

〈総説〉

パーキンソン病の認知機能障害とその神経基盤

—薬物療法と認知リハビリテーションの発展に向けて—*

丸山 哲弘¹⁾

〔認知リハビリテーション 3(1) : 2~16, 1998〕

Key words : パーキンソン病, 認知機能障害, 神経基盤, 前頭葉機能障害, 薬物療法, 認知リハビリテーション

I. はじめに

近年, 欧米を中心にパーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略す) の認知機能に関して多数の興味ある知見が報告されている。PD 患者の神経心理学的特徴が前頭葉損傷例でみられるものに類似することから, その本態はとりわけ遂行機能障害症候群であることが認識され, 本疾患の認知機能において前頭葉障害説が常に重要な作業仮説として研究が精力的に進められている。

最近, 機能的解剖のうえでも, 運動症状の病変主座である黒質-線条体ドパミン系以外に中脳から前頭前野皮質, 前帯状回, 扁桃核, 中隔核などに投射する中脳-辺縁-大脳皮質ドパミン系の異常が推定され¹⁾, なかでも PD においては前頭前野の機能異常が認知機能障害と深く関わりをもつのではないかと考えられている。しかし, PD の認知機能障害の特徴が前頭葉損傷例と全く同じものではなく, 皮質下性痴呆に代表される bradyphrenia は基底核の障害に特有な所見といえる。すなわち, 本来 PD の認知研究のなかでもっとも興味のあるのは, 黒質をはじめとする基底核が認知機能と如何に関わっているかである。この問題はひいては本疾患の認知機能障害のリハビリテーションにつながる鍵ともいえる。しかし, 基底核

が前頭前野や大脳辺縁系と密接な神経連絡をもつ以上は基底核-前頭葉系あるいは基底核-辺縁系といった枠組みのなかで議論が進められているのが現状である。

PD の認知機能障害については, 痴呆を伴わない要素的な認知機能障害と全般的痴呆に分けて議論されている。われわれは, PD の病理的過程のなかで, 前者は基底核に特有な障害であり, 後者は大脳皮質にまで病変が及んだ非特異的なものと考えている。PD における最近の認知心理学的研究の対象の多くは微妙な認知機能障害, すなわち実験室ではじめてとらえることができる異常であり, 患者自身の日常生活場面での訴えが運動障害に比べて少ないことから, その問題を臨床レベルでとらえた認知リハビリテーションの研究はほとんど行われていない。しかし, Hoehn & Yahr 分類の3度以上では運動症状とともに bradyphrenia などのいわゆる皮質下性痴呆の症状がみられることが多く²⁾, 日常生活に何らかの支障をきたしていると考えられる。今後ますます高齢化が進む社会において, PD 患者はさらに増加するであろうが, 患者の QOL を考えるうえで運動機能のみならず認知機能のリハビリテーションを避けては通れない時期にきていると思われる。

本稿では, これまで多数の研究によって PD の認知機能がどこまで明らかにされているのかを述べ, その神経基盤を踏まえ, たうで, 薬物療法と

* Cognitive impairment and its neural basis in Parkinson's disease ; Strategy for pharmacotherapy and cognitive rehabilitation

1) リハビリテーションセンター-鹿教湯病院神経内科

認知リハビリテーションのストラテジーについて考察する。

II. パーキンソン病の認知機能障害 (各論)

PD では様々な認知機能障害が報告されているが、なかでも重要なのは、記憶、遂行機能、認知速度、注意である。その理由は、Fodor⁹⁾のモジュール理論に代表されるように、言語や認知は大脳皮質を介した道具的機能であり、一方、記憶や遂行機能などは皮質下構造 (視床、基底核) を広く介した基本的機能であるから、基底核に病変をもつ PD では後者の機能が特に重要になる。

1. 記憶

1) 短期記憶、作動記憶

一般的に、PD では数唱やブロック盤のタッピング課題での再生は正常であり、短期記憶容量は保たれる。しかし、Peterson & Peterson 課題のようにリハーサルを妨害すると短期記憶痕跡の減衰が正常者に比べて速い¹⁰⁾。この古典的な課題はまさしく作動記憶における中枢実行系の機能を反映するものであり、PD での中枢実行系の障害にほかならない。また、PD では単語リストの自由再生課題での系列位置において初頭効果が低下しており、これも作動記憶の中枢実行系の障害として考えられている⁹⁾。

近年、作動記憶の大脳局在が前頭前野にあることが実験的に証明され⁷⁾、特にこの皮質でのドパミン神経が深く関与しているという報告⁸⁾があり、ドパミン系の障害が主たる原因である PD の認知機能に極めて重要である。

作動記憶の研究に最もよく用いられる方法に二重課題法があり、PD の認知機能障害の説明概念として作動記憶を最初に取り入れたのが Brown と Marsden である⁹⁾。彼らは Stroop 課題とランダム数字発生課題を同時に行わせた結果、PD では明らかに Stroop 課題の成績が低下した。この原因として中枢実行系の処理資源の減少ないし方略的配分の障害を挙げた。一方、Dalrymple-Alford ら¹⁰⁾は追跡課題と数唱課題を用いた二重課題で PD の中枢実行系の異常を指摘しているが、中枢処理資源の減少なのか注意処理資源の配分の

問題なのか結論に至っていない。最近、Fournet ら¹¹⁾は言語スパン、視覚性スパン (パターン認識)、空間スパン (配列認識) をさせた後に、無干渉条件、「グ」を発音させる干渉条件、数字列のはじめの3つを数唱させる干渉条件で作動記憶を検討した結果、中枢実行系のはたらしそのものに異常はなく、中枢実行系の中枢処理資源の減少が認められた。われわれも、聴覚性および視覚性記憶学習課題での検討から、PD では中枢実行系の機能障害よりはむしろ中枢処理資源の減少を指摘している¹²⁾。したがって、PD では一時的に貯蔵された情報を一定の注意水準下で処理する能力に問題がある。

2) 長期記憶

A) 顕在記憶

PD では、情報の登録や保持は正常であるが、検索やより高次のレベルでの情報処理過程に問題があるといわれる。すなわち、一度貯蔵庫に保存した情報を検索する過程に障害がみられる。想起様式には再生と再認があるが、PD では再生のみに障害がみられるとするのが一般的である。例えば、単語リストや物語再生、対連合学習などで再生障害がみられる。Heitanen ら¹³⁾はこの再生障害は早期未治療群の PD に観察され、一方晩期発症群では観察されなかったと報告しており、この再生障害が単なる加齢効果によるものでなく、PD におけるドパミン系の記憶系に果たす役割を考えるうえで興味深い。

PD での記憶学習や方略的記銘に焦点を当てた研究もみられる¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。Buytenhuijs ら¹⁷⁾は、カリフォルニア言語学習テストを用いて単語リストの記銘方略について検討した結果、PD では学習する幾つかの単語を意味的にカテゴリ化して記銘する方略を用いず提示された順に丸覚え的に記銘しており、内生的方略の障害であると報告した。この方略的記銘障害は記憶過程において検索というよりは登録に関する問題であるが、意味的処理と登録という2つの認知操作を扱う意味では作動記憶の障害として捉えられる。

また、顕在記憶の一つであるエピソード記憶についても検討されている。Sagar ら¹⁸⁾の報告で

は、PDのエピソード記憶能力について、歴史的に有名な公的事件の再認は保たれていたが、最近の出来事に関する再生が障害されていた。また、一部のPDでは出来事に関する内容の記憶に比べて日時想起の能力が障害されていた。

B) 潜在記憶

PDの潜在記憶の障害としては手続き記憶あるいは学習に障害がある。手続き記憶の研究として、認知パズルの“ハノイの塔”を修正した“トロントの塔”課題¹⁹⁾や“ロンドンの塔”課題²⁰⁾、回転追跡盤課題²¹⁾²²⁾、鏡映文字の読み課題²¹⁾、目隠し迷路検査²³⁾などがある。Heindelら²²⁾の報告を除きPDでは手続き学習に障害がみられている。Saint-Cyrら¹⁹⁾は、問題解決指向としての多段階的計画の障害にその成因を求めている。なお、PDでは診理解や物品の概念などの意味記憶や直接的プライミングは保たれる。

2. 遂行機能

1) セット変換機能

ヒトの遂行機能をみる検査として最もよく用いられているものにWisconsin Card Sorting Test (WCST)がある。WCSTは分類できたカテゴリ(達成カテゴリ)数とエラー数(非保続性エラー及び保続性エラー)によって評価される。一般的に、PDでは達成カテゴリ数の低下とエラー数の増加が認められている。これらの結果の解釈として、保続性エラー数の増加はセットの変換能力障害を、非保続性エラー数の増加は注意が関与するセットの保持能力障害を反映するといわれている。Coolsら²⁴⁾は、認知と運動の双方の機能でPDはセットを切り替える能力 shifting aptitude が低下しているとした。Leesら²⁵⁾はPDの発症早期、すなわち神経伝達物質の異常ではドーパミン系の異常に限られる時期でもWCSTで異常を呈することを強調しているように、WCSTはPDの遂行機能を検出するのに最も鋭敏な検査である。最近、Owenら²⁶⁾のコンピュータを用いた系統的な研究では、各病期のPDに対して空間的短期記憶、空間的作動記憶、ロンドンの塔課題、注意セット変換課題を施行したところ、治療群では全ての課題で障害されていたが、未治療(早期)

群では注意セット変換課題でのみ、しかも全群のなかで最も障害されていたとし、病期により認知機能の障害のパターンが異なると報告している。この結果は、Leesら²⁵⁾の考えと全く一致している。そのほか、PDでは、セット保持能力を反映するOdd-Man-Out testでも成績が低下する²⁷⁾。PDにおけるセット障害として、セット変換の問題なのか、セット保持の問題なのか、今後さらに検討する必要がある。

2) 概念形成

またセット変換とは別の角度から、われわれは概念学習について多数例のPDを対象にModified Vygotsky Testを施行したところ、概念学習における収束性思考と発散性思考の2つの思考様式で有意に獲得概念は低下し、思考の柔軟性に起因する障害と報告した²⁸⁾。この思考や推論も広い意味でより高次の遂行機能と捉えることができる。一方、Cronin-Golombら²⁹⁾は問題解決指向型課題のなかで、poisoned food problemsや種々の概念検査を施行し、概念形成や推論そのものは正常であり、エラーの特徴から先行の情報に影響されやすいといったセット変換の障害であることを強調している。

3) 企図、計画

PDでは、遂行機能のうち企画や計画についての異常も指摘されている。Saint-Cyrら¹⁹⁾の“トロントの塔”課題における各施行の第1ブロックでの移動数の増加やMorrisら²⁰⁾の“ロンドンの塔”のコンピュータ版では企画時間の延長などからPDの企画の障害ないし問題解決指向の障害が指摘されている。一方、Luriaの“折れ線描画”や“手の位置”のような系列動作の障害にみられるように、PDでは行動計画の障害が指摘されている³⁰⁾³¹⁾。Flowers³²⁾は、移動標的を追跡する課題で、PDは備わっている予知能力を使うことなく、与えられた感覚情報に直接的にとびつきやすいことを指摘しており、自己計画性の喪失した状態とも理解される。

4) 流暢性

流暢性検査として、語流暢性、図形流暢性、思考流暢性などがあるが、最も多く用いられるもの

は語流暢性検査である。PDの語流暢性障害には音韻的課題で低下³³⁾あるいは意味的範疇課題で低下³⁴⁾するという報告がある。Auriacombeら³⁵⁾はPDの語流暢性障害は文字的情報の検索に問題があるとしているが、標的語が意味的よりも音韻的のほうが意味的に検索する能力を改善させるという所見は興味深い。一方、Downesら³⁶⁾はPDでは基本的に語流暢性障害はないが、音韻的課題と意味的範疇課題を交互に行わせたときのみ障害を認めたとし、その原因に注意的抑制と内的表象の維持に問題があるとした。

3. 認知速度

PDの認知機能障害の一つとして精神活動の緩慢さ *mental slowing* が常に問題にされ、時には“*bradyphrenia*”という経験的な、ある意味では曖昧な概念によってまとめられてきた。*bradyphrenia* の概念については Revonsuoら³⁷⁾の論文に詳しいが、その本質については未だ議論が多い。最近、実験心理学で最も利用されている反応時間パラダイムを扱った多数の研究がある。選択反応時間と単純反応時間の差が中枢処理時間と定義すると、PDでは中枢処理時間はおおむね正常である。Revonsuoら³⁷⁾は、痴呆のないPDに対して種々の反応時間課題を施行し、情報処理段階を自動的処理、意図的処理、運動プログラミングに分けて検討した結果、運動要因を反映する単純反応時間の延長は全例で認められたが、知能が高い群ではいずれの認知処理段階も正常であり、PDでは認知速度の低下はないと結論している。

一方、BrownとMarsden⁹⁾は、PDの特異的認知障害を検出するには選択反応時間は簡単すぎると述べている。彼らのStroop課題や先に述べたMorrisら²⁰⁾の“ロンドンの塔”課題のような、より複雑な遂行機能を含む課題ではじめて認知速度の延長がみられる。この点を考慮すると、PDに特異的な障害なのか、負荷する課題に特異的な障害なのか、さらには障害の程度が軽いために複雑な課題ではじめて差が出現するのかなどの疑問が常に残される。

最近、Cooperら³⁸⁾は単純反応時間とgo/no-go課題での選択反応時間を視覚と聴覚刺激を複

雑に操作して測定した結果、PDは刺激の複雑さに比例して反応時間の延長を示した。この認知速度の遅延に関して、①知覚-運動が刺激の種類や複雑さを問わず抑うつ(覚醒度を含む)のみに選択的に影響を受け、②認知-分析が常に刺激の複雑さと認知速度遅延との一定した相関関係に重要な役割を演じていると報告している。また、後者において、PDでは特別の情報処理障害があるというのではなく、この疾患の神経生化学的基盤となる線条体のドパミン系の機能低下がもたらす神経細胞のシグナル/ノイズ比の増加が入力信号の判別を困難にさせる結果、運動皮質の信号開始が抑制され、出力である反応を遅らせるためではないかと考察している。

また、認知速度を計測する方法としてよく用いられるものに Sternberg の悉皆型操作課題があり、あらかじめ2~6個の数字列を記憶させ、次いで探索すべき数字を呈示し、それがあらかじめ記憶した数字列のなかにあった場合にできるだけすばやく反応ボタンを押して反応時間を計り、その値を文字列数で割ったものが1個あたりの照合時間、すなわち悉皆速度と定義される。この課題をPDではじめて用いた Wilsonら³⁹⁾の実験では、PDは記憶内容の点検作業は正確であるが、加齢に伴い悉皆速度が低下することを認めている。しかし、その後の多数の追試^{40)~43)}ではPD群と正常群でこの悉皆速度に有意な差がなく、この課題での認知速度の測定に対して疑問が投げられている。

4. 注意

PDでは注意・覚醒水準に問題が生じていることは、単純反応時間の遅延とその外来警告刺激による改善がうかがわれる。外部からの刺激によって焦点化が受動的に誘導された場合を一次的注意あるいは受動的注意といい、その時の目的や動機に従って積極的に意図された場合を二次的注意あるいは能動的注意という。

受動的注意については単純反応時間によく反映される。PDでは単純反応時間は延長している。Yanagisawaら⁴⁴⁾は外来警告刺激により単純反応時間は短縮するが、反応時間が延長している患者

ほど短縮率は高いとし、単純反応時間の遅延に注意が強く影響していることを強調した。また、Bloxham⁴⁵⁾は反応時間の短縮に及ぼす警告刺激の有効時間がPDでは著明に短縮していることを指摘した。以上の結果から、PDの単純反応時間の延長の要因として注意保持機構の障害が考えられる。

次に、能動的注意についてはPosner課題⁴⁶⁾での検討が多い。これは、スクリーン上の固視点の左右のどちらか一つに標的刺激が現れるが、あらかじめ現れる位置に手がかり刺激が与えられた場合(注意を受動的に引き寄せられた場合)と現れない位置に与えられた場合との単純反応時間の差が検討されている。当然、手がかり刺激と標的刺激が一致する確率が高ければ反応時間の差が大きくなる。この課題をはじめてPDに用いたRafal⁴⁰⁾の報告では有効(一致)条件の方が無効(不一致)条件よりも差が大きかった。また、Yamada⁴⁷⁾は進行期のPDでは手がかり刺激の有効条件に差がなく、手がかり刺激を有効利用していないことを示した。一方、Wright⁴⁸⁾は無効条件での反応時間の延長がみられないことを報告した。これらの解釈として、受動的注意障害のため手がかり刺激が十分に働いていないか、あるいは無効条件で方向づけられた注意が標的刺激によつてすばやく誘導された可能性が考えられる。

III. パーキンソン病における認知機能障害の神経基盤

一般的にPDでは病理学的に前頭葉に病変を有さないのに、これまでなぜ本疾患における認知機能障害の本質が前頭葉機能障害であるのかが問題になる。近年、皮質下構造と大脳皮質の関係において、その機能的解剖が、かなり詳しく明らかにされている。

1. 神経回路からみた神経基盤

基底核をめぐる神経線維連絡は、主として運動機能の研究から明らかにされてきた。近年DeLong⁴⁹⁾により提唱された運動回路(motor loop)が有名である。この回路では、線条体(尾状核と被殻)は運動皮質の広汎な領域から興奮性

入力を受け、淡蒼球内節または外節に抑制性線維を送っている。淡蒼球内節はこの線条体からの抑制性線維と外節から視床下核を介して入ってくる興奮性線維の両方の入力を受けて最終的に視床に抑制性線維を送り、さらに視床から運動皮質に興奮性の出力を送るといった閉鎖回路を形成する。その後Alexanderら⁵⁰⁾によって運動回路以外にも前頭葉-皮質下に密接な線維連絡をもつ複雑回路(complex loop)が存在することが提唱され、後にこの回路は精神活動に関わりがあると考えられ、認知ループ(cognitive loop)と呼ばれる。

Cummings⁵¹⁾は、前頭葉-皮質下回路がヒトの行動に影響しているかについて代表的な基底核変性疾患を例にあげ明解に説明している。彼は、Alexanderら⁵⁰⁾が提唱した前頭葉-皮質下回路のなかで3つの認知ループ(図1)を再現させ、これらの回路の共通経路は尾状核、淡蒼球、視床であり、しかもその神経回路の神経線維はそれぞれが独立して走行し閉鎖回路を形成していることを強調し、同じ中継路である基底核を通りながら、これらの回路が破綻した場合に症状は異なると推察し、それぞれ背外側前頭前野症候群、眼窩前頭葉症候群、前帯状回症候群とした。これらはいずれも前頭葉症候群である。さらに、基底核変性疾患のなかで、PDは背外側前頭前野症候群を、ハンチントン舞蹈病は眼窩前頭葉症候群と前帯状回症候群を呈すると明言している。

2. 投射系からみた神経基盤

閉鎖回路とは別に、皮質下構造、主に脳幹や前脳基底部からの大脳皮質や大脳辺縁系に直接投射する神経線維の障害によつても認知機能障害を生じる可能性が考えられる。PDでは、黒質-線条体ドパミン作動性神経の障害が前提であるが、病期の進行とともに、図2に示すように、中脳-皮質-辺縁系ドパミン作動性、無名質-皮質コリン作動性、縫線核-皮質ノルアドレナリン作動性、青斑核-皮質セロトニン作動性などの神経線維の変性をきたすことが知られる⁵²⁾。これらの投射系のなかで、中脳-皮質-辺縁系ドパミン作動性神経は前頭前野に広く投射するため、その障害は前頭葉機能障害の発現に強く影響する。

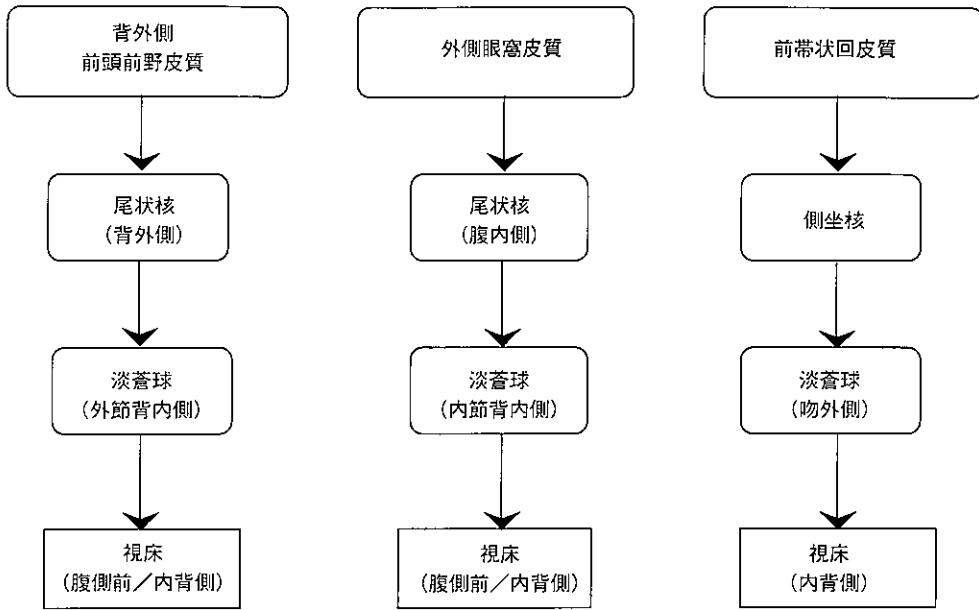


図1. 認知および感情に関わる3つの前頭葉-皮質下回路（認知ループ）
 (Cummings JL⁵¹), 1993)

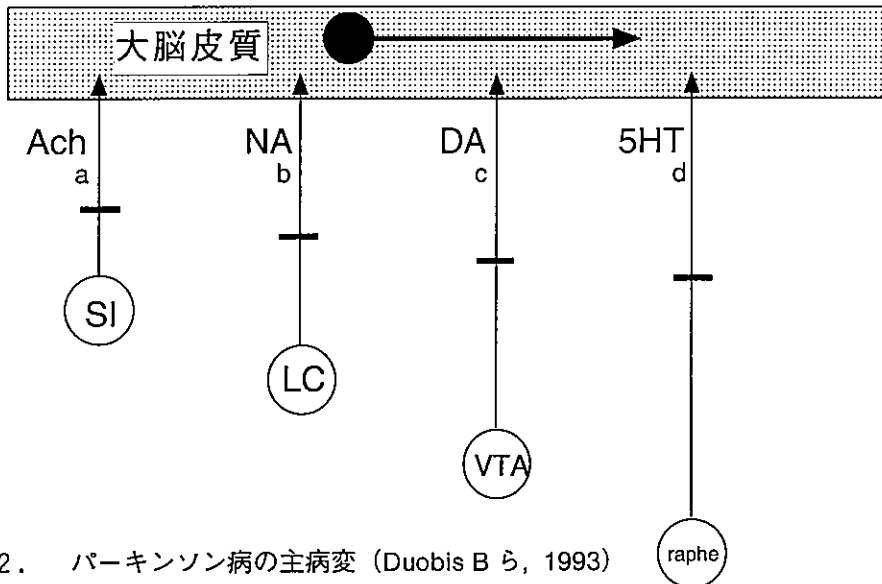


図2. パーキンソン病の主病変 (Duobis B ら, 1993)
 SI, マイネルトの基底核; LC, 青斑核; VTA, 中脳腹内側核;
 raphe, 縫線核

- a innominate-cortical cholinergic system
- b ceruleo-cortical noradrenergic system
- c mesocorticolimbic dopaminergic system
- d rapheo-cortical serotonergic system

3. 分子生物学からみた神経基盤

PDにおける認知機能障害の発現機序には直結しないまでも種々の神経伝達物質が生理学的にどのような役割を演じているかを理解することも重要である。たとえば、基底核に関わりの深いドーパミンを例にあげると、皮質-基底核モジュール(基本単位)における運動や認知に対するドーパミンの果たす役割は、被殻の棘状ニューロンに集中する大脳皮質からの入力を状況に応じて増強させるモジュレーターとしてとらえることができる⁵³⁾。実際に細胞レベルでのドーパミン増強効果は学習を誘導させることによりパターン認識を形成し、ある状況下での意味のある行動として反映される。また、ドーパミンは複数の信号入力のなかから状況によって選択する信号の切り換え (switching) に関与し、一方ノルアドレナリンは重要な情報のみを選択する働き (tuning) があるという推測もなされている⁵⁴⁾。このような分子レベルでの知見はある種の認知活動、たとえば遂行機能や注意を考えるうえで示唆に富む。

IV. パーキンソン病における認知障害の薬物療法

先述したように、PDの認知機能障害の神経基盤として黒質-線条体ドーパミン作動性神経の障害が根本的に存在することから、リハビリテーションよりも薬物療法が優先される必要がある。一般的に、発病初期であればL-Dopaの補充療法がPD患者の運動障害に対しては必ず奏功するはずである。しかし、パーキンソン病の認知障害に対する有効性については議論が多い。L-Dopaの投与開始の初期では僅かな心理的改善効果をもたらすが、次第にその効果は減弱し、長期的投与では幻覚、妄想、せん妄などのむしろ副作用としての精神障害をきたすようになる。

Bowenら⁵⁵⁾はL-Dopaによる認知機能への影響について、PD患者で投与前後のWCSTの成績を比較し、エラー数の減少を認めているが、この薬剤の認知機能に及ぼす特異的な変化というよりは、覚醒効果によるものという見方が強い。しかし、L-Dopaを長期服用した患者で、On-Offがみられる患者での認知機能をOn状態とOff状態

で比較した検討では、Off状態での記憶力障害や認知速度の低下が観察されるという報告⁵⁶⁾⁻⁵⁹⁾が散見されることから、PD患者の中枢神経系でのドーパミン代謝の変化は認知機能に何らかの影響を与えていることが示唆される。しかし、この場合でもその変化はわずかなものであり、覚醒系への非特異的効果である可能性が高い。

では、なぜL-Dopa投与がPDの認知機能障害に必ずしも好影響をもたらさないかについては、2つの可能性が生じる。本疾患で障害を受けるドーパミン系には黒質-線条体ドーパミン作動系のほかに、中脳-皮質-辺縁系ドーパミン作動系が存在するが、後者の系に対してL-Dopaはドーパミン受容体の高感受性を誘導するため、むしろ有害な精神症状を招く可能性がある。もう一つの可能性は、病期が進行した場合にドーパミン系以外の皮質投射系(図2)の障害も生じることが挙げられる。特に、痴呆を呈するPDでコリン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系の異常が指摘されている⁵²⁾。また、PDの認知機能障害の一つの原因として脳内アセチルコリンの減少が関与していることについて神経薬理学的にも検討されている。PDの治療薬の一つに抗コリン薬が使われることがあるが、近年この薬物が本患者の認知機能に悪影響を及ぼすとの指摘が多い。われわれも以前に抗コリン薬がPDの認知機能に与える影響について検討したのでここに紹介する。

PDの認知機能に影響を与える抗パーキンソン病薬の検討

すでに、われわれは、PDでは概念形成検査の一つであるModified Vygotsky Test (MVT)で障害がみられることを指摘している²⁸⁾が、その一端で抗パーキンソン病薬がPDの認知機能に如何なる影響を及ぼすかを明らかにすることが目的である。

1) 対象と方法

痴呆を伴わないPD群78例、正常対照群78例を対象に、MVTのほかに、WCST、知能検査としてMini-Mental State Examination (MMSE)、感情検査としてZung's Self-rating Depression Scale (ZSDS)を施行した。3例を除くすべて

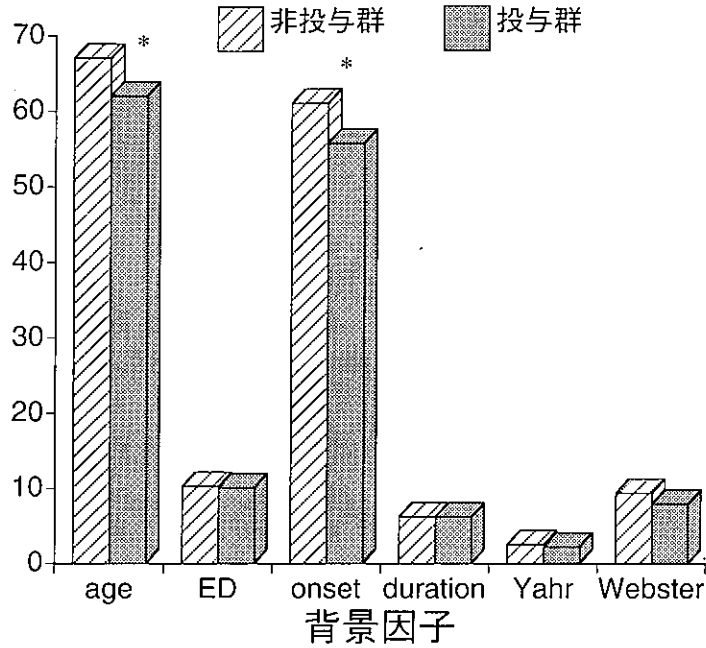


図3. 非投与群と投与群における背景因子の比較
* : P < 0.05

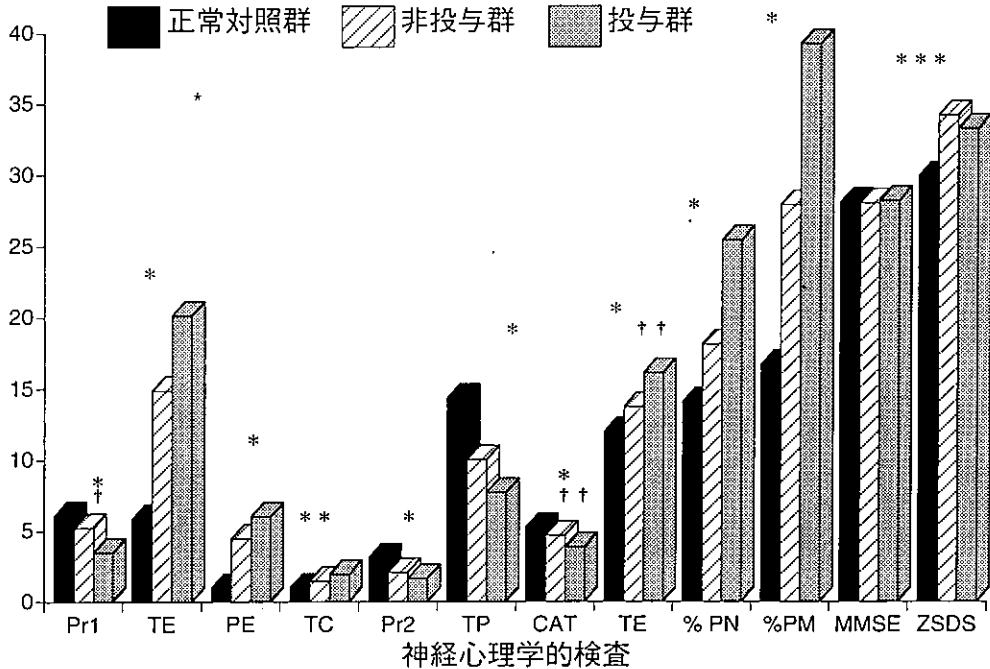


図4. 神経心理学的検査の比較
Pr1:MVTの収束性思考の獲得原理数、TE:総エラー数、PE:保続性エラー数、TC:総手掛かり数、Pr2:MVTの発散性思考の獲得原理数、TP:総ポイント数、CAT:WCSTの達成カテゴリ数、TE:総エラー数、%PN:ネルソン型保続、%PM:ミルナー型保続

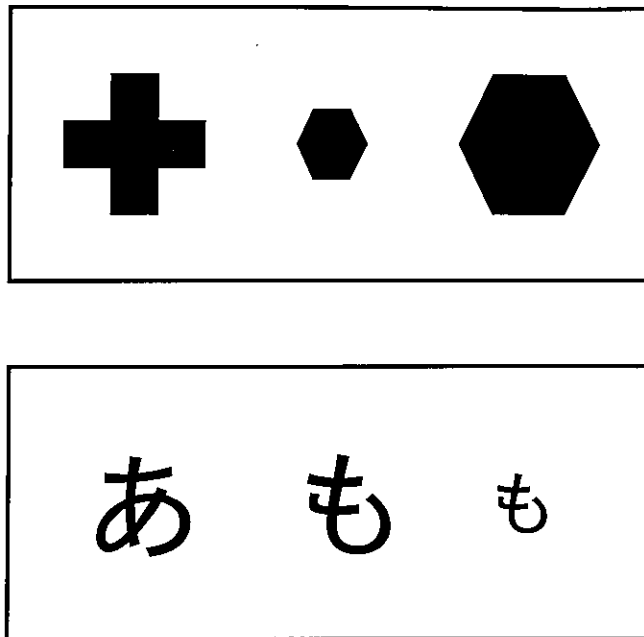


図5. Odd-Man-Out testの呈示刺激

のPD群はいずれかの抗パーキンソン病薬を服用していた。そこで統計学的に検定できる例数をもった抗バ薬の組み合わせを選出したところ、L-Dopa薬、プロモクリプチン、トリヘキシフェニジル、アママンタジンの組み合わせが11例（第1群）、L-Dopa薬、プロモクリプチン、アママンタジンのそれが21例（第2群）、L-Dopa薬、プロモクリプチンのそれが18例（第3群）であった。これら3群間で背景因子である、年齢、教育年数、発症年齢、罹病期間、Webster's Rating Scale（PDの運動機能）に有意差を認めなかったが、MVTとWCSTの下位項目で第1群の成績が低い傾向を認めた。そこで、投薬内容に着目して抗コリン薬であるトリヘキシフェニジルがPDの認知機能に悪影響しているのではないかと考え、本薬剤投与の有無でPD群を投与群（27例）と非投与群（51例）の2群に分けて検討した。

2) 結果 (図3, 4)

非投与群と投与群の背景因子では、年齢と発症年齢において非投与群が有意に高かった ($P <$

0.05)。認知機能検査の結果を正常対照群を含めて3群でKruskal-Wallis検定を用いて検討したところ、MMSEを除く検査で有意差を認めた。Mann-Whitney検定を用いた下位検定では、投与群は非投与群に比較して、MVTにおける収束性思考の獲得原理数 ($P < 0.01$)、WCSTの達成カテゴリ数と総エラー数（いずれも $P < 0.05$)で有意な成績低下を認めた。

3) 考察

以上の結果から、抗コリン薬はPDの従来から指摘されている記憶機能のみならず前頭葉機能へも悪影響を及ぼすと考えられる。その成因としてマイネルト基底核からの一部が前頭前野皮質に投射しているため、本来同部位での変性が指摘されている本疾患ではさらにアセチルコリンの伝達障害をきたし前頭葉機能低下を惹起する可能性が高い。したがって、高齢や進行期のPD患者への抗コリン薬の投与にあたっては、記憶のみならず前頭葉機能にも十分配慮する必要がある。

これまでのところ、L-Dopaが注意障害に対して覚醒効果をもたらす以外にPDの認知機能障害

に有効な薬物療法は存在しない。しかし、先述の注意障害や認知速度の問題は認知リハビリテーションでは限界があり、薬物療法に頼らざるをえない。認知機能障害に対する抗パーキンソン病薬の有効性についての前向きな評価は未だ行われていないため、今後の精密な認知薬理学的研究の発展に期待するしかない。

V. パーキンソン病の認知リハビリテーション

冒頭でも述べたように、PDの認知リハビリテーションについての報告はほとんどない。PDの認知障害は痴呆を除いては日常生活に影響することは少なく、運動障害に比重が置かれているためと思われる。最近、古川ら⁶⁰⁾はPDの認知訓練として認知的セットの変換課題を身体訓練と併用し、WCSTをはじめとする認知検査での改善効果を認めたと報告している。

われわれも、まだ予備段階であるが、セット課題であるOdd-Man-Out test (OMOT)を認知訓練に取り入れて認知リハビリテーションを行っているので紹介する。OMOT (図5)では形と大きさの2つのセット基準が設けられ、被検者に同時に呈示される3つの刺激(文字、図形)のなかからそのどちらかの基準で外れる1つを選ばせる。WCSTとの違いは、被検者に自らセットを考えさせるのではなく、あらかじめどちらかのセット基準を教示し、それに従って仲間外れを指させていくもので、セット保持に重点を置くものである。

OMOTによる認知リハビリテーションの試み

1) 対象と方法

当科に入院している痴呆のないPD患者7例(平均年齢68.9歳、Hoehn & Yahr分類3.3度)を対象に、PTとOTによる身体訓練(基本動作、協調性訓練、巧緻性訓練)に併せて、認知リハビリテーションとしてOMOTを3回/週を1セットとして連続3週間施行した。この訓練効果を評価するため、施行前と各セットの終了時にWCSTを施行した。

2) 結果(図6, 7, 8)

OMOTの成績は、セットを追うごとに正答数

の増加と保続性エラー数の減少を認めた。認知リハの評価の対象になったWCSTの成績は、OMOT施行前と各セット間での比較においてすべての下位項目で統計学的に有意な改善を認めた(Friedman検定:達成カテゴリ数: $P < 0.05$;総エラー数: $P < 0.01$;Nelson型保続数: $P < 0.05$;Milner型保続数: $P < 0.05$)。下位検定では、各下位項目とも施行前と第3セットの間で有意差を認めた(Wilcoxonの符号付き順位検定:達成カテゴリ数: $P < 0.05$;総エラー数: $P < 0.01$;Nelson型保続: $P < 0.05$;Milner型保続: $P < 0.05$)。

3) 考察

われわれが行ったOMOTによる認知リハビリテーションはまだ症例数が少なく、考察するには十分な結果が得られていないが、PDのセット変換障害に対してセット課題を用いて訓練し、類似したセット課題で評価したことに意義がある。この認知リハビリテーションは、PD患者ではエピソード記憶は比較的良好に保たれていることから、顕在的かつ強制的学習であるが、反復することである程度の学習効果が得られると思われる。これは、PDでは内的手掛かりを利用することは困難であるが、外的手掛かりは十分に利用できること⁶¹⁾につながる所見である。すなわち、外的の手掛かりを与えて訓練させれば、ある程度内的手掛かりを形成するように誘導できるのではないかと考えられる。PDの身体訓練において体位変換や上下肢の交互運動など運動セットの訓練が重要であるように、認知リハビリテーションにおいても認知的セットの訓練が有効であることが示された。

先述したように、PDではセット変換障害のほかにも種々の認知機能障害を認めることから、今後領域をしばった認知リハビリテーションを開拓しなければならない。やはり、最も重要なことは、PD患者では認知機能の何が障害され、何が保たれているかである。たとえば、記憶に関しては宣言的記憶がよく保たれていることを考慮すれば、運動技能などの手続き記憶の訓練では、手続き的知識を宣言的知識に変換して教示すれば訓練

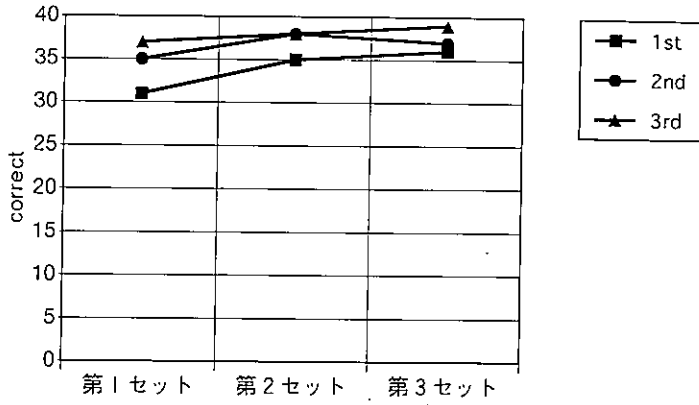


図6. Odd-Man-Out testの正答数成績

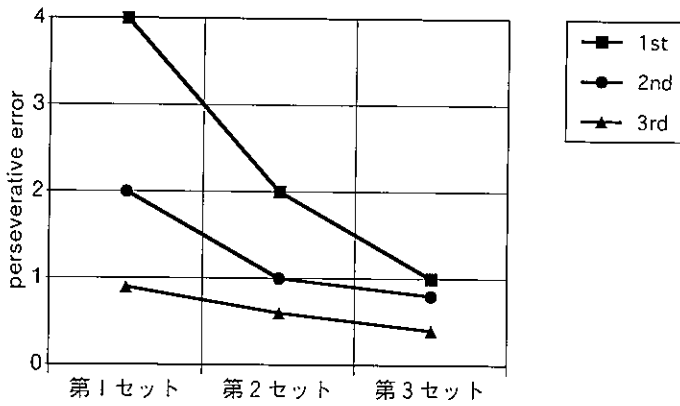


図7. Odd-Man-Out testの保続性エラー数成績

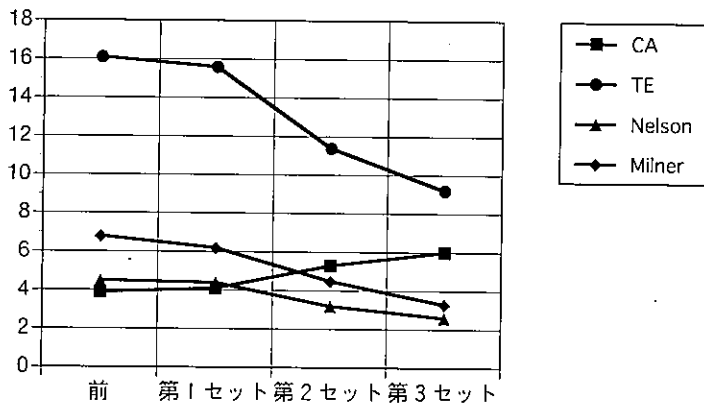


図8. WCSTの成績

CA:達成カテゴリ数, TE:総エラー数, Nelson:ネルソン型保続数, Milner:ミルナー型保続数

効果が得られるであろう。この考えは、Pascual-Leone ら⁶¹⁾の実験からも支持される。すなわち、PD 患者は課題遂行を改善するのに宣言的知識を利用でき、手続き的知識を宣言的知識に変換するのに多くの試行が必要であるが、手続き学習は成立する。

現在、PD の認知リハビリテーションは始まったばかりであるが、身体訓練とともに重要であることを認識しなければならない。

文献

- 1) Javoy-Agid F, Agid F: Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology* 30: 1326-1330, 1980
- 2) 進藤政臣, 丸山哲弘, 片井聡ほか: パーキンソン病における bradyphrenia の神経心理学的検討。平成9年度神経変性疾患班会議報告書(投稿中), 1998
- 3) Fodor JA: *The modularity of mind*, MIT Press, Cambridge, 1983
- 4) Tweedy JR, Langer KG, McDowell FH: The effects of semantic relations on memory deficits associated with Parkinson's disease. *J Clin Neuropsychol* 4: 235-247, 1982
- 5) Cooper JA, Sager HI, Jordan N et al: Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114: 2095-2122, 1991
- 6) Della Sala S, Pasetti C, Sempio P et al: Deficits of the "primacy effect" in Parkinsonians interpreted by means of the working memory model. *Arch Suisses Neurochir Psychiatr* 138: 5-14, 1987
- 7) Goldman-Rakic PC: Working memory and the mind. *Sci Am* 22: 73-79, 1992
- 8) Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS: The role of the D1-dopamine antagonist into the prefrontal cortex of the rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71: 515-528, 1994
- 9) Brown RG, Marsden CD: Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 111: 323-345, 1988
- 10) Dalrymple-Alford JC, Kalders A, Jones RD et al: A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 360-367, 1994
- 11) Fournet N, Moreaud O, Roulin J-L et al: Working memory in medicated patients with Parkinson's disease; the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 313-317, 1996
- 12) 丸山哲弘: パーキンソン病における顕在記憶の神経心理学的研究—聴覚性及び視覚性課題における再生記憶及び再認記憶の系統的評価—。信州医誌45: 159-175, 1997
- 13) Heitanen M, Terävänen H: Cognitive performance in early Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 73: 151-159, 1986
- 14) Flowers KA, Pearce I, Pearce JM: Recognition memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1174-1181, 1984
- 15) Delis DC, Levin BE, Kramer JH: Verbal learning and memory deficits in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 9 (abstract): 17, 1987
- 16) Vriezen ER, Moscovitch M: Memory for temporal order and conditional associative-learning in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 28: 1283-1293, 1990
- 17) Buytenhuijs EL, Berger HJC, Van Spaendonck KPM et al: Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 32: 335-342, 1994
- 18) Sager HJ, Cohen NJ, Clark K et al: Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain* 111: 185-206, 1988

- 19) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE: Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 111: 941-959, 1988
- 20) Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ et al: Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 757-766, 1988
- 21) Harrington DL: Procedural memory in Parkinson's disease; impaired motor but visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 12: 323-339, 1990
- 22) Heindel WC, Salmon DP, Shults CW et al: Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems; a comparison of Alzheimer's and Parkinson's disease. *J Neurosci* 9: 582-587, 1989
- 23) Wallesch C-W, Kasrnath HO, Papagno C et al: Parkinson's disease patient's behaviour in a covered maze learning task. *Neuropsychologia* 28: 839-849, 1990
- 24) Cools AR, Van Der Bercken JH, Horstink MW et al: Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 443-453, 1984
- 25) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106: 257-270, 1983
- 26) Owen AN, James M, Leigh PN et al: Front-striatal cognitive defferent stage of Parkinson's disease. *Brain* 115: 1727-1751, 1992
- 27) Flowers KA, Robertson C: The effects of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 517-529, 1985
- 28) 柳澤信夫, 丸山哲弘, 田丸冬彦ほか: パーキンソン病の概念形成障害. 厚生省特定疾患, 神経変性疾患研究班 (班長 柳澤信夫), 1993年度研究報告書, p. 60-63, 1993
- 29) Cronin-Golomb A, Corkin S, Growdon JH: Impaired problem solving in Parkinson's disease; impact of a set-shifting deficit. *Neuropsychologia* 32: 579-593, 1994
- 30) Pillon B, Dudois B, Lhermitte F et al: Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, Alzheimer's disease. *Neurology* 36: 1179-1185, 1986
- 31) Harrington DL, Haaland KY: Sequencing in Parkinson's disease; abnormalities in levels of programming and controlling movement. *Brain* 114: 99-115, 1991
- 32) Flowers KA: Lack of prediction in the motor behavior of parkinsonism. *Brain* 101: 35-52, 1978
- 33) Batles KA, Trosset MW, Tomoeda CK et al: Generative naming in Parkinson's disease patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 15: 547-562, 1993
- 34) Raskin SA, Sliwinski M, Borod C: Clustering strategies on tasks of verbal fluency in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 30: 95-99, 1992
- 35) Auriacombe S, Grossman M, Carvell S et al: Verbal fluency deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychology* 7: 182-192, 1993
- 36) Downes JJ, Sharp HM, Costall BM et al: Alternating fluency in Parkinson's disease. *Brain* 116: 887-902, 1993
- 37) Revonsou A, Portin R, Koivikko L et al: Slowing of information processing in Parkinson's disease. *Brain Cog* 21: 87-110, 1993
- 38) Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P et al: Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time task in Parkinson's disease. *Brain* 117: 517-529, 1994
- 39) Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL et al: High-speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex* 16: 67-72, 1980
- 40) Rafal RD, Posner MI, Walker JA et al: Cognition and basal ganglia; Separating

- mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 107: 1083-1094, 1984
- 41) Lafleche GC, Stuss DJ, Nelson RF et al: Memory scanning and structured learning in Alzheimer's dementia and Parkinson's disease. *Can J Aging* 9: 120-134, 1990
 - 42) Ransmayr G, Bitschnau B, Schmidhuber-Eiler B et al: Slowing of high-speed memory scanning in Parkinson's disease is severity of parkinsonian motor symptoms. *J Neural Transm [PD sect]* 2: 265-275, 1990
 - 43) Howerd LA, Binks MG, Moore P et al: How convincing is the evidence for cognitive slowing in Parkinson's disease? *Cortex* 30: 431-443, 1994
 - 44) Yanagisawa N, Fujimoto S, Tamaru F: Bradykinesia in Parkinson's disease; disorders of onset and execution of fast movement. *Eur Neurol* 29 (suppl 1): 19-28, 1989
 - 45) Bloxham CA, Dick DJ, Moore M: Reaction times and attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1178-1183, 1987
 - 46) Posner MI, Cohen Y: Components of visual orienting. In *Attention and Performance X*, Bouma H, Bouwhuis D (eds), p. 531-556, Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, 1984
 - 47) Yamada T, Izuinn M, Schlzer M et al: Covert orienting attention in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53: 593-596, 1990
 - 48) Wright MJ, Burns RJ, Geffen GM et al: Covert orientation of visual attention in Parkinson's disease; An impairment in the maintenance of attention. *Neuropsychologia* 28: 151-159, 1990
 - 49) DeLong MR: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13: 281-285, 1990
 - 50) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL: Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9: 357-381, 1986
 - 51) Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880, 1993
 - 52) Dubois B, Boller F, Pillon B et al: Cognitive deficits in Parkinson's disease. In *Handbook of neuropsychology*, vol 5, ed by Boller F, Grafman J, Elsevier, Amsterdam, pp. 195-240, 1993
 - 53) Houk JC: Information processing in modular circuits linking basal ganglia and cerebral cortex. In *Models of information processing in the basal ganglia*, ed by Houk JC, Davis JL, Beiser DG, MIT Press, Cambridge, pp. 3-9, 1995
 - 54) Oades RD: The role of noradrenaline in tuning and dopamine in switching between signals in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 261-282, 1985
 - 55) Bowen FP, Hoehen MM, Yahr MD: Parkinsonism; effects of levodopa on concept formation. *Neurology* 25: 701-704, 1975
 - 56) Brown RG, Marsden CD, Quinn N et al: Alterations in cognitive performances and affect-arousal state during fluctuations in motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 454-465, 1984
 - 57) Mohr E, Fabbrini G, Williams J et al: Dopamine and memory function in Parkinson's disease. *Mov Dis* 4: 113-120, 1989
 - 58) Pullman SL, Watts RL, Juncos JL et al: Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology* 38: 249-254, 1988
 - 59) Pillon B, Dubois B, Bonnet AM et al: Cognitive 'slowing' in Parkinson's disease fails to respond to levodopa treatment; The

- 15 objects test. *Neurology* 39 : 762-768, 1989
- 60) 古川俊明, 本田哲三, 日原信彦ほか: パーキンソン病の認知障害へのリハ訓練の試み. *J Clin Rehab* 5 : 212-215, 1996
- 61) Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K et al: Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 34 : 594-602, 1993