

## ■原著

## Parkinson 病における記憶負荷量の漸増による P300 の変化

古本英晴 \* 1)

**要旨:** 痴呆を伴わない比較的軽症の Parkinson 病患者 16 名と正常対照群 17 名を対象に視覚的 Sternberg 課題を行い, memory set size の増加に伴う P300 の変化を測定した。P300 の潜時・振幅の変化は両者の間で有意な差はなく, Parkinson 病患者にいわゆる情報処理速度の低下は認められなかった。Sternberg 課題はその paradigm の性質から脳の直列情報処理を測定するものであり, 意図的情報処理 (controlled process) を反映するものと考えられる。今回の結果からは比較的軽症の痴呆を伴わない Parkinson 病では直列情報処理と controlled process は保たれていると考えられるが, 今後, より重度の Parkinson 病患者において特有の認知機能障害が存在するか検討する必要があると考えられた。

神経心理学 15; 45-51, 1999

**Key word:** Sternberg 課題, 記憶, P300, Parkinson 病  
Sternberg task, memory, P300, Parkinson's disease

## I はじめに

Parkinson 病 (PD) に伴う認知機能の異常として, mental set 障害の存在が指摘されてきた (Bowen ら, 1975; Brown ら, 1988; Cools ら, 1984; Flowers ら, 1985; Frith ら, 1986; 古本, 1992; 古本ら, 1993a; Gotham ら, 1988; Lees ら, 1983; Taylor ら, 1986; 山田ら, 1987)。

一方, PD は皮質下痴呆 (Albert, 1974) を示すとされ, その特徴のひとつにもの忘れが挙げられている。一般的な記憶障害の存在も報告されているが, 検討方法が反応時間を含めた行動学的反応に限られ, 疾病に伴う運動機能障害のために PD の記憶障害の基底の検討には限界を伴っている。事象関連電位 (Event-related potential; ERP) の成分のひとつである P300 は非行動学的・電気生理学的認知関連 parameter として知られ, 運動機能の影響を受けずに比較的純粋に認知機能を表す測定 parameter と考

えられる。田丸 (1991) は Parkinson 病患者のいわゆる記憶探索速度・情報処理速度について研究の必要があることを指摘しており, 我々も以前の検討でその必要性を痛感した (古本ら, 1993b)。しかし, 従来の PD における情報処理速度の検討も先述の Parkinson 病特有の運動障害の影響を完全には払拭できていない。

以上の観点から, 今回我々は PD の記憶・学習能力と情報処理速度を検討するため, いわゆる Sternberg 課題 (Sternberg, 1969) として記憶負荷量を漸増させた場合の P300 を測定し検討を加えた。Sternberg 課題の解釈そのものに関する考察を加えて報告する。

## II 対象

対象は Parkinson 患者 16 名 (PD 群) と年齢に有意差を認めない健常老人 17 名 (NC 群) である (各々  $63.6 \pm 6.6$  歳,  $61.5 \pm 5.7$  歳;  $F = 1.352, t = -0.945$ ) である。両群に Mini-Mental

1998年8月13日受付, 1999年1月6日受理

Changes of P300 Followed by the Increase of Memory Set Size in Parkinson's Disease

\* 千葉大学医学部神経内科, Hideharu Furumoto: Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University

1) 現 川崎製鉄健康保険組合千葉病院神経内科

(別刷請求先: 〒 290-0158 千葉県市原市ちはら台 4-78-7 古本英晴)

表1 P300 潜時

	P D			N C		
	M1	M3	M5	M1	M3	M5
Fz	527.1 ± 56.9	574.0 ± 107.6	589.4 ± 99.5	506.4 ± 59.0	526.0 ± 65.7	588.8 ± 89.6
Cz	532.4 ± 53.8	591.1 ± 111.2	612.6 ± 93.0	519.7 ± 53.8	542.4 ± 81.4	606.5 ± 80.2
Pz	542.8 ± 60.4	606.0 ± 95.5	603.8 ± 105.5	520.5 ± 56.2	583.9 ± 68.7	615.3 ± 66.6

msec

State Examination (Folstein ら, 1975: 以下 MMSE) を施行し, その得点に有意差がないことを確認した (各々  $28.2 \pm 1.5$ ,  $28.3 \pm 1.3$ ;  $F = 1.316$ ,  $t = 0.210$ )。また両群に digit span を施行し, 有意差がないことを確認した (順唱は各々  $5.4 \pm 0.9$ ,  $5.2 \pm 0.9$ ;  $F = 1.183$ ,  $t = 0.622$ , 逆唱は各々  $4.3 \pm 1.0$ ,  $3.8 \pm 0.5$ ;  $F = 3.579$ ,  $t = 1.518$ )。すなわち, 対象とした PD 群は臨床上あるいは検査上知能障害がなく, また簡便な記憶検査で正常と判断される患者から構成されている。PD 群の罹病期間は  $6.6 \pm 4.5$  年であった。重症度は Yahr の評価で I 度の者が 2 名, II 度の者が 8 名, III 度の者が 6 名であり, IV 度と V 度の者はいなかった。実験施行中, 服用中の抗 Parkinson 病薬はすべて継続して服用されていた。なお, 被検査者にはこの実験が Parkinson 病の認知障害を明らかにする目的をもつものであり, 無侵襲検査である旨を説明し, 事前に承諾を得た。

### III 方 法

課題は視覚的 Sternberg 課題である。被検査者は暗い静かな部屋で椅子に座り, 1 字ずつ無秩序に CRT 上に出現する「あ」から「ん」までの 46 文字の中から目標仮名文字が幾つ出てきたかを数えるように指示された。目標仮名文字は①「な」1 文字 (M1 条件), ②「ふ」, 「も」, 「ら」の 3 文字 (M3 条件), ③「り」, 「ね」, 「つ」, 「ほ」, 「か」の 5 文字 (M5 条件) の 3 つの条件を設定した。各条件とも目標仮名文字の出現率は文字の種類別には統制せず合計で 30% とした。各文字の大きさは  $7\text{mm} \times 7\text{mm}$  で CRT と被検査者の距離は 40cm から 100cm であった。刺激の出現間隔は  $2.5 \pm 0.5$  秒で, 刺激呈示時間は 500msec とした。M1, M3,

M5 の各条件の実験順序は各被検査者毎に random に変え, また各施行の間に平均 5 分間の休息をいれた。施行終了後に被検査者から count 数を聴取し, 正確に課題を遂行していることを確認した。

ERP の記録は, 目標仮名刺激の出現を trigger にして日本光電社製 Neuropack8 を用いて記録した。導出部位は Fz, Cz, Pz (10-20 法による) とし, 両耳朶連結を不関電極とした。記録の周波帯域は 0.1-50Hz とし, trigger 前 125msec から trigger 後 875msec の計 1sec を on-line で加算した。同時に electrooculogram (EOG) の導出を行ない,  $\pm 217.5 \mu\text{V}$  以上の EOG が得られた時は自動的に加算から外された。加算回数は 10-30 回とした。P300 の潜時は trigger 後 400-800msec の最大陽性頂点潜時とし, 振幅は trigger 前 125msec の間の平均電位を基準として測定した。

分析には対象群 (PD 群, NC 群), 実験条件 (M1, M3, M5), 記録部位 (Fz, Cz, Pz) の 3 者を要因とする対応のある 3 元配置 (factorial design with repeated measurements) の分散分析を用いた。

### IV 結 果

各被検査者群の各実験条件下での各記録部位毎の P300 の潜時と振幅を表 1, 2 に示す。Pz での潜時・振幅の値をグラフとして図 1 に示す。また各対象群の ERP 総加算平均波形を図 2, 3 に示す。

#### 1. 潜時

分散分析の結果, 記録部位間と実験条件間の両者に有意な主効果を認めた (各々,  $F(2, 62) = 9.237$ ,  $p = 0.0003$ ;  $F(2, 62) = 12.002$ ,  $p = 0.0001$ ) が, 対象群間に主効果は認められな

表2 P300 振幅

	P D			N C		
	M1	M3	M5	M1	M3	M5
Fz	11.1 ± 7.3	10.0 ± 6.4	7.9 ± 5.9	10.8 ± 7.2	8.2 ± 3.9	8.3 ± 6.6
Cz	14.4 ± 6.6	10.3 ± 7.2	8.6 ± 4.4	13.2 ± 9.0	6.8 ± 4.5	8.3 ± 6.8
Pz	17.0 ± 6.8	12.7 ± 6.6	11.3 ± 4.6	14.9 ± 7.9	9.1 ± 5.9	10.6 ± 7.0

μV

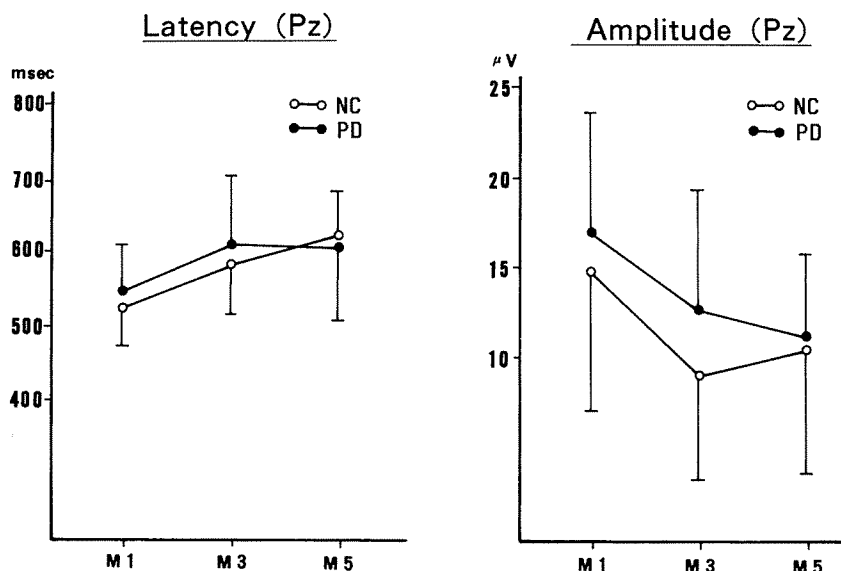


図1 各実験条件下での各群の P300 潜時・振幅の変化 (Pz での値)  
PD; Parkinson 病患者群, NC; 健常老人群

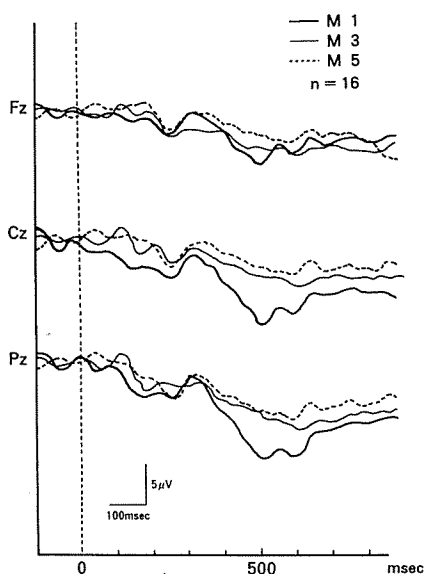


図2 Parkinson 病 (PD) 群の ERP 総加算平均波形 垂直の点線は trigger point を示す。図では上方が陰性, 下方が陽性

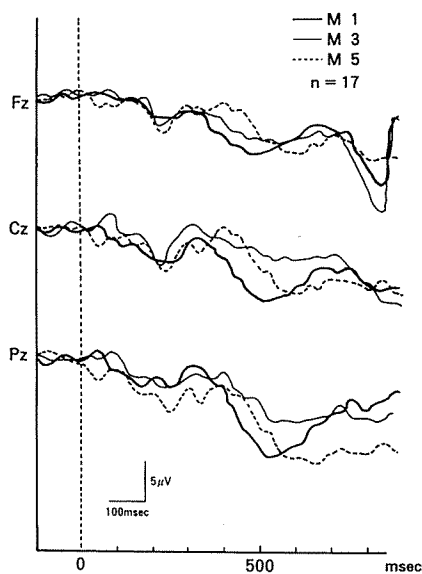


図3 健常老人 (NC) 群の ERP 総加算平均波形 Fz での記録は artifact のために終端部付近でやや不定な形を示す

った ( $F(1, 31) = 0.966, p = 0.333$ )。また対象群と実験条件の間に有意な交互作用は認められなかった ( $F(2, 62) = 0.840, p = 0.4365$ )。記録部位と対象群の間や、実験条件と対象群と記録部位の間にも有意な交互作用は認められなかった (各々,  $F(2, 62) = 0.620, p = 0.5413$ ;  $F(4, 124) = 0.664, p = 0.6182$ )。実験条件と記録部位の間には有意には至らないが交互作用のある傾向が示された ( $F(4, 124) = 2.242, p = 0.0683$ )。すなわち潜時は両群とも同等に、記憶すべき memory set の size が増加するに従い、延長することが明らかになった。

## 2. 振幅

分散分析の結果、対象群間に有意な主効果を認めず ( $F(1, 31) = 0.667, p = 0.4203$ )、また実験条件と記録部位の両者に有意な主効果を認められた (各々,  $F(2, 62) = 11.900, p = 0.001$ ;  $F(2, 62) = 16.875, p = 0.0001$ )。対象群と実験条件の間には有意な交互作用は見られなかった ( $F(2, 62) = 0.956, p = 0.3902$ )。記録部位と対象群の間にも交互作用は見られなかった ( $F(2, 62) = 0.992, p = 0.3766$ )。実験条件と記録部位の間では有意な交互作用が認められた ( $F(4, 124) = 3.883, p = 0.0052$ )。また記録部位、実験条件、対象群の3要因間には有意な交互作用は認められなかった ( $F(4, 124) = 0.110, p = 0.9787$ )。すなわち全般に  $Pz$  で P300 振幅は大きく、 $M1$  から  $M5$  に至る過程で振幅は徐々に低下していくことが示された。

## V 考 察

今回の結果では両群間で P300 の潜時・振幅に有意な差は見られなかった。すなわち、いわゆる Sternberg 課題 (Sternberg, 1966) として負荷を掛けた場合、Parkinson 病患者の P300 は正常者と傾向としては概して変わるところはなく、記憶すべき課題の量 (memory set size) の増加に見合った P300 潜時の延長が見られた。Gomer ら (1976) は4人の健康成人 (21-37歳) を対象に視覚的 Sternberg 課題を行い、反応時間と P300 を測定した。P300 潜時の memory set size 1項目あたりの増分は、目標刺激で

6.3 msec/item, 非目標刺激で 5.5 msec/item であった。反応時間の memory set size 1項目あたりの増分は目標刺激で 14.4 msec/item, 非目標刺激で 13.3 msec/item であり、memory set size と反応時間ないしは P300 潜時との直線関係は P300 の方が反応時間よりも明瞭であった。この報告の反応時間の memory set size 1項目あたりの増分は Sternberg の報告 (1969, 1975) に比して非常に短い、その理由は不明である。Adam ら (1978) の報告では対象はやはり若年成人であるが、P300 潜時は memory set size 1項目の増分に対して 22 msec/item ずつ延長しており、Gomer らよりも明らかに長い。Ford らの報告 (1979) では P300 潜時の増分は老人 (80.8歳) で、27.5 msec/item で、若年者 (22.8歳) でも 27.4 msec/item であった。今回の実験結果は両群とも P300 潜時の増分は 10-15 msec/item 程度であり、以上の各報告結果に矛盾しない。また以上の報告の結果は、P300 が反応時間と同様の振る舞いを示し、Sternberg 課題における測定 parameter として実際に妥当であることを示している。今回の実験では PD 群では memory set size が大きくなると潜時の伸びが小さくなる傾向を示しているが、これには memory set size が大きくなると P300 の信頼性が低下する傾向がある (Adam ら, 1978; Poewe ら, 1991) ことに由来している可能性が考えられる。P300 の振幅が memory set size の増大に伴い低下したのもこの影響であると考えられる。

P300 は、Donchin ら (1981) によれば外来刺激の評価とそれに基づく working memory 内部の認知文脈の更新と関連付けられる。この場合、P300 潜時は刺激評価に関連しているとされる (Donchin, 1981; Kutas ら, 1977; Magliero ら, 1984)。この観点に立脚すれば短期記憶内の検索速度を評価するという点において P300 は反応時間よりも理論的に優れていると考えられる。また P300 は行動学的反応を伴わない、純粹に認知的・生理学的測定 parameter であり、この点でも PD のような運動機能障害を伴う患

者の認知機能の評価に反応時間よりも優れていると考えられる。

今回の結果は少なくとも一般的な Sternberg 課題では、知的機能の低下を伴わない、また比較的軽症の Parkinson 病においては情報処理速度の低下は見られないということを示唆している。今回対象とした Parkinson 病患者が比較的軽症であったため P300 上異常を示さなかった可能性はあるが、我々はほぼ同一条件の Parkinson 病患者群において測定 paradigm を習熟課題の Sternberg 課題とすることによって P300 上の異常を検出できることを報告している (古本, 1993b)。したがって今回の結果から P300 の導出 paradigm との関連で Parkinson 病の認知機能について考察を加えることは許されるものと考えられる。実際、Rafal ら (1984) は Parkinson 病患者を対象に on, off の各々の phase で反応時間を用いた Sternberg 課題を行っているが、その他の課題による検討結果も踏まえて、結論としては Parkinson 病では情報処理速度低下は見られないと報告している。Wilson ら (1980) は痴呆のない Parkinson 病患者を対象に反応時間を用いた Sternberg 課題を検討しているが 65 歳未満の若年 Parkinson 病では反応時間は正常で、65 歳以上の老年 Parkinson 病では反応時間は遅いと報告している。Poewe ら (1991) はやはり on, off の各々の phase で反応時間を検討しているが、off phase では、Parkinson 病患者は運動機能の指標としての choice reaction time は正常対照よりも遅かったが、memory scanning time は正常対照と変わらず、on phase では choice reaction time は正常化した。cognitive processing speed は off phase と正常対照よりも有意に遅くなったと報告している。これらの点から、田丸ら (1991) が議論するような dopamine 系やその他の神経伝達物質系の問題として Parkinson 病の認知速度を論じることは未だ危険であり、Parkinson 病で情報処理速度の低下が実際に生じるのかあるいは行動の遅さに由来する見掛け上のものに過ぎないのか従来の報告では不明に留まっていると言うべきに思われ

る。

Kramer ら (1986) は P300 を用いた検討から、Schneider ら (1977) のいう自動的情報処理—— automatic process ——では、P300 の潜時は一般に短く、memory set size の影響を受けず、また振幅も目標刺激頻度の影響を受けにくくなることを報告している。これに対して意図的情報処理—— controlled process ——では、P300 の潜時は長く、memory set size に影響を受け、また振幅も目標刺激頻度に影響される結果が得られている。Hoffmann ら (1983) も、記憶課題ではないが、automatic process になった情報処理の P300 潜時が短くなることを報告している。今回行った Sternberg 課題は明らかに課題内容としては施行毎に記憶すべき課題が異なる varied-map condition であり、controlled process と考えるのが妥当である (古本ら, 1993b)。したがって今回の結果は少なくとも痴呆がなく比較的軽症の Parkinson 病においては controlled process に障害がないことを示唆するものとも捉えられる (古本ら, 1993b)。

一方、Sternberg 課題はその原著を見ても明らかかなように、最初の前提として、情報検索 (search) の観点に立脚しており、さらに従来の報告の多くは幾つかの例外 (Theios ら, 1974) を除いて Sternberg 課題における search が直列悉皆型である事を示している。この観点にたつと、今回の我々の結果は痴呆のない比較的軽症 Parkinson 病患者では直列悉皆型の情報処理が保たれていることを示唆している。Parkinson 病では dual task の障害 (Brown ら, 1991; Talland ら, 1964) がしばしば報告されており、以上を鑑みると、Parkinson 病では直列型の情報処理は保たれつつ並列型の情報処理が障害されている可能性も考えられる。しかしより重症の Parkinson 病患者に於いては認知機能の障害の質の変化が起こることも考えられる。単純に非特異的な痴呆の有無を検討するばかりではなく重症度の軽重による Parkinson 病に特有の認知機能障害の検討が今後必要と思われる。

## 文 献

- 1) Adam N, Collins GI : Late components of the visual evoked potential to search in short-term memory. *Electroencephalogr Clin Physiol* 44 ; 147- 156, 1978
- 2) Albert ML, Feldman RG, Willis AL : The sub-cortical dementia of progressive 1974
- 3) Bowen FP, Kammieny RS, Margaret MA et al : Parkinsonism : Effects of levodopa treatment on concept formation. *Neurology* 25 ; 701-704, 1975
- 4) Brown RG, Marsden CD : Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 111 ; 323-345, 1988
- 5) Brown, RG, Marsden CD : Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 114 ; 215-231, 1991
- 6) Cools AR, Van Den Bercken JHL, Horstink MWI et al : Cognitive and motor shifting aptitude disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 ; 443-453, 1984
- 7) Donchin E : Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 18 : 493- 513, 1981
- 8) Flowers KA, Robertson C : The effect of Parkinson's disease on the ability to maintain a mental set. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48 ; 517- 529, 1985
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr.Res* 12 ; 189-198, 1975
- 10) Ford JM, Roth WT, Mohs RC et al : Event-related potentials recorded from young and old adults during a memory retrieval task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47 ; 450-459, 1979
- 11) Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN : Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49 ; 661-668, 1986
- 12) 古本英晴 : Parkinson 病の mental set 障害の構造 — Wisconsin Card Sorting Test による P300 の導出 —. *神経心理* 8 ; 110-120, 1992
- 13) 古本英晴, 山田達夫 : Parkinson 病と前頭葉損傷の認知障害の比較 — P300 (WCST paradigm) による検討 —. *神経心理* 9 ; 120-128, 1993a
- 14) 古本英晴, 山田達夫 : Parkinson 病の認知障害 — 習熟課題と非習熟課題の差異 —. *神経心理* 9 ; 103-111, 1993b
- 15) Gomer FE, Spicuzza RJ, O'Donnell RD : Evoked potential correlates of visual item recognition during memory scanning task. *Physiol Psychol* 4 ; 61-65, 1976
- 16) Gotham AM, Brown RG, Marsden CD : 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111 ; 299-321, 1988
- 17) Hoffman JE, Simons RF, Houck MR : Event-related potentials during controlled and automatic target detection. *Psychophysiol* 20 ; 625-632, 1983
- 18) Kramer A, Schneider W, Fisk A et al : The effects of practice and task structure on components of the event-related brain potential. *Psychophysiol* 23 ; 33-47, 1986
- 19) Kutas M, McCarthy G, Donchin E : Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 197 ; 792-795, 1977
- 20) Lees AJ, Smith E : Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106 ; 257-270, 1983
- 21) Magliero A, Bashore TR, Coles MGH, Donchin E : On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation process. *Psychophysiol* 21 ; 171-186, 1984
- 22) Poewe W, Berger W, Benke Th. et al : High-speed memory scanning in Parkinson's disease : adverse effects of levodopa. *Ann Neurol* 29 ; 670-673, 1991
- 23) Rafal RD, Posner MI, Walker JA et al : Cognition and the basal ganglia. Separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain* 107 ; 1083-1094, 1984
- 24) Schneider W, Shiffrin RM : Controlled and automatic human information processing : I. Detection, Search, and Attention. *Psychol Rev* 84 ; 1-66, 1977
- 25) Sternberg S : High-speed scanning in human

- memory. *Science* 153 ; 652-654, 1966
- 26) Sternberg S : Memory-scanning : mental processes revealed by reaction-time experiments. *American Scientist* 57 ; 421-457, 1969
- 27) Sternberg S : Memory scanning : new findings and current controversies. *Q J Experiment Psychol* 27 ; 1-32, 1975
- 28) Talland GA, Schwab RS : Performance with multiple sets in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2 ; 45-53, 1964
- 29) 田丸冬彦, 柳澤信夫 : パーキンソン病の知的機能障害. *脳神経* 43 : 731-740, 1991
- 30) Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE : Frontal lobe dysfunction in Parkinson's disease. The cortical focus of neostriatal outflow. *Brain* 109 ; 845-883, 1986
- 31) Theios J, Walter DG : Stimulus and response frequency and sequential effects in memory scanning reaction time. *J Exp Psychol* 102 ; 1092-1099, 1974
- 32) Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL et al : High speed memory scanning in Parkinsonism. *Cortex* 16 ; 67-72, 1980
- 33) 山田達夫, 片山薫, 平山恵造 : 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 P300 成分の分析—. *脳神経* 39 ; 643-647, 1987

### Changes of P300 followed by the increase of memory set size in Parkinson's disease

Hideharu Furumoto\*

\*Department of Neurology, School of Medicine, Chiba University

We examined P300 in 16 non-demented Parkinsonian patients (PD) and 17 normal controls (NC) with Sternberg task in various memory set size. Both groups were required to perform visual Sternberg task in which memory set size were 1, 3 and 5. The targets were Japanese Kana letters. Event-related potentials were recorded from Fz, Cz and Pz. The probability of presentation of targets were 30%.

Both groups showed prolongation of P300 latency with the increase of memory set size, and there were no significant differences between the two groups both in the latency and amplitude of

P300.

Sternberg task has been believed to represent information processing speed in human brain. Our result seemed to show normal information processing speed in Parkinsonian patients. In addition, in standard Sternberg task, the targets are presented as varied-map condition which needs controlled processing. Thus we consider that Sternberg task measures controlled process and serial information processing in human brain. Therefore our results suggest normal controlled process and serial information processing in Parkinsonian patients.

(*Japanese Journal of Neuropsychology* 15 ; 45-51, 1999)