



アルツハイマー病の早期診断

吉田光宏*** 山田正仁*

Key words : アルツハイマー型認知症 (アルツハイマー病), 軽度認知障害 (MCI), 診断, ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィー, アミロイド

はじめに

高齢化社会を迎えたわが国では、今後認知症患者の増加が見込まれている。新しい治療法の開発と平行して、臨床的にアルツハイマー型認知症 (Dementia of the Alzheimer's type: AD) (アルツハイマー病: AD) を早期に診断することが重要な課題となっている。ADと他の認知症との早期段階の鑑別に加え、軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) の段階から、将来ADへ進行する患者の検出や、それよりもさらに前の段階、つまり無症候の段階でのADの検出を目指して種々の研究が行われている。

ここでは、まず、変性性認知症のなかでは、ADに次いで多いレビー小体型認知症

(Dementia with Lewy bodies: DLB) とADの鑑別に心臓の交感神経機能イメージングを用いた我々の最近の知見を述べ、その後、ADへ進展するMCIの特徴についての研究、アミロイドイメージングによるADの早期診断について最近の知見を概説する。

1. ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィーによるDLBとADの鑑別診断

メタヨードベンジルグアニジン (Meta-iodobenzylguanidine: MIBG) は、ノルエピネフリン (norepinephrine: NE) のアナログ¹⁾で、交感神経末端のNEトランスポーター (NE transporter: NET) から能動的に取り込まれ、ほぼNEと同様の摂取、貯蔵、放出が行われる物質である。 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィー検査 (MIBGシンチ) は、 ^{123}I をMIBGにラベルして行う心筋シンチグラフィーで、planar正面像から半定量的に求める心臓/縦隔比 (Heart-to-mediastinum ratio: H/M比),

*金沢大学大学院医学系研究科 脳老化・神経病態学 (神経内科学)

**Imaging of Dementia & Aging (IDeA) Laboratory, Department of Neurology & Center for Neuroscience, University of California at Davis, CA, USA

SPECT像での集積低下、洗い出し率 (washout rate: WR) などが、交感神経機能評価の指標として用いられる。

MIBGシンチで、心筋へのMIBGの特異的な取り込み低下が、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) において報告され²⁾、MIBGシンチが他の錐体外路徴候 (extrapyramidal sign: EPS) を来す疾患との鑑別に有用であることが示された。PDと同じレビー小体病のスペクトラムにあるDLBにおいてもその心筋への取り込み低下が報告されている³⁾。

DLBは、病理学的には大脳皮質にレビー小体の出現を特徴とし、臨床的には、主として初老期ないし老年期に発症し、進行性の認知機能低下に加えて、パーキンソニズムと特有の精神症状を伴う変性型認知症の中でADに次いで多い重要な老年期の認知症疾患である⁴⁾。

著者らは、MIBGシンチがDLBとADの鑑別に有用であると以前報告³⁾し、2003年9月に英国ニューカッスルで開催された第3回DLB/PDD国際ワークショップにおいてデータを示し、DLBの臨床診断の補助にMIBG心筋シンチが有用であることが再認識された。その結果を受け、改変されたDLBの臨床診断基準が2005年に発表され、MIBGシンチはDLB診断の補助検査法として認められている⁵⁾。

DLBとADの鑑別が難しい大きな要因の一つは、EPSがはっきりしないDLBやEPSを伴うADの存在であり⁴⁾、著者らは、検査時にEPSのないDLB 7例を含むprobable DLB 37例とprobable AD 42例、認知症のない老人の対照10例にMIBGシンチの検討を行った⁶⁾。MIBG静注後3時間後に撮像された後期像のH/M比、WRのcut-off値をそれぞれ1.68、23.6%とすることで、H/M ratioにおいては、AD、DLBの両群からDLBを診断する感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率ともに100%、WRでは、それぞれ87%、83%、82%、90%の結果を得た。また、著者らは、今回改訂されたDLBの臨床診断基準⁵⁾で、MIBGシンチと同様にDLBの補助診断法として認められた脳血流SPECTにおける後頭葉の脳血流低下所見とMIBGシンチのDLB診断における感度、特異度の比較検討

を行った⁷⁾。対象は、probable AD 23例とprobable DLB 24例で、^{99m}Tc-ECD脳血流SPECTによる後頭葉の一次視覚野の脳血流の低下の有無の検討では、AD、DLBの両群からDLBを診断する感度および特異度を検討すると、感度は65.2%、特異度は95.2%であった。一方、MIBGシンチでは、後期像におけるH/M比のcut-off値を1.5とした場合、DLBをADから鑑別する感度は96.3%、特異度は100%であった⁷⁾。また、最近報告されたHanyu⁸⁾らの19例のprobable DLBと39例のprobable ADを対象にした検討では、MIBGシンチのH/M比と¹²³I-IMP脳血流SPECTの後頭葉の血流低下の比較を行っている。MIBGシンチでのH/M比では、cut-off値を1.77とした場合、DLBをADから鑑別する感度と特異度は、それぞれ100%と92%であったのに対し、¹²³I-IMP脳血流SPECTでの後頭葉の血流低下の検討では、それぞれ74%と82%であり、¹²³I-IMP脳血流SPECTで後頭様の血流低下が認められないDLBにおいてもMIBGシンチはDLBの診断に有用であるとしている。

2. MCIからADへの進展を予見する診断マーカー

MCIは、年に10~15%の割合でADに移行するといわれている。そこで、MCIの段階におけるAD予備軍の特徴を明らかにしようという研究が、盛んに行われている。米国では、5年間で6000万ドル (約70億円) の予算を投じて、200名のAD、400名のMCI、200名の正常対照を目標にThe Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)という大規模な縦断的研究が始まっている。また、これに比べるとかなり規模は劣るが、日本においても現在、「MCIを対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究 (Japan Cooperative SPECT Study of Mild Impairment of Cognitive Function; J-COSMIC)」、「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of Early Alzheimer's Disease-Japan; SEAD-Japan)」な

ど、MCIを対象とした前向きコホート研究が行われている。また、現在、日本版ADNI (J-ADNI)が計画されている。ここでは、既に発表されているMCIを対象とした縦断的研究を中心に述べる。

2.1 神経心理学的評価

健忘型MCIを対象とした前方視的研究で、遅延再生 (delayed recall)⁹⁾ や対連合学習 (paired-associates learning)¹⁰⁾ といったエピソード記憶 (episodic memory) や意味記憶 (semantic memory)^{10,11)}、注意処理 (attention processing)¹²⁾ といった項目が、将来MCIから認知症への進展を予見する神経心理学的項目として報告されている。

一方、後方視的研究においてもADに進展したMCI患者は、言語および視覚記憶、連合学習 (associative learning)、語彙、遂行機能能力 (executive function) やその他の言語的な一般的知能が、基準より劣っていることが報告されている¹³⁾。

また、最近の有望な横断的研究として、視覚記憶 (iconic memory)¹⁴⁾ やIQを補正した記憶障害 (IQ-adjusted memory impairment)¹⁵⁾ に着目することにより、MCIと正常認知能力者の鑑別が可能であることが示された。

2.2 脳MRI

通常、脳MRIにおいて、嗅内皮質 (Entorhinal cortex: EC)¹⁶⁾ と海馬 (hippocampus: HC)¹⁷⁾ の萎縮の程度を測定することが、MCIのADへの進展を予見に役立つことが、報告されている。Dickersonら¹⁸⁾ は、ECの萎縮の程度を測定する方が、HCの萎縮の程度を測定するよりもMCIからADへの移行の予見性が高かったとしている。また、Killiaryら¹⁹⁾ も、HCとECの容積を関心領域法により測定したところ、ECの容積測定は、84%の正確度でADへの移行を予測することができたが、HCの容積測定は予測できなかったと報告している。

標準的な視覚的評価スケールによる側頭葉内側部の萎縮の評価もまた、将来MCIからADに進行するMCIを鑑別するのに有用である²⁰⁾。頭部MRIで評価された全脳、HC、ECの萎縮は、将来ADに進行しないMCIに比べて、AD

へ進展するMCIにより一般的に見られたという報告もある²¹⁾。また、Kantarciら²²⁾ は拡散強調画像によるHCの拡散係数の測定は、MCIがADへ進展することを予見するのに有用であると報告している。

また、voxel-based morphometry (VBM) の手法を用いた報告では、右側の側頭内側部の萎縮が正常対照に比べMCIで有意に強かったという横断的研究がある²³⁾。

2.3 機能画像

機能画像の有用性は、ADの診断については確立されているが、ADの認知症の症状が出る前の所見は、まだ統一されていない¹⁰⁾。

脳血流SPECTを用いて帯状回、扁頭-海馬複合体と視床の局所脳血流低下の組み合わせを用いることにより、ADに進行したMCIの84.8%が同定されたという報告がある¹⁰⁾。他の検討では、左の前頭部²⁴⁾ や左の後部帯状回¹⁰⁾ の局所脳血流の低下が、同程度に予見能があるとしていた。Okamuraら²⁵⁾ は、髄液のタウ濃度と脳血流SPECTでの後部帯状回の血流の評価を組み合わせることで、MCIからADへ進行する群を感度88.5%、特異度90%で予測できたと報告している。

PETによる研究では、左の側頭頭頂部²⁶⁾ と右の上側頭部²⁷⁾ での代謝低下が、MCIが、ADに進行することを予見するとしている。Arnaizら²⁶⁾ は、3年の経過観察中に、ADを発症したMCIとそうでないMCIを比較して、発症予測には、側頭頭頂葉のグルコース代謝とブロック組みなどの視空間認知機能の組み合わせが有用であったと報告している。

また、最近の機能的MRI (functional MRI: fMRI) を用いたMCIの検討では、視覚記憶課題に対して、代償性の反応として右の海馬傍回が、強く賦活化されたMCIは、そうでないMCIに比べて2年半の経過観察で知的機能が悪化していたと報告されている²⁸⁾。

2.4 脳波、バイオマーカー

脳波を用いた縦断的検討では、 α 波、 β 波の減弱と θ 波の活動の増大を参考にすると85%の正確度で、ADに移行するMCIを予見することが可能であるとしている²⁹⁾。

表 縦断的試験によるMCIからADへの進展への予見 (文献³⁶⁾より改変引用)

認知機能検査

エピソード記憶

遅延再生 (感度 75–85%, 特異度 80%)⁹⁾

連合学習¹⁰⁾

意味記憶

Category fluency (感度 70–75%, 特異度65–70%)¹¹⁾

有名人の顔の知識¹⁰⁾

Mental speed (感度 70–75%, 特異度 65–70%)¹²⁾

脳MRI

MRI 容積測定^{16–18)} (ERC, HC : 感度50%, 特異度90%, 正確度81%)

視覚的評価スケール (MTL萎縮 : 感度70–78%, 特異度68–90%)²⁰⁾

大脳萎縮率 (HC, ERC, 脳質容積)²¹⁾

拡散強調MRI (拡散係数)²²⁾

機能画像

脳血流SPECT (帯状回, 左前頭葉 : 感度80%, 特異度80%)^{10, 24)}

脳血流SPECTと髄液タウ濃度 (感度89%, 特異度90%)²⁵⁾

脳代謝PET (側頭頭頂葉 : 正確度75%)^{26, 27)}

脳血流PETとブロック組み²⁸⁾

fMRI (課題記憶時の右の海馬傍回の賦活化)²⁸⁾

その他

脳波 (α , β , θ 波活動 : 正確度 85%)²⁹⁾

髄液総タウ濃度 (感度90%, 特異度100%)³⁰⁾

髄液リン酸化タウ濃度^{31, 32)}

略語 ERC = entorhinal cortex : 嗅内皮質, HC = hippocampus : 海馬, MTL = medial temporal lobe : 側頭葉内側部, SPECT = single-photon-emission CT, fMRI = functional MRI.

脳脊髄液のバイオマーカーとしては、総タウ値³⁰⁾やリン酸化タウ値³¹⁾の高値、高い総タウ値と低いベータアミロイド ($A\beta$) 値³²⁾が、MCIのADへの進展を予見するものとして有用である。これらマーカーの血液における測定については、Bretelerら³³⁾は、血漿 $A\beta$ 1-40濃度が高く、血漿 $A\beta$ 1-42濃度が低い場合に、ADのリスクが増大するとしている。

Petersenらは、MCIを前方視的に観察し、

アポリポ蛋白E (ApoE) の ϵ 4アレルを有する例は、そうでない例に比べて、相対危険度4.36でMCIから認知症移行への危険因子であったと報告している³⁴⁾。TierneyらもAD予測因子としてApoE ϵ 4の有用性を報告している³¹⁾。しかし、最近、ApoEの ϵ 4アレルは、ADの危険因子であるが、MCIからADへの進展を予見するのは難しいことが報告されている^{11, 12, 20)}。

3. 発症前診断を可能にするアミロイドイメージング

MCIの段階ではすでに嗅内皮質や海馬CA1領域における神経細胞の脱落がかなり進展し、ADに近い病理像を呈している³⁷⁾。不可逆的な神経細胞死が進展した段階では、治療によっても症状の劇的な改善は望めないと考えられ、ADをはじめとする神経変性疾患では、神経細胞脱落が始まる前の段階での診断、治療による予防的な戦略が重要となってくる。老人斑(A β)の脳内蓄積は、もの忘れ症状をはじめとする臨床症状が顕在化するよりもかなり先行するといわれている³⁸⁾。このような理由から、脳内に蓄積した老人斑を画像化するアミロイドイメージングが最近注目されている。

多くのA β に親和性を持つトレーサーが、人のイメージングのために開発されてきたが、Thioflavin-Tを母化合物とした誘導体の中でもピッツバーグ大学のKlunkらが開発したN-methyl-[11C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (Pittsburgh Compound-B: [11C]PIB)³⁹⁾は、血液脳関門を通過してすばやく拡散し、A β に高い親和性を持っている。[11C]PIBを投与されたAD患者では、PET画像で前頭葉と側頭頭頂葉を中心とした大脳皮質領域でプローブが集積し、正常高齢者と際立った差を認めていることからADの診断用プローブとして期待される。Mintunら⁴⁰⁾は、認知障害のない41人の内4人にADと同様の集積を認めたとして、この検査が、認知症症状を発現する前のADの診断に有用である可能性を報告している。

おわりに

今回ここに紹介した方法を用いることで、ADを発症早期にかなりの精度で、臨床診断することが可能であると考えられる、また、ADを発症する前に診断する方法も近い将来に確立されてくるであろう。一方、本邦では高齢者人口が増大し、少子化が社会問題となるなかで、政府は医療費抑制の方針を打ち出して

いる。このような状況下でのADの診断方法は、その診断精度はもちろんのこと、患者の身体的負担、時間的拘束の軽減の観点に加え、コストベネフィットの観点からの個々の診断方法の評価も今後重要になってくると思われる。

文献

- 1) Wieland DM, Wu J, Brown LE, Mangner TJ, Swanson DP, Beierwaltes WH: Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [131I] iodobenzylguanidine, *J Nucl Med*, **21**: 349-353, 1980.
- 2) 白水重尚, 安田武司, 柳 務, 高橋 昭, 長谷川康博, 井上 実: ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能の検討, *臨床神経*, **34**: 402-404, 1994.
- 3) Yoshita M, Taki J, Yamada M: A clinical role for [¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **71**: 583-588, 2001.
- 4) Geser F, Wenning GK, Poewe W, McKeith I: How to diagnose dementia with Lewy bodies: state of the art, *Mov Disord*, **20**: S11-20, 2005.
- 5) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M: Consortium on DLB: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium, *Neurology*, **65**: 1863-1872, 2005.
- 6) Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, Matsumoto Y, Nakajima K, Yamada M: Value of ¹²³I-MIBG radioactivity in differential diagnosis of DLB form AD, *Neurology*, **66**: 1850-1854, 2006.
- 7) 吉田光宏, 山田正仁: レビー小体型痴呆の画像診断, *Cognition and Dementia*, **4**: 40-45, 2005.
- 8) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Chikamori T, Usui Y, Yamashina A, Koizumi K, Abe K: Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial

- scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **33**: 248-253, 2006.
- 9) De Jaeger CA, Hoegevorst E, Combrink M, Budge MM: sensitivity and specificity of neuropsychological tests for mild cognitive impairment, vascular cognitive impairment, and Alzheimer's disease, *Psychol Med*, **33**: 1039-1150, 2003.
 - 10) Nestor PJ, Scheltens P, Hodges J: Advances in the early detection of Alzheimer's disease, *Nat Med*, **10**: s34-41, 2004.
 - 11) DeCarli C, Mungas D, Harvey D, Reed B, Weiner M, Chui H, Jagust W: Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia, *Neurology*, **63**: 220-227, 2004.
 - 12) Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, Rouch-Leroyer I, Sourgen C, D'Alchee-Biree F, Dib M, Barberger-Gateau P, Orgogozo JM, Fabrigoule C: Annual rate and predictors of conversion to dementia in subjects presenting mild cognitive impairment criteria defined according to a populationbased study, *Dement Geriatr Cogn Disord*, **18**: 87-93, 2004.
 - 13) Guarch J, Marcos T, Salamero M, Blesa R: Neuropsychological markers of dementia in patients with memory complaints, *Int J Geriatr Psychiatry*, **19**: 352-358, 2004.
 - 14) Lu ZL, Neuse J, Madigan S, Doshier BA: Fast decay of iconic memory in observers with mild cognitive impairment, *Proc Natl Acad Sci USA*, **102**: 1797-1802, 2005.
 - 15) Rentz DM, Huh TJ, Faust RR, Faust RR, Budson AE, Scinto LF, Sperling RA, Daffner KR: Use of IQ-adjusted norms to predict progressive cognitive decline in highly intelligent older individuals, *Neuropsychology*, **18**: 38-49, 2004.
 - 16) deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA: MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD, *Neurobiol Aging*, **25**: 1197-1203, 2004.
 - 17) Visser PJ, Verhey FR, Hofman PA, Scheltens P, Jolles JP: Medial temporal lobe atrophy predicts Alzheimer's disease in patients with minor cognitive impairment, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72**: 491-497, 2002.
 - 18) Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, Forchetti C, Wilson RS, Bennett DA, Beckett LA, deToledo-Morrell L: MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild AD, *Neurobiol Aging*, **22**: 747-754, 2001.
 - 19) Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, Moss MB, Kikinis R, Jolesz F, Tanzi R, Jones K, Albert MS: MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD, *Neurology*, **58**: 1188-1196, 2002.
 - 20) Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P: Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment, *Neurology*, **63**: 94-100, 2004.
 - 21) Jack CR Jr, Shiung Mm, Gunter JL, O'Brien PC, Weigand SD, Knopman DS, Boeve BF, Ivnik RJ, Smith GE, Cha RH, Tangalos EG, Petersen RC: Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD, *Neurology*, **62**: 591-600, 2003.
 - 22) Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, Shiung MM, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Jack CR Jr.: DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment, *Neurology*, **64**: 902-904, 2005.
 - 23) Pennanen C, Testa C, Laakso MP, Hallikainen M, Helkala EL, Hanninen T, Kivipelto M, Kononen M, Nissinen A, Tervo S, Vanhanen M, Vanninen R, Frisoni GB, Soininen H: A voxel-based morphometry study on mild cognitive impairment, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76**: 11-14, 2005.
 - 24) Cabranes JA, De Juan R, Encinas M, Marcos A, Gil P, Fernandez C, De Ugarte C, Barabash A: Relevance of functional neuroimaging in the progression of mild cognitive impairment, *Neurol Res*, **26**: 496-501, 2004.
 - 25) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, Matsui T, Tanji H, Seki T, Hirai H, Chiba H, Itoh M, Sasaki H: Combined Analysis of CSF Tau Levels and [(123)I]Iodoamphetamine SPECT in Mild Cognitive Impairment: Implications for a Novel Predictor of Alzheimer's Disease, *Am J Psychiatry*, **159**: 474-476, 2002.
 - 26) Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, Nordberg A: Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment, *Neuroreport*, **12**: 851-855, 2001.
 - 27) Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC: Mild cognitive impairment: can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, **60**: 1374-1377, 2003.
 - 28) Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, Atiya M, Killiany RJ, Greve DN, Dale AM, Stern CE,

- Blacker D, Albert MS, Sperling RA: Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment, *Ann Neurol*, **56**: 27-35, 2004.
- 29) Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, Winblad B, Wahlund LO: Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease, *Neurobiol Aging*, **21**: 533-40, 2000.
- 30) Arai H, Nakagawa T, Kosaka Y, Higuchi M, Matsui T, Okamura N, Tashiro M, Sasaki H: Elevated cerebrospinal fluid tau protein as a predictor of dementia in memory-impaired patients, *Alz Res*, **3**: 211-213, 1997.
- 31) Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, Blennow K, Arai H, Engel R, Hofmann-Kiefer K, McCulloch C, Ptok U, Heun R, Andreasen N, DeBernardis J, Kerkman D, Moeller H, Davies P, Hampel H: CST tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects, *Neurology*, **59**: 627-629, 2002.
- 32) Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A: Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment, *Arch Neurol*, **59**: 1729-1734, 2002.
- 33) van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MM: Plasma Abeta(1-40) and Abeta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study, *Lancet Neurol*, **8**: 655-660, 2006.
- 34) Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN, Kokmen E, Waring SC, Kurland LT: Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals, *JAMA*, **273**: 1274-1278, 1995.
- 35) Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH: The prediction of Alzheimer disease. The role of patient and informant perceptions of cognitive deficits, *Arch Neurol*, **53**: 423-427, 1996.
- 36) Chong MS, Sahadevan S: Preclinical Alzheimer's disease: diagnosis and prediction of progression, *Lancet Neurol*, **9**: 576-579, 2005.
- 37) Price JL, Ko AI, Wade MJ, Tsou SK, Wade MJ, Tsou SK, McKeel DW, Morris JC: Neurom number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease, *Arch Neurol*, **58**: 1395-1402, 2001.
- 38) Price JL, Morris JC: Tangle and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease, *Ann Neurol*, **45**: 358-368, 1999.
- 39) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Shao L, Hamilton RL, Ikonomic MD, DeKosky ST, Mathis CA, et al. : The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component, *J Neurosci*, **23**: 2086-2092, 2003.
- 40) Mintun MA, LaRossa GN, Sheline YI, Dence CS, Lee SY, Mach RH, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Moris JC. : [11C]PIB in nondemented population. Potential antecedent marker of Alzheimer disease, *Neurology*, **67**: 446-452, 2006.

Diagnosis of Early Stage Alzheimer's Disease

Mitsuhiro Yoshita^{*,**}, Masahito Yamada^{*}

^{*}*Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science*

^{**}*Imaging of Dementia & Aging (IDeA) Laboratory, Department of Neurology & Center for Neuroscience, University of California at Davis, CA, USA*