

■原著

進行性核上性麻痺例の手続記憶

—薬物療法過程での検討—

池田 学* 田辺敬貴* 関山敦生* 阿部和夫** 小森憲治郎***

要旨：進行性核上性麻痺（PSP）例の薬物療法過程で、手続記憶の障害を検討した。未投薬時には陳述記憶はほぼ正常であったが手続記憶の著しい障害が認められた。L-dopa, Amitriptyline, 両者の併用時に眼球運動障害を除くPSPの症候全般にわたって改善効果が認められ、三種類の手続記憶課題の成績もほぼそれと平行して改善を示した。一方、対照例である健忘症例群は顕著な陳述記憶の障害にもかかわらず、手続記憶は保たれていた。これらの所見は、陳述記憶の解剖学的基盤とは独立して、手続記憶の解剖学的基盤として大脳基底核・小脳系が関与しているという仮説を支持するとともに、本疾患における手続記憶障害の可逆性を示唆していると考えられた。

神経心理学 8: 218~226

Key Words: 手続記憶, 進行性核上性麻痺, 皮質下性痴呆, L-ドーパ, アミトリプチリン
procedural memory, progressive supranuclear palsy, subcortical dementia, L-dopa, Amitriptyline

I はじめに

Cohen ら（1980）が手続記憶の概念を提唱して以来、健忘症患者（Squire, 1987）のみならず、皮質性痴呆の代表的疾患である Alzheimer 病でも手続記憶が保たれている症例が存在することが報告されている（Eslinger & Damasio, 1986; Knopman & Nissen, 1987; Crystal ら, 1989; 池田ら, 1992）。

一方、皮質下性痴呆の代表例とされる Huntington 病や Parkinson 病では、健忘症や Alzheimer 病とは逆に、エピソード記憶は保たれているが手続記憶は障害されているという報告がある（Martone ら, 1984; Saint-Cyr ら, 1988; Knopman & Nissen, 1991; 山下ら,

1991）。このことから、手続記憶の神経解剖学的基盤として、これらの疾患で侵される大脳基底核や小脳が想定されている。

われわれは、Albert ら（1974）により皮質下性痴呆の典型例として取り上げられた進行性核上性麻痺（PSP; progressive supranuclear palsy）例における手続記憶の障害の有無を検討し、さらにその薬物療法過程における臨床症候の変動からその神経化学的基盤について考察を加えたので報告する。また、皮質下性痴呆と手続記憶の関係についても若干の考察を試みる。

II 症 例

59歳、右利き男性、高等学校卒、元公務員。

1992年7月23日受理 [共同研究者 西村 健*]

Procedural Memory in a Case of Progressive Supranuclear Palsy—Procedural Memory during Treatment with L-dopa and Amitriptyline—

*大阪大学精神神経科, Manabu Ikeda, Hirofuka Tanabe, Atsuo Sekiyama, Tsuyoshi Nishimura: Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School

**大阪大学神経内科, Kazuo Abe: Department of Neurology, Osaka University Medical School

***達磨会東加古川病院, Kenjiro Komori: Darumakai Higashikogawa Hospital

既往歴，家族歴に特記すべきものなし。

1. 現病歴

もともと穏やかな性格で勤務態度もまじめであったが，昭和63年頃より勤務中に居眠りをしたり些細なことで怒るようになった。忘れ物を家に取りに帰ることも多くなった。平成元年1月頃から，歩き方がおかしい，話し方が変わったと同僚から指摘され，職場での書類作製も小さな字しか書けず困難となった。寝返りが少ないことにも気付かれた。その後，次第に後ろへ転倒することが多くなったため，平成2年10月，当科受診。

2. 入院時神経学的所見

表情はやや乏しく構音障害が認められたが，会話には支障はなかった。動作は緩慢で，時に感情の易変性が認められ妻を突然怒鳴ることもあった。

垂直方向，特に上方により顕著な注視麻痺があり，輻輳は不可能であったが，人形の目現象は保たれていた。

軽度の嚥下障害が認められた。発語は抑揚に乏しく不明瞭でやや爆発的で，時に palilalia がみられた。表在・深部知覚は正常。筋力正常，筋萎縮はなかった。項部ならびに軀幹上部の顕著な，両上下肢に軽度の，筋強剛が認められた。

回内回外運動は拙劣であった。後方突進現象は顕著で，側方突進現象も見られたが，前方突進現象は見られなかった。振戦や錐体路徴候は認められなかった。

上記の障害のため，日常生活には全面的に介助が必要であった。

3. 入院時臨床検査成績

軽度の高血圧が認められた。末梢血検査，血液生化学検査，尿検査等は全て正常。髄液所見も正常で，HVA，MHPG，5-HIAA は全て正常範囲と考えられた。

脳波；8～9Hz の緩徐な基礎律動に，前頭部を中心に左右同期性に徐波群発が出現。

CT，MRI；中脳被蓋部の萎縮，中脳水道の拡大が認められた（図1）。

SPECT；明らかな異常所見無し。

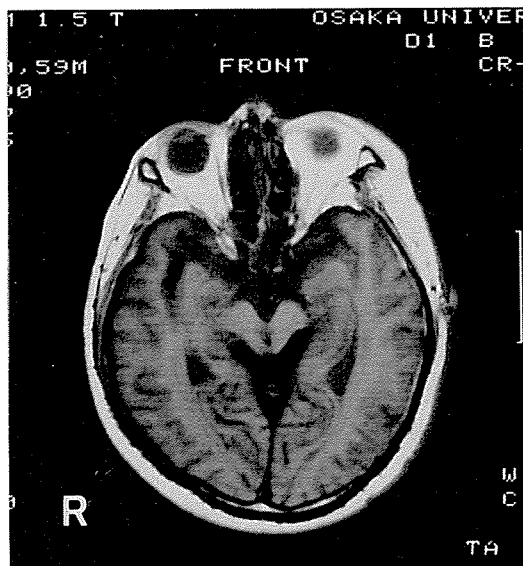


図1 1.5tesler MRI による水平断T1強調画像

4. 入院時神経心理学的所見（表）

WAIS-R の言語性 IQ 93，動作性 IQ 89，MMSE28/30，Raven's Coloured Progressive Matrices 30/36で知的能力はほぼ正常で，意味記憶の障害は認められなかった。Wisconsin Card Sorting Test 1回目4カテゴリー，2回目4カテゴリー，Verbal Fluency testでは1分間に動物の名前八つ，“か”で始まる単語六つ，Serial hand sequence testは拙劣で，前頭葉の機能低下が疑われた。WMS-R（Wechsler, 1987）の一般記憶89，遅延再生記憶91でエピソード記憶はほぼ正常。これに対し，後述するように手続記憶は著しく障害されていた。なお，失語，失行，失認は認めなかった。

5. 治療経過

治療経過を図2に示した。

PSP の薬物療法に関しては未だ確立されたものはないが，Amitriptyline が有効であるという報告（Kvale, 1982；Newman, 1985）あるいは Amitriptyline と抗パーキンソン薬との併用がさらに有効であるという報告がある（池田ら，1986）。

まず L-dopa（benserazide 合剤）100mg から投与を開始し，200mg まで増量した後，効果再確認のため断薬し placebo を投与した。次に

表 治療前ならびに投薬治療後の神経心理学的検査成績

	治療前	投薬治療後
MMSE	28	28
RCPM	30	31
WAIS-R		
VIQ	93	91
PIQ	89	89
IQ	91	90
WMS-R		
General Memory	89	95
Attention/Concentration	90	93
Delayed Recall	91	93
WCST	4cat. & 4cat.	4cat. & 5cat.
Verbal Fluency		
「動物」	8	10
「"か" で始まる名詞」	6	7
Serial hand sequence test	拙劣	軽度改善
The Tower of Toronto (Index)	0	9
Drawing skill index	- 3.7	11.1
Reading skill index	-28.5	44.8

Amitriptyline 50mgを二分服で投与した後、断薬し placebo を投与した。さらに、L-dopa200mg と Amitriptyline を二分服で併用し経過をみた後、L-thero-dops の投与も試み50mg から150mgまで漸増したが症状の改善が認められなかったため中止し、L-dopa と Amitriptyline の併用を再開した。眠気が出現したため、Amitriptyline 25mg夕食後一回投与で L-dopa と併用し、継続した。

III 手続記憶検査

手続記憶の検査課題には未だ標準化されたものではなく、各研究者によりさまざまなものが用いられている。本例では、Saint-Cyr ら (1988) のトロントの塔課題の変法と、われわれ (小森ら, 1992) が新たに考案した Drawing skill test (図形模写課題)、ならびに Reading skill test (ひらがな文音読課題) を実施した。

1. トロントの塔課題 (図3)

被験者は、左の柱から真ん中あるいは右の柱へ (原法は右の柱への移動を要求するが、できるだけ陳述記憶の要素を排除するためどちらの柱でも移動できれば可とした) 完成時に円盤の順序が図3と同様 (開始時と同じ順序) になっているように、円盤の移動を求められる。動かせる円盤は一度に一つだけで、薄い色の円盤の上に濃い色の円盤を (例えば、黄色の上に赤色を) 置いてはならないという規則がある。そして、移動に要した回数が成績となる。

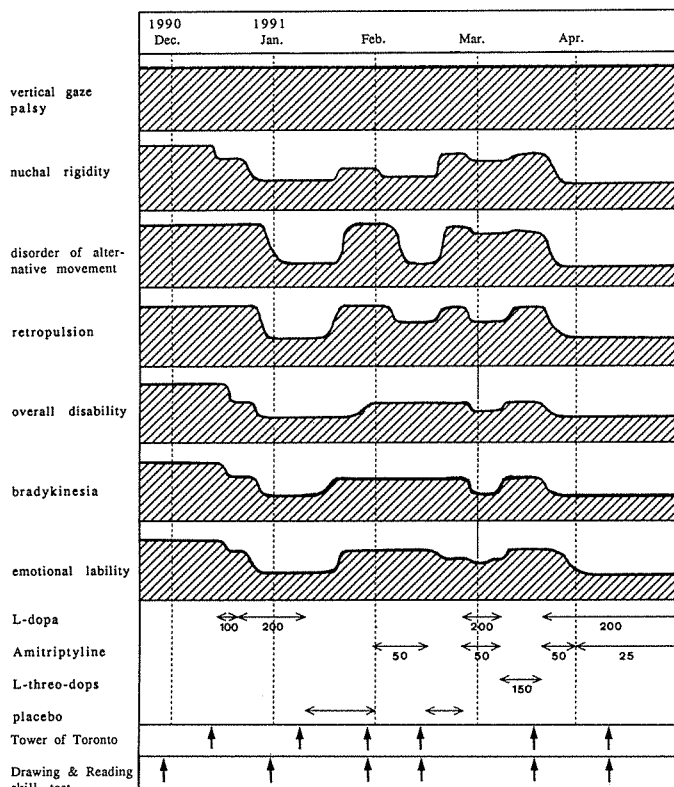


図2 治療経過

TO：白色を除く三つの円盤を用い、3試行実施する。

TT1：白色を追加し四つの円盤を用い、5試行実施する。

TT2：TT1実施後、他の検査等で1.5時間の間隔を設けて、再度四つの円盤で5試行実施する。

Index：TT1とTT2を合わせた10試行のうち、17回以下の移動回数で達成できた試行の数をN1、30回以上の回数を要した試行の数をN2とし、Index Score=N1-N2+10を求める。

2. Drawing skill test (図形模写課題)

この課題は、われれがさまざまな痴呆性疾患の患者に対し実施できるように考案した教示の平易な課題である。type1, type2二種類の図形模写課題からなり、被験者は見本をみながら各点を線でつないで見本と同じ形をできるだけ速く正確に描くように求められる。30分間に5セッションを行なうが、type1は全セッションで、type2は最初(T2)と最後(T2')のセッションでのみ実施される。成績はtype2の所要時間の短縮によって評価される。

skill index = [(T2の所要時間 - T2'の所要時間) / T2の所要時間] × 100

3. Reading skill test (ひらがな文音読課題)

被験者は、type1, type2二種類のひらがなで書かれた昔話をできるだけ速く正確に読むように求められる。Drawing skill testと同時に実施できるよう、全く同様に5セッションに組み込まれており、評価の方法も同じである。この課題は縦書きのため本例の上下方向の眼球運動障害の影響を最も受ける可能性が考えられたので、横書きのものも作製し投薬前に実施した。しかしながら、全体に読む速度は速くなったものの習熟は縦書き同様全く認められなかったため、最終的に縦書きのものをを用いた。

IV 治療効果と手続記憶課題の結果

図2のようにL-dopa・Amitriptyline 併用

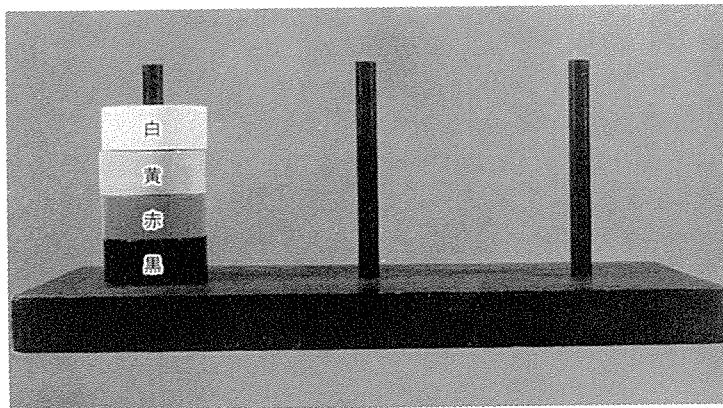


図3 Torontoの塔課題

時には、改善効果は眼球運動障害を除き PSP の症候全般に認められた。

三種の手続記憶検査の成績は、いずれも症状の改善とはほぼ平行し、L-dopa, Amitriptyline, 両者の併用時に良好であった。トロントの塔課題では、上記投薬時いずれにも改善が認められた(図4)。なお、図4には正常対照群(平均年齢59.9歳の健常高齢者8名)ならびに対照健忘症群(20歳低酸素症例(小川ら, 1990), 26歳のCO中毒症例, 37歳腫瘍性コルサコフ症候群例(池田ら, 1991), 44歳アルコール性コルサコフ症候群例, 46歳ヘルペス脳炎例, および48歳ヘルペス脳炎例6名)各々のIndexの平均を示した。Drawing skill testはいずれの薬物の投与後にも改善したが、特にL-dopa, L-dopa・Amitriptyline 併用時の成績が良好であった(図5)。Reading skill testも、投薬時には成績は良好であった(図6)。なお、図5・図6には正常対照例群(平均年齢67.9歳の健常高齢者51名)ならびに対照健忘症群(上記6名に加え、28歳脳腫瘍摘出後遺症例, 59歳アルコール性コルサコフ症候群例(池田ら, 1991), 59歳ヘルペス脳炎例からなる)各々のskill indexの平均を示した。

一方、前頭葉機能にやや改善が認められた他は、知的能力、エピソード記憶は表2のごとく投薬開始前とほぼ同様の成績であった(表)。

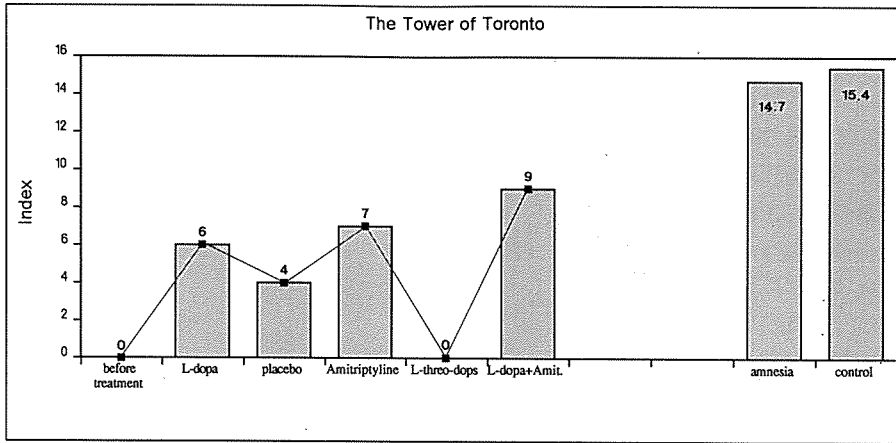


図4 Torontoの塔課題への薬物効果

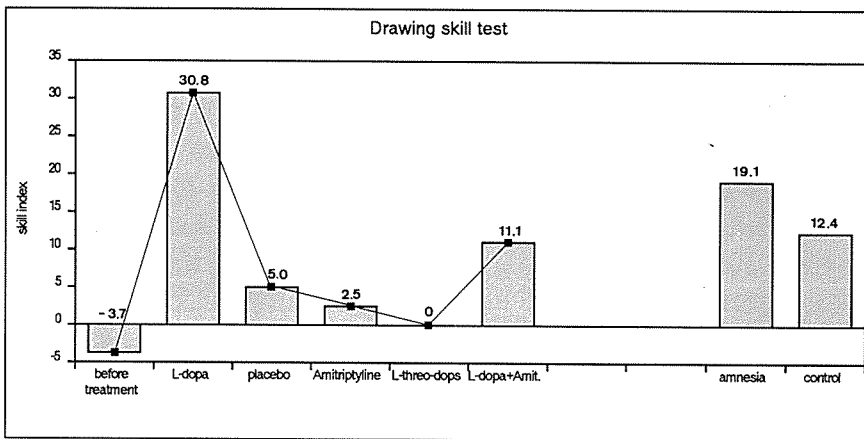


図5 Drawing skill testへの薬物効果

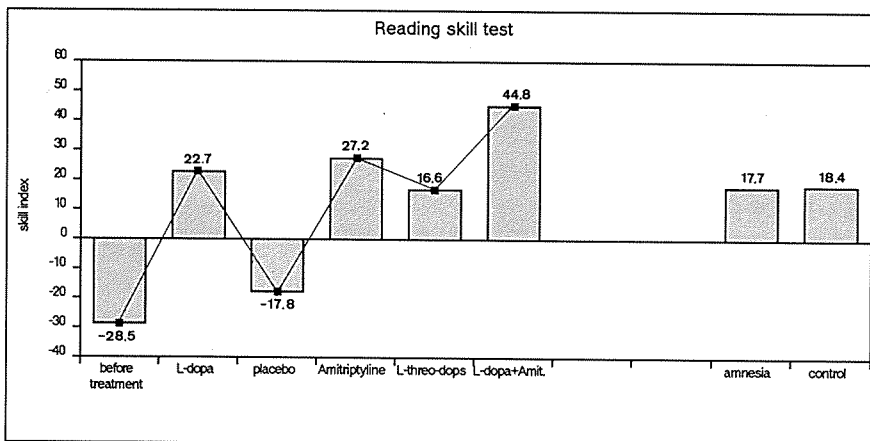


図6 Reading skill testへの薬物効果

V 考 察

1. 手続記憶の解剖学的ならびに神経化学的基盤

PSP では、主に大脳基底核、脳幹、小脳等が障害されることが知られている (Steele ら, 1964)。したがって、本例で手続記憶が著明に障害されていたという結果は、手続記憶の解剖学的基盤として大脳基底核・小脳系が関与しているとする説 (Mishkin & Petri, 1984; Martone ら, 1984; Saint-Cyr ら, 1988; 山下ら, 1991; Fiez ら, 1992) を支持するものである。さらに、本例ではエピソード記憶はほぼ正常に保たれていたが、逆に対照群のエピソード記憶が著しく障害されている健忘症例では手続記憶が保たれていた。この結果は、エピソード記憶系と手続記憶系が異なる解剖学的基盤を有するという Saint-Cyr ら (1988) の仮説を支持するものである。

PSP の治療薬としては従来より dopa を中心とする抗パーキンソン病薬が用いられてきたが効果は不十分であり、ドパミンの欠乏に加え PSP では他の神経伝達物質の異常も報告されている。実際に本例では L-dopa に加え、セロトニン系賦活作用が強いとされる Amitriptyline も手続記憶の改善をもたらした。一方、ヒトにおいてコリン系を抑制するスコポラミンが、手続記憶に影響せずにエピソード記憶のみを障害したという報告がある (Nissen ら, 1987)。すなわち、神経伝達物質という神経化学的な側面からも、ガンマアミノ酪酸系、カテコールアミン系あるいはセロトニン系等の非コリン系に主として支配されている基底核の病変により選択的に手続記憶が障害され、主としてコリン系に制御されている辺縁系が障害されるとエピソード記憶に障害がみられると推察される。

なお、本例は L-dopa・Amitriptyline 併用時でもほぼ Saint-Cyr らのパーキンソン病患者と同様の成績であったが、これは本例が Yahr stage IV で薬物療法後も Yahr stage III であったのに対し、Saint-Cyr らの患者が 24 例中 17 例が Yahr stage I と軽症例であったこと

と、疾患そのものが異なるためであろうと思われる。

2. 皮質下性痴呆と手続記憶

皮質下性痴呆の概念は、1974年 Albert らが進行性核上性麻痺にみられる精神症状を subcortical dementia としてまとめ、それとは独立して、1975年に McHugh らが Huntington 病における痴呆症状をまとめ subcortical dementia syndrome とよんで以来、注目されるようになった。松下 (1986) は両者の所見から皮質下性痴呆の特徴を次のようにまとめている。

1. 獲得した知識を操作する能力あるいは問題解決のための能力の障害。
2. 思考過程を含んだ精神機能の緩慢化。
3. 失念という特異なタイプの記憶障害。
4. 人格と感情の障害 (無感情、無気力、無動、緘黙、怒りの発作)
5. 失語、失行、失認、健忘などの要素的機能障害は出現しない。

3. の記憶障害は、いわゆる健忘症のそれとは異なり、時間を十分かければ正しい答ができるとされる。本例も、日常生活では家族にしばしば物忘れを指摘されているものの、WMS-R で測定できるようなエピソード記憶はほぼ正常であった。また、人格の変化も認められているが大脳巣症状はみられなかった。本例は、課題を実施した全期間を通して協力的で意欲も保たれていたが、手続記憶の課題はエピソード記憶の課題に比べると意欲や注意の障害を示す被験者でも比較的取り組みやすいものが多いため、かえってその影響が手続記憶の評価に及ぶ可能性がある。注意の障害が健常被験者の手続記憶にも影響を及ぼすことが報告されている (Nissen & Bullemer, 1987)。1. については、認知的要素の高いトロントの塔課題の成績に反映されている可能性がある。すなわち、本例は三つの円盤では健常者と同様に遂行できるにもかかわらず、円盤が四つになると三つで得た知識を全く操作あるいは応用することができなかった。2. については、所要時間を評価する運動要素をより多く含む Drawing skill test と

知覚的要素をより多く含む Reading skill test の成績に反映されていると思われる。松下は、特に、1, 2, 4, を基本症状として重視しているが、1, 2, はまさに手続記憶の検査で検出されうるものである。したがって、手続記憶の課題は、皮質下性痴呆のスクリーニングにはきわめて有効である可能性がある。

PSP について言えば、従来より神経心理学的な検査では他の痴呆疾患と差異が認められず、皮質下性痴呆という概念そのものの存在が疑われていた (Mayeux ら, 1983)。その後、前頭葉機能検査と考えられている Verbal Fluency test や Wisconsin Card Sorting Test で障害が認められることが明らかになった (Maher ら, 1985; Pillon ら, 1986)。本例でも、軽度の前頭葉機能不全が疑われた。さらに、本研究の結果から、前頭葉機能検査と共に手続記憶課題が PSP の診断に有効であることが示唆された。

3. 手続記憶障害の可逆性

本例では、神経症状ならびに精神症状の改善に伴って、手続記憶の障害も改善した。われわれの知る限りでは、一度障害された手続記憶の回復を報告したのは、本報告が初めてである。皮質下性痴呆は treatable dementia (Benson, 1982) という面からも注目されているが、手続記憶課題は症状改善の評価にも有用であると思われる。

なお本研究の一部は第15回日本神経心理学学会総会 (1991年9月, 大分) において発表した。また本論文で使用了 WMS-R 日本語版は東京都神経科学総合研究所, 杉下守弘先生の下, 作成標準化中であります。

文 献

- 1) Albert ML, Feldman RG, Willis AL : The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37 ; 121-130, 1974
- 2) Benson DF : The treatable dementias. In *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease Volume II*, ed by Benson DF, Blumer D, Gune & Stratton, New York, 1982, pp. 123-148
- 3) Cohen NJ, Squire LR : Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia : Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210 ; 207-210, 1980
- 4) Crystal H, Grober E, Masur D : Preservation of musical memory in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52 ; 1415-1416, 1989
- 5) Eslinger PJ, Damasio AR : Preserved motor learning in Alzheimer's disease : Implications for anatomy and behavior. *J Neurosci* 6 ; 3006-3009, 1986
- 6) Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK et al : Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage : a single case study. *Brain* 115 ; 155-178, 1992
- 7) 池田久男, 山下元司, 真田順子ら : 進行性核上性麻痺 3 症例の Amitriptyline による治療経験. 厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班 1985年度研究報告書 ; 149-153, 1986
- 8) 池田学, 数井裕光, 小森憲治郎ら : 痴呆症の手続記憶. *Dementia* 6 Suppl. I ; 2-3, 1992
- 9) 池田学, 田辺敬貴 : Korsakoff 症候群. 診断と治療 79 ; 1363-1370, 1991
- 10) Knopman DS, Nissen MJ : Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 37 ; 784-788, 1987
- 11) Knopman DS, Nissen MJ : Procedural learning is impaired in Huntington's disease : evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 29 ; 245-254, 1991
- 12) 小森憲治郎, 池田学, 数井裕光ら : 健常高齢者の手続記憶——痴呆症例にも実施可能な平易な手続記憶課題の作成——. *神経心理* 8 ; 182-190, 1992
- 13) Kvale JN : Amitriptyline in the management of progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 39 ; 387-388, 1982
- 14) Maher ER, Smith EM, Lees AJ et al : Cognitive deficits in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 ; 1234-1239, 1985
- 15) McHugh PR, Folstein MF : Psychiatric syndromes of Huntington's choreas : a clinical

- and phenomenologic study. In *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*, ed by Benson DF, Blumer D, Grune & Stratton, New York, 1975, pp. 267-286
- 16) Martone M, Butters N, Payne M et al : Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol* 41 ; 965-970, 1984
 - 17) 松下正明 : 皮質下性痴呆——その意義と問題点——. *神経内科* 24 ; 1-8, 1986
 - 18) Mayeux R, Stern Y, Rosen J et al : Is “subcortical dementia” a recognizable clinical entity? *Ann. Neurol* 14 ; 278-283, 1983
 - 19) Mishkin M, Petri HL : Memories and habits : some implications for the analysis of learning and retention. In *Neuropsychology of Memory*, ed by Squire LR, Butters N, Guilford Press, New York, 1984, pp. 287-296
 - 20) Newman GC : Treatment of progressive supranuclear palsy with tricyclic antidepressants. *Neurology* 35 ; 1189-1193, 1985
 - 21) Nissen MJ, Bullemer P : Attentional requirements of learning : evidence from performance measures. *Cognit Psychol* 19 ; 1-32, 1987
 - 22) Nissen MJ, Knopman DS, Schacter DL : Neurochemical dissociation of memory systems. *Neurology* 37 ; 789-794, 1987
 - 23) 小川眞, 澤田徹, 数井誠司ら : 両側限局性海馬虚血病変による純粋健忘. *臨床神経* 31 ; 240, 1991
 - 24) Pillon B, Dubois B, Lhermitte et al : Heterogeneity of cognitive impairment in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Neurology* 36 ; 1179-1185, 1986
 - 25) Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE : Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 111 ; 941-959, 1988
 - 26) Squire LR : *Memory and Brain*. Oxford University Press, New York, 1987
 - 27) Steele JC, Richardson JC, Olszewski J : Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 10 ; 333-359, 1964
 - 28) Wechsler D : *Wechsler Memory Scale-Revised*. Psychological Corporation, New York, 1987
 - 29) 山下光, 吉田高志, 山鳥重 : パーキンソン病患者の鏡映読字. *神経心理* 7 ; 133-138, 1991

Procedural memory in a case of progressive supranuclear palsy —procedural memory during treatment with L-dopa and Amitriptyline—

Manabu Ikeda*, Hirotaka Tanabe*, Atsuo Sekiyama*,
Kazuo Abe**, Kenjiro Komori***

*Department of Neuropsychiatry, Osaka University Medical School

**Department of Neurology, Osaka University Medical School

***Darumakai Higashikagawa Hospital

The Tower of Toronto, Drawing skill test (DST) and Reading skill test (RST) were used to evaluate the procedural memory in a case of progressive supranuclear palsy (PSP), amnesic patients, and normal controls. DST may

primarily involve skill acquisition at motor control level and RST skill acquisition at perceptual level. The Tower of Toronto task seems to involve the skill acquisition at a more conceptual level.

Before administration of drugs, a 59 year-old typical PSP patient showed an impairment of procedural memory, quite out of proportion to his general intellectual and declarative memory level. In contrast, amnesic patients showed the reversed sets of deficits, that is declining declarative memory and spared procedural memory. These findings demonstrated a double dissociation between the patient with PSP and amnesic patients on procedural memory and declarative

memory. Remarkable improvement was observed in the PSP patient's procedural memory performance without any change of general intellectual and declarative memory scores when he was given levodopa with benserazide, amitriptyline, and a combination of both.

The present study supports the hypothesis that the basal ganglia play a critical role in subserving procedural learning.