

# 磁気共鳴機能画像法を用いた 認知機能の加齢評価

柴崎 浩 (京都大学医学研究科  
脳病態生理学講座・臨床脳生理学教授)

パーキンソン病は高齢者に運動障害をきたす代表的疾患であるが、認知機能障害を高率に伴うことが報告されている。今回我々は、パーキンソン病における認知速度の低下に注目した。通常、ベッドサイドでの認知機能試験は運動による反応を含んでおり、認知速度自体がパーキンソン病で遅くなっているという見解に対しては異論もある。我々は、刺激提示速度を調節して正答率を評価する認知課題を設け、運動の要素を取り除いた条件下で、認知速度の評価を試みた。その結果、パーキンソン病では健常高齢者に比較して、認知速度の有意な低下が認められた。

キーワード：パーキンソン病、認知速度、反応時間課題、運動時間

## A. 研究目的

神経機能画像法を用いた認知機能の加齢評価のための基礎実験として、今年度は、パーキンソン病及び健常高齢者における認知速度の低下について行動学的評価を行った。近年パーキンソン病の認知機能障害に関する報告が増加している。治療法の進歩により長期経過例が増え、パーキンソン病の認知機能障害自体に対する病態解明の必要性が増している。一方で、認知機能における基底核の役割を明らかにする点からも興味を寄せられている。パーキンソン病患者では、15-20%に痴呆症状がみられると報告されている<sup>1)</sup>。何らかの認知機能障害にまで範囲を広げると、90%以上で異常がみられるという報告もある<sup>2)</sup>。今回我々は、パーキンソン病でみられる多彩な認知機能障害のうち、1922年に

bradyphrenia という表現で報告され<sup>3)</sup>、日常臨床でも遭遇することの多い認知速度の低下に注目して研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 被験者

①パーキンソン病患者群は15名で、男性6名、女性9名、平均年齢 $65.6 \pm 5.7$ 才、教育歴 $10.9 \pm 2.7$ 年、MMSE $28.7 \pm 1.5$ 、WAIS IQ $101.7 \pm 7.3$ 、VIQ $101.7 \pm 10.5$ 、PIQ $101.4 \pm 7.0$ 、Hoehn&Yahr重症度 $2.0 \pm 0.7$ 、Unified Parkinson's Disease Rating Scale $22.4 \pm 9.0$ 、罹患年数 $4.1 \pm 2.3$ 年と、比較的早期軽症例を対象とした。内服薬は通常通り服用し、諸検査を行った。

②健常高齢者群は17名で、男性8名、女性9名、平均年齢 $65.2 \pm 5.0$ 才、教育歴 $10.8 \pm$

2.4年、MMSE 28.6±1.7、WAIS IQ 99.9±5.2、VIQ 99.5±6.9、PIQ 99.9±6.6であり、精神神経疾患の既往・治療歴はなかった。

性比、年齢、教育歴、MMSE、WAIS IQ、VIQ、PIQ はいずれも両群間で統計学的に有意な差はなかった。

## 2. 課題

問題提示はいずれもパーソナルコンピューターとテレビモニターを用いた。

### ①Mental Operation-Verbal (MO-Verbal) 課題

モニター中央に任意の曜日を大きく提示しておき、課題開始と共にこの画面が消え、1、2 又は 3 の数字がランダムな順序で、7 回提示されるように設定した。被験者には、提示された数字分だけ曜日をを進めることを要求した。例えば、最初に「木」曜日が提示され、それが消えるとともに 3、2・・・と順に提示された場合、木曜日の 3 日後の日曜日、次に更にその日曜日の 2 日後の火曜日と進め、その過程を続行した。7 回終了した時点で X 印を提示し、最終的な曜日を解答させた。この際、反応速度は問題とせず、正答か否かを評価した。数字は各条件内では一定の速度で提示し、0.4Hz から 0.2Hz 間隔で 1.8Hz まで、計 8 条件下で施行した。

### ②Mental Operation-Spatial (MO-Spatial) 課題

縦横 3 ますより成る碁盤模様をモニターに提示し、そのうちのあるます目に視標を付けた。課題開始と共にこの画面を消し、上下左右のいずれかの方向を指す 1 本ないしは 2 本の矢印をランダムな順序で提示した。そして被験者には矢印の方向に矢印の数だけます目を追跡させ、7 回目終了時点で、最終位置を解答させた。MO-Verbal 課題と同じく、

0.4Hz から 1.8Hz まで 0.2Hz 間隔で提示速度を変え、計 8 条件を施行した。

## 3. 実施方法

上記 2 種類の課題はいずれも次のような順序で行った。最も速い 1.8Hz 条件から順に最も遅い 0.4Hz 条件まで進み、その後は逆に遅い方から速い方に進んだ。8 条件それぞれを、往復 2 回ずつ、計 16 問を 1 ブロックとした。このブロックを MO-Verbal 課題、MO-Spatial 課題それぞれ 6 ブロックずつ連続して施行した。最初の 1 ブロックは課題理解のために用い、解析からは除外した。従って合計 5 ブロック、各提示条件 10 問ずつを解析に用いた。両課題とも各提示速度ごとに 10 問中の正答率を評価した。検査中は発声や四肢の運動は禁止した。したがって、最後の解答の部分以外では、少なくとも明らかな運動の要素は含まれなかった。

## C. 研究結果

両群において、両課題とも速度の増加とともに正答率の減少を示した。最も遅い 0.4Hz では両群、両課題とも 8 割以上の正答率であった。一方、最も速い 1.8Hz では両群、両課題ともほぼチャンスレベルの正答率であった。

次に、健常高齢者群とパーキンソン病患者群の間で提示速度の増加による正答数の低下に相違があるかどうかを、反復測定分散分析を用いて、群と提示速度の交互作用を解析した。MO-Verbal 課題では統計学的に有意な交互作用を認めたのに対し ( $p < 0.005$ )、MO-Spatial 課題では統計学的に有意な交互作用は認めなかった。これらより MO-Verbal 課題では遅い提示速度では両群間で差違がないにも関わらず、提示速度が速くなるにつれて、パーキンソン病患者群で有意に正答率が

低くなると結論された。

#### D. 考察

パーキンソン病の認知速度低下を評価した報告は既にいくつかみられる<sup>11,12)</sup>が、それらのほとんどは運動による反応を要求する反応時間課題を用いており、その解釈は慎重に行わなければならない。パーキンソン病患者では運動自体が遅くなるため、反応時間の遅延のみでは認知速度の低下とはいえない。そのため、反応時間課題を用いた報告では、課題の反応時間から単純な運動時間をひいたものを、認知に要した時間として対照群と比較検討している。しかし認知過程と運動準備・遂行過程の単純な和が反応時間となっているかどうかには疑問の余地がある。

今回我々は、刺激提示速度を調節する課題を用いることにより運動の要素を取り除き、認知速度を純粋に評価することができた。MO-Verbal 課題では速度増加と共にパーキンソン病群で有意に正答率が低下した。このことは、パーキンソン病での認知速度の低下を示すものと考えられた。一方、MO-Spatial 課題では、両群間で提示速度の効果に差違はみられなかった。この結果から、MO-Verbal 課題でみられた両群間の差は、視覚刺激を単に知覚する要素に起因するのではないと考えられる。

MO-Verbal 課題でみられた両群間の認知速度の差がなぜ MO-Spatial 課題でみられなかったのかを明らかにするため、今後は神経機能画像法を用い、解析を進めていく予定である。

#### E. 結論

パーキンソン病の認知速度低下を行動学的

に評価した。刺激提示速度を調節する認知課題を用いることで、運動の要素を取り除いた純粋な認知速度を健常高齢者と比較することができた。その結果、パーキンソン病では健常高齢者に比較して認知速度の有意な低下が示された。

#### F. 引用文献

- 1) R. G. Brown, C. D. Marsden: How common is dementia in Parkinson's disease?, *Lancet* ii: 1262-1265, 1984
- 2) F. J. Pirozzolo, E. C. Hansch, J. A. Mortimer, et al: Dementia in Parkinson's disease. A neuropsychological analysis, *Brain Cogn* 1: 71-83, 1982
- 3) F. Naville: Etudes sur les complications et les sequelles mentales de l'encephalite epidemique. La bradyphrenie, *Encephale* 17: 369-375, 423-436, 1922
- 4) A. Revonsuo, R. Protin, L. Koivikko et al: Slowing of Information Processing in Parkinson's Disease, *Brain Cogn* 21: 87-110, 1993
- 5) L. A. Howard, M. G. Binks, A. P. Moore et al: How convincing is the evidence for cognitive slowing in Parkinson's disease?, *Cortex* 30: 431-443, 1994

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- ① M. Honda, G. Barrett, N. Yoshimura, N. Sadato, Y. Yonekura, H. Shibasaki: Comparative study of event-related potentials and positron emission tomography activation during a paired-associate memory paradigm,

Exp Brain Res 119: 103-115, 1998

- ② H. Fukuyama, T. Hayashi, Y. Katsumi, H. Tsukada, H. Shibasaki: Issues in measuring glucose metabolism of rat brain using PET: the effect of Harderian glands on the frontal lobe, Neurosci Lett 255: 99-102, 1998
- ③ Y. Nagahama, N. Sadato, H. Yamauchi, Y. Katsumi, T. Hayashi, H. Fukuyama, J. Kimura, H. Shibasaki, Y. Yonekura: Neural activity during attention shifts between object features, NeuroReport 9: 2633-2638, 1998
- ④ T. Hanakawa, H. Fukuyama, Y. Katsumi, M. Honda, H. Shibasaki: Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease, Ann Neurol 45: 329-336, 1999

# ヒトの顔認知に関する脳磁図と脳波を用いた研究

柿木隆介(岡崎生理学研究所, 統合生理研究施設教授)

脳磁図(magnetoencephalography; MEG)及び脳波(electro-encephalography; EEG)により、健常者における顔認知の時間的空間的過程の検索を行った。MEG 記録では、全ての被験者で 1M と 2M の二つの成分が認められた。1M は両側半球の第一次視覚野、2M は側頭葉後下部、紡錘状回が活動源であった。「目」刺激に対する 2M のピーク潜時は「顔」に対するものより有意に延長していた。「開眼顔」と「閉眼顔」条件間には、潜時振幅ともに有意な違いは認められなかった。EEG 記録では、「顔」と「目」に対して明瞭な位相逆転(頭頂部で陽性、後側頭部で陰性)を示す成分が認められた。右後側頭部(T6')で記録された成分の振幅は、左後側頭部(T5')で記録されたものより有意に大きかった。これらの結果より、ヒトの顔認知には紡錘状回が重要な役割を果たしており、右半球が左半球より優位であることが示唆された。

キーワード: 顔、目、脳磁図、脳波、紡錘状回、側頭葉、多双極子解析

## A. 研究目的

サルでは、「顔」に対して特異的に反応する部位があることが報告されている<sup>1)-3)</sup>。また近年はヒトにおいても、脳波の頭皮上あるいは皮質からの直接記録<sup>4)-7)</sup>、positron emission tomography (PET)<sup>8)9)</sup>、functional magnetic resonance imaging (fMRI)<sup>10)-13)</sup>などを用いた研究により、側頭葉下面の紡錘状回に「顔」に特異的に反応する部位があることが報告されてきた。また臨床的にも「顔貌失認」と称される特異的な症候があり、両側あるいは右半球の後頭側頭葉の障害により出現することが知られている<sup>14)15)</sup>。しかし、顔認知に関する情報処理過程の詳細は未だ明らかにされていない。

脳磁図は、msec 単位の高い時間分解能と mm 単位の高い空間分解能を有するため、脳内情報処理過程の解析には最も適した検査方法である。最近顔認知に関する脳磁図の研究もいくつか報告されている<sup>16)-18)</sup>。我々も脳

磁図を用いて「ヒトの顔認知機構」、特に「目」の影響について研究を行っている<sup>19)</sup>。本研究の目的は、脳磁図と脳波を用いてヒトの「顔認知過程」を明らかにすることである。

## B. 研究方式

被験者は健常(矯正を含む)視力を持つ成人ボランティア10名(女性2名、男性8名)(26-39歳、平均31.5歳)で、全員右利きであった。

被験者の前方1.5mにスクリーンを設置し、固視点上にグレイスケールで刺激画像を提示した。

刺激に用いた画像は次の5カテゴリーである。

- (1) Face with opened eyes: 開眼正面向きの顔
- (2) Face with closed eyes: 閉眼正面向きの顔
- (3) Eyes: 単一な背景上に(1)から目の部分のみ切り抜いて置いたもの

(4) Scrambled face:(1)から作成し(1)と平均輝度を等しくした無意味図形

(5) Hand:左手

1セッションで、(1)~(4)をそれぞれ60種類ずつと(5)を30種類、計270種類の画像をランダムに1回ずつ提示した(同じカテゴリの像は続かないようにした)。被験者は、(5)の出現回数を数えた。これを2セッション行い、各条件別に加算平均した。

visual angleは5.7 x 6.1 degree、照度は刺激画像72.0 cd/m<sup>2</sup>、背景25.0 cd/m<sup>2</sup>であった。刺激提示時間は250msec、刺激間隔(onset-onset)は1800-2300msecの範囲内でランダムとした。

脳磁計(37-channel Magnes,BTi,San Diego,CA)による測定では、右または左後下側頭部を中心にセンサーを置き、37チャンネルから記録した。同時に脳波の測定を行った。記録電極はCz(頭頂中心部)、T5'(左後下側頭部、国際10-20法のT5の2cm下方)、T6'(右後下側頭部、国際10-20法のT6の2cm下方)の3ヶ所に置いた。基準電極は下顎先端部においた。

脳波、脳磁図ともに、sampling rateは1041.7 Hz、bandpass filterは0.1-50 Hzとした。

統計学的検定は、繰り返し2元(刺激条件と各成分)のANOVA(Geisser-Greenhouse)を用い、Bonferroni-Dunnでカイ検定を行った。p<0.05を有意とした。

## C. 研究結果

### 1:脳磁図記録

(1)単純な位相逆転を示す二つの成分(1Mと2M)が観察された。1M(潜時130~170msec)はすべての条件に対して認められ、2M(潜時150~240msec)はFace(opened eyes & closed eyes)及びEyes条件において特異的に認められた。1Mと2Mのピーク間潜時には大きな個人差があった(27-84msec)。

(2)Face with opened eyesとFace with closed eyes条件間には潜時振幅ともに有意な違いは認められなかった。

(3)Eyesによって誘発された成分のピーク潜時は「顔」に対するものと比較し有意に延長していた(p<0.01)。

(4)2Mの双極子は紡錘状回付近に位置推定された。

Hand条件において2Mと似た成分が7名の被験者で認められた。しかし、明らかに潜時は2Mよりも長く、その等磁場曲線及び双極子の位置は2Mと大きく異なっていた。

(4)左半球からの記録では、1M成分は右半球の結果と同様に全ての条件で認められた。しかし「顔」及び「目」に対する2Mが認められたのは12名中5名のみだった。

### 2:脳波記録

(1)Face(opened eyes & closed eyes)及びEyes条件に対して特異的に、明瞭な位相逆転(頭頂部で陽性、後側頭部で陰性)を示す反応(潜時180~220msec)が認められた。

(2)Face(opened eyes & closed eyes)条件に対して、各成分のピーク潜時は2M成分のピーク潜時と比較し有意に(P<0.001)延長していた。またCz成分のピーク潜時はT5'、T6'成分のピーク潜時と比較し有意に(P<0.001)延長していた。

(3)Eyesによって誘発された成分のピーク潜時は「顔」に対するものと比較し有意に延長していた(p<0.01)。

(4)T6'成分の振幅は、T5'と比較し有意に大きくなっていた(p<0.05)。

### 3:単一双極子モデルによる解析

(1)1Mに対する単一双極子モデルを用いた解析は困難だった。これは複数の双極子(両側の第一次視覚野)が同時に活動していたためと考えられる。

(2)2M成分の電流双極子は下側頭葉、紡錘状回周辺に位置推定された。双極子の位置は「顔」条件と「目」条件で特に違いはなかった。一方、1Mと2Mが重畳している例では、単一双極子解析法を用いても良好な結果を得ることができなかった。

### 4:複数双極子モデル(BESA)を用いた多双極子解析

ここまでの解析結果から、複数の活動源の存在が示唆された。そのため、Brain Electric Source Analysis (BESA)<sup>20)</sup>という解析ソフトを用い、複数双極子モデルによる活動源推定を行った。その結果、以下のような3双極子モデルが最も良好な結果を示した。

Source 1:右半球第一次視覚野

Source 2:左半球第一次視覚野

Source 3:右下側頭葉(紡錘状回付近)

(左半球から記録した場合は、左右が逆の結果となる。)

先ず source 1 と source 2 の活動が見られ、それに続いて source 3 の活動が見られた。つまり「顔」及び「目」刺激に対してまず両側の第一次視覚野が活動し、引き続いて両側の下側頭葉が活動することを意味している。下側頭葉の活動は Scrambled face 及び Hand 条件では認められなかった。

#### D. 考察および結論

- 1 左右半球紡錘状回付近における「顔」に特異的に反応する部位の存在を明確にすることができた。この反応は第一次視覚野の活動から約 20~70msec 遅れて出現するが、その潜時差には大きな個人差があった。これは「顔認知」に要する反応時間の個人差を示すものと考えられる。
2. 以前より、「顔認知」に関しては、他の部位に比し「目」の認知が重要であるという報告がある。今回の実験では Face with opened eyes と Face with closed eyes 間に有意な差はなかった。また、Eyes に対する 2M 潜時は「顔」刺激より有意に延長していた。これは、潜時 200msec 以内の初期認知段階では、「目」などの各構成部分の認知よりも「全体としての顔」の認知が重要であることを示唆している。
3. 左半球では半数にしか「顔特異的反応」は見られず、また脳波成分の振幅も小さいため、「顔認知」は右半球優位であることが示唆された。
4. 脳波の同時記録が有用であった。ただし、脳波反応の潜時は脳磁図の 2M 潜時よりも有意に延長していた。このことは、脳磁界が紡錘状回における「顔特異的反応」を純粋に反映しているのに対し、脳波(特に頭頂部での反応)は、他の部位での活動をも包含している可能性を示唆している。

#### E. 引用文献

- 1) Yamane S, Kaji S, Kawano K: What facial features activate face neurons in the inferotemporal cortex? *Exp Brain Res* 73: 209-214, 1988.
- 2) Desimone R: Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *J Cogn Neurosci* 3: 1-8, 1991.
- 3) Fujita I, Tanaka K, Ito M et al: Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. *Nature* 360: 343-346, 1992.
- 4) Jeffreys DA: A face-responsive potential recorded from the human scalp. *Exp Brain Res* 78: 193-202, 1989.
- 5) Allison T, Ginter H, McCarthy G et al: Face recognition in the human extrastriate cortex. *J Neurophysiol* 71: 821-825, 1994.
- 6) Halgren E, Baudena P, Heit G et al: Spatio-temporal stages in face and word processing. 1. Depth recorded potentials in the human occipital and parietal lobes. *J Physiol (Paris)* 88: 1-50, 1994.
- 7) Bentin S, Allison T, Puce A et al: Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci* 8: 551-565, 1996.
- 8) Sergent J, Ohta S, MacDonald B: Functional neuroanatomy of face and object processing: a positron emission tomography study. *Brain* 115: 15-36, 1992.
- 9) Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG et al: The functional organization of human extrastriate cortex: A PET- rCBF study of selective attention to faces and locations. *J Neurosci* 14: 6336-6353, 1994.
- 10) Puce A, Allison T, Gore JC et al: Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *J Neurophysiol* 74: 1192-1199, 1995.
- 11) Puce A, Allison T, Asgari M et al: Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and textures: a functional MRI study. *J Neurosci* 16: 5205-5215, 1996.
- 12) Puce A, Allison T, Spencer SS et al: Comparison of cortical activation evoked by faces measured by intracranial field potentials and functional MRI: two case studies. *Human Brain Mapping* 5: 298-305, 1997.
- 13) McCarthy G, Puce A, Gore J et al: Face-specific processing in the human fusiform gyrus. *J Cogn Neurosci* 9: 605-610, 1997.

14) Damasio AR, Damasio H, Van Hoesen GW: Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms. *Neurology* 32: 331-341, 1982.

15) Damasio AR: Prosopagnosia. *Trends Neurosci* 8: 132-135, 1985.

16) Lu ST, Hamalainen M, Hari R et al: Seeing faces activates three separate areas outside the occipital visual cortex in man. *Neuroscience* 43: 287-290, 1991.

17) Sams M, Hietanen JK, Hari R et al: Face-specific responses from the human inferior occipito-temporal cortex. *Neuroscience*, 77: 49-55, 1977.

18) Swithenby SJ, Bailey AJ, Brautigam S et al: Neural processing of human faces: A magnetoencephalographic study. *Exp Brain Res* 118: 501-510, 1998.

19) Watanabe S, Kakigi R, Koyama S et al: Human face perception traced by magneto- and electro-encephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999, in press.

20) Scherg, M., BESA-M (Version 2.1). MEGUIS Software GmbH, Munich, FRG (1995)

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

① Watanabe S, Kakigi R, Koyama S et al: Human face perception traced by magneto- and electro-encephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999, in press.

② Watanabe S, Kakigi R, Koyama S et al: Human face perception: magnetoencephalographic study. "Advances in Biomagnetism" (Eds. Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S et al), Tohoku University Press, Sendai, 1999, in press.

### 2. 学会発表

① 渡辺昌子, 柿木隆介他. ヒトの顔認知に関する脳磁図を用いた研究, 第13回日本生体磁気学会大会, 1998

② S. Watanabe, R. Kakigi, et al. Human face perception - Magnetoencephalographic study, The 11th International Conference on Biomagnetism, 1998

③ 渡辺昌子, 柿木隆介他. ヒトの顔認知に関する脳磁図と脳波を用いた研究, 第28回日本脳波・筋電図学会学術大会, 1998