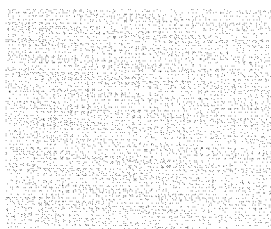


EEG・ERP(事象関連電位)



EEG/ERP

教授

立花 久大 笠間 周平

Hisao TACHIBANA

Shuhei KASAMA

兵庫医科大学内科学(神経, SCU科)

KEY WORDS

定量脳波解析
内因性ERP
外因性ERP
認知機能
痴呆(認知症)
記憶

SUMMARY

脳波は、コンピュータを用いた定量脳波解析及び2次元表示により、軽微な変化も客観的にとらえられることが可能となり、脳機能のモニタリングとして、また、高次脳機能障害を呈する患者の脳機能評価法として用いられている。ERPのうち、与えられた感覚刺激により特異的に反応する外因性成分の聴覚誘発電位、体性感覚誘発電位、視覚誘発電位も脳機能評価法として有用であり、各疾患の病巣検出、病態、鑑別診断に用いられている。脳内の心的事象に関連して生じる内因性ERPは、選択的注意や種々の認知機能を評価するのに応用されてきている。ERP成分の特定化が進み、また、種々の認知心理課題を応用することにより、各疾患における注意・記憶などの認知機能を直接的に検証することが可能になると考えられる。

はじめに
ヒトの頭皮上から記録される脳電位は、脳波(EEG)と事象関連電位(ERP)に大別できる。脳波は特定の事象に関係なく常に揺らいでいる自発的な電位であり、ERPは何らかの事象の生起に関連して出現する一過性の脳電位変化である。ERPを惹起する事象には、視覚・聴覚・体性感覚といった感覚器への刺激、更に、期待・注意・意思決定といった心的事象などがある。したがって、ERPは感覚・知覚・認知といった脳の情報処理にかかわる神経集団の同期的活動で生ずる電場電位と言える¹⁾。

感覚刺激を提示すると、その直後から数100msec以上にわたり、一連の陽性波と陰性波がそれぞれ特定の潜時をもって惹起される(図1)¹⁾。例えば、クリック音に対するERPには、まず刺激後10msec以内に1 μ V以下のごく微小な初期成分が生ずる。この初期成分

は、発生源が脳幹部の聴覚上行路にあることから、聴性脳幹誘発電位と呼ばれる。続いて、刺激後10~50msecの中期成分、更に50msec以降の後期成分が出現する。初期成分は刺激強度やその提示間隔に鋭敏に応ずるが、知覚・認知といった心的活動によってほとんど影響を受けない。この初期成分のような電位は、神経系外の感覚刺激事象によって受動的に必ず誘発されることから、外因性(exogenous)成分と呼ばれる。視覚や体性感覚刺激に誘発される外因性成分も、それぞれ感覚モダリティに応じた特定の頭皮上電位分布と出現潜時をもっている。これに対し、脳内の心的事象などに依存して生ずる電位は内因性(endogenous)成分と呼ばれる²⁾。ERPの内因性成分は脳内情報処理過程を反映する生理指標とされ、選択的注意や認知機能を反映して変動することが知られている³⁾⁴⁾。

本稿では脳波、外因性ERP(誘発電位)、内因性ERP(ERP)に分類し、脳

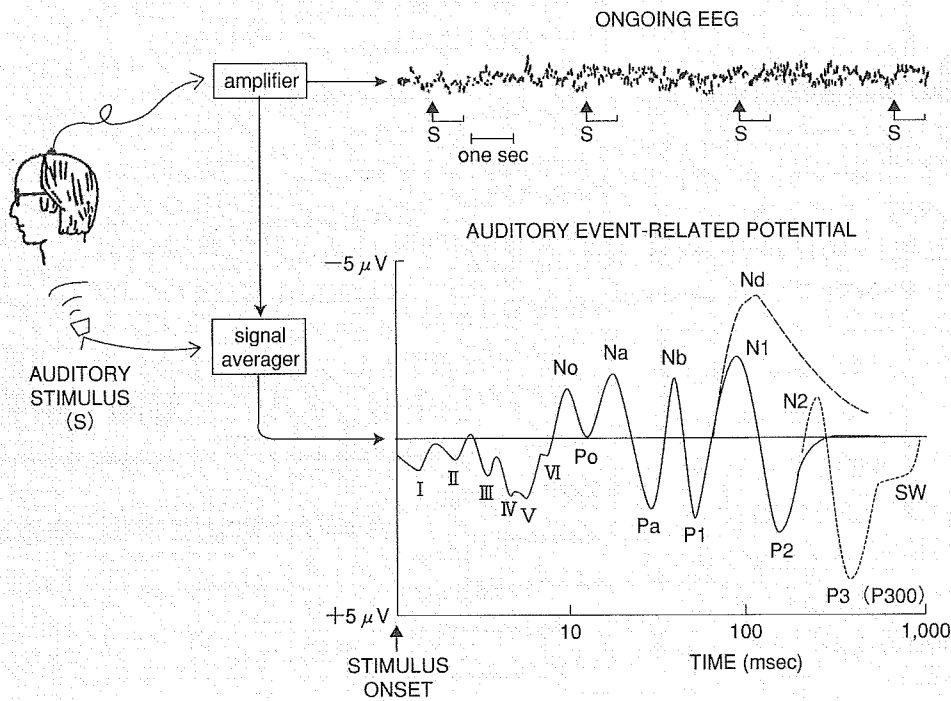


図1 クリック音刺激に対するERP波形
 I～V：早期聴性脳幹波
 No, Po, Na, Pa, Nb：中潜時成分
 P1, N1, P2：頭頂部電位
 Nd, N2, P300, slow wave (SW)：課題関連内因性成分

機能評価法としての有用性について述べる。

脳波

1. 病態診断の有用性

脳波はてんかんの診断や意識障害の評価には極めて有用である。更にクロイツフェルト・ヤコブ病の早期診断、一部の代謝性疾患では三相波などの特徴的脳波所見を呈し、補助診断法としての脳波の臨床的意義は現在でも重要である。

脳波では徐波の態度により脳障害の活動性の状態を判断できる。すなわち、脳障害が活動性である場合には徐波の周波数は低く(δ 波)、振幅は高く、持続性の傾向があり、一方、障害が停止性となるに従い、たとえ機能的に欠損が残っていても、徐波の減少、低振幅化、 θ 波化、あるいは間欠出現などが

見られる⁹⁾。したがって、脳障害の急性期あるいは急速な進行期には徐波が著明で、慢性期、又は緩徐進行～停止性の障害では徐波が目立たない。

近年、コンピュータを用いた定量脳波解析及び2次元表示により、従来の視覚的にはとらえにくかった変化も客観的にとらえられることが可能となった。従来の α 、 β 、 θ 、 δ の周波数帯域にとらわれない連続した周波数帯域を用いた定量的2次元解析により、軽症アルツハイマー型痴呆(認知症)の脳機能異常の検出に有用性が指摘されている⁶⁾。また、Neufedtらにより、周波数分析を用いて痴呆(認知症)を伴うパーキンソン病(PD)では α 波振幅が低下していることが示されている⁷⁾。

更にSandmannらはスペクトラム分析を用いてPD+痴呆(認知症)、アルツハイマー病(AD)、対照群の脳波を検討し、脳波異常が皮質障害の程度と関

係していたことを示している⁸⁾。

2. 脳波と脳循環代謝の相関

臨床脳波において、 α 波の振幅の減少あるいは α 帯域の平均周波数の低下は、徐波の出現と並んで脳虚血診断の基盤と考えられている。すなわち、 α 波の減少は大脳皮質の血流低下、酸素代謝の低下を反映する生理学的な指標とされる⁹⁾。また、 δ 帯域のパワーの相対値は大脳皮質の脳血流量(CBF)、脳酸素消費量(CMRO₂)の両者と有意な負の相関を示した。同様の関係は θ 波と β 波についても見られている。Nagataら¹⁰⁾¹¹⁾は、 δ 帯域のパワーの相対値とCBF、CMRO₂の相関関係を、急性期、亜急性期、慢性期に分けて分析している。それによると、いずれにおいても δ 波と脳循環代謝量の間には負の相関関係が認められるが、CBFとの相関関係では急性期に比べて亜急性期

でやや弱くなり、慢性期になって再び強い相関関係が認められる。一方、CMRO₂との相関は、急性期、亜急性期、慢性期となるに従って段々強くなる傾向が示されている。局所的にも、 δ 波の増加や α 波の減少などの頭皮上の分布は、脳虚血の分布に概ね対応することが脳波2次元表示法とPETを用いた検討により示されている。以上のごとく、脳波パワーの相対値と脳波電極に対応する大脳皮質のCBFやCMRO₂の間における画像上の密な相関は、電気生理学的にとらえた「脳機能」と循環代謝の面からとらえた「脳機能」がよく対応していることを示している。脳波マッピングとPETによる脳循環代謝測定は、概念や方法論は全く独立した検査法であるが、ともに脳機能画像としてとらえる検査法であることを示している。

誘発電位

加えられた感覚刺激(体性感覚, 聴覚, 視覚など)の種類によりそれぞれと関連する神経系で誘発される電位であり、脳機能の評価に用いられている。本稿では、聴覚誘発電位(auditory evoked potential: AEP)、体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potentials: SEP)及び視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)について、各成分の起源、臨床的な有用性について概観する。

1. 聴覚誘発電位

AEPには、聴覚脳幹誘発電位(brain-stem auditory evoked potentials: BAEP)と中潜時反応(middle latency response: MLR)がある。BAEPはクリック音刺激によって聴覚路に誘発さ

れる電位のうち、刺激から10msec以内に出現する短潜時成分である。特にV波、次いでI波、III波の安定性が高い。各成分の起源は、I波が第VIII脳神経遠位部、II波が第VIII脳神経近位端あるいは蝸牛神経核由来及びその両者の合成波という説がある。III波は上オリブ核あるいは台形体などの橋下部由来、IV・V波は外側毛帯～下丘の橋上部～中脳由来のように考えられている¹²⁾。

脳幹部の機能検査として、脳死判定の補助診断に用いられる。脳死では、全成分が消失していることが多いが、I波もしくは時にII波は残存してもよい。その他、多発性硬化症の病変検出などの目的で広く用いられている。脳外科手術の際の脳幹機能モニタリングにも用いられる。この際、振幅低下の方が潜時延長よりも鋭敏であり、振幅の変化が術後の脳幹機能とよく相関していたと報告されている¹³⁾。

MLRはNo, Po, Na, Pa, Pb, Nb成分からなり、刺激後50msecまでの成分を含む。内側膝状体レベルから聴皮質由来の反応と考えられ、音を与えてから50msec程度に見られる(Po, No, Pa, Nb, Pb)。MLRのP1(Pb)についてはアセチルコリンニューロンとの関

連が指摘されており¹⁴⁾¹⁵⁾、ADではPbの欠如が多く、GreenらはPb(P1)振幅低下と知的機能スケール得点が相関していたと報告している¹⁵⁾。

2. 体性感覚誘発電位(SEP)

SEPは、体性感覚刺激によって感覚伝導路や大脳感覚皮質に誘発される電位である。脳機能測定には上肢正中神経手首部刺激が広く用いられている。刺激から20msec以降に皮質成分が出現する。皮質成分に先行する短潜時成分(=皮質下成分)は、短潜時SEP short-latency SEP (SSEP)とも呼ばれ、臨床応用の中心になっている。その各成分の起源の解明はかなり進んでおり、黒川らの説を図2¹⁶⁾に示す。このうち、N13とN20の頂点間潜時は中枢伝導時間(CCT)として潜在性中枢神経病変をとらえる方法として用いられている。我々も低ナトリウム血症¹⁷⁾、脳血管性パーキンソンズム¹⁸⁾、多発梗塞性痴呆(認知症)例¹⁹⁾などでCCTが遅延していたことを報告している。その他、N20以降の中潜時成分については高次脳機能との関連で使用されている。痴呆(認知症)を有するPDや多発梗塞性痴呆(認知症)で延長が報告されている²⁰⁾²¹⁾。神経叢～脊髄～脳幹～大脳皮質の感覚

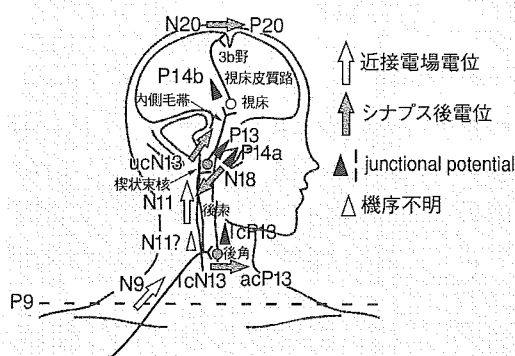


図2 正中神経SSEPの各成分の起源

(文献16より引用)

路の広汎な評価と局在診断が可能であり、様々な疾患に応用できる。多発性硬化症など中枢神経系の脱髄疾患などで有用性が高い。

3. 視覚誘発電位(VEP)

VEPの視覚刺激には、格子縞パターン(checkerboard pattern)を用いたパターン反転刺激(P-VEP)あるいはフラッシュ刺激(F-VEP)が用いられる。最近ではP-VEPが行われることが多い。これは刺激視野により伝導路が分かれるので、病巣部位の確定がより詳細に行えるため応用範囲が広がる。多発性硬化症の視神経病変検出に有用である。MEG(脳磁図)を用いたP-VEPの検討で、P100成分は刺激対側の鳥距溝付近に発生源が考えられている²²⁾。P-VEPの潜時延長は器質的な視覚路の障害がなくても、シナプス機能異常や神経伝達物質受容体の障害によって起こり得る。未治療のPDでVEPのP100が延長し、L-DOPA治療後に改善したとの報告がある²³⁾。脳内アセチルコリンが低下するADでは、P-VEPは正常でもF-VEPは異常との報告が多い²⁴⁾。これに対し、痴呆(認知症)を有するPDではP-VEP異常が報告されている²⁵⁾。

れに沿って分析できる点にある。また、ERPは被検者の課題遂行とは無関係な刺激にも惹起されるので、非注意刺激に応じる情報処理過程や想起の意識を伴わない潜在性記憶を探るのにも有用である²⁶⁾。表1に主なERP内因成分の種類とその特徴を示す。このなかには、MMNあるいはN2aのごとく内因性と外因性の要素を持つものもある。内因性ERPを記録する場合、外因性ERPと

は異なり、通常は被験者には何らかの心理学的な課題を遂行させる必要がある。

今日、臨床で最も広範に使用されている内因性ERPはオッドボール課題で記録されるP300(P3b)と呼ばれる成分であり、その潜時が刺激評価時間を測定する指標として利用されている。オッドボール課題とは提示頻度の異なる2種類の刺激を用い、それらをラン

表1 主な内因性ERPの種類と特徴

1. P300(P3) ①P3a ②P3b	逸脱刺激に対する定位反応と関連 標的刺激の検出に伴い出現、作動記憶の表象を 更新する過程の反映
2. CNV(随伴陰性電位)	刺激の予期状態で出現
3. missing stimulus potential	一定間隔で提示された刺激が突然抜けた時に出現
4. readiness potential(準備電位)あるいはN2a	随意運動に先行
5. MMN(ミスマッチ陰性電位)あるいはN2a	刺激系列中の逸脱刺激により惹起、受動的注意
6. PN(処理陰性電位)あるいはNd	注意関連電位、能動的注意
7. NA	パターン認知と関連
8. N2	刺激分類と関連
9. N400(N4)	ブライミング、語彙処理過程と関連

CNV : contingent negative variation, MMN : mismatch negativity, PN : processing negativity, Nd : negative difference wave

ERP

近年の研究によりヒトの認知活動に応じる内因性成分の特定が進み、今日ではERP反応を指標として、認知・行動系における情報処理活動が幅広く分析されるようになってきた。高次脳機能へのERPアプローチの長所は時間分解能が極めて高いことであり、種々の認知心理実験パラダイムを用いたERP諸成分の出現様相(潜時、振幅、電位分布)から、情報処理活動を時間的流

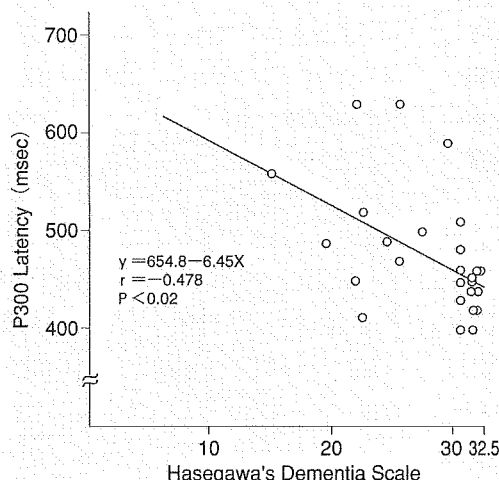


図3 長谷川式痴呆診査スケールとP300(P3b)潜時との関係
スケールのスコアが低いほどP300潜時は延長している。

ダムに提示し、提示頻度の少ない方の刺激の提示回数を被験者に数えさせる、ボタン押しなどで注意を向けさせる課題である。P3bの発生源については頭頂葉、前頭葉、側頭葉内側、海馬、視床などが候補として報告されているが必ずしも明らかではない。MEGを用いた研究でも視覚刺激の場合、海馬近傍あるいは視覚野、聴覚刺激の場合、聴覚野や視床などが報告され必ずしも一致しない。これらの結果はP3bの発生源が複数存在することを示唆している。

P300 (P3b) 潜時は加齢とともに延長するが、多くの神経疾患で延長が報告されている²⁶⁾。特に痴呆(認知症)を有する患者で著明に延長することが知られており²⁷⁾²⁸⁾、Mini-mental state examinationや長谷川式簡易痴呆診断スケールなどの全般的知的機能検査でスコアの低いほど²⁹⁾(図3)、また、脳血流量が低いほど³⁰⁾、P300 (P3b) 潜時が延長している(図4)。一方、神経学的に異常がなく知的機能もほぼ正常な糖尿病患者でも延長が見られる³¹⁾ことから、P300 (P3b) 潜時測定が早期痴呆(認知症)患者の検出のみでなく、潜在的な認知機能障害を検出できる可能性もある。

P300は情報処理の最終段階に出現する波であるが、P300波には種々の成分が混合していることが知られている。通常のP3は頭頂部優位に発達するP3b(いわゆるP3)成分である。Squiresら³²⁾は聴覚弁別課題を用い、注意刺激のみならず無視刺激においても出現率が低頻度である刺激に対し、前頭部優位に発達する陽性波を報告し、P3a成分と名づけた。P3a(あるいは novelty P3)に関しては前頭葉との関与が知られており³³⁾³⁴⁾、また、P3a潜

時と前頭葉皮質血流量が相関する³⁵⁾(図5)ことから、P3aを前頭葉機能の指標として用い得ることが示唆されている。我々の検討でも、前頭葉機能障害を有するとされる多発性小梗塞患者ではP3a潜時が延長していた(図6)。

言語機能にかかわるERPとして、N400(N4)成分が知られている。N400は視覚的あるいは聴覚的に提示された単語によって惹起され、いわゆる反復・意味・文脈プライミングに対する効果として、その振幅が減衰する³⁶⁾³⁷⁾。

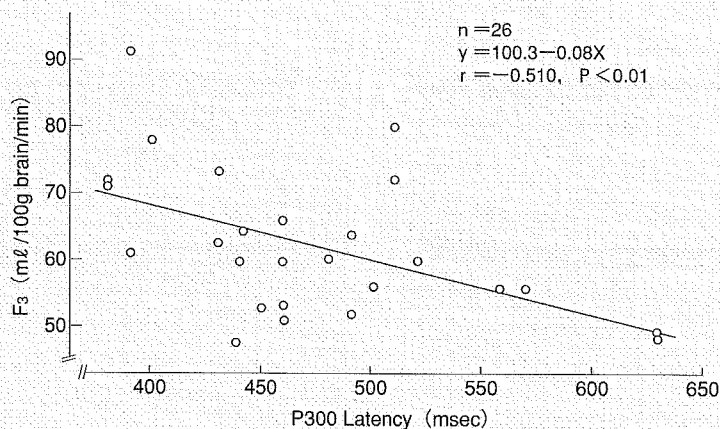


図4 P300 (P3b) 潜時と平均皮質血流量(F1)の関係
P300潜時が延長するにつれF1値は低下している。

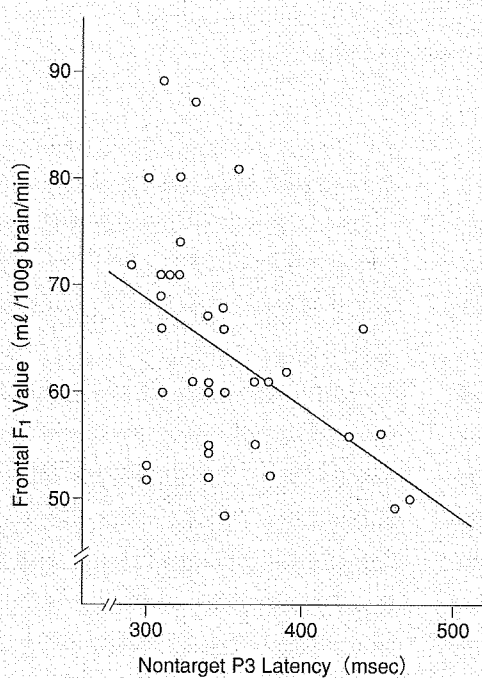


図5 非標的P300 (P3b) 潜時と前頭葉皮質血流量(F1)の関係
P300潜時が延長するにつれてF1値は低下している。

憶などを直接的に検証することが可能になるであろう。

おわりに
 コンピューター技術の進歩により、従来視覚的に判読されていた脳波の定量的解析並びに2次元表示が可能となり、EEG変化も客観的にとらえられるようになった。また、ERP(特に内因性)を用いて認知・行動系における情報処理活動が幅広く分析されるようになってきた。時間解像度と汎用性という利点を有するEEGや、ERPという電気生理学的指標の利点を活かしつつ、PET、functional MRI、MEGなどの複数の指標を併用していくことも、今後脳機能を評価する上で重要と考えられる。

文 献

- 1) Hillyard SA, Kutas M : Electrophysiology of cognitive processing. *Annu Rev Psychol* **34** : 33-61, 1983
- 2) Donchin E, Ritter W, McCallum WC : Cognitive psychophysiology : the endogenous components of the ERP. *in Event-related brain potentials in man*, ed by Callaway E, Tueting P, Koslow SH. New York, Academic Press, 349-441, 1978
- 3) 沖田庸嵩 : 事象関連電位と認知情報処理—選択的注意の問題を中心として—. *心理学研究* **60** : 320-335, 1997
- 4) Hillyard SA, Picton TW : Electrophysiology of cognition. *in Handbook of Physiology : Sec.1. The nervous system : Vol.5 Higher Functions of the Brain*, ed by Plum F. Bethesda, American Physiological Society, 519-584, 1987
- 5) 加藤元博 : 脳波とPET. *臨床脳波* **37** : 808-813, 1995
- 6) 村上恵子, 豊巻世津子, 中居賢司, 他 : 定量脳波解析によるアルツハイマー型痴呆の周波数と導出部位の特徴. *臨脳波* **45** : 33-39, 2003.
- 7) Neufeld MY, Blumen S, Aitkin I, et al :

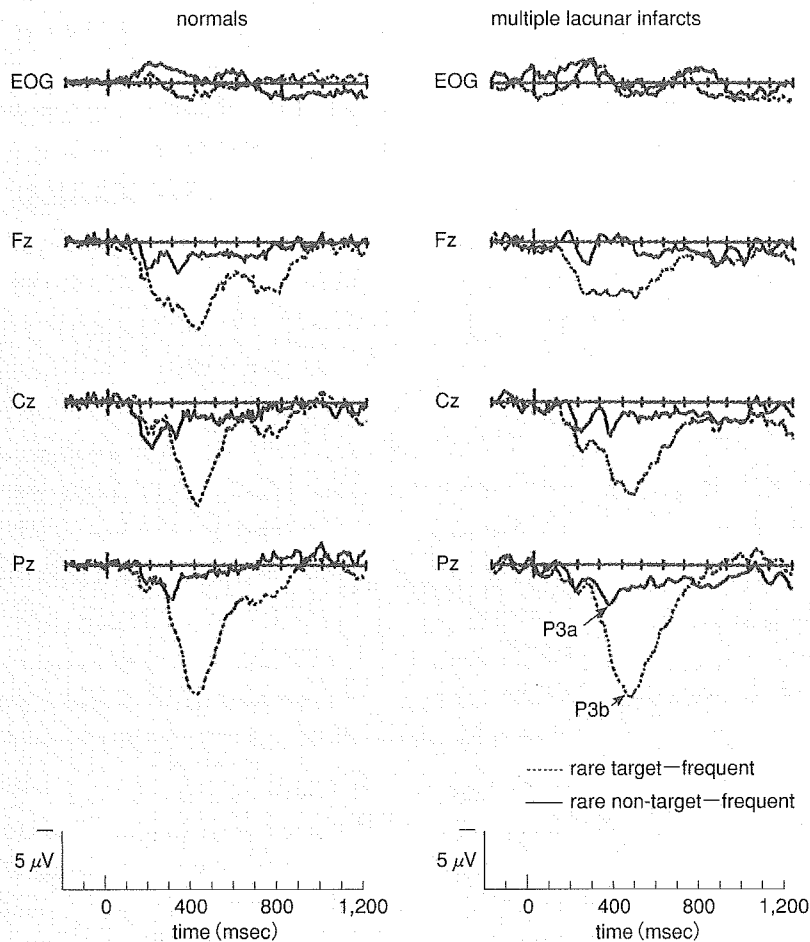


図6 多発性小梗塞患者群と正常者群の加算平均ERP波形
 患者群のP3aは正常者群に比べて延長している。

近年、このN400を語彙判断課題あるいは再認記憶課題により導出し、初回提示語と反復提示語によるERP波形の振幅変化からヒトの記憶機能を評価する試みがなされている³⁸⁾³⁹⁾。更に、MMNは無視条件下で聴覚性逸脱刺激により誘発される成分であり、新たな感覚入力が記憶痕跡に既に符号化されている高頻度の反復刺激と自動的に比較される過程の生理学的指標とされる⁴⁰⁾。MMNを測定することにより、感覚記憶の機能を評価することができる。MMNは聴覚皮質のみから発生す

る単一成分と考えられていたが、最近ではMMNの主な成分は一次聴覚野近傍の上側頭回であるが、もう1つの成分として前頭葉成分があり、注意の転換を反映するとされている⁴¹⁾。

その他、表1に示したような成分が特異な認知機能と関連づけられており、ERPを指標として認知構造を直接的に評価することが可能となりつつある。今後は測定方法の洗練に加え、対象となる疾患の特徴を十分考慮した上で、種々の認知心理課題を応用することにより、各疾患における思考、注意、記

- EEG frequency analysis in demented and nondemented parkinsonian patients. *Dementia* **5** : 23-28, 1994
- 8) Sandmann MC, Piana ER, Souaia DS, et al : Digital EEG with brain mapping in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease. A prospective controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* **54** : 50-56, 1996
- 9) 長田 乾 : 脳梗塞における脳波と脳循環代謝の相関. *臨床脳波* **33** : 449-455, 1991
- 10) Nagata K, Tagawa K, Hiroi S, et al : Electroencephalographic correlates of blood flow and oxygen metabolism provided by positron emission tomography in patients with cerebral infarction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **72** : 16-30, 1989
- 11) Nagata K : Topographic EEG mapping in cerebrovascular disease. *Brain Topogr* **2** : 119-128, 1989
- 12) 橋本 勲 : 聴覚脳幹電位の発生機序. *神経進歩* **32** : 80-100, 1988
- 13) 鈴木恭一, 佐々間潤, 佐藤園美, 他 : 後頭蓋手術における脳幹機能モニタリング—ABR, SEP, medullary trigeminal evoked potential (M-TEP)の有用性—. *臨床脳波* **45** : 26-32, 2003
- 14) Buchwald JS, Rubinstein EH, Schwafel J, et al : Midlatency auditory evoked response : differential effects of a cholinergic agonist and antagonist. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **80** : 303-309, 1991
- 15) Green JB, Flagg L, Freed DM, et al : The middle latency auditory evoked potential may be abnormal in dementia. *Neurology* **42** : 1034-1036, 1992
- 16) 黒川勝巳, 園生雅弘 : 誘発電位 (ABR・SSEP・VEP・MEP). *Clin Neurosci* **20** : 998-1000, 2002
- 17) 立花久大, 武田正中, 成田光洋, 他 : パーキンソン病, 脳血管性パーキンソニズムの体性感覚誘発電位. *臨床病理* **35** : 698-702, 1987
- 18) 立花久大, 皆本恵理子, 成田光洋, 他 : 低Na血症の治療後中枢伝導時間に改善がみられた1例. *日臨生理学会誌* **17** : 29-31, 1987
- 19) Tachibana H, Kaku T, Takeda M, et al : Periventricular lucencies on computed tomography in multiple cerebral infarcts : correlation with cerebral blood flow measurements. *Int J Neurosci* **53** : 191-197, 1990
- 20) 立花久大, 成田光洋, 武田正中, 他 : パーキンソン病の体性感覚誘発電位—特に痴呆を有する症例について—. *日臨生理学会誌* **17** : 139-143, 1987
- 21) 立花久大, 成田光洋, 武田正中, 他 : 多発梗塞性痴呆の体性感覚誘発電位. *脳卒中* **8** : 401-406, 1986
- 22) 中里信和, 吉本高志 : 脳磁図(MEG)の臨床応用—最近の進歩—. *脳神経* **49** : 113-120, 1997
- 23) Bodis-Wollner I, Pang S, Falk A, et al : Vision and visual discrimination suffer in Parkinson's disease : evoked potential evidence. *in Advances in behavioral biology*, vol. 39. The basal ganglia III, ed by Bernardi G, Carpenter MB, Di Chara G. New York, Plenum Press, 743-750, 1991
- 24) Orwin A, Wright CE, Harding GF, et al : Serial visual evoked potential recordings in Alzheimer's disease. *Br Med J* **293** : 9-10, 1986
- 25) Okuda B, Tachibana H, Kawabata K, et al : Visual evoked potentials (VEPs) in Parkinson's disease : Correlation of pattern VEPs abnormality with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **9** : 68-72, 1995
- 26) 立花久大 : 事象関連電位の臨床応用—電気生理学的に認知機能を評価する—. *兵医大医会誌* **28** : 193-206, 2003.
- 27) 大澤美貴雄, 飯島 睦, 柴田興一, 他 : 痴呆性疾患における大脳誘発電位と事象関連電位. *臨床脳波* **39** : 795-802, 1997
- 28) Takeda M, Tachibana H, Okuda B, et al : Electrophysiological comparison between corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Clin Neurol Neurosurg* **100** : 94-98, 1998
- 29) Tachibana H, Toda K, Sugita M : Computed tomographic findings in relation to event-related potentials during visual discrimination tasks in patients with multiple cerebral infarcts. *Int J Neurosci* **59** : 281-289, 1991
- 30) Tachibana H, Toda K, Yokota N, et al : Cerebral blood flow and event-related potentials in patients with multiple cerebral infarcts. *Int J Neurosci* **60** : 113-118, 1991
- 31) 武田正中, 立花久大, 杉田 實, 他 : 糖尿病患者の事象関連電位. *臨床病理* **40** : 896-900, 1992
- 32) Squires NK, Squires KC, Hillyard SA : Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **38** : 387-401, 1975
- 33) Hozumi A, Hirata K, Tanaka H, et al : Perseveration for novel stimuli in Parkinson's disease : An evaluation based on event-related potentials topography. *Mov Disord* **15** : 835-842, 2000
- 34) Tachibana H, Toda K, Sugita M : Event-related potentials in patients with multiple lacunar infarcts. *Gerontology* **38** : 322-329, 1992
- 35) Tachibana H, Izuta M, Iwamoto Y, et al : Regional cerebral blood flow and P3 variables in patients with multiple lacunar infarcts. *Neuroreport* **3** : 1097-1100, 1992
- 36) 立花久大 : 聴覚N400. *Clin Neurosci* **38** : 156-158, 2000
- 37) 大田克也 : 視覚N400. *Clin Neurosci* **18** : 159-161, 2000
- 38) Tachibana H, Miyata Y, Takeda M, et al : Event-related potentials reveal memory deficits in Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res* **8** : 165-172, 1999
- 39) Minamoto H, Tachibana H, Sugita M, et al : Recognition memory in normal aging and Parkinson's disease : behavioral and electrophysiologic measures. *Brain Res Cogn Brain Res* **11** : 23-32, 2001
- 40) 大澤美貴雄 : 誘発電位. *Clin Neurosci* **15** : 757-760, 1997
- 41) 矢部博興, 篠崎直子, 松岡貴志 : Mismatch negativityの発生源に関する最近の知見. *臨床脳波* **45** : 547-552, 2003

特別講演

パーキンソン病の認知機能障害

立花 久大

要旨:パーキンソン病では比較的早期より,遂行機能と記憶機能などの特異な認知機能障害が高率にみられる.このような障害は主として基底核-前頭葉間を含む認知回路の破綻により生じるとされている.全般的な認知機能障害である痴呆についても以前考えられていたよりもかなり高い頻度でみられることが明らかになってきている.臨床症状については非痴呆例でみられるのと同様であるがさらに重症でより広汎な障害がみられる.この認知機能障害はレビー小体型痴呆とよく似ており,区別がつけがたい.PDの痴呆の原因について,神経化学的にはアセチルコリン系の障害が重要視されているが,ドバミン系,アドレナリン系,セロトニン系の障害の関与も推定される.最近PDの痴呆は大脳皮質,辺縁系などにみられるレビー小体との関係が示唆され,痴呆を伴うPDの多くはレビー小体型痴呆であるとの意見が強くなってきている.一方,一部では併存するアルツハイマー病病変の重要性も指摘されている. (JMDD 2004; 14: 77-85)

緒言

認知機能とは,Lezak¹⁾によれば1)情報を選択して獲得する受容機能,2)情報の貯蔵と検索を行う記憶・学習機能,3)判断・計画・問題解決に向かう思考機能,および4)これを行動に移す表出機能の4つからなる.認知機能障害とはこれらの要素的な機能すなわち注意,記憶,思考,判断,遂行といった精神活動のいずれかあるいはすべてが障害された状態である.痴呆は記憶障害に加えて多彩な認知機能障害を有し,継続的に社会に適応できなくなった場合をいう.

パーキンソン病(PD)は従来,運動障害疾患と認識されていたが,近年本症の認知機能障害(高次脳機能障害)は広く認知されるようになってきている.通常PDでは,高齢で診断された患者を除き,痴

呆は診断後1~5年はあまり明らかにならない.しかし,比較的病早期においても,軽度ではあるが高率に特異な認知機能障害は認められる.

本稿ではPDの認知機能障害を選択的認知機能障害と全般的認知機能障害(痴呆)に分けて述べる.

選択的認知機能障害

PDでは痴呆に至らずとも,特異的な認知機能障害の存在が明らかにされている.すなわち遂行機能障害,作動記憶,手続き記憶などの記憶障害,視空間機能障害などの他,注意・覚醒水準の低下,情報処理速度の低下などが報告され,PDの認知機能障害に関与している^{2,4)}.これらの障害を並列的にとらえるべきか,ある機能を認知機能障害の中核と考えるのかについては十分な議論がなされていない.

本稿では,PDの代表的な認知機能障害とされて

Key words: パーキンソン病, 認知機能障害, 痴呆, レビー小体型痴呆(DLB)

兵庫医科大学総合内科学神経・SCU科

(〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 TEL 0798-45-6596 FAX 0798-45-6597)

表1 遂行機能検査

	正常群 (n=12)	PD群 (n=24)	p-value (Mann-Whitney U-test)
語想起課題			
“て” / 1分	10.3 ± 3.4	6.5 ± 2.2	< 0.001
“動物の名前” / 1分	20.0 ± 1.3	14.4 ± 5.8	0.007
WCST			
達成カテゴリー数	4.2 ± 1.5	2.5 ± 2.5	0.044
総誤反応数	11.4 ± 4.4	16.7 ± 6.8	0.018
Nelson 保続数	0.7 ± 0.8	3.5 ± 4.0	0.032
Hanoi 塔課題			
試行 1	28.3 ± 12.5	51.3 ± 31.1	0.019
2	25.9 ± 12.9	38.6 ± 41.6	0.131
3	31.3 ± 14.5	47.0 ± 41.6	0.659
4	23.9 ± 10.7	39.6 ± 32.2	0.156
5	23.2 ± 12.0	37.3 ± 28.4	0.094

PD群では語想起, Wisconsin card sorting test (WCST)の成績が正常群に比し低下していた。ハノイ塔課題では1回目の施行でのみ差がみられた。

いる遂行機能障害と記憶障害を中心に述べる。このような選択的認知機能障害を明らかにするにはMMSEや長谷川式痴呆検査スケールなどの一般的知的機能検査では困難でありそれぞれ特別な検査が必要となる。PDの認知機能障害ならびにその病態を明らかにするため、従来より各種神経心理学的検査³⁾、大脳電気生理学的検査⁶⁾(特に事象関連電位⁷⁾)、functional MRI, SPECT, PETなどの神経画像検査⁸⁾などが用いられている。

1. 遂行機能障害

遂行機能とは、抽象的思考や複雑な行動を計画し、開始し、順序だて、監視し、かつ中止する能力である。これらの機能障害は前頭葉障害例でおこることが知られている。PD病では代表的な遂行機能障害として概念ないし“セット”の転換の障害がみられる。これは一旦抱かされたり、操作された一定の概念や心の構え(セット)から他の概念や心の構えに移ることが不可能となったり、困難になったりするものである。このような“セット”の転換障害に関する検査法にはWisconsin card sorting test (WCST), Trail-making test, Odd-man-out test, などがあり、“セット”の保持を検査するものとして流暢性課題(語想起課題), Stroop testなどがある。また遂行機能のうち問題解決能力を評価するものとして、塔(ハノイ塔, ロンドン塔)パズル課題がある。

PDではこれらの検査で程度の差はあれ障害を示すことが多い(表1)¹⁰⁾。WCSTではPDはカテゴリー達成が正常者に比して低下しているが、その障害としては直前のカテゴリーからセットを変換するよりも、獲得した新しい次元でセットを保持する方が困難とされる³⁾。PDでみられる遂行機能障害は以下にのべる作動記憶や手続き記憶の障害と密接な関係がある。

2. 記憶障害

PDでは発症の比較的早期から、短期記憶(作動記憶)、長期記憶、手続き記憶が障害される。「短期記憶」という用語は情報の一時的な貯蔵を強調したものであるが、近年、貯蔵庫よりも作業場としての情報処理過程を重視し、「作動(作業)記憶」(working memory)という言葉が使われることが多い。この作動記憶はある活動に必要な情報を外界または内的貯蔵機構(長期記憶)からとりこみ、必要な期間能動的に保持するメカニズムとされる。Baddeley¹¹⁾は作動記憶を言語情報の一時的保持を行う音韻ループ、視空間情報の一時的保持を行うスケッチパッドという2つの被制御システムおよびそれらをコントロールする中央制御部という3つからなると仮定し、中央制御部が注意の配分を行い、認知、記憶、言語などの心的活動を効率よく実行できるように制御していると考えている。Wilsonら¹²⁾はSternbergの直列悉

表2 Rey's auditory verbal learning test (RAVLT)

	正常群 (n=12)	PD 群 (n=24)	p-value (Mann-Whitney U-test)
List A			
試行 1 (直後再生)	6.1 ± 2.6	4.4 ± 1.5	0.013
2	9.3 ± 1.8	6.8 ± 2.1	0.003
3	11.3 ± 2.0	9.0 ± 2.5	0.013
4	12.9 ± 1.7	9.5 ± 2.4	< 0.001
5	13.6 ± 1.6	11.0 ± 2.9	0.005
試行 (1 ~ 5)	53.1 ± 8.2	40.8 ± 10.0	< 0.001
5 - 1 (学習率)	7.5 ± 1.9	6.6 ± 2.4	0.405
6 (遅延再生)	11.0 ± 2.6	7.7 ± 3.9	0.020
5 - 6 (忘却率)	2.6 ± 1.5	3.3 ± 2.4	0.396
List B (直後再生)	7.6 ± 3.7	4.2 ± 1.8	0.006
再認			
正 → 正	22.4 ± 3.2	20.2 ± 3.6	0.141
誤 → 誤	17.3 ± 2.3	17.6 ± 2.2	0.803
正 → 誤	7.4 ± 3.2	9.8 ± 3.6	0.083
誤 → 正	2.8 ± 2.2	2.4 ± 2.2	0.622

PD 群では正常群に比し、直後再生は1回目から5回目の施行までいずれも低下していた。また遅延再生も低下していた。一方学習率、忘却率、再認については両群間に明らかな差はみられなかった。

皆型走査課題を用いた研究により高齢者 PD 患者 (65 歳以上) においては認知内容の検索作業の正確さは正常であるが、短期記憶内容の探索 (走査) 速度の低下を認めた。作動記憶を検討する課題として Brown ら¹³⁾は Stroop test とランダム数字発生課題を用いて、また Dalrymple-Alfold ら¹⁴⁾は追跡課題と数唱課題の2重課題を用いて作動記憶の障害を明らかにしている。このような作動記憶障害に関し PD では作動記憶の中央制御システムに問題があり、処理資源の配分がうまくいかないか、処理資源容量の減少している可能性が指摘されている。また PD では視空間的作動記憶検査の成績は言語性作動記憶検査の成績より不良である¹⁵⁾。その機序として視覚性作動記憶の処理実行系に障害を生じている可能性が示唆されている。

長期記憶については、言語学習課題では再生数は低下するものの学習曲線の勾配は正常であり、遅延再認でも情報内容はあまり損失しない (表2)¹⁰⁾。これは側頭葉の機能は保たれていることを示し、アルツハイマー病 (AD) とは異なる。記憶の過程は符号化 (登録, 記銘), 貯蔵 (保持), 検索 (想起) からなると考えられるが、PD では主として想起過程すなわち、一度貯蔵庫に保存した情報を検索する過程の障

害と考えられる。これは前頭葉障害における記憶障害に類似している。また PD では、日常記憶の記憶内容は保たれているが、それらの時間的前後関係が障害されている¹⁶⁾。この原因としても前頭葉障害の関与が示唆されている。

以上の記憶は、陳述記憶課題に関するものであるが、PD では非陳述記憶課題についてもその障害が示されている。非陳述記憶とは陳述記憶とは異なり、意識的想起が不可能な記憶であり、学習した技能や認知的操作の変容に相当する手続き記憶 procedural memory やプライミングがこれに含まれる。

PD の手続き記憶については¹⁷⁾は、トロント塔課題、追跡、回転盤課題、鏡映描写課題等を用いて障害が指摘されており、また Yamadori ら¹⁸⁾は鏡映判読課題を用いて陳述記憶の障害を伴わない手続き記憶の障害を認めている。AD ではまずエピソード記憶 (陳述記憶) が障害され、進行期でも一部のプライミングや手続き記憶は障害されないという特徴があり、本症とは異なっている。手続き記憶の障害をおこす機序として記憶処理のストラテジーの異常、手続き学習の選択的障害あるいは問題解決的アプローチにおける戦略的手続きの障害などが考えられている。この手続き学習 (記憶) には新線条体の尾状核が重

要な役割を演じていることが示唆されている¹⁹⁾。

意識的想起が可能か否かで記憶を顕在性記憶と潜在性記憶に分類する場合もある。手続き記憶も潜在性記憶に含まれる。我々は語彙判断やカテゴリー判断が要請される事態で単語処理に応じて発生する陰性電位であるN400を用いPDの記憶機能を検討した^{20, 21)}。その結果、PDでは顕在性記憶のみでなく潜在性記憶も障害がみられることを事象関連電位の面からも示した。さらに、N400が低電位であったことから、PDでは想起過程のみでなく語彙処理過程すなわち登録にも問題あることを指摘した。

痴 呆

従来横断的研究からPDで痴呆を伴う頻度は10-20%とされていたが最近の報告では20-40%とされている^{22, 23)}。さらに、縦断的研究においては調査時26% (平均年齢73.4歳)であったが、8年の追跡調査にて78%にも痴呆がみられた²⁴⁾と報告されている。痴呆の危険因子として、加齢は最も大きいものであるが、さらに運動障害重症度、罹病期間、日中の過眠、アパシー、L-dopaに対する反応性の悪さ、うつ、早期からの視覚性幻覚なども危険因子である^{25, 26)}。また語想起低下も痴呆の予測因子とされている。痴呆の臨床症状は非痴呆例でみられる認知機能障害と基本的には同じであるが、さらに高度でより広汎である。PDの痴呆に典型的な認知障害はしばしば動揺する注意障害を伴う遂行機能障害、著明な遂行機能障害、視空間認知障害、さらに視空間構成障害、再認は比較的保たれるが自由再生が障害されるという記憶障害である²⁷⁾。また流暢性課題は障害されるが言語機能は比較的保たれている。近年痴呆を伴うPDとレビー小体型痴呆 (DLB) との関係が話題になっているが、神経心理学的検査では両者は区別困難であるとされている²⁸⁾。

認知機能障害の病態

PDの主病変は黒質線条体ドパミン系の変性であることはよく知られており、比較的病初期における本疾患の認知機能障害にドパミン伝達の異常が関係していることは容易に推定されることである。これに対しては従来より多くの証拠が報告されており、またPDの認知障害の主たるものとされる遂行機能は一般に前頭葉の機能である。しかしPD患者

では初期においては前頭葉の器質的障害は考えにくく、PD患者における前頭葉機能障害の基本は大脳基底核と前頭葉との回路の機能異常と考える説が主流である。

皮質下-前頭葉回路には5つの回路すなわち運動回路、眼球運動回路、背外側前頭前野回路、前帯状回回路、眼窩前頭回路が知られている。後3者は複雑回路あるいは認知回路とよばれさらに最近では眼窩前頭回路が内側と外側に分けられ、外側が背外側前頭前野回路に、内側が前帯状回回路にまとめられ、前頭前野回路と辺縁系回路の2つにまとめられている²⁹⁾。痴呆のないPDにおいてはこれらの回路の破綻により前頭葉機能障害がおこると考えられている。前者の認知機能への関与としては前頭前野機能、特に遂行機能である。後者の関与としては発病中期以降に出現する精神緩慢や抑うつ症状と関係の深い発動性や動機づけなどの精神機能である³⁰⁾。

PD患者の剖検脳では尾状核に比して被殻でのドパミン欠乏が強いことが示され、疾患の進行に伴い病理学的には黒質緻密層腹外側部から背内側部に病巣がひろがっていくことが報告されている。機能画像を用いた研究では尾状核でのドパミン機能低下と前頭前野機能の低下が相関していたとのPET報告²⁹⁾、あるいは線条体での $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ 集積低下と前頭葉関連の作動記憶、遂行機能低下との関連を認めたとのSPECT報告³⁰⁾がみられる。Leendersら³¹⁾は痴呆のないPD患者において ^{18}F -FluorodopaとPETを用いて神経心理学的検査と各脳部位でのFluorodopa取り込みを検討した。その結果、尾状核への取り込みとStroop test、前頭葉への取り込みと数列逆唱、流暢性課題の成績は相関していたが、被殻の取り込みはいずれの検査結果とも相関しなかったと報告している。またHikosakaら³²⁾は系列的ボタン押し課題を用い、GABAアゴニストをサル線条体の異なる部位に注入し、運動、学習につき研究した結果、尾状核頭部を中心とした線条体前部が遂行機能に重要であるとした。以上の事実は黒質緻密層背内側部-基底核(尾状核)-大脳皮質(前頭前野)の回路が認知機能に強く関与していることを示唆している。さらに病期の進行とともに大脳辺縁系から側坐核へ投射する経路が障害され、抑うつなどの気分障害や発動性、動機づけなどの障害が発現すると考えられている。記憶機能についても前頭葉が重要視されている。作動記憶の大脳局在が前頭前野のBroadmann第46野にあることが明らかにされている³³⁾。我々は聴

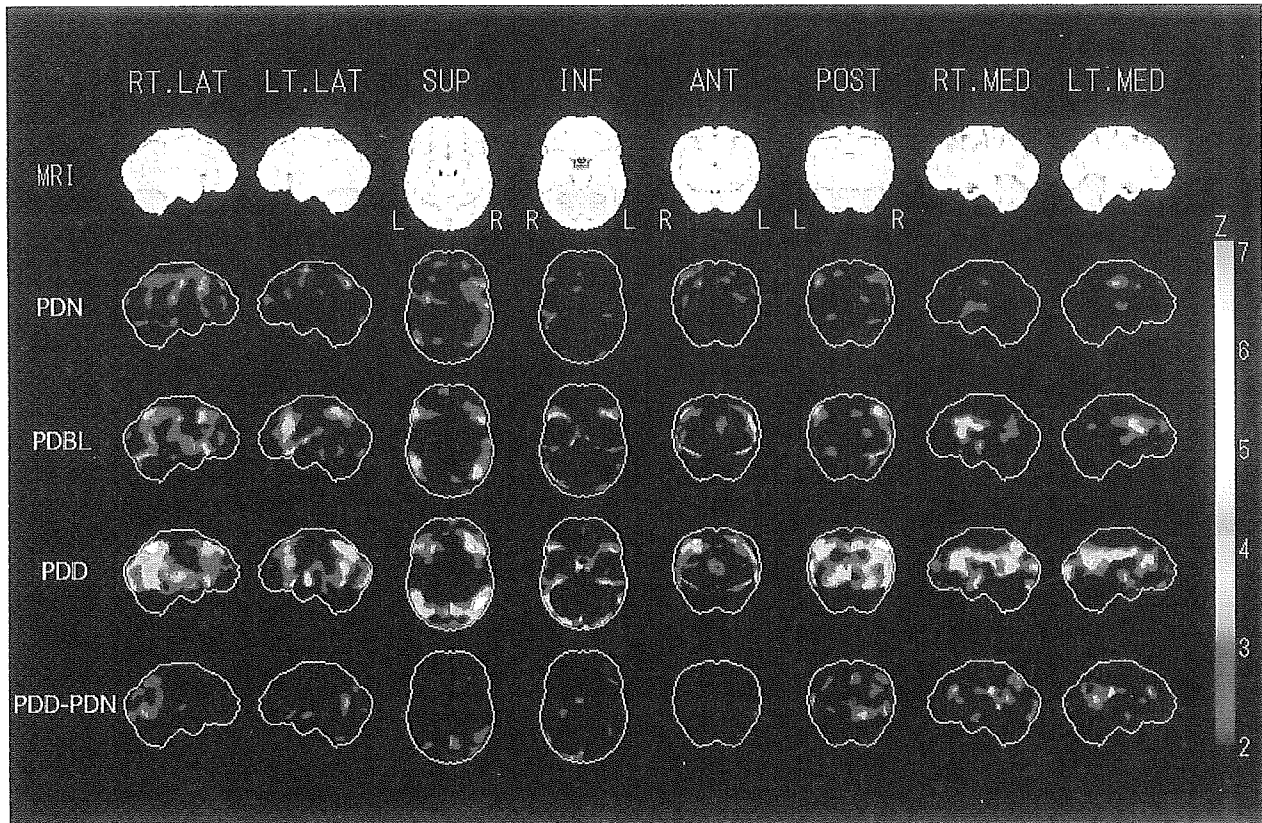


図1 PD群の局所脳血流低下部位Z-score画像(小脳をreferenceとし、正常対照群に比しZ-score >2の部位を示す)
 PDN : Parkinson's disease with normal cognition (n=23, MMSE \geq 27). PDBL : Parkinson's disease with borderline cognition (n=27, $21 \leq$ MMSE \leq 26). PDD : Parkinson's disease with dementia (n=19, MMSE \leq 20). PDD-PDN : PDNに比しPDDの血流が低下している部位。R (L) T. LAT : right (left) lateral view, SUP : superior view. INF : inferior view, ANT : anterior view, POST : posterior view. R (L) MED : right (left) medial view.
 PDN群では前頭葉、頭頂葉皮質、帯状回血流が低下している。知的機能低下につれPD群の血流低下部位は外側頭頂葉、前頭葉皮質から後部帯状回、楔前部、後頭葉を含む領域に拡大している。PDD群とPDN群を比較するとPDD群で頭頂葉、後頭葉皮質、帯状回後部により血流低下がみられる。

覚性(言語性)ならびに視覚性記憶機能とSPECTを用いた脳血流との関係を検討したところ、言語性記憶は前頭前野や頭頂葉皮質血流と、視覚性記憶は後頭頂葉、外側後頭葉皮質血流と相関がみられた^{10,34)}。以上の成績から言語性と視覚性記憶障害で責任部位に差がみられることと共に前頭葉以外の部位にも記憶障害との関連が示唆された。

PDの認知機能障害にドパミン伝達障害が関与していることに異論はないが、レボドパ治療により認知機能障害が必ずしも改善しないことは少なくとも認知機能障害の一部は非ドパミン神経系の障害による可能性がある。実際PDの剖検例ではコリン系、ノルアドレナリン系、セロトニン系の変性が剖検例でも証明されている。またPD病患者への抗コリン剤投与により記憶障害や前頭葉機能障害が、ノルアドレナリン系の起始核である青斑核の破壊により選択

的注意や学習障害がひきおこされるとされている。

脳循環代謝からみたPDと認知機能との関連についての報告ではPDでは明らかな知的機能低下を有さないPDでも前頭葉脳血流の低下が報告されている³⁵⁻³⁷⁾。前頭葉皮質血流低下がみられても全般的知的機能検査では異常を呈さないことも多い。我々は痴呆を有さないPD30例を経時的に12ヶ月観察し、前後で脳血流測定とMMSEを行い、頭頂葉皮質における血流減少率とMMSEの得点減少とが相関していることを見いだした³⁸⁾。このことからMMSEで評価する限りPDの知的機能低下は前頭葉よりもむしろ頭頂葉と関係していることが示唆された。また3D-SSP(three-dimensional stereotactic surface projection)を用いてPDの脳血流を測定し、非痴呆例に比し痴呆例では頭頂葉血流の低下していることを確かめている(図1)³⁹⁾。PDの初期にみられる認

知機能障害は主として前頭葉機能低下と関係しているが、MMSEでも明らかとなる知的機能低下には頭頂葉の機能障害が関係しているものと考えられた。さらに痴呆を伴うPDでは頭頂葉、側頭葉、後頭葉にも血流低下が及んでおり様々な認知機能障害の原因になると考えられた^{37,39)}。

PDに伴う痴呆がPDに特異的なものか、あるいは他の疾患たとえばDLBやADの合併を示すものかは議論のあるところである。痴呆を伴うPDとDLBとは臨床症状⁴⁰⁾、画像所見⁴¹⁾、さらに病理学的⁴²⁾にも両者は区別しがたく、両者は同じスペクトラムに含まれる疾患との考えが最近主流となっている²³⁾。DLBの特徴とされる認知機能の動揺についてもコンピュータを用いた注意力のスピードを測定し検討されているが、痴呆を有するPDとDLBで差はなかったと報告されている²⁸⁾。また α -シヌクレイン陽性の線条体における神経変性は痴呆を伴うPDとDLBいずれでもみられている⁴³⁾。さらにDLBでは皮質あるいは辺縁系のレビー小体が認知機能障害や視覚性幻覚に関連しているとされる²⁹⁾。一方SPECTを用いた脳血流の検討では痴呆を有するPDはDLBの脳血流低下パターンと類似するが、さらに、ADと同様に、頭頂葉、側頭葉皮質、帯状回後部の血流低下も明らかとなっている³⁹⁾。痴呆を伴うPDでは病理学的にADと同様に大脳皮質の老人斑、神経原線維変化、Meynert基底核の変性が報告されている。痴呆を伴うPDの原因としてADは一時力を失ったが、最近Jellingerら⁴⁴⁾はPDの痴呆が併存するAD病変と相関していたと痴呆におけるAD病変の重要性を指摘している。またApaydinら⁴⁵⁾はレビー小体病変とAD病変の出現が相関していたことから一方が他の病変のトリガーになるか、共通の病因を有しているのではないかと推定している。

神経伝達物質の面からは、痴呆についてはMeynert基底核のコリン作動神経の脱落と大脳コリン系の活動低下が重要視されている⁴⁶⁾が、中脳腹側被蓋部のA8, 10由来の中脳皮質ドパミン投射系、青斑核由来のノルアドレナリン系、縫線核由来のセロトニン系の変性なども痴呆に関与していると考えられる。

薬剤による認知機能への影響

L-dopaはPDの運動障害に対する劇的効果ほどには認知機能に対し影響を与えない。L-dopa投与によ

り認知機能障害は改善した、不変むしろ悪化したなど報告は必ずしも一致していない。最近の報告では、L-dopa投与開始後6ヵ月で前頭葉機能に少しだが改善が認められている⁴⁷⁾。また、未治療PDでは成績の悪かったパズル課題において、L-dopa投与群では健常者群と同程度の成績がえられ、前頭葉が関与する問題解決能力にドパミンが関与していることが示唆されている⁴⁸⁾。このような良い影響のみでなく、L-dopa投与により、一部の認知機能検査が悪化することも報告されている^{2,49)}。このことはすでに述べたごとくPDの認知機能障害がドパミン機能障害によるものとは限らないことを示唆している。PDの記憶障害と抗コリン剤との関係については古くから報告されており、痴呆を伴わないPDにおいても記憶障害をおこすことが報告されている。痴呆を伴うPDの認知機能障害についてはDLBと同様にコリンエステラーゼ阻害剤が効果があるとされている⁵⁰⁾。これらのことはPDの痴呆にアセチルコリンが深く関与していることを示す証在と考えられる。

結 語

近年PDでは運動障害以外の障害も注目されるようになってきている。特に認知機能障害、痴呆、あるいは精神障害は患者のQOL (Quality of life) を低下させることが明らかになっており、患者のQOLの改善という視点からも重要である。PD患者の診療の際には運動障害のみでなく、認知機能障害や精神障害についても注意深く観察評価し、対処していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) Lezak MD. Neuropsychological Assessment. 3rd ed, New York: Oxford University, 1995.
- 2) 田丸冬彦, 柳澤信夫. パーキンソン病の知的機能障害. 脳神経 1991; 43: 731-740.
- 3) 丸山哲弘. Parkinson 病の病態, 認知機能. 日本臨床 2000; 58: 2007-2015.
- 4) 立花久大. パーキンソン病の認知機能. 臨床と研究 2003; 80: 498-502.
- 5) 金澤 章. パーキンソン病における認知機能—認知機能検査法と解釈—. 山本光利編著. パーキンソン病. 認知と精神医学的側面. 東京: 中外医学社, 2003: 182-196.
- 6) 立花久大. 大脳電気生理学からみたパーキンソン病の認知機能. 山本光利編著. パーキンソン病. 認知と

- 精神医学的側面. 東京: 中外医学社, 2003: 212-226.
- 7) 立花久大. 事象関連電位の臨床応用—電気生理学的に認知機能を評価する—. 兵医大医学会誌 2003; 28: 193-206.
- 8) 高橋裕秀. 画像からみたパーキンソン病の認知機能. 山本光利編著. パーキンソン病. 認知と精神医学的側面. 東京: 中外医学社, 2003: 197-211.
- 9) Van Spaendonck KP, Berger HJ, Horstink MW, et al. Executive functions and disease characteristics in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1996; 34: 617-626.
- 10) 澁谷直美, 立花久大, 川端啓太ら. Parkinson 病の記憶機能: 神経心理学的検査と脳血流による検討. 日老医誌 2001; 38: 193-200.
- 11) Baddeley AD. *Human Memory: Theory and Practice*. Boston: Allyn and Bascon, 1990.
- 12) Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL, et al. High speed scanning in parkinsonism. *Cortex* 1980; 16: 67-72.
- 13) Brown RG, Marsden CD. Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 1991; 114: 215-231.
- 14) Dalrymple-Alford JC, Kalders AS, Jones RD, et al. A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 360-367.
- 15) Owen AM, Iddon JL, Jodges JR, et al. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 1997; 35: 519-532.
- 16) Sagar, H.J., Cohen NJ, Sullivan EV. Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain* 1988; 111: 185-206.
- 17) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lange AE. Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 1988; 111: 941-959.
- 18) Yamadori A, Yoshida T, Mori E, et al. Neurological basis of skill learning. *Cogn Brain Res* 1996; 5: 49-54.
- 19) Mishkin M, Malamut B, Bachevalier J. Memories and habits: two neural systems. In: Lynch G, McGaugh JL, Weinberger NM, editors. *Neurobiology of Learning and Memory*. New York: Guilford Press, 1984; 65-77.
- 20) Tachibana H, Miyata Y, Takeda M, et al. Event-related potentials reveal memory deficits in Parkinson's disease. *Cogn Brain Res* 1999; 8: 162-172.
- 21) Minamoto H, Tachibana H, Sugita M, et al. Recognition memory in normal aging and Parkinson's disease: behavioral and electrophysiologic measures. *Cogn Brain Res* 2001; 11: 23-32.
- 22) Olanow CW, Watts RL, Koller WC, et al. An algorithm (Decision tree) for the management of Parkinson's disease: Treatment guidelines. *Neurology* 2001; 56 (Suppl. 5): S47-S50.
- 23) Burn DJ. Cortical Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 175-178.
- 24) Aarsland D, Anderson K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60: 387-392.
- 25) McKeith IG, Mosimann UP. Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: S15-S18.
- 26) Hughes TA, Ross HF, Musa S, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1596-1602.
- 27) Emre M. Cognitive changes and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 19 (Suppl 9): S5.
- 28) Noe E, Marder K, Bell KL, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004; 19: 60-67.
- 29) Bruck A, Portin R, Lindell A, et al. Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypoperfusion in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 2001; 311: 81-84.
- 30) Muller V, Wachter T, Barthel H, et al. Striatal [¹²³I] beta-CIT SPECT and prefrontal cognitive functions in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2000; 107: 303-319.
- 31) Leenders KL, Salmon EP, Tyrrell P, et al. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1990; 47: 1290-1298.
- 32) Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, et al. Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 1999; 22: 464-471.
- 33) Goldman-Rakic PC. Working memory and the mind. *Sci Am* 1992; 22: 73-79.
- 34) Kawabata K, Tachibana H, Kasama S. Cerebral blood flow and cognitive function in Parkinson's disease. In: Hirata K, Koga Y, Nagata K, et al, editors. *Recent Advances in Human Brain Mapping*. Amsterdam: Elsevier, 2002: 583-586.
- 35) Tachibana H, Meyer JS, Kitagawa Y, et al. Xenon contrast CT-CBF measurements in parkinsonism and normal aging. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 413-421.
- 36) Kawabata K, Tachibana H, Sugita M. Cerebral blood flow and dementia in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1991; 4: 194-203.

- 37) Tachibana H, Kawabata K, Tomino Y, et al. Brain perfusion imaging in Parkinson's disease and Alzheimer's disease demonstrated by three-dimensional surface display with ^{123}I -iodoamphetamine. *Dementia* 1993; 4: 334–341.
- 38) Tachibana H, Tomino Y, Kawabata K, et al. Twelve-month follow-up study of regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. *Dementia* 1995; 6: 89–93.
- 39) Kasama S, Tachibana H, Kawabata K, et al. Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotactic surface projection imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press).
- 40) Ballard CG, Aarsland D, McKeith IG, et al. Fluctuation in attention-PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology* 2002; 59: 1714–1720.
- 41) Firbank MJ, Colloby SJ, Burn DJ, et al. Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *NeuroImage* 2003; 20: 1309–1319.
- 42) Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, et al. Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 852–856.
- 43) Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol* 2002; 52: 205–210.
- 44) Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, et al. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002; 109: 329–339.
- 45) Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Parkinson disease neuropathology. Later developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002; 59: 102–112.
- 46) Perry EK, Piggott MA, Johnson M, et al. Neurotransmitter correlates of neuropsychiatric systems in dementia with Lewy bodies. In: Bedard M-A, Agid Y, Chouinard S, et al, editors. *Mental and Behavioral Dysfunction in Movement Disorders*. Totowa, NJ: Human Press, 2003: 285–294.
- 47) Growdon JH, Kieburtz K, McDermott MP, et al. Levodopa improves motor function without impairing cognition in mild non-demented Parkinson's disease patients. *Neurology* 1998; 50: 1327–1331.
- 48) Owen AM, Sahakian BJ, Huges JR, et al. Dopamine-dependent frontostriatal planning deficits in early Parkinson's disease. *Neuropsychology* 1995; 9: 126–140.
- 49) Muller T, Benz S, Bornke C. Delay of simple reaction time after levodopa intake. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2133–2137.
- 50) McKeith I, Del Ser T, Sapro P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomized, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–2036.

Abstract

Cognitive impairment in Parkinson's disease

Hisao Tachibana

Division of Neurology and Stroke Care Unit, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Cognitive impairment of varying degree is a definite finding in Parkinson's disease (PD). Selective cognitive deficits are found in most studies comparing PD patients as a group with normal controls. These deficits, however, may be subtle and not clinically apparent in all patients, but are found in neuropsychological testing. The brain profile of cognitive deficits involves executive functions (such as planning, set shifting, set maintenance, problem-solving), attention and memory function. Visuo-spatial dysfunctions are also reported, whereas language is largely preserved. Memory impairment is more a retrieval deficit rather than an encoding problem. These cognitive deficits may result from dysfunction of processes that are commonly considered to be controlled by the prefrontal cortex. A more global cognitive impairment is also noted in PD. The incidence and prevalence of dementia in PD are significantly higher than those in controls. Cross-sectional studies have commonly reported dementia as occurring in 20–40% PD patients, although the eight years cumulative incidence of dementia may be as high as 78%. The main risk factors are age at onset, age at the time of examination, akinetic-rigid form of the disease and the presence of atypical symptoms. The clinical features involve basically the same type of deficits as found in non-demented patients, but are more severe and more extensive. The phenomenology of the dementia syndrome is similar to that seen in dementia with Lewy bodies (DLB). Impaired attention, with slowed reaction time, is common in PD with dementia, while attention may also fluctuate, giving a pattern on computerized choice reaction time testing indistinguishable to that found in DLB. Neuroimaging studies also showed similar perfusion deficits in the parietal and occipital regions in DLB and PD with dementia. Clinicopathological correlation studies have revealed varying results with regard to neurochemical deficits and pathological substrate underlying cognitive impairment and dementia. The most consistent neurotransmitter deficit seems to be cholinergic although dopaminergic, adrenergic and serotonergic deficits may also contribute to the different features of the clinical syndrome. In several studies a significant correlation between dementia and Alzheimer type pathology was found, whereas others emphasized the role of cortical and limbic Lewy bodies. Recent studies using α -synuclein antibodies support the view that dementia is closely correlated with the presence and density of neocortical and limbic Lewy bodies. These findings suggest that DLB and PD with dementia lie along a continuum of Lewy body disease rather than representing discrete or competing diagnostic categories.

(JMDD 2004; 14: 77–85)

Key words: Parkinson's disease, cognitive impairment, dementia, dementia with Lewy bodies (DLB)