

琉球大学学術リポジトリ

修正簡易精神症状検査 (3MS) と簡易トレール・メーカー検査 (BTMT) によるパーキンソン病患者の神経心理学的評価

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学教育学部 公開日: 2008-02-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 富永, 大介, Tominaga, Daisuke メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/3288

修正簡易精神症状検査(3MS)と簡易トレール・メイキング検査(BTMT)によるパーキンソン病患者の神経心理学的評価

富永大介

The Neuropsychological Assessment of Parkinson's Disease using Modified Mini Mental State Examination(3MS)and Brief Trail Making Test(BTMT)

Daisuke TOMINAGA

要約

Parkinson's disease is a motor disorder which mainly shows tremor, muscle rigidity, hypokinesia and posture disorder. Recently Parkinson's disease has been said some kinds of cognitive dysfunctions similar to those of dementia

This study aims to examine the aspect of the cognitive function of Parkinson's disease patients under the following hypotheses. That is, whether Parkinson's disease shows the declined cognitive functions similar to patients who were dementia and the dysfunction of the frontal cortex. And does the chemical treatment of the Parkinson's disease affect their cognitive functions? Moreover, is there the degree of their severity related to their cognitive functions?

Fifty-six outpatients who's ages ranged from 50 to 70 were given the Modified Mini Mental State Examination (3MS) which briefly tests the global cognitive function and the Brief Trial Making Test (BTMT) which is sensitive to the deficit of the frontal cortex function. The degree of their severity was assessed on the criterion of Hoehn & Yarh.

Firstly, the total score of 3MS did not shown a significant cognitive disorder as a function of the their age compared with the matched control subjects. However, the total score of 3MS of the patients with the third and forth degree levels of severity of Parkinson's disease had significantly lower than those of the control subjects. Secondly, each of the four items of 3MS, first recall, writing, recall of four-legged animals and mental reversal, was shown the significance between patients with the third and forth level of their severity of Parkinson's disease and the control subjects. Also, each of the three items of 3MS, writing, copy two pentagons and recall of four-legged animals, was shown the significance between patients with first and second level and those of the third and forth level of their severity of Parkinson's disease. These results suggest that patients with Parkinson's disease should show the dysfunction of the frontal cortex. Thirdly, the total score of 3MS showed the slight correlation with dopamine drug but no correlation with anticholinergic drug, which is said affect memory. Whereas the combination dopamine drug with anticholinergic drug showed the positive correlation with the indices of BTMT. Hence, These results suggest that the lowed funtion of frontal cortex examining by the performance of BTMT might relate with these medical effects.

注 この論文は、平成11年2月 第20回 沖縄精神神経学会で発表した。
この論文は、沖縄県立那覇病院・神経内科医師・国吉和昌氏との共同研究によるものである。

パーキンソン病とは

パーキンソン病（以下PD）は、1817年James Parkinsonによって、“shaking palsy”として記載された疾患である。PDでみられる主症状には、主なものは振戦（tremor）、筋固縮（muscle rigidity）、寡動（hypokinesia）、姿勢障害（posture disorder）がある。

振戦とは、上肢、下肢を含む身体の振るえをさす。PDの患者の場合は、振戦は毎秒、4～6回ぐらの規則的なものである。初め一側の上肢に始まり、続いて下肢、それから反対側の上肢へと広がっていくことが多い。小脳病変による振戦では、姿勢の保持や動作中ひどくなるが、PDでは逆に、軽くなるのが特徴である。発病初期でよく観察される振戦の症状では、特に静止時に起こり、随意運動を行っていないときに顕著に生じる。また、暗算などの精神的な負荷をかけた時には増強することが知られている。筋固縮とは、関節の他動運動に対して、伸長時に筋に生じる反射性の収縮による持続的な硬さをいう。たとえば、検査中に、肘関節の屈伸で伸ばされる筋肉に固縮が感じられる。屈曲時には上腕三頭筋に、伸展時には上腕二頭筋に抵抗として固縮を感じることができる。また、腕の回内、回外運動を行わせると、検査者の腕には抵抗として固縮を感じることができる。同様に、頸部の前屈と後屈を行わせると、前屈のときは後頸部の筋肉に、後屈のときは前頸部の筋肉に固縮を感じることができる。

臨床場面では、日常観察される動作をその印象によって、無動（akinesia）、寡動（hypokinesia）、動作緩慢（bradykinesia）と分けて捉えている。無動と寡動は、動作の欠如または減少を意味し、動作緩慢は動作のろさを意味する。PDの歩行姿勢の特徴についてみると、彼らは、上半身を前屈し、上肢は肘関節を屈曲し前に垂らし、膝も軽く曲げた姿勢をとる。また、歩幅は狭く（小刻み歩行）、手振りは、減少し、進行すると第一歩が出なくなり（start hesitation）、足がすくんで前にでない（すくみ足、frozen gait）のようになる。

PDでは、4大徴候を中核とする運動障害の他に自律神経障害に基づく徴候である排尿・排便障

害、起立性低血圧、発汗異常等の症状を呈する。さらに主症状以外に自律神経症状を知ることが重要である。

PDのこのような疾患の病因は、中脳黒質のドパミンの代謝障害によることがわかっている。PDの責任病巣は、中脳黒質緻密層を中心とする神経細胞の変性や脱落にあることが知られている（早原、1988）また、細胞内封入体であるLewy小体が黒質に出現する。黒質の神経細胞は、線条体にその軸索を伸ばしており、線条体へドパミンを供給している。このため、PDでは黒質の変性によって、線条体のドパミン量は減少している。また病状が進行するにつれて、青斑核のノルアドレナリンニューロン、Meynert基底核のアセチルコリンニューロンにも変性が及ぶことが知られている。

PDの薬物治療は、中脳黒質からは、線状体に線維が延びており、そのドパミン系神経と、これにつながるアセチルコリン系神経の神経伝達物質に基づいてなされている。この病気の機序の仮説に、ドパミン系とアセチルコリン系のバランスの崩れがある。すなわち、PD患者は、ドパミン系の変性のために、アセチルコリン系が優位になっているという考えである。これを改善するために、ドパミン系機能を活性化する薬剤であるレポドーパ製剤（L-dopa）やアマンタジン（amantadine）を投与する治療をおこなう。また、ドパミンと同様にドパミン受容レセプターを刺激するドパミンアゴニストを投与する治療がおこなわれている。もう一つの治療方法としては、アセチルコリン系を抑える、抗コリン剤の投与が考えられている。このような仮説に基づいて、レポドーパ製剤、アマンタジン、ドパミンアゴニスト、抗コリン剤の4種類の薬剤を中心として、そのさじかげんによる投与がPDの主たる薬物療法である。この中でも最もよく使用されている薬剤はレポドーパである。

しかし、最近の知見によれば（水野、1984）PDの進行に、フリーラジカルが重要な役割にあることがいわれている。レポドーパが、その発生と促進に関係することを示唆する研究もある。これによれば、レポドーパの投与が、逆に神経変性を加速させる可能性（酸化ストレス説）も考えられるわけである。一方、ドパミンアゴニストは、

フリーラジカル消去作用と神経保護作用があることが報告されている。レポドーパは、以前は単独で投与されていたために、副作用が問題であったが、最近では、ドーパ脱酸化酵素阻害剤との合剤による投与がおこなれている。しかし、レポドーパはPDで欠乏するドーパミンを補充するという意味から、この病気においては、最も重要な薬物といえる。一方、PDでは、相対的に優位になっているアセチルコリン系を抑制する抗コリン剤は、1860年代から、PDの治療薬として用いられているものである。振戦などにはレポドーパよりも有効であるといわれるが、高齢者のPDでは、排尿困難や一過性の記憶障害を来すことが臨床で知られている。また、PDの治療薬として用いられている薬物には、ドーパミン放出促進剤のアマンタジンや、ノルアドレナリン系のニューロンの機能低下の改善をねらったL-thero-DOPSがある。このようなPDの薬物投与に関しては、患者の重症度や年齢を考慮した治療が行われている。重症度の一般的基準には、HoehnとYahr(1967)の基準が用いられている。

パーキンソン病の認知機能

ところで、PDでは、知的能力の低下は生じないとParkinson以来いわれてきたが、最近の研究では、PDでは痴呆を合併するとの報告が見られる(Perkin, 1998) その症状の出現率は、報告に

よってばらつきがあるが、ほぼ15から20パーセントであると考えられている。この痴呆症状が、PDの本態によるprimarilyな症状なのか。それとも薬物の副作用によるsecondaryなものか現在までのところ不明確である。

一般に、痴呆は脳の解剖学的観点からは、皮質性痴呆と、皮質下性痴呆に分類することができる。Hodges(1995)は皮質性痴呆と皮質下性痴呆の病理を表1のように分類している。

皮質下性痴呆は、皮質下部が大脳皮質の、とりわけ前頭葉に関係する正常な調節能力の欠損の結果生じる認知障害をさす。言いかえれば、皮質下構造が行っている認知機能と、皮質部と皮質下部を結ぶ回路によって行われている認知機能が障害される状態をさす。皮質下性痴呆は、もともとハンチントン氏病と進行性核上麻痺で起こる痴呆を指した。これらの疾患では、痴呆症状が高率で生じる。しかし近年、その適応範囲は、パーキンソン病などの大脳基底核や白質(white matter)での疾患にも広げられた。その認知障害は、注意機能や前頭葉実行機能の障害が大きく占めるといわれる。また、皮質下性痴呆では、情報を検索する段階での処理速度の緩慢化、自発性の欠如、感情や人格の変化が認められる。記憶においても障害が認められるが、それは、注意容量の減少による符号化の弱化とも考えられる。このことは、記銘した事柄を再生させると、非常に成績は悪いが、手がかりや再認させると健常者と有意差が認めら

表1 Hodges による痴呆の分類基準

Cortical and subcortical dementias

Cortical dementias	Subcortical dementias
Alzheimer's disease	Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olzewski syndrome)
Creutzfeldt-Jakob disease	Huntington's disease Parkinson's disease Wilson's disease Normal pressure hydrocephalus White matter diseases (leucodystrophies and multiple sclerosis) AIDS encephalopathy

れないことからわかる (Walsh, 1991)。皮質下性痴呆の特徴的な健忘症状は、病初期の段階ではほとんど認められない。

これに対してアルツハイマー型痴呆を代表とする皮質性痴呆は、言語、行為、記憶、視空間認知能力で障害が認められるが、注意、実行機能は比較的保たれている。また、認知処理の遅延化、人格変化といった皮質下性痴呆の症状は、初期の段階ではほぼ認められない。また特徴的な障害として、エピソード記憶が初期の段階から障害され、再認と再生の障害の程度は、ほとんど解離が認められない。

それでは、PDの患者の認知機能障害は、皮質下性痴呆の症状を特徴とするのであろうか。PD患者の注意、記憶過程の障害を個々の実験神経心理学的手法で捉えた研究はあるが (Richards et al., 1991, 宮崎ら, 1997)、PD患者の認知機能障害の様相を psychometric method により、全体的に捉えた研究は少ない。また、PD患者の痴呆症状をはじめとする認知機能の有無の把握に、病気の本態との関係ばかりでなく、薬物療法との関係も考慮する必要があるが、この種の研究報告は本邦では見当たらない、たとえば、PDに投与される抗コリン剤が、精神症状として幻覚、妄想、錯乱などを生じさせることや、注意力、記憶力低下を出現させることが臨床で観察されることから、抗コリン系薬物は記憶過程をはじめとする認知機能に影響することが考えられる。PDで、抗コリン系薬物を多く投与されている患者では、特に記憶等の認知障害がみられるのであろうか。薬物の効果や、彼らの重症度を考慮した多次元的な視点から、彼らの認知機能の様相を神経心理学的検査によってとらえることが必要である。

また、痴呆症状を伴わないPD患者の認知障害で、前頭葉障害者と類似する機能欠損を指摘する研究がある (Lezak, 1995, Richards et al., 1991, 宮崎ら1997など)。これら研究では、PD患者では、前頭葉弓隆部 (convexity) の障害により引き起こされる、心的構えの維持 (set-maintain) や切り換え (set-shifting)、運動始動や問題解決の方略産出などで困難を示すことを報告している。Richards (1993) によれば、PD群では、注意・構えの切り換えに障害が認められているとい

う (Richards et al., 1993)。構えの切り換えとは、準拠すべき基準が変化したときに最も適切な基準へと切り換えることである。切り換えの困難は、臨床的場面では高次保続にあたる。また、Cummings (1993) は、心的柔軟性や心的構えの変換や維持の障害が、皮質部の前頭前野背外側部と皮質下構造を結ぶ回路の切断によって生じることを報告している。

さらに、PD患者では、前頭葉機能と密接に関係するワーキングメモリーにおいても機能低下が生じるといわれる。Gabrieli (1996) は、PDでは、単語と数字に関してのワーキングメモリーの容量が減少することを報告している。これはワーキングメモリーの実際容量が減少しているというよりは、精神緩慢が大きいためであると述べている。つまり容量はそれほど変化しないが、精神緩慢のため一定時間内に処理できる情報量が減少しているためであると考えている。

PDの前頭葉機能障害の神経心理学的検査所見は、局所脳血流 (regional-CBF) の機能画像所見によって裏づけられる。PD患者では、前頭葉負荷課題時に前頭葉の脳血流量が減少する (Bes A et al., 1983など)

視空間認知課題においても障害が報告されている (Brown & Marsden, 1986) が、視空間認知機能の障害に関しては議論の余地がある。Brownら (1986) のPDの視空間機能障害の証拠は、WAISでの動作性IQと言語性IQとの解離から導かれたものである。実際、WAISの動作性下位項目には、制限時間が設定されている項目が多く、視空間機能の障害より、言語性項目の遂行低下は精神緩慢に起因によるとも考えられる。また、PD患者の非言語性認知機能を検討したものに、レイブン視覚マトリックス検査を用いた、PDとアルツハイマー型痴呆との比較の研究がある。この検査は、一部が欠けた様々な模様が提示され、その欠けた部分に最も適切な模様を選択するというもので、視覚的思考 (visual reasoning) を測る検査と考えられている。またこの検査は、時間制限がないためにPDでの精神緩慢性による影響は考えられない。その結果、PDでは、アルツハイマー型痴呆患者に比べて有意に低下する。

本研究の目的

本来、PDの主たる臨床症状は運動障害である。しかし、最近のPDの研究から、運動機能の障害ばかりでなく、認知障害が合併することが知られてきた。しかし、いまだ、その認知障害の主たる障害は何かということの解明までは至っていない。PD患者では、高い割合で痴呆を合併することが知られているが、この痴呆症状が、皮質性の痴呆の特徴も持つのか、あるいは皮質下性の痴呆の特徴をもつのか、それとも、このような分類では明確に説明することが不可能な、PDに特異的な認知障害があるのか。たとえば、PDでは、注意機能の障害や非言語性の構成障害がみられるのか。このような観点による、PD患者の認知機能の詳細な分析はないといえよう。

我々の今回の報告では、PDの知的機能、認知機能の様相に関して、神経学的重症度の程度、薬物投与の有無等のPDに関わる要因を考慮して、

psychometric method による認知機能の分析を試みた。そこで、本研究の作業仮説として、以下の4つを設けた。

1. PDでは、認知機能の低下がみられるのか。
2. PDでは、前頭葉機能障害と類似の認知機能障害を呈するのか。
3. PDでは、薬物療法が認知機能に影響するのか。
4. PDでは、神経学的重症度が認知機能障害と関係するのか。

対象と方法

対象者

県立N病院神経内科外来に通院中の患者64名である。その内訳を表2に示した。年齢群は、30歳代から80歳までの幅広い範囲の患者から構成された。平均年齢は、65歳である。男女比は、男29名、女性35名であった。学歴は9.53年で、罹病期間は、平均4.27年である。

神経学的所見に関しては、Hoehn & Yarh

表2 本研究で検査を行ったPDの内訳

	全体	30-40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
男女比	64	3	17	22	17	5
M/F	29/35	2/1	6/11	12/10	7/10	2/3
年齢(平均)	65.3(10.0)	38(6.93)	56.6(1.97)	65.5(2.7)	73.2(2.68)	81.4(1.14)
学歴	9.53(2.98)	13.3(2.31)	9.33(2.20)	10.67(3.43)	7.69(2.20)	9.50(2.32)
罹病期間	4.27(3.49)	2.67(0.58)	4.00(3.04)	3.86(2.80)	4.71(4.98)	6.60(2.88)

表3 Hoehn & Yahrの重症度、生活機能障害度による分類(上)と本検査のPDの内訳(下)

● Hoehn & Yahr重症度

	全体	30-40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
Stage I	16	1	7	5	2	1
Stage II	18	2	4	4	7	1
Stage III	20	0	5	8	4	3
Stage IV	9	0	1	4	4	
不明	1			1	0	

● 生活機能障害度(厚生省)

I度	34	3	11	9	9	2
II度	29	0	6	12	8	3

(1967)の重症度分類を用いた。その評価は担当の神経内科医により行なわれた。重症度1段階、16名、2段階、18名、3段階、20名、4段階、9名であり、評価不明のものが1名いた(表3参照)。

同様に、厚生省の異常運動疾患調査研究班による生活機能障害度の分類では、I度:「日常生活、通院にほとんど介助を要さない」の者が、34名であり、II度:「日常生活、通院に介助を要する」の者が、29名であった。III度:「日常生活に全面的な介助を要し歩行、起立不能」の者は、本検査の中にはいなかった。表3に、Hoehn & Yarhの分類基準と、厚生省の生活機能障害度の分類を示す。

つぎに、薬物投与の状況について表4に示す。レポドーパ(L-Dopa)投与の有無では、50歳代以上の患者で、約過半数の患者で投与されている。抗コリン剤の投与状況を見ると、約78%の患者に投与されている。特に、50歳代と60歳代ではほとんどの患者で投与されていることがわかる。

本研究で施行された神経心理学的検査

本研究で用いられた神経心理学的検査は、修正簡易精神症状検査(3MS)と、琉大式簡易トレール・メーカー検査(BTMT)である。3MSは、脳損傷者や痴呆患者等のスクリーニングのために、MMSEを修正、改良した全体的な認知機能評価のための検査である。この検査を著者らは、簡易精神症状検査である、長谷川式痴呆検査(HDS-R)(加藤仲司, 1991)や簡易精神症状検

査(MMSE)(Folstein & Folstein, 1975)などの検査よりも、患者の認知機能の多要素をプロフィール化によって詳細に、かつ客観的にとらえられるように工夫した(富永ら, 1999)。図1に、MMSEと3MSの認知項目の比較を示した。また、簡易トレール・メーカー検査(BTMT)は、前頭葉機能検査の一部として一般に用いられている。前頭葉検査としては、WCST(鹿島ら, 1995)やSTROOP検査(Stoop, 1935)等があるが、BTMTは、WAIS-Rなどで評価される知的水準が境界領域近くの被験者群や、低学歴の被験者群にも実施可能な検査である。我々は、この検査を改訂して、琉大式標準TMT検査(STMT)と簡易TMT検査(BTMT)を開発した(富永ら, 2000)。ここでは、琉大式簡易TMT検査(BTMT)を用いた。図2に、BTMTの混合図版の例を示す。

結果

PDの修正簡易精神症状検査(3MS)の特徴

① PDの年齢群ごとの特徴

表2で示したように、本研究で神経心理学的検査を実施した30-40歳代と、80歳の患者は合わせて8名であった。一般には、PDの発病の病歴の特徴は、50歳代から70歳代に観察されることから、今回の分析も、50歳代から70歳代までの計56名の患者の分析を中心に行なった。

統制群の検査は、県内私立O総合病院の脳ドック受診者で、器質的障害の既往歴のない同年齢群

表4 本検査のPDの薬物投与の内訳

●抗コリン剤の投与の有無

	全体	30-40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
有	50	3	13	19	10	5
無	14	0	4	3	7	0

●L-DOPA投与の有無

	全体	30-40歳代	50歳代	60歳代	70歳代	80歳代
有	36	0	9	14	9	4
無	28	3	8	8	8	1

[MMSE 30]		[3MSE 100]	
見当識 時間見当識 5		時間見当識 15	
場所見当識 5	10/30	場所見当識 5	20/100
記銘	3/30	3語の記銘 3	3/100
注意・計算	5/30	逆唱 7	7/100
再生	3/30	3語初回想起 9	9/100
言語			
呼称 2		呼称 5	
復唱 1		復唱 5	
3段階命令 3		3段階命令 3	
書字命令 1		書字命令 3	
書取り 1		書取り 5	
図形模写 1	9/30	図形模写 10	31/100
		<追加項目>	
		生年月日、出生地 5	
		4つ足動物想起 10	
		2語の類似性 6	
		3語遅延再生 9	30/100

図1 3MSとMMSEの下位検査項目の比較

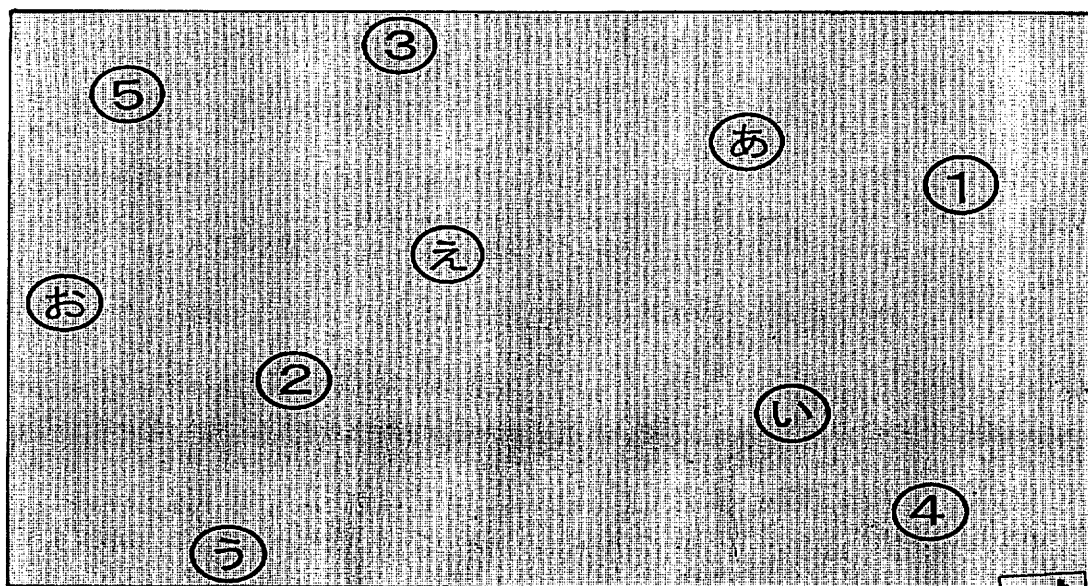


図2 琉大式簡易トレール・メーカー検査の混合図版の例

表5 PDと健常者のMMSE、3MSの比較(下段は標準偏差)

		全体	50歳代	60歳代	70歳代
PD	MMSE	24.46 (3.97)	25.00 (2.81)	24.55 (4.10)	23.82 (4.84)
	3MS	83.88 (10.70)	87.44 (7.11)	83.39 (12.01)	80.94 (11.44)
健常者	MMSE	26.76 (3.02)	27.77 (1.96)	26.57 (2.72)	24.58 (4.60)
	3MS	88 (9.96)	91.65 (7.86)	86.57 (9.96)	81.92 (11.73)

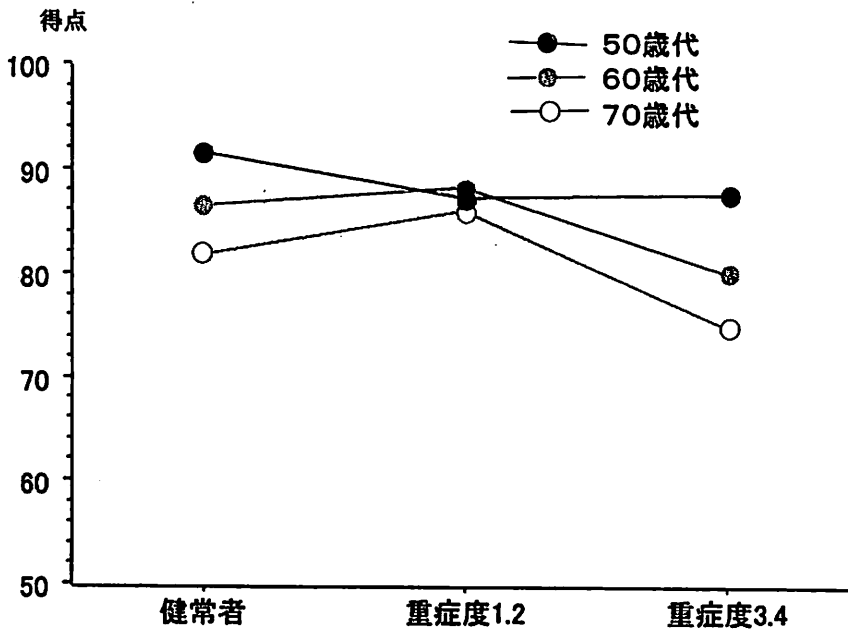


図3 健常者と、重症度1・2、重症度3・4の3MSの全成績の比較

の健常者、75名である。

表5に両群の各年齢群ごとの3MSの結果を示した。これによると、どの年齢群もPD群は、健常者に比べて、わずかに低得点を示した。しかし、70歳代では、両群の3MSの総合得点にほとんど差がないことがいえる。全体的にみて、3MSの総合得点では、PD患者の認知機能の低下はみられないことになる。

3MSで測定された認知機能は、一般に年齢の関数として低下することが予想される。年齢区分

(50, 60, 70歳)と重症度(健常者、重症度段階1・2、段階3・4)の2要因の分散分析の結果、年齢の主効果は有意であった($F(2,112)=10.00, p < 0.001$)。下位検定の結果、健常者の結果では、60, 70歳代は、50歳代と比較して、有意に低下することが分かった。しかし、重症度1・2段階のPDでは、年齢の効果による差はみられなかった。重症度が3・4段階になると、図3からでは、高年齢群で、3MSの成績低下を示すように見えるが、重症度段階3・4の高年齢群では分散が大き

いのか傾向もみられなかった。このことは、PDでは、健常者群の結果とは異なって、3MSの結果では、年齢との関係がみられないことが分かった。

② 重症度、生活機能障害度との関係

それでは、PD患者では、パーキンソン以来言われてきた、運動機能障害が主たる障害であって、認知的な機能異常はないといえるのであろうか。Hoehn & Yahrの重症度分類に基づいて、それらの各群と健常者の3MSの検査結果を比較した。重症度1・2段階の患者は、29名で、3・4段階の患者は、26名であった。結果的には、約半々の患者に分類された。3MS総合得点の比較では、分散分析の結果有意であった ($F(2,123)=5.64$,

られたところはいずれの項目も、重症度が高いほど成績の低下を示した。このような項目は、どのような認知機能を反映しているであろうか。

想起1、逆唱、口頭命令は、注意機能を反映する可能性がある。たとえば、想起1の課題は、記銘の直後、被験者に、認知的妨害課題が与えられ、その後、すぐに妨害の前の記憶項目を尋ねる問題である。口頭命令、逆唱は、検査者の言うことに注意を集中したり、ある課題に集中することが強く要求される課題である。

つぎに、書字、図形模写の課題は、認知処理に知覚運動処理が要求される課題である。PDでは、任意の文章を書いたり、ある種の図形を模写することが不得意であるということを示す結果である。

表6 Hoehn&Yahrの重症度分類と3MS得点および下位項目の関係

	生・固 見当	時間 見当	場所 見当	3語 記銘	口頭命令 +(0.05)	想起1 *(0.05)	想起 2	類似 類似	書字 *(0.05)	図形模写 =(0.05)	呼称 呼称	命令 命令	語想起 *(0.001)	逆唱 *(0.05)	復唱 復唱	3MS合計 *(0.001)
健常者																
PD 重症度 1・2					+				=(0.05)	=(0.05)			=(0.05)			=(0.05)
重症度 3・4						*			*	"			*	*		*

注) ()は、各群の有意水準を示す

$p < 0.01$)。下位検定の結果は、表6のとおりである。健常者、重症度段階1・2、段階3・4の各群の間で有意であった。神経学的重症度が高くなるほど、認知機能の低下を示したことになる。それではどのような下位項目で、その差が見られるのであろうか。表6に、同じく重症度分類と下位項目間の統計的結果について示した。有意差が見られた項目は、口頭命令、想起1、書字、図形模写、語想起、逆唱の項目であった。有意差がみ

このような課題では、3MSの他の検査とは違って、大脳基底核の関与が必要であることがいえる。特に、重度のPDの成績が有意に低下することがわかった。

語想起の項目も、3群に明瞭な差が見られた項目である。どうして、神経学的症状が重度ほど、あるカテゴリーの項目の名前(動物名)を流暢にあげることが不得意なのであろうか。脳損傷の場合は、この検査の成績低下は左前頭葉障害者に頻

表7 薬物投与と3MS得点および下位項目の関係

	口頭命令	想起1	書字	図形模写	語想起	逆唱	3MS合計
健常者	=(0.01)				*(0.05)	*(0.05) =(0.01)	*(0.05)
薬物投与無							
抗コリン投与	>(0.05)						
L-dopa投与					*	*	*
抗コリン+ L-dopa投与	= >					=	

注) ()は、各群の有意水準を示す

表8 Hoehn&Yahr の重症度分類とTMT遂行測度および注意指標との関係

	数字図版	仮名図版	混合図版	注意指標
健常者	* (0.001)	* (0.001)	+ (0.001) * (0.001)	+ (0.001) * (0.01)
重症度 1-2		= (0.01)	+	+
重症度 3-4	*	* =	*	*

注) ()は、各群の有意水準を示す

繁に生じることが分かっている。PDの場合も、重症度になるにつれて、前頭葉機能低下を示すことにつながるのであろうか。この課題は発話を伴うことから、前頭葉運動野の関与と、大脳基底核の関与が十分示唆されるのではないだろうか。

③ 薬物療法との関係

抗コリンとレボドーパ(L-dopa)を主たる治療薬としているPDでは、このような薬物の効果が、認知機能に負の影響を及ぼすことが考えられる。3MSの下位項目で、薬物効果が見られるかどうか検討してみた。表7はその結果である。3MSの総合得点の有意な差が、健常者とレボドーパ(L-dopa)投与群の間で見られた。個々の下位項目をみると、健常者群と有意に認知機能を低下させた薬物はレボドーパ(L-dopa)であった。語想起、逆唱などの項目で影響があり、想起1、書字、図形模写では有意な差はなかった。このことは、抗コリン系薬物やレボドーパ(L-dopa)は、大脳基底核に関わる運動や認知機能には影響しないのであろうか。前頭葉を中心とする注意、認知機能にこれらの薬物の効果がみられるのであろうか。

PDの琉大式簡易トレール・メーカー検査の特徴

① 重症度、生活機能障害度との関係

前頭葉機能検査の一つであるBTMTの結果について、重症度の関係で分析した。健常者は、3MS施行の健常者とは違った健常者の結果を用いた。健常者の内訳は、50歳代、26名、60歳代 23名、70歳代、22名、計71名の、脳の器質的疾患の既往歴のない者の結果である。3MSの結果から、

レボドーパ(L-dopa)や抗コリン剤が、PDの年齢とは、有意な関係になかったことから、TMTの分析では、年齢の変数については分析しなかった。

表8は、各TMT図版の遂行測度と注意指標と、神経症状の重症度との関係の分析結果である。数字図版と仮名図版は、数字、文字の注意・知覚探索課題を含む精神運動課題である。さらに混合図版は、構え・注意の切り換えを必要とする高次の保続をとらえる検査である。ここでの注意指標は、混合図版－(数字図版+仮名図版)/2(msec.)の値である。すなわち、精神運動に反映されるこの課題の精神運動反応に要した時間を相殺し、構え・注意の切り換えに要する時間だけを求めたものである。

この結果、どの指標とも、健常者とPDとの間に有意差を見出した。数字図版と仮名図版では、PDの特徴である運動緩慢性があることから、差が見られことは十分予想されたことである。しかし、重症度段階1・2では、健常者と有意な差がないことは注目に値するであろう。重症度段階3・4になってはじめて、健常者との有意な差が生じるという結果である。

一方、構え・注意の切り換えを要求する指標である混合図版と注意指標では、健常者、重症度段階1・2、それに、重症度段階3・4と順に成績の低下がみられた。このことは、構え・注意の切り換えの遅滞は、重症度段階1・2でもすでに生じていると解釈できるであろう。これは、PDに特徴的な前頭葉機能障害を示唆する所見ではないだろうか。

表9 薬物投与とTMT遂行測度および注意指標との関係

	数字図版	仮名図版	混合図版	注意指標
健常者	*(0.05) =(0.001)	*(0.05) =(0.05) +(0.01)	*(0.05) <(0.05) =(0.001) +(0.05)	<(0.01) +(0.05) =(0.01)
薬物投与無		+	+	+
抗コリン投与			<	<
L-dopa 投与	*	*	*	
抗コリン+ L-dopa 投与	=	=	=	=

注) ()は、各群の有意水準のレベルを示す

② 薬物療法との関係

表9は、PDの薬物投与が、TMTの各指標に及ぼす効果を検討したものである。抗コリン剤やレポドーパ(L-dopa)の投与を受けてないPDにおいても、仮名図版と混合図版の遂行成績で、健常者と有意な差がみられた。このことは、薬の投与とは関係なく、PDでは、このような課題では、機能低下を受けことを示唆するのであろうか。薬物の効果をどのように解釈すればいいのだろうか。表9の結果から、レポドーパ(L-dopa)は、数字図版、仮名図版と混合図版で、健常者との間に有意な差を生じた。精神運動をとまなう指標では、この薬剤の効果が、認知機能に影響していると解釈できるかもしれない。一方、注意の切り換えに関わる指標である、混合図版と注意指標では、抗コリン性薬剤が認知機能に影響したと解釈できないだろうか。しかし、混合図版は、精神運動と構え・注意の切り換えに関わる認知機能を含んでいる。抗コリン剤とレポドーパ(L-dopa)の併用では、すべての指標において、健常者との間に有意差がみられた。

考察

PDは、脳血管障害などとは違って、神経的症状が慢性的に進行していく疾患であることから、それに伴って、認知的機能低下の減退も十分予想される病気である。それでは、PDでは、神経症状の悪化に伴って、一般的に痴呆症状を呈することになるのであろうか。本研究では認知機能全体

の評価のために、3MSを用いた。この検査では、年齢の関数を考慮したとしても、PD患者の多くが痴呆症状に向かうことはないといえる。もし、認知機能低下をしめしても、皮質性の痴呆症状を示すというよりは、Hodges (1995) が、示したような、皮質下性の痴呆症状を示す認知機能の障害が本研究から示唆された。すなわち、3MSのいくつか下位項目が、特徴的な低下を示していた。具体的には、一般的痴呆症状の尺度ある、健忘症状を捉える想起2や言語的概念操作に関わる類似問題等の成績の低下はまったくみられなかった。

臨床場面でPD患者に出会い、もし、このような項目の低下を示していたら、これはアルツハイマー病か血管障害等を合併した痴呆患者と推測することが可能であろう。このような項目の低下があれば本態性のPDの患者ではないと考えられるのではないだろうか。PDは、一般的に年齢の関数として、健常者と同じような、認知機能の低下をたどるといえそうである。

しかし、PDの認知機能を捉えるとき、彼らの神経学的重症度と、薬物投与による効果について考慮しておくことは重要なことであることが分かった。PDの神経学的重症度は、年齢と相関は低い ($r = .24, p < 0.074$)。年齢の効果よりも、神経学的重症度や薬物投与が、彼らの認知機能障害と密接に関係することが本研究の結果から示唆された。

3MSの結果からいえることは、健常者と比較して、重症度の段階2・4になると、書字と図形模写、さらに想起1、逆唱の成績が有意な低下を

示す。前者は、大脳基底核を含む白質、皮質系の障害に基づく認知機能の障害の反映であると考えられる。後者は、注意機能に関わる障害であり、重症度の段階2・4のPDの語想起の成績低下をも考え合わせると、何らかの前頭葉機能障害を示唆しないだろうか。

このことをさらに裏付けるものはBTMTの結果である。表8の結果からいえたように、重症度段階3・4のPDでは、BTMTのすべての指標で、健常者よりも有意に低下していた。これは、3MSの結果と同じく、数字図版と仮名図版の成績の低下は、大脳基底核を含む白質、皮質系の障害に基づく認知機能の全般的な特異的な障害といえる。また、混合図版と注意指標の健常者との有意差は、前頭葉に関係する正常な調節能力の欠損（構え・注意の切り換えなどの機能）の結果ではないだろうか。また、このことは皮質下構造が行なっている認知機能と、皮質部を結ぶ回路によって行なわれる認知機能の障害を示唆するものである。

つぎに、薬物の効果についてみてみると、3MSの総合点ばかりでなく、語想起、逆唱でも、レボドーパ(L-dopa)の投与によって低下することがわかった。また、TMTの数字図版、仮名図版の遂行にも、レボドーパ(L-dopa)が有意に関係することがわかった。PDの精神運動機能の低下とこの薬物とが関係することが示唆された。抗コリン剤は、一般には、注意力や記憶力低下等に関わることが臨床的には知られている。本結果からは抗コリン剤は、前頭葉機能の構え・注意の切り換えをとらえるBTMTの混合図版と注意指標と関係する結果を得た。前頭葉障害とこの薬物との

関係について、今後さらに検討する必要がある。抗コリン剤とレボドーパ(L-dopa)の併用は、3MSでとらえる認知機能には有意な結果は見られなかったが、BTMTの結果には、どの指標においても、健常者との間に有意差をもたらした。BTMTは、薬物に敏感に反応する課題である。PDのBTMTと薬物の関係については、BTMTのみでなく、さらに、標準TMT検査(STMT)を併用してさらに検討することが必要であろう。そのことによって、大脳基底核を含む白質、皮質系の障害に基づく認知機能の障害と、注意機能に関わる前頭葉機能障害との乖離を見つけ出す手がかりの可能性を示唆してくれる。

最後に、図4は、PDの症状の主要三要因を示したものである。本論文では、PDの神経心理学的障害について検討した。認知障害を検討する際に、運動障害、精神障害、自律神経障害等との関係を無視して、認知の障害はありえないといえる。PD患者の日常生活の適応上の観点から、認知障害の検討の意味を考えるならば、このような他要因と、認知の障害との関係までも検討することが要求されるであろう。PDは、神経症状が慢性的に進行していくことと、精神症状や認知機能の低下はまったく異なる過程ではないはずである。しかし、PD患者の認知機能の様相を正確に知ることによって、運動機能の維持、日常生活での活動性などの、彼らのリハビリテーションの質を高めることが可能になるであろう。もし、痴呆等の認知の重度の障害があれば、これはPDに何らかの合併症状を疑うべきと示唆してくれるのは、神経心理学的研究からいえることではないだろうか。

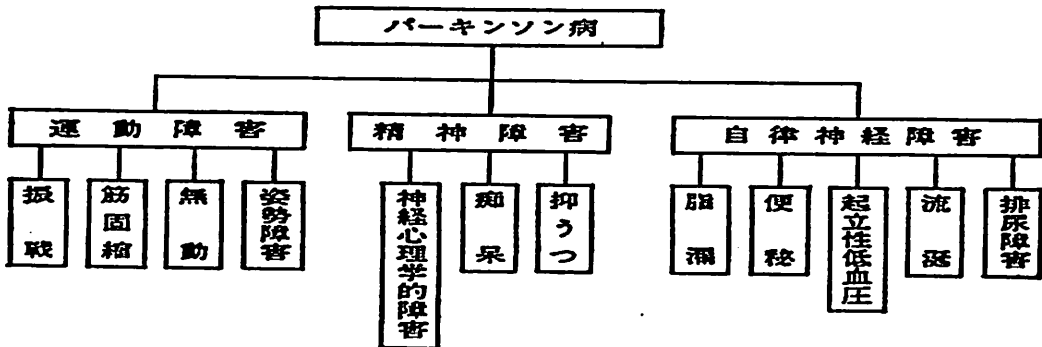


図4 パーキンソン病の症状の主要三要因 (Rondot, 1985)

引用論文

- Bes, A., Guell, A., Fabre, N., Dupui, P., Victor, G., & Geraud, G. 1983 Cerebral blood flow studies by Xenon-133 inhalation technique in Parkinsonism; loss of hyper frontal pattern. *Journal of Cerebral Flow and Metabolism*, 3, 33-37.
- Brown, R. C., & Marsden, C. D. 1986 Visuospatial function in Parkinson's disease. *Brain*, 109, 987-1002.
- Cummings, J. L. 1993 Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Neurological Review*, 50, 873-879.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & MacHugh, P. R. 1975 "Mini-Mental State"; A practical method for grading the cognitive state of patients of the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-198.
- Gabrieli J. D. E., Singh, J., Stebbins, G. T., & Goetz, G. 1996 Reduced working memory span in Parkinson's disease: Evidence for the role of a frontostriatal system in working and strategic memory. *Neuropsychology*, 10, 3, 322-332.
- 早原敏之 1988 パーキンソン病の臨床 新興医学出版社.
- Hoehn, M. M., & Yahr, M. D. 1967 Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology (Minneapolis)*, 17, 427-442.
- Hoges, J. R. 1994 Cognitive assessment for clinicians. Oxford Medical Publication.
- 加島晴雄・加藤元一郎 1995 Wisconsin Card Sorting Test (Kei Version) (KWCST) 脳と精神医学. 2, 209-216.
- 加藤伸司・下垣光・小野寺敦志・他 1991 改訂長谷川式簡易知能評価スケール 老年精神医学 2, 1339-1347.
- Lezak, M. D. 1995 Neuropsychological assessment (3ed) New York: Oxford University Press.
- 宮崎晶子 他 1997 パーキンソン病と前頭皮質下梗塞例における実行機能の障害の比較 神経心理学, 13, 1, 64-69.
- 水野美那 1984 パーキンソン病 星和書店.
- Perkin, G. D. 1998 An atlas of Parkinson's disease and related disorder. The encyclopedia of visual medicine series. Parthenon Publishing, 13-35.
- Richards, M., Cote, L. J., & Stern, J. 1993 Executive function in Parkinson's disease: Set-shifting or set-maintenance? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 15, 2, 266-279.
- Stroop J. R. 1935 Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, No.6, 643-661.
- 富永大介・下地恭子・久田研二 2000 慢性分裂病者の神経心理学的特徴 (8) 沖繩精神神経学会. 第21回大会発表.
- ワルシュ K. W. 鈴木匡子(訳) 1993 脳損傷の理解 メディカル・サイエンス・インターナショナル (Walsh, K. W. 1991 Understanding brain damage (2th edition) London: Churchill Livingstone Inc.)