

## ■原著

## 進行性核上性麻痺患者と Alzheimer 病患者の 手続き記憶の検討

——皮質下病変による長期保持の障害——

川合寛子\* 河村 満\*\* 河内十郎\*<sup>1)</sup>

**要旨：**進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者を対象に3つの手続き記憶課題 (鏡映描写, Bi-manual coordinated tracing, ハノイの塔) を実施し, 手続き記憶の獲得と長期保持について検討した。鏡映描写課題では, AD 患者は徐々に遂行可能となったが, PSP 患者は最後まで課題を遂行できなかった。他の2課題は両患者とも遂行可能となった。患者間の成績を比較すると, 当初は PSP 患者の成績が優れていたが, 数カ月後の保持検査では AD 患者の方が良好な成績を示した。以上の結果は, 大脳基底核を含む皮質下構造は, 潜在的に獲得され, 長期的に保持される, いわゆる手続き記憶の形成に重要であり, 皮質構造は手続き記憶の形成を表面上促進するが, 本質的な技能獲得をもたらさないという従来の知見を支持した。

神経心理学 15; 229-237, 1999

**Key word:** 手続き記憶, 長期保持, Alzheimer 病, 進行性核上性麻痺  
procedural memory, long-term retention, Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy

### I はじめに

手続き記憶は, 長い間意識下にあっても確実に保持され, 同じ状況において容易に再生できる (Squire, 1987)。Mitchellら (1990) は健常高齢者において, 手続き記憶の獲得と長期的な保持が可能であることを報告した。Gabrieliら (1993) は, 健忘症患者に鏡映描写課題を実施し, 技能の獲得と約1年間の保持を実証した。すなわち, 手続き記憶については, 獲得だけでなく長期的な保持も確認されている。

他方, 手続き記憶の神経基盤は大脳基底核を中心とする皮質下構造が注目され (Salmon & Butters, 1995), 皮質下病変患者を対象に多くの研究が行われているが, 見解は一致していない。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者やハンチントン舞踏病 (Huntington's disease; HD) 患者に回転盤追跡や鏡像単語判読を実施して, 技能獲得の障害を報告する研究がある (Heindel et al, 1989; Yamadori et al, 1996) 一方で, 障害はないとする研究もある (Agostino et al, 1996; Dominey et al, 1997;

1999年6月15日受付, 1999年8月26日受理

Procedural Memory in a Patient with Progressive Supranuclear Palsy and Alzheimer's Disease: Impairment of Long-term Retention Following Subcortical Degeneration

\* 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系認知行動科学, Hiroko Kawai, Juro Kawachi: Cognitive and Behavioral Science Research Group, Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Komaba

\*\* 昭和大学医学部神経内科, Mitsuru Kawamura: Department of Neurology, Showa University School of Medicine

<sup>1)</sup> 現 日本女子大学家政学部児童学科: Department of child studies, Faculty of home economics, Japan Women's University

(別刷請求先: 〒153-8902 東京都目黒区駒場3-8-1 東京大学大学院総合文化研究科生命環境科学系認知行動科学 望月寛子)

Harrington et al, 1990)。他にも、手続き記憶が獲得されるとする研究は少なくない。ところが、先行研究では、手続き記憶の獲得のみに注目し、一旦獲得した手続き記憶が長期的に保持されるのか否かについてはほとんど検討はしていない。皮質下病変患者に限らず、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者の研究でも保持の検討はまれである (Knopman, 1987)。

そこで本研究では、中脳、大脳基底核を中心とした皮質下病変を伴う進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者と、皮質広汎に病変を認める AD 患者を対象に、新しい手続きの獲得と保持について、数カ月にわたる縦断的な検討を行った。

## II 方 法

### 1. 対 象

**Progressive supranuclear palsy (PSP) :** YB, 55歳, 男性, 右利き, 会社員, 短大卒。平成6年より前傾姿勢で歩くようになった。その後、手のふるえ、使いにくさを自覚し、某院で平成8年 Parkinson 病と診断された。しかし、L-dopa を投与しても症状は改善しなかった。後方に転倒しやすくなり、動作も緩慢になったため、平成9年1月、昭和大学神経内科に入院、probable progressive supranuclear palsy (probable PSP) と診断された (NINDS-SPSP; Litvan et al, 1996)。眼球運動障害 (上・下方視制限)、パーキンソン症候群、偽性球麻痺が認められた。

**神経心理学的所見 (表1) :** WAIS-R, HDS-R は正常範囲で、痴呆は疑われなかった。視空間能力の検査として、模写および「手」「文字」を刺激としたメンタルローテーション課題 (緑川ら, 1997) を実施したが、成績は良好であり、WCST の達成カテゴリー数が3であった以外に特記すべき所見は認められなかった。

**画像所見 :** MRI (図1 a) では、中脳の萎縮を認めた。SPECT (図1 b) では、両側前頭葉に取り込みの低下を認めた。

表1 神経心理学的検査結果

		YB (PSP)	MM (AD)
HDS-R	(検査開始時)	28/30	18/30
	(検査終了時)	30/30	13/30
WAIS-R	VIQ	92	72
	PIQ	95	69
	FIQ	93	70
WCST		(±)	(++)
Stroop		(-)	(++)
Word Fluency Test		(-)	(-)
模写	長方形	可	可
	透視立方体	可	不可
	Rey 複雑図形	35/36	8.5/36
メンタルローテーション		22/25	13/25

(-) : 障害なし  
 (±) : 軽度障害  
 (+) : 中等度障害  
 (++) : 重度障害

**Alzheimer's disease (AD) :** MM, 55歳, 男性, 右利き, 金属加工業, 中卒。平成7年より家族が物忘れに気づいた。平成9年10月より契約などに関する取引先とのトラブルが増え、本人も金属加工の仕事ができなくなったことを訴えたため、同年12月、昭和大学病院神経内科に入院、probable Alzheimer's disease と診断された (NINCDS-ADRDA; McKhann et al, 1984)。

**神経心理学的所見 (表1) :** 見当識障害と重度の記憶障害を認めたが、失語、失認、失行は明らかではなかった。WAIS-R, HDS-R から中等度の痴呆が疑われた。手続き記憶の検査開始時に行った HDS-R では見当識、遅延再生にて失点を認め、検査終了時には語流暢性の低下が加わった。その他の検査結果も不良であり、視空間能力、前頭葉機能の低下が認められた。

**画像所見 :** MRI (図2 a) では、両側側脳室下角の拡大および大脳皮質にびまん性の萎縮を認めた。SPECT (図2 b) では、両側頭頂後頭葉、側頭後頭葉に取り込みの低下がみられ、明らかな左右差は認められなかった。

## 2. 課 題

### 1) 鏡映描写

鏡に映し出された図形のみを見ながら、利き

手に持った鉛筆でトレースする課題である。全長450mm、幅5mmのコースからなる幾何学図形を使用し、患者がトレースに要した時間を所要時間としてストップウォッチで測定した。まず、練習用の図形（全長225mm、幅5mm）によって鏡を見ながらトレーシングすることを患者に説明し、その後、検査を開始した。

検査における1 sessionは9試行からなり、1日3試行を2週間ごとに繰り返して獲得を評価した。session 1終了後、約1カ月後にsession 2、約3カ月後にsession 3を実施し、長期的な保持を検討した。被験者が同課題を施行できなかった場合は、1日に5分以上の練習を2週間間隔で繰り返した。9回の練習試行を経ても試行不可と認められた場合は、その場で練習を打ち切った。

## 2) Bi-manual coordinated tracing task

拡図器（竹井機器工業製造）の2本の取っ手を持って中央の鉛筆を動かし、2本の平行した線の間をトレースする課題である（Hirono et al, 1996）。全長600mm、幅3mmのコースからなる幾何学図形を使用した。手続きは鏡映描写と同じであった。

## 3) ハノイの塔

検査には3 diskと4 diskのいずれかを用い、通常の施行法（Cohen et al, 1985）に従って実施した。検査第1日目に、disk 3枚によって3試行を行い、このときの平均disk移動回数が15回未満であった場合は、4枚diskにて、15回以上かかった場合は3 diskのままで検査を続けた。1 sessionは15試行からなり、1

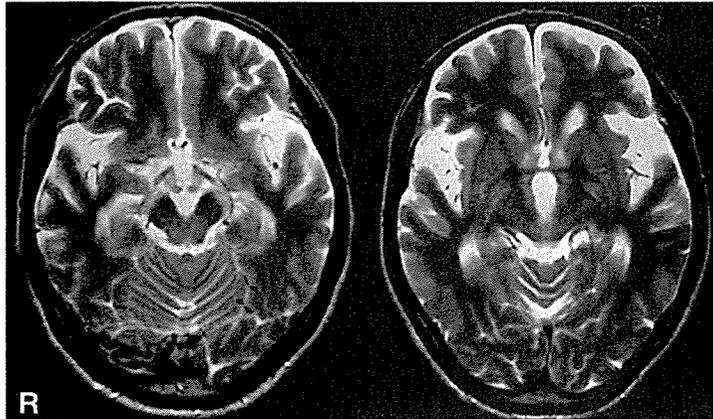


図1 a YBのMRI T<sub>2</sub>水平断画像 中脳の対称性の萎縮が明らかであった

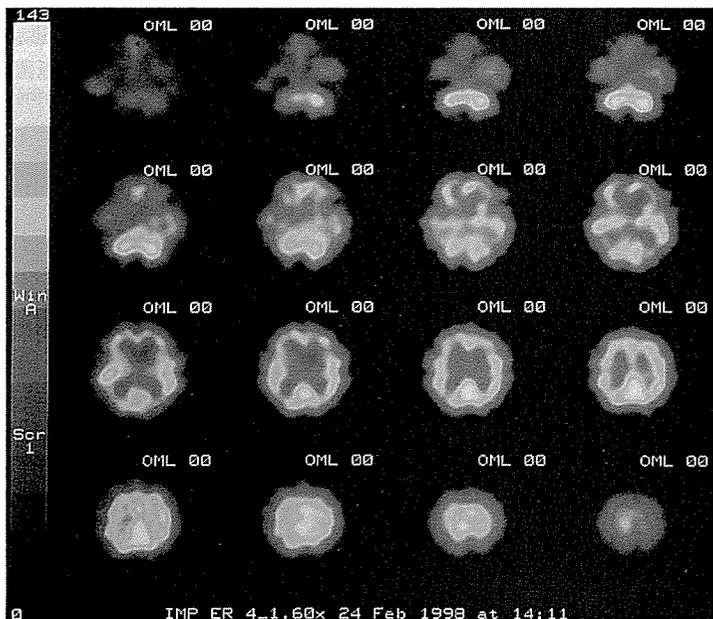


図1 b YBのSPECT画像 両側前頭葉のアイソトープの取り込み低下がみられた

日の試行数は原則5試行としたが、被験者が課題に集中できる時間を考慮して、1日3試行とすることもあった。また、1日の試行がすべて終了した後に内観を報告してもらった。session 1終了後、約1カ月の保持期間をおき、session 2を実施した。

## III 結 果

### 1. 鏡映描写

YBの描写図を図3 aに示す（左が練習、右

が最終試行)。YB は試行 9 回目に至っても課題を施行できず、特に、左右の線より上下の線を引く方が困難であることを訴えた。MM の描写図を図 3 b に示す。MM もはじめの 2 日間は施行できなかったが、3 日目より可能となった。その後、試行を重ねるごとに所要時間の短縮を認め (図 4)、3 カ月の保持期間を設けてもパフォーマンスは維持されていた。

## 2. Bi-manual coordinated tracing task

両症例とも第 1 日目より施行可能であった。YB と MM の結果を図 5 に示す。session 1 ではトレーシングに要する時間は YB の方が短かったが、session 2, 3 と学習が進むに従って MM の方が短くなった。さらに、MM のパフォーマンスは 3 カ月の保持期間を設けても維持されていたが、YB は初期のレベルに戻った (session 3, 1 日目)。

## 3. ハノイの塔

MM は長時間、課題に集中できなかったため、1 日 3 試行を行い、1 session を 5 日間かけて実施した。MM は 3 disk, YB は 4 disk を用いた。YB の結果を図 6 に、MM の結果を図 7 に示す。棒グラフは disk 移動率を、折れ線グラフは一回の disk 移動に要した時間を示している。disk 移動率は、各 session の平均 disk 移動回数を最短回数 (3 disk では 7 回, 4 disk では 15 回) で割り、どの程度余分に disk を動かしたのかを割合で示している。一回当たりの disk 移動時間は、1 試行あたりの所要時間を disk 移動回数で割った値である。YB の disk 移動率は検査開始から徐々に

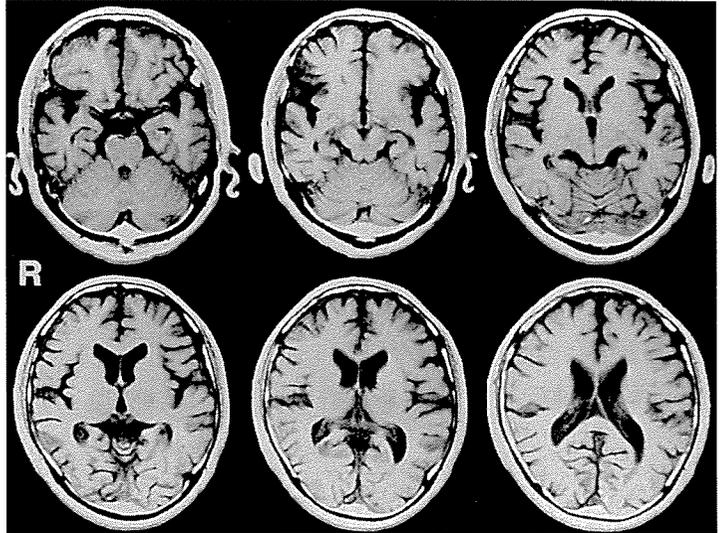


図 2 a MM の MRI T<sub>2</sub> 水平断画像 両側側脳室下角の拡大および大脳皮質にびまん性の萎縮が明らかであった

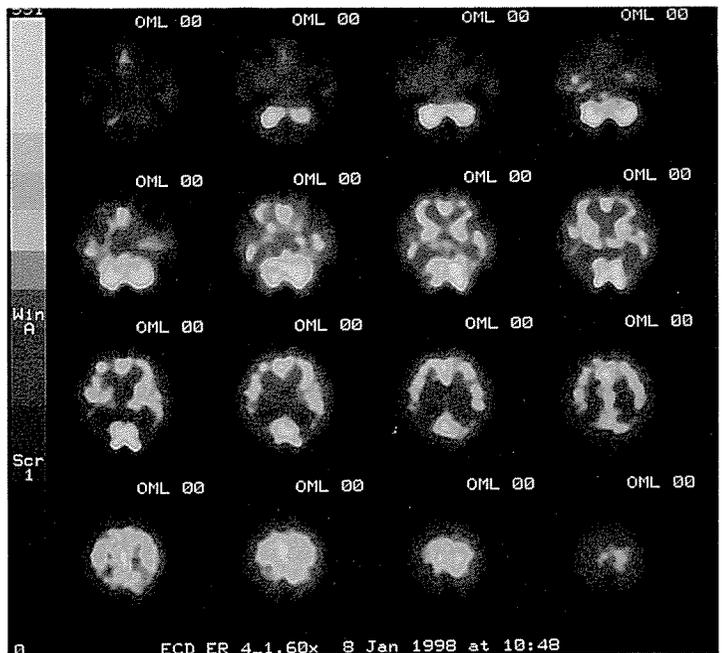


図 2 b MM の SPECT 画像 両側頭頂後頭葉のアイソトープの取り込み低下がみられた

減少していったが (session 1)、1 カ月後の再検査 (session 2) では明らかな増加を示した。disk 移動時間でははじめから低い値を示し、大きな変化はなかった。これに対し MM は、session 1, 2 とともに施行を重ねるに従って disk 移動率, disk 移動時間が減少した。ses-

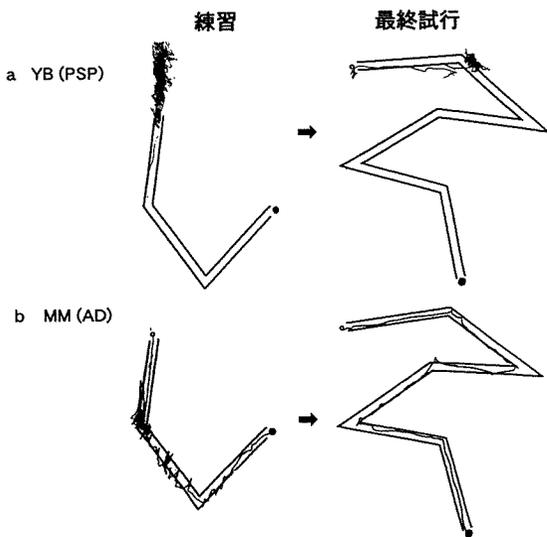


図3 練習と最終試行における鏡映描写図 a : YB (PSP), b : MM (AD)

図4 MMの鏡映描写課題における平均所要時間

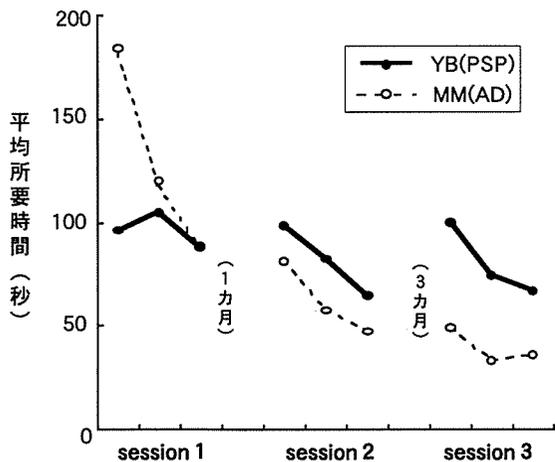
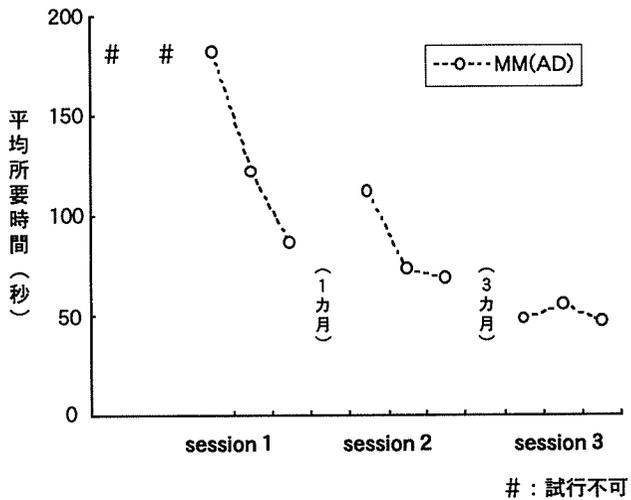


図5 Bi-manual coordinated tracing task における平均所要時間

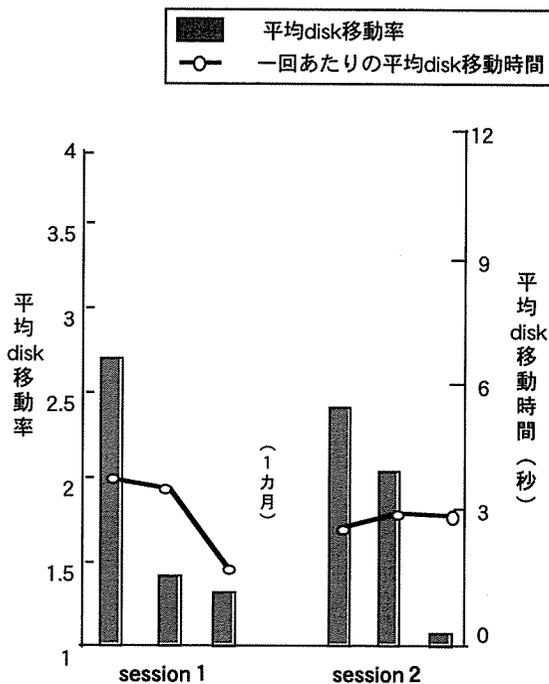
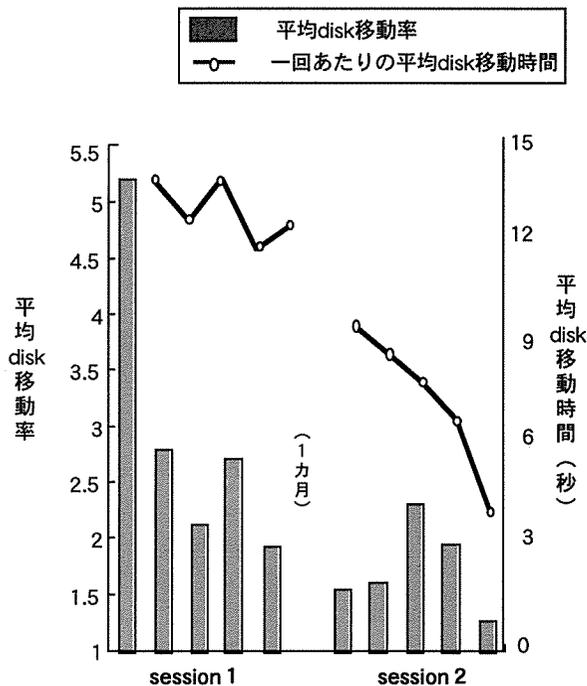


図6 YBのハノイの塔課題(4 disk)における成績



(平均disk移動率=平均disk移動回数/最短経路でのdisk移動回数)

図7 MMのハノイの塔課題(3 disk)における成績

session 2では、disk 移動率に若干の変動を認めるが、disk 移動時間は確実に減少した。

次に、内観報告の結果を記述する。1カ月後に明らかなパフォーマンス低下を示したYBは、session 2の第1日目であっても「まず、この一番小さいのをここに置きます」、「真ん中の柱に3段をつくらうまくいく」といった有効な方略を報告した。これに対し、1カ月後の成績が良好であったMMは「わかりません」、「何も考えていません」という反応であり、2例とも、パフォーマンスと言語報告の間に乖離を認めた。

#### IV 考 察

YB (PSP) は運動技能の1課題(鏡映描写)に獲得の障害を示し、運動と認知の2課題(Bi-manual coordinated tracing, ハノイの塔)に保持の障害を示した。本症例の模写やメンタルローテーション能力は正常であることから、上述の障害を空間認知、運動能力の障害に帰することはできない。保持の障害を考慮すると、本症例はすべての手続き記憶課題において障害を示したことになる。先行研究で認められた皮質下病変患者の成績の向上も、数カ月後には消失していた可能性が示唆される。

MM (AD) は獲得に多少の困難を示したが、すべての課題において獲得・保持が可能であった。本症例は記銘力低下、空間認知障害、前頭葉機能低下など広汎な障害を認めるにもかかわらず、ハノイの塔を含む全ての課題で成績向上を示した。この結果は、WAIS-R, HDS-Rから測定されるような一般的知的能力とは独立して、手続き記憶が形成されたことを示唆している。AD患者の手続き記憶の保持については、運動技能で肯定的な(Deweer et al, 1994)、認知技能で否定的な報告がある(Beatty et al, 1994)。本研究の結果は運動技能に関するDeweerらの結果

を支持し、さらに彼らの検討した1カ月より長い3カ月の保持を確認した。認知技能でも保持を認めた点は、獲得訓練に多くの試行数と長い期間を費やしたためと考えられる。

### 1. 課題間のパフォーマンスの違い

YB (PSP) は、同じトレーニング課題でも、鏡映描写に獲得の障害を示し、Bi-manual coordinated tracing には保持の障害を示した。このような相違を生じさせた原因として、2つの可能性が考えられる。第一に、課題に含まれる要素の相違である。Bi-manual coordinated tracing に比べ、鏡映描写の方が知覚要素をより多く含む。PSP 患者は知覚技能において、より重篤な障害を示すのかもしれない。そこで、YB に小森ら (1992) の考案したひらがな音読課題を実施した。同課題は運動に比べ知覚要素の割合が大きく、知覚技能課題に位置づけられている (三村ら, 1997)。ひらがな音読時間における YB の音読時間は、5 試行のうちに明らかに減少し、知覚技能の選択的障害は考えにくい (川合, 1998)。先行研究でも皮質下病変患者の知覚技能獲得を報告するものは多く (Daum, 1995; Harrington et al, 1990)、パフォーマンスの違いを単に運動、知覚の区別から判断することはできない。第二の原因として、技能の新奇性が挙げられる。日常生活において、拡図器の操作のように、両手の協調を要する場面は数多くあるが、鏡を見ながら何かを操作する場面は限られている。鏡映描写のほうが非日常的な視覚・運動情報処理を必要とする。また、鏡映描写課題を実施中、YB は左右の線よりも、奥行き方向の線を引く方が困難であると訴えた (図 3 a)。普段、鏡を見ながら手を左右に動かすことはあるが、奥行きの知覚が要求される場面は少ない。つまり、PSP 患者は発症以前の記憶に頼れない、より新奇性の高い手続きにおいて重篤な障害を示したと考えられる。

### 2. 手続き記憶における皮質と皮質下の機能的役割

YB (PSP) は、新奇性の高い課題ほど重篤な障害を認め、習熟した手続き記憶の消失を思わせるエピソードは認めなかった。PSP に限

らず、PD や HD でも手続き記憶の障害は前向きである。つまり、新しい手続きの獲得と保持が困難になるのであって (Heindel et al, 1989; Yamadori et al, 1996)、発症前に獲得した手続き記憶が障害されることはほとんどない。このことから、大脳基底核を中心とする皮質下構造は新しい手続き記憶の獲得と少なくとも数カ月の保持に重要であり、発症以前に獲得した習熟動作の再生には重要ではないと考えられる。

さらに手続きの獲得には、皮質下だけでなく皮質の関与も指摘された。脳賦活研究では、学習初期における前頭葉と頭頂葉の賦活を認めている (Sakai et al, 1998)。臨床研究では、海馬や内側側頭葉の病変による認知技能課題でのパフォーマンスの低下が報告されている (Schmidtke et al, 1996; 月浦ら, 1998)。本研究でも、YB (PSP) はハノイの塔 4 disk の遂行が可能であったのに対し、MM (AD) は 3 disk しか遂行できていない。内観報告からも、YB が効率の良い解法を得ていたことが裏付けられる。記銘、空間認知、実行機能といった顕在化しやすい情報によって、効率的なパフォーマンスの向上が可能となるのかもしれない。しかし、顕在的な情報に頼ったパフォーマンスは、長期保持には適さない。定義通りの手続き記憶の形成には、大脳基底核を経由した情報処理が不可欠である。

以上より、大脳基底核を含む皮質下構造は、潜在的に獲得され、長期的に保持される、いわゆる手続き記憶の形成に重要である。これに対して、皮質構造は手続き記憶の形成を表面上促進するが、本質的な技能獲得をもたらさないと考えられる。本研究は皮質下構造が手続き記憶の責任病巣であるとする従来の知見を支持した。しかしながら、各疾患にはそれぞれの病期があり、重症度も異なってくる。明確な結論を導くためには、今後、症例の蓄積と経時的変化の観察が必要であろう。

### 文 献

- 1) Agostino R, Sanes JN, Hallett M: Motor skill learning in Parkinson's disease. J Neurol Sci

- 139; 218-226, 1996
- 2) Beatty WW, Winn P, Adams RL et al : Preserved cognitive skills in dementia of the Alzheimer's type. *Arch Neurol* 51; 1040-1046, 1994
  - 3) Cohen NJ, Eichenbaum H, DeAcedo BS : Different memory systems underlying acquisition of procedural and declarative knowledge. *Annals of the New York Academy of Sciences* 444; 54-71, 1985
  - 4) Daum I, Schugens M, Spieker S et al : Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex* 31; 413-432, 1995
  - 5) Deweer B, Ergis AM, Fossati P et al : Explicit memory, procedural learning and lexical priming in Alzheimer's disease. *Cortex* 30; 113-126, 1994
  - 6) Dominey PF, Veentre-Dominey J, Broussolle E et al : Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease : Evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia* 35; 1-9, 1997
  - 7) Gabrieli JDE, Corkin S, Mickel SF et al : Intact acquisition and long-term retention of mirror-tracing skill in Alzheimer's disease and in global amnesia. *Behav Neurosci* 107; 899-910, 1993
  - 8) Harrington DL, Haaland KY, Yeo RA et al : Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but visuoperceptual learning. *J Clin Exp Neuropsychol* 12; 323-339, 1990
  - 9) Heindel WC, Salmon DP, Shults CW et al : Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: A comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 9; 582-587, 1989
  - 10) Hirono N, Yamadori A, Mori E et al : Tactile perceptual skill learning and motor skill learning in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 9; 11-16, 1996
  - 11) 川合寛子 : 手続き記憶の獲得と保持—脳損傷事例における神経心理学的検討—. 1998年度東京大学大学院総合文化研究科修士論文
  - 12) Knopman DS, Nissen MJ : Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 37; 784-788, 1987
  - 13) 小森憲治郎, 池田学, 数井裕光ら : 健常高齢者の手続き記憶—痴呆症例にも実施可能な平易な手続き記憶課題の作成—. *神経心理* 8; 36-44, 1992
  - 14) Litvan I, Agid Y, Calne D et al : Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SP-SP International Workshop. *Neurology* 47; 1-9, 1996
  - 15) McKhann G, Drachman D, Folstein M et al : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34; 939-944, 1984
  - 16) 緑川晶, 河村満, 鈴木衛ら : 自伝的記憶障害例におけるイメージ能力の検討. *神経心理* 13; 289, 1997
  - 17) 三村将, 加藤元一郎, 師岡えりのら : 痴呆における手続き記憶と運動性記憶. *老年精神医学* 8; 138-143, 1997
  - 18) Mitchell DB, Brown AS, Murphy DR : Dissociations between procedural and episodic memory : Effects of time and aging. *Psychol Aging* 5; 264-276, 1990
  - 19) Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S et al : Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuomotor sequence learning. *J Neurosci* 18; 1827-1840, 1998
  - 20) Salmon DP, Butters N : Neurobiology of skill and habit learning. *Curr Opin Neurobiol* 5; 185-190, 1995
  - 21) Schmidtke K, Handschu R, Vollmer H : Cognitive procedural learning in amnesia. *Brain Cogn* 32; 441-467, 1996
  - 22) Squire LR : *Memory and Brain*. Oxford University Press, New York, 1987 (河内十郎訳 : 記憶と脳. 医学書院, 東京, 1989)
  - 23) 月浦崇, 鈴木匡子, 藤井俊勝ら : 健忘症患者における手続き記憶—運動技能と知覚・認知技能との解離—. *神経心理学* 14; 216-224, 1998
  - 24) Yamadori A, Yoshida T, Mori E et al : Neurological basis of skill learning. *Brain Res Cogn Brain Res* 5; 49-54, 1996

Procedural memory in a patient with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease :  
Impairment of long-term retention following subcortical degeneration

Hiroko Kawai\*, Mitsuru Kawamura\*\*, Juro Kawachi\*

\*Cognitive and Behavioral Science Research Group, Department of Life Sciences,  
Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Komaba

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

A lot of neuropsychological studies have been done on procedural memory. Although some studies found procedural memory impairment in patients with Parkinson's disease, Huntington's disease and progressive supranuclear palsy (PSP) (Bondi & Kaszniak, 1991 ; Butters et al., 1985 ; Grafman et al., 1990) , others demonstrated normal procedural memory (Agostino et al., 1996 ; Appollonio et al., 1994 ; Dominey et al., 1997 ; Harrington et al., 1990) . It is believed that procedural memory is retained for a long time. However, previous studies focused on only new skill acquisition and there have been few studies that examined whether the improvement of patients would be retained for a long time.

We thus examined acquisition and long-term (1 and 3 months) retention of 3 types of procedural memory tasks in a patient with PSP ( patient YB) and in a patient with Alzheimer's disease ( AD ; patient MM) . The results showed that YB could not accomplish a mirror drawing task after 9 trials. In contrast to YB, MM was able to execute the task and showed 3 months retention. In the other two

tasks (Bi-manual coordinated tracing, Tower of Hanoi) , YB failed to retain these motor and cognitive skills while he acquired them without any difficulty. MM showed retention for 1 and 3 months in these tasks but he acquired them with much difficulty. The result of this study implied that PSP patients cannot execute such tasks that demand a high coordinated unusual skill and that if task performance of the patient improves, the improvement will disappear in about one month. AD patients are able to retain any type of skill for a long time though he may show difficulty in skill acquisition. We concluded that frontal-subcortical circuits are important to form new procedural memory, therefore degeneration of these regions cause new learning impairment ; that difficulty tends to be exposed by unusual skills. However, when we learn a new skill, we try to use available information explicitly ; skill acquisition is supported by explicit memory, visuospatial ability, executive function and other high cognitive functions. Though explicit information can improve task performance, such improvement cannot be maintained for a long time.

(Japanese Journal of Neuropsychology 15 ; 229-237, 1999)