

プロトン磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた 健忘型軽度認知障害から Alzheimer 病への移行者予測

渡辺 俊之^{1)2)3)*} 椎野 顯彦²⁾⁴⁾ 秋口 一郎¹⁾³⁾

要旨：健忘型軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment; aMCI) は Alzheimer 病 (Alzheimer's disease; AD) の前段階と考えられているが、aMCI に留まり AD に移行しない症例が存在することも知られている。本研究では 22 名の aMCI につき proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) を用いて N-acetylaspartate (NAA) 濃度の絶対値を定量し、AD への移行者を予測した。その結果、両側海馬の NAA 濃度の平均値を指標として、cut-off 値を 7.6 mmol/l に設定した場合、aMCI から AD への移行者 (10 名) の検出感度と特異度はいずれも 1.0 で、ROC (receiver operating curve) 曲線下面積は 1.0 であった。1H-MRS 研究では海馬を関心領域とする NAA の絶対値定量が aMCI から AD に移行する患者の検出に有用であることが示された。

(臨床神経 2015;55:709-715)

Key words : proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), N-acetylaspartate (NAA), amnesic mild cognitive impairment (aMCI), Alzheimer 病, 海馬

はじめに

プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (proton magnetic resonance spectroscopy; 1H-MRS) は非侵襲的な診断法として、Alzheimer 病 (Alzheimer's disease; AD) や健忘型軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment; aMCI) 症例における脳内生化学物質の測定に用いられている¹⁾²⁾。著者らは AD の発症早期、さらには aMCI の患者において、両側海馬における N-acetylaspartate (NAA) 濃度が低下しており、またその濃度が記憶課題の成績と相関することを報告した³⁾⁴⁾。aMCI では記憶障害を主とする軽度の認知障害を認めるが、日常生活は自立し認知症には至っていない。認知症の先制治療実現には、aMCI から AD へ移行する症例 (Converter) を正確に予測することが重要な課題であり、1H-MRS をふくめ様々な方法が検討されてきている。しかしながら、1H-MRS を用いた先行研究では、必ずしも高い感度と特異度で Converter を予測出来ていない^{5)~9)}。その理由としては、1H-MRS 測定の関心領域と測定手法の違いが推測される。そこで本研究においては、エピソード記憶の固定に重要と考えられる海馬を主たる関心領域とし、1H-MRS における生化学物質の絶対値を定量する手法を用いて aMCI から AD への Converter を予測することを試みた。

方 法

被験者

すべての被験者は、著者らが滋賀医科大学附属病院の外来で、認知機能障害につき診療している患者である。いずれの被験者も、病歴、神経学および精神医学的診察、神経心理学的検査、血液検査、頭部 MRI および脳血流 SPECT を含め総合的な診断的評価を受けた。この評価において、大脳皮質をふくむ脳血管障害やその他の重篤な神経疾患、甲状腺機能障害、てんかん、アルコールなどの薬物依存、あるいは精神疾患の既往が確認された患者は除外した。

aMCI の患者は Grundman ら (2004)¹⁰⁾ が提唱した次のような操作的定義を満たした。(1) 記憶障害の訴えがあり、近親者よっても確認されている；(2) 改訂版ウェクスラー成人記憶検査 (Wechsler adult memory scale-revised; WMS-R)¹¹⁾ の遅延再生課題における論理記憶 II の再生が基準値を下回る；(3) 臨床的認知症評価尺度 (clinical dementia rating scale; CDR)¹²⁾ によって評価される全般的認知機能は 0.5 であり、精神状態簡易検査 (mini-mental state examination; MMSE)¹³⁾ の成績は 24 点以上である；(4) 日常生活上の障害はないか、あっても軽微である；(5) NINCDS-ADRDA¹⁴⁾ のアルツハイマー病基準を満たすほどの認知機能の低下は認めない。

*Corresponding author: 京都光華女子大学健康科学部 [〒 615-0882 京都市右京区西京極葛野町 38]

¹⁾ 京都光華女子大学健康科学部

²⁾ 滋賀医科大学脳神経外科

³⁾ 宇治武田病院高次脳機能センター

⁴⁾ 滋賀医科大学分子神経科学研究センター MR 医学研究分野

(Received April 19, 2015; Accepted June 5, 2015; Published online in J-STAGE on September 11, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000751

神経心理検査には、MMSE、改訂版ウェクスラー成人知能検査 (Wechsler adult intelligence scale-revised; WAIS-R) 日本語版¹⁵⁾、および WMS-R 日本語版¹¹⁾ を用いた。

aMCI から AD への移行は、精神疾患の診断および統計マニュアル第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fourth Edition)¹⁶⁾ における認知症の診断基準と NINCDS-ADRDA¹⁴⁾ の AD 確診 (probable AD) の診断基準を満たすことによって確認した。

2006 年 1 月から 2014 年 12 月の期間に上記の診断基準を満たした 64 名の aMCI 患者が登録された。これらの方々のうち、3 年間以上にわたり経過を観察された 22 名の患者を分析の対象とした。くわえて、年齢が相応の 52 名の健常者を統制群とした。健常者は本研究への自発的応募者で、いずれも重度の神経疾患や精神疾患の既往はなかった。

MRI および 1H-MRS

MRI と 1H-MRS はいずれも初診時点において施行した。ともに、標準的頭部用コイルを用いて、1.5 テスラ装置 (Signa Horizon LX, General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) にて施行した。解剖用 MRI は FLAIR 像 (TR 4 秒, TE 0.124 秒, IR 2 秒) にて撮影した。Fig. 1 に示すように、1H-MRS 測定に関心領域 (voxels of interest; VOI) は両側海馬と後部帯状回に設定した。後部帯状回の VOI は傍正中部に設定し、半球間裂を中心に左右 10 mm とした。海馬の VOI を設定するために、まずは T₂ 強調像 (TR 4 秒/TE 0.107 秒) で矢状断像を撮影し、次に海馬の長軸に直交するように 3 mm 間隔で冠状断像を撮影した。この直交する冠状断に沿って、扁桃核の直後から 20 mm 後方に及ぶ直方体を海馬の VOI とした。VOI の容積は左右海馬で約 3 ml、後部帯状回で約 5 ml とした。

1H-MRS は point-resolved spectroscopy (PRESS) 法を用い、反復時間 2 秒、エコー時間 0.03 秒に設定して記録した。得られたスペクトル波形は LCModel¹⁷⁾ を用いて解析し、各代謝物濃度の絶対値を算出した。T₁ および T₂ 緩和時間に関する帯

状回灰白質の補正は Kreis ら¹⁸⁾ のデータに基づいて、海馬の補正は Choi ら¹⁹⁾ のデータに基づいて施行した。海馬については、萎縮により VOI のなかに相当量の髄液を含むことが多いので、次の式を用いて髄液の比率を算出して代謝物の濃度を補正した。

$$CC = UC [\Sigma(T_i + F_i) / \Sigma T_i], i = 1, 2, 3, 4, 5, 6$$

この式において、CC はある代謝物の補正済み濃度、UC は補正前濃度、T_i は各スライスの VOI 内に含まれる海馬のピクセル数、F_i は同じく髄液のピクセル数とする。海馬実質に属するピクセルと髄液に属するピクセルは、冠状断 T₂ 強調像の輝度差によって分類した。すなわち、海馬をふくむ T₂ 強調像の各冠状断を画像処理ソフト Photoshop (Adobe Systems Incorporated, San Jose, CA, USA) を用いて処理し、各ピクセルの輝度を髄液と脳実質で 2 値化して両者の比率を算出した²⁰⁾。なお、海馬の VOI 内には海馬支脚や嗅内野の一部も含まれるが、先行研究¹⁾ にない海馬と表現した。

統計学的解析

検査データのうち、正規分布と等分散が確認された項目については分散分析 (analysis of variance; ANOVA) にて解析し、事後検定には Scheffe 法を用いた。正規分布または等分散が確認できなかった項目に関しては Kruskal-Wallis 法にて解析し、事後検定には Steel-Dwass 法を用いた。1H-MRS にて得られた代謝物濃度については、群間差を 3 要因多変量分散分析 (3-factorial multivariate analysis of variance; MANOVA) にて解析し、事後検定には一変数分散分析を行った後、Scheffe 法を用いた。統計学的処理には SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) を用い、P 値 < 0.05 を有意差ありと判定した。

本研究の実施要領は滋賀医科大学の倫理委員会で審査・承認され、また Helsinki 宣言に則り被験者の書面同意の上に施行された。

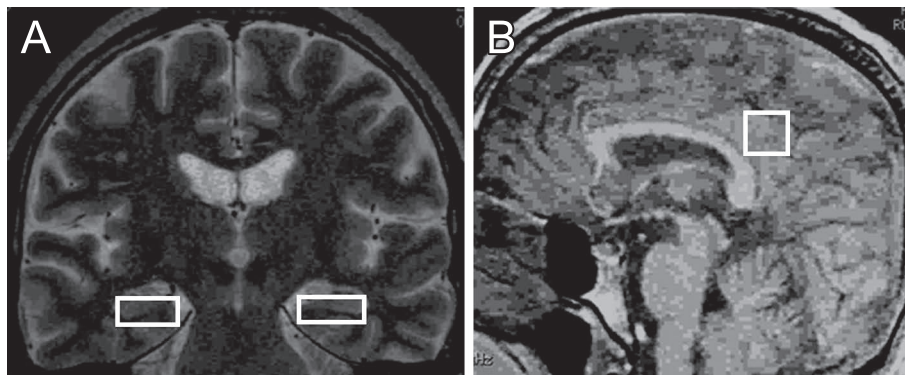


Fig. 1 Locations of voxels of interest (VOIs) for 1H-MRS.

(A) bilateral hippocampi; (B) posterior cingulate gyrus. In the posterior cingulate gyrus, the VOI was located in the paramedian position.

Table 1 Clinical characteristics of healthy control (HC) subjects, Non-Converters and Converters.

	HC	Non-Converters	Converters
No. of subjects	52	12	10
Women/men	19/33	6/6	6/4
Age (years)*	69.4 ± 6.1	72.5 ± 9.7	69.7 ± 7.7
Age range	60–81	58–84	56–79
Education (years)*	10.8 ± 0.6	12.2 ± 2.4	12.1 ± 2.8
MMSE score*	29.0 ± 1.3	27.9 ± 1.9 ^A	26.5 ± 1.1 ^A

*Data are given as the mean ± SD. ^A*P* < 0.001 (Scheffe's test) relative to HC. MMSE: mini-mental state examination.

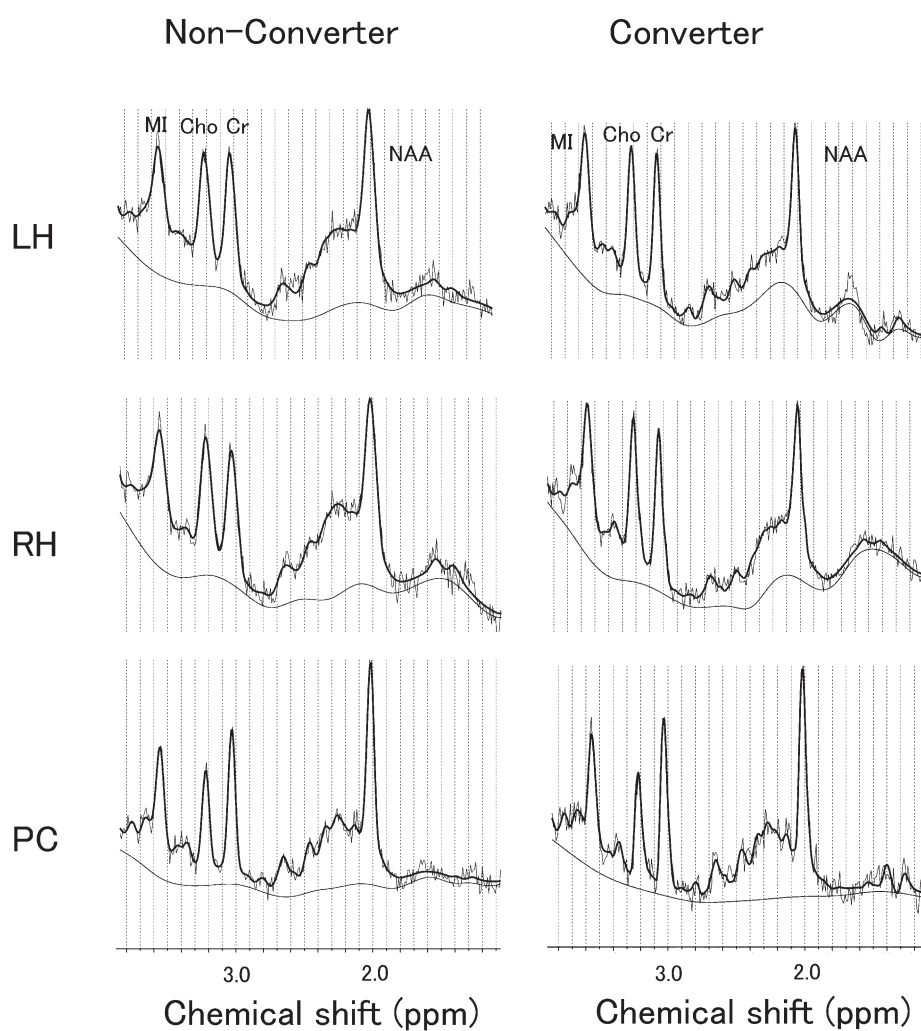


Fig. 2 Examples of 1H-MR (proton magnetic resonance spectroscopy) spectra obtained from the left hippocampus (LH), right hippocampus (RH) and posterior cingulate gyrus (PC) in a Non-Converter (77 year-old female) and a Converter (75 year-old female).

The concentrations of NAA (N-acetylaspartate) from both hippocampi are lower in the Converter than in the Non-Converter. The absolute concentrations of the Non-Converter are 8.703 mmol/l for the LH, 7.938 mmol/l for the RH and 8.207 mmol/l for the PC. Those of the Converter are 6.652 mmol/l for the LH, 6.248 mmol/l for the RH and 6.352 mmol/l for the PC. MI: myo-inositol; Cho: choline; Cr: creatine.

結 果

臨床的特徴

被験者の臨床的特徴を Table 1 に示した. 一元配置分散分析または Kruskal-Wallis 法を用いて検定を行ったが, 健常群, Non-Converter 群, および Converter 群の 3 群間で, 年齢および教育期間に有意差は認めなかった. MMSE の得点には 3 群間で有意差 ($P < 0.001$) を認め, Scheffe の事後検定では健常群と Non-Converter 群 ($P < 0.05$), 健常群と Converter 群 ($P < 0.001$) の間に有意差を認めたが, Non-Converter 群と Converter 群の間には有意差は認めなかった ($P < 0.062$). なお, Converters ($n = 10$) の発症確認から AD に移行するまでの期間は平均 23.2 ヶ月 (14~35 ヶ月), 移行確認時点の CDR の平均値 1.4 (1.0~1.5), MMSE の平均値 19.9 (15~23) であった. また, 健常者はほぼ 3 ヶ月ごとにフォローされ, 少なくとも 3 年間は aMCI などに移行していないことを確認した.

NAA 濃度

1H-MRS の絶対値定量法を用いて NAA 濃度を測定した. Fig. 2 に Non-converter と Converter 各 1 名の代表的な spectra を, Table 2 に 3 群の平均値と標準偏差 (mmol/l) を示した. 多変量分散分析では 3 群間に有意差 ($P < 0.01$) を認めた. NAA 濃度に関しては, 各測定部位に事後一元配置分散分析を行い, 両側海馬と後部帯状回に有意差を認めた. 左側海馬に関しては, Scheffe の検定により, 健常群と Non-Converter 群と間には有意差を認めなかったが ($P = 0.123$), Converter 群の NAA 濃度は健常群および Non-Converter 群に較べて有意に低値 (ともに $P < 0.01$) であった. 右側海馬に関しても, 健常群と Non-Converter 群と間には有意差がなかったが ($P = 0.292$), Converter 群の NAA 濃度は健常群および Non-Converter 群に較べて有意に低値 (ともに $P < 0.01$) であった. 左右両海馬の NAA 濃度の平均値に関しても, 健常群と Non-Converter 群と間には有意差がなかったが ($P = 0.212$), Converter 群の NAA 濃度は健常群および Non-Converter 群に較べて有意に低値 (ともに $P < 0.01$) であった. 後部帯状回に関しては, Non-Converter 群と Converter 群の NAA 濃度はいずれも健常群

Table 2 Absolute concentrations of NAA (N-acetylaspartate) from healthy control (HC) subjects, Non-Converters and Converters.

VOI	HC	Non-converters	Converters
LH	8.71 ± 1.00	8.11 ± 0.65	6.88 ± 0.57 ^{A,B}
RH	8.45 ± 1.00	8.20 ± 0.54	6.81 ± 0.86 ^{A,B}
MH	8.58 ± 0.83	8.16 ± 0.40	6.84 ± 0.54 ^{A,B}
PC	9.78 ± 1.02	8.74 ± 1.02 ^a	8.08 ± 1.51 ^A

Data are given as the mean ± SD (mmol/l). RH: right hippocampus; LH: left hippocampus; MH: Mean of NAA concentrations from right and left hippocampi; PC: posterior cingulate gyrus.

^A $P < 0.01$ and ^a $P < 0.05$ relative to HC. ^B $P < 0.01$ relative to Non-Converters.

に較べて低値 (順に $P = 0.015$, $P < 0.01$) であったが, Non-Converter 群と Converter 群との間には有意差を認めなかった ($P = 0.379$).

次に, 左海馬 NAA 濃度の cut off 値を 7.4 mmol/l に設定すると, Converter の検出感度は 0.90, 特異度は 0.83 となった. 右海馬 NAA 濃度の cut off 値を 7.6 mmol/l に設定すると, Converter の検出感度は 0.90, 特異度は 0.92 であった. さらに, 両側海馬 NAA 濃度の平均値の cut off 値を 7.6 mmol/l に設定すると, Converter の検出感度と特異度はともに 1.0 であった. しかしながら, 後部帯状回 NAA 濃度の cut off 値を 9.0 mmol/l に設定した場合, Converter の検出感度は 0.60, 特異度は 0.50 と低値であった.

海馬の NAA 濃度を指標に, Non Converter 群と Converter 群の弁別に関して receiver operating curve (ROC) 曲線を作成したものが Fig. 3 である. 曲線下面積率は, 左海馬 0.933, 右海馬 0.925, 左右海馬の平均値 1.00, 後部帯状回 0.617 となり, 左右海馬の平均値が aMCI の Non Converter 群か Converter 群かを予測するのに最も鋭敏な指標となることが分かる.

次に, NAA/Cr (creatinine) の平均値と標準偏差を算出すると, Non-Converter 群の左海馬 1.220 ± 0.137 , 右海馬 1.218 ± 0.185 , 後部帯状回 1.359 ± 0.109 , Converter 群の左海馬 1.077 ± 0.120 , 右海馬 1.142 ± 0.161 , 後部帯状回 1.303 ± 0.110 となる. 両群の部位ごとに NAA/Cr の平均値を Scheffe 法により検定すると, 左海馬では有意差 ($P = 0.018$) が出るが, 右海馬 ($P = 0.315$) と後部帯状回 ($P = 0.250$) では有意差が出ない. さらに, ROC 曲線下面積も左海馬 0.792, 右海馬 0.600, 左右海馬の平均値 0.792, 後部帯状回 0.625 と, NAA 濃度の絶対値を用いた場合にくらべかなり低値となる.

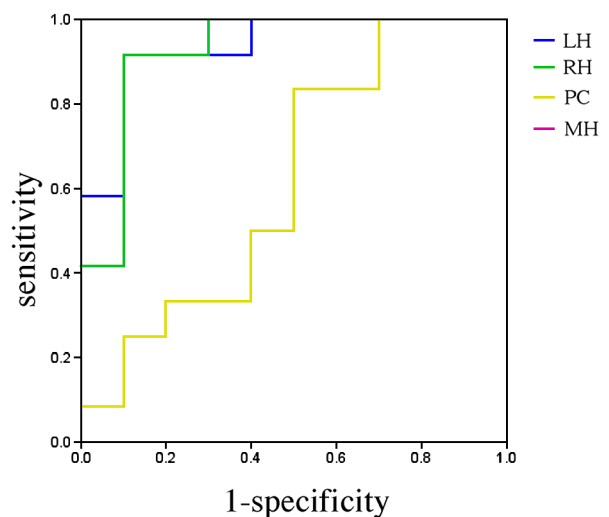


Fig. 3

Comparison of the receiver operating characteristic curves for NAA (N-acetylaspartate) concentrations in the left (—LH) and right (—RH) hippocampi, posterior cingulate gyrus (—PC), and for the mean NAA concentration of both hippocampi (—MH).

考 察

本研究においては、1H-MRS を用いて aMCI から AD への Converter と Non-Converter の予測を試みた。その結果、左右の海馬、特に両側海馬の NAA 濃度の平均値が Converter と Non-Converter を予測する最も鋭敏な指標であることが示された。

1H-MRS を用いて、MCI から AD への Converters を予測した先行研究はいくつか報告されている。それら研究結果の概要を Table 3 にまとめた。Metastasio ら (2006)⁵⁾ は、25 名の aMCI の患者を被験者として、左大脳後方深部白質の NAA/Cr 比の平均値を比較すると、Converter 群 (n = 5) の方が Non-Converter 群 (n = 20) よりも有意に低値 ($P < 0.05$) であるとした。しかしながら、Converters の被験者数が少なく、また検出感度や特異度は報告していない。Fayed ら (2008)⁶⁾ は、119 名の MCI 患者を被験者として、AD への Converters 49 名と AD へは移行しなかった 70 名 (この中には Lewy 小体型認知症に移行した 5 も含まれる) について、後部帯状回の NAA/Cr 比の平均値を比較したところ、前者では有意に低値であった。また、NAA/Cr の cut off 値を 1.40 に設定した際の Converter の検出感度は 0.82、特異度は 0.72、さらに ROC 曲線下面積が 0.82 であることを報告した。Modrego ら (2011)⁷⁾ は、71 名の aMCI 患者を被験者として、AD への Converters 27 名と Non-Converters 44 名について、後部帯状回の NAA/Cr 比の平均値を比較したところ、前者では有意に低値であった。さらに、NAA/Cr = 1.43 に cut off 値を設定した場合の Converter の検出感度は 0.74、特異度は 0.84、さらに ROC 曲線下面積が 0.84 であることを報告した。Targosz ら (2013)⁸⁾ は 41 名の aMCI 患者を被験者として、AD への Converters 12 名と Non-Converters 29 名について、海馬をふくむ 4 カ所の NAA/Cr と MI/Cr の平均値を比較した。左海馬と後部帯状回の NAA/Cr および MI/Cr の平均値は両群間で有意差を認めなかったが、右頭頂葉の MI/Cr の平均値が Converter 群で有意に高値であり、

Converter の検出感度は 0.70、特異度は 0.85 であることを報告した。

上記の報告はいずれも NAA/Cr の相対値を指標とした 1H-MRS 研究であるが、Pilatus ら (2009)⁹⁾ は本研究と同じく絶対値定量法を用いて、後部帯状回と左頭頂葉深部白質の NAA 濃度を指標として、15 名の MCI 患者について、Converter (n = 6) と Non-Converter (n = 9) の平均値を比較した。しかしながら、被験者数が少なかったことも影響してか、いずれの部位においても両群の NAA 濃度に有意差を見出すことは出来なかった。

以上の先行研究に比較すると、本研究における MCI-Converter の検出感度と特異度、さらに ROC 曲線下面積はいずれも優っているが、その理由の第 1 は測定部位を海馬に設定したこと、第 2 は 1H-MRS の測定法として NAA/Cr の相対値ではなく NAA の絶対値定量法を用いたことによると考えられる。

ところで、NAA は専ら神経細胞に含まれ、(1) 神経細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー産生に参与する、(2) 神経細胞内の浸透圧と細胞形態の調整を行う、(3) 神経軸索と膠細胞 (glia) の間の信号伝達に参与する、(4) 神経軸索における髄鞘 (myelin) 合成の素材となる、(5) 神経伝達物質 N-acetylaspartylglutamate (NAAG) の前駆体となる、などの機能を持つとされ²¹⁾、neuronal marker と考えられてきた¹⁾。著者らも、AD 患者の海馬において比較的早期から NAA が低下すること²⁰⁾²²⁾²³⁾、aMCI 患者の海馬の NAA 濃度は健常群と AD 群の中間に位置すること³⁾、さらに後部帯状回ではなく海馬の NAA 濃度が WMS-R の記憶課題の成績と正相関を示すことを報告してきた⁴⁾。後部帯状回よりも両側海馬の NAA 濃度の方が aMCI 患者の AD への移行をよりの確に予測できるという本研究の結果は、NAA 濃度が海馬の病的な生化学的变化を反映し、AD の発症には後部帯状回よりも海馬の生化学変化の方がより強く関与することを示唆しているものと考えられる。

Table 3 Studies predicting conversion of MCI to AD using 1H-MRS.

Study	Sample Size	No. of Converters	VOI	Indicator	Sensitivity	Specificity	Area under ROC curves
Metastasio et al. 2006	25	5	LPDW	NAA/Cr	NR	NR	NR
Fayed et al. 2008	119	49	PC	NAA/Cr	0.82	0.72	0.82
Modrego et al. 2011	71	27	PC	NAA/Cr	0.74	0.84	0.94
Targosz et al. 2013	41	12	RPL	MI/Cr	0.70	0.85	0.86
Pilatus et al. 2009	15	6	PC, LPL	NAA	NR	NR	NR
Present study	22	10	LH	NAA	0.90	0.83	0.93
Present study	22	10	RH	NAA	0.90	0.92	0.93
Present study	22	10	MH	NAA	1.00	1.00	1.00
Present study	22	10	PC	NAA	0.60	0.50	0.62

MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; 1H-MRS: proton magnetic resonance spectroscopy; VOI: voxel of interest; ROC: receiver operating curve; LPDW: left posterior deep white matter; NAA: N-acetylaspartate; Cr: creatine; NR: not reported; PC: posterior cingulate gyrus; RPL: right parietal lobe; MI: myo-inositol; LPL: left parietal lobe; LH: left hippocampus; RH: right hippocampus; MH: mean of both hippocampal NAA concentrations.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Tumati S, Martens S, Aleman A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2571-2586.
- 2) Kantarci K. Proton MRS in mild cognitive impairment. *J Magn Reson Imaging* 2013;37:770-777.
- 3) Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I. Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is useful to differentiate amnesic mild cognitive impairment from Alzheimer's disease and healthy aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30:71-77.
- 4) Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I. Hippocampal metabolites and memory performances in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem* 2012;97:289-293.
- 5) Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, et al. Conversion of MCI to dementia: role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* 2006;27:926-932.
- 6) Fayed N, Dávila J, Oliveros A, et al. Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia. *Acad Radiol* 2008;15:1089-1098.
- 7) Modrego PJ, Fayed N, Sarasa M. Magnetic resonance spectroscopy in the prediction of early conversion from amnesic mild cognitive impairment to dementia: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2011;1:e000007.
- 8) Targosz-Gajniak MG, Siuda JS, Wicher MM, et al. Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia. *J Neurol Sci* 2013;335:58-63.
- 9) Pilatus U, Lais C, Rochmont AM, et al. Conversion to dementia in mild cognitive impairment is associated with decline of N-acetylaspartate and creatine as revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Psychiatry Res* 2009;173:1-7.
- 10) Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol* 2004;61:59-66.
- 11) 杉下守弘. 日本版ウェクスラー記憶検査法. 東京: 日本文化科学社: 2001. p. 10-52.
- 12) Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- 13) Folstein MF, Folstein SE, McHugh RP. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
- 14) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. 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.
- 15) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘ら. 日本版 WAIS-R 成人知能検査法. 東京: 日本文化科学社: 2001. p. 55-72.
- 16) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders — fourth edition. Washington: American Psychiatric Association; 1994. p. 133-143.
- 17) Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. *Magn Reson Med* 1993;30:672-679.
- 18) Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 1993;30:424-437.
- 19) Choi CG, Frahm J. Localized proton MRS of the human hippocampus: metabolite concentrations and relaxation times. *Magn Reson Med* 1999;41:204-207.
- 20) Shiino A, Watanabe T, Shirakashi Y, et al. The profile of hippocampal metabolites differs between Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia, as measured by proton magnetic resonance spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:805-815.
- 21) Moffett JR, Ross B, Arun P, et al. N-acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007;81:89-131.
- 22) Watanabe T, Akiguchi I, Yagi H, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:423-429.
- 23) Watanabe T, Shiino A, Akiguchi I. Absolute quantification in proton magnetic resonance spectroscopy is superior to relative ratio to discriminate Alzheimer's disease from Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:89-100.

Abstract**Prediction of conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease using proton magnetic resonance spectroscopy**

Toshiyuki Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾³⁾, Akihiko Shiino, M.D., Ph.D.²⁾⁴⁾ and Ichiro Akiguchi, M.D., Ph.D.¹⁾³⁾

¹⁾Faculty of Health Science, Kyoto Koka Womens' University

²⁾Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Shiga University of Medical Science

³⁾Higher Brain Function Research Center, Uji Takeda Hospital

⁴⁾Molecular Neuroscience Reserch Center, Shiga University of Medical Science

Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) has been considered to be a transitional state between healthy aging and very mild Alzheimer's disease (AD). Most patients with aMCI convert to AD over time, but some of them remain stable as aMCI. In this study, 22 patients with aMCI underwent proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of hippocampus and posterior cingulate cortex. Ten patients converted to AD had significantly lower N-acetylaspartate (NAA) concentrations in both hippocampi when compared to 12 patients remained stable to be aMCI. The mean NAA concentration of both hippocampi equal to or lower than 7.6 mmol/l predicted conversion to AD at 1.0 sensitivity and 1.0 specificity and the area under receiver operating curve (ROC) was 1.0. Absolute quantification of 1H-MRS of hippocampus seems to be a useful marker for predicting conversion to AD from patients with aMCI .

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:709-715)

Key words: proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS), N-acetylaspartate (NAA), amnesic mild cognitive impairment (aMCI), Alzheimer's disease (AD), hippocampus
