

## ■原著

## パーキンソン病における視覚弁別課題遂行時事象関連 電位と反応時間

立花久大\* 戸田和夫\* 横田直美\* 杉田實\* 小西賢三\*\*

**要旨：**パーキンソン病（以下P病）患者の視覚弁別課題遂行時の事象関連電位および反応時間を測定し、その認知・行動様式につき検討した。対象は、P病26例（年齢67.5歳）と正常対照群10例（年齢69.4歳）である。痴呆を有さないP病20例と対照群との間にP300潜時・振幅に有意差はなかったが、P病群の反応時間は対照群に比し有意に延長していた。一方、痴呆を有するP病6例ではP300潜時、反応時間も対照群に比し有意に延長していた。以上より、痴呆を有さないP病の認知行動過程の障害は、反応処理系の障害が主体であると考えられたが、痴呆を有するP病では刺激処理ならびに反応処理系両方の障害が示唆された。

神経心理学, 6; 57~63

**Key Words:** 事象関連電位, パーキンソン病, 反応時間, P300成分, 認知機能  
event-related potential (ERP), Parkinson's disease, reaction time, P300 component,  
cognitive function

### I はじめに

パーキンソン病は通常中年以降に発症し、振戦・筋硬直・無動（寡動）などの運動系機能障害を特徴とする疾患であるが、近年、種々の認知機能障害や知能低下も報告されてきている（Flowers et al., 1985; 立花ら, 1984; 山田ら, 1986）。

一方事象関連電位（ERP）の内因性成分は、脳内情報処理過程を反映する生理学的指標とされ、選択的注意や認知機能を反映して変動することが知られている（Kutas et al., 1977; Sutton et al., 1965; Pfefferbaum et al., 1984）。またERPのP300成分の変動は、反応の選択実行から独立しており、刺激の評価時間を反映していると報告されて以来、P300潜時と反応時間（RT）を同時に測定することは、

感覚の脳内情報処理過程を明らかにする有効な手段と考えられてきている（Duncan-Johnson et al., 1977; McCarthy et al., 1981）。

そこで、今回われわれは、パーキンソン病患者の視覚弁別課題遂行中のERPならびにRTを記録・測定し、パーキンソン病の認知行動様式について検討した。

### II 対象および方法

対象は兵庫医科大学第五内科に入院あるいは通院中のパーキンソン病患者26例、男性10例、女性16例（年齢67.5±8.5歳；50-80歳）である。神経学的検査、長谷川式簡易痴呆検査スケール、MMSTテストなどを参考にし、DSM-III-R（American Psychiatric Association, 1987）の診断基準により痴呆の有無に分けると、痴呆を有さないパーキンソン病患者は20例、男

1989年6月30日受理

Event-related Potential and Reaction Time on Visual Discrimination Tasks in Patients with Parkinson's Disease.

\*兵庫医科大学第五内科, Hisao Tachibana, Kazuo Toda, Naomi Yokota, Minoru Sugita: The Fifth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

\*\*兵庫医科大学行動学, Kenzo Konishi: Department of Science of Behavior, Hyogo College of Medicine

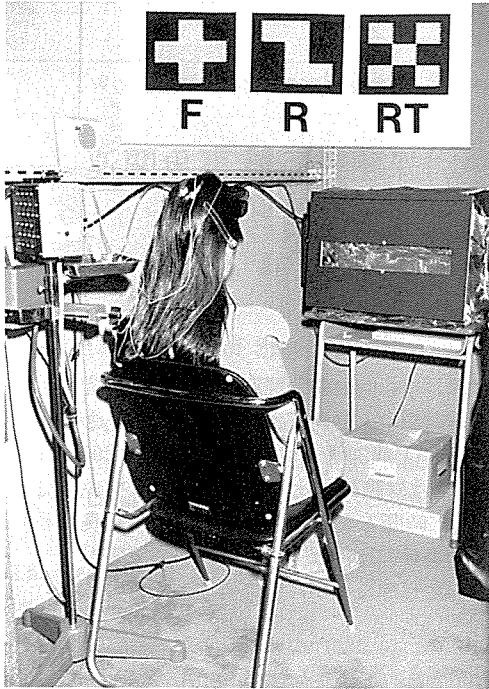
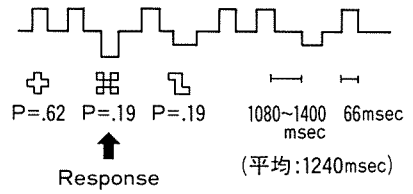


図1 装置

性8例, 女性12例(年齢 $67.1 \pm 9.3$ 歳; 50—80歳)で, 長谷川式痴呆検査スケールは全例29点以上であった。痴呆を有する症例は6例, 男性2例, 女性4例(年齢 $69.2 \pm 5.3$ 歳; 60—75歳)である。痴呆の程度はDSM-III-Rの基準では, 全例軽度に分類された。パーキンソン病患者の運動障害度は, Yahr分類でI度1例, II度14例, III度10例, IV度1例であった。罹病期間は3ヵ月から15年で, 平均 $3.5 \pm 3.3$ 年であった。検査時治療中の各種パーキンソン病薬剤はそのまま継続した。服用薬はL-dopa + trihexyphenidyl 11例, L-dopa + bromocriptine 1例, L-dopa + bromocriptine + trihexyphenidyl 1例, L-dopa + amantadine + bromocriptine + trihexyphenidyl 3例, bromocriptine + trihexyphenidyl 2例, 服用なし1例であった。検査中は全例“ON”状態にあった。

また比較のため, ほぼ同年齢群と考えられる正常対照群10例, 男性3例, 女性7例(年齢 $65.4 \pm 9.2$ 歳; 56—88歳)についても同様にERPを検討した。正常対照群は, 健常者 Volunteersのほか, 神経学的検査・知能検査・C

刺激系列



処理

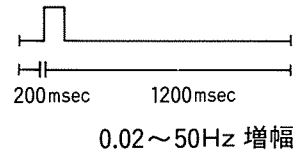


図2 刺激系列とERPの処理方法

Tスキャンなどの検査で, 頭蓋内に器質的病変を有さないと考えられた症例である。

被検者は, 低照明下の遮音シールドボックス内に図1のごとく座し, 被検者に対する視覚刺激は, 約1メートル離れたTVブラウン管上にパソコン制御により呈示された。刺激図形は, 図1上部に示すごとくF(frequent non-target), R(rare non-target), RT(rare target)パターンの3種を用いた。実験系列(図2)は, 図1で示した3種の刺激合計32刺激からなり, そのうち62%が高頻度刺激(Fパターン)であり, 標的刺激(RTパターン)および非標的刺激(Rパターン)となる低頻度刺激が各々19%からなっていた。被検者には, 標的刺激に対し右手の使いやすい指で手元のボタンを押し, 反応するように指示した。刺激呈示時間は66msecであり, 刺激間隔は1080-1400msec, 平均1240msecであった。被検者は練習を行なった後, 各系列間に休息をはさみ, 8-10系列の実験を受けた。

頭皮上ERPは, 国際10-20法のFz, Cz, Pzから両耳朶結合を基準として単極導出を行ない, また眼球運動を監視するため左眼窩下縁より眼球電図(EOG)を記録した。脳波およびEOGは, 0.02-50Hzフィルターを用い増幅

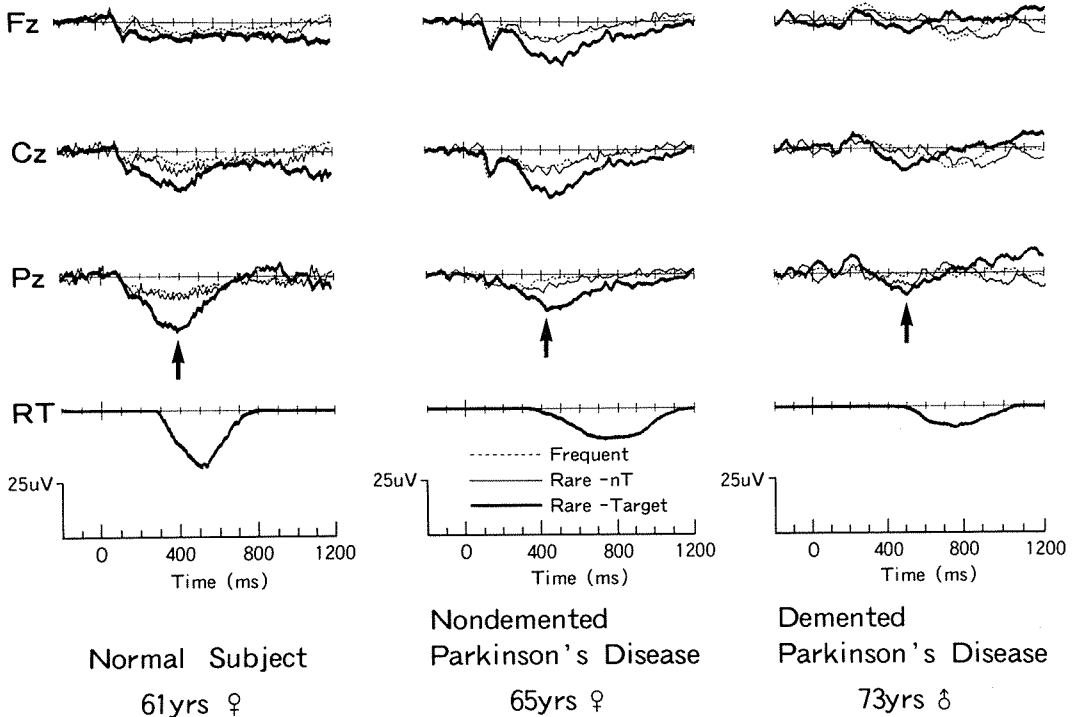


図3 パーキンソン病，正常者のERPと反応時間（RT）

痴呆を有するパーキンソン病ではP300潜時（矢印），RTとも正常者に比し延長している。一方痴呆を有さないパーキンソン病ではRTは延長しているが，P300潜時に関しては正常者と明らかな差はみられない。

後，コンピューター・ハードディスクに格納した。ERPは，顕著なEOGアーチファクトのない試行につき各刺激別に，また標的刺激については正反応を行なったものについてのみ，図2に示すごとく刺激前200msec から刺激後1200msec 間で，加算を行なった。

P300成分は，RTパターンERP，FパターンERPを導出部位間で比較の上同定し，Pzにおける頂点潜時・振幅を算出した。振幅は，刺激呈示前200msecの平均をbase lineとして頂点までをその振幅とした。低頻度・非標的的刺激（Rパターン）に対してFz，Cz優位に出現するP300成分は，低頻度で予想外におこる変化に対して出現し課題遂行とは無関係に出現するP3a成分であり，反応を要請された刺激に対して生じるP3b成分とはことなる（Squires et al., 1975）。本論の目的であるパーキンソン病の刺激処理系，反応処理系の検討を行なう場合，反応刺激（RTパターン）に

対するP3b成分に注目する方が妥当であると思われる。また視察によればRパターンに対するP3a成分は患者によりその出現様相がまちまちであった。そこで今回は，低頻度・非標的的刺激（Rパターン）については除外して報告する。

RTについては，刺激呈示からボタンを押すまでの時間度数分布を取り，誤って応答したものを除いて平均した反応時間をRTとした。

P300成分，RTなどのデータは mean ± SDで表わし，統計学的有意差の検定は Student t-test および Pearson's r を用いて行なった。

### III 結 果

#### 1. パーキンソン病群，正常者群間のP300成分，RTの比較（表1）

図3は，痴呆を有さないパーキンソン病患者（Yahr II度），痴呆を有するパーキンソン病患

表1 パーキンソン病群と正常者群のP300成分, RTの比較

Group	Number of Cases	Age (yrs)	P 300		RT (msec)
			Latency (msec)	Amplitude ( $\mu$ V)	
Parkinson's Disease	26	67.5 $\pm$ 8.5	462.3 $\pm$ 54.4	17.6 $\pm$ 7.1	504.8* $\pm$ 112.3
with Dementia	6	69.2 $\pm$ 5.3	491.7* $\pm$ 38.7	13.6 $\pm$ 6.2	522.8* $\pm$ 113.7
without Dementia	20	67.1 $\pm$ 9.3	453.5 $\pm$ 54.6	18.8 $\pm$ 6.8	490.1* $\pm$ 112.2
Normal Subjects	10	65.4 $\pm$ 9.2	436.4 $\pm$ 34.8	17.4 $\pm$ 6.0	428.6 $\pm$ 47.6

\* P &lt; 0.05 compared to normal subjects

者 (Yahr III度) および正常者のERP波形およびRTを示したものである。痴呆を有さないパーキンソン病のP300潜時は、正常者のそれに比し差はみられなかったが、痴呆を有するパーキンソン病のP300潜時は明らかに延長していた。またパーキンソン病患者2例のRTは正常者に比しいずれも延長していた。表1に両群間のP300成分, RTの比較を示す。まずパーキンソン病全体と正常者群との比較では、P300潜時、振幅とも両者間で差はみられなかった。RTに関してはパーキンソン病群のRTは正常者群のそれに比し有意に延長していた (P < 0.05)。次にパーキンソン病群を痴呆の有無に分けて同様に検討した。痴呆を有する群、痴呆を有さない群、正常者群の間に年齢において有意差はみられなかった。痴呆を有さない群では、パーキンソン病全体の結果と同様P300成分は正常者群と差はなかったが、RTが有意に延長していた (P < 0.05)。一方痴呆を有するパーキンソン病群では、P300振幅は正常者群と差はみられなかったが、P300潜時およびRTはいずれも有意に延長していた (それぞれ P < 0.05, P < 0.05)。痴呆を有する群と有さない群との間にはP300成分・RTとも明らかな差はみられなかった。

## 2. 罹病期間・Yahr重症度とP300潜時との関係

パーキンソン病の罹病期間とP300潜時の間には明らかな相関関係はみられなかった。(r = 0.38, P < 0.10)。また、Yahr重症度とP300潜時については、Yahr I度(1例)530msec, Yahr II度(14例)441.1  $\pm$  45.7msec, Yahr III度(10例)481.0  $\pm$  58.8msec, Yahr IV度(1例)500msecであり、Yahr III度群はII度群に比し延長している傾向がみられた (P < 0.1) が、Yahr I度の症例でも潜時が延長しており、一定の傾向はみられなかった。

## 3. 罹病期間・Yahr重症度とRTとの関係

パーキンソン病の罹病期間とRTとの間にも、明らかな相関関係はみられなかった (r = -0.02)。また、Yahr分類でそれぞれのRTは、Yahr I度550.3msec, Yahr II度527.8  $\pm$  119.1msec, Yahr III度452.5  $\pm$  88.2msec, Yahr IV度659.2msecと一定の傾向はえられなかった。

## IV 考 察

今回われわれが行なった視覚性弁別課題においては、痴呆を有さないパーキンソン病群では、RTは正常対照群に比し有意に延長していたが、P300潜時については潜時・振幅ともその差は明らかではなかった。一方痴呆を有する群では、P300潜時、RTとも有意に延長していた。

P300の変動は刺激の評価時間を反映し、RTは反応選択および実行時間を反映するとされる (Duncan-Johnson et al., 1977; McCarthy et al., 1981)。大沼ら (1988) は、ヒトの認知行動の情報処理過程を、P300が反映する刺激処理系とRTを指標とする反応処理系の二つから成り立つと仮定すると、P300は刺激処理系の最終段階またはそれ以降の過程に反応し、RTの変化は刺激処理系・反応処理系の両者から影響を受けるとしている。また斎藤ら (1985) は、ヒトの認知行動過程はP300潜時に反映される刺激処理系 (刺激の特徴抽出、記憶との比較・照合・意味判断) と、RTに反映される反

応処理系(反応の選択・吟味・出力過程)が互いに関連しつつ並列的に進み、この両者が組織制御系によりコントロールされていると考えている。

以上より本研究の結果を考察すると、明らかな痴呆を有さないパーキンソン病では、刺激処理系よりも反応処理系に主として障害が有るものと考えられる。またもう一つの説明としては、刺激処理系と反応処理系をコントロールしている組織制御系に障害があり、刺激の弁別が困難になった場合、刺激情報処理系からの情報の伝達が行なわれず、反応の遅れが生じたとの考え方も可能かもしれない。これに対し痴呆を有するパーキンソン病では刺激処理系および反応処理系の両方に障害が存在するものと考えられる。

パーキンソン病のP300潜時については、延長しているとする報告(Hansch et al., 1982; 山田ら, 1986)、正常対照群と有意差が認められないとする報告(日笠ら, 1987; 山田ら, 1989)などさまざまである。これらの結果の違いについては、パーキンソン病の重症度・罹病期間・痴呆の有無あるいはその程度・使用薬剤等が関連している可能性がある。

われわれの症例は、罹病期間が平均3.5年と比較的短期間であったが、Hanschら(1982)は平均罹病期間10年の長期例においてP300の遅延を報告している。また日笠ら(1987)も、初期未治療群ではP300潜時の延長はみられなかったが、長期未治療群においてP300潜時延長を認め、パーキンソン病の長期経過した重症例における選択的注意や知覚の認知能力の異常を指摘している。今回われわれの罹病期間3ヵ月から15年までの26例(1年以内3例, 1-5年20例, 8年2例, 15年1例)を検討した結果でも、有意にはいたらなかったが、罹病期間の長い例でP300潜時の延長する傾向を認めた。

Yahr分類からみた重症度とP300潜時については、本検討では明らかな相関を認めておらず、山田ら(1987b)・O'Donnelら(1987)もP300潜時の延長と運動障害とは相関しなかったと述べている。

次に痴呆の有無・程度とP300潜時との関係についてGoodinら(1987)は、痴呆を有する例でP300潜時が延長していたとしているが、非痴呆例では明らかな延長は認められておらず、われわれの結果と同様である。Hanschら(1982)、O'Donnelら(1987)も、P300潜時の延長を認めているが、WAISの符号問題やMini-Mental Stateの成績と相関するとしており、痴呆の有無・程度によってP300潜時が影響されることを示唆している。

使用薬剤との関係については、今回の検討では検査時継続して服用させたが、日笠ら(1987)は使用薬剤とERPに有意な相関はなかったと報告し、山田ら(1987a)もL-dopa服用の影響を検討しているが、P300潜時について一貫した結果は認められていない。

P300潜時は、課題の難易度によっても影響を受ける(亀山ら, 1986; 下河内ら, 1988)。山田ら(1986)は、仮名文字刺激による視覚性課題の検討においてP300潜時の延長を報告しているが、より容易な課題と考えられる二音弁別の聴覚課題では対照群との間にP300潜時および振幅に差を認めていない(山田ら, 1987b)。日笠ら(1987)の初期未治療群における二音および二文字弁別の課題でのP300潜時も、健常対照群と差を認めていない。以上の成績は、パーキンソン病では、課題が複雑になるとその障害が顕著に現われることを示唆している。

本研究ではP300振幅に関しても、正常対照群とパーキンソン病群との間に明らかな差は認められなかった。P300の振幅は個人差が大きく、また課題の内容や主観的態度、観察の程度などによっても影響を受けるとされている(亀山ら, 1986; 下河内ら, 1988)。したがって、パーキンソン病におけるP300の振幅については、さらに今後の研究が必要と思われる。

次にパーキンソン病のRTに関してであるが、われわれの検討では正常対照群に比し延長していた。パーキンソン病患者のRTについては多くの報告がみられる(Evarts et al., 1981; Flowers, 1976; Stelnach et al., 1986; Yoko-

chi et al., 1985) が、正常群に比し遅延しているとの報告が多い。

R T 遅延に関連する臨床的特徴として、重症度 (Talland, 1963) や無動症 (Joubert et al., 1969) がある。

Talland (1963) は、パーキンソン病患者の R T は、運動機能が重症になると遅延すると報告した。しかし、Yahr 分類では I 度 1 例、II 度 14 例、III 度 10 例、IV 度 1 例の 26 例を検討したわれわれの今回の結果では、Yahr 分類からみた運動機能の障害度は、R T と相関しなかった。このことは、R T の遅延が、単に運動機能障害度の程度によるものではないことを意味している。Evarit ら (1981) も、パーキンソン病では R T 運動時間は正常人に比し遅延しているが、両者はしばしば独立して障害されていると報告している。

以上、パーキンソン病患者の R T は、今回われわれが施行した比較的容易な課題においても遅延しており、その遅延は運動障害度とは独立したものであると考えられた。

本論文の要旨は、第12回日本神経心理学会 (1988年9月16日、福岡) にて発表した。

#### 文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third edition-revised) : DSM-III-R. American Psychiatric Association, Washington D. C., 1987.
- 2) Duncan-Johnson, C. C. & Donchin, E. : On quantifying surprize : The variation of event-related potentials with subjective probability. *Psychophysiol.*, 14 : 456-467, 1977.
- 3) Evarits, E. V., Teravainen, H., et al. : Reaction time in Parkinson's disease. *Brain*, 104 : 167-186, 1981.
- 4) Flowers, K. A. : Visual "closed-loop" and "open-loop" characteristics of voluntary movement in patients with Parkinsonism and intention tremor. *Brain*, 99 : 269-310, 1976.
- 5) Flowers, K. A., & Robertson, C. : The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain mental set. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48 : 517-529, 1985.
- 6) Goodin, D. S. & Aminoff, M. J. : Electrophysiological differences between demented and nondemented patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol.*, 21 : 90-94, 1987.
- 7) Hansch, E. C., Syndulko, K., et al. : Cognition in Parkinson's disease: an event-related potential perspective. *Ann. Neurol.*, 11 : 599-607, 1982.
- 8) 日笠親績, 中島健二ら : パーキンソン病の事象関連電位. *臨床神経*, 27 : 893-897, 1987.
- 9) Joubert, M. & Barbeau, A. : Akinesia in Parkinson's disease. in *Progress in Neurogenetics* (ed. by Barbeau, A. & Brunette, J. R.), Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 366-376, 1969.
- 10) 亀山知道, 平松謙一ら : 認知機能に関連する事象関連電位 (とくに P 300) と精神科領域におけるその測定の価値——第 1 回——. *精神医学*, 28 : 364-378, 1986.
- 11) Kutas, M., McCarthy, G., et al. : Augmenting mental chronometry : The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197 : 792-795, 1977.
- 12) McCarthy, G. & Donchin, E. : A metric for thought: A comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, 211 : 77-80, 1981.
- 13) O'Donnel, B. F. & Squires, N. K. : Evoked potential changes and neuropsychological performance in Parkinson's disease. *Biol. Psychiat.*, 24 : 23-37, 1987.
- 14) 大沼歩, 木村格ら : 聴覚弁別作業時の事象関連電位との関連について——正常例での検討——. *臨床神経*, 28 : 781-788, 1988.
- 15) Pfefferbaum, A., Wenegrat, B. G., et al. : Clinical application of the P300 component of event related potentials II. : Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 59 : 104-124, 1984.
- 16) 齊藤治, 丹羽真一ら : 精神分裂病の認知障害. *臨床精神医学*, 14 : 891-906, 1985.
- 17) 下河内稔, 投石保広ら : P 300 の基礎. *神経進歩*, 32 : 149-162, 1988.
- 18) Squires, N. K., Squires, K. C., et al. : Two

- varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol.*, 38; 387-401, 1975.
- 19) Stelmach, G. E., Worringham, C. J., et al.: Movement preparation in Parkinson's disease. *Brain*, 109; 1179-1194, 1986.
- 20) Sutton, S., Braren, M., et al.: Evoked-potential correlate of stimulus uncertainty. *Science*, 150; 1187-1188, 1965.
- 21) 立花久大, 杉田實: パーキンソン病と痴呆. *日本医事新報*, 3039; 25-30, 1984.
- 22) Talland, G. A.: Manual skill in Parkinson's disease. *Geriatrics*, 18; 613-620, 1963.
- 23) 山田達夫, 古本英晴ら: Parkinson 病の認知障害——仮名文字刺激による P 300成分の分析を中心に——. *臨床脳波*, 28; 775-780, 1986.
- 24) 山田達夫, 平山恵造: L-dopa の P 300成分におよぼす影響——Wearing-off 現象を有する若年性 parkinsonism 患者での検討——. *臨床神経*, 27; 53-57, 1987 a.
- 25) 山田達夫, 片山薫ら: パーキンソン病における神経心理学的障害について新修正 Wisconsin Card Sorting Test と聴覚刺激による P 300成分の分析. *脳神経*, 39; 643-647, 1987 b.
- 26) Yokochi, F., Nakamura, R., et al.: Reaction time of patients with Parkinson's disease, with reference to asymmetry of neurological signs. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 48; 702-705, 1985.

## Event-related potential and reaction time on visual discrimination tasks in patients with Parkinson's disease

Hisao Tachibana\*, Kazuo Toda\*, Naomi Yokota\*  
Minoru Sugita\*, Kenzo Konishi\*\*

\*The Fifth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

\*\*Department of Science of Behavior, Hyogo College of Medicine

Event-related potential (ERP) and motor reaction time (RT) were simultaneously recorded in 26 patients with Parkinson's disease (mean age 67.5 years) and 10 age-matched normal subjects (mean age 69.4 years) during visual discrimination tasks.

Six patients with Parkinson's disease met the criteria for dementia by DSM-III-R.

There were no significant differences in both latency and amplitude of P300 components between nondemented patients and normal subjects. On the contrary, patients with nondemented Parkinson's disease revealed significantly prolonged RT compared with normal subjects ( $P < 0.05$ ). In patients with demented Parkinson's disease, both P300 latency and RT were significantly prolonged compared to normal subjects

( $P < 0.05$  and  $P < 0.05$ , respectively). There was no significant correlation between P300 latency and severity of motor disability as classified by Yahr's scale although some trend was observed between P300 latency and duration of illness ( $P < 0.1$ ). Similarly, RT did not correlate with either duration of illness or severity of motor disability.

Present results suggest that perceptual-motor incorporative function, such as selection and decision of reaction was impaired in patients with nondemented Parkinson's disease although stimulus evaluation process was relatively preserved, whereas patients with demented Parkinson's disease were affected with stimulus evaluation and selective processes.