

歳。発症後平均 3.5 (SD2.2 年) 年を経た時点で検査した。

方法：MMSE と RCPM の総得点および WMS-R の各下位検査項目の素得点の相関性を、Spearman の順位相関により検定した。なお、WMS-R の digit span と visual memory span は、おのおの順唱・逆唱と、順叩・逆叩に分割して検定した。

研究 2：AD 患者群における数字順唱・逆唱と相関する局所脳血流部位

対象：研究 1 で対象とした患者のうち、認知機能検査と同時期に SPECT を施行し、CT あるいは MRI で脳の萎縮が軽度かつ脳血管性病変などを認めない 18 人 (男性 7 例、女性 11 例)。検査時の平均年齢 66.1 (SD8.1) 歳。MMSE の平均 21.9 (SD2.8) 点、RCPM の平均点 25.3 (SD6.0) 点であった。

方法：神経心理学的検査として、Wechsler Memory Scale- Revised のサブテストから数字の順唱・逆唱、Visual memory span の順叩・逆叩の 4 課題を施行。安静時脳血流 SPECT (HMPAO) の画像を、Dr. View 4.0 により Analyze 形式に変換後、SPM⁹⁶ software を用いて標準脳にノーマライズした上で、対象患者 18 人をひとつのグループとして、上記心理検査素得点との相関分析を行った。患者間の全脳血流量の違いは、共分散分析を用いて補正した。仮説があるので有意水準を $p < 0.005$ として、検査成績と有意に相関する局所脳領域を描出した。

研究 3：若年健常者における数字順唱・逆唱を課題とする PET 賦活試験

対象：右利き健常男性 5 名。平均年齢 20.4 (SD1.2) 歳。

方法：PET 賦活刺激として 4 桁の数値を毎秒ひとつの速度で聞かせ、課題として順唱、逆唱、

および刺激数値に関わらず「1・2・3・4」と答える base line 反応を求めた。それぞれの課題の間に ¹⁵O で標識した水を静脈内投与し、各課題につき 4 スキャンを得た。課題による賦活様態の差を検討するために、SPM⁹⁶により危険率 $P < 0.001$ 以下の有意な血流差の部分を探し、Talairach⁹³のアトラスで局在部位を同定した。

研究 4：若年健常者における両手交互変換協調運動を課題とする PET 賦活試験

対象：右利き健常男性 5 名。19-25 歳、平均年齢 21 歳。

方法：PET 賦活刺激としてグー・チョキ・パーの手指パターンのうち 2 パターンを指定し、1.5Hz メトロノーム音にあわせて左右手で同位相・逆位相に変換させた。10 秒毎に 2 つの手指パターンの組み合わせを変化させ慣れを防いだ。メトロノームを聴くだけという課題を base line とした。PET スキャン法とデータ処理は研究 3 と同様であった。

C. 研究結果

研究 1：AD 患者群における系列刺激逆順再生課題と他の知能検査・記憶検査項目との相関性に関する検討結果

- (1) MMSE と RCPM の得点は相関していた。
- (2) MMSE と有意な相関を認めた WMS-R の下位項目は、visual memory span 逆叩、digit span 逆唱、logical memory, mental control, visual reproduction であった。
- (3) RCPM と有意な相関を認めた WMS-R の下位項目は visual memory span 逆叩、digit span 逆唱、visual memory span 順叩、mental control であった。
- (4) digit span 順唱・逆唱と visual memory span 順叩・逆叩交互では順叩・逆叩、逆唱・順

叩、逆唱・逆叩に有意な相関がみられた。

(以上 $p < 0.005$)

研究 2 : AD 患者群における数唱と相関する局所脳血流部位の検討結果

(1) 順唱と正の相関を有する部位は両側前頭葉底面の皮質下白質 (Brodmann Area: BA 11) であった。

(2) 逆唱と正の相関を有する部位は、1) 脳梁膨大後方皮質 (BA 23, 29), 2) 左上側頭回後部 (BA 22, 42), 3) 左上前頭回 (BA 8, 9) であった(図 1)。

(3) 順叩・逆叩と有意な相関のある領域はみられなかった。

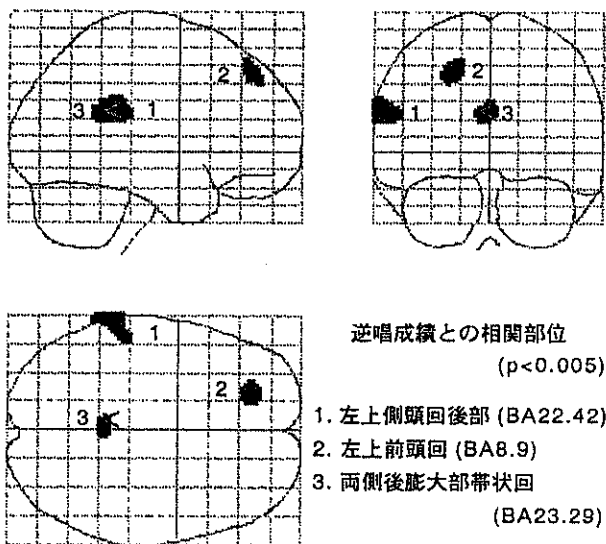


図 1 AD 患者群の逆唱と相関する脳血流部位

研究 3 : 若年健常者における数字順唱・逆唱を課題とする PET 賦活試験の結果

(1) 順唱 - base line の減算で有意差のみられた部位は、右半球の海馬・海馬傍回、帯状回 (BA31)、基底核部、左半球の視床であった。

(2) 逆唱 - 順唱の減算で有意差のみられた部位は、右半球の側頭葉底部 (BA38)、1 次運動野 (BA4)、脳幹部。左半球では頭頂葉 (BA7)、1 次運動野 (BA4)、小脳であった(図 2)。

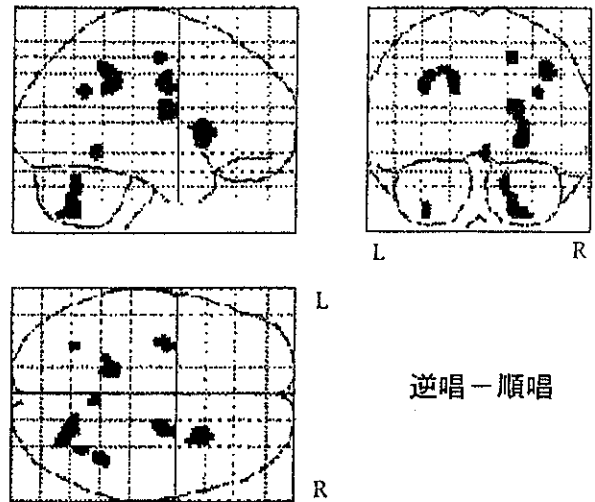


図 2 健常者の逆唱に関連する PET 賦活部位

研究 4 : 若年健常者における両手交互変換協調運動を課題とする PET 賦活試験の結果

逆位相・同位相とも base line との減算では、1 次運動野・感覚野と小脳が賦活されたが、逆位相 - 同位相の減算で有意差のみられた部位は、左尾状核頭部のみであった。

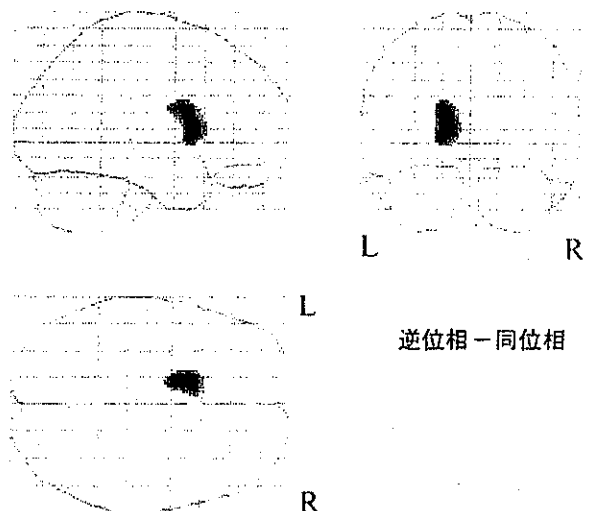


図 3 健常者の両手交互変換協調運動に関連する PET 賦活部位

D. 考察

系列刺激逆順再生課題の意義

時系列刺激を逆順序に再生する場合、効率的な方略は、刺激の時系列を視空間的配列に符号転換して再現することと思われる。その課題は、音韻ループを保存しつつ内的な視覚的スケッチに転写する二重課題となっており、簡素な作動記憶課題⁹ともいえる。左右大脳半球が、各々より特異的に言語・時間性、視・空間性という機能的分化を遂げていることから、両半球の機能の統合と相補性によって初めて、こうした課題の十分な遂行が可能となる。同順再生課題がAD群・多発梗塞性痴呆群で健常者と差を認めないに関わらず、逆順再生では疾患群が有意に劣っていることが報告されているが⁷、他の認知検査との相関を検討した報告は見当たらない。

今回の研究で、AD患者群における認知機能検査ならびに記憶検査下位項目の相関性を検討した結果、digit spanやvisual memory spanなど時系列刺激の同順再生に比して、逆順再生の成績がMMSEとRCPMという代表的な言語優位および視覚優位の知能検査の成績とよく相関しており、この課題が知能低下の指標となりうることを示された。

数字逆唱の神経基盤

AD患者群の安静時局所脳血流SPECTにおいて、逆唱と正相関を有する部位は、左上側頭回後部、左上前頭回、脳梁膨大後方皮質であったが、これらは各々、音韻ループ、中枢制御部、視覚的スケッチパッドを活用するための注意配分に関わる部位であろうと推測される。とりわけ脳梁膨大後方皮質についてはADに関する安静時PETの研究においても重要性が指摘されており⁸、痴呆の病態に作動記憶の障害が関与する責任部位

のひとつとして注目すべきであろう。

さらに今回の研究では、数唱に関わる神経基盤を健常者のPET賦活試験により検討した結果、数字順唱課題の内的過程が辺縁系・基底核で処理されるのに比し、逆唱課題では音韻ループの維持に関連すると思われる左右の4野、形態認知に関わる右側頭葉底部、文字の運動覚心像に関わる左上頭頂小葉など、両半球の皮質領域が動員されることが明らかとなった。

以上により、数字逆唱課題が両半球の統合的機能を必要とすることが解剖生理学的に確認され、加齢や痴呆の機能変化の重要な要因として、大脳両半球の均衡と統合の障害が存在することが示された。

両手交互変換協調運動

高齢者では両手交互変換協調運動の非同期性や拙劣化が観察されるが、その神経基盤を若年健常者のPET賦活試験で検討した結果、左尾状核頭部が責任部位と推測された。この部位は運動に関する注意配分に密接に関わっているが、高齢者ではその機能低下により両手の運動を分離して実現することが困難になるものと考えられる。

E. 結論

痴呆の病態をモデルとした今回の研究結果から、精神機能の老化においては、個々の認知領域の機能低下のみならず、左右大脳半球の機能的統合不全が大きく関与していると結論される。

F. 引用文献

- 1) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, "Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, J Psychiatr Res, 12:189-

- 198, 1975
- 2) Raven JC, Guide to the standard progressive matrices, HK Lewis, London, 1958.
 - 3) Wechsler D, San Antonio, Wechsler memory scale-revised, Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
 - 4) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF. et al, Plastic transformation of PET images, J Comput Assist Tomogr 15: 634-9, 1991
 - 5) Talairach J, Tournoux P, Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, Thieme, Stuttgart, 1988
 - 6) Baddely AD, Human memory : Theory and practice, Laurence Erlbaum Associates Ltd., London, 1990
 - 7) Carlesimo GA, Fadda L, Lorusso S, et al. Verbal and spacial memory spans in Alzheimer's and multi-infarct dementia. Acta Neurol Scand 89: 132-138, 1994
 - 8) Yasuno F, Imamura T, Hirono N, et al. Age at onset and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 9: 63-67, 1998
- resulting from damage to the fornix. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 102-105, 1999
- 3) Wada Y, Nakagawa Y, Nishikawa T, Aso N, Inokawa M, Kashiwagi A, Tanabe H, Takeda M. Role of somatosensory feedback from tools in realizing movements by patients with ideomotor apraxia. Eur Neurol 41: 73-78, 1999
 - 4) Yasuno F, Nishikawa T, Tokunaga H, Nakagawa Y, Ikejiri Y, Oku N, Hashikawa K, Tanabe H, Sugita Y, Nishimura T, Takeda M. Perception and conception: separate memory systems in the medial temporal lobe. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 21: 511-514, 1999
 - 5) Tokunaga H, Nishikawa T, Ikejiri Y, Nakagawa Y, Yasuno F, Hashikawa K, Nishimura T, Sugita Y, Takeda M. Different neural substrates for Kanji and Kana writing: a PET study. Neuroreport 10: 3315-3319, 1999
 - 6) Shinosaki K, Kudo T, Nishikawa T, Tanaka T, Nakamura Y, Kashiwagi Y, Takeda M, Nishimura T. Biological markers for differential diagnosis of neurodegenerative dementia in the elderly. Asian Med J 42: 571-579, 1999

G. 研究発表

論文発表

- 1) Yoshimine T, Tanabe H, Maruno M, Kato A, Hirano S, Taniguchi M, Nakagawa Y, Nishikawa T, Takeda M, Hayakawa T. Aberrant muscle activation in patients after resection of non-primary motor areas: demonstration by surface electromyography. Neurosci Lett 244: 153-156, 1998
- 3) Yasuno F, Hirata M, Takimoto H, Taniguchi M, Nakagawa Y, Ikejiri Y, Nishikawa T, Shinosaki K, Tanabe H, Sugita Y, Takeda M. Retrograde temporal order amnesia resulting from damage to the fornix. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 102-105, 1999
- 7) Yasuno F, Nishikawa T, Tokunaga H, Yoshiyama K, Nakagawa Y, Ikejiri Y, Oku N, Hashikawa K, Tanabe H, Sugita Y, Nishimura T, Takeda M. The neural basis specific to perceptual and conceptual word priming - a PET study. Cortex, in press
- 8) Shinosaki K, Nishikawa T, Takeda M. Psychiatric Study on Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Int J Geriatr Psychopharmacol, in press
- 9) 西川 隆, 武田雅俊, 記憶障害. CLINICAL

NEUROSCIENCE 15: 727-729, 1997

- 10) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊, 一瀬邦弘, 今井幸充, 西川 隆, 小船新一. 老年期痴呆の全般臨床評価法. 老年精神医学雑誌 8: 855-869, 1997
- 11) 安野史彦, 西川 隆, 田辺敬貴. 加齢と脳機能. 総合臨床 46: 33-39, 1997
- 12) 武田雅俊, 工藤 喬, 森原剛史, 西川 隆, 福永知子, 篠崎和弘. わが国における家族性アルツハイマー病. 老年精神医学雑誌 8: 565-570, 1997
- 13) 本間 昭, 朝田 隆, 新井平伊, 一瀬邦弘, 今井幸充, 西川 隆, 小船新一, 橋木てる子, 木村文香. 老年期痴呆の臨床評価法 - 変化に関する全体的評価とサイコメトリックテスト -. 老年精神医学雑誌 10: 193-229, 1999
- 14) 武田雅俊, 工藤 喬, 中村 祐, 田中稔久, 西川 隆, 篠崎和弘. アルツハイマー病の「治療」はどこまで可能か. Brain Medical 9: 7-12, 1997
- 15) 西川 隆, 武田雅俊. Sandoz Clinical Assessment-Geriatric. 老年期痴呆 12: 197-201, 1998
- 16) 武田雅俊, 西川 隆, 田中稔久, 工藤 喬, 篠崎和弘, 西村 健. -精神疾患における認知機能研究. 老化と疾患 12:75-79, 1999
- 18) 武田雅俊, 篠崎和弘, 西川 隆, 柏木雄次郎. 痴呆 - 診断・治療・ケア -. Medicina 36: 761-764, 1999