

■シンポジウム 成因からみた神経心理学

アルツハイマー病における前向性記憶障害と注意

横山和正* 炭村真木子**

要旨：われわれは、早期アルツハイマー病（以下 AD）の前向性記憶障害に divided attention（以下 DA）の障害が重要に関与している可能性について検討した。早期 AD 群は、反応時間（RT）検査で selective attention（以下 SA）条件と比べて DA 条件において正常対照群より RT が著明に延長し、記憶検査では刺激提示直後は成績は良いがその後時間軸に沿って急速な成績の減衰が見られた。進行期 AD 群は SA 条件でも RT が延長し、記憶検査では最初から成績が低かった。RT と記憶検査の結果はわれわれの仮説を支持し、またパーキンソン氏病の精神機能変化の機序は検査結果から考えて AD と異なる事が示唆された。

神経心理学, 5; 40~46

Key Words: アルツハイマー病, 早期段階, 前向性記憶障害, 分断注意障害, パーキンソン氏病の精神機能変化
Alzheimer disease, early stages, anterograde memory disturbances, disorder of divided attention, mental status changes in Parkinson disease

I はじめに

アルツハイマー病（以下 AD）では、新しい事を保持して必要なときに再利用するという、前向性記憶の障害が病初期より最も顕著におかされる事が多く、日常生活での行動異常やトラブルの大きな原因となる。AD において、臨床的に記憶障害以外の神経心理学的所見が軽微な早期では、その前向性記憶障害像は、数唱が良好である事に代表される瞬時記憶が保たれるもその後の再生が困難であるという点で、局在病変による健忘症候群と表面的に類似している。神経心理学では、健忘症候群を符号化・把持の障害とする Butters ら（1980）の立場と、回収の問題とする Warrington（1970）らの主張があるが、今回われわれは変性過程の進行する

AD の前向性記憶障害において局在病変による健忘症候群で想定されている記憶障害の神経心理学的発現機構に加えて、特殊な注意障害が関係している可能性について検討した。健忘症候群における符号化や回収の問題はある一つの物事に注意を向けて情報処理をする場合を取り扱っているが、日常生活では、一つの事に専念する状況だけでなく、同時に複数の情報を脳内で比較的互いから独立して処理し、それぞれの結果を出して保持する状況も多い。前者を選択的注意（selective attention, 以下 SA）の状況と呼び、後者を分断注意（divided attention, 以下 DA）の状況と呼ぶ事ができるが、われわれは注意の神経心理学的指標として広く用いられている反応時間（RT）検査（Heilman et al., 1979; Yokoyama et al., 1987）を SA と

1989年1月9日受理

Deficits of Attention Involved in Anterograde Memory Disorders of Patients of Alzheimer Disease.

*兵庫県リハビリテーションセンター神経内科, Kazumasa Yokoyama: Neurology Service, Hyogo Rehabilitation Center

**兵庫県リハビリテーションセンター臨床心理室, Makiko Sumimura: Section of Clinical Psychology, Hyogo Rehabilitation Center

表 1 対象

	年 齢	性 男 女		MMS 得点	Yahr stage
早期アルツハイマー病群 (A)	68.1 (61~79)	1	6	23.7 (19~28)	
進行期アルツハイマー病群 (B)	71.2 (60~78)	1	4	19.3 (15~24)	
パーキンソン氏病群 (P)	63.9 (50~84)	4	3	21.7 (17~27)	IV (I が1例)
正常対照群 (C)	65.5 (55~78)	3	7	29.3 (28~30)	

DA 状態で早期および進行期 AD 患者に行ない、また記憶検査をはじめとする神経心理学的検査を実施して、AD における前向性記憶障害を注意障害の面から検討し、さらにパーキンソン氏病（以下PD）患者群に RT 検査を除く同じ神経学的心理検査を行なって AD と皮質下病変を有する PD 患者と比較した。

II 対 象

記憶障害以外の神経心理所見の軽微な早期 AD 群 7 名 (A) と、記憶障害に加えて他の神経心理所見も明らかに認められた進行期 AD 群 5 名 (B)。AD の診断に関しては、NINCDS-ADRDA の診断基準 (McKann et al., 1984) に基づいて記憶障害を主体にした精神機能低下が進行し、片麻痺などの神経学的巣症状を伴わず、単純 CT スキャンにて局所性病変がなく、しかもハチンスキー虚血スコア 4 以下のものを含めた (Hachinski et al., 1975)。PD 群 (P) については、当院通院中で MMS テストや精神機能検査で問題のあった 7 名を選んだ。各患者群と正常対照群 (C) の年齢・性別・MMS 得点・Yahr stage は表 1 に示した。各群の平均年齢は有意差なく、A 群と P 群の MMS 得点に差はない。P 群は全員 LDOPA を投与されている。今回、被験者に課した神経心理学的検査を列挙すると、反応時間 (RT) 検査と記憶検査 (PD 群は RT 検査から除かれている) に加えて、MMS・積木テスト・描画テスト・左右識別・手指同定・視覚形態識別・線分角度判別・失行検査・絵の説明・錯綜図・計算問題 (SLTA より)・語の列挙 (四つ足の動物・語

頭「か」の語) と WAIS である。

III 方 法

反応時間検査

TV 画面に○, △, □の三種類の刺激を一つずつ提示し、提示されたらできるだけ速くボタンを押すように指示した。各刺激の提示時間は 135msec, 各刺激間の間隔は 2 秒と 4 秒で、三種類の刺激および刺激間隔はともに、ランダムに配置した。(1)選択的注意下 (SA) での RT ①単純反応時間 (SRT): 提示される刺激すべてに反応する。練習 33 試行, テスト 33 試行。②選択反応時間 (CRT): 3 種類のうち 1 種類だけに反応させる。練習 33 試行 (反応刺激 11) テスト 33 試行を 2 回 (反応刺激数, 計 22)。(2)分断注意 (DA) 下での RT ①提示刺激を呼称しながらの選択反応時間 (CRT+V): 3 種類のうち 1 種類だけに反応させるが、提示刺激全てを呼称させる。たとえば、○が出たときだけ反応させる条件の場合、提示刺激○, △, □に反応して、“マル”“サンカク”“シカク”と呼称させ、○の時だけボタンを押させる。練習 33 試行 (反応刺激数 11), テスト 33 試行を 2 回 (反応刺激数, 計 22 回)。②被験者が順唱可能な数列数より一つ少ない数列数を保持しながら CRT+V 33 試行を 2 回与える (CRT+V+M, 反応刺激数, 計 22 回)。

記憶検査

検査 1: 10 個の単語を 2 秒に 1 個ずつ聴覚的に提示し、提示終了直後に再生と 10 提示刺激を含む 50 単語による再認作業を行なわせる。その後 5 分、1 時間後に同じく再生と再認作業をくり

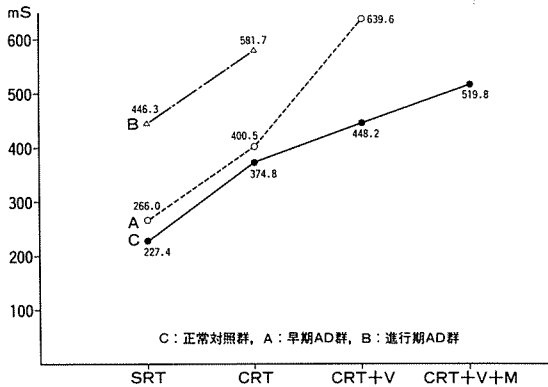


図1 反応時間検査

かえす。検査2：短い物語を聴覚的に提示し、直後、3分後、1時間後にそれぞれ覚えていることを報告させる。検査3：3個の単純な幾何学的図形を一組として被験者に提示してスティックを使って模写させ、提示した図形を除去して直後、5分後それぞれ再生及び刺激図形を含む18図形を用いた再認作業を与え、3組について同じ操作を繰り返した。第1組提示除去後1時間して3組計9図形の再生と再認を行なう。各記憶検査の再生や再認作業以外の時間は、他の課題や検者との会話でうめた。

VI 結果

検査結果の統計学的操作については、F検定で導かれたものにもt検定を行なって、 $P=0.05$ 水準で有意差を調べた。

1. 反応時間検査 (図1)

A群とC群の間では、SA状況においてSRTで有意差があったものの、CRTで両者に差はなかったのに対して、DA状況においてCRT+Vでは両者にはRT平均値に大きな差が認められた。また数列を保持してのCRT+VはA群の7名のうち2名では遂行不能であり、A群全体の平均値はとれなかった。C群は全員全ての条件で遂行可能であった。B群は、SA下でSRT及びCRTともにA・C群より有意に延長し、DA下の検査は全員不能であった。なお、無反応（ボタンを押すべき刺激の提示時に押さなかった、あるいは刺激提示後コンピューターが計算可能な最長時間1269msを超えてか

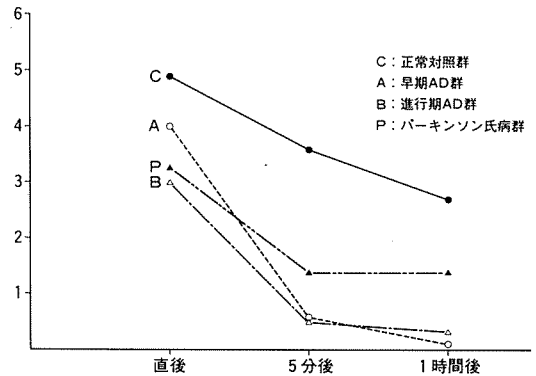


図2 記憶検査1の再生成績

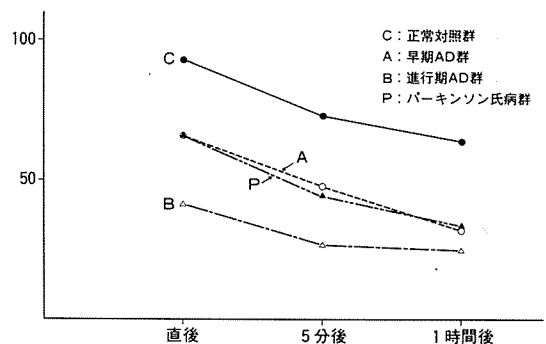


図3 記憶検査1の再認成績

らの反応)や誤反応(反応すべき刺激以外の刺激提示時にボタンを押す)の数はA群とC群の間に差はなかったが、B群は無反応誤反応とも多かった。

2. 記憶検査

①検査1：AD各群の再生(図2)では、A・C群間は刺激提示直後で再生数に有意差はないが、A群はその後急速に再生単語数が減りB群と同じになった。B群でも直後と5分後の間で成績の差が有意に存在したが、直後から他の2群と差が認められた。AD各群の再認(図3)では、B群の症例数が少ないためかA・B群間に統計上の差はなかったが、再生と同様にA群は時間とともにB群の成績に近づいた。早期AD群(A)とパーキンソン氏病群(P)の再生を図2で比較すると、P群は提示直後でA群より再生数が少ないが、その後A群ほど成績の減衰が急ではなく、統計上の有意差はないもの

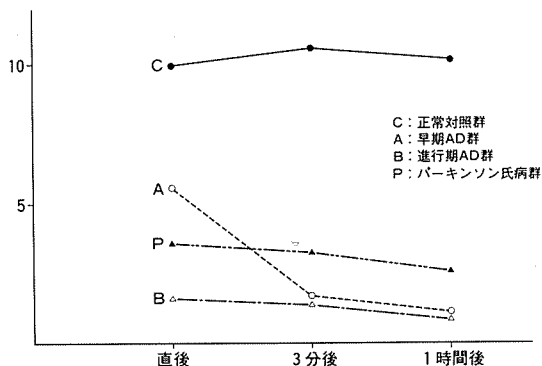


図4 記憶検査2の結果

の、5分後の成績はP群がA群より上まわった。再認ではA・P群の間に差はなかった(図3)。

②検査2(図4): AD各群の比較では、A群は提示直後では比較的再生は保たれているが、3分後ではB群と差はなくなった。検査1と同様にP群は時間軸での再生数の有意な変化は示さず、A群の成績の急速な低下とは対照的であった。

③検査3: AD各群の再生(図5)では、A群のみ直後と5分後の間で有意に成績が低下しており、再認(図6)では、A・B群とも時間軸にそって成績が低下していたが、B群の症例数が少なく成績のバラツキの多いためかA群のみ直後と5分後の間に有意差が見られた。P群では図形の模写が完全にできたのが7例のうち3例だけであったので、再生の成績は他群と比較できないが、再認(図6)ではA群と比べて成績の減衰は有意に小さかった。

3. その他の神経心理学検査の結果

A群は、視覚図形識別で低下した以外正常対照群Cとは差はなかったが、B群では錯綜図テストが良好であった他は、全て成績が低かった。B群では Praxis の障害が1名に認められた。P群の結果をC群と比べると、線分傾き、左右識別、手指同定を除いて悪く、P・A群の比較では絵画の説明と語頭「か」による語列挙で前者の成績が低い以外差はなかった。WAISでは、A群はC群と言語性で有意差はないが動作性では絵画作成と積木で低く、P群は

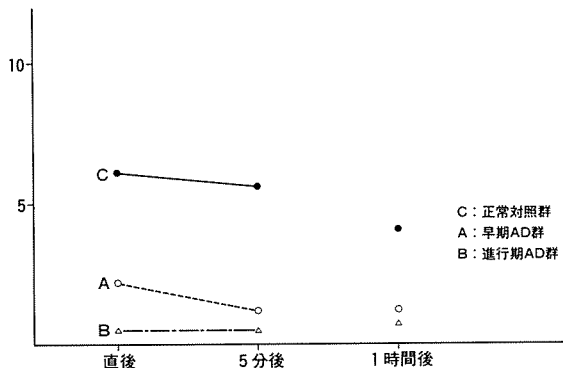


図5 記憶検査3の再生成績 早期および進行AD間の比較

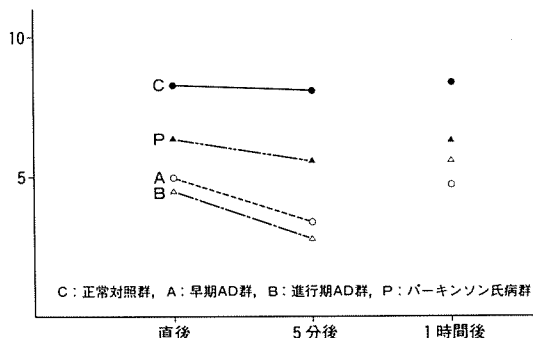


図6 記憶検査3の再認成績

C群と比べて数唱以外の項目で全て低下しておりA群と比べて数唱を除く言語性の各項目と符号問題で成績が低かった。

V 考 察

1. アルツハイマー病における前向性記憶障害と注意

AD患者に関して今回の検査結果をまとめると、記憶検査では、言語性、非言語性ともに早期AD群は、刺激提示直後では比較的成績は保たれており、特に単語の再生では正常対照群と有意差はなかったが、その後急速に成績は低下して進行期AD群に近づくという全般的傾向を示した。進行期AD群は刺激提示直後から一貫して成績は低く、時間軸上の変化は乏しかった。また反応時間検査では、早期AD群は、選択的注意SA状況と比べて分断注意DA状況で反応時間の著しい延長を示し遂行不能なDA課題も存在した。進行期AD群ではSA条件でも反応時間が延長し無反応や誤反応も多

かった。今回の三つの記憶検査に共通する作業過程は、記憶検査とは無関係な他の神経心理学的検査や験者との会話でもって再生や再認作業以外の時間が埋められている事で、この方法は distraction として前向き記憶検査でよく用いられるが、被験者が自己の中で両方の情報処理を同時に進行させて、それぞれに対して適切な結果を出して保持しようとする場合、注意を効率よく二つに配分する能力が必要である。これは DA の状態と考えられるが、特に何か新しい事を記憶して必要に応じて回収するという前向き記憶過程が DA 下で進行し、一時的に他のことに注意を向けて対応するという状況は日常生活でもよく遭遇する。この点で、注意状態の神経心理学指標の一つとして広く用いられている反応時間に関する今回の結果は、AD における前向き記憶障害の発現に特殊な注意障害が関与している可能性を示唆する。すなわち、記憶障害以外の所見が軽度である早期 AD 患者では、DA 状況での複数作業の処理能力の低下が前向き記憶障害に重要な役割を果たしていると考えられる事である。Baddeley ら (1986) は、TV 画面上で運動している目標の追跡運動に対する発語 (1 から 5 まで、繰り返し数える)・聴覚刺激に対する反応時間検査・数列の把持の各作業の影響を調べ、数列の把持が追跡運動に最も大きな影響を与えて AD 患者は同時に二つの作業を遂行する能力が低下していることを指摘した。またこの実験では聴覚反応時間も追跡運動が加わると著しく延長している。Morris (1986) は distraction の方法として、単語 “the” の反復発音・2 桁数字の逆唱・2 桁数字の足し算を用いて早期 AD 患者に前向き記憶検査を行なって、2 桁数字の足し算が最も大きく成績を低下したことを示し、Baddeley ら (1986) と同じく、AD における複数作業同時処理能力の低下を強調した。両実験結果は、AD において SA に比べて DA 状況での行動障害が著明になる事を示唆するものであるが、Baddeley らの症例は SA での反応時間も正常対照群と比べて明らかに遅い事や、神経心理学的検査結果からわれわれの今回の実験

で定義した早期例と比べて進行しており、DA の選択的障害が早期 AD 患者の記憶障害にとって重要であると判断するには不十分であり、Morris (1986) の実験では二つの作業の一方は前向き記憶検査で AD 患者では最も不利な作業で、問題が DA の障害にあるのか作業の難しさにあるのか判然とさせにくい。この点で、今回の早期 AD 症例において、反応時間検査と比較的単純な作業を組合わせた DA 状況での反応時間が SA 状況と比べて著しく延長し、記憶検査で刺激提示後に急速な成績の低下を示したという両事実は、早期 AD における前向き記憶障害に DA の障害が深く関与している新しい証拠として重要と考えられる。また、進行性 AD では、DA だけでなく SA も問題があり、このことが刺激提示直後から成績が低かったことと関係していると考えられる。

2. パーキンソン氏病における精神機能変化

Parkinson (1817) が PD では精神機能は保たれると書き、Charcot ら (1861, 1862) は PD では、精神機能は明らかに障害されると述べた、19世紀における両者の相反する見解に始まる PD の神経心理所見については、近年変化がありとする立場が多くなるも、それを合併する頻度に関しては報告によって大きな開きがある (Boller, 1980 a)。また、PD 患者の剖検脳に AD 様の病理所見が有意に高頻度に見られた事より、PD に見られる痴呆が AD 病の合併の結果とする Boller ら (1986 b) に対して、Cummings と Benson (1983) は、PD の精神機能変化を皮質下痴呆として皮質痴呆の AD と対比しており、精神機能の発現に寄与する因子に関しても意見の一致を見ていない。今回参加した PD 患者群の MMS 得点は、早期 AD 群と統計上の有意差はなかった点で、両者の精神機能低下の重症度は同じと考えられるが、PD の神経心理所見像は、記憶障害以外の所見が軽微であるという早期 AD 群の像とは大きく違っており、特に記憶検査での時間軸での変化について、早期 AD 群が示したような時間軸での成績の減衰は少ないか、認められなかった。運動障害の存在のために反応時間検査を

AD と PD の間で比較できなかったので PD の記憶障害を注意の問題と関係づけて述べる事は今回できないが、両者の前向性記憶の成績の時間軸での推移や神経心理所見全体像の違いは、PD の精神機能変化が AD とは質的に異なる可能性が大きいことを示唆している。

本論文の要旨は第12回日本神経心理学会にて報告した。本研究を進めるにあたり、示唆に富む助言を与えていただきました、兵庫県立姫路循環器病センター山鳥重先生、実験プログラムの作成に協力を下された、兵庫医科大学行動学教室小西賢三先生とリハ部田中春美先生、検査に協力をいただきました、愛仁会理学診療科病院言語療法室田中薫先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Baddeley, A., Logie, R., Bressi, S., Della Sala, S. & Spinnler, H. : Dementia and Working Memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38A ; 603—618, 1986.
- 2) Boller, F. : Mental Status of Patients with Parkinson disease, *J. Clin. Neuropsychol.*, 2 ; 157—172, 1980 a.
- 3) Boller, F., Mizutani, T., Roessman, U. & Gambetti, P. : Parkinson disease, dementia and Alzheimer's disease : Clinicopathological correlations. *Ann. Neurol.*, 17 ; 329—335, 1980 b.
- 4) Butters, N. & Cermak, L. S. : *Alcoholic Korsakoff's Syndrome : An Information Processing Approach to Amnesia*. Academic Press, New York, 1980.
- 5) Charcot, J. M. & Vulpian, A. : *De la Paralysie Agitante*. *Gazette Hebdomadaire Med. chir.*, 8 ; 766—767, 816—820, 1861, 9 ; 54—59, 1862.
- 6) Cummings, J. L. & Benson, D. F. : *Dementia : A Clinical Approach*. Butterworths, Boston, 1983.
- 7) Hachinski, V. C., Iliff, L. D., Zilhka, E. et al. : Cerebral blood flow in dementia. *Arch. Neurol.*, 32 ; 632—673, 1975.
- 8) Heilman, K. M. & Van den Abell, T. : Right hemisphere dominance for mediating cerebral activation. *Neuropsychologia*, 17 ; 315—321, 1979.
- 9) McKann, G., Drachman, D., Folstein, M. et al. : Report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34 ; 939—944, 1984.
- 10) Morris, R. G. : Short-term forgetting in senile dementia of the Alzheimer's type. *Cognitive Neuropsychology*, 3(1) ; 77—97, 1986.
- 11) Parkinson, J. : *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely and Jones, London, 1817.
- 12) Warrington, E. K. & Weiskrantz, L. : Amnesic Syndrome : Consolidation or retrieval ? *Nature*, 228 ; 628—630, 1970.
- 13) Yokoyama, K., Jennings, R., Ackles, P., Hood, P. & Boller, F. : Lack of heart rate changes during an attention-demanding task after right hemisphere lesions. *Neurology*, 37 ; 624—630, 1987.

Deficits of attention involved in anterograde memory disorders of patients of Alzheimer disease

Kazumasa Yokoyama, Makiko Sumimura

Hyogo Rehabilitation Center

We investigated the anterograde memory disturbances of patients with Alzheimer disease (AD) of early stages in relation to the possi-

bility that difficulty in dividing their attention makes important contributions to their anterograde memory disorders. Patients with Parkin-

son disease (PD) were also included to compare the results of neuropsychological tests with those of AD patients.

Three tests of anterograde memory with distraction techniques and visual reaction time(RT) tasks were given to seven AD patients of early stages whose neuropsychological examination showed definite memory disorder with minimal deficits on other aspects of mental function, five AD patients of advanced stages who had global mental deterioration, seven PD patients with changes in mental status, and ten normal controls. In the two tests of verbal memory, the subjects were asked to retrieve as many items as possible, immediately, five minutes (or three minutes in the story retell test), and one hour after the presentation of the items to be retrieved. Irrelevant neuropsychological tasks were given to the subjects when they were not attending to the retrieval tasks. The administration of the non-verbal test using simple geometric figures followed the procedure equivalent to that of the verbal ones. The RT experiment was designed for two different task conditions. The subjects were first given simple and choice RT tasks on selective attention basis, i. e. attending to one task at a time. They were then tested dividing their attention among RT

and other simultaneous tasks.

The RT experiment demonstrated the significant increases of RT measurements on the divided attention tasks as compared to the selective attention conditions in AD patients of early stages. Advanced AD patients showed the marked increases of RT's across both task conditions. In the three memory tasks which can be regarded as being in divided attention situations after the stimuli were presented for later retrieval, early AD patients had difficulty in retaining the presented items despite the relatively good performance immediately after the exposure. Advanced AD patients performed much less throughout the individual testing spans. The results of this study suggested that the compromised ability of the AD patients of early stages to divide their attention among two or more simultaneous tasks makes significant contributions to the anterograde memory disturbances of AD. In the same memory tests PD patients retrieved fewer items right after the presentation, but forgot significantly fewer than early AD patients. This finding suggested the possible involvement of a distinct neuropsychological mechanism in the anterograde memory disturbances of PD from that of AD.