



軽度認知機能障害の脳血流および形態変化 — 茨城県利根町における横断研究 —

根本 清貴¹⁾³⁾, 山下 典生²⁾, 大西 隆³⁾, 今林 悦子³⁾
平尾健太郎³⁾, 横銭 拓²⁾, 佐々木恵美²⁾, 水上 勝義²⁾
松田 博史⁴⁾, 朝田 隆²⁾

抄 録

茨城県利根町において軽度認知機能障害を有する高齢者の脳機能・形態変化を神経画像検査により評価した。認知機能の評価を行い、65歳以上の1,711人から完全な神経心理検査の結果が得られた。記憶のみに障害を認め、それ以外は正常範囲のものを障害の程度に応じてPre-Dementia-1SD (PD-1SD), PD-1.5SDと分類した。PD-1SD 33人, PD-1.5SD 19人, ノーマル 91人の計143人にMRIとSPECTを施行し、部分容積効果補正を行った後、SPM99を用いて灰白質の血流および容積を群間で比較し

た。脳血流ではPD-1SD, PD-1.5SDともに楔前部, 右前頭前野での低下を認め, PD-1.5SDではさらに海馬傍回での低下を認めた。形態的にはPD-1.5SDで海馬傍回に萎縮を認め, PD-1.5SDがADの極早期の状態であると考えられた。さらにPD-1SDは, PD-1.5SDの先駆状態であることが示唆された。

はじめに

軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI)とは、健常人に比し認知機能が障害されているが、アルツハイマー病 (AD) などの痴呆には至っていない状態として受け入れられつつある。しかし、今のところMCIの確立した診断基準はなく、研究者により様々に異なる。代表的な基準はPetersenらによるものであり、その骨格は主観・客観的に選択的な記憶障害を認める点にある。これまで健常人におけるアルツハイマー病の発症率は年1-2%とされてきたが、彼らのいうMCI群では年10-15%と報告されている (Petersen et al., 1999)。しかし、このMCIの診断基準には多くの疑問が投げかけられている。Petersen自身が近年、

Regional cerebral blood flow change and gray matter loss in mild cognitive impairment: a community-based study
Kiyotaka Nemoto¹⁾³⁾, Fumio Yamashita²⁾, Takashi Ohnishi³⁾, Etsuko Imabayashi³⁾, Kentaro Hirao³⁾, Hiromu Yokozeni²⁾, Megumi Sasaki²⁾, Katsuyoshi Mizukami²⁾, Hiroshi Matsuda⁴⁾, and Takashi Asada²⁾

¹⁾ 筑波大学附属病院精神神経科 [〒305-8576 茨城県つくば市天久保 2-1-1]

²⁾ 筑波大学臨床医学系精神医学 [〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1]

³⁾ 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 [〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

⁴⁾ 埼玉医科大学国際医療センター核医学 [〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38]

MCI をさらに amnesic MCI, multiple-domain MCI, single non-memory-domain MCI とする亜分類を試みている (Petersen et al., 2001) が、今のところ統一見解は示されていない。

Petersen らの診断基準の他に、国際老年精神医学会では、“Ageing-Associated Cognitive Decline” (AACD) という概念を提唱している (Levy, 1994)。この AACD の診断基準の特徴は、標準化された神経心理学検査において記憶、注意、思考、言語、視空間認知のいずれかの機能が、年齢、性別、教育歴を考慮したうえで健康人に比し 1SD 以上低い点にある。つまりその特徴は、記憶に限定せず、複数の認知機能に注目していることである。この AACD の診断基準の方が臨床上の有用性において MCI の診断基準に優るとする報告もある (Ritchie et al., 2001) が、今のところ MCI, AACD のいずれについても大規模な疫学調査や予後に関する研究は限られている。

近年、画像統計解析手法の発展により、軽度認知機能障害または早期アルツハイマー病 (AD) における PET, SPECT での報告が数多く見られるようになってきた (Minoshima et al., 1997, Kogure et al., 2000, Wolf et al., 2003, Huang et al., 2002)。これらの報告に共通して見られる所見は、MCI の時点において帯状回後部もしくは楔前部に血流低下や糖代謝低下が認められることである。

しかし、これらの研究の対象者は原則として病院を受診した個人であり、大規模な疫学調査における軽度認知機能障害群の脳機能画像所見は現在まで報告されていない。そこで、我々は 2001 年 11 月より 3 年間にわたって、茨城県利根町に住む 65 歳以上の住民を対象とした前向きコホート研究を継続した。ここでは、神経心理検査及び画像検査を用いて軽度認知機能障害群の予後を追跡した。本稿では研究開始時に認知機能障害を呈していると診断された個人における脳機能画像所見を報告する。

対象と方法

略述すると、茨城と千葉の県境に位置する茨城県利根町に住む 65 歳以上の全住民 2,949 人に研究への参加を呼びかけた。その結果、71% の参加可能な町民が研究に同意し、書面によるインフォームドコンセントが得られた。またフルデータが得られた者は 1,711 名であった。本研究は筑波大学医の倫理委員会にて承認されている。

神経心理学的方法

まず、神経心理学的スクリーニングとして、痴呆前駆状態診断の目的に特化した集団スクリーニングテスト、「ファイブコグ」を施行した。このテストは最大 50 人までの集団で同時に施行可能であり、我々が東京都老人総合研究所精神医学部門と共同開発をしたものである。ファイブコグは AACD の概念にならって認知機能のうち、記憶、注意、言語、視空間認知、類推に着目した設問から構成されている。ファイブコグの個々の設問は表面妥当性はあると考えられた以下の検査から採っている。記憶は手がかり再生 Category cued recall (Grober et al., 1988)、注意は位置判断 Set dependency activity (Sohlberg and Mateer, 1986)、言語では動物名想起 Category verbal fluency (Monsch et al., 1992)、視空間認知は時計描画 Clock drawing test (Mendez, 2000)、そして類推は WAIS-R の下位項目の類推 (Wechsler, 1981) である。

このファイブコグのテスト再テスト信頼性を確認するために、38 名の対象者において平均 64 日間の間隔で 2 回検査を施行した。そして 5 つの設問それぞれについて相関係数と p 値を算出した。その結果、いずれについても $p < 0.0001$ であり、これによりテスト再テスト信頼性があると考えられた。被検者全員にこのバッテリー

を施行し、年齢、性別、教育年数を考慮した上で認知の各要素での平均値、標準偏差を算出し、この結果からノーマル群、Pre-Dementia-1SD (PD-1SD) 群、Pre-Dementia-1.5SD (PD-1.5SD) 群の3群を設定した。ノーマルとは、5問題すべてにおいて得点が平均値マイナス1SDより上である状態とした。PD-1SDは、記憶はマイナス1SD以下であり、他は1SD以内にある状態とした。また、PD-1.5SDとは、記憶のみ1.5SD以上低下し、他は1SD以内にある状態とした。この結果に基づき、ノーマル群91名(男43/女48, 平均年齢 \pm SD 72.7 \pm 5.0歳)、PD-1SD群33名(18/15, 72.6 \pm 5.1)、PD-1.5SD群19名(9/10, 72.2 \pm 5.6)に分類し、これらを対象にMRI 3D-T1強調画像および ^{99m}Tc -ECDによるSPECTの撮像を施行した。なお、各群間で年齢、男女比に有意差は認められなかった。

頭部 MRI 撮像

1.5T MRI scanner (Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) を用い、MPRAGE 法にて、前交連と後交連の中心を通る線に垂直な矢状断連続スライスを得る3次元T1強調画像の撮像を行った。条件はTE/TR 3.93/2,800 ms, flip angle 12 deg, field of view 280 mm, acquisition matrix 512 \times 512, slice thickness 1.20 mm, Gaplessとした。

SPECT データ収集・処理方法

SPECT 装置には PHILIPS 社製3検出器型ガンマカメラ PRISM IRIX, 画像処理装置には PICKER 社製 ODYSSEY FX を用い、コリメータには低エネルギー高分解能パラレルコリメータを使用した。収集条件は、安静閉眼にて ^{99m}Tc -ECD 740 MBq を定速静注し、10分後から15分間128 \times 128マトリックスの投影データを1ステップ30秒、1カメラにつき30方向

収集した。画像再構成は ramp filter によるフィルター逆投影法(FBP)で行い、後処理には low pass filter (cutoff: 0.71 cycle/cm, order: 8.0, 2.2 mm/pixel) を用いた。吸収補正は Chang 法を用い輪郭抽出で行った。SPECT 画像のスライス厚は 2.2 mm とした。

画像処理

MRI

得られた MRI 画像は、UNIX Workstation (Sun SPARC Solaris) 上で ANALYZE version 2.5 (Biological Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, Minn.) を用いて3次元方向に等しい大きさとし、矢状断像から横断像を再構成した。

部分容積 (PVE) 効果補正

SPECT の低解像度由来する部分容積効果を補正するために Matsuda ら (Matsuda et al., 2003) の方法にもとづいて PVE 補正を行った。補正方法の要旨は以下の通りである。まず、MRI と SPECT 画像を重ね合わせた。次に MRI 画像を灰白質と白質に分離し、この白質像の信号値の95%を閾値とすることにより自動的に白質の関心領域 (ROI) を SPECT 像に設定した。この白質の SPECT 値を MRI から求めた白質像に乗じた後、MRI と重ね合わせをした SPECT 画像から差し引いた。これにより、灰白質の SPECT 像が得られ、最後に灰白質の SPECT 像を灰白質の MRI 像で除することにより PVE が補正された灰白質の SPECT 像を得た。この一連の流れを自動化したソフトウェア (Kanetaka et al., 2004) を用いて対象者の全 SPECT 画像の部分容積効果補正を行った。

画像統計解析

まず、視察法により、MRI 上明らかな梗塞巣や出血性病変のあるものは解析より除外した。画像統計解析は Matlab 5.3 for Windows

(Mathworks Inc.) 上で作動する SPM99 (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) を用いて行った。脳萎縮の影響を考慮するために、SPECT での群間比較に加えて、MRI より抽出した脳灰白質像を用いた voxel based morphometry (VBM) (Ashburner and Friston, 2000) における群間比較も行った。従来と同様の研究ではこのような補正がなされていないので、アーティファクトをみてきた可能性も否定できな

い。部分容積効果補正前後での SPECT 像、MRI 脳灰白質像は各々 SPM99 を用いて線形変換と非線形変換により標準脳に合わせ込まれた。さらに、Gaussian カーネルを用いて平滑化を行った。これらの操作により、仮説に基づくことなく、全脳領域の画像のボクセル単位での統計検定が可能となった。その後、ノーマル群と amnesic AACD 群、amnesic MCI 群で各々 2 群間の t 検定を行った。

Table 1. Regions and peaks of significant decrease in rCBF after correction for partial volume effects (t -test, $p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, ext 50)

Region	BA	K	coordinate			
			t -value	x	Y	z
PD-1SD < Normal						
R Precentral gyrus	BA6	303	3.72	48	-4	30
L Precuneus	BA7	276	3.25	-14	-56	43
L Middle frontal gyrus	BA6	166	3.07	-16	4	46
PD-1.5SD < Normal						
R Middle temporal gyrus	BA19, 39	1,125	3.63	26	-86	26
R Precentral gyrus	BA6	286	3.45	50	-10	28
R Inferior frontal gyrus	BA47	331	3.26	34	35	2
R Precuneus	BA7	135	3.14	24	-58	43
R Inferior temporal gyrus	BA20	60	2.71	40	-18	-16
L Postcentral gyrus	BA47	50	2.60	-51	-16	28
PD-1.5SD < PD-1SD						
R Precentral Gyrus	BA 44	364	3.38	48	8	11
R Middle Temporal Gyrus	BA 19, 40	1,069	3.26	42	-79	19
R Supramarginal Gyrus	BA 40		3.22	59	-47	23
L Middle Temporal Gyrus	BA 21	169	3.11	-50	-1	-13
R Parahippocampal Gyrus	BA 35, 36	648	2.51	26	-15	-24
R Middle Frontal Gyrus	BA 10	253	3.00	32	49	18
L Precuneus	BA 7	148	2.88	-10	-74	37
L Parahippocampal Gyrus	BA 35, 30	428	2.85	-22	-25	-24
R Medial Frontal Gyrus	BA 10	104	2.59	6	48	-6

BA : Brodmann's area PD : Pre-Dementia

Note. Results are listed by clusters and in decreasing order of peak t -value. Cluster size is indicated by the value K , which represents the number of significant voxels in the particular cluster. Coordinates were according to the atlas by Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988).

結 果

1. PVE 補正後 SPECT 画像

SPM99 を用いた、ノーマルと PD-1SD, PD-1.5SD のグループ解析の結果を Fig. 1 ならびに Table 1 に示す。PD-1SD ではノーマルに比し、左楔前部、右運動前野、左中前頭回に血流低下が認められた (Fig. 1-A)。PD-1.5SD では右楔前部、右運動前野に加えて右海馬領域にて血流低下が認められた (B)。PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較においては、PD-1.5SD は PD-1SD と比較して左楔前部、両側海馬傍回において有意な血流低下を呈していた (C)。

2. VBM

Fig. 2 と Table 2 に VBM による群間比較の結果を示す。PD-1SD ではノーマルと比較して右下頭頂小葉、右楔前部、左尾状核に灰白質密度の低下を認めた (Fig. 2-A)。PD-1.5SD では、左中側頭回、右海馬傍回にて有意な灰白質密度の低下を認めた (B)。PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較においては PD-1.5SD で両側海馬傍回において有意な灰白質密度の低下を認めた

(C)。

考 察

従来の MCI 画像研究の報告では、画像解析対象者は、記憶障害を主訴として専門医療機関を受診した群である。こうした人々は、痴呆ではなく軽度認知機能障害と診断されてはいても、実は記憶障害が明らかでないことが多い。今回、我々は心理検査を施行した 1,711 人の結果から年齢、性、教育年数を考慮した平均値、標準偏差を求めて平均より 1SD, 1.5SD 以上低い対象者を操作的に PD-1SD, PD-1.5SD と区分した。従来の報告では 24 点前後をカットオフとしたものが多いが、本研究の対象者における Mini Mental State Examination (MMSE) の得点はほぼ全例で 27 点以上であった。このように、記憶障害を含めた認知機能の障害が無いかあっても非常に軽微な集団を対象とした点に本研究の 1 つの特徴がある。

次に先行報告 (Kogure et al., 2000, Ohnishi et al., 2001) におけるノーマルデータベース作

Table 2. Regions and peaks of significant decrease in Gray Matter Density (*t*-test, $p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, ext 100)

Region	BA	K	coordinate			
			<i>t</i> -value	x	Y	z
PD-1SD < Normal						
R Inferior parietal lobule	BA40	149	3.37	38	-43	39
R Precuneus	BA7	184	2.91	20	-52	50
L Caudate tail		122	2.79	-34	-29	-4
PD-1.5SD < Normal						
L Middle temporal gyrus	BA19, 37	870	3.56	-44	-81	19
R Parahippocampal gyrus	BA20	219	3.06	18	-35	-3
L Uncus	BA28	310	2.85	-28	5	-20
PD-1.5SD < PD-1SD						
R Parahippocampal gyrus	BA35, 36	759	3.96	26	-27	-27
L Parahippocampal gyrus	BA35, 36	199	3.13	-20	-25	-24

Note. See footnote of Table 1.

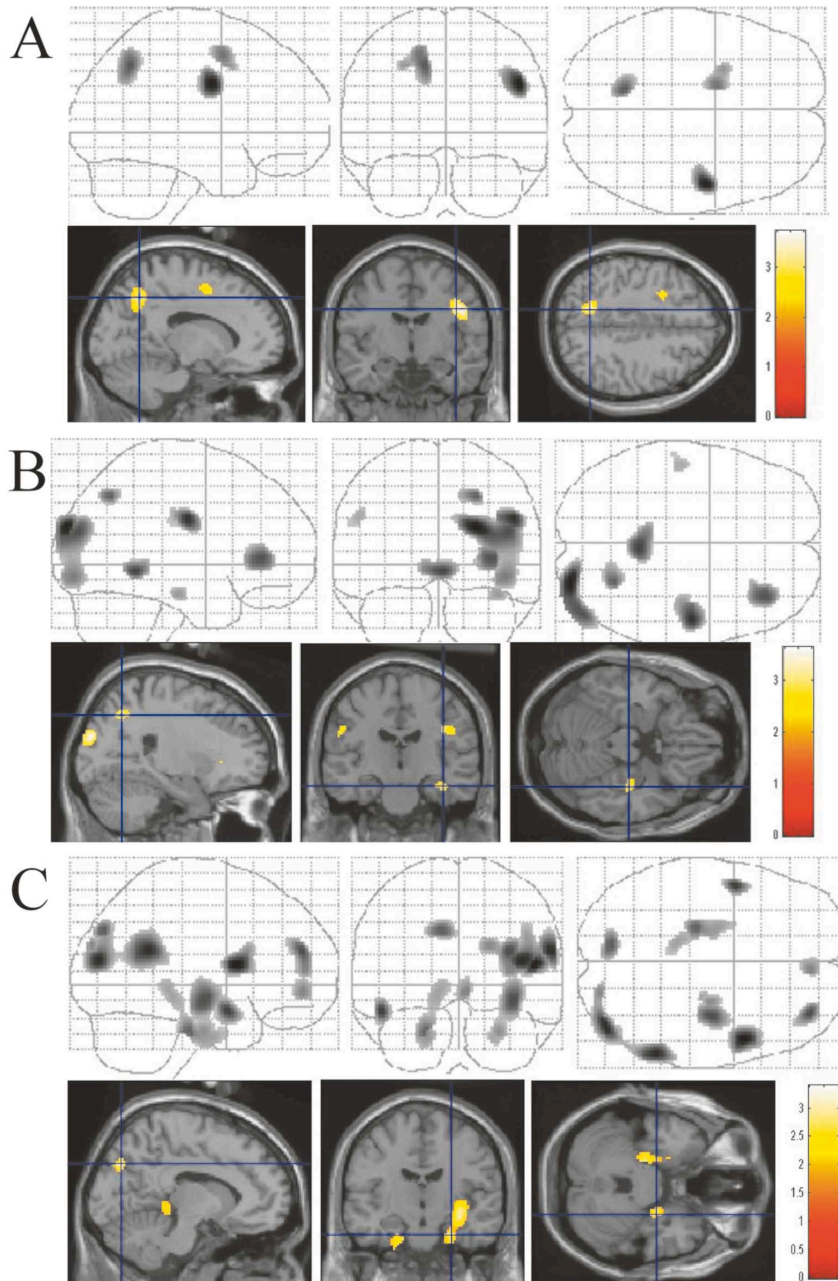


Fig. 1 Significant reduction of regional cerebral blood flow after PVE correction
A: Pre-dementia-1SD (PD-1SD) showed reduced perfusion in lt. precuneus and rt. premotor compared to normal. B: Pre-dementia-1.5SD (PD-1.5SD) showed reduced perfusion in the rt. hippocampal region in addition to the rt. precuneus and rt. premotor compared to normal. C: PD-1.5SD showed significant hypoperfusion in lt. precuneus and the bilateral parahippocampal gyri compared to PD-1SD. ($p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, extent 50)

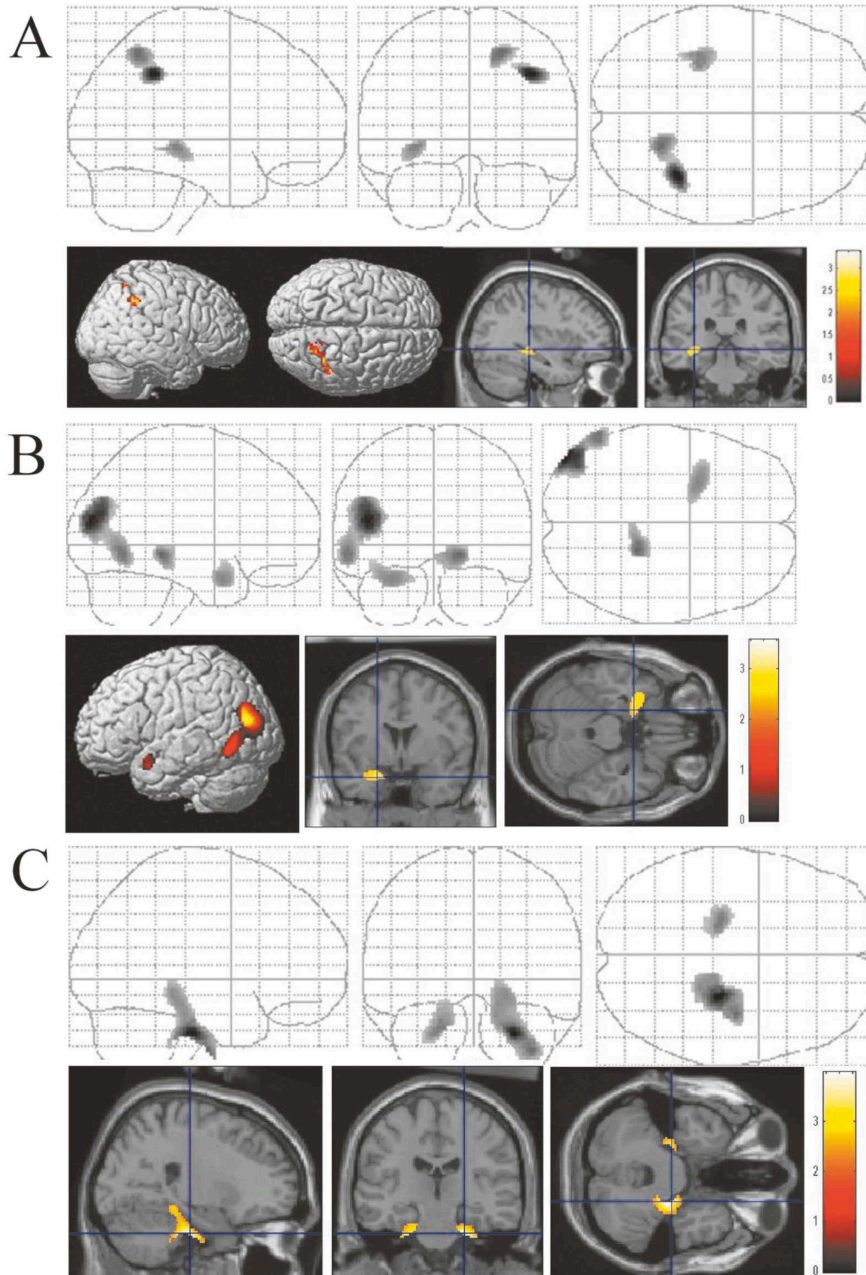


Fig. 2 Significant reduction of regional gray matter density
 A : PD-1SD showed reduction in rt. inferior parietal lobule and rt. precuneus compared to normal. B : PD-1.5SD showed reduction in lt. middle temporal lobe and rt. parahippocampal gyrus compared to normal. C : PD-1.5SD showed significant reduction in the bilateral parahippocampal gyri compared to PD-1SD. ($p < 0.01$, uncorrected for multiple comparison, extent 100)

成の構成員すなわち対照は、知的に健全な人々とはいっても、生活水準や環境などの要因は様々に異なっている。しかし今回の健常対照は同一の地域に住んでおり、生活水準も比較的類似していると思われる点にも本研究の特徴がある。

これまでに、早期アルツハイマー病においては帯状回後部および楔前部での血流や代謝が低下することが指摘されてきた (Minoshima et al., 1994, Matsuda, 2001, Nestor et al., 2003)。しかし今回の我々の結果では PD-1SD と PD-1.5SD において帯状回後部での血流低下は認められず、楔前部においてのみ血流低下が認められた。この所見からは、従来、帯状回後部、楔前部と一括されていた初期 AD の血流障害は楔前部から始まり、帯状回後部に広がっていくものと推測できる。

神経心理学的な機能との照合に注目すると、fMRI や PET による賦活試験の結果から、楔前部がエピソード記憶の再生に関与しているという報告がなされている (Lundstrom et al., 2003, Backman et al., 1999, Krause et al., 1999)。また、楔前部と帯状回後部の機能の差異に関して、McDermott らは、帯状回後部がエピソード記憶の符号化においてより賦活されるのに対して、楔前部はエピソード記憶の再生でより賦活されたと報告している (McDermott et al., 1999)。我々が記憶検査として採用したバッテリーは category cued recall であるところから、楔前部の血流低下はエピソード記憶の再生と近縁の機能障害をとらえている可能性が考えられる。これに関係するのが PD-1SD、PD-1.5SD とともに右運動前野に血流低下を認めたという予想外の結果である。運動前野は随意運動の選択、計画、実行を司る部位として知られてきた。近年の記憶のシステム回路研究において、運動前野はワーキングメモリーに加えて広義のエピソード記憶に属する手がかり再生と再認のネットワークの構成要素になっていることが明らかにされている (Nyberg et al., 2002)。した

がって右運動前野の血流低下が category cued recall 課題の低得点を反映しているという結果は納得できるものである。もっとも、PD-1SD や PD-1.5SD は複数の異なる症候群であるところからいわばアーティファクトとしてこの所見が得られた可能性も否定できない。

次に PD-1SD と PD-1.5SD の群間比較により、PD-1.5SD にて両側海馬傍回、左楔前部に有意な血流低下を認めた。早期 AD の SPECT では海馬領域での血流低下は認められないと考えられていたが、Matsuda らは PVE 補正をすることにより、早期 AD でも海馬傍回の血流低下が認められることを報告している (Matsuda et al., 2002)。VBM の結果として PD-1SD では右下頭頂小葉に軽度の萎縮を認めただけであったのに対して、PD-1.5SD では右海馬傍回ならびに両側海馬傍回で灰白質の有意な萎縮を認めた。Ohnishi らは VBM にて AD では海馬領域、特に嗅内野での萎縮があることを報告している (Ohnishi et al., 2001)。このように PD-1SD と PD-1.5SD の基本的パターンは類似しているが、PD-1.5SD では海馬傍回において血流が低下し、形態的にも萎縮を呈していた。このことから、PD-1SD と PD-1.5SD には連続性があること、また前者はより病的変化が進行した状態であること、すなわち PD-1.5SD とは既に AD の極早期である可能性が考えられる。

我々は今回の対象者の脳機能画像および脳形態画像の変化を 1 年ごとに追跡している。そのデータから PD-1SD、PD-1.5SD の AD への移行率、そして AD に移行していくケースの予測因子を評価していくことが今後の課題である。

----- 文 献 -----

1. Ashburner J and Friston KJ (2000) Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11, 805-21.
2. Backman L, Andersson JL, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A and Almkvist O (1999) Brain regions associated with episodic retrieval in nor-

- mal aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52, 1861-70.
3. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S and Dresner R (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology*, 38, 900-3.
 4. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B and Julin P (2002) Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol*, 2, 9.
 5. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S, Takasaki M (2004) Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31: 975-80.
 6. Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Uno M, Kunihiro T, Nakano S and Takasaki M (2000) Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med*, 41, 1155-62.
 7. Krause BJ, Schmidt D, Mottaghy FM, Taylor J, Halsband U, Herzog H, Tellmann L and Muller-Gartner HW (1999) Episodic retrieval activates the precuneus irrespective of the imagery content of word pair associates. A PET study. *Brain*, 122 (Pt 2), 255-63.
 8. Levy R (1994) Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int Psychogeriatr*, 6, 63-8.
 9. Lundstrom BN, Petersson KM, Andersson J, Johansson M, Fransson P and Ingvar M (2003) Isolating the retrieval of imagined pictures during episodic memory: activation of the left precuneus and left prefrontal cortex. *Neuroimage*, 20, 1934-43.
 10. Matsuda H (2001) Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 15, 85-92.
 11. Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A and Tanaka F (2002) Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 29, 1502-5.
 12. Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F and Nakano S (2003) Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med*, 44, 1243-52.
 13. McDermott KB, Ojemann JG, Petersen SE, Ollinger JM, Snyder AZ, Akbudak E, Conturo TE and Raichle ME (1999) Direct comparison of episodic encoding and retrieval of words: an event-related fMRI study. *Memory*, 7, 661-78.
 14. Mendez AMF, (2000) Cognitive function, mood, and behavior assessments, In: *Comprehensive geriatric assessment*. (Osterweil D, Brummel-Smith K, Beck JC, ed) pp67-119, McGraw-Hill, New York
 15. Minoshima S, Foster NL and Kuhl DE (1994) Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*, 344, 895.
 16. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL and Kuhl DE (1997) Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 42, 85-94.
 17. Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R and Thal LJ (1992) Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 49, 1253-8.
 18. Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M and Hodges JR (2003) Retrosplenial cortex (BA 29/30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease). *Eur J Neurosci*, 18, 2663-7.
 19. Nyberg L, Forkstam C, Petersson KM, Cabeza R and Ingvar M (2002) Brain imaging of human memory systems: between-systems similarities and within-system differences. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13, 281-92.
 20. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T and Uno M (2001) Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am J Neuroradiol*, 22, 1680-5.
 21. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rosser M, Thal L and Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 58, 1985-92.
 22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG and Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*, 56, 303-8.
 23. Ritchie K, Artero S and Touchon J (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology*, 56, 37-42.
 24. Sohlberg MM and Mateer CA (1986) Attention Process Training Association for Neuropsychological Research and Development, Washington
 25. Stern CE, Owen AM, Tracey I, Look RB, Rosen BR and Petrides M (2000) Activity in ventrolateral and mid-dorsolateral prefrontal cortex during nonspatial visual working memory

- processing: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 11, 392-9.
26. Talairach, J., and Tournoux, P. (1988) *Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*. Thieme, New York.
27. Wechsler D (1981) *WAIS-R manual* The Psychological Corporation, New York
28. Wolf H, Jelic V, Gertz HJ, Nordberg A, Julin P and Wahlund LO (2003) A critical discussion of the role of neuroimaging in mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*, 179, 52-76.
-

Regional cerebral blood flow change and gray matter loss in mild cognitive impairment : a community-based study

Kiyotaka Nemoto¹⁾³⁾, Fumio Yamashita²⁾, Takashi Ohnishi³⁾, Etsuko Imabayashi³⁾,
Kentaro Hirao³⁾, Hiromu Yokozeni²⁾, Megumi Sasaki²⁾, Katsuyoshi Mizukami²⁾,
Hiroshi Matsuda⁴⁾, and Takashi Asada²⁾

¹⁾Division of Psychiatry, Tsukuba University Hospital (2-1-1 Amakubo
Tsukuba, Ibaraki 305-8576 Japan)

²⁾Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of
Tsukuba (1-1-1 Tennodai Tsukuba, Ibaraki 305-8577 Japan)

³⁾Department of Radiology, National Center Hospital of Mental, Nervous, and
Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry (4-1-1
Ogawahigashi Kodaira, Tokyo 187-8551 Japan)

⁴⁾Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School Hospital
(38 Morohongo Moroyama Iruma, Saitama 350-0495 Japan)

In this study we investigated the abnormalities of cerebral blood flow and cortical atrophy of pre-dementia subjects in a community using Tc-99m ECD SPECT and structural MRI. First, a neuropsychological test battery was administered to 1711 community-dwelling individuals aged 65 years and older. Three groups of participants, namely normal, Pre-Dementia-1SD (PD-1SD), and PD-1.5SD according to the mean value and SD gained from the test participated in the study. Thirty-three PD-1SD, 19 PD-1.5SD, and 91 normal subjects underwent both whole brain structural MRI and Tc-99m ECD SPECT. SPECT images were corrected for partial volume effects (PVEs). Using SPM99, voxel based group comparisons were made on the PVEs corrected SPECT images and voxel based morphometry (VBM) was applied to gray matter extracted from MRI images. Hypoperfusion in precuneus and right premotor cortex is found in both PD-1SD and PD-1.5SD. In addition, the PD-1.5SD individuals showed hypoperfusion in parahippocampal gyrus. VBM showed hippocampal atrophy in the PD-1.5SD individuals. These findings suggest that PD-1.5SD indicates the very early stage of AD, and the PD-1SD appears to precede the PD-1.5SD.

Address correspondence to Dr. Takashi Asada, Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan