นอกจากนี้การวิเคราะห์ค่าความเสี่ยงทางสถิติของความสัมพันธ์ดังกล่าวยังไม่สามารถทำได้ ณ ขณะนี้ เนื่องจากขนาดตัวอย่างที่เก็บรวบรวมข้อมูลได้ครบถ้วนสำหรับนำมาวิเคราะห์ผลยังมีจำนวนน้อยไม่เพียงพอในการวิเคราะห์ค่าความสัมพันธ์ทางสถิติ

สรุปและข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

สารเภสัชรังสี F-18 florbetapir ที่สังเคราะห์ได้มีคุณสมบัติทางกายภาพเทียบเคียงกับสารต้นแบบ ผลการศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นในอาสาสมัคร 17 รายพบว่า ผลการตรวจเพสแกนด้วย F-18 florbetapir ในอาสาสมัครส่วนใหญ่ (16 ราย, 94.12%) มีความสัมพันธ์กับการวินิจฉัยทางคลินิกและผลทดสอบทางจิตประสาทซึ่งสูงกว่าการตรวจภาพถ่ายรังสีสมองอื่นๆ ได้แก่ F-18 FDG และ MRI แต่ยังคงต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมในอาสาสมัครจำนวนมากขึ้นรวมทั้งมีการติดตามผลในระยะยาวต่อไป ในขณะนี้ ยังไม่พบผลข้างเคียงใดๆในอาสาสมัครที่ได้รับการตรวจดังกล่าว

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย จากผลการวิจัยเบื้องต้นซึ่งพบว่าการตรวจภาพถ่ายรังสีสมองโดยเฉพาะเพสแกนทั้ง F-18 florbetapir และ F-18 FDG มีความสัมพันธ์ในระดับสูง กับผลการวินิจฉัยทางคลินิกและสามารถวินิจฉัยความผิดปกติได้เร็วกว่าการตรวจ MRI ทางผู้วิจัยจึงขอเสนอให้ผู้รับบริการสามารถเบิกค่าใช้จ่ายตามสิทธิการรักษาพยาบาลได้ในการตรวจดังกล่าวหากมีข้อบ่งชี้ เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยที่สงสัยว่าอาจมีอาการของสมองเสื่อมจากการตรวจทางคลินิกโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยหากมีการบริหารจัดการที่มีประสิทธิภาพ จะสามารถลดต้นทุนในการผลิตสารเภสัชรังสีเพื่อลดค่าใช้จ่ายในการตรวจลงได้เพื่อสนับสนุนให้ประชาชนไทยได้มีโอกาสเข้าถึงบริการเหล่านี้ได้มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–17.
2. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54(11 Suppl 5):S10-5.
3. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(4 Suppl): S1–S2.
4. Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, Gomez MG, Langois CM et al. Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1057–1065.
5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, 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* 2011; 7:270–279.
6. Alzheimer's Association. Alzheimer's Association Report 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer Dement* 2013; 9:208–245.
7. Zhang W, Oya S, Kung M, Hou C, Maier DL, Kung HF. F-18 Polyethyleneglycol stilbenes as PET imaging agents targeting A β aggregates in the brain. *Nucl Med Biol* 2005; 32:799– 809.
8. Yao CH, Lin KJ, Weng CC, Hsiao IT, Ting YS, Yen TC, et al. GMP-compliant automated synthesis of [18F]AV-45 (FlorbetapirF18) for imaging b-amyloid plaques in human brain. *Applied Radiation and Isotopes* 2010; 68:2293–2297.
9. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in probable Alzheimer's disease and normal aging: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:967–972.
10. 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; 305:275–83.
11. Lehman V, Carter RE, Claassen DO, Murphy RC, Lowe V, Petersen RC, et al. Visual assessment versus quantitative three-dimensional stereotactic surface projection fluorodeoxyglucose positron

emission tomography for detection of mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Clin Nucl Med. 2012;37: 721-726.

12. Lowe V, Peller P, Weigand S, Quintero C, Tosakulwong N, Vemuri P, et al. Application of the National Institute on Aging–Alzheimer’s Association AD criteria to ADNI. Neurology. 2013; 80:2130-2137.