

D. 考察

我々の手術のターゲットである淡蒼球内節の後外側部は感覚運動領域を含む⁸⁾。この領域の凝固破壊によりパーキンソン病患者の寡動を中心とした随意運動障害が改善した。改善は手術の対側上下肢で著明であり同側上下肢も有意な改善が得られた。我々はまだ短期の経過観察した行っていないが、1年以上の長期経過の観察でも同様の効果が持続することが明らかとなっている。15例の進行したパーキンソン病患者に対し淡蒼球破壊術の効果が報告され⁹⁾、振戦、寡動、歩行障害など主要症状全てが改善し、効果は手術側にも認められ、経過を追った1年間持続した。一側の淡蒼球破壊術の2年から4年の長期効果が11例のパーキンソン病患者で報告され、全体的な症状の評価で持続した改善が認められた¹⁰⁾。改善は手術の反対側だけでなく同側にも認められた。

淡蒼球内節破壊術によって寡動が改善する機序についてはいまだ明らかでない点が多い。Narabayashiはパーキンソン病の寡動を、筋固縮による寡動、筋固縮によらない原発性の寡動、それに進行期で現れる心理的な異常を背景とした寡動の3つに分類した¹¹⁾。我々の症例では全例筋固縮も改善した。四肢の運動範囲と速さの改善は筋固縮の軽減による二次性の改善がかならず含まれる。一方、四肢動作のすくみ現象の改善や、術前に歩行時の腕の振りが全く消失していたのが術後にみられるようになったことなどは、原発性の寡動が改善したものと考えられる。原発性の寡動の機序は、おそらく淡蒼球内節と黒質網様部の過剰活動により視床-大脳皮質投射が過剰抑制されるこ

とによる。淡蒼球内節の破壊によりこの機能異常が部分的に是正されて寡動の改善が得られた可能性がある。今回の症例では全例痴呆やうつ状態もなく、心理的寡動はあってもわずかであると考えられた。淡蒼球内節破壊術による寡動の改善の機序を明らかにすることは手術適応を決定する上で重要である。

E. 結論

パーキンソン病8例に対し淡蒼球内節破壊術を施行した。術前と術後1ヶ月の比較により、手術と対側上下肢のみならず同側上下肢の運動機能が有意に改善した。全身性の寡動と歩行障害も有意に改善した。寡動の改善は筋固縮の軽減にとともなう二次性の変化に加えて、筋固縮と関係しない原発性の寡動も改善したと考えられた。

参考文献

- 1) Bergman H, Wichmann T, DeLong MR: Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 249: 1436-1438, 1990.
- 2) Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al: The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72: 507-520, 1994.
- 3) Fillion M, Tremblay L: Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism. *Brain Res* 547: 142-151, 1991.
- 4) Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, et al: Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in

- monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neurosci* 32: 213-226, 1989.
- 5) Eidelberg D, Moeller JR, Dhawan V, et al: The metabolic topography of parkinsonism. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 783-801, 1994.
 - 6) Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, et al: Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 32: 151-161, 1992.
 - 7) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trend Neurosci* 13: 281-285, 1990.
 - 8) Sidibé M, Bevan MD, Rolam JP, Smith Y: Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: I. Topography and synaptic organization of the pallidothalamic projection. *J Comp Neurol* 382: 323-347, 1997.
 - 9) Baron MS, Vitek JL, Gakay RAE, et al: Treatment of advanced Parkinson's disease by posterior GPi pallidotomy: 1-year results of a pilot study. *Ann Neurol* 40: 355-366, 1996.
 - 10) Fazzini E, Dogali M, Sterio D, et al: Stereotactic pallidotomy for Parkinson's disease: A long-term follow-up of unilateral pallidotomy. *Neurology* 48: 1273-1277, 1997.
 - 11) Narabayashi H: Three types of akinesia in the progressive course of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 60: 18-24, 1993.

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Vitek JL, Bakay AE, Hashimoto T, et al: Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *J Neurosurg*, 1998; 88: 1027-1043.
- ② 橋本隆男、進藤政臣: 振戦・無動・筋固縮. *医学のあゆみ* 186: 51-54.
- ③ 橋本隆男、柳澤信夫: パーキンソン病および関連疾患. *神経治療* 15: 359-362, 1998.

2. 学会発表

- ① Hashimoto T, Vitek JL, DeLong MR: Responses of pallidal and thalamic neurons to electrical stimulation of the subthalamic nucleus in experimental parkinsonism. 6th Triennial Meeting of International Basal Ganglia Society, U.S.A., 1998.

G. 知的所有権の取得状況 なし

パーキンソン病における認知速度の検討

～ Sternberg paradigm 課題を用いて～

分担研究者 丸山哲弘 鹿教湯病院神経内科医長

パーキンソン病患者の認知速度について Sternberg paradigm (varied set) から検討した。患者群では桁数が6桁を越えると正常対照群に比して反応時間が有意に延長した。記憶セットと反応時間の単回帰分析では、傾きと切片は統計学的に有意差はないが、患者群で照合速度が遅い傾向を認めた。6桁、7桁における記憶セットの系列位置曲線において、患者群で初頭効果の消失を認めたことから、短期記憶スパンの上限かそれ以上では能動的な再照合が障害される可能性が推察された。処理資源を多く必要とする短期記憶範囲の上限では、Sternberg paradigm において bradyphrenia を呈する可能性がある。

キーワード：パーキンソン病、Sternberg paradigm 課題、初頭効果、作働記憶、bradyphrenia

A. 研究目的

加齢にともなう精神機能の変化を皮質下構造機能に着目して検討することを目的とする。従来加齢にともなう精神機能の変化については、アルツハイマー病に代表されるように、主として大脳皮質の機能不全としてとらえられている。

一方、大脳基底核をはじめとする皮質下は、主として運動機能との関わりについてはかなり詳しく研究されているが、精神活動に果たす役割については不明な点が多い。近年皮質性痴呆に対して皮質下痴呆という概念が生まれているように、皮質とならんで皮質下にも精神活動に関与していることが推察される。そこでわれわれは大脳基底核の病的モデルであるパーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下PDと略す) の精神機能を検討することで、皮質下の、特に大脳基底核の精神活動への関与について明らかにすることができると考えた。

PDでは、痴呆がない患者においても、また発病早期においても軽微ながらいくつかの認知機能障害を呈することが知られている。このなかで特に注目すべき認知機能は、記憶機能、遂行機能、情報処理速度である。

記憶機能については、本疾患ではいわゆる海馬関連症状である健忘は認めず、種々の認知活動に必要な基本的機能である、すなわち作働記憶の異常が実験的に指摘されている。本疾患での障害は、作働記憶の理論における中枢実行部の異常が想定されているが、機能的異常によるものか、処理資源減少によるものかについては議論が多い。

昨年度の視空間性作働記憶の検討では中枢実行系の障

害が明らかになった。しかし、中枢実行系の障害には処理資源の減少と機能の異常の2つが考えられる。機能の異常としては、厳密に区別することは難しいが、たとえば二重負荷課題における処理資源の配分障害や処理速度の問題が考えられる。本疾患では皮質下痴呆の主徴候である思考の緩慢化、すなわち bradyphrenia をしばしば日常経験するため、今年度における検討課題は中枢実行系の機能としての処理速度を研究目的とした。

B. 研究方法

対象は DSM-III-R の痴呆診断基準で痴呆を示さない PD 群 18 例と年齢、教育年数を統制した正常対照 (normal control, 以下 NC) 群 18 例である。PD 群の年齢は 68.3 ± 8.4 歳 (平均 \pm 標準偏差、以下同)、教育年数は 10.2 ± 3.5 年で、NC 群はそれぞれ 67.8 ± 7.9 歳、 10.1 ± 2.6 年であった。PD 群の疾患プロフィールは、平均罹病期間は 5.5 ± 2.6 年、UPDRS の運動スコアは 12.8 ± 4.9 点、Hoehn & Yahr 分類は I 期 4 例、II 期 5 例、III 期 6 例、IV 期 3 例であった。全例が抗パーキンソン病薬を内服していた。全対象者は右利きであった。対象者の全員から口答でインフォームドコンセントを得た。

実験手続きは、両群に Sternberg paradigm 課題を施行した。この課題には、同時に系列を呈示する fixed set と系列を系列的に呈示する varied set があるが、今回の検討では varied set を採用した (図 1)。実験手順は、コンピュータ制御下にて、21 インチ CRT 画面上に記憶セットとして 2 桁から 7 桁の数列を毎秒 1 数字の速さで系列的に呈示し、? マークの後にテスト刺激としてブ

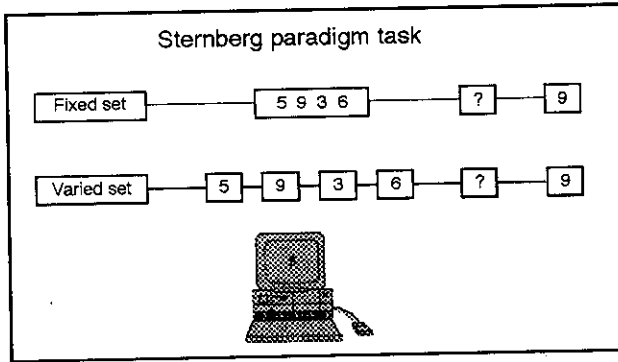


図1. 本研究の実験
本研究では varied set を用いた。

ローブ数字が呈示され、それが記憶セットのなかにあればできる限り速く反応キーを押すように教示した(図2)。ただし、1つの記憶セットのなかに同じ数字は出現しなかった。各桁につき有り条件60試行、無い条件40試行、の計10試行を与えた。また、テスト刺激数字は記憶セットの系列位置に出現する頻度がほぼ等しくなるようにランダムに配置し、施行順位は2桁から順に桁数を上げて施行した。反応時間は1msのオーダーまで測定した。

本課題における心的事象は、テスト刺激から反応までに被検者は、テスト刺激のコード化、記憶セット項目との照合(比較)、意志決定、ボタン押し、の一連の情報処

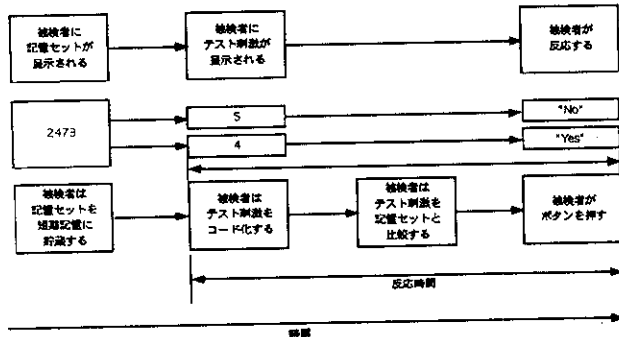


図2. 本課題における心的事象

理課程をふんでいると考えられる。

関連検査として Mini-mental state examination (以下、MMSE)、聴覚および視覚スパン、Wisconsin Card Sorting Test (以下、WCST)、単純反応時間を施行した。

統計処理は統計ソフト SPSS (Macintosh 版 version 6.1J) を用いて、独立2群における実験値の比較には Mann-Whitney U 検定を、セットと反応時間の関係については単回帰分析を行った。有意水準 0.05 未満を統計学的に有意とした。

C. 結果

1. 関連検査の結果 (表1)

Psychological Task	NC群	PD群
MMSE	28.5(2.5)	28.5(3.0)
auditory span	7.5(2.5)	7.2(3.1)
visual span	7.0(3.1)	6.9(4.1)
WCST CA	6.8(1.8)	5.8(2.3)†
TE	10.2(3.5)	152(4.6)†
PN	3.0(2.1)	4.6(2.8)†
PM	2.5(2.3)	4.5(3.4)†
simple reaction time	354(188)	445(258)†

NC: normal control (N=18), PD: Parkinson's disease (N=18)
MMSE: Mini-mental state examination, WCST: Wisconsin card sorting test, CA: categories achieved
TE: total errors, PN: perseverative error of Nelson's type, PM: perseverative error of Milner's type
†: p < 0.05

表1. 関連検査の結果

全般的知能能力を反映する MMSE では両群間に有意差を認めなかった。短期記憶容量である聴覚スパンと視覚スパンは両群間で有意差を認めなかった。前頭葉機能検査である WCST では、下位項目の達成カテゴリ数は PD 群で有意に低下し ($P < 0.05$)、総エラー数は PD 群が有意に高かった ($P < 0.05$)。ネルソン型保続エラー数とミルナー型保続エラー数も PD 群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。単純反応時間は PD 群が有意に延長していた ($P < 0.05$)。

2. Sternberg paradigm 課題の結果

Sternberg paradigm 課題の記憶セットサイズと反応時間の関係について、PD 群は桁数が6桁、7桁において有意に反応時間の延長を認めた (いずれも $P < 0.05$) (図3)。

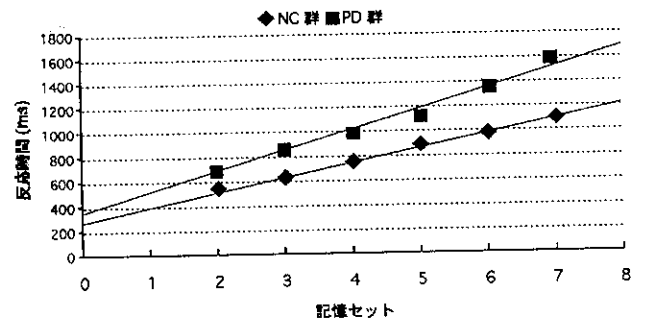


図3. 記憶セットサイズと反応時間

3. 記憶セットと反応時間の単回帰分析

記憶セットサイズと反応時間の関係が、仮に単回帰直線で表現されると仮定すると、反応時間を従属変数 (y) に、記憶セットを独立変数 (x) に設定すると単回帰分析により回帰式が得られる。傾きは、NC 群で 111、PD 群で 171 で有意差を認めなかったが、PD 群で大きい傾向を認めた ($P=0.11$)。一方、切片は、NC 群で 312、PD 群で 388 で、同様に PD 群で大きい傾向を認めた ($P=0.08$)。

4. 記憶セットの系列位置と反応時間

反応時間の差が有意であった記憶セット6桁と7桁について系列位置と平均反応時間についてみると、両桁とも系列1、2番目において、PD 群は反応時間が有意に延長していた (図4)。また、記憶セット6桁において、系列1と2を初頭項目、系列3と4を中間項目、系列5と6を新近項目、記憶セット7桁において、系列1と2を初

頭項目、3～5を中間項目、6と7を新近項目として、群×系列位置で分散分析を行うと、いずれの桁でも群の主効果を認めた(群:P<0.05)。また、群と系列位置の交互作用も有意であった(P<0.05)。すなわち、群においてはPD群が有意に延長していた。PD群では、系列位置の近接項目が中間項目や初頭項目よりも有意に減少していた(P<0.05)。しかし、中間項目と初頭項目の間には有意な差を認めなかった。一方、NC群では、系列位置の初頭項目と近接項目はともに中間項目よりも有意に減少していた(P<0.05)。以上のことからPD群では初頭効果の消失を認めた。

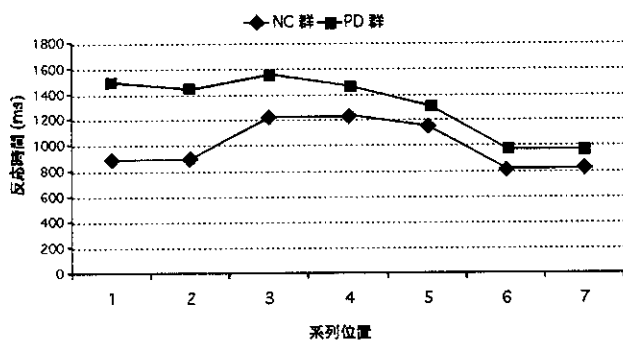


図4. 系列位置における反応時間(セットサイズ7)

D. 考察

高齢者の行動特徴を最も的確に表現した言葉の一つに“行動の遅延 (slowing of behavior)”がある。また、認知速度あるいは情報処理速度も同様に老年期でその速度が遅延する。加齢による認知側面の変化についてはいくつかのモデルが提唱されている。心理学領域で加齢にともなう認知処理速度の遅延に関して提唱されているモデルの一つに Cerella (1990)による“普遍的遅延 (general slowing)”と呼ばれるモデルがある。彼は様々な反応時間研究をメタ分析した一連の研究から、加齢はすべての認知処理課程に対して普遍的にかつ均等に影響すると考えている。老年期において認知速度は、知能などの複雑な認知機能や記憶の効率とも関連していると考えられており、認知加齢研究においては重要な要因である。

一方皮質下の病的な老化モデルであるPDではしばしば運動症状としての寡動や無動などの動作緩慢や精神症状としての思考や反応の緩慢さなどの行動の遅延が観察される。しかし、皮質下の病的な老化モデルであるアルツハイマー病ではこのような行動の遅延が観察されることは末期までない。この意味で皮質下、とりわけ基底核がヒトの行動全般に関してその速度制御を担っていることが推察される。すでにPDの運動症状の寡動や無動については近年の実験生理学の進歩によってかなり説明されてきている。すなわち、これらの症状は運動回路である基底核-視床-大脳皮質系において黒質緻密部のドパミン神経の脱落によって生じる淡蒼球内節の機能的異常が

大脳運動関連皮質の最終出力を減少させることが原因である。しかし、もう一つの精神症状である思考や反応の緩慢さについてはほとんど説明されていない。

皮質下痴呆の概念の提唱以来、PDの精神活動の緩慢さは bradyphrenia という経験的な症候としてまとめられている。bradyphrenia の概念については Revonsuo が詳しく総説しているが、その本質については未だ論争中である。その理由として、Albert らのいう皮質下痴呆に代表されるような人格変化や抑うつ症状を伴う症候群としてのとらえ方と、課題遂行時における運動開始時間の延長や運動時間の遅延にみられるような測定可能な認知-反応レベルでの緩慢さという一症状としての見方があり、その定義の一致を得ていない。最近、後者の概念に基づいて実験心理学領域で最も利用されている反応時間パラダイムを扱った多数の研究がある。Brown と Marsden は、PD に特異的な認知障害を検出するには選択反応時間は簡単すぎると述べている。Stroop 課題や“ロンドンの塔”課題のような、より複雑な遂行機能を含む課題ではじめて認知速度の延長がみられる。この点を考慮すると、PD に特異的な障害なのか、負荷する課題に特異的な障害なのか、さらには障害の程度が軽いため複雑な課題ではじめて差が出現するのかなどの疑問が常に残される。

そこでわれわれは課題として多くの複雑な認知操作を必要としない認知速度の測定にしばしば用いられる Sternberg paradigm 課題、すなわち短期記憶走査課題を採用した。またこの課題を用いたPDの認知速度の先行研究が多いことも比較研究の意味で採用した理由である。本研究の特徴は系列位置での反応時間の違いを検討した点にある。

先行研究では、この課題をPDではじめて用いた Wilson らの実験では、PD患者は記憶内容の点検作業は正確であるが、加齢に伴い悉皆速度が低下することを認めている。しかし、その後の多数の追試ではPD群と正常対照群でこの悉皆速度に有意な差がなかった。本研究では記憶セットのサイズが大きくなるにつれて両群ともに反応時間の遅延を認めるが、サイズが6桁と7桁でPD群で有意な遅延を認めた。このサイズは患者群の聴覚および視覚スパンとほぼ同じである。すなわち、本疾患では従来から言われるマジックナンバー7±2という処理資源容量の限界で障害がみられると結論される。

本研究では記憶セットサイズと反応時間の関係が一次式で表されるものとして単回帰分析を施行したところ、傾きと切片に統計学的有意差はみられなかったが、いずれもPD群で高い傾向を認めた。傾きは1セットサイズあたりの照合時間であり、すなわち照合速度である。したがってPD群では認知速度の遅延があると考えられる。また、切片であるがこの意味づけについては照合速度を除く心的事象を反映するパラメーターと考えられており、関連検査で反映された単純反応時間の遅延、可能性とし

て意志決定やボタン押しの運動時間の遅延などの異常を反映していると推察される。しかし、記憶セットサイズが6桁と7桁で有意な遅延を認めることを含めて、PD群に関して単回帰式が適応されることに自体に問題があると考えられる。すなわち6桁と7桁の課題で何らかの情報処理上の異常を生じている可能性がある。

そこで本研究で検討した系列位置での質的な反応時間分析が重要になる。従来正常人の実験心理学的検討では呈示される系列位置の違いで反応時間に差を生じるといわれる。すなわち、系列のはじめの部分での初頭効果と終の部分での新近効果としていずれもその中間部よりも反応時間が短縮されるのである。本研究では6桁と7桁の系列位置において初頭効果の消失を認めたことは、記憶セットサイズと反応時間の関係でこれらの桁での反応時間の遅延を説明するものと考えられる。われわれが以前検討した記憶学習課題でも自由再生での系列位置曲線において初頭効果の減弱が観察されて、この現象の説明として作働記憶の異常を指摘した。初頭部分の数字を記憶しながら中間部の数字をコード化しなければならない機能が作働記憶と考えると初頭効果の消失が作働記憶の障害で生じたものと理解できる。

最近の研究から、作働記憶の中核実行系は前頭葉の前頭前野背外側部に存在すると言われている。本研究の結果からPDでは前頭前野の障害があると結論づけられるが、本研究の前提である皮質下由来ということと矛盾を生じる。しかし、基底核は前頭葉との神経線維連絡強固であり、この2つの領域は相補的に機能しており1つの基底核-前頭葉系ととらえるべきであると思われる。一方、基底核も作働記憶に直接関わっているという意見もある。基底核の作働記憶に関わる本質的な役割は作業能率、すなわち認知速度として測定されるものである。しかし、本研究の実験過程から得られた結論からは前頭葉機能である作働記憶が認知速度に関わっているという理論的結論に及んだ。

最近Cooperらは、視覚と聴覚刺激を複雑に操作して単純反応時間とgo/no-go課題での選択反応時間を測定した結果、PD患者は刺激の複雑さに比例して反応時間の延長を示した。この認知速度の遅延に関して、①知覚-運動が刺激の種類や複雑さを問わず抑うつ(覚醒度を含む)のみに選択的に影響を受け、②認知-分析が常に刺激の複雑さと認知速度遅延との一定した相関関係に重要な役割を演じていると報告している。また、後者において、PDでは特別の情報処理障害があるというのではなく、この疾患の神経生化学的基盤となる線条体のドパミン系の機能低下がもたらす神経細胞のシグナル/ノイズ比の増加が入力信号の判別を困難にさせる結果、運動皮質の信号開始が抑制され、出力である反応を遅らせるためではないかと推察している。この問題を本研究にあてはめると系列的数字のコード化にも異常を生じている可能性があり、単回帰式で得られた切片の高さが問題にな

る。今後の検討はこのコード化の問題についてさらにアプローチしていく必要がある。

E. 結論

1. パーキンソン病患者の認知速度について Sternberg paradigm (varied set) から検討した。
2. 本患者では記憶セットの桁数が6桁を越えると反応時間が延長した。
3. 傾きと切片は正常対照群と統計学的な有意差はないが、患者群で照合速度が遅い傾向を認めた。
4. 6桁、7桁における記憶セットの系列位置曲線において、患者群で初頭効果の消失を認めたことから、短期記憶容量の上限がそれ以上では能動的な再照合が障害される可能性が推察された。
5. 処理資源を多く必要とする短期記憶範囲の上限では、Sternberg paradigm において bradyphrenia を呈する可能性がある。

F. 研究論文

1. 論文発表

- ①丸山哲弘、特異的認知障害と全般性痴呆。7月第1土曜特集 Parkinson 病。Parkinson 病の臨床病態。医学のあゆみ 186: 64-68, 1998
- ②丸山哲弘、パーキンソン病の認知機能障害とその神経基盤-薬物療法と認知リハビリテーションの発展に向けて-。認知リハビリテーション 3:2-16, 1998
- ③丸山哲弘、パーキンソン病の記憶障害。第5回カテコールアミンと神経疾患研究会。Progress in Medicine 18: 1488-1498, 1998
- ④丸山哲弘、皮質下痴呆の記憶障害。記憶とその障害の最前線。脳と神経科学シリーズ8, Medical View, 東京, pp160-173, 1998
- ⑤丸山哲弘、パーキンソン病における頭在記憶の神経心理学的検討-聴覚性および視覚性課題における系統的評価-。信州医誌 45: 159-175, 1997

2. 学会発表

- ①丸山哲弘、片井 聡：パーキンソン病におけるセット機能の検討～セット変換機能か、それともセット保持機構の障害か？～、第35回日本リハビリテーション医学会総会、1998
- ②丸山哲弘、片井 聡、進藤政臣、池田修一、柳澤信夫：パーキンソン病におけるセット機能の検討～セット変換機能か、それともセット保持機能の障害か？～、第22回日本神経心理学会総会、1998
- ③丸山哲弘、片井 聡、進藤政臣、池田修一：パーキンソン病における短期記憶障害の検討～Sternberg paradigm からの検討～、第22回日本失語症学会総会、1999

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。