

原 著*Original Article*

レビー小体を伴う痴呆 (dementia with Lewy bodies: DLB) 患者におけるレム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder: RBD) — Short sleep-disorder questionnaire for DLB (SDQ-DLB) の作成と検討

松村 邦也¹⁾ 市野 千恵²⁾ 工藤 由理^{3,4)}
立花 直子⁵⁾ 今村 徹^{1,4)}

REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in Dementia with Lewy Bodies (DLB) — A Study Using Short Sleep-disorder Questionnaire for DLB (SDQ-DLB)

Kuniya Matsumura¹⁾, Chie Ichino²⁾, Yuri Kudou^{3,4)}, Naoko Tachibana⁵⁾, Toru Imamura^{1,4)}

Abstract

Objective: To assess the validity of the short sleep-disorder questionnaire for dementia with Lewy bodies (SDQ-DLB). SDQ-DLB is a newly developed structured interview containing 10 items for assessing REM sleep behavior disorder (RBD) in DLB. **Subjects:** The subjects were 23 patients with a clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD), 21 patients with possible DLB, and 7 patients with probable DLB. **Methods:** SDQ-DLB was administered to reliable informants representing each patient. The frequency of positive endorsement for each item was compared between the 3 patient groups. **Results:** The following 3 items of the questionnaire significantly differentiated between the patient groups: item 1 (Has the patient ever acted or talked in his/her nocturnal sleep while he/she seems to be half asleep?), item 5 (Has the patient ever sat or got up on the bed (or the futon mattress) in his/her nocturnal sleep?) and item 6 (Has the patient ever gone out of the bed (or the futon mattress) to ambulate or to act violently in his/her nocturnal sleep while he/she seems to be half asleep?). The 7-point composite score of items 1 to 7 with 2 to 3 cut-off points showed 71% sensitivity in the patients with probable DLB, 51% sensitivity in the patients with possible DLB, and 91% specificity in the AD patients. **Conclusion:** The composite score of the 7 items of SDQ-DLB could distinguish AD from DLB with sufficient sensitivity and specificity. SDQ-DLB may be useful to evaluate RBD in DLB.

(Received: November 19, 2007, Accepted: October 8, 2008)

Key words : dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, REM sleep behavior disorder, parasomnia, structured interview, clinical diagnosis

- 1) 新潟医療福祉大学医療技術学部言語聴覚学科 Department of Speech Therapy, School of Health Sciences, Niigata University of Health and Welfare
 - 2) 新潟リハビリテーション病院リハビリテーション部言語聴覚科 Division of Speech Therapy, Department of Rehabilitation, Niigata Rehabilitation Hospital
 - 3) みどり病院リハビリテーション科 Department of Rehabilitation, Midori Hospital
 - 4) 新潟リハビリテーション病院神経内科 Department of Neurology, Niigata Rehabilitation Hospital
 - 5) 関西電力病院神経内科・睡眠関連疾患センター Department of Neurology and Sleep Disorder Center, Kansai Electric Power Hospital
- [連絡先] 今村 徹 = 新潟医療福祉大学医療技術学部言語聴覚学科 {〒950-3198 新潟市北区島見町 1398} Department of Speech Therapy, School of Health Sciences, Niigata University of Health and Welfare, 1398 Shimami-cho, kita-ku, Niigata 950-3198, Japan

1881-6096/09/¥500/論文/JCLS

はじめに

レビー小体を伴う痴呆(認知症) (dementia with Lewy bodies: DLB) は欧米ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) に次いで多い老年期の認知症性疾患である。DLB international workshop の従来の臨床診断基準¹⁾では、臨床的確診 (probable DLB) には認知症に加え、認知機能変動、パーキンソン症状、幻視の3主徴のうち2つが、臨床的疑診 (possible DLB) には3主徴のうち1つが必要とされてきた。一方2005年に改定された臨床診断基準²⁾では、示唆的所見としてレム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder: RBD)、高度の抗精神病薬感受性、大脳基底核のドパミントランスporter取り込み低下の3項目が追加された。そして従来の診断手続きに加え、3主徴の1つと示唆的所見の1つ以上の存在によって probable DLB と診断すること、および示唆的所見のみの1つ以上の存在によって possible DLB と診断することが可能とされた。

RBD は筋活動の低下を伴わない異常な REM 睡眠 (REM sleep without atonia) の出現を特徴とし、激しい寝言、夢に伴った複雑な四肢および体幹の運動、睡眠中の暴力的または危険行動などが特徴とされる。これらは本来 REM 睡眠中には抑制されるべき抗重力筋の筋活動が十分抑制されないために、REM 睡眠中の夢体験が行動化する現象と考えられている。これらの行動は睡眠からの覚醒とともに消失し、覚醒したときの意識は保たれているため、夜驚症、睡眠時遊行症などとともに、parasomnia (睡眠時随伴症) に分類される³⁾。

生前に RBD を呈し、剖検で病理学的に DLB と診断された症例⁴⁾の報告以降、DLB 患者に RBD が高率に合併することが指摘され^{5,6)}、上記のとおり改定診断基準の示唆的所見にも採用されることとなった²⁾。認知症性疾患の鑑別診断における RBD の重要性は増しているが、一般の認知症診療の場で RBD を臨床的かつ操作的に評価する方法はいまだ確立されていない。そこで本研究では、RBD を中心とする夜間の睡眠障害の検出を目的として、RBD の症状を主たるターゲットとした構造化インタビューを作成し、AD および DLB 患者の家族に施行して検討を行った。

I. 対象と方法

1. 対象

2006年6月から9月までの期間に、新潟リハビリテー

ション病院神経内科外来を受診し、家族より本研究への協力の承諾を得た在宅療養中の AD 患者 23 名、possible DLB 患者 21 名、probable DLB 患者 7 名を対象とした。全例に神経学的診察、頭部 MRI または CT、脳波、ビタミン B₁、B₁₂ 血中濃度および甲状腺機能を含む血液生化学検査を施行し、他の認知症性疾患およびせん妄の原因となる病態を除外した。認知機能障害の重症度評価として、Mini-Mental State Examination (MMSE) 日本語版^{7,8)}と、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版^{9,10)}を行った。すべての患者について、信頼できる情報提供者となる同居家族から情報を得て、認知症の全般重症度を Clinical Dementia Rating (CDR)¹¹⁾によって評価した。神経精神症状は Neuropsychiatric Inventory (NPI) 日本語版^{12,13)}によって評価した。また、患者本人と同じ部屋で就寝する習慣のある同居家族 (ベッドパートナー) の有無についても確認した。

AD の診断には National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の臨床診断基準¹⁴⁾を用いた。Probable DLB および possible DLB の診断には、DLB international workshop の臨床診断基準¹⁾を用い、幻視、認知機能変動、パーキンソン症状のうちの2つ以上がみられた患者を probable DLB、1つのみがみられた患者を possible DLB とした。幻視の有無は NPI で得られた介護者からの情報と、患者本人の訴えを基に評価した。認知機能変動の有無は Mayo Fluctuations Questionnaire 日本語短縮版 (Short Fluctuation Questionnaire: SFQ)¹⁵⁾によって評価し、5/8 点以上を認知機能変動ありとした。パーキンソン症状は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)¹⁶⁾によって評価し、安静時振戦、筋強剛、寡動、姿勢反射障害のうち評定2以上が1項目、または評定1以上が2項目みられた場合、パーキンソン症状ありとした。Possible DLB 群、probable DLB 群の合計 28 例中、幻視は 10 症例、認知機能変動は 19 症例、パーキンソン症状は 9 症例で認められた。AD、possible DLB、probable DLB の3群の患者の中で小脳徴候、錐体路徴候、自律神経症状を示したものはなかった。

3群の患者属性、疾患属性、服薬内容、およびベッドパートナーの有無について Table 1 に示す。3群間の差を、性比、各薬剤の服薬患者の割合、およびベッドパートナーの有無については χ^2 検定で、年齢、教育年数、罹病期間、UPDRS motor score、MMSE 得点、ADAS 減点、CDR の全般重症度については Kruskal-Wallis 検定

Table 1 Demographic and clinical indices of the patients with AD, possible DLB and probable DLB

	AD (n=23)	possible DLB (n=21)	probable DLB (n=7)
SEX (% female)	70%	76%	57%
Age	80.3±6.7 (71~96)	82.3±5.3 (73~92)	81.2±5.8 (74~88)
Educational attainment (year)	9.3±3.2 (6~16)	8.2±2.2 (6~13)	8.2±2.3 (6~12)
Disease duration (year)	4.1±2.2 (1~10)	6.2±3.9 (1~15)	5.8±5.0 (1~15)
UPDRS motor score*	0.3±1.0 (0~3)	2.0±2.4 (0~7)	3.7±2.7 (0~7)
MMSE	18.1±5.1 (7~26)	16.1±4.2 (3~24)	17.5±4.3 (12~24)
ADAS	19.3±8.3 (5~40)	23.3±9.8 (3~43)	21.7±11.8 (3~35)
CDR (0.5:1:2:3)	3:9:8:3	1:5:12:3	0:2:4:0
Medication			
Donepezil	61%	48%	43%
Anxiolytics	9%	14%	0%
Antipsychotics	9%	19%	0%
Antiparkinsonians	0%	5%	14%
Antidepressants	13%	5%	29%
Bed partner (% present)	30%	52%	43%

Data are shown as mean±SD (range). UPDRS=Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

*p<0.05 different between the three groups.

で検討した。その結果、UPDRS motor score にのみ 3 群間に有意差を認めた。すなわち possible DLB 群, probable DLB 群では UPDRS motor score が AD 群より重度であった。

2. 方法

RBD を含む夜間の睡眠障害の検出を目的として、10 項目からなる構造化インタビュー (short sleep-disorder questionnaire for DLB: SDQ-DLB) を作成した。SDQ-DLB の質問項目を Table 2 に示す。SDQ-DLB は睡眠診療で頻用される問診項目¹⁷⁾を基本として、RBD の症状^{2,5,18,19)}を示す表現を強調して作成した。作成した質問項目は、認知障害および睡眠障害を専門とする神経内科医各 1 名の意見を基に修正を加え、最終版とした。

SDQ-DLB を、信頼できる情報提供者となる同居家族を対象に施行し検討した。施行時には施行者が質問表を呈示しながら質問を読み上げ、口頭で回答を求める形式をとった。項目 1-7 は「あり」/「なし」の二者択一で全例に回答を求めた。項目 8 は項目 9, 10 のための予備的な質問である。項目 9, 10 は項目 8 に対して肯定の回答があった場合に肯定/否定の二者択一で回答を求めた。SDQ-DLB の項目 8 を除く各質問項目について probable DLB, possible DLB, AD の 3 群間を比較検討した。各項目の比較には χ^2 検定を用いた。有意水準は 5% 未満としたが、10% 未満の項目についても群間差の傾向ありと考えて表示した。

本研究においては、対象患者家族から主治医の立ち合

いのもとで書面による説明に基づく同意を得た。本研究の施行については新潟医療福祉大学倫理委員会の承認を得た。

II. 結 果

AD, possible DLB, probable DLB の 3 群における SDQ-DLB の各質問項目の結果を Table 2 に示す。項目 1 から 7 で質問を肯定した比率の範囲は AD 群で 0~26%, possible DLB 群で 9.5~67%, probable DLB 群で 0~86% であった。項目 8 に対して肯定の回答があった患者数は、AD 群で 4 名, possible DLB 群で 4 名, probable DLB 群で 3 名であった。

3 群間で有意差が認められた項目は以下の 3 つであった。「項目 1. 本人が夜眠っているとき、寝ぼけることがある」、「項目 5. 本人が夜眠っているとき、布団の上で体を起こしたり、起き上がったことがある」、「項目 6. 本人が夜、寝ぼけて歩き回ったり、ときには暴れてしまったりすることがある」。項目 1, 5 では AD 群と比較して possible DLB 群, probable DLB 群で肯定の比率が高く、項目 6 では AD 群, possible DLB 群と比較して probable DLB 群で肯定の比率が高かった。「項目 3. 本人が夜、寝ぼけてちぐはぐなことを話すことがある」では有意差には至らないが、AD 群と比較して possible DLB, probable DLB 群で、質問を肯定する比率が高い傾向がみられた ($p<0.10$)。

本研究では追加分析として、SDQ-DLB の質問項目の

Table 2 Short sleep-disorder questionnaire for DLB (SDQ-DLB): Percentage of AD, possible DLB and probable DLB patients with item endorsement.

AD (n=23) %yes /	possible DLB (n=21) %yes /	probable DLB (n=7) %yes /	AD vs. possible DLB vs. probable DLB p	
1. Has the patient ever acted or talked in his/her nocturnal sleep while he/she seems to be half asleep? ご本人が夜眠っているとき、寝ぼけることがありますか？	26.0	66.6	71.4	<0.05
2. Has the patient ever had vigorous sleep talk in his/her nocturnal sleep? ご本人が夜眠っているとき、激しい寝言がありますか？	21.7	42.8	42.8	n.s.
3. Has the patient ever talked something inconsistent in his/her nocturnal sleep while he/she seems to be half asleep? ご本人が夜眠っているとき、寝ぼけてちぐはぐなことを話すことがありますか？	21.7	52.3	57.1	<0.10
4. Has the patient ever shouted or screamed, or flailed the arms and legs in the air as if he/she had a nightmare? ご本人が夜眠っているとき、悪い夢をみてうなされたり、手足を動かしたりすることがありますか？	21.7	42.8	42.8	n.s.
5. Has the patient ever sat or got up on the bed (or the futon mattress) in his/her nocturnal sleep? ご本人が夜眠っているとき、布団の上で体を起こしたり、起き上がったことがありますか？	17.3	52.3	71.4	<0.05
6. Has the patient ever gone out of the bed (or the futon mattress) to ambulate, or to act violently in his/her nocturnal sleep while he/she seems to be half asleep? ご本人が夜、寝ぼけて歩き回ったり、ときには暴れてしまったりすることがありますか？	8.7	14.2	85.7	<0.05
7. Has the patient ever had injurious behaviors on himself/herself or others in his/her nocturnal sleep? ご本人が夜眠っているとき、動いて怪我をしたり、暴れて誰かに怪我をさせたりしたことがありますか？	0.0	9.5	0.0	n.s.
8. Have you ever awakened up the patient when he/she had this kind of sleep talk or sleep behavior? ご本人に、夜、寝言や寝ぼけたような行動があったとき、ご本人を起こしたことがありますか？	4*	4*	3*	
9. Was the patient alert enough immediately after he/she was wakened up when he/she had this kind of sleep talk or sleep behavior?*** 寝言や寝ぼけたような行動があったとき、ご本人を起こすと、すぐはっきりと眼が覚めますか？	100.0	50.0	66.7	n.s.
10. Was the patient able to recall having had a dream? For example, has he/she ever told you that "he/she had had a dream of ..."?*** 寝言や寝ぼけたような行動があったとき、ご本人を起こすと、ご本人に夢を見ていた、という記憶がありますか？ “～の夢を見た” といった話をすることがありますか？	50.0	50.0	66.7	n.s.

* number of patients with "yes" response from the informant.

** in the patients with "yes" response from the informant in item 8.

うち、項目 8, 9, 10, を除く計 7 項目について、各項目の肯定の選択肢に 1 点を与えて各患者の合計得点を算出した。項目 8 は睡眠障害の検出に直接関わる内容の項目ではないため、また項目 9, 10 は少数の対象にしか施行できなかったため、追加分析より除外した。結果を Fig. 1 に示す。2 点以下/3 点以上を RBD の有無の cut-off point とすると、AD 群では 23 例中 21 例 (91%) が RBD なしと分類され、possible DLB 群では 21 例中 11 例 (52%) が、probable DLB 群では 7 例中 5 例 (71%) が RBD ありと分類された。

Possible DLB 群, probable DLB 群の合計 28 例中、

幻視が認められた 10 例では 6 例 (60%) が、認知機能変動が認められた 19 例では 13 例 (68%) が、パーキンソン症状が認められた 9 例では 5 例 (56%) が RBD ありと分類された (Fig. 2)。

III. 考 察

本研究の目的は RBD の検出であり、本来であれば終夜睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography: PSG) などの確立された RBD の診断法³⁾の結果と、今回のインタビュー結果を比較検討するべきである。しかし本研究の

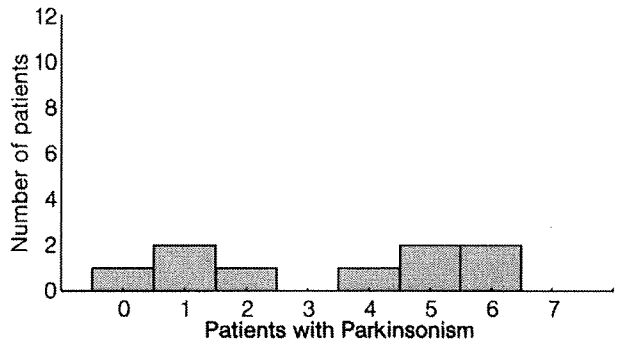
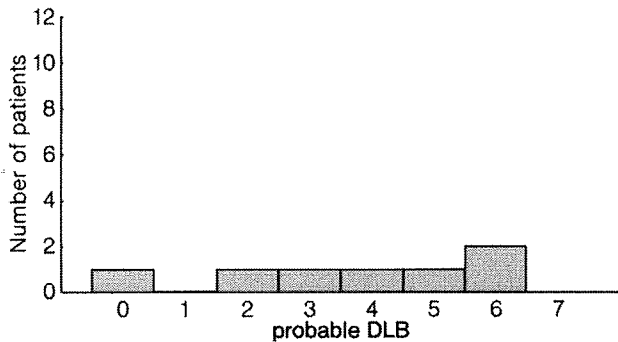
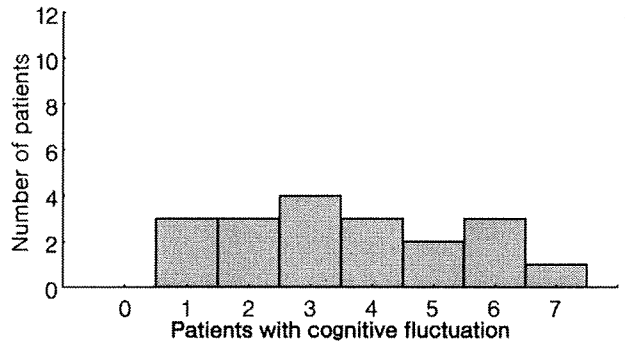
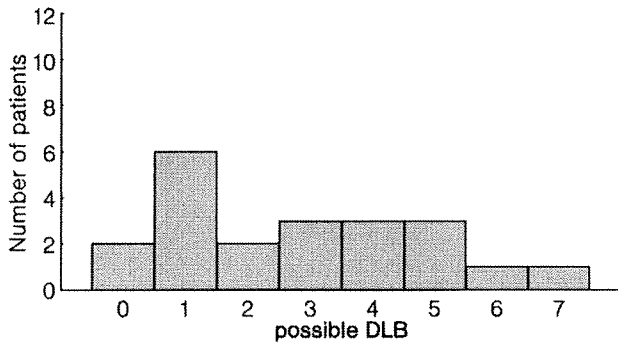
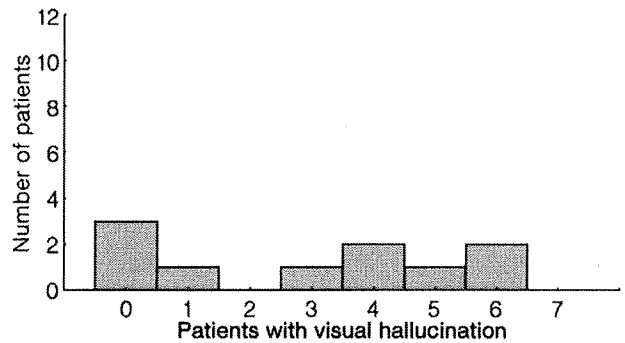
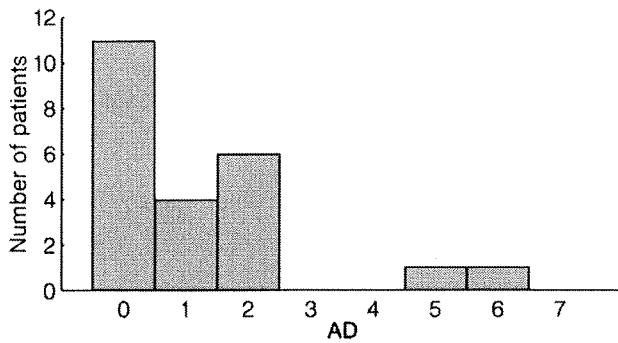


Fig. 1 Distribution of Alzheimer's disease (AD) patients, possible dementia with Lewy bodies (DLB) patients and probable DLB patients for the Composite Score (items 1-7)

Fig. 2 Distribution of patients with visual hallucination, patients with cognitive fluctuation and patients with Parkinsonism for the Composite Score (items 1-7)

対象としたような認知症患者の多数例に、終夜 PSG を含む睡眠障害の精査を施行することは現実的ではない。そのため本研究では、代替方法として、RBD を有する患者を多く含むであろう probable DLB 群, possible DLB 群と RBD を有する患者が少ないであろう AD 群を分離することを代用アウトカムとして用いた。この点は本研究の結果を解釈するうえで考慮する必要がある。

RBD は DLB のみならず、多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) や認知症を伴わないパーキンソン病においても高率に合併することが報告されている^{6,20,21)}。しかし今回の対象群は全例に認知症があり、また臨床上、小脳徴候、錐体路徴候、自律神経症状は認め

られなかった。したがって本研究では MSA および認知症を伴わないパーキンソン病は除外できていると考えた。

本研究では SDQ-DLB の項目 1, 3, 5, 6 の計 4 項目で、群間差または群間差の傾向を認めた。全体的な傾向として、質問を肯定する割合は AD 群より possible DLB 群で大きく、probable DLB 群でさらに大きかった。これは SDQ-DLB が DLB の何らかの睡眠障害を検出した結果と考えられ、SDQ-DLB に一定の妥当性があることを示していると思われる。一方、本研究においては、3 主徴それぞれの存在と RBD の有無については、関係は示唆されなかった。

DLBに伴う睡眠関連疾患として、RBDの高頻度の合併が指摘されている^{5,6)}。一方、本研究で検討したSDQ-DLBの質問項目の多くは、「寝ぼける」、「ちぐはぐなことを話す」、「眠っているときに起き上がる」など、就寝中の患者の言動、四肢・体幹の複雑な動作の有無や様子についての回答を求めるものであり、RBDの診断基準⁹⁾や過去の研究のRBDの臨床症状に関する記載^{2,5,18,19)}と一致するように作成したものである。このような質問項目で、DLB群でより有意に高頻度の肯定が得られたことから、SDQ-DLBはDLBに伴うRBDを検出している可能性が考えられた。

DLBの診断基準の改定により、認知症性疾患において、RBDを操作的に検出できる構造化インタビューの必要性が高まっている²⁾。本研究で検討したSDQ-DLBの項目1～7の合計得点は、AD群とDLB群をある程度の感受性と特異性をもって分離することができた。この合計得点は、DLBにおけるRBDの検出に有用である可能性があり、今後さらなる検討が必要であると考えられる。

一方、質問項目9, 10は、RBDの大きな特徴の1つである容易な覚醒と覚醒後の夢内容の想起¹⁹⁾の有無を問うものである。しかし項目9, 10ともにADとDLBで群間差はみられず、肯定の比率も50～60%台であった。これは、項目9, 10を施行した患者数が各群とも3～4名と少なかったことが影響しているのかもしれない。その一方で、DLBにおけるRBDは、せん妄との鑑別に注意を要するとされており²²⁾、本研究でもせん妄による症状がデータに影響を与えている可能性も考えられる。この点については今後の検討が必要である。

謝辞

本研究の遂行にあたり、ご協力いただいた新潟リハビリテーション病院外来スタッフの皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47: 1113-1124, 1996
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65: 1863-1872, 2005
- 3) American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2005, pp182-186
- 4) Uchiyama M, Isse K, Tanaka K: Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 45: 709-712, 1995
- 5) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, et al: REM sleep disorder and degenerative dementia: An association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 51: 363-370, 1998
- 6) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE: Association of REM sleep behavior disorder (RBD) and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16: 622-630, 2001
- 7) 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
- 8) 森 悦朗, 三谷容子, 山鳥 重: 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理学* 1: 82-90, 1985
- 9) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's Disease Assessment Scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 19: 448-450, 1983
- 10) 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎, 長谷川和夫, 他: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本語版の作成. *老年精神医学* 3: 647-655, 1992
- 11) Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical Scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140: 566-572, 1982
- 12) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, et al: The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308-2314, 1994
- 13) 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 今村 徹, 下村辰雄, 他: 日本語版 Neuropsychiatric Inventory—痴呆の精神症状評価法の有用性の検討—. *No to Shinkei* 49: 266-271, 1997
- 14) Mckhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34: 939-944, 1984
- 15) 市野千恵, 小栗涼子, 佐藤 厚, 今村 徹: レビー小体を伴う痴呆 (Dementia with Lewy bodies: DLB) 患者の認知機能変動の検討; Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ) 日本語版改定試案を用いて. *神経心理学* 23: 182-190, 2007
- 16) Ganchar ST: Scale for the Assessment of Movement Disorders. Herndon RM (ed), In *Handbook of Neurologic Rating Scales*, Demos Vermande, New York,

- 1997, pp81-106
- 17) 三上 章, 渡辺琢也, 杉田義郎: 睡眠障害患者の診断. 臨床と薬物治療 17: 229-232, 1998
- 18) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Silber MH, Kokmen E, et al: REM sleep behavior disorder and dementia: Cognitive differences when compared with AD. Neurology 52: 951-957, 1999
- 19) 大倉睦美: REM 睡眠行動異常症. 立花直子・大阪スリープヘルスネットワーク (編), 睡眠医学を学ぶために一専門医の伝える実践睡眠医学一. 永井書店, 大阪, 2006, pp 253-263
- 20) Tachibana N, Kimura K, Kitajima K, Shinde A, Kimura J, et al: REM sleep motor dysfunction in multiple system atrophy: with special emphasis on sleep talk as its early clinical manifestation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63: 678-681, 1997
- 21) Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, et al: REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. Neurology 48: 1094-1097, 1997
- 22) 博野信次: 臨床認知症学入門, 金芳堂, 京都, 2007

— <お知らせ> —

第 11 回日本ヒト脳機能マッピング学会
「臨床現場からの提言」

日 時 2009 年 5 月 28, 29 日
会 場 ホテルオークラ新潟 (新潟県新潟市中央区川端町 6-53)
会 長 中田 力
副 会 長 西澤正豊・藤井幸彦
事 務 局 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター (〒951-8585 新潟市中央区旭町通 1-757)
Tel: 025-227-0683 / Fax: 025-227-0822
E-mail: hbms@bri.niigata-u.ac.jp
URL: http://jhbms11.umin.ne.jp/

医学書院発行雑誌のバックナンバーについて

2007 年 1 月以降発行の雑誌は, 医学書院販売部にてお取り扱いしております。ご注文, 在庫のご照会などは:
TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp URL: http://www.igaku-shoin.co.jp/

それ以前の雑誌は, ㈱東亜ブックがお取り扱いしております。ご注文, 在庫のご照会などは:
㈱東亜ブック 〒171-0014 東京都豊島区池袋 4-13-4
TEL: 03-3985-4701 FAX: 03-3985-4703
E-mail: st@toabook.com URL: http://www.toabook.com/#sagasu

医学書院販売部

特発性正常圧水頭症の臨床

森 悦朗*

■ はじめに

正常圧水頭症は、痴呆、歩行障害、失禁を呈する症候群で、脳室拡大はあるが髄液圧は正常範囲内で、髄液シャント術によって症状改善が得られる病態として、HakimとAdamsによって1965年に最初に報告された¹⁾。くも膜下出血や髄膜炎に続発する二次性正常圧水頭症と、原因の明らかでない特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) とに分けられる。明らかなイベントに続発する二次性正常圧水頭症の診断は困難ではないが、iNPHは鑑別すべき病態が多く、それほど容易ではない。

過去において“治療可能な痴呆 (treatable dementia)”としてiNPHが過度に強調され、過剰に診断がなされた結果として、多くの手術無効例や手術合併症が経験され、かえって治療者の否定的な態度をもたらし、逆に無視されるようになっていた^{2) 3)}。歩行障害、尿失禁は痴呆性疾患に侵された高齢者には、必ずしも脳性ではなく非特異的に伴われ、他疾患との鑑別は必ずしも容易ではない。画像上は脳萎縮との鑑別が難しく、iNPHはしばしばアルツハイマー病などの変性疾患と誤られている³⁾。また交通性水頭症としてくも膜下出血や髄膜炎に続発する二次性正常圧水頭症と区別しなかったことがiNPHを正しく

理解することの妨げになっていた。同時に、最初の報告以来既に40年が経過しているが、いまだに「特発性」の接頭語はついたままであり、どのような病因で、いかなる機序で生じてくるのかはいまだ解明されていない。疾患の解明には基本的な知見である病理学、疫学の研究さえほとんど存在しない。iNPHは最近のめざましい神経科学の進歩の恩恵に浴してこなかったといっても過言ではない。

このような状況で、まず診断および治療の標準化が必要であった。2004年に正常圧水頭症研究会の特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会によって特発性正常圧水頭症診療ガイドライン (以下診療ガイドライン) が出版され⁴⁾、2008年にはエビデンスが若干追補された英語版が出版された⁵⁾。国際的にも2005年にMarmarouらによって診療ガイドラインが出版され⁶⁾、これらを通じてiNPHはより正しく再認識されるようになりつつある。

診療ガイドライン⁴⁾では、possible, probable, definiteの3段階の診断基準が示された (表1)。その要点は、60歳以上の発症で、歩行障害、認知障害および尿失禁の1つ以上の症状があり、明らかな先行疾患がなく、脳室拡大があり、髄液圧が正常範囲であればpossible iNPH、その中で基本的に髄液排除に反応したものがprobable iNPH、シャント術に反応したものがdefinite iNPHとまとめられ

* E. Mori 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学

[索引用語: hydrocephalus, idiopathic normal pressure hydrocephalus, dementia, diagnosis]

表 1 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにおける iNPH 診断基準 (文献 4)

<p>Possible INPH</p> <p>必須項目</p> <p>① 60 歳代以降に発症する。</p> <p>② 歩行障害, 認知障害および尿失禁の 1 つ以上を認める。</p> <p>③ 脳室の拡大 (Evans index > 0.3) を認める。Evans index: 両側側脳室前角間最大幅 / その部位における頭蓋内腔幅。</p> <p>④ 髄液圧が 200mmH₂O 以下で, 髄液の性状が正常である。</p> <p>⑤ 他の神経学的あるいは非神経学的疾患によって上記臨床症状のすべてを説明しえない。</p> <p>⑥ 脳室拡大をきたす明らかな先行疾患 (くも膜下出血, 髄膜炎, 頭部外傷, 先天性水頭症, 中脳水道狭窄症など) が無いが不明である。</p> <p>参考項目</p> <p>① 歩行は歩幅が狭く, すり足, 不安定で, 特に方向転換時に不安定性が増す。</p> <p>② 症状は緩徐進行性が多いが, 一時的な進行停止や増悪など波状経過を認めることがある。</p> <p>③ 他の神経変性疾患 (パーキンソン病, アルツハイマー病など) や脳疾患 (ラクナ梗塞など) の併存はありうるが, いずれも軽症にとどまる。</p> <p>④ 高位円蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化およびシルビウス裂・脳底槽の拡大を認めることが多い。</p> <p>⑤ PVL (periventricular lucency: 脳室周囲低吸収域), PVH (periventricular hyperintensity: 脳室周囲高信号域) の有無は問わない。</p> <p>⑥ 脳血流検査は他の痴呆性疾患との鑑別に役立つ。</p> <p>Probable INPH</p> <p>必須項目</p> <p>① Possible INPH の必須項目を満たす。</p> <p>② 以下のいずれかを認める。</p> <p>a. CSF タップテスト (髄液排除試験) で症状の改善を認める。</p> <p>b. CSF ドレナージテスト (髄液持続排除試験) で症状の改善を認める。</p> <p>c. 髄液流出抵抗値 (Ro) 測定や ICP モニタリング (頭蓋内圧持続測定) で異常を示す。</p> <p>Definite INPH</p> <p>シャント術施行後, 症状の改善を認める。</p>

る。このことによって少なくとも診断上の曖昧さは払拭され, 容易かつ明確な位置づけができるようになった。わが国で, この診療ガイドラインの妥当性を検証する意味で, 多施設前向きコホート研究の study of idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI)⁷⁾ が行われ, 診断と治療に関する重要な知見が示されている。また厚生労働科研究費による研究班が構築され, 疫学から分子レベルの研究が広く展開されつつある。ここでは最近の iNPH に関する知見を展望し, その診断と治療についてまとめる。

① 疫 学

厚生省 (当時) 難治性水頭症調査研究分科会 (会

長: 森惟明高知医科大学教授当時) が平成 7 年に行った全国調査で, 65 歳以上の原因不明例を特発性と見なすと, 成人水頭症の 8.7%であった⁸⁾。また多科共同の“物忘れ外来”で連続 400 人の患者の中の 3.5%であったという報告がある⁹⁾。アムステルダムでの多施設共同研究では iNPH は年間百万人につき 2.2 人の発症率であり, シャント術が有効なのは 1.7 人であったとの報告¹⁰⁾がある。さらに iNPH の病理所見を頭蓋底や脳表の髄膜の変化や脈絡叢の繊維化とすると, 痴呆例の剖検中 1.3%であったとする報告¹¹⁾がある。しかし明確な定義や診断基準のもとで行われた iNPH の全国的な調査や地域住民に基づいたコホート研究はなく, 真の有病率や発症率については明らかではない。

診療ガイドラインが発表されてから, それに基づい

ていくつかの地域住民に対する疫学調査の再分析の報告があり、ようやくそれらによって iNPH の有病率が推測可能になってきた。我々は、1996 年に宮城県田尻町（現・大崎市の一部）で行われた認知症の疫学調査で、無作為抽出された 65 歳以上の地域住民（平均 72.4 歳）のうちの 170 例の頭部 MRI と臨床データを用いて後方視的に possible iNPH の有病率を推定した¹²⁾。その結果、2.9% に MRI 上 iNPH として矛盾しない所見を認め、その全例に iNPH として矛盾しない症候があり、65 歳以上の高齢地域住民における possible iNPH の有病率は 2.9% (95% 信頼区間: 1.0 ~ 6.7%) だと推定した。同様に、Tanaka ら¹³⁾ は同じく宮城県田尻町 1998 年で行われた認知症の疫学調査で無作為抽出された 65 歳以上の地域住民（平均 74.5 歳）497 例の頭部 MRI と臨床データを後方視的に再解析した。2.2% (95% 信頼区間: 0.1 ~ 6.7%) に MRI 上 iNPH として矛盾しない所見を認め、1.4% (95% 信頼区間: 0.6 ~ 2.9%) が有症候、残り 0.8% が無症候であった。

一方、Iseki ら¹⁴⁾ は 2000 ~ 2004 年に山形県高畠町と寒河江市の 61 歳と 70 ~ 72 歳の地域住民（平均 68.2 歳）を対象に行われたパーキンソン病の疫学調査における 790 例の頭部 MRI と臨床データを後方視的に再解析した。1.5% に MRI 上 iNPH として矛盾しない所見を認め、0.5% (95% 信頼区間: 0.1 ~ 1.3%) が有症候であった。MRI 上 iNPH として矛盾しない所見を認めるものの無症候の例が 8 例 (1%) 存在したが、そのうち 2 例は 4 ~ 8 年後に症候が出現していたため、画像上の所見は前駆状態である可能性を指摘し、asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) という概念を提唱している。

これら 3 つの報告を単純にまとめると平均 70.8 歳の 61 歳以上の地域住民の possible iNPH の有病率は 1.1% (95% 信頼区間: 0.6 ~ 1.8%) となる。それに加えて、iNPH と矛盾しない画像所見を示しながら無症候の例が相当数存在し、iNPH の前駆状態である可能性がある。いずれも地域住民を対象とした疫学調査データの後方視的再解析であることに注意を要する。認知症あるいはパーキンソン病の調査であり、前者では認知機能に注目し、後者では歩行

などの運動障害に注目していたというバイアスがありうる。iNPH の診断のための検査は行われていないし、調査の時点では 1 例も iNPH と診断されていない。従ってそのうち probable または definite iNPH の割合はどの程度か不明である。しかし、Evans index > 0.3 の脳室拡大に加えて、高位円蓋部くも膜下腔狭小化という MRI 所見に基づいているので、後述するように iNPH である確度はかなり高いと考えられる。これらの限界は今後前向き研究で明らかにする必要がある。仮に 65 歳以上の有病率が 1.1% だとすると全人口に換算すれば、possible iNPH の有病者数は 10 万人あたり 250 人近くになる。さらに外出可能な在宅の高齢者だけがこれらの調査の対象であり、歩行困難を有する在宅者あるいは入院・入所者が対象となっていなかったというバイアスを考慮するならば、真の有病率はもっと高いかも知れない。アルツハイマー病の有病率が 10 万人あたり 1,000 人程度、パーキンソン病の有病率が人口 10 万人あたり 100 ~ 150 人といわれているので、少なくともこれらに疾患と同等にありふれた疾患であるといえる。iNPH は、症例数が少ないものが対象とされる厚生労働省の難治性疾患克服研究事業（特定疾患）に指定され、すなわち orphan disease と考えられてきたが、事実はそのと反するようである。

② 症候と病態

iNPH の歩行障害は、3 徴の中で最も特徴的である。iNPH の歩行障害について、Adams らは Brun の前頭葉性運動失調に似ているとした¹⁾。すなわち、単位時間あたりの歩数が少なく、歩行がゆっくりとなる。歩幅の減少 (small-step gait)、足の挙上低下 (magnet gait)、歩隔の拡大 (broad-based gait) が三大特徴である。歩隔は広くなるとともに外股になる。歩幅は狭くなり、しかも歩行中に著明に変動する。起立時や方向転換時には特に不安定になり、転倒することもある。歩行開始時に足を床から持ち上げられずモゾモゾと足踏みし、歩行を開始できない (start hesitation)。このような iNPH の歩行は一般に失行性・失調性歩行と表現される¹⁵⁾。パーキンソン病、進行性核上性麻痺、小脳性運動失調、および高齢者の運動器障害の際の歩行障害との鑑別が重要で

表2 主な歩行障害との鑑別のまとめ (文献15より改変)

	INPH	パーキンソン病	進行性核上性麻痺	小脳性運動失調
姿勢	直立 (脛幹は伸展)	前傾 (脛幹屈曲)	直立 (脛幹は伸展)	しばしば屈曲
足の構え	広い	狭い	しばしば広い	広い
歩行開始	開始困難	開始困難	開始困難	正常
姿勢反射	しばしば喪失	初期は保存, 晩期は喪失	初期から喪失	保存
足の運び	摺り足, 磁性	小歩, 摺り足	小歩, 摺り足	不規則, 動揺, ジグザグ
歩幅	短い	短い	短い	不規則
速度	遅い	極めて遅い	極めて遅い	不規則/遅い
腕の振り	正常/増大	減少~消失	正常/減少	正常/増大
転回	すくみ, 摺り足	すくみ, 摺り足	すくみ, 摺り足	急速
視覚キューの効果 (kinésie paradoxale)	多少あり	あり	あり	なし
転倒	頻繁	後期にはあり (突進, 前に転倒)	頻繁 (後ろに転倒)	稀
つぎ足歩行	しばしば不可能	正常	正常/へた	不可能
膝踵試験	正常	正常	正常	異常
筋トーン	バラトニア (Gehgenhalten)	強剛 (脛幹中心)	強剛	低緊張/強剛

ある (表2)。

認知機能障害の中では前頭葉機能障害がやや特徴的である。注意障害, 思考速度の低下, 概念転換機能障害が目立つ^{16) 17)}。記憶障害の中でも再生は冒されているが再認は比較的保たれがちである。多くの例で自発性低下, 易疲労性, 焦燥, 情動不安定を含む何らかの精神症状がみられる¹⁸⁾。

排尿障害の性質についての研究は少ないが, 頻尿および尿失禁がみられ, 膀胱容量の減少, 排尿筋の過活動が認められたという報告がある¹⁹⁾。これらとともに, 歩行障害や認知障害も尿失禁に関与していると考えられている¹⁹⁾。

iNPHの症候の評価するためにいくつかの評価法が示されている。歩行に関しては, 一定距離を歩行する, あるいは椅子から立ち上がり3mを往復させ再び椅子に座る (3m timed up and go test: TUG) 所要時間と歩数を計測方法がある。認知障害を評価するには Mini-Mental State Examination (MMSE) や Frontal Assessment Battery (FAB) など一般的な認知機能テストが用いられる。iNPH

grading scale (INPHGS) は診療ガイドラインで提唱されたもので, 3徴それぞれを5段階に評価する観察尺度である (表3)。Kuboら²⁰⁾によって妥当性が確認されていて, SINPHONI で用いられた。

iNPHにおける3主徴, すなわち歩行障害, 認知障害, 排尿障害のいずれもの特徴は前頭葉機能の異常の関与が大きいことを示している。圧の上昇は脳室を拡張させ, その周囲の神経線維を延ばし, 周囲の脳実質を圧迫する。また脳実質への圧迫は血管内腔を狭め, その結果虚血が生じる。これらのことが症候をもたらす機序として考えられている¹⁾。歩行障害の発現機序に関して, Miyoshiら²¹⁾は Frontal Assessment Battery, 語頭音による語想起, および serial 7's の成績が歩行と相関していることを示し, 歩行障害が前頭葉機能障害による可能性を指摘している。Stolzeら²²⁾はパーキンソン病とiNPHの歩行障害を比較検討し, それらの差異を記述する一方, 両者の類似性から, どちらも前頭葉皮質下回路の異常で運動プランニングの障害が起こっているという共通の機序を想定している。Lenfeldtら²³⁾は

表3 INPHGS (idiopathic normal pressure hydrocephalus grading scale) (文献4, 20)

重症度	歩行障害	認知障害	排尿障害
0	正常	正常	正常
1	ふらつき, 歩行障害の自覚のみ	注意・記憶障害の自覚のみ	頻尿, または尿意切迫
2	歩行障害を認めるが, 補助器具(杖, 手すり, 歩行器) なして自立歩行可能	注意・記憶障害を認めるが, 時間・場所の見当識は良好	ときおりの尿失禁 (1~3回/週以上)
3	補助器具や介助がなければ歩行不能	時間・場所の見当識障害を認める	頻回の尿失禁 (1回/日以上)
4	歩行不能	状況に対する見当識は全くない, または意味ある会話が成立しない	膀胱機能のコントロールがほとんど, または全く不可能

iNPH の患者において, 上肢の運動遂行時に補足運動野の賦活が髄液排除前後に増加することを機能的 MRI を用いて示した。彼らは, このことから髄液排除後に生じる運動機能の改善は運動プログラミングに関係している前頭葉内側面の活動増加によると結論し, iNPH は前頭葉脳室周囲の皮質 - 基底核 - 視床回路の回復可能な抑制によるのだろうと推論している。

③ 画像

画像上脳室拡大を認めることが水頭症診断においては必須である。我々は以前, 二次性正常圧水頭症と分離して解析することによって, iNPH に特異的な MRI 所見, すなわち高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大, を明らかにした²¹⁾。SINPHONI では高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大に 80%以上の陽性適中率が示され, この MRI 所見の妥当性が確認された⁷⁾。

1) 不釣合な脳室拡大 (高位円蓋部くも膜下腔の狭小化を伴う脳室拡大)

CT あるいは MRI で脳室拡大, すなわち水頭症の存在を確認することが診断には必須である。Evans Index (側脳室前角幅 / 脳幅比) は 0.3 を超える。大脳萎縮でも脳室拡大があり, hydrocephalus ex vacuo とも表現されるが, それとの鑑別が肝要である²⁴⁾。脳萎縮による脳室拡大は脳溝・脳槽と平衡しているが, iNPH の脳室拡大は逆に脳溝あるいはくも膜下腔が狭小化を伴って「不釣合な脳室拡大」である。

シルビウス裂より上のくも膜下腔 (高位円蓋部の脳溝および半球間裂) は狭小化が顕著である (図 1)²⁵⁾。この所見は MRI voxel-based morphometry によっても示されている²⁶⁾。また大脳が上方の内に向かって偏倚し, 側脳室が開大することで, 脳梁角 (脳梁が前額方向でなす角度) が急峻となっていることも診断の一助になる²⁷⁾。高位円蓋部は CT では検出しがたく MRI が必要である。一般に MRI 水平断より MRI 冠状断で評価しやすいが, 熟練すれば水平断でも冠状断と同等に診断できる²⁸⁾。海馬や海馬傍回が側脳室下角の拡大によって圧排伸張され萎縮の様に見えることがあるので注意を要する。

2) シルビウス裂の拡大

もう一つ注意すべき点はシルビウス裂や脳底槽の大きさである。iNPH ではシルビウス裂とそれ以下の脳溝・脳槽は逆に拡大している²⁹⁾。この所見を脳萎縮と誤ってはならない。シルビウス裂や脳底槽は貯水池になっているのである (図 2)。従ってこれらは脳室と同じ振る舞いをする。シャント術によって脳脊髄液循環が是正されるとシルビウス裂は小さくなってくる。SINPHONI では 96%の例でシルビウス裂が拡大していることが示され, シルビウス裂の拡大は iNPH のもう一つの大きな画像的特徴といえることが確認された⁷⁾。二次性正常圧水頭症では脳底部に髄液流のブロックがあることが多く, シルビウス裂や脳溝・脳槽全体は狭小化している (図 2)。また非交通性水頭症でもシルビウス裂は狭小化している (図 2)。一部の iNPH 例には孤立性で卵形に拡大した脳溝の拡大が

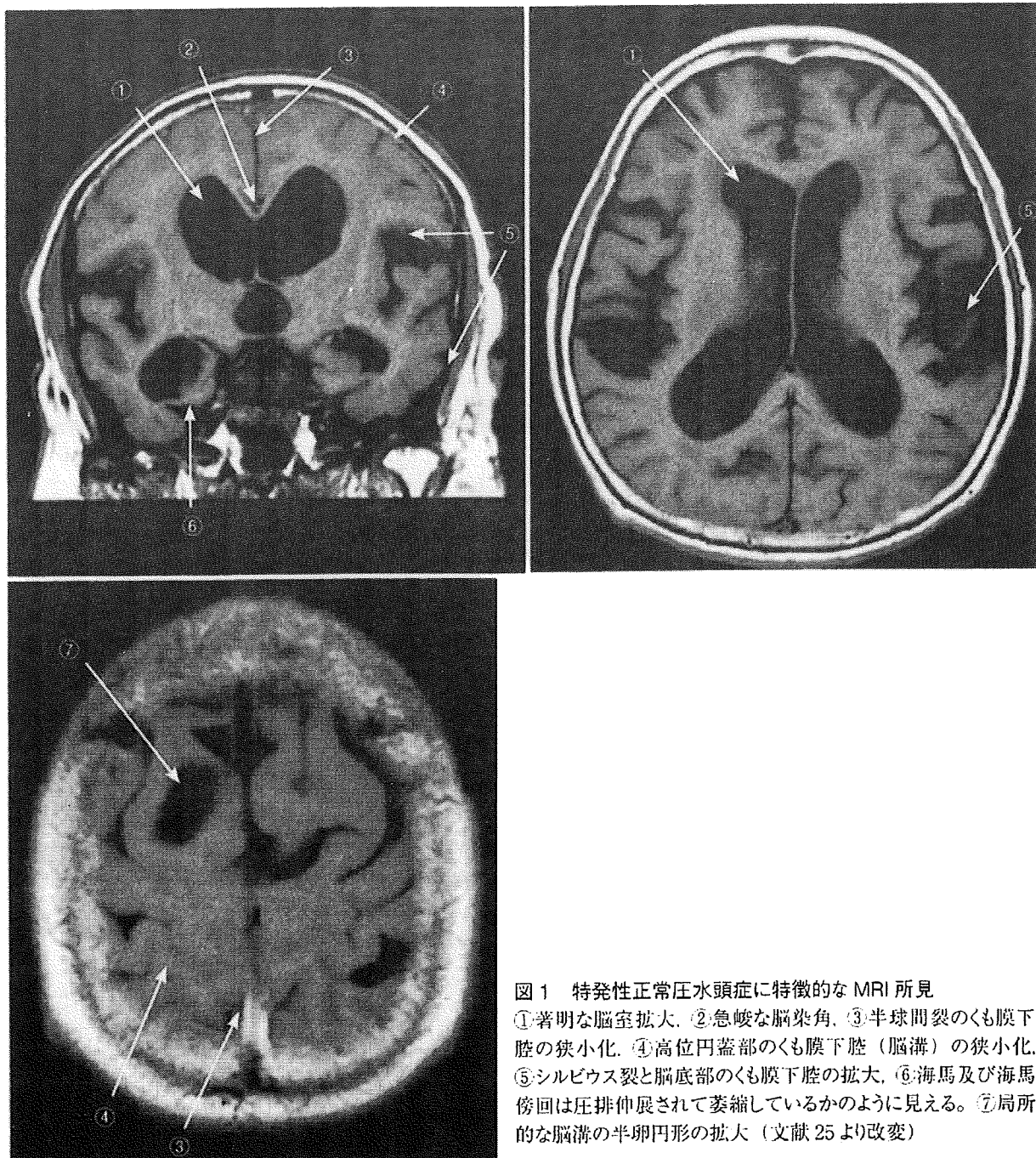


図1 特発性正常圧水頭症に特徴的なMRI所見
 ① 著明な脳室拡大、② 急峻な脳室角、③ 半球間裂のくも膜下腔の狭小化、④ 高位円蓋部のくも膜下腔（脳溝）の狭小化、⑤ シルビウス裂と脳底部のくも膜下腔の拡大、⑥ 海馬及び海馬傍回は圧排伸展されて萎縮しているかのように見える。⑦ 局所的な脳溝の半卵円形の拡大（文献 25 より改変）

みられるが²¹⁾、これも皮質の萎縮と見誤ってはならない（図1）。そのような拡大した脳溝は脳脊髄液の局所的な貯留だと考えられ、脳萎縮の所見ではなく、むしろiNPHを示唆する所見である。SINPHONIでは30%の例に局所的な脳溝の拡大がみられた⁷⁾。

3) 白質変化の診断上の意義

二次性正常圧水頭症ではしばしばMRIあるいはCTでみられる傍脳室および深部白質変化の診断上の意義が強調されてきた。iNPHでも健常高齢者に比べMRI上傍脳室および深部白質変化が、高頻度に認められ、程度も強いが、必須の所見ではなく、診

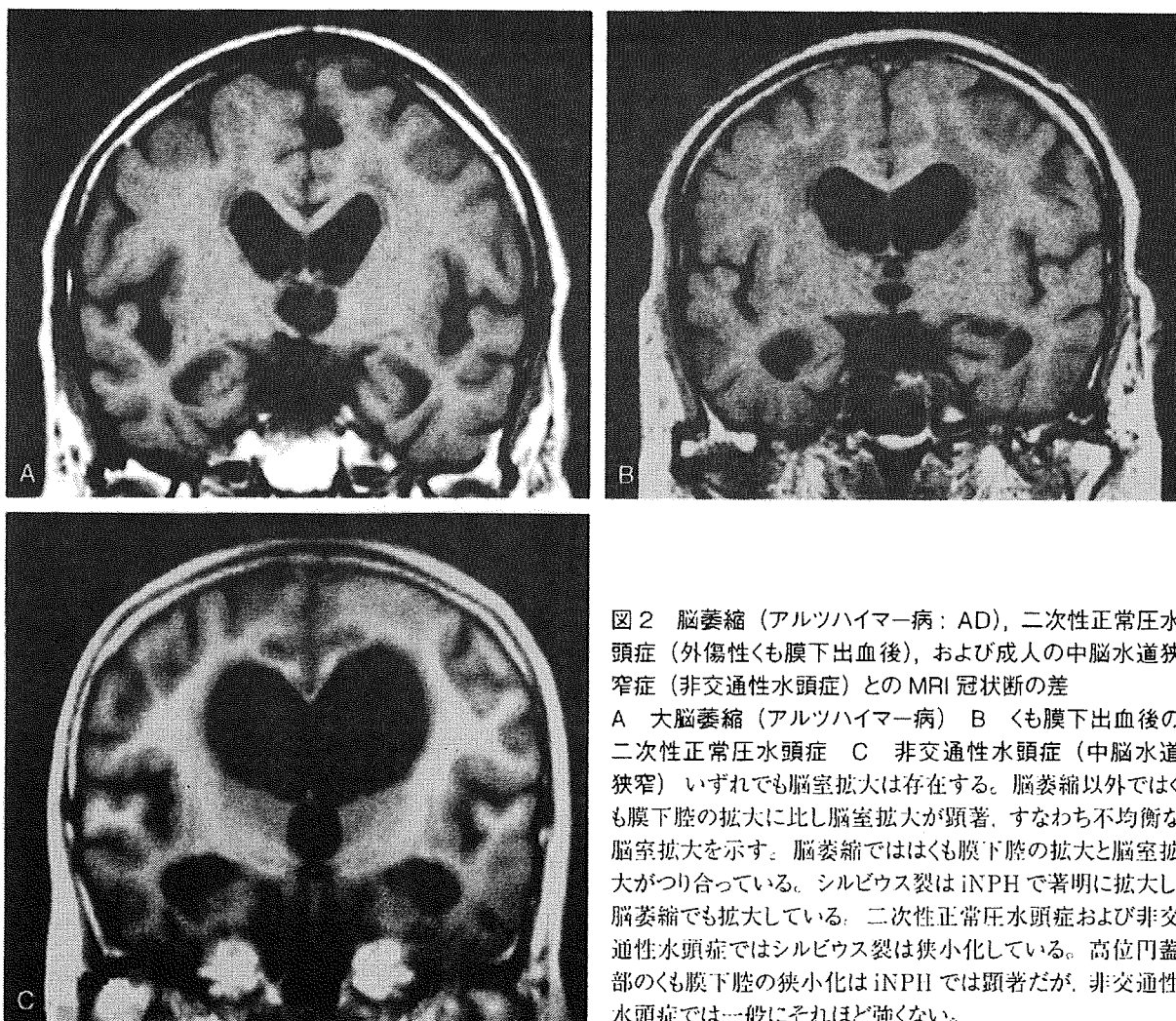


図2 脳萎縮（アルツハイマー病：AD）、二次性正常圧水頭症（外傷性くも膜下出血後）、および成人の中脳水道狭窄症（非交通性水頭症）とのMRI 冠状断の差

A 大脳萎縮（アルツハイマー病） B くも膜下出血後の二次性正常圧水頭症 C 非交通性水頭症（中脳水道狭窄） いずれでも脳室拡大は存在する。脳萎縮以外ではくも膜下腔の拡大に比し脳室拡大が顕著、すなわち不均衡な脳室拡大を示す。脳萎縮ではくも膜下腔の拡大と脳室拡大がつり合っている。シルビウス裂はiNPHで著明に拡大し、脳萎縮でも拡大している。二次性正常圧水頭症および非交通性水頭症ではシルビウス裂は狭小化している。高位円蓋部のくも膜下腔の狭小化はiNPHでは顕著だが、非交通性水頭症では一般にそれほど強くない。

断的な価値は乏しい。白質変化と症候、白質変化とシャント反応性との間に明らかな関係は示されていない。

④ 髄液排除試験

iNPH が疑われた時に、シャント術に対する反応性を判断することも含めて、診断をより確実にすることが必要である。診療ガイドライン⁴⁾では最も簡便かつ有効な方法として腰椎穿刺で髄液排除して症候の変化をみる方法、すなわちCSF tap testを推奨している。具体的には、単回、1回髄液排除量30mlを行い、その前後で症候の改善の有無を評価する。同時に圧測定と髄液検査を行い、髄液圧（20cm以下）、

蛋白・細胞数は正常範囲内であることを確認する。髄液排除後の症候の改善は数日以内に起こり、特に歩行障害の改善すなわち歩行の速度、歩幅の改善がよくみられる。診療ガイドラインでは髄液排除の前後でTUG（10%以上の所要時間の改善）、MMSE（3点以上の改善）、INPHGS（いずれの項目で1段階以上の改善）を推奨しているが、それら基準の妥当性の検証の作業が残っている。

もう一つの髄液排除試験はCSF drainage testであり、通常腰椎から挿入されたドレナージチューブを介して1日に100～150mlの髄液を1～3日間持続排液する。症状改善が認められればシャント術有効である可能性が高く、感度もCSF tap testよりも高いとされているが、感染や過剰排液の危険性があり、ま

た高齢者に長期間ドレナージ管を留置することの侵襲性のために適応となる例は限られる。

⑤ 治療

iNPH に対するエビデンスのある有効な治療は、現在シャント術のみである。手術法は他の交通性水頭症に対する手術法と同様であり、多くは脳室・腹腔短絡術 (ventriculo-peritoneal shunt) で治療される。最近では腰部くも膜下腔・腹腔短絡術 (lumbo-peritoneal shunt) もより低侵襲な治療法として選択されることも多くなっているが、高齢者には変形性腰椎症、脊柱管狭窄症を合併することが多く、その適応は限られる。シャントに用いられるバルブには、固定式差圧バルブ、自動可変抵抗バルブ、可変式圧バルブがある。iNPH においては術後、神経症状の改善度、合併症の併発予防を踏まえて適正圧へと調節していくことが望ましく、圧変更が可能である点において、現在は可変式圧バルブの使用が推奨されている⁴⁾。ただし可変式圧バルブには MRI 撮像で圧設定が変化することがあるので、撮像後には確認と再設定が必要である。シャント術における合併症としては、感染、シャント機能不全、過剰髄液ドレナージによる頭痛、硬膜下血腫・水腫の報告がある。過剰髄液ドレナージに対しては可変式圧バルブの圧設定を変更して対処できることがほとんどであるが、まれに穿頭術を要することもある。一般的に歩行の改善が最もよくみられる。認知機能や尿失禁も改善するが、その程度や頻度はやや低い²⁹⁾ ³⁰⁾。SINPHONI⁷⁾ では可変式圧バルブを用いた VP シャント術の効果と安全性が検討されたが、1年後の転帰は69%で良好 (modified Rankin Scale で術前より1以上改善)であった。シャント関連の重篤な有害事象として手術を要した硬膜下血腫、シャントチューブ閉塞、腸穿孔が各1%生じたが、残りすべての硬膜下血腫・水腫、すべての頭痛は設定圧の変更で消失していた。

■ おわりに

iNPH は治療可能な痴呆としていったんは注目されたにもかかわらず、ここ20年余り臨床的に無視されていたと同時に基礎的研究も臨床的研究も滞っていた。診療ガイドラインが発刊され、診療の標準化のきっかけとなり、論文数もここ数年急速に増加してきている。とはいっても Medline で idiopathic normal pressure hydrocephalus のキーワードでヒットする件数は2008年で50編にすぎず、Alzheimer disease/dementia あるいは Parkinson disease でヒットする件数がそれぞれ3000編前後あるというとは雲泥の差である。前述のような有病率の高さを思うと、今後の劇的な展開を期待せざるを得ない。

文献

- 1) Adams RD et al: Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid pressure. A treatable syndrome. *N Engl J Med* 273:117-126, 1965
- 2) 森 悦朗: 特発性正常圧水頭症. *Dementia Japan* 17:84-94, 2003
- 3) Mori E, Kitagaki H: Clinical perspective in normal pressure hydrocephalus. *AJNR* 20:1187-1189, 1999
- 4) 日本正常圧水頭症研究会特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会. 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. メディカルレビュー社, 大阪, 2003
- 5) Ishikawa M et al: Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurol Med Chir Tokyo* 48 (suppl): S1-23, 2008
- 6) Marmarou A et al: Development of guidelines for idiopathic normal-pressure hydrocephalus: introduction. *Neurosurgery* 57 (3 suppl): S1-3, 2005
- 7) Mori E et al: Disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) is a major feature of idiopathic normal pressure hydrocephalus: study of idiopathic normal pressure hydrocephalus on neurological improvement (SINPHONI). *Clin Neurol Neurosurg* 110 (suppl): S5-S6, 2008
- 8) Mori K: Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 95: 970-973, 2001
- 9) Bech-Azeddine R et al: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus: evaluation and findings in a multidisciplinary memory clinic. *Eur J Neurol* 8: 601-611, 2001

- 10) Vanneste J et al: Shunting normal-pressure hydrocephalus: do the benefits outweigh the risks? *Neurology* 42: 54-59, 1992
- 11) Jellinger K: Neuropathological aspects of dementias resulting from abnormal blood and cerebrospinal fluid dynamics. *Acta Neurol Belg* 76: 83-102, 1976
- 12) Hiraoka K et al: Prevalence of idiopathic normal-pressure hydrocephalus in the elderly population of a Japanese rural community. *Neurol Med Chir* 48: 197-200, 2008
- 13) Tanaka N et al: Prevalence of possible idiopathic normal-pressure hydrocephalus in Japan: the Osaka-Tajiri Project. *Neuroepidemiology* 32: 171-175, 2008
- 14) Iseki C et al: Asymptomatic ventriculomegaly with features of idiopathic normal pressure hydrocephalus on MRI (AVIM) in the elderly: a prospective study in a Japanese population. *J Neurol Sci* 277: 54-57, 2009
- 15) 森 悦朗: 特発性正常圧水頭症の歩行障害. *Brain and Nerve* 60: 219-224, 2008
- 16) Iddon JL et al: Specific patterns of cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67: 723-732, 1999
- 17) Walchenbach R et al: The value of temporary external lumbar CSF drainage in predicting the outcome of shunting on normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72: 503-506, 2002
- 18) Black PM: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg* 52: 371-377, 1980
- 19) Sakakibara R et al: Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 27: 507-510, 2008
- 20) Kubo Y et al: Validation of grading scale for evaluating symptoms of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25: 37-45, 2008
- 21) Miyoshi N et al: Association between cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20: 71-76, 2005
- 22) Stolze H et al: Gait analysis in idiopathic normal pressure hydrocephalus: which parameters respond to the CSF tap test? *Clin Neurophysiol* 111: 1678-1686, 2000
- 23) Lenfeldt N et al: Idiopathic normal pressure hydrocephalus: increased supplementary motor activity accounts for improvement after CSF drainage. *Brain* 131: 2904-2912, 2008
- 24) Kitagaki H et al: CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. *AJNR* 19: 1277-1284, 1998
- 25) 森 悦朗: iNPHの診断の要点. *脳神経外科ジャーナル* 16: 387-391, 2007
- 26) Ishii K et al: Voxel-based analysis of gray matter and CSF space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25: 329-335, 2008
- 27) Ishii K et al: Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Eur Radiol* 18: 2678-2683, 2008
- 28) Sasaki M et al: Narrow CSF space at high convexity and high midline areas in idiopathic normal pressure hydrocephalus detected by axial and coronal MRI. *Neuroradiology* 50: 117-122, 2008
- 29) McGirt MJ et al: Diagnosis, treatment, and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 62 Suppl 2: 670-677, 2008
- 30) Hellström P et al: Neuropsychological effects of shunt treatment in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 63: 527-535, 2008

Summary

Idiopathic normal pressure hydrocephalus

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a syndrome characterized by gait disturbance, dementia, and/or urinary incontinence without known causative disorders, and ventricular enlargement due to disturbed CSF circulation. The diagnosis of iNPH in the elderly remains a substantial issue, and the treatment is not always adequately provided. Since the clinical guidelines were published, iNPH has been increasingly reappraised. This paper reviews clinical aspects of iNPH, including epidemiology, clinical features, neuroimaging features, and treatment of it.

Etsuro Mori

Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience

Tohoku University Graduate School of Medicine

Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behaviour

Nobuhito Abe,¹ Toshikatsu Fujii,¹ Kazumi Hirayama,¹ Atsushi Takeda,² Yoshiyuki Hosokai,¹ Yoshiyuki Ishioka,¹ Yoshiyuki Nishio,¹ Kyoko Suzuki,¹ Yasuto Itoyama,² Shoki Takahashi,³ Hiroshi Fukuda⁴ and Etsuro Mori¹

1 Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

2 Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

3 Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

4 Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Correspondence to: Nobuhito Abe,
Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience,
Tohoku University Graduate School of Medicine,
2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan
E-mail: abe-n@mail.tains.tohoku.ac.jp

Parkinson's disease is a common neurodegenerative disorder with both motor symptoms and cognitive deficits such as executive dysfunction. Over the past 100 years, a growing body of literature has suggested that patients with Parkinson's disease have characteristic personality traits such as industriousness, seriousness and inflexibility. They have also been described as 'honest', indicating that they have a tendency not to deceive others. However, these personality traits may actually be associated with dysfunction of specific brain regions affected by the disease. In the present study, we show that patients with Parkinson's disease are indeed 'honest', and that this personality trait might be derived from dysfunction of the prefrontal cortex. Using a novel cognitive task, we confirmed that patients with Parkinson's disease ($n=32$) had difficulty making deceptive responses relative to healthy controls ($n=20$). Also, using resting-state ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET, we showed that this difficulty was significantly correlated with prefrontal hypometabolism. Our results are the first to demonstrate that the ostensible honesty found in patients with Parkinson's disease has a neurobiological basis, and they provide direct neuropsychological evidence of the brain mechanisms crucial for human deceptive behaviour.

Keywords: Parkinson's disease; prefrontal cortex; neuropsychology; PET; executive function

Abbreviations: ADAS = Alzheimer's Disease Assessment Scale; FDG = ^{18}F -fluorodeoxyglucose; MMSE = Mini-Mental State Examination; OSEM = ordered subset expectation maximization; WMS-R = Wechsler Memory Scale-Revised

Introduction

Parkinson's disease, or paralysis agitans, was first described in 1817 by James Parkinson as 'shaking palsy' (Parkinson, 1817). It is a neurodegenerative disease characterized by clinical symptoms that include bradykinesia, rigidity, resting tremor and postural instability. In addition, it has been acknowledged that

Parkinson's disease patients have impairments in cognitive functions (e.g. frontal executive dysfunction), which have a profound impact on quality of life for some of them (Pillon *et al.*, 2001).

Certain personality traits have long been noted as being characteristic of Parkinson's disease patients. In 1913, Carl Camp wrote 'it would seem that paralysis agitans affected mostly those persons whose lives had been devoted to hard

Received November 12, 2008. Revised January 20, 2009. Accepted February 4, 2009. Advance Access publication March 31, 2009

© 2009 The Author(s)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/uk/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

work... The people who take their work to bed with them and who never come under the inhibiting influences of tobacco or alcohol are the kind that are most frequently affected. In this respect, the disease may be almost regarded as a badge of respectable endeavor' (Camp, 1913). Since the publication of Camp's report, many researchers have investigated the association of Parkinson's disease with personality or behavioural traits, and have consistently shown that Parkinson's disease patients have characteristic personality traits such as industriousness, seriousness and inflexibility (Ishihara and Brayne, 2006).

Parkinson's disease patients have also been described as 'honest' (Menza, 2000), in the sense that they tend not to tell lies. Although the possibility that honest people are particularly vulnerable to this disease cannot be ruled out, insidious neuropathological changes in the course of the illness might underlie this specific trait. In relation to this idea, a previous study reported that the personality change in Parkinson's disease patients was primarily the result of the disease rather than aging (Mendelsohn *et al.*, 1995), and some researchers have suggested the possibility that the personality traits are associated with Parkinson's disease-specific brain damage (Menza, 2000; Ishihara and Brayne, 2006). However, it may not be the case that Parkinson's disease patients choose not to tell lies, but rather that they actually have difficulty lying due to cognitive deficits resulting from pathological changes in certain brain regions.

One potentially critical contender for the role of mediator in complex cognitive processes such as deception is the prefrontal cortex, a structure known to support executive function. In particular, it is widely assumed that the lateral (especially dorsolateral) prefrontal cortex supports cognitive processes requiring executive function such as response inhibition and cognitive control (Mesulam, 2000; Anderson and Tranel, 2002). Some clinical studies have already implicated the prefrontal cortex as being responsible for executive dysfunction in Parkinson's disease patients (Carbon and Marie, 2003; Zgaljardic *et al.*, 2003; Owen, 2004). Impairment in the prefrontal executive system can prevent people exhibiting flexible and goal-directed behaviours, which are regarded as essential features of human deceptive behaviour. In support of the clinical findings mentioned above, recent neuroimaging studies involving healthy individuals have provided substantial evidence that the prefrontal cortex is consistently active during the making of deceptive responses relative to honest responses (Spence *et al.*, 2001; Langleben *et al.*, 2002, 2005; Lee *et al.*, 2002, 2005; Ganis *et al.*, 2003; Kozel *et al.*, 2004a, b, 2005, 2009; Davatzikos *et al.*, 2005; Nunez *et al.*, 2005; Phan *et al.*, 2005; Abe *et al.*, 2006; Mohamed *et al.*, 2006; Abe *et al.*, 2007, 2008; Gamer *et al.*, 2007; Browndyke *et al.*, 2008; Hakun *et al.*, 2008; Lissek *et al.*, 2008; Spence *et al.*, 2008; Bhatt *et al.*, 2009; Ganis *et al.*, in press; Hakun *et al.*, in press; Kozel *et al.*, in press; Lee *et al.*, 2009; Monteleone *et al.*, in press).

The available evidence allows us to hypothesize that Parkinson's disease patients have difficulty making deceptive responses due to dysfunction of the prefrontal executive system, and that this is the reason why they seem to be relatively honest compared with healthy individuals. To test our hypothesis, we developed a novel cognitive task for measuring the ability of Parkinson's disease patients to give deceptive responses, and assessed the correlation between their ability to tell a lie and their resting

brain metabolism using PET with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG). Unlike the activation paradigm with normal participants, which assesses neural response during the actual performance of a task, resting-state studies of metabolic rate with FDG-PET in brain-damaged patients can reveal regional dysfunction associated with their cognitive impairments. Resting-state FDG-PET is considered to be especially useful in the context of the neuropsychological investigation of patients with neurodegenerative disease (Desgranges *et al.*, 2002; Mentis *et al.*, 2002; Eustache *et al.*, 2004; Lozza *et al.*, 2004; Piolino *et al.*, 2007), because regional metabolic rate is a marker of integrated local synaptic activity and is sensitive to both direct neuronal/synaptic damage and secondary functional disruption at synapses distant from the primary site of pathology (Magistretti *et al.*, 1999). To our knowledge, the present study is the first to provide direct neuropsychological evidence that the prefrontal cortex plays a critical role in human deceptive behaviour.

Materials and Methods

Participants

The participants were 32 idiopathic Parkinson's disease patients and 20 normal controls matched for age, sex and score on the Mini-Mental State Examination (MMSE). The demographics of the Parkinson's disease patients and normal controls are shown in Table 1. All the patients were recruited from the Tohoku University Hospital. Normal controls with no history of neurological or psychiatric disease were recruited from local communities via an advertisement. The diagnosis of Parkinson's disease was made by board-certified neurologists according to the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank criteria (Gibb and Lees, 1988). The patients' motor symptoms were evaluated using Hoehn-Yahr staging (Hoehn and Yahr, 1967) and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III (Fahn and Elton, 1987). The scores of UPDRS part III were recorded while the patients were 'on' medication. The inclusion criteria for patients in this study were as follows: age between 50 and 75 years, age at onset above 40 years, Hoehn-Yahr stage from 1 to 3, and a score of 24 or higher on the MMSE. The exclusion criteria were: a medical history of disease of the central nervous system not directly related to Parkinson's disease (e.g. stroke, head injury, epilepsy), concurrent psychiatric illness such as schizophrenia or manic depression, a documented or suspected history of drug abuse and/or alcoholism, diabetes mellitus and major abnormalities on brain MRI scans such as cerebral infarction or tumour. Of the 32 patients with Parkinson's disease, 14 were taking drugs for Parkinson's disease (i.e. levodopa and/or dopamine agonists), and they were asked not to take these drugs for at least 5 h before PET scanning.

Because we intended to conduct correlation analysis between the ability to tell lies and resting regional glucose metabolism within the group of patients, none of the control subjects who participated in the neuropsychological assessments was included in the PET study. However, even if correlation analysis within the group of patients identified the specific regions responsible for disability to tell lies, this would not prove that these findings were caused by the disease. To draw a definite conclusion, we needed to demonstrate explicitly that the regions identified in the correlation analysis were hypometabolic in the patients relative to the normal controls, i.e. lesioned. Therefore, we obtained PET data from another group consisting of 14 healthy participants without psychiatric or neurological disease (seven women,

Table 1 Demographic and neuropsychological data (mean \pm SD) of the Parkinson's disease patients and controls

Variable	Parkinson's disease patients (n=32)	Controls (n=20)	P-values
Demographics			
Age	65.9 (6.7)	65.5 (4.8)	0.807
Sex (Female/Male)	19/13	11/9	0.756
Education	11.7 (2.1)	12.7 (2.4)	0.127
Duration of Parkinson's disease	4.1 (4.6)	–	–
Levodopa equivalent dose (mg/day)	507.0 (825.6)	–	–
UPDRS part III (motor part) ^a	18.1 (7.2)	–	–
Hoehn-Yahr stage (median/range)	2.5/1.0-3.0	–	–
Cognitive function			
MMSE	28.3 (1.7)	28.6 (1.1)	0.386
Digit span			
Forward	5.7 (0.9)	5.6 (1.0)	0.693
Backward	4.1 (1.0)	4.8 (1.0)	0.035
Spatial span			
Forward	5.7 (0.9)	5.6 (1.1)	0.546
Backward	5.0 (1.0)	4.9 (0.9)	0.588
ADAS word recall			
Total score	19.3 (4.3)	21.3 (3.5)	0.089
Verbal fluency			
Category: animal	16.4 (5.3)	22.1 (5.8)	0.001
Syllables: 'fu', 'a', 'ni'	22.1 (8.2)	29.4 (8.7)	0.004
Trail-making test (time required) ^b			
Part B - Part A	83.0 (41.0)	59.1 (33.7)	0.035
Stroop task (accuracy)			
Congruent	98.0 (11.0)	100.0 (0.0)	0.424
Incongruent	93.5 (14.9)	95.6 (8.8)	0.565
Go/No-go task (accuracy)			
Go condition	99.9 (0.5)	100 (0)	0.184
No-go condition	99.6 (1.2)	99.6 (1.3)	0.942

Chi-square test was used for sex ratio, and *t*-test was used for the remaining variables.

a One patient was not assessed (*n*=31).

b Two patients could not complete this test (*n*=30).

ADAS=Alzheimer's Disease Assessment Scale.

seven men; mean age 64 years; mean education 12.3 years; mean MMSE score 29.1). There was no significant difference in age, sex, education and MMSE score between the patients and these healthy participants (all *P*>0.1). The PET data obtained from our sample of 32 patients were contrasted with those obtained from this normative group, and a resulting mask image was used in the correlation analysis in order to confine our analysis to regions showing hypometabolism in the Parkinson's disease patients. All the PET images were obtained with the same machine (see below).

After being given a detailed description of the study, written informed consent was obtained from all participants in accordance with guidelines approved by the Ethical Committee of Tohoku University and the Declaration of Helsinki.

Standard neuropsychological tests

For all the patients and controls, in addition to the MMSE, a set of standard neuropsychological tests was used to identify any explicit cognitive deficits. Attention was assessed by digit span and spatial span subtests from the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R). Memory function was assessed by a word recall task from the

Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS). Frontal lobe function was assessed by verbal fluency tasks, the trail-making test and computerized versions of the Stroop task and the Go/No-go task.

In the computerized version of the Stroop task, the subjects were required to name the colour of the ink in which single words were printed, as each word was shown on the screen. Four ink colours were used, and all the words in the test were the names of these four colours. Therefore, trials were either congruent (colour and word the same) or incongruent (colour and word different). Each stimulus was presented for 2000 ms, with 2000-ms interstimulus intervals. The entire session consisted of 72 congruent and 24 incongruent trials. The verbal response was recorded on a digital sound-recording machine.

In the computerized version of the Go/No-go task, when a single digit appeared with the illustration of a dog in the centre of the screen, the subjects were required to read the digit aloud. When the number appeared with the illustration of a cat, the subjects were required to make no response. Each stimulus was displayed for 2000 ms, with 2000-ms interstimulus intervals. The entire session consisted of 72 Go trials and 24 No-go trials. The verbal response was recorded on a digital sound-recording machine.

The experimental deception task

The experimental task consisted of an incidental study phase and a recognition memory test phase during which the participants were asked to tell the truth or a lie. First, we prepared colour photographs of 51 common living things and 51 common inanimate objects. Three of each type of these photographs were used as study buffers (three at the beginning and three at the end of a study list) to exclude primacy and recency effects on memory performance. The remaining 96 photographs were divided into two sets of equal numbers of animate and inanimate stimuli. One set was used as study items in the study phase and as target items to be recognized later in the test phase, and the other set was used as distracters in the test phase. These two sets of photographs were matched for visual complexity, familiarity and arousal (all $P > 0.1$), as rated by a separate group of 20 normal adults (10 women, 10 men; mean age 32.9 years), who did not participate in the present experimental deception task. Each set of 48 stimuli was further divided into four lists of 12 stimuli each. Then, four lists of photographs were compiled by combining 12 stimuli from one set and 12 stimuli from another. These four lists consisting of 24 stimuli were again matched for visual complexity, familiarity and arousal (all $P > 0.1$).

For the recognition memory phase, four actors (two men and two women) were videotaped over 96 trials. In each scene (lasting 6 s with a 1-s interval between scenes), one of the actors randomly showed a colour photograph of stimuli, while asking, in Japanese, 'Did you see this photograph?' Each actor showed 24 stimuli, one by one in randomized order, except that the same actor did not appear sequentially.

During the study phase, the participants viewed 48 study stimuli and six buffer stimuli, presented one at a time for 5 s on a computer screen. All the stimuli were presented visually in white squares on a black background. The interstimulus interval was 1 s, during which cross-fixation was presented. To ensure that the participants paid attention to the stimuli, they were instructed to indicate verbally whether each photograph represented an animate or an inanimate object.

During the test phase (the main part of the present study), the participants viewed a video consisting of 96 scenes. In total, 48 studied and 48 unstudied stimuli were presented by the four actors. The participants were asked to say whether each photograph was familiar (i.e. 'I saw') or not (i.e. 'I didn't see') after the actor had asked the question, 'Did you see this photograph?' In addition, participants were also requested to tell the truth in response to three actors (Truth condition) and to tell a lie in response to the remaining actor (Lie condition). We used unequal stimulus classes (25% lie and 75% truth) on the assumption that truthful responses are frequent and ordinary, whereas deceptive responses should be infrequent and extraordinary. In fact, previous studies of executive function, such as the Stroop effect, have suggested that a lower proportion of incongruent trials (homologous with deceptive responses in the present study) increases the cognitive conflict associated with responding to the stimuli (Carter *et al.*, 2000; Swick and Jovanovic, 2002; Fellows and Farah, 2005). The actor to whom a lie was to be told was counterbalanced across the participants.

The experiment yielded four types of responses: true responses for the studied items, true responses for the unstudied items, deceptive responses for the studied items, and deceptive responses for the unstudied items. In this study, collapsing across item type (i.e. studied or unstudied items), the data were analysed for honest and deceptive responses in the Parkinson's disease patients and normal controls. Mathematically, the effect of cognitive demand on deception was expressed by a deception task index (i.e. the percent of correct responses in the Truth condition minus that in the Lie condition).

The deception task index reflected the difficulty making deceptive responses regardless of the participant's basic recognition memory performance, and was therefore used for correlation analyses.

To investigate the possibility that the Parkinson's disease patients' apparent impaired ability to lie was due to forgetting to which actor they had to give deceptive responses, after the task was completed, both the patients and the controls were asked whether or not they had forgotten the target person they had to deceive throughout the task. They were also presented with face photographs of the four actors, and were asked to indicate the actor to whom they had been instructed to tell a lie. Throughout the entire task session, all the verbal responses made by the patients and the normal controls were recorded on a digital sound-recording machine. These data were subsequently used for the evaluation of performance accuracy and error pattern.

PET data acquisition and voxel-based analysis

After a fasting period of at least 5 h, PET images were obtained using 185–218 MBq FDG. Dynamic PET scans were performed in three-dimensional mode using a Siemens Biograph DUO PET scanner (Siemens Medical System, Inc., USA). Subjects were scanned under resting conditions with their eyes closed and ears unplugged. To minimize the effects of external stimuli during the FDG-uptake period of 1 h, the subjects stayed in a quiet room wearing eye masks. In-plane and axial resolutions of the scanner were 3.38 mm and 3.38 mm, respectively. An attenuation correction was performed with a CT scan. The data obtained were reconstructed using ordered subset expectation maximization (OSEM) algorithms (16 subsets \times 6 iterations) with Gaussian filter with FWHM = 2.0 mm in 256×256 matrix, pixel size of 1.33×1.33 mm and a slice thickness of 2.0 mm. PET images and the values of arterial input function measurements were converted to cerebral metabolic rate of glucose images according to a model based on the autoradiographic technique (Phelps *et al.*, 1979). The interval between the neuropsychological tests and PET scanning was < 4 weeks.

The PET data were analysed with SPM5 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK). All the PET images were normalized to the FDG-template based on the MNI reference brain (re-sampled voxel size $2 \times 2 \times 2$ mm³). Then, all the images were smoothed using an isotropic Gaussian kernel of 10 mm to increase the signal-to-noise ratio and to compensate for differences in gyral anatomy between individuals. To reduce between-subject variation in global metabolic rates, the count of each voxel was normalized to the total count of the brain using proportional scaling.

The deception task indices were entered as covariates of interest in the analysis of the Parkinson's disease patients, with the aim of identifying regions showing decreased metabolism associated with low performance. The threshold of significance was set at $P < 0.001$ at the voxel level (uncorrected), with a significance of $P < 0.05$ at the cluster level (corrected). To confine our analysis to regions showing hypometabolism in the patients relative to the normal participants, the PET data obtained from our sample of 32 patients were contrasted with those obtained from a group of 14 healthy participants (who did not participate in the present experimental deception task), and a resulting map with a liberal statistical threshold ($P < 0.05$, uncorrected) was used for masking in the correlation analysis. In addition, possible confounding effects of age and sex (i.e. biological factors) were controlled by entering these variables into the model. Then, in separate analyses, the duration of Parkinson's disease, the effect of medication