〈原 著〉

軽度認知障害からアルツハイマー病への進行予測

久米 一誠 羽生 春夫 佐藤 友彦 平尾健太郎
金高 秀和 清水聡一郎 櫻井 博文 岩本 俊彦

要 約 目的：MRI や SPECT 画像データの解析とともに病識を評価することによって，健忘型軽度認知障害（MCI）からアルツハイマー病（AD）への移行が予測できるか否かを検討した。**方法：**健忘型 MCI を約 2 年半から 3 年間追跡し，観察期間内に認知障害が進行し AD と診断された MCI/AD 群 21 例と進行がみられなかったかあるいは多少の進行はみられても自立でき AD の診断には至らなかった MCI/MCI 群 18 例を対象とし，早期 AD 19 例と比較した。MRI は voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease（VSRAD）を用いて解析し海馬傍回の萎縮（z-score）を求め，SPECT は 3D-stereotactic surface projection の z-score 像から大脳後方連合野の血流低下を定性的に評価し，病識は生活健忘チェックリストの（介護者－患者）間のスコア差から評価し，それぞれ観察開始時の成績を比較した。**結果：**MCI/MCI 群と比べて，MCI/AD 群は MRI による海馬の z-score が高値となり，SPECT による大脳後方連合野の血流低下が高頻度にみられ，病識は低下していた。さらに早期 AD 群ではこれらの検査異常はより高度または高率にみられた。各検査成績を一項目または二項目組み合わせても MCI/AD 群と MCI/MCI 群の識別率はせいぜい 60%～70% 台であったが，MRI，SPECT，病識の各成績をすべて組み合わせると 80% 以上の識別率が得られた。**結論：**MRI や SPECT の画像所見に病識の評価を加えることによって，MCI から AD への移行をより正確に予測できると考えられた。

Key words：軽度認知障害，アルツハイマー病，MRI，SPECT，病識

（日老医誌 2010；47：147-152）

緒 言

軽度認知障害（mild cognitive impairment, MCI）の多くは数年以内にアルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）を代表とする認知症へ移行することから，認知症や AD の早期診断との関連で注目されている。さらに，抗コリンエステラーゼ阻害薬のような症候改善薬の他に疾患修飾薬が登場するであろうと期待されている今日，認知症に至る前段階で治療を行えば大きな利益が得られるものと考えられることから，その診断の臨床的意義は極めて大きい。

一般に，MCI の背景にある病理や病態像は多様であるが，その中でも記憶障害を中心とした神経心理学的スコアが不良であるほど，AD の遺伝学的危険因子である ApoE4 のキャリアーである場合，magnetic resonance imaging（MRI）による海馬の萎縮がより高度であるほ

ど，AD へ進展しやすいと考えられている¹⁾。さらに，single photon emission CT（SPECT）や positron emission CT（PET）による後部帯状回や側頭頭頂葉の血流や代謝の低下がみられる場合や髄液中総タウ蛋白やリン酸化タウ蛋白が高値であることも進行を予測する因子と考えられている。一方，著者らは臨床的な側面として，MCI でも病識の低下を示す場合²⁾や認知機能検査を 1 週間後再度施行しスコアの改善がみられない，すなわち明らかな学習効果がみられない場合³⁾に，high risk 患者として AD への進展が予測される可能性を指摘した。

このように，多くの患者情報を総合的にとらえて解析すれば，病態をより正確に評価でき，進行予測につながることが期待される。そこで今回，物忘れ外来で普及している画像検査（MRI と SPECT）と著者らが用いてきた比較的簡便な病識の評価を加えることによって，MCI の進展を予測できるか否かを検討した。

K. Kume, H. Hanyu, T. Sato, K. Hirao, H. Kanetaka, S. Shimizu, H. Sakurai, T. Iwamoto：東京医科大学老年病科

受付日：2009. 7. 30，採用日：2009. 10. 21

方 法

1. 対象

平成17年4月から18年8月までの間に当科物忘れ外来を受診し、健忘型MCIまたは早期ADと診断された61例を対象とした。健忘型MCIは42例で、Petersenらの診断基準¹⁾に基づき、記憶障害は、Wechsler Memory Scale-revised (WMS-R)の論理記憶-I (直後再生)⁴⁾で評価し、スコアが同年齢の平均-1.5標準偏差以下となる場合とした。ADは19例で、診断はNINCDS-ADRDAの診断基準⁵⁾を用い、probable例またはpossible例を含めた。早期ADとはclinical dementia rating (CDR)⁶⁾が0.5または1でMini-Mental State Examination (MMSE)⁷⁾スコアが20点以上のものとした。さらに、Geriatric Depression Scale (GDS) -15⁸⁾が8点以上の患者は除外した。対象患者は、2年半から3年間にわたり追跡され、MCI群42例中3例はその他の認知症と診断されたため除外した。残り39例は、追跡期間中にADの診断基準に合致したMCI/AD群の21例と認知機能障害の進行はみられないかあるいは進行がみられても、日常生活は自立可能でADの診断には至らなかったMCI/MCI群の18例に分けられた。なお、塩酸ドネペジルは、観察開始とともに早期AD群19例中17例で投与され、MCI群39例中8例 (MCI/MCI群で3例、MCI/AD群で5例) で投与された。画像検査や神経心理学的検査について、患者または介護者から同意を得た。

2. 方法

全例に頭部MRIと脳血流SPECT検査が施行された。MRI上認知機能に影響を及ぼすような広範な大脳白質病変 (Fazekas分類⁹⁾でgrade3のperiventricular hyperintensityやdeep white matter hyperintensity)や脳梗塞を有する患者は含まれていない。MRIは1.5TのMagnetom Avanto (Siemens)を用い、magnetization prepared rapid gradient echo imaging (MPRAGE)により矢状断の3D-T1データを収集し、voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD)¹⁰⁾を用い海馬傍回 (内嗅野皮質)のz-scoreを算出した。撮像シーケンスはVSRADガイドラインの推奨条件 (TR:11ms, TE:4.76ms, FA:16度)によった。SPECTの脳血流トレーサーはN-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamineを用い、3D-SSP (three dimensional-stereotactic surface projection)¹¹⁾にて解析した。全脳平均で参照されたz-score像を視覚的に判定した。臨床情報を知らない脳核医学に習熟した判定医が、頭頂側頭葉や後部帯状回の血流低下の有無から、

- +2 (明らかにADパターンである)
- +1 (おそらくADパターンである)
- ±0 (どちらともいえない)
- 1 (おそらくADパターンではない)
- 2 (決してADパターンではない)

の5つに分類した。

病識は、生活健忘チェックリストを用い、介護者と患者のスコア差から評価した。生活健忘チェックリストは、日常記憶の障害のために実生活で起こりうる問題点を13項目設定し、それぞれの項目について0(全くない)、1(時々ある)、2(よくある)、3(常にある)の4段階で評価し、それらの合計をスコアとするものである。得点は各項目0~3点の範囲で、得点が高いほど障害が強いことを示す。介護者スコアに比べて患者スコアが小となるほど病識の低下を示し、両者の差 (介護者スコア-患者スコア)を病識低下度として比較した。本検査は、すでにADを含む健忘を有する脳損傷患者で信頼性と妥当性が証明され、標準化されている¹²⁾¹³⁾。

3. 統計学的解析

成績は平均±標準偏差で表した。2群間の比較にはStudent-t検定、 χ^2 検定を、3群間の比較にはANOVAとFisher's PLSD法を用い、ノンパラメトリックデータについて、3群間の比較にはKruskal-Wallis検定後にMann-WhitneyのU検定を用い、2群間の対応のある検定には、Wilcoxonの符号順位検定を用いた。P値は0.05未満を有意とした。各検査成績によるMCI/MCI群とMCI/AD群の識別率の比較には、ロジスティック回帰を用いた。

結 果

1. 臨床所見の比較 (表1)

3群間で年齢、性、教育歴に差がなく、罹病期間 (物忘れが始まってから受診に至るまでの期間)はAD群でやや長かったが、有意な相違はみられなかった。MMSEスコアやWMS-R (論理記憶-I) スコアはMCI/MCI群やMCI/AD群と比べてAD群で有意に低かったが、MCI/MCI群とMCI/AD群の間に相違はみられなかった。MCI群の中で、追跡期間後のMMSEは、MCI/MCI群が 26.2 ± 1.8 から 25.6 ± 1.7 と軽度低下したが ($p < 0.05$)、MCI/AD群は 25.6 ± 1.3 から 22.9 ± 1.5 と低下はさらに大きかった ($p < 0.0001$)。

2. MRIによる解析 (表2)

全例にMRIを施行したが、3例は3D-T1強調画像にアーチファクトがみられVSRADによる解析結果に影響が生じると考えられたため除外し、残り55例 (MCI/

表 1 3 群の患者背景

	MCI/MCI	MCI/AD	AD
患者数	18	21	19
年齢	77.8±6.1	76.9±6.2	79.4±5.9
性 (男性/女性)	8/10	8/13	6/13
罹病期間 (年)	2.2±0.7	2.4±0.8	2.8±1.0
教育歴 (年)	12.2±2.3	12.5±2.4	12.6±2.0
MMSE	26.2±1.8	25.6±1.3	23.3±1.3 ***
WMS-R (論理記憶-I)	11.5±3.5	9.3±3.7	5.8±3.5 **
GDS-15	3.6±2.9	3.5±2.8	3.1±3.0

平均 ± 標準偏差

* p < 0.01, ** p < 0.0001 (vs. MCI/MCI 群), #p < 0.05, ##p < 0.0001 (vs. MCI/AD 群)

WMS-R : Wechsler memory scale-revised, GDS : Geriatric depression scale

表 2 MRI 所見の比較

	MCI/MCI	MCI/AD	AD
z-score	1.40±0.79	1.96±0.87	2.43±1.35*
頻度 (z-score > 1.52)	7/17 (41%)	15/19 (79%)*	13/19 (68%)

* p < 0.05 (vs. MCI/MCI 群)

表 3 SPECT 所見の比較

	MCI/MCI	MCI/AD	AD
判定 (+2/+1/0/-1/-2)	0/4/10/3/1	6/7/7/1/0	8/8/2/0/1
頻度 (+2, +1)	4/18 (22%)	13/21 (62%)*	16/19 (84%)**

* p < 0.05, *** p < 0.001 (vs. MCI/MCI 群)

表 4 病識の比較

	MCI/MCI	MCI/AD	AD
患者スコア	10.1±4.8	10.1±6.2	12.2±7.0
介護者スコア	14.4±6.0	19.5±5.8 *	24.8±6.1 *****
病識低下度 : (介護者 - 患者) スコア	4.3±6.7	9.4±5.6 *	12.6±9.9 **

*p<0.05, ** p < 0.01, ***p<0.001, *****p<0.0001 (vs. MCI/MCI 群), #p<0.05(vs. MCI/AD 群)

MCI 群 17 例, MCI/AD 群 19 例, AD 群 19 例) を解析した。AD 群と比べて, MCI/AD 群や MCI/MCI 群で z-score が低値となり, 特に AD 群と MCI/MCI 群の間には有意な差がみられた。一方, 当科における健常老年者 18 例(年齢 77.2±5.9 歳, 男性 8 例, 女性 10 例)の z-score の平均+1.5 標準偏差を超える場合 (z>1.52) を有意とすると, MCI/MCI 群 の 41% (7/17 例), MCI/AD 群 の 79% (15/19 例), AD 群 の 68% (13/19 例) が異常を示したことになり, MCI/MCI 群と MCI/AD 群の間には有意差がみられた。

3. SPECT による解析 (表 3)

SPECT は全例で解析できた。Z-score 像で+2 または+1(“明らかな AD パターン” または “おそらく AD

パターン”)と判定されたのは, MCI/MCI 群が 22% (4/18 例), MCI/AD 群が 62% (13/21 例), AD 群が 84% (16/19 例) となり, MCI/MCI 群と比べて MCI/AD 群と AD 群は高率に AD パターンを示すものが多かった。MCI/AD 群と AD 群の相違はみられなかった。

4. 病識の評価 (表 4)

生活健忘チェックリストの成績はすべての患者から得られたが, 介護者は十分な患者情報を提供できるもののみとしたため, 50 例 (MCI/MCI 群 16 例, MCI/AD 群 17 例, AD 群 17 例) で解析した。患者スコアは 3 群間で差はみられなかったが, 介護者スコアは MCI/MCI 群より MCI/AD 群と AD 群で有意に高く, MCI/AD 群と比べて AD 群はさらに高くなった。したがって, 病識

図1 ロジスティック回帰を用いたMCI/MCI群とMCI/AD群の識別率

低下度（介護者スコア－患者スコア）は、MCI/MCI群よりMCI/AD群とAD群で有意に大となった。MCI/AD群とAD群の間の相違は有意でなかった。なお、介護者を配偶者（妻または夫）とその他（娘、嫁、息子等）に分けて比較したが、3群間で相違はみられなかった。

5. 各検査成績によるMCI/MCI群とMCI/AD群の識別率の比較（図1）

MRI, SPECT, 病識に関してすべてのデータが得られたMCI/MCI群（16例）とMCI/AD群（17例）の識別率をロジスティック回帰を用いて比較した。識別率は、各検査成績のうち一項目を用いた場合66～69%、二項目を用いた場合68～76%であったが、MRI, SPECT, 病識の三項目すべてを含めて解析すると81%にまで上昇し、MCI/MCI群の86%（12/16例）とMCI/AD群の76%（13/17例）がそれぞれ識別できた。

考 察

画像を用いた健忘型MCI患者のADへの移行予測に関した研究は少なくない。MRIを用いたvolumetryでは、海馬や内嗅野皮質の容積が小さいほど早期にADへconversionしやすいという報告がある¹⁴⁾。Voxel-based morphometryによる検討でも、converter群はnonconverter群と比べて海馬、海馬傍回領域の灰白質容積の減少が認められている¹⁵⁾¹⁶⁾。SPECTやPETを用いた研究でも、頭頂葉から側頭葉、一部後部帯状回や楔前部を含む脳血流や代謝の低下があるとADへの移行率が高いとする報告が多い¹⁷⁾¹⁸⁾。本研究でも、MRIをVSRADで解析した内嗅野皮質のz-scoreはMCI/AD群はAD群ほどではないが、MCI/MCI群よりも高く、z-scoreが高値を示した割合も有意に多くみられた。SPECTについても、MCI/AD群はMCI/MCI群よりも頭頂側頭葉または後部帯状回の血流低下を示す頻度が有意に多く

みられた。この点で、我々の成績は従来の報告とも一致し、これらの画像所見はADの早期診断のみならずMCIからADへの進行予測にも有用であることが示唆された。さらに、MCI/AD群はAD群ほどではないが、MCI/MCI群と比べて病識の低下がみられた。病識の評価法には種々の方法が知られているが、これまでの検討では、AD患者では早期から、またMCI患者の一部でも病識の低下がみられたとする報告が多い。著者らは、MCIの中でSPECTによる大脳後方連合野の血流低下がみられた患者群はみられなかった患者群と比べて、病識低下度が有意に大であったことを報告した²⁾。今回の成績から、病識の評価がhigh risk MCIの検出のみならず、ADへの移行予測にも役立つことが示された。

しかし、今回の検討では、各検査成績を一項目または二項目ずつ用いた場合、MCI/MCI群とMCI/AD群の識別率はせいぜい60%～70%台にとどまったが、MRI, SPECT, 病識のすべてを含めて解析すると識別率は80%以上へと改善した。SPECTと脳脊髄液タウ¹⁹⁾、SPECTと神経心理学的検査²⁰⁾、あるいはPETとApoE遺伝子多型²¹⁾の組み合わせがそれぞれ単独の検査よりもADへの進行予測に有用であったとする報告もあるように、多くの検査情報を総合的に評価することがMCIの進行予測のさらなる向上につながるといえる。

MCIの進行経過はまちまちであるが、進行性に認知機能の低下を示す場合でも、1～2年以内の早期にADと診断される場合と4～5年後に診断される場合とでは、両者の病態に相違があるだろうか？この点に関して、Maruyamaら²²⁾は、2年間の追跡でADの診断に至ったAD-converted MCIとゆっくり悪化するがADの診断には至らないprogressive MCIについて、脳脊髄液のタウを測定した結果、有意な差はみられず両者に本質的な相違はないとしている。一般に、MCIから認知症へ移行するのは年間10%～15%前後とされ、5～6年間に約80%の患者が認知症を発症することになる¹⁾。したがって、認知症やADへの移行を予測する研究では、追跡期間によって結果が左右される可能性がある。今回の検討では、2年半から3年間の追跡後の転帰によってMCI/MCI群とMCI/AD群を分類し比較したが、MCI/MCI群でもわずかではあるが追跡後のMMSEスコアの有意な悪化がみられており、追記期間が長ければADへ移行した可能性は高い。したがって、我々の成績は、あくまでも2～3年以内の早期にADへ移行するMCI患者の臨床的、画像的特徴を示したに過ぎないともいえる。さらに、健忘型MCIは、記憶障害に限定した単一ドメインと記憶以外にも言語、遂行機能、視空間認知などの

障害を含む多重ドメインとに分けることができる。今回の対象は健忘型 MCI であるが、広範囲にわたる神経心理学的検査がなされていないため、単一ドメインと多重ドメインとに分けて比較することはできなかった。我々が FAB (frontal assessment battery) を用いて健忘型 MCI 患者の前頭葉機能を評価した検討では、有意な FAB スコアの低下を示した患者も少なくなかったことから²³⁾、今回の対象患者にも単一ドメインと多重ドメインの両者が含まれていたものと推察される。したがって、今後 MCI のサブタイプによる病因、病態の相違を明らかにするとともに進行過程にも相違がみられるか否かを縦断的に検討していく必要がある。

さらに、今回の MCI 患者の一部では、観察開始から塩酸ドネペジルが投与されており、この点で従来の自然経過を観察した研究とは異なる。本邦では、MCI 患者に対する塩酸ドネペジルの保険適応はまだないが、患者や介護者から治療の希望があれば投薬する場合もあるという実情を踏まえて、本研究では治療制限を加えず、臨床医の判断に任せるという観点に従った。MCI/MCI 群と MCI/AD 群の間でドネペジルの投与患者数に大きな相違はみられなかったものの (3 例と 5 例)、コリンエステラーゼ阻害薬が AD への移行を遅延させるか否かは、患者背景によっても異なる可能性があり²⁴⁾、今後のさらなる検討が必要となるだろう。本研究では、MCI の両群でドネペジル投与例が少数であったため、投与群と非投与群の AD への進展に及ぼす影響については解析困難と考えられた。

結論として、MRI による海馬領域の萎縮、SPECT による大脳後方連合野の血流低下および病識の低下が、AD への進展を予測する有用な指標になると考えられた。これらは、AD にみられる特徴的検査異常ともいえるが、各検査の異常は早期 AD 群のそれと比べてそれぞれ軽微であり、単一の検査成績より複数の検査成績を組み合わせの方が正確な進行予測が可能になると考えられた。

本研究の一部は、科学研究費補助金 (基盤研究 C, 課題番号 18591310) の助成により行われた。

文 献

- 1) Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58: 1985-1992.
- 2) Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 470-471.
- 3) Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T: Difference in practice effects depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 111-112.
- 4) 杉下守弘: 日本版ウエクスラー記憶検査法, 日本文化科学社, 2001.
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: 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* 1984; 34: 939-944.
- 6) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.
- 7) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatry Res* 1975; 12: 189-198.
- 8) Sheikh JI, Yesavage JA: Geriatric depression scale (GDS), recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontologist* 1986; 5: 165-173.
- 9) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's disease and normal aging. *Am J Radiol* 1987; 149: 351-356.
- 10) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
- 11) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1238-1248.
- 12) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留美, 森 悦朗: 日本版日常記憶チェックリストの有用性の検討. *脳神経* 2003; 55: 317-325.
- 13) 羽生春夫, 佐藤友彦, 赤井知高, 酒井 稔, 高崎 朗, 岩本俊彦: 老年期認知症患者の病識—生活健忘チェックリストを用い, 介護者を対照とした研究—. *日老医誌* 2007; 44: 463-469.
- 14) Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ, et al: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52: 1397-1403.
- 15) Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, Khandji A, De Santi S, Segal S, et al: Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment. Prediction of Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68: 828-836.
- 16) Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, et al: MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology* 2008; 70: 512-520.
- 17) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005; 28: 1014-1021.
- 18) Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F,

- Eustache F, Baron J-C: Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 2003; 60: 1374-1377.
- 19) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, et al.: Combined analysis of CSF tau levels and [123I] iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment: Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 474-476.
 - 20) Borroni B, Anchisi D, Paghera B, Vicini B, Kerrouche N, Garibotto V, et al.: Combine 99mTc-ECD SPECT and neuropsychological studies in MCI for the assessment of conversion to AD. *Neurobiol Aging* 2007; 27: 24-31.
 - 21) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46: 1625-1632.
 - 22) Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, et al.: Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment. Implications for 2 major pathways. *Arch Neurol* 2004; 61: 716-720.
 - 23) Hanyu H, Sato T, Takasaki A, Akai T, Iwamoto T: Frontal lobe dysfunctions in subjects with mild cognitive impairment. *J Neurol* 2009 May 9 [Epub ahead of print].
 - 24) Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al.: Vitamine E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med* 2005; 35: 2379-2388.

Prediction of the development of Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment

Kazumasa Kume, Haruo Hanyu, Tomohiko Sato, Kentaro Hirao, Hidekazu Kanetaka,
Soichiro Shimizu, Hirofumi Sakurai and Toshihiko Iwamoto

Abstract

Aim: Mild cognitive impairment (MCI) is considered to refer to a transitional zone between normal cognitive function and dementia. It comprises a heterogenous condition with a variety of clinical outcomes. The purpose of this study was to determine whether combined analysis of brain imaging studies, including MRI and single photon emission computed tomography (SPECT), and assessment of awareness of memory deficits is useful in predicting Alzheimer disease (AD) in subjects with MCI.

Methods: Thirty-nine patients with amnesic MCI [21 patients who had developed AD (MCI/AD) and 18 patients who did not develop AD (MCI/MCI) during a 2.5 to 3-year follow-up] and 19 patients with early AD were included in the study. The entorhinal cortex z-score in each patient was calculated using voxel-based morphometry with 3D T1-weighted MRI (software: VSRAD). SPECT data were analyzed by the three-dimensional stereotactic surface projection method and posterior cortical hypoperfusion was qualitatively assessed. Awareness of memory deficits was evaluated with a standardized memory questionnaire system based on the Everyday Memory Checklist (EMC). The discrepancy between these scores (caregiver rating—patient rating) was analyzed.

Results: The MCI/AD group showed a tendency toward higher z-scores in the entorhinal cortex on MRI scan, a significantly higher frequency of posterior hypoperfusion on SPECT scan, and significantly more impaired awareness of memory deficits than in the MCI/MCI group. These findings were more severe and more frequent in the AD group than in the MCI/AD and MCI/MCI groups. A combined study of MRI, SPECT, and awareness of memory deficits yielded a higher level of discrimination between MCI/AD and MCI/MCI group results than in each separate study.

Conclusion: A combined study of brain imagings (MRI and SPECT) and an assessment of awareness of memory deficits may improve the prediction of the development of AD in subjects with amnesic MCI.

Key words: *Mild cognitive impairment, Alzheimer disease, MRI, SPECT, Awareness of memory deficits*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2010; 47: 147-152)

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University