

不安定歩行の程度は橋背部の方が橋底部より高度で持続的であった。さらに、小脳性失調症患者にみられる下肢筋筋電図パターンが、橋背部病変を有する患者で認められた。

小脳虫部への主な求心路・遠心路は脊髄小脳路、小脳前庭路、小脳網様体路である。この小脳-脊髄ループは歩行のステップ、姿勢の安定性の制御として重要である(2,3,4)。Hayashiらは橋背部の病変により立位姿勢保持時3Hzの身体動揺を認めた(5)。今回検討した患者でも立位姿勢保持時3Hzの身体動揺を認めた。以上より橋背部の病変による失調性歩行は、固有感覚上行路-脳幹-小脳および脳幹-小脳-脳幹の系が障害されたことによることが示唆された。

小脳半球はpontine nucleusを介して大脳皮質からの入力を受け、さらにdentato-thalamo-cortical pathwaysを介して大脳皮質に出力を送っている(2)。今回検討した橋底部の患者ではcerebellar hemisphere ataxia様の失調を示したことからcerebro-spinal pathwaysとcerebro-ponto-cerebellar pathwaysがともに障害されたことにより橋腹部病変では失調に加え片麻痺と類似の歩行様式を呈したと考えられた。

#### E. 結論

反射回路の研究で明らかにされてきている神経調節機構の知見にもとづいて橋背部および橋底部に病変を有する患者群の歩行障害について考察した。歩行分析では歩行中の床反力パターンおよび筋活動パターンの時間因子および距離因子を分析することによって各疾患に伴う歩行障害の特徴をあきらかにすることができ

ることが示唆された。

#### 引用文献

- 1) Palliyath S, Hallet M, Thomas SL, Lebedowska MK. Gait in patients with cerebellar ataxia. *Mov Disord.* 1988; 6: 958-964.
- 2) Rodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, Revised Third Edition.* New York, Oxford: Orford University Press; 1981.
- 3) Mori S. Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake freely moving cats. *Prog Neurobiol.* 1987; 28: 161-195.
- 4) Dietz V. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. *Physiol Rev.* 1992; 72: 33-69.
- 5) Hayashi R, et al: Three-Hertz postural oscillation in patients with brain stem or cerebellar lesions. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 37:431-434, 1997.

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Terada N., Fujii Y., Ueda H., Kato Y., Baba T., Hayashi R., Ohno S.: Ultrastructural changes of erythrocyte membrane skeletons in chorea-acanthocytosis and McLeod syndrome revealed by the quick-freezing and deep-etching method. *Acta Haematol* 101: 25-31, 1999
- 2) Hayashi R.: Motor unit discharge

patteren in soleus muscles associated with rapid body sway. Electromyogr clin Neurophysiol 39:207-211; 1999.

3) Ohara S., Tuyuzaki J., Hayashi R.: Mexiletine in the treatment of blepharospasm: experience with the first three patients. Mov Disord 14:173-175; 1999.

4) 林 良一：小脳・脳幹障害の歩行.  
老年医学 37:849-857, 1999.

#### G. 知的所有権の取得状況

該当せず.

# パーキンソン病における認知速度の検討（第2報）

## ～ 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

要旨：パーキンソン病患者の認知速度について Sternberg paradigm から検討した。昨年度の検討をふまえて本疾患における情報処理の違いによる影響を調べる目的で、刺激の呈示が経時的に出現する varied set と一度にすべてが出現する fixed set の2つの方法を用いた。Fixed set においては記憶セットサイズが増加しても反応時間に有意差はみられなかった。一方 Varied set においては患者群では桁数が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、患者群で初頭効旺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記銘段階で刺激の符号化に異常がある結果、初頭系列における照合・再認が遅延すると推察された。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、主として大脳皮質における機能不全の結果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幾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心理的に指摘されている。本疾患での記憶障害は、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、処理資源そのものの減少によるものか、処理資源の配分機能障害によるものか、については議論が多い。

昨年度本班の分担研究で作働記憶における中枢実行系

の処理能力について、情報処理速度の側面から従来症候学的に問題とされていたPDのbradyphreniaを神経心理学的に検討した。本研究で新たに明らかになったことは、本疾患でSternberg paradigm 課題において情報処理速度の有意な遅延を認めること、その遅延の課題要因として呈示される記憶セットサイズが短期記憶容量の上限が重要であること、その上限サイズである6桁、7桁の系列位置分析から初頭効果の消失を認めること、である。これらのことからPDのbradyphreniaの発現には呈示刺激の系列的コード化に作働記憶における中枢実行系の機能障害が関与していることが導き出された。さらに、本疾患との関連については線条体のドパミン性機能不全が認知回路の最終的な出力部位である前頭前野背外側部に存在する作働記憶中枢の機能低下を招来しbradyphreniaを発現したと推察された。

今年度の分担研究では昨年度に引き続きSternberg paradigm 課題を用いて情報処理における系列的コード化の障害についてさらに明らかにするために、昨年度のvaried setに加えてfixed setについても検討した。

### 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群は早期群 (Yahr分類I, II度) と進行期群 (Yahr分類III, IV) に分けた (表1)。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。すべての対象者に本研究の目的と内容について説明し、全員から口答で

インフォームドコンセントを得た。

	normal control group	early patient group	advanced patient group
Age	67.8±7.9	68.2±8.2 [56-76]	68.0±8.5 [52-75]
Sex (male/female)	6/10	4/4	3/5
Education (years)	10.1±2.6 [8-16]	10.6±3.0 [6-18]	9.8±2.8 [6-16]
Duration of the disease (years)		6.4±2.50 [1-10]	8.5±3.1 [4-14]
Hoehn & Yahr		I (n=2), II (n=6)	III (n=5), IV (n=3)
UPDRS motor score		13.4±5.1 [5-26]	21.5±8.0 [12-48]

表1. 対象のプロフィール

実験手続きは Sternberg paradigm 課題を数字系列を同時に呈示する fixed set と数字系列を経時的に呈示する varied set, の2つの条件で施行した (図1)。

実験手順は, fixed set では, 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1秒/1桁の速さで同時に呈示し, その後に?マークが出現し, 最後にテスト刺激としてプ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)。反応時間は1msのオーダーまで測定した。Varied set では, 同様に記憶セットとして2桁から7桁の数列を1秒/1数字の速さで経時的に呈示し, その後に?マークが出現し, 最後にテスト刺激としてプ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。

いずれの条件でも, 1つの記憶セットのなかには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。

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

### Sternberg paradigm task

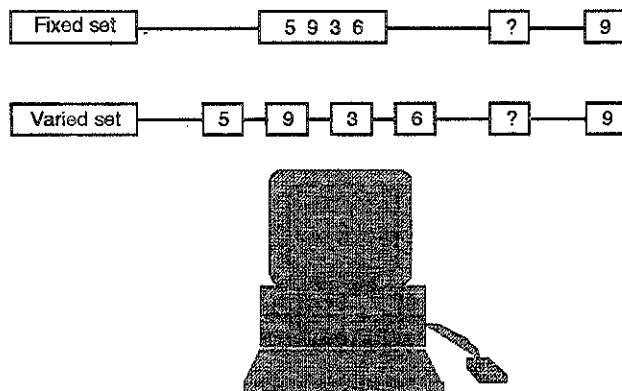


図1. 実験手続き

本研究では varied set と fixed set を用いた。

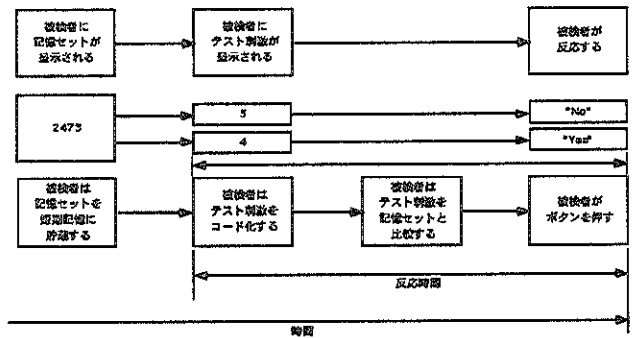


図2. 本課題における心的事象

理課程を踏まえていると考えられる。

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) 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3群における実験値の比較にはノンパラメトリック検定である Kruskal-Wallis 検定を, 下位検定を同じくノンパラメトリック検定である Mann-Whitney 検定の Bonferroni 法を用いて多重比較を行った。セットと反応時間の関係についてはノンパラメトリック検定である Spearman rank correlation を用いた。3群間における系列位置の検定にはパラメトリック検定である分散分析を用い, その下位検定には Tukey's honesty significant difference test による多重比較を行った。すべての統計処理において有意水準 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2)

全般的知的能力を反映する MMSE では3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3群間で有意差を認めなかった。前頭葉機能検査のである WCST では, 下位項目のすべてが3群間で有意であり, 下位項目別に下位検定では, 達成カテゴリ数は進行期 PD 群で有意に低下し ( $p < 0. 05$ ), 総エラー数は進行期 PD 群が有意に高かった ( $p < 0. 05$ )。また, 保続エラー数も進行期 PD 群で有意に高値を示した ( $p < 0. 05$ )。

Psychological test	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)	15.2(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2. 関連検査の結果

## 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、fixed set では3群間に有意差はみられなかったが、varied set では進行期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3,4)。

## 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一次回帰式が得られる。Fixed set では傾きは3群間に有意差を認めなかったが、varied set では3群間で有意であり、進行期PD群で有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。

## 4. 記憶セットにおける系列位置分析

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、fixed set では両桁ともに系列位置における反応時間の短縮すなわち、系列位置効果 (初頭効果、新近効果) は明らかではなかった (図5)。一方、varied set では両桁とも系列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6)。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 (3×3) で分散分析を行うと、いずれ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、群においては進行期PD群が有意に延長していた。進行期PD群では、系列位置の新近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新近項目はともに中間項目よりも有意に減少していた ( $P < 0.05$ )。以上のことから進行期PD群では初頭効果の消失を認めた。

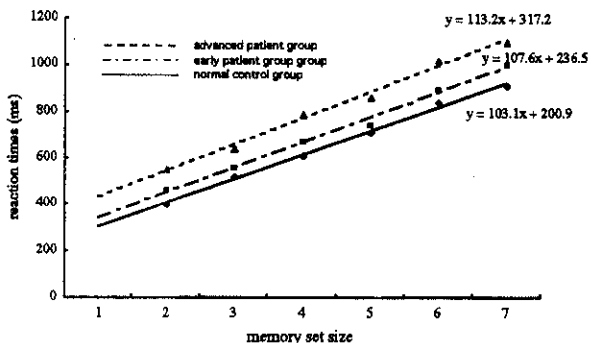


図3.fixed setにおける記憶セットサイズと反応時間

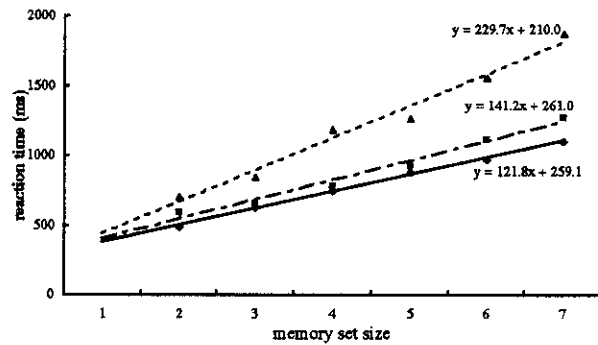


図4.varied setにおける記憶セットサイズと反応時間

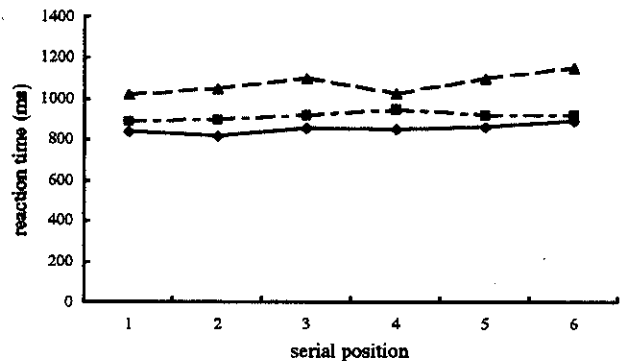


図5.fixed setにおける系列位置と反応時間 (記憶セットサイズ6)

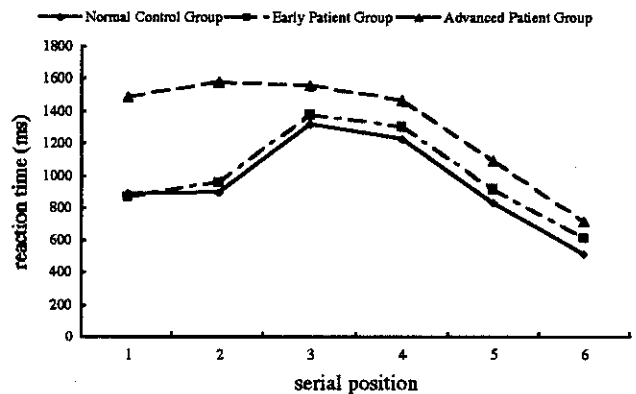


図6.varied setにおける系列位置と反応時間 (記憶セットサイズ6)

## 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、情報処理速度あるいは情報処理速度も同様に老年期では遅延する。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。老年期において情報処理速度は、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解明されてきている。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解明されていない。

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ら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情報処理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認知操作を必要としない情報処理速度の測定にしばしば用いられるスタンバーク課題、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の情報処理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。すなわち従来から言われるマジックナンバー7±2での処理資源容量の限界付近で本疾患では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と仮定するとその傾きは進行期PD群で高い傾向を認めた。この傾きはmental componentと呼ばれ、記憶セットサイズにおける1数字当たりの悉皆時間を表し、情報処理速度の指標とされる。したがって進行期PD群では情報処理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悉皆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ぬ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。

さらに今年度の本研究で工夫した点はSternberg paradigm課題をfixed setとvaried setに分けて検討し、呈示刺激数字のコード化について明らかにしたことである。すなわち、記憶セット数字を同時呈示した場合には系列位置効果はみられず、一回帰式の傾きにも有意差を認めなかった。このことはfixed setでは記憶バッファである視覚性短期記憶の意味合いの強いため、短期記憶スパン範囲内であれば情報処理速度には影響しないと考えられる。さらにvaried setとの比較から悉皆段階での遅れの原因はコード化障害によって系列の初頭項目が短期貯蔵庫に確実に転送されないことにある。

最近の研究から、作働記憶の中樞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は強固であり、この2つの領域は相補的に機能しており1つの基底核-前頭葉系ととらえて議論す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、すなわち情報処理速度として測定されるものである。しかし、本研究から前頭葉機能である作働記憶が情報処理速度に関わっているという理論的結論に及んだ。

本研究では進行期PD群でのみ情報処理速度の遅延を認めたことは作働記憶に基底核が何らかに関与していることは明らかである。新線条体である尾状核は早期には侵されにくく進行期においてドパミン代謝が低下するといわれている。尾状核は基底核-前頭葉回路のなかの前頭前野回路において作働記憶中枢が存在する背外側部に最終的に連絡するために尾状核のドパミン代謝障害が情報処理速度の遅延を招来した可能性が考えられる。

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。この情報処理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情報処理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。これをSternberg paradigm課題に当てはめると、視覚伝導路からの呈示刺激が線条体から前頭前野に効率よく伝達できないことが作働記憶での処理に影響しているかもしれない。今後これらの推察は動物を用いた神経生理学で明らかにしていく必要があると思われる。

## E. 結論

1. パーキンソン病患者の短期記憶について Sternberg paradigm (varied set と fixed set) から検討した。
2. Varied set において記憶セットサイズが6桁を越えると反応時間が延長した。
3. Fixed set においては記憶セットサイズによる反応時間の有意差を認めなかった。
4. Varied set の6桁、7桁における記憶セットの系列位置曲線のパターンから、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か、それ以上では能動的な再認照合が障害される可能性が推察された。

5. Fixed set では記憶バッファである視覚性短期記憶の意味合いの強いため、短期記憶スパン範囲内であれば情報処理速度には影響しなかったと考えられる。
6. パーキンソン病患者は処理資源を多く必要とする短期記憶範囲の上限での経時的情報処理において 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, 橋本隆男, 池田修一, 進藤政臣, 柳澤信夫: パーキンソン病における短期記憶障害の検討, 第40回日本神経学会総会, 東京, 1999
- ②丸山哲弘, 片井 聡, 橋本隆男, 進藤政臣, 池田修一, 柳澤信夫: パーキンソン病における手続き学習の検討~追跡回転盤学習からの検討~, 第23回日本神経心理学会総会, 福岡, 1999
- 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23回日本失語症学会総会, 宇都宮, 1999
- ④丸山哲弘, 片井 聡: 日本老年精神医学会, 東京, 1999
- ⑤丸山哲弘, 片井 聡: パーキンソン病の認知リハビリテーション, 第17回日本神経治療学会総会, 横浜, 1999
- ⑥Tetshuhiro Maruyama, Stoshi Katai: High-speed memory scanning in Parkinson's disease. 2nd International Symposium in Mental dysfunction in Parkinson's disease, In Amsterdam, 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.



厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総合研究報告書

加齢に伴う運動機能・認知機能の変化についての研究.

主任研究者 柳澤信夫 信州大学医学部教授（当時）（平成9年度）  
進藤政臣 信州大学保健管理センター教授（平成10-11年度）

正常成人および大脳基底核における加齢モデルと考えられるパーキンソン病患者を対象に検索を行った。脊髄反射には加齢によって影響されるものとされないものがある。パーキンソン病患者では運動開始時に皮質脊髄路の機能障害がある。運動障害は淡蒼球破壊術によって明らかに改善し、その効果は両側性であった。淡蒼球神経細胞の発火頻度と運動障害との間には相関がなかった。また患者では重症者ほど認知速度が遅延することが示された。正常高齢者では若年者と異なって聴覚刺激の脳内処理過程が延長し、また刺激反復による誘発磁界の振幅低下（慣れ）がみられなかった。歩行分析の方法を開発し、障害パターンを明らかにした。また歩行障害患者では、障害部位によって重症度よりハビリテーションの効果も異なることが示された。

分担研究者

加知輝彦（国立療養所中部病院医長）  
林 良一（信州大学医療短期大学部教授）  
橋本隆男（信州大学医学部講師）  
丸山哲弘（鹿教湯病院医長）

A. 研究目的

加齢に伴う神経系における機能変化は、運動機能と認知機能で顕著である。本研究は運動機能と認知機能の加齢変化とその病態を明らかにすることを目的とした。対象は正常者、および基底核の老化モデルと考えられるパーキンソン病患者で、脊髄反射と錐体路機能、運動障害の神経機序、神経心理学的方法を用いた認知機

能、歩行障害、脳磁図を用いた感覚刺激による認知機能を検索した。具体的な研究課題と目的は以下の通りである。

①脊髄反射と錐体路機能

脊髄反射は運動制御において、比較的基本的かつ要素的な制御を行っている。本研究では、運動制御の基礎となる脊髄反射回路の活動性の変化を明らかにして、加齢に伴う運動機能を神経機序の面から解析した。正常者の加齢に伴う脊髄反射回路の活動性の変化を検討するため、脊髄反射回路の中でも最も基本的な単シナプス性Ia促通と、痙縮の病態での異常が指摘されているIb抑制とについて検討した。

また運動機能を考えるとき、脊髄反射を制御する下行性入力が必要である。本研究では正常者とともにパーキンソン病患者の随意運動に伴う皮質脊髄路機能を検討した。パーキンソン病患者にみられる寡動は随意運動の緩慢さであり、基底核の機能障害による皮質の過剰抑制による可能性がある (DeLong 1990)。淡蒼球破壊術によるパーキンソン病の諸症状の改善と運動開始時の運動野の活動性の関係に着目し、経頭蓋磁気刺激のヒラメ筋 H 反射への効果を観察することにより検討した。

#### ②脳磁図による認知機能の検討

Mismatch negativity(MMN)は事象関連電位のひとつで、脳磁図で同様に誘発された波形はMismatch field(MMF)と呼ばれる。MMNは、感覚記憶に貯蔵された記憶痕跡と新たな異なる入力との自動的弁別の過程の反映と考えられている。比較的簡単な課題で安定した波形が得られるため、高齢者の認知機能の検討に有用で、臨床応用が広がりつつある。

また、一般に高齢者では周囲からの刺激に対する適応が悪い、すなわち「慣れ」に乏しいと言われている。一方、ヒトに痛み刺激を一定の感覚で加え続けると、徐々に刺激に対する「慣れ」(habituation)が生じることが知られている。

本研究では、聴覚刺激に対する脳内処理過程の加齢変化について検討する。また、被検者に電気による痛み刺激を与え、それに対する慣れ現象とその加齢変化を検討する。

#### ③パーキンソン病の運動障害の神経機序

パーキンソン病では、基底核で淡蒼球

外節の活動低下、視床下核と淡蒼球内節の活動亢進があり、パーキンソン病患者と動物モデルでの糖代謝率の変化の結果と合わせて、パーキンソン病モデルでは線条体から淡蒼球外節への抑制が亢進し、視床下核が脱抑制されて淡蒼球内節の活動が亢進している。基底核外の変化では、視床では糖代謝が亢進し、補足運動野と外側運動前野では低下している。これは、視床運動核では淡蒼球内節からの抑制が増加し、それにより視床—前頭葉皮質投射の活動が低下していることを示す。淡蒼球内節破壊術はこれらの機能異常を是正する。パーキンソン病の寡動の機序を明らかにするために、パーキンソン病患者の全身運動の量と運動障害を解析し、術中の淡蒼球内節単一神経活動と症状との対応について検討し、寡動における淡蒼球内節の役割を明らかにする。

#### ④歩行障害の解析

歩行の神経調節機構は、平衡の維持 (Equilibrium) と体重心の移動 (Locomotion) の 2 つの要素に大きく分けられ、Equilibriumは立位姿勢の保持と外乱に対する姿勢反射に関連した神経調節機構により、Locomotionは歩行の開始、歩行リズムおよび環境に応じた歩行リズム形成に関連した神経調節機構により調節されていると考えられている。立位姿勢保持時および歩行中にH反射を記録し坐位との比較検討がなされ、反射の大きさは姿勢によりモディファイされることが示されている。

高齢発症の脳血管障害患者、神経変性症患者では姿勢障害および歩行調節障害により著しいADLの低下きたす。パーキンソン病患者、脊髄小脳変性症患者、お

よび脳幹障害患者の姿勢障害および歩行障害の特徴を明らかにする目的で、姿勢障害の重症度と立位姿勢における下腿三頭筋のH反射および一歩行周期の床反力・下肢筋活動パターンとの関係を検討し、歩行のリハビリテーションの阻害因子となる要因を明らかにする。

#### ⑤パーキンソン病の認知機能

加齢による精神機能の低下について、正常高齢者と皮質下構造（大脳基底核）の加齢モデルであるパーキンソン病（以下、パーキンソン病と略）患者とを比較することによって大脳基底核の精神機能への役割について明らかにする。すなわち従来加齢にともなう精神機能の変化は、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障害を反映するものとしてとらえられてきている。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、その精神機能に与える役割は不明な点が多い。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も精神機能に何らかの役割を演じていると考えられる。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機能への関与について明らかにすることができる考えた。そこで本研究を通して基底核の新たな役割についての知見を深める。

## B. 研究方法

### ①脊髄反射と錐体路機能

脊髄反射の検討は、各年齢層にわたる正常成人で計46名を対象として行った。いずれも神経学的には異常所見を認めなかった。脛骨神経を電気刺激してヒラメ筋からH反射を記録し、これを試験反射として用いた。H反射の記録には使い捨ての表面電極を用い、ヒラメ筋の筋腹上に約4cm離して設置した。Ia促進・Ib抑制は、脛骨神経への試験刺激に先行して、それぞれ大腿神経および内側腓腹筋神経に条件刺激（電気刺激）を与え、これらの条件刺激が試験H反射の大きさに与える変化を測定することによって検討した。

単シナプス性Ia促進（30人、24歳～68歳）の量は、条件刺激と試験刺激の時間間隔、および条件刺激の強度によって大きく左右される。そこでまず条件-試験刺激間隔については、刺激間隔を10段階程度に変えた時のH反射の大きさをプロットしたtime courseを求めた。Ia線維は末梢神経の中で最も直径の太い線維であり、かつ伝導速度は線維の直径に比例することから、Ia促進の量は、time courseの最初の0.8ms以内の傾き（% of control H/ms）で表した（Morita *et al.* 1995<sup>1)</sup>）。また刺激強度はすべてのIa線維を刺激するため、大腿神経への刺激強度は、M波に対する最大上刺激とした。

Ib抑制（16人、21歳～54歳）の検討に際しては、条件刺激を内側腓腹筋神経に与えた。Ia促進の場合と同様にH反射の大きさのtime courseをとり、抑制が得られ始める潜時から1msの刺激間隔の時の抑制量をIb抑制量とした。条件刺激強度は、M波閾値以上の強さではIb抑制以外に反回抑制など他の神経回路の活動が関与し得るため、M波閾値の0.95倍の強さとした。抑制量は最大M波の%で表した。

H反射を用いた方法では、条件刺激効果は試験反射であるH反射の大きさによって変化するため、Ia促進、Ib抑制のいずれに測定にあたって、H反射の大きさが最大M波の20~25%になるようにすべての被検者で統一した。これによってヒラメ筋運動細胞群の中のほぼ同じ母集団に対する効果を見ることを可能とした。

皮質脊髄路機能の検索は、淡蒼球破壊術を施行したパーキンソン病患者6名および正常対照を対象として行った。ヒラメ筋H反射を導出し、これに経頭蓋磁気刺激を加え、H反射への効果を記録。ヒラメ筋H反射は膝窩で脛骨神経を電気刺激し導出した。試験H反射は最大M波の20から25%とした。経頭蓋磁気刺激は、Double cone coilをヒラメ筋に誘発される活動電位(MEP)を得るために最も閾値の低くなる部位に固定し、各々の条件下で閾値の-2%の刺激強度とした。記録は試験刺激に対して条件刺激を-6~20ms先行させ、条件刺激の試験H反射への効果を記録し、随意運動開始時の短潜時促進量の安静時に対する増加を計測した。

なお、いずれの研究も信州大学医学部の倫理委員会の承認を得て行われた。

## ②脳磁図による認知機能の検討

MMFでは成人8名(男性5名、女性3名、平均年齢±SD; 28.8±6.2歳)、高齢者9名(男性4名、女性5名、平均年齢±SD; 69.4±4.9歳)を対象とした。対象者に純音(tone burst)による聴覚オドボール課題として、セッション1では高頻度刺激として1000Hz(出現頻度80%)、低頻度刺激として2000Hz(同20%)を用い、セッション2ではそれぞれ1000Hz(同80%)、1100Hz(同20%)を用いて施行した。聴

覚刺激はrandomに右耳に提示し、課題は低頻度刺激に対し計数(mental counting)またはボタン押し反応を行わせた。刺激音は立ち上がり、立ち下がりそれぞれ10ms、持続時間100ms、平均音圧90dB SPLで、刺激の提示間隔は700±100msとした。記録の収集は昨年度と同様にBti社製74チャンネルデュアルヘッド脳磁図を用い、センサーをそれぞれ両側側頭部にあてて側臥位で記録した。サンプリング周波数を520.8Hz、エポック長をトリガー前100msから後500msとし、総エポック数600回(高頻度刺激480回、低頻度刺激120回)を平均加算した。電源位置はsingle ECD(等価電流双極子)modelを用いて計算し、得られたECDの座標をそれぞれの被験者の頭部MRIに重ね合わせて発生源の局在推定を行った。

また、habituationにおいては30~40歳の若年成人6名、60~80歳の高齢者4名を対象とし、対象者の右手根部で運動閾値よりやや高い強度で正中神経を電気刺激した。電気刺激は持続時間1msの矩形波を用い、不規則に約2Hzの頻度で行った。刺激に対する反応をBti社製74チャンネル脳磁計を用いて、体性感覚誘発磁界(SEF)として導出した。電気刺激に対する反応を電気刺激は1000回行い、SEFは刺激開始から200回毎に加算平均し、記録した。記録したSEFの各波成分の振幅の変化を検討した。

## ③パーキンソン病の運動障害の神経機序

安静立位の検討は、パーキンソン病11例(男1例、女6例、平均年齢70歳、Yahr重症度1から3)を対象とし、正常成人7例(男1例、女6例、平均年齢63歳)と比較した。開眼立位1分間の重心動揺、

全身動揺を計測した。重心動揺は重心動揺計（日本電気三栄 IG06 型）を用い、全身動揺はビデオカメラとコンピュータによる二次元面積差法を用いて計測した。

淡蒼球内節破壊術の検討は、パーキンソン病患者 8 例（男性 6 例，女性 2 例，平均年齢 54 歳）を対象とした。手術は、微小針電極による単一神経活動記録に基づく生理学的ガイディングと CT を併用した手術システムを用いて行った。微小針電極は、エルジロイ線を研磨しガラスコートした先端をステンレスチューブに固定したものを製作して用いた（電極抵抗約  $0.5M\Omega$  (1000Hz)）。凝固領域は淡蒼球内節の後外側部であり，内外側方向は正中からおよそ 18–23mm，前後方向は淡蒼球内節最後部からおよそ 2–8mm，背腹側方向は，淡蒼球内節の最腹側から最背側（およそ 0–8mm）だった。凝固は直径約 3mm，軸長約 4mm の楕円球形の凝固巣を電極刺入線に沿って 4 から 8 個重ねて作り，実際の凝固体積は上記立方体領域の 30-50%と推測された。症状の重症度は抗パーキンソン病薬服薬中の wearing-off の期間に the United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いて評価し，術前と術後 1 ヶ月を比較した。

淡蒼球内節の神経発火頻度と症状との関係については，パーキンソン病患者 7 例（男性 4 例，女性 3 例，平均年齢 59）を対象として検討した。全例，微小針電極による単一神経活動記録に基づく生理学的ガイディングと CT を併用した手術システムを用いて一側淡蒼球内節破壊術を行った。手術開始 12 時間以上前から服薬は中止し，麻酔は頭部の局所麻酔のみを用いた。症状の重症度は抗パーキンソン病薬服薬中の wearing-off の期間に the

United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) を用いて評価した。

#### ④歩行障害の解析

対象は，パーキンソン病(PD)患者13名（平均±標準偏差：57.1±8.2歳），脊髄小脳変性症(SCD)患者9名（62.4±7.5歳），脳幹梗塞または出血により歩行障害をきたした患者6名（64±10.2歳）とした。PD患者の重症度は，Hoehn & Yahrの分類に従い，stage Iが3名，stage IIが5名，stage IIIが5名であった。SCD患者9名のうち日常生活において歩行で杖を必要としない患者は4例であり常時杖を必要とする患者が5例であった。脳幹障害患者の病変部位はMRIで確認し，患者2名は橋背部の梗塞，2名は橋底部の出血，2名は橋背部と橋底部の多発梗塞であった。対象は，年齢を一致させた健常者12名とした。

被検者は，床反力計上で最も自然な立位姿勢（以下正中位）を保持し，この姿勢から足関節を軸として身体を前傾させた。前傾姿勢するさい，股関節を含め体幹の関節をなるべく変化させないように指示した。床反力の前後方向の偏位は床反力計で計測した。筋活動は右下肢のヒラメ筋および前脛骨筋から表面電極で記録した（50～3000Hz）。各姿勢における下腿筋の筋活動量は，H反射を導出する電気刺激前50msecの間の活動量を全波整流後積分した値を10試行分加算平均し，正中位における筋活動量に対する百分率で表わした。床反力を体重補正し，両足圧中心（CFP）を求め，姿勢変化に伴う床反力の偏位量は各被験者の足長に対する百分率で表わした。ヒラメ筋のH反射は，膝窩部で脛骨神経を経皮的に定電圧刺激（持続時間0.5ms，刺激の強さは直立姿勢保持

時のM波の閾値の1.05倍)し誘発した。

歩行は、被験者に長さが2メートルの床反力計を2個連結した装置の上を最も楽な速度で歩いたときの床反力軌跡、各関節角度と下肢筋筋活動を記録した。一歩行サイクルは、支持足の踵が床に付いたときから単脚支持期までを第I相、単脚支持期を第II相、後期両脚支持期を第III相、遊脚期を第IV相とした。表面筋電図は両側の adductor magnus(AM), gluteus medius(GM), vastus lateralis(VL), biceps femoris (BF), tibialis anterior(TA), gastrocnemius(GC)から記録した。膝関節および足関節角度はゴニオメータを用いて記録した。尚、脳幹障害患者では歩行分析のみ行った。

#### ⑤パーキンソン病の認知機能

##### 1)視空間作業記憶に果たす基底核の機能

対象は、痴呆のないパーキンソン病群24例(60.5±10.8歳)、年齢、教育年数をマッチさせた正常対照(以下、NCと略)群24例(63.6±6.0歳)である。実験課題として3種類の作動記憶課題を考案した。実験手順は、1. verbal version:片仮名無意味綴り2文字、2. visual version:無意味図形、3. spatial version:3\*4マトリシスのうち1個のみが黒色に塗られた模様、の描かれた刺激カード各々12種類(計120枚)を用意し、各versionにおいて2秒に1枚のカードの割合で連続的に呈示し、?マークが現れたら、その?のカードから2つ前のカードに描かれた項目を反応カード12枚のなかから選択させる。?-?の出現する間隔を2~6として、各間隔が5回ずつランダムになるように配置した。関連検査として、聴覚スパン(WAIS-Rの数唱課題)、視覚スパン(WAIS-RNIの視

覚性タッピング課題)、Reyの聴覚性言語学習課題(RAVLT)、Reyの視覚正図形学習課題(RVDT)、Mini-mental State Examination(MMSE)、Wisconsin Card Sorting Test(WCST)、verbal fluencyを施行した。

##### 2)認知速度に果たす基底核の役割

対象はDSM-III-Rの痴呆診断基準で痴呆を示さないパーキンソン病群18例と年齢、教育年数を統制したNC群18例(平均年齢67.8±7.9歳、平均教育年数10.1±2.6である。パーキンソン病群は早期群(Yahr分類I, II度)(平均年齢68.2±8.2歳、平均教育年数10.6±3.0年)と進行期群(Yahr分類III, IV)(平均年齢68.0±8.5歳、平均教育年数9.8±2.8年)に分けた。

Sternberg paradigm課題を数字系列を同時に呈示するfixed setと数字系列を経時的に呈示するvaried set、の2つの条件で施行した。

実験手順は、fixed setでは、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1秒/1桁の速さで同時に呈示し、その後、?マークが出現し、最後にテスト刺激としてプロブ数字が呈示され、それが記憶セットのなかであればできる限り速く反応キーを押すように教示した。反応時間は1msのオーダーまで測定した。Varied setでは、同様に記憶セットとして2桁から7桁の数列を1秒/1数字の速さで経時的に呈示し、その後、?マークが出現し、最後にテスト刺激としてプロブ数字が呈示され、それが記憶セットのなかであればできる限り速く反応キーを押すように教示した。いずれの条件でも、1つの記憶セットのなかには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。関連検査としてMMSE、聴覚および視覚スパン、WCSTを施行した。

すべての研究を通して、研究実施の前に被検者に研究目的、研究方法について説明しインフォームドコンセントを口答で得た。また、被検者の人権保護のため、研究結果については報告書ならびに研究論文に掲載の場合には個人を特定できる情報を公表しないことを約束した。

## C. 研究結果

### ① 脊髄反射と錐体路機能

Ia促通量については、加齢に伴ってほぼ直線的に促通量が減少した ( $r=0.743$ ,  $P<0.001$ )。各被検者における最大H反射の大きさやT波(腱反射に相当)についても検討したが、加齢に伴う有意な変化はみられなかった。

一方、Ib抑制については、加齢による抑制量の変化はみられなかった。なお正常者におけるIb抑制量は、拮抗筋の随意収縮によって増加することが知られているが、収縮による抑制量の増大についても加齢による変化はみられなかった。

皮質刺激による下肢のH反射に与える効果についてみると、正常者においては促通の増加は  $36.4 \pm 13.4\%$  (mean  $\pm$  sd) であった ( $p<0.05$ )。パーキンソン病患者では、術前は  $-7.6 \pm 7.6\%$  (ns) であったが、術後は  $26.8 \pm 16.1\%$  と術前よりも有意に増加していた ( $p<0.01$ )。淡蒼球破壊術後全例で術前に比して運動開始時の促通量が増加し、正常者とほぼ同程度になっ

た。これらの症例ではいずれも術後寡動、freezing、振戦のいずれもが改善した。

### ② 脳磁図による認知機能の検討

MMFの研究において、高齢者のN100mのECDは非常に高い信頼性で推定され、ECDをMRI上に重ね合わせると両側シルビウス裂下面の側頭葉の極めて限局した部分に推定された。N100mとMMFとの頂点間潜時は成人、高齢者でそれぞれ  $56.0 \pm 6.7$ ms,  $79.5 \pm 19.9$ msであり、高齢者で有意に遅延していた。

またSEFでは、その波形は潜時200ms以内に5つの波形成分、1M (16~19ms), 2M (23~25ms), 3M (32~44ms), 4M (60~80ms), 5M (90~150ms) を認め、1M~4Mは一次体性感覚野に、5Mは一次体性感覚野または二次体性感覚野に電源が推定された。

若年者では刺激回数が増加するとともに、各波形成分で振幅の低下 (habituation) をみ、その傾向は4M以降の成分で著明であったのに対し、高齢者では全波形成分とも若年者に比べ振幅低下の程度が小さい傾向があった。

### ③ パーキンソン病の運動障害の神経機序

重心動揺軌跡は、正常者が  $1.25 \pm 0.15$  cm/s (平均  $\pm$  SD)、パーキンソン病患者は  $1.56 \pm 0.77$  cm/s であり、パーキンソン病でやや大きい傾向を認めたが有意ではなかった。

重心軌跡をパーキンソン病の重症度別にみると、Yahr1度では  $1.53 \pm 0.97$  cm/s (平均  $\pm$  SD)、Yahr2度では  $2.09 \pm 0.93$  cm/s、Yahr3度では  $1.07 \pm 0.20$  cm/s であり、有意ではないが最も重症である Yahr3度が最も小さかった。

全身動揺は、正常者が  $10.21 \pm 2.96 \text{ cm}^2/\text{s}^2$  (平均  $\pm$  SD), パーキンソン病患者は  $9.32 \pm 2.39 \text{ cm}^2/\text{s}^2$  であり, パーキンソン病でやや小さい傾向を認めたが有意な差ではなかった. パーキンソン病の重症度別にみると, Yahr1 度では  $9.02 \pm 2.12 \text{ cm}^2/\text{s}^2$  (平均  $\pm$  SD), Yahr2 度では  $9.94 \pm 2.97 \text{ cm}^2/\text{s}^2$ , Yahr3 度では  $8.92 \pm 2.54 \text{ cm}^2/\text{s}^2$  であり, ほとんど差はなかった. 淡蒼球内節破壊術の効果では, 知能・行動・気分に関するスコア総得点は 82% 減少 (術前  $2.2 \pm 2.9$  (平均  $\pm$  1SD) から術後  $0.4 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ), 日常生活動作に関するスコア総得点は 44% 減少 (術前  $16.8 \pm 13.7$  から術後  $9.4 \pm 8.2$ ,  $p < 0.01$ ), 運動試験スコア総得点は 54% 減少した (術前  $38.6 \pm 12.3$  から術後  $17.8 \pm 10.7$ ,  $p < 0.001$ ). 運動試験では手術と対側上下肢と同側上下肢の効果を比較し, 上肢随意動作スコアは対側で 52% 減少し (術前  $5.6 \pm 3.8$  から術後  $2.7 \pm 2.6$ ,  $p < 0.001$ ), 同側でも 36% 減少した (術前  $4.1 \pm 1.5$  から術後  $2.6 \pm 2.6$ ,  $p < 0.005$ ). 下肢随意動作スコアは対側で 61% 減少し (術前  $1.8 \pm 0.8$  から術後  $0.7 \pm 0.6$ ,  $p < 0.005$ ), 同側でも 63% 減少した (術前  $1.5 \pm 0.6$  から術後  $0.6 \pm 0.4$ ,  $p < 0.002$ ). 歩行スコアは 40% 減少した (術前  $1.7 \pm 0.9$  から術後  $1.0 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ). 全身性の動作緩慢スコアは 32% 減少した (術前  $2.4 \pm 2.3$  から術後  $1.6 \pm 3.1$ ,  $p < 0.05$ ). 筋固縮スコアは対側上下肢で 68% 減少した (術前  $3.6 \pm 2.2$  から術後  $1.1 \pm 0.8$ ,  $p < 0.001$ ), 同側上下肢でも 50% 減少した (術前  $2.6 \pm 2.0$  から術後  $1.3 \pm 0.6$ ,  $p < 0.02$ ).

運動症状の手術前後の変化を質的に詳しく検討すると, 指打ち合わせ動作, 手の開閉ともに指の開きが大きくなり反復動作が早くなった. 前腕の回内・回外変

換運動では回旋の範囲が大きくなり早くなった. 下肢の反復挙上動作も範囲が大きくなり早くなった. 上下肢とも, 反復動作ですくみ減少や疲労減少が軽減した. 歩行は歩幅が増大し腕の振りが回復した. 臥位からの起き上がり動作では, 体幹の動作が向上し上下肢の補助動作が円滑に行えることにより, 遂行が容易になった.

淡蒼球内節神経発火と症状との関係については, 術中記録を行った淡蒼球内節神経数は 3 から 9 ( $5.7 \pm 2.3$ ) で個々の患者の平均発火頻度は 62.1 から 91.6c/s ( $79.1 \pm 10.9\text{c/s}$ ) だった. UPDRS 運動スコア総点と発火頻度は相関直線  $y = 0.5642x - 11.539$ ,  $r = 0.6778$ ,  $p > 0.05$ , 寡動スコアと発火頻度は  $y = 0.0487x - 1.8968$ ,  $r = 0.4313$ ,  $p > 0.20$ , 歩行障害と発火頻度は  $y = 0.0216x - 0.1318$ ,  $r = 0.2265$ ,  $p > 0.50$  でありすべて有意な相関は認めなかった.

#### ④歩行障害の解析

##### 1) パーキンソン病患者における検討

姿勢変化に伴う両足圧中心の変化分 ( $\Delta \text{CFP}$ ) は, PD 群では健常者に比べ有意に減少していた ( $P < 0.01$ ). PD 群では背景筋活動の変化分に対する H 反射の変化分 ( $\Delta \text{H-reflex}/\Delta \text{EMG}$ ) は健常者に比較し有意に減少していた ( $P < 0.05$ ). 減少の程度は臨床症状が重症になるに従って大きくなった. 歩行の因子分析では, PD 患者群では健常者に比較し, 1) 歩隔は広くなり, 2) 歩行速度は遅くなり, 3) 両足支持時間が延長していた. 歩行にともなう各関節角度では, PD 群では健常者群に比べ有意に減少し ( $P < 0.05$ ), さらに足関節角度変化に対する下肢筋の筋活動の変化分では, GC が伸張される第 I-II 相で GC 筋の活動は健常者群に比べ有意に減



少していた ( $P < 0.05$ ).

## 2) 失調症患者における検討

SCD患者の $\Delta$ CFPは、健常者に比べ有意に減少していた ( $P < 0.01$ ).  $\Delta$ H-reflex/ $\Delta$ EMGは、SCD群では健常者に比較し有意に増大していた ( $P < 0.05$ ). 歩行の因子分析では、SCD患者群ではPD患者と同様に健常者に比較し、1) 歩隔は広くなり、2) 歩幅は狭くなり、3) 歩行速度は遅くなり、4) 両足支持時間が延長していた。これらの変化率は、臨床症状が重症になるほど大きかった。歩行中の足関節角度変化に対する下肢筋の筋活動の変化分 ( $\Delta$ EMG/ $\Delta$ angle)では、GCが伸張される第I-II相では中等度障害群および高度障害群とも健常者群に比べ有意に増大していた ( $P < 0.01$ ). また、TAが伸張される第III相では中等度障害群および高度障害群とも健常者群に比べ有意に増大していた ( $P < 0.01$ ).

## 3) 脳幹部障害患者における検討

橋背部の梗塞により失調を呈した患者の歩行分析では、失調症患者と同様にCFPの軌跡では、滑らかさを欠き不規則で各歩行毎に異なり、床反力の垂直成分Fzでは多峰性を認めた。橋底部に病変を有する患者のCFP軌跡は左右非対称で患側の単脚支持期が短縮していた。

歩行時の下肢筋筋活動は、橋背部梗塞により失調を呈した患者では、大腿筋群、下腿筋群とも持続的で健常者で認められるphasicな筋活動は認められなかった。橋底部の出血により歩行障害を呈した患者では、健側の筋活動にはほぼ健常者と同様な筋電図パターンが認められたが、患側の筋活動は大腿筋群、下腿筋群とも低下し周期的な活動パターンは認められなかった。患者6名全員発症時には自立歩

行は出来なかったが、1.5年後の再検査時には、橋背部に病変を有する患者では高度の歩行障害を認めたが、橋腹部に病変を有する患者では歩行障害は中等度にまで改善し杖なしでも平地歩行ができた。

## ⑤ パーキンソン病の認知機能

### 1) 視空間作業記憶に果たす基底核の機能

群 (NC群とパーキンソン病群) と課題 (3つのversion) での分散分析の結果、両因子間で有意な交互作用を認めた ( $P < 0.01$ ). 群間の比較では、パーキンソン病群は視空間性作動記憶課題のうち visual と spatial version が有意に低下した (visual: NC群:  $16 \pm 3.7$ ; パーキンソン病群:  $13.2 \pm 3.6$ ,  $P < 0.01$ ; spatial: NC群:  $18. \pm 3.8$ ; パーキンソン病群:  $12.8 \pm 4.3$ ,  $P < 0.05$ ).

課題間の比較では、NC群はvisualが有意に低下したが (verbal vs visual:  $P < 0.01$ ; spatial vs visual:  $P < 0.05$ ), パーキンソン病群はvisualとspatialが有意に低下した (verbal vs visual:  $P < 0.01$ ; verbal vs spatial:  $P < 0.01$ ). また、?-?間隔の検討から、パーキンソン病群は、visualとspatial versionにおいて、?-?が5, 6になると正再認は有意に低下した (visual: 5 intervals: NC群:  $3.1 \pm 1.1$ ; パーキンソン病群:  $1.6 \pm 1.1$ ,  $P < 0.01$ ; 6 intervals: NC群:  $2.3 \pm 1.0$ ; パーキンソン病群:  $0.6 \pm 0.6$ ,  $P < 0.01$ ; spatial: 5 intervals: NC群:  $2.3 \pm 1.1$ ; パーキンソン病群:  $1.5 \pm 1.1$ ,  $P < 0.05$ ; 6 intervals: NC群:  $1.9 \pm 1.1$ ; パーキンソン病群:  $0.7 \pm 0.7$ ,  $P < 0.01$ ).

関連検査の結果は、聴覚性スパン、視覚性スパン、MMEMには有意差はみられなかった。WCSTの達成カテゴリ数、RAVLTの総再生数、verbal fluencyにおいてパーキ

ンソン病群が有意に低下していた（いずれも $P < 0.01$ ）。

## 2) 認知速度に果たす基底核の役割

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、fixed setでは3群間に有意差はみられなかつたが、varied setでは進行期パーキンソン病群は桁数が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 $P < 0.05$ ）。

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一次回帰式が得られる。Fixed setでは傾きは3群間に有意差を認めなかつたが、varied setでは3群間で有意であり、進行期パーキンソン病群で有意に高値であった（ $P < 0.05$ ）。

記憶セット6桁と7桁について系列唾置と平均反応時間についてみると、fixed setでは両桁ともに系列位置における反応時間の短縮すなわち、系列位置効果（初頭効果、新近効果）は明らかではなかつた。一方、varied setでは両桁とも系列1、2番目において、パーキンソン病群は反応時間が有意に延長していた。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（3×3）で分散分析を行うと、いずれ桁でも群の主効果も認めた（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、群においては進行期パーキンソン病群が有意に延長していた。進行期パーキンソン病群では、系列位置の新近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つた。一方、NC群では、系列位置の初頭項目と新近項目はともに中間項目よりも有意に減少していた（ $P < 0.05$ ）。以上のことから進行期パーキンソン病群では初頭効果の消失を認めた。

## D. 考察

### ① 脊髄反射と錐体路機能

脊髄反射回路は単にステレオタイプに反射運動を引き起こすだけでなく、随意運動の機構の中に組み込まれており、運動制御の面で大きな役割を負っている。随意運動の神経機構としての脊髄反射回路の意義を考えると、1)脳は介在細胞の活動性を制御することによって反射回路の活動性を制御するが、これによって直接複数の運動細胞を制御することに比べて、より効果的に運動のパターンを作り出すことができる。2)末梢からの情報を加味しながら制御がなされ、現在遂行中の運動に即した形で制御できる。3)運動細胞からの出力を、要求される筋力と精密さという相反する要素の良いバランスの上に制御できる。4)運動の選択制を高めることができる、などの点を挙げることができる。実際に多くの回路について、随意収縮時における回路の活動性の変化が報告されている（相反性Ia抑制、Ib抑制、反回抑制、シナプス前抑制など）。加齢によってこれらの回路に介在する介在細胞の活動が一様に変化するのかどうかは、それぞれの反射回路が随意運動に果たす役割を考えると非常に重要である。本研究の結果から、同じ脊髄反射回路であっても、回路によって加齢に伴う活動性の変化には違いが見られることが明らか

になった。

Ia促通については、単シナプス性の部分についてのみ解析した。単シナプス性ということは回路の中に介在細胞を介さないということであり、Ia促通量の減少はIa線維終末に対するシナプス前抑制が増加したためと考えらる。シナプス前抑制はパーキンソン病（特に動作緩慢）や痙縮患者で減少しており、これらの病態では歩行障害との相関が明らかにされている。しかし今回の研究ではシナプス前抑制は逆に増加しており、これらの病態とは異なった様態が示された。高齢者の歩行では確かに痙縮やパーキンソン病のそれとは異なり、質的には一見明らかな異常は見られない。しかし高齢者では、歩行速度の低下や、円滑な関節運動にはやはり障害があって若年者の歩行とは異なっている。高齢者の歩行にシナプス前抑制の増加がどのように関わっているのかは今後の課題であるが、高齢者の運動障害を考える場合、重要な視点であろう。

またIb抑制については、加齢による変化はほとんどみられなかった。Ib抑制についても痙縮では歩行障害（痙性歩行）との相関が明らかにされているが（未発表）、Ib抑制は若年者と高齢者間で差は見られず、Ib抑制の活動性の変化が高齢者の運動障害に関与している可能性は少ないと考えられる。

非特異的な機能を持つといわれるシナプス前抑制と、運動に伴って特異的に制御されるIb抑制の態度が異なったことは、加齢に伴う制御機構の変化が一様ではないことを意味する。加齢に伴う運動障害の内容と、これらの反射回路の活動性の変化とがどのような関係にあるのかが今後に残された課題である。

大脳磁気刺激のH反射に与える効果は運動野皮質から脊髄運動細胞への下行性出力を反映する。正常者でみられた運動時の促通は合目的的であり、円滑な運動遂行に役立つ。患者での異常は皮質からの興奮性入力明らかに減弱していることを示す。淡蒼球破壊術で運動機能の改善と伴って皮質から脊髄への出力が正常化したことは、患者では基底核によって視床-皮質回路の活動が抑制されていたと考えられる。

## ②脳磁図による認知機能の検討

弁別反応時間は、成人と高齢者間で有意差はなかったものの高齢者で延長していた。N100mからMMFまでの頂点間潜時は、成人と高齢者との間で有意差がみられた。一方、MMFから反応時間までの時間経過は両者間で有意差は認められなかった。このことから、音入力から認知、行動に至る一連の過程の中で、音が一次聴覚野で処理されてから、感覚記憶が自動的に記憶されるまでの時間が加齢により最も影響されやすいことが示唆された。

弁別周波数を近く設定すると、MMFの出現率が低下し、N100mより以降の成分の各潜時に個人差が強くみられ、統計分析には対象者の積み重ねが必要と思われた。N100mの頂点潜時は両者で有意差はなかったが、高齢者の方がむしろ低値を示した。N100mの測定は高頻度刺激の波形を用いたが、高頻度刺激でもN200mの存在の影響は皆無ではないと思われ、その修飾を受けている可能性も考えられた。

いずれにせよ音認知から運動出力に至る経過の中で、音の自動弁別機能が加齢の影響を受けやすいことが示されたことは、高齢者の認知機能を探る上で意味深

いと考えられた。

反復する体性感覚刺激による誘発磁界の振幅および潜時の変化をみると、加齢によって感覚刺激による大脳の慣れ現象 (Habituation) はほとんどみられず、若年者とは異なった脳内処理が行われていると考えられる。これは高齢者の適応力の低下を反映している可能性が大きい。

③パーキンソン病の運動障害の神経機序  
安静立位保持に関する検討では、パーキンソン病全体でみると、重心軌跡は正常者と比べて大きい傾向があった。しかし、パーキンソン病を重症度に分けて検討すると、軽症 (Yahr1 度と 2 度) では重心軌跡が大きい傾向があり、中等症から重症 (Yahr3 度) ではむしろ正常人に近づいて小さくなる傾向を認めた。全身動揺量は重症度別に分けたパーキンソン病と正常人とて明らかな違いはなかった。今回の結果をまとめると、軽症のパーキンソン病では、重心軌跡が大きいにもかかわらず全身動揺量は増加しない傾向がある。重心軌跡の増大は立ち直り反射の障害による。それに対して全身動揺量が増加しないことは、本来あるべき重心変移を補正する全身性の運動が減少している可能性を示唆し、寡動がその主要因であると考えられる。

淡蒼球内節破壊術の検討では、淡蒼球内節の感覚運動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。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。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。

パーキンソン病症状と淡蒼球内節の活動との相関に関しては、Kazumata らは脳の局所代謝、淡蒼球内節の発火頻度とパーキンソン症状の重症度、一側淡蒼球破壊術の手術効果との相関を調べた。その結果、レンズ核の代謝量は術前の重症度と手術効果と正の相関を示した。一方、淡蒼球内節神経発火頻度とこれらとは相関がみられなかった。代謝の結果は、視床下核から淡蒼球内節への側通が亢進していることによると考えられるが、内節の発火頻度が症状と相関がなかった理由は不明である。

今回の結果も、淡蒼球内節の神経発火頻度は UPDRS 運動スコア総点、寡動スコア、歩行障害スコアと相関はなかった。少なくともこれらの運動症状は淡蒼球内節発火頻度以外の要因によっても影響されることを示唆している。これまで、サルのパーキンソン病モデルにおいて、特徴的に認められるのは、淡蒼球内節の発火頻度の変化よりもバースト発火あるいは