

パーキンソン病における顕在記憶の神経心理学的研究

——聴覚性および視覚性課題における再生記憶および再認記憶の系統的評価——

丸山 哲弘

信州大学医学部第3内科学教室

(主任: 柳澤 信夫教授)

Neuropsychological Study of Explicit Memory in Parkinson's Disease : Systematic Approach to Recall and Recognition Memory in Both Auditory and Visual Learning Tasks

Tetsuhiro MARUYAMA

Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

This study is concerned with explicit learning and memorizing in both auditory and visual modalities in patients with treated Parkinson's disease (PD) without dementia. To investigate recall and recognition, Rey's Auditory-Verbal Learning Test and Rey's Visual Design Learning Test were given to PD patients and normal control subjects. The patients were significantly impaired in free recall on both tests compared to the normal controls. However, no specific patterns for the two types of recollection in the two modalities were observed in either group. Moreover, there were no significant differences between the two groups with regard to the serial position effect, trial learning effect, and forgetting. Impairment of free recall was explained by the notable fact that PD patients failed in memorizing on the first learning trial in both tests. This suggests that under supraspan conditions PD patients were unable to encode information due to reduced central processing resources but not due to deficits in utilizing strategies for learning. Concerning recognition, false recognitions (but not misses) significantly increased despite normal hits (correct detections) on both tests in the PD group. Analysis using a signal detection theory produced significant differences, in that the PD patients had lower values of β and d' in verbal learning while β tended to be lower in visual learning. The possibility that recognition memory was not intact in the patients was supported by the simultaneous evidence of metamemory disturbance. In the PD group, the total recall scores of all trials and the β values significantly correlated with performances on frontal lobe tests. These results suggest that impaired explicit memory could be attributed to an underlying frontal lobe dysfunction in PD. *Shinshu Med J 45: 159-175, 1997*

(Received for publication January 23, 1997)

Key words: Parkinson's disease, explicit memory, recall, recognition, metamemory

パーキンソン病, 顕在記憶, 再生, 再認, メタ記憶

別刷請求先: 丸山 哲弘

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学医学部第3内科

I はじめに

近年、パーキンソン病 (Parkinson's disease, 以下 PD と略す) の認知機能について様々な角度から活発な研究が進められてきている。PD の認知機能を明らかにすることは未知なる基底核の認知機能に果たす役割を解明する鍵になる。これまでの研究で、基底核が前頭葉と密接な関わりをもつため、その障害は前頭葉損傷例と酷似した病態を呈することが明らかになった^{1)~3)}。従って、PD の認知機能障害は主として前頭葉機能検査に反映されるが、近年、記憶に関しても本疾患で障害されることが相次いで報告されている。現在、PD の認知機能研究の対象として前頭葉機能と並んで記憶機能にもかなり注目が集められている。

記憶は保持される容量とその時間によって、大きく短期記憶と長期記憶に分類され、後者には言語学習などを通しての意識的な記録や想起に関する顕在記憶と、手続き記憶などの意識にのぼらない技能や認知操作に相当する潜在記憶がある⁴⁾。一般的に、PD では数唱^{5)~9)}やブロック盤のタッピング^{9)~10)}などの短期記憶容量は保たれるが、単語リストの自由再生課題^{9)~10)}や対連合学習の再生課題^{13)~18)}での障害が指摘されている。最近、情報の貯蔵庫としての機能というよりは、認知課題の遂行に不可欠な情報の処理機能を重視する

作働記憶¹⁹⁾が注目され、PD においても Brown と Marsden²⁰⁾の報告を契機に検討されるようになった^{9)~21)~23)}。

情報処理モデルでは、記憶は符号化、貯蔵、検索からなる一連の処理過程とみなすことができる。神経心理学領域では、検索は再生と再認という2つの想起様式に大別されるが、PD は顕在記憶において、言語などを新たに学習する課題で再生の障害を呈するという報告が多い^{9)~11)~16)}。それに反して、再認はおおむね正常であるといわれている^{13)~15)~24)}。この再生障害の成因として、符号化の障害^{21)~25)~26)}、貯蔵の障害²⁷⁾、検索の障害^{28)~29)}などが挙げられているが、未だ議論が多い。

PD において再生と再認を同時に検討し、本疾患の記憶障害は再生に限ることを統計的に証明した研究としては Breen¹⁵⁾の報告のみである。しかし、彼の研究対象の素材は聴覚性の言語性記憶に限られているため、PD の再生と再認について系統的かつ包括的に論じるには不十分である。すなわち、感覚モダリティーとして視覚性についても検討する必要がある。その理由として、PD では言語性に比べて視覚性記憶のほうが障害されやすいという報告¹³⁾もあるからである。本研究の目的は、モダリティーの異なる、すなわち聴覚性 (言語) と視覚性 (図形) の2つの記憶学習課題において、再生と再認の2つの想起様式を同時に比較検

表1 対象の背景因子と関連検査の結果

	NC	PD
年齢 (歳)	61.2 (10.0)	62.5 (10.0)
性比 (男:女)	8:16	10:14
教育年数 (年)	10.8 (1.9)	10.1 (1.8)
発症年齢 (歳)	—	56.3(12.2)
罹病期間 (年)	—	5.5 (3.4)
Webster 評価尺度	—	7.8 (4.4)
MMSE (総得点)	28.8 (1.2)	28.7 (1.3)
WCST		
達成カテゴリ数	5.8 (0.8)	5.2 (1.0)*
総エラー数	10.5 (1.7)	12.3 (3.5)
Nelson 型保続数	0.8 (1.3)	1.3 (1.2)
Milner 型保続数	1.2 (1.6)	2.6 (2.6)
VF		
カテゴリ課題 (数/min)	31.7 (9.0)	25.0 (6.3)**
初頭文字課題 (数/min)	22.1 (6.5)	16.0 (7.2)**
交互課題 (数/min)	21.1 (4.1)	16.7 (4.0)**
ZSDS (総得点)	28.8 (6.9)	35.9 (9.1)**

括弧内は標準偏差。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

リストA

太鼓¹—カーテン²—電車³—コーヒー⁴—学校⁵—親⁶—月⁷—庭⁸—帽子⁹—煙突¹⁰—鼻¹¹—
アヒル¹²—色¹³—家¹⁴—川¹⁵

リストB

机¹—警察官²—鳥³—靴⁴—ストーブ⁵—山⁶—眼鏡⁷—タオル⁸—雲⁹—ボート¹⁰—羊¹¹—
鍵¹²—鉛筆¹³—寺¹⁴—魚¹⁵

再認リスト

鉛筆¹—星²—色³—庭⁴—山羊⁵—仮名⁶—山⁷—椅子⁸—電車⁹—コート¹⁰—帽子¹¹—
紅茶¹²—警察官¹³—雲¹⁴—かっこう¹⁵—口¹⁶—カーテン¹⁷—羊¹⁸—アヒル¹⁹—鳥²⁰—煙²¹—
池²²—学校²³—靴²⁴—笛²⁵—眼鏡²⁶—小屋²⁷—鶏²⁸—鼻²⁹—ストーブ³⁰—机³¹—月³²—
鍵³³—列車³⁴—コーヒー³⁵—蚕³⁶—煙³⁷—魚³⁸—窓³⁹—川⁴⁰—タオル⁴¹—森⁴²—親⁴³—
城⁴⁴—太鼓⁴⁵—ボート⁴⁶—空⁴⁷—上着⁴⁸—寺⁴⁹—家⁵⁰

右肩数字は呈示順番を示す。

図1 Rey's Auditory-Verbal Learning Test

討し、PDの顕在記憶の障害を明らかにすることであり、その障害が前頭葉—基底核系といかに密接に関わっているかを考察することにある。

II 方法

A 対象

対象は、DSM-III-R³⁰⁾で痴呆を呈さず、聴力、視力に異常のないPD群24例、年齢 62.5 ± 10.0 歳(以下、平均±標準偏差)、年齢、性比、教育年数を統制した正常対照(normal control, 以下NCと略す)群24例、年齢 61.2 ± 10.0 歳である(表1)。両群とも全例が右利きであった。全対象者から本研究のインフォームド・コンセントを得た。

PD群の発症年齢は 56.3 ± 12.2 歳、罹病期間は 5.5 ± 3.4 年であった。運動機能の重症度は、HoehnとYahr³⁰⁾の病期分類でI期6例、II期9例、III期8例、IV期1例であり、Websterの評価尺度³²⁾(満点30)では 7.8 ± 4.4 点であった。PD群の全例が抗パーキンソン病薬を服用し、投与薬の内訳は、レボドパ合剤単独4例、レボドパ合剤+ドパミンアゴニスト15例、ドパミンアゴニスト単独2例、レボドパ合剤+ドパミンアゴニスト+アマンタジン3例であった。記憶に影響を及ぼすといわれる³³⁾抗コリン薬は1例も投与されていない。

B 記憶検査

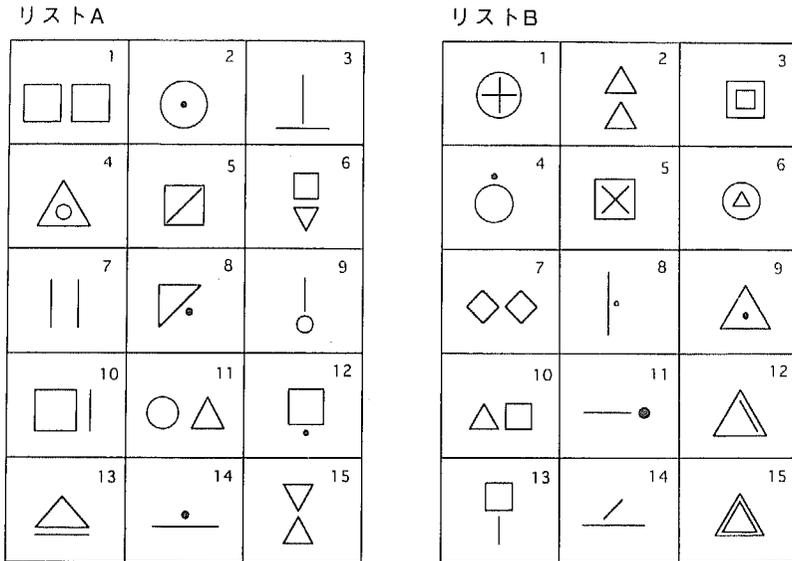
1 材料

記憶学習課題として、従来から臨床的に広く使用されている聴覚性言語学習課題である(1) Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) と、視覚性

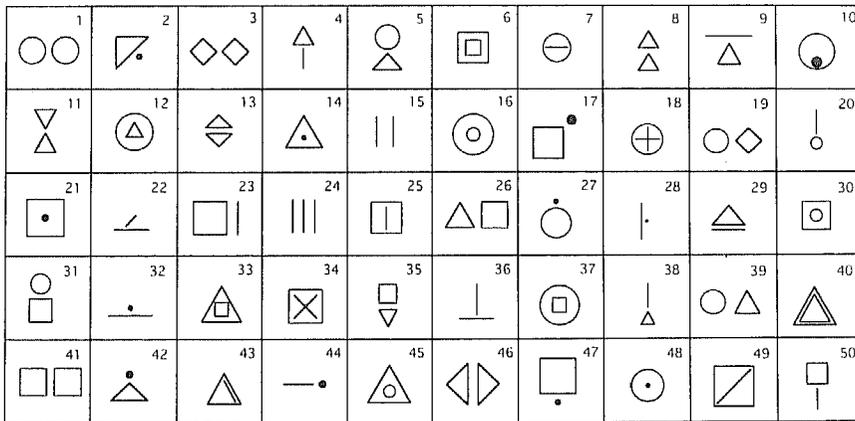
図形学習課題である(2) Rey's Visual Design Learning Test (RVDLT) を採用した。RAVLTは日本語版³⁴⁾(図1)を用いたが、RVDLTは原法(英訳版³⁵⁾)をRAVLTの施行方法にならってリストBを新たに作成し、再認課題でも新たな図形を作成し追加した(図2)。RVDLTの呈示刺激として用いられる図形は13cm×20cmのケント紙に描かれた。短期記憶容量の測定には、聴覚性スパンとしてWAIS-R³⁶⁾の下位項目の一つである数唱課題、視覚性スパンとしてWAIS-R NI³⁷⁾のブロック盤のタッピング課題を採用した。

2 手続き

記憶学習課題はいずれも再生課題と再認課題から構成されている。再生課題では、(1) RAVLT および(2) RVDLT はいずれも15項目から成るリストAを1項目につき3秒間の割合で系列的に、それぞれ聴覚的、視覚的に呈示し、全項目を呈示した直後に被検者に自由再生させ、これを連続5試行(Trial 1~Trial 5)繰り返させた。再生は、RAVLTでは言語で、RVDLTではA4版の用紙に描画で応答させた。Trial 5の後に同じく15項目から成るリストBの自由再生を1試行のみ行い、その後呈示なしでリストAを自由再生(Trial 6)させた。その20分後にもう一度リストAを呈示なしで遅延再生(Trial 7)させた。再生課題に引き続いて、以下に述べる再認課題を施行した。すなわち、ランダムに配置されたリストA15項目のターゲットとリストBを含む35項目のディストラクターから成る50項目の再認リストから項目を1つ1つ聴覚的ないし視覚的に呈示し、それがターゲットとなるリス



再認リスト



右肩数字は呈示順番を示す。

図2 Rey's Visual Design Learning Test

トAの項目にあったか否かを「はい」か「いいえ」で答えさせる単一項目法で施行した。本研究では、新たに再認の際にそれぞれの応答に対する確信度を3段階（1.非常に確信がある, 2.少し確信がある, 3.ほとんど確信がない）で自己評価させる確信度評定を設けた。短期記憶容量の測定は、(3)聴覚性スパン、(4)視覚性スパンを順向性と逆向性で測定した。(3)、(4)の施行については、モダリティーが重ならないように、それぞれ(1)、(2)のTrial 6とTrial 7の20分間に、(1)なら(4)、(2)なら(3)のように干渉課題として挿入した。RAVLTとRVDLTの施行順序は被検者間でランダ

ムかつカウンターバランスにした。

3 結果の分析

RAVLTおよびRVDLTとも、Trial 1からTrial 5の自由再生数の総和すなわち総再生数、リストBの自由再生数、Trial 5の自由再生数からリストB再生後のTrial 6の自由再生数を差し引いた逆向性干渉、Trial 7の遅延再生数、遅延再認数を評価した。また、各課題の遂行にかかる所要時間を測定した。

本研究では、さらにTrial 1からTrial 5までの自由再生をさらに詳細に検討するため、呈示刺激の各系列位置における平均再生率を算出し系列位置曲線を求

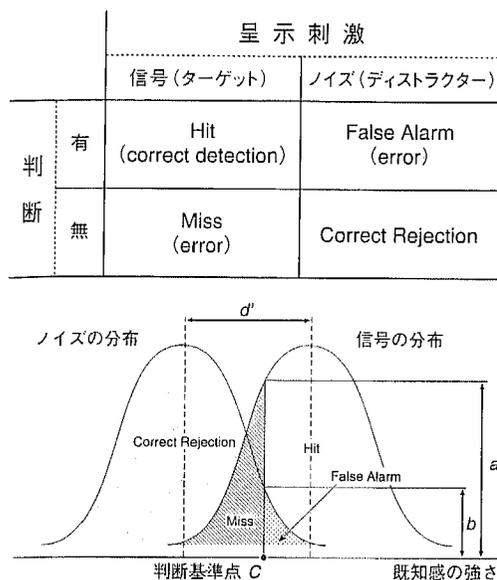


図3 信号検出理論

理論値 d' と β は、信号とノイズが正規分布になることを仮定した場合に、Hit, False Alarm の出現率から算出される。ただし、 d' はそれぞれの正規分布の上側確率から各偏差を求めその和になる。一方、 β は、判断基準点を C とした場合、そこを通る垂線と信号の分布とノイズの分布の正規曲線との各交点までの距離を a 、 b とすると、この2つの距離は先の偏差の確率密度から求められ、 $\beta = b/a$ と計算される。

めた。また、Trial 1 から Trial 5, Trial 7 の各試行における平均再生数を算出し、学習曲線を求めて学習効果と忘却についても検討した。

再認記憶に関しては、信号検出理論(図3)の測度³⁹⁾を用いて結果の分析を行った。信号検出理論はノイズの中から特定の信号を検出するメカニズムについての理論であり、認知心理学の分野では感覚、弁別、学習などに広く適用されている。記憶への適用にあたってはもっぱら再認記憶に利用されている³⁹⁾⁴⁰⁾。この理論では、記憶痕跡を被検者の検出すべき信号であると仮定する。従って、再認リストの呈示期に被検者が行っていると仮定されるのは、信号(ここではターゲット)の分布をノイズ(ここではディストラクター)の分布から引き離す努力であり、両者の距離、すなわち記憶の強さは、弁別力 d' で表される。被検者は呈示刺激の既知感の強さにより判断を下すが、この分布とは独立して変動する可能性がある。仮に基準点 C を採

用したとすると、これより右側の信号には「はい」と反応し、実際には正しくターゲットを再認することになる(Hit:遅延再認と同じ)。しかし、同時に基準点 C より右側のノイズに対しても「はい」と反応してしまうので、実際には学習したリスト(ここではリストA)になかったディストラクターに対して反応すれば誤警告 False Alarm を生じる。逆に、左側のノイズの分布の中でディストラクターに対して「いいえ」と反応すれば正棄却 Correct Rejection を、信号に対して「いいえ」と反応すれば見落とし Miss を生じる。この基準点 C はバイアス・パラメーターと呼ばれ、各分布を示す曲線と基準点 C からの垂線との交点から算出される β によって評価される³⁸⁾。信号検出理論は被検者の知覚的検出力(注意・覚醒を含む)と、反応バイアス(慎重さ、確信性、意欲などの程度)とを分離できる点に特徴がある³⁹⁾⁴⁰⁾。実際の d' と β の算出にあたっては、信号とノイズの分布が正規分布に従うと仮定し、それぞれ Hit および False Alarm の出現率から得られる。

C 関連検査

両群に対して、前頭葉機能検査である Wisconsin Card Sorting Test (WCST)⁴¹⁾ および Verbal Fluency Test (VF)⁴²⁾、全般的知的機能検査である Mini-Mental State Examination (MMSE)⁴³⁾、抑うつ検査である Zung's Self-rating Depression Scale (ZSDS)⁴⁴⁾ を施行した。

WCST では6枚連続して正しく分類される達成カテゴリ数、総エラー数、1つ前の分類カテゴリに固執して誤る保続性エラー数(Milner型保続数)、直前の誤りと同じカテゴリで分類する保続性エラー数(Nelson型保続数)が評価された。VFは、動物名、乗物名についてそれぞれ1分間に出来るだけ多く答えさせるカテゴリ課題、同様に「し」、「い」ではじまる単語を答えさせる初頭文字課題、果物名と「た」ではじまる単語、家具と「か」ではじまる単語を交互に答えさせる交互課題の3種を施行し、各課題でそれぞれの応答数の総和を評価した。また、MMSE と ZSDS では総得点を評価した。

D 統計

データと測定の対象となっている心理量の関係を線型関係に近づけることを目的に、自由再生の系列位置曲線における平均再生率、信号検出理論の理論値である d' および β の算出に必要な Hit および False Alarm の出現率、確信度評定での正再認率などの比

表2 記憶検査の結果

	NC	PD
短期記憶容量		
聴覚性スパン (順向性)	6.5 (1.0)	6.3 (0.9)
聴覚性スパン (逆向性)	4.5 (0.9)	4.2 (1.0)*
視覚性スパン (順向性)	5.3 (0.9)	5.6 (0.7)
視覚性スパン (逆向性)	4.8 (0.9)	4.6 (1.0)
記憶学習課題		
RAVLT		
総再生数	50.8 (7.4)	40.1 (9.6)**
リストB再生数	6.0 (1.9)	3.8 (1.7)**
逆向性干渉	2.0 (1.3)	1.9 (1.6)
遅延再生数	10.7 (2.3)	8.7 (2.7)**
遅延再認数	13.7 (0.9)	13.3 (1.5)
所要時間 (min)	32.4 (6.2)	32.0 (6.1)
RVDLT		
総再生数	37.4 (9.2)	27.6 (9.8)**
リストB再生数	3.8 (1.9)	2.8 (1.6)
逆向性干渉	2.2 (1.5)	1.7 (1.5)*
遅延再生数	7.9 (2.1)	6.0 (2.8)**
遅延再認数	12.2 (1.2)	12.2 (2.3)
所要時間 (min)	34.6 (5.4)	38.6 (8.5)

括弧内は標準偏差。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

率データに対して非線形変換の1つである角変換 $X' = \sin^{-1} P(°)$ を用いて処理した⁴⁵⁾。この際、 $P=1.0$ 、または、 $P=0.0$ の場合にはデータ数が n であるとき、それぞれ $P=(n-0.25)/n$ 、 $P=0.25/n$ による比率に対して角変換した⁴⁵⁾。対応がない2条件の中央値の比較にはノンパラメトリックの Mann-Whitney test を、平均値の差の検定には分割プロット法 (SPFp,qr デザイン) による分散分析⁴⁶⁾を用い、分散分析で有意差が得られた場合には、下位検定として Tukey's honestly significant difference test による多重比較⁴⁶⁾を行った。全て有意水準 $P < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。

III 結 果

A 関連検査の成績

関連検査の結果を表1に示す。全般的知的機能を反映する MMSE では両群間に有意差を認めなかったが、前頭葉機能検査である WCST の達成カテゴリ数 ($P < 0.05$) と VF の各課題 ($P < 0.01$) で PD 群が有意に低下し、抑うつを反映する ZSDS は PD 群が有意に高かった ($P < 0.01$)。

B 記憶検査の成績

記憶検査の結果を表2に示す。短期記憶容量は、順向性では聴覚性、視覚性ともに両群間で有意差を認めなかったが、逆向性では聴覚性において PD 群が有意に低下していた ($P < 0.05$)。記憶学習課題では、PD 群は聴覚性、視覚性ともに総再生数、遅延再生数で有意に低下していたが ($P < 0.01$)、遅延再認数では両群に有意差を認めなかった。リストBの再生数は、聴覚性でのみ PD 群が有意に低下していた ($P < 0.01$)。一方、逆向性干渉は視覚性で PD 群が有意に低下していた ($P < 0.01$)。このことは、PD 群ではリストB学習によりその後のリストAの再生に抑制効果をもたらさなかったことを意味するが、その理由は PD 群ではリストAの第5試行の成績が低いため NC 群に比べて干渉を受け難かった可能性が考えられた。各記憶学習課題の所要時間には両群で有意差はみられなかった。

C 感覚モダリティーおよび想起様式の比較

2つの記憶学習課題から得られたデータをもとに感覚モダリティー (聴覚性、視覚性)、想起様式 (再生、再認) により成績に違いがみられるかどうかを、群 (NC 群, PD 群)、感覚モダリティー、想起様式による3要因の分散分析 ($2 \times 2 \times 3$) を分画プロット法

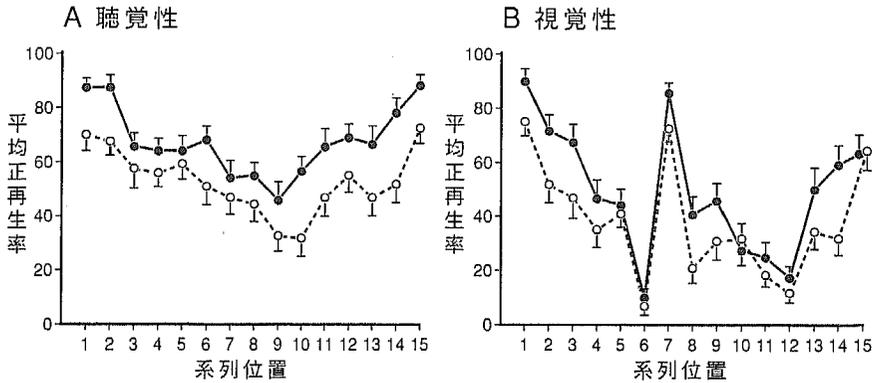


図4 自由再生における系列位置曲線

A : RAVLT, B : RVDLT, —●— : 正常対照群, …○… : パーキンソン病群。
縦線は平均値の標準誤差。

各課題において両群の系列位置曲線は類似している。両群とも RVDLT の系列 7 で平均正再生率が高くなっているのは、この系列の図形の記憶が容易であった結果を反映している。

で検討した。ここで、再生と再認はそれぞれ遅延再生数と遅延再認数を扱った。3 要因で有意な主効果を認めた (いずれも $P < 0.01$)。群と想起様式、感覚モダリティーと想起様式で有意な交互作用を認めた (それぞれ $P < 0.01$)。下位検定の結果、群では PD 群が有意に低く ($P < 0.01$)、感覚モダリティーでは視覚性が有意に低く ($P < 0.01$)、想起様式では再生が有意に低かった ($P < 0.01$)。想起様式における群の単純主効果は、再生において PD 群が有意に低かったが ($P < 0.01$)、再認においては両群に有意差はなかった。また、群における想起様式の単純主効果を両群で認め、各群で再生が再認に比べて有意に低かった (それぞれ $P < 0.01$)。想起様式における感覚モダリティーの単純主効果や感覚モダリティーにおける想起様式の単純主効果にも有意差があった。すなわち、記憶機能は、聴覚性再生 > 視覚性再生、聴覚性再認 > 視覚性再認、聴覚性再認 > 聴覚性再生、視覚性再認 > 視覚性再生、のようにそれぞれ有意に差があり (いずれも $P < 0.01$)、両群ともに視覚性再生の成績が最も低かった。従って、PD 群は 2 つの感覚モダリティーにおいて再生が有意に障害されていたが、NC 群においても同様の結果であり、本疾患で感覚モダリティーや想起様式に特定の障害パターンはないことが証明された。

D 系列位置曲線

各系列 (1 から 15) における 5 試行の自由再生の平均正再生率を算出し系列位置曲線をグラフ (図 4) に

表すと、両群とも同じパターンを示した。両群とも視覚性の系列 7 で正再生率が高くなっているのは、この系列の図形の記憶が容易であった結果を反映している。統計学的処理のため、リスト A の系列位置の 1 から 5 までを初頭効果、6 から 10 までを中間部、11 から 15 までを新近効果と定義して、各感覚モダリティーごとに、群 (NC 群, PD 群) と系列位置による 2 要因の分散分析 (2×3) を分画プロット法を用いて検定すると、聴覚性、視覚性ともに群と系列位置の主効果はそれぞれ有意であった (聴覚性: 群, $P < 0.01$; 系列位置, $P < 0.01$; 視覚性: 群, $P < 0.01$; 系列位置, $P < 0.01$)。両感覚モダリティーとも群と系列位置の有意な交互作用は認められなかった。下位検定の結果、聴覚性では、群で PD 群が有意に低く ($P < 0.01$)、系列位置で初頭効果 > 中間部、新近効果 > 中間部、のようにそれぞれ有意に差があり ($P < 0.01$)、視覚性では、群で PD 群が有意に低く ($P < 0.01$)、系列位置で初頭効果 > 中間部、初頭効果 > 新近効果、のようにそれぞれ有意に差があった ($P < 0.01$)。すなわち、両群に系列位置からみた系列効果に違いはみられなかった。また、視覚性ではリストの中間部よりも高くなるといった明らかな新近効果は観察されなかった。

なお、定性的評価であるが、各課題とも両群で項目の再生順位に関して明らかな相違はみられなかった。

E 学習効果と忘却

リスト A の Trial 1 から Trial 5 と遅延再生 (Trial 7)

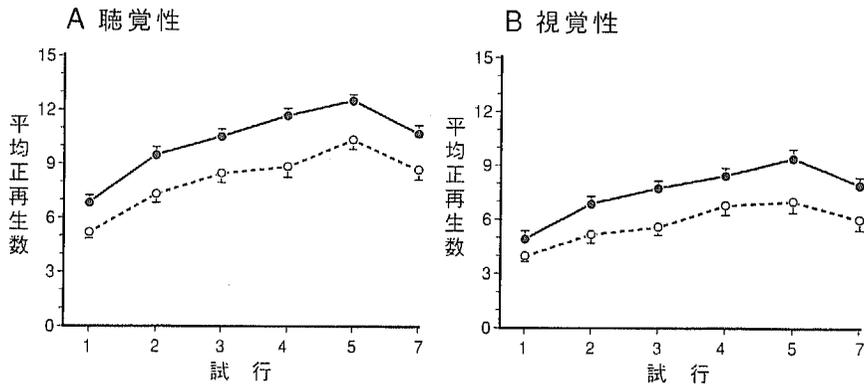


図5 学習効果と忘却

A : RAVLT, B : RVDLT, —●— : 正常対照群, …○… : パーキンソン病群。

縦線は平均値の標準誤差。

各課題において両群の学習曲線は類似している。両群とも遅延再生 (Trial 7) では Trial 5 に比べて平均正再生数が減少しており、その忘却率 (勾配) も同程度である。

表3 信号検出理論からみた再認評価

	NC	PD
RAVLT		
反応のタイプ		
Hit	13.7 (0.9)	13.3 (1.5)
Miss	1.3 (0.9)	1.7 (1.5)
Correct Rejection	33.8 (1.5)	30.6 (4.5)**
False Alarm	1.2 (1.5)	4.4 (4.5)**
理論値		
d'	2.4 (0.5)	2.0 (0.6)*
β	1.6 (0.7)	1.2 (0.8)*
RVDLT		
反応のタイプ		
Hit	12.2 (1.2)	12.2 (2.3)
Miss	2.8 (1.2)	2.8 (2.3)
Correct Rejection	31.1 (3.9)	28.7 (4.7)*
False Alarm	3.9 (3.9)	6.4 (4.9)*
理論値		
d'	1.7 (0.4)	1.5 (0.4)
β	1.5 (0.7)	1.1 (0.7)†

括弧内は標準偏差。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; † $P = 0.05$

における平均正再生数を学習曲線 (図5) に表すと、両群は各課題とも Trial 1 から Trial 5 まで並行して上昇し、Trial 5 から Trial 7 で低下するパターンを示した。各感覚モダリティーごとに群 (NC 群, PD 群) と試行による 2 要因の分散分析 (2×5) を分画プロット法を用いて検定すると、それぞれ群と

試行で有意な主効果を認め (聴覚性: 群, $P < 0.01$; 試行, $P < 0.01$, 視覚性: 群, $P < 0.01$; 試行, $P < 0.01$), 視覚性でのみ群と試行との交互作用において有意差があった ($P < 0.05$)。下位検定では、両感覚モダリティーとも、群では PD 群が有意に低く ($P < 0.01$), 試行では全ての組合せで有意差を認めた (聴

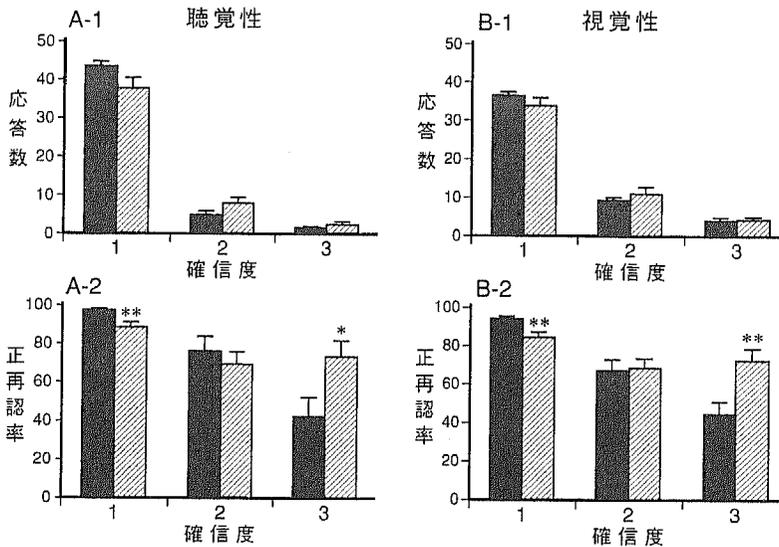


図6 確信度評定

A-1, A-2: RAVLT, B-1, B-2: RVDLT, 塗りつぶしのカラム: 正常対照群, 斜線塗りのカラム: パーキンソン病群。確信度: 1; 非常に確信がある。2; 少し確信がある, 3; ほとんど確信がない。*P<0.05; **P<0.01。縦線は平均値の標準誤差。

各課題とも両群間でそれぞれの確信度に対する応答数に有意差を認めない。正再認率では、各課題とも正常対照群は確信度が低くなるにつれて低下するが、パーキンソン病群では確信度2から確信度3にかけて低下することなく、確信度1での正再認率が各課題で正常対照群に比較して有意に低く、反対に確信度3では有意に高い。

覚性: Trial 3とTrial 4, P<0.05; その他の組合せ, P<0.01, 視覚性: Trial 1とTrial 2; Trial 2とTrial 3, P<0.05, その他の組合せ, P<0.01)。視覚性において、試行における群の単純主効果は第1を除く試行でPD群が有意に低かった (Trial 4, P<0.05; Trial 1を除くその他の試行, P<0.01)。同様に、視覚性において、群における試行の単純主効果は、両群とも、Trial 2とTrial 3, Trial 3とTrial 4, Trial 4とTrial 5を除く全ての組合せで有意差を認めた (P<0.01)。すなわち、視覚性では聴覚性ほどの学習効果は成立していなかった。以上の結果から、両群の学習能力に明らかな相違はないことが証明された。

忘却については、忘却率をTrial 7の平均再生数/Trial 5の平均再生数×100で算出した結果、各課題とも両群間で有意差を認めなかった。

F 信号検出理論を用いた再認評価

再認評価の結果を表3に示す。再認では、遅延再認

(Hit)は感覚モダリティーを問わず有意差を認めなかったが、エラーの1つであるFalse Alarmは聴覚性、視覚性ともにPD群で有意に増加していた (聴覚性, P<0.01; 視覚性, P<0.05)。信号検出理論により算出された理論値であるd'とβは、PD群は聴覚性ではともに有意に低く (P<0.05)、視覚性ではβが低い傾向にあった (P=0.05)。すなわち、PD群はNC群に比べて呈示された刺激に対して「はい」と答えやすい反応バイアスが生じていた。

G 確信度評定

再認結果に対する確信度評定では、各課題ともそれぞれの確信度に対する応答数に有意差を認めなかった (図6)。両群の被検者の多くが高い確信度をもって再認したといえる。しかし、正再認率に注目すると、各課題ともNC群では確信度が低くなるにつれて低下するが、PD群では確信度2よりも確信度3が低下することなく、確信度1での正再認率は両課題とも有意に低く (RAVLT, P<0.01; RVDLT, P<0.01), 反対

に確信度3では有意に高かった(RAVLT, $P < 0.05$; RVDLT, $P < 0.01$)。すなわち, PD群では再認応答に対する確信度と正再認率に一定した傾向はないことが示された。

H PD群における総再生数および β と背景因子, 関連検査, 短期記憶容量との相関

PD群において, RAVLTおよびRVDLTの再生記憶の代表に総再生数を, 再認記憶のそれに β を, それぞれ基準変数に, 年齢, 教育年数, 発症年齢, 罹病期間, Websterの評価尺度, MMSE, WCST, VF, ZSDS, 聴覚性スパン, 視覚性スパンを説明変数としてステップワイズ法(段階的投入法の基準として, 投入F確率0.05, 除去F確率0.1を採用)で重回帰分析を行った。まず, 総再生数については, 聴覚性課題はステップ数1でWCSTの達成カテゴリ数が採択された(偏回帰係数=5.1, $T=3.2$, $P < 0.01$)。一方, 視覚性課題はステップ数1でVFの交互課題が採択された(偏回帰係数=1.3, $T=3.0$, $P < 0.01$)。すなわち, PD群では本課題における記憶学習機能と前頭葉機能に相関がある。また, このことはPDの背景因子である発症年齢, 罹病期間, 運動機能の重症度は記憶学習能力を予測する因子になり得ないことを意味する。次に β については, 聴覚性課題はステップ数1でVFの初頭文字課題が採択され(偏回帰係数=0.06, $T=3.3$, $P < 0.01$), 視覚性課題はステップ数1でVFの交互課題が採択された(偏回帰係数=0.1, $T=3.4$, $P < 0.01$)。いずれの β についても採択された説明変数としては偏回帰係数が低いが, 種々の因子のなかでは前頭葉機能との関連性が明らかにされた。

IV 考 察

A 想起様式および感覚モダリティーの比較

本研究の結果は, 総再生数や遅延再生での成績はPD群はNC群に比べて有意に低く, 感覚モダリティーを問わず再認に比して再生が障害されやすかった。また, 感覚モダリティーの比較では視覚性が障害されやすかった。しかし, 群(NC群, PD群)と想起様式(遅延再生, 遅延再認)と感覚モダリティー(聴覚性, 視覚性)の分散分析の結果から, NC群においても, 想起様式では再生が, 感覚モダリティーでは視覚性が障害されやすいといった同じパターンを呈しており, 感覚モダリティーおよび想起様式においてPD群に特定の障害パターンはないと結論された。Taylorら¹⁹⁾もPDにRAVLTを試みて本研究と同様に再生

が再認に比べて成績が低下する所見を認めている。また, PDにおいては他の言語学習課題でも再生と再認の成績に差が認められている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかし, 再生が再認に比べて成績が低下することはPDに限ったものではなく, 正常者でも認められる。その解釈として, 一般的に再生は探索と照合の2つの認知操作が必要であるのに対して, 再認は探索が省略されているためという見方がある¹⁷⁾。すなわち, 再生では再認と異なり探索過程がある分だけ想起が困難になると考えられる。本研究でも, 各感覚モダリティーにおける想起様式の比較により, NC群もPD群と同様に再生の成績が再認に比べ有意に低下していたことは上記の考え方によく合致している。

しかし, なぜPD群はNC群に比べて再生の成績が有意に低下していたのであろうか。PDで観察される再生障害について, Weigartnerら¹⁸⁾は本疾患では自動的ないし受動的処理である再認よりも努力を要し能動的な再生がより障害されやすいと説明している。すなわち, 再生ではより多くの処理資源が要求されるが, PDではそれが減少している²⁰⁾ために積極的な記録が困難になると考えられる。しかし, Weigartnerらの考え方は一般論としては成り立つが, 本研究の結果を具体的に説明する根拠としては不十分である。本研究では分散分析で比較した想起様式は遅延再生と遅延再認であった。すなわち, いずれも5試行後の想起である。第5試行の段階で再生数は感覚モダリティーを問わずPD群が有意に低下しており, 忘却率に有意差がないことから貯蔵(保持)の障害は考え難く, PD群の遅延再生の障害の成因として記憶学習で達成された記録数が大きく影響していると考えられた。

次に, 本研究でみられた感覚モダリティーにおいて, 視覚性の成績が聴覚性に比べて低いことについては, SpreenとStrauss²¹⁾が指摘するように, RVDLTはもともと高齢者には困難な検査であった可能性が高い。両群ともに視覚性再生の成績が聴覚性よりも低いのは, 視覚性では描画という運動要因が加わり, 描画しながら記録した図形を保持しなければならない二重負荷がかかったためと考える。特に, PD群では運動障害のためにNC群よりも課題が困難であったと考えられる。しかし, 本研究では両群とも運動要因が関与しない再認においても聴覚性に比べて視覚性が有意に低下していた。このことは感覚モダリティーそのものが課題遂行に影響した可能性が高い。その理由として, 本研究で扱った言語素材は日常的で意味記憶として実在する

ものであるが、幾何学的図形は意味を有さないため記銘することがより困難であったと考えられる。従って、感覚モダリティーによる成績の違いについては課題依存性であった可能性を無視することはできない。一方、PDの視覚性再認記憶に関しては視空間課題において視覚性短期記憶の容量が減少していることが指摘されている⁷⁾。また、PDの視覚性短期記憶の障害は特に認知速度の低下、すなわちbradyphrenia(精神緩徐と訳される)との関連が強いことを指摘する報告もある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。しかし、本研究ではPD群はブロック盤のタッピングは正常であり、視覚性短期記憶障害を支持するものではなかった。また、本研究では抑うつが有意に高いことからbradyphreniaが存在していた可能性はあるが、重回帰分析の結果から視覚性課題の成績と抑うつとの相関はなく、統計学的には証明することができなかった。現在のところ運動要因を除外した図形学習などの顕在記憶の視覚性再生実験は方法論的には不可能であり、今後の課題と思われる。

B 系列位置曲線の質的評価

本研究のように自由再生における記憶学習を系列位置曲線から解析することは、遂行された結果を質的に評価できる点で極めて重要である。正常人では系列位置での始めと終わりの部分の再生率は通常その中間部より高く、それぞれ初頭効果、新近効果と呼ばれる。初頭効果は最初の項目がまだ空の短期貯蔵庫に入り必然的にリハーサルを多く受けるために生じ、これに対して新近効果は呈示から再生までの時間が短く、音響や残像効果として短期貯蔵に留まるために再生率が高くなるといわれる。本研究では学習リストの系列位置を便宜的に先の3つに分類して検討したが、感覚モダリティーを問わず両群で系列位置曲線の質的なパターンに差はなく、このことは統計学的にも証明された。

近年、PDの言語性の自由再生課題における系列位置に関して幾つかの議論がなされている。Taylorら¹³⁾は、PDでは中間部で再生率が有意に低下することを指摘し、これは記銘方略の獲得障害の意味で前頭葉機能障害を反映するものと推察している。すなわち、彼らはPDの再生記憶の障害について自発的に生じる記銘方略(例えばリストの単語を意味的にあるいは音韻的にまとめて憶えること)の利用障害にその成因を求めている。確かに記銘方略障害の検出に重点を置いたカリフォルニア言語学習検査では、PDは記銘すべきいくつかの単語を意味的に範疇化して憶えられず、呈示された順に丸覚え的に記銘するといった自発的な

記銘方略の獲得障害を指摘する報告がある¹⁶⁾²⁶⁾⁵¹⁾。しかし、本研究では両群の系列位置曲線が同じパターンであったことはPD群はNC群と同じプロセスで記憶学習を行ったことを裏付けている。従って、本研究では記銘方略そのものがPDの総再生数低下の本質的な要因にはならなかったと結論される。一方、Della Salaら⁶⁾は、PDの自由再生課題における初頭効果の減弱に着目し、Baddeley¹⁹⁾の作働記憶のなかで活発なりハーサルを司る中枢実行系の障害に起因すると報告した。しかし、Breen¹⁵⁾が報告しているように系列位置での中枢実行系の関与については未解決であり、初頭効果の減弱のみで作働記憶の障害を論じるのは困難である。一方、Breen¹⁵⁾の報告では、言語性自由再生課題において本研究と同様に総再生数で明らかな低下を認めながら、初頭効果、中間部、新近効果はともに保たれていた。また、本研究ではPD群の各項目の再生順位に関してもNC群と明らかな相違はなく、再生方略についても総再生数低下の本質的な要因ではないと考えられる。

なお、本研究において両群で視覚性の新近効果が減弱していた所見については、残像効果としての視覚性短期貯蔵の保持時間が聴覚性よりも短いためと考えられる。CooperとSagar²²⁾の視覚性の自由再生における系列位置曲線でも新近効果の減弱がNC群とPD群で観察され、本研究の結果と類似している点が興味深い。

C 記憶学習における符号化と貯蔵

各試行における再生数から得られた学習曲線から、感覚モダリティーを問わずPD群はNC群とはほぼ同様の学習効果と忘却を呈していたが、PD群でみられた第1試行での再生率が低いことは本研究で最も注目すべき所見である。この結果はBaddeley¹⁹⁾の作働記憶理論の枠組のなかで解釈できると考えられる。

作働記憶は複数の認知操作を同時に遂行するのに重要な役割を演じていると考えられている。すなわち、行動や決断を導くのに必要な情報を一時的に保持しながら別の処理操作を行う柔軟性に富む機能をもつ。作働記憶は、音韻ループと視空間的記銘メモと呼ばれる2つの短期貯蔵庫としての従属システムと、これらを管理し最も中心的な役割を演じる中枢実行系の3部から構成されている。ここで重要なことは、作働記憶にも容量に限界のある処理資源が存在することである。作働記憶がリスト学習に果たす情報処理での役割について考えると、次々と感覚器に入力される情報を短期

貯蔵庫に転送し、能動的なリハーサルなどの符号化を行って情報を記憶表象として貯蔵し、また新たな情報を処理していくが、これらの認知操作は同時処理されている。従って、短期記憶容量を超える情報量を処理しなければならないリスト学習での学習成果は作働記憶に依存していると考えられる。ここで、本研究の第1試行における再生障害について考察すると、PD群では短期記憶容量が保たれていたことから、従属システムである音韻ループや視空間的記録メモは正常に機能しているが、リスト学習では短期記憶容量を超える情報を同時処理するだけの作働記憶に問題があることが推察される。

作働記憶の障害を論じる場合に、中枢実行系の機能障害としての注意配分の異常によるものか、作働記憶の処理資源の減少によるものか、の2つが常に問題になる。Baddeley¹⁹⁾の理論に従った二重課題法がPDで試みられているが、実験的にはそのどちらも指摘されており、議論が多い⁴⁾⁹⁾²⁰⁾²³⁾。CooperとSagar²²⁾は、PDでは処理資源が最大限に要求された課題で再生記憶に障害がみられることから、本疾患での作働記憶における処理資源の減少を唱えている。また、彼らはPDでの処理資源の減少は抑うつと関連が強いと述べている。本研究では、中枢実行系機能としての記録方略は正常であることから、第1試行での再生障害は主として処理資源の減少に起因していると思われる。しかし、本研究では再生障害と抑うつとの関連性については統計学的に証明することはできなかった。

また、情報処理モデルの見地から、記憶学習の第1試行の再生障害の成因について符号化の障害が指摘されている⁵⁰⁾。すでに、PDではBrown-Peterson課題において短期記憶障害が指摘され、その成因として選択的注意や符号化の障害が推察されているが¹²⁾⁵¹⁾、さらに情報処理速度もその要因として重視されている²⁵⁾。PDでは認知速度の低下が多数指摘されている¹⁰⁾²⁰⁾⁵²⁾⁵³⁾ことから、本研究の記憶学習での第1試行における再生障害は限られた処理時間のなかでの符号化速度の低下との関連が示唆される。この符号化速度は作働記憶での作業効率と言いかえることもできる。以上の考察をまとめると、PD群での自由再生課題の総再生数の有意な低下は第1試行における再生障害に強く影響され、その成因として、作働記憶における処理資源の減少および情報処理過程での符号化速度の低下が考えられた。

D 再認記憶とメタ記憶

従来の研究では、PDの再認記憶に関してはおおむね正常とされている¹³⁾¹⁵⁾¹⁷⁾²⁴⁾。しかし、本研究では、再認をHitのみで評価すればPD群はNC群と有意差はないが、エラーを含めて検討すると、モダリティーを問わずお手つきエラーであるFalse Alarmが有意に増加しており、虚再認を侵しやすいことが証明された。このことは、信号検出理論から導き出された β にも反映され、すなわち呈示刺激に対してできるだけ多く「あった」とする反応バイアスのため、False Alarmの増加を招いた可能性が高い。

Flowersら²⁴⁾は、4種類の視覚性再認課題をPDに施行し、本研究と同様に信号検出理論を用いて評価したが、 d' も β もNC群に比して有意差を認めなかった。LeesとSmith¹¹⁾もWarringtonの記憶バッテリーを用いて、本疾患における単語と顔に関する再認能力について調べたが正常であった。しかし、信号検出理論では d' や β は信号とノイズの分布の大きさや刺激の識別難度に影響されるが、Flowersらの課題では呈示刺激数が32と本研究よりも少なく、刺激材料の違いなども実験結果の相違に影響した可能性がある。また、LeesとSmithは4者択一の強制選択法を扱う比較的容易な課題であるため、天井効果(成績の分布が満点に近い点数に集まるために有意差が検出され難い)としての影響が考えられる。一方、PDの虚再認を支持する報告として、Tweedyら¹²⁾は、繰り返し語や類義語の同定などの認知操作を加えた再認課題で、PD群のFalse Alarmの有意な増加を認めている。

最近、Faglioniら⁵⁴⁾は、顕在学習において、PDでは十分学習されよく知られた記憶痕跡を同定する際に、自動的検索が選択的に障害されることを確率論的手法によって証明している。この報告は前述したWeigartnerら⁴⁸⁾の考えに矛盾しているが、FaglioniらはPDでみられる運動症状の自動性と意図性の乖離が顕在学習でもみられるのではないかと論じている。しかし、本研究ではPD群は再生記憶の障害も呈しているため彼らの考えを積極的に支持することはできない。

本研究で明らかにされた再認記憶の障害を考察するうえで、False Alarmの増加と β の低下は注目すべき所見である。最近、臨床において、虚再認を呈した2つの事例研究が存在する⁵⁵⁾⁵⁶⁾。いずれも、右前頭葉損傷例である。報告者たちは、虚再認の成因として、既有知識と新たに学習した経験との相互作用、あるいは熟知感に対する過剰な依存に起因すると考えている。この考えはまさしくメタ記憶理論に通じる。メタ記憶

あるいはメタ認知とは自己の知識や認識に関わる重要な機能で、すなわち「知ることを知る」というモニタリングであり、知的行動の基礎と考えられ、ひいては記憶能力に影響するといわれる⁶⁷⁾⁶⁸⁾。また、この機能は、遂行、予測、目標選択、前企図、監視などの実行機能の頂点に位置するとされる⁶⁷⁾。現在、このメタ記憶の神経解剖学的局在として前頭前野が想定され、実際、前頭葉損傷患者ではこの記憶障害が確認されている⁶⁹⁾。従来、PDの記憶研究でメタ記憶障害を指摘した報告はない。本研究では各再認応答に対する確信度評定の結果からメタ記憶の異常を明らかにした。メタ記憶は情報処理において既存情報と新規情報の識別に寄与する情報のモニタリングと関係が深いとされる⁶⁰⁾。この障害のためにターゲットとディストラクターはメタ記憶という一種のフィルターを通して正確に識別されなくなり、これが本研究で観察されたPDの虚再認の増加に関与したと考えられる。

さらに、 β について考察すると、PD群ではNC群に比べ呈示刺激に対してできるだけ多く再認しようとする反応バイアスがかかっていたことは、何らかの注意障害によって刺激に対する過剰再認が生じた可能性を考慮しなければならない。PD群において、聴覚性ではd'の有意な低下が、視覚性では有意水準に至らなかったものの、NC群よりもd'が低下していたことは、ターゲットとディストラクターの識別能力の低下を反映しているものと考えられるからである。一方、PDでは注意の転導性が著明に亢進していることや、備わっている予知能力を使うことなく与えられた感覚情報に直接的にとびつきやすいことが報告されている⁶¹⁾⁶²⁾。このような注意障害に基づく被影響性の亢進状態は利用行動や模倣行動などの環境依存症候として前頭葉損傷患者で観察され、Baddeley¹⁹⁾は広く実行系異常症候群としてまとめている。彼はその成因としてNormanとShalliceの注意モデル⁶³⁾の注意監視系の障害を想定している。この注意監視系は、前述した作働記憶の中核実行系と相補的な関係にあり、多彩な機能を有する。彼らの注意モデルを引用すれば、再認は再生と違い探索過程が省略されている分だけ自動的である故に注意監視系が喚起されなかった可能性がある。この注意監視機構は、先述したメタ記憶のモニタリング機能と同一であると考えられる。このように、PDでみられた虚再認の増加や反応バイアスの亢進は記憶そのものより、前頭葉機能に関連したメタ記憶や注意の障害として解釈することが可能である。

E パーキンソン病における顕在記憶と前頭葉一基底核系との関連

PDでは記憶の主座と呼ばれる側頭葉は障害されないのに、なぜこのような顕在記憶の障害を生じるのであろうか。前述の考察のなかでしばしば議論された前頭葉機能の異常が顕在記憶障害の要因の第1候補として考えられる。神経生物学的にみると、PDの運動障害の神経病理学的主座は黒質一線条体ドパミン系であるが、それ以外に中脳から前頭前野皮質、前帯状回、扁桃核、中隔核、手綱核などに投射する中脳一辺縁系一大脳皮質ドパミン系の異常も推定されている⁶⁴⁾。また、Alexanderら⁶⁵⁾が提唱した5つの大脳皮質一基底核の閉鎖回路のうち、認知ループと呼ばれる尾状核を含む背外側前頭前野回路の障害が前頭葉症状の発現に重要であるとされている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。これらの仮説はまだ完全に実証されていないが、PDにおける前頭葉皮質や辺縁系皮質のドパミン含量減少が証明されており⁶⁸⁾⁶⁹⁾、本疾患の病変主座である中脳および基底核の変性が、そこから投射している前頭前野や辺縁系皮質に上行性に影響を及ぼしていると考えられている¹¹⁾⁶⁷⁾。従って、PDの種々の知的障害が前頭葉機能の異常に起因するという考え方は、神経生物学的にも矛盾しないものと考えられる。

本研究では以上の仮説を踏まえたうえで、PDにおいて異常を呈した再生と再認について、背景因子である年齢、教育年数、運動障害の重症度、発症年齢、罹病期間、関連検査を説明変数として重回帰分析を行ったところ、再生、再認とも前頭葉機能検査の成績が採択された。この結果は本疾患の再生および再認の障害を、先に述べた作働記憶やメタ記憶などの前頭葉機能と関連づけて論じた考察を支持するものである。特に、本研究のように、PDでは全般的な知的機能が保たれている時期でもWisconsin Card Sorting Testの成績が低下することが指摘されている¹¹⁾。本研究ではこの検査をはじめとして明らかな前頭葉機能障害を認めたことから、PDでみられた顕在記憶障害の成因に前頭葉機能が深く関与していると考えられる。近年、作働記憶の大脳局在が前頭前野にあることがサル⁷⁰⁾の動物実験や、ヒトではfunctional MRI⁷¹⁾やPET⁷²⁾で証明されている。さらに、前頭前野皮質のドパミンが作働記憶に深く関与していると考えられている⁶⁸⁾。従って、ドパミン系の障害が主たる原因であるPDでは、これらの機能障害が生じうるとは神経生物学的にも容易に推察される。

PDの記憶障害が運動障害と相関を認めなかった原因として、投与薬によって運動障害のみが改善された可能性が大きい。本研究のように記憶障害と運動障害との相関がないことや記憶機能が治療薬によって影響されないことはしばしば報告されている⁸⁾¹⁰⁾¹⁵⁾²¹⁾²²⁾²⁵⁾²⁹⁾⁷³⁾⁷⁴⁾が、その理由として、運動機能と関連の深い黒質一線条体ドパミン系と認知機能と関連の深い中脳一辺縁系一的大脑皮質ドパミン系の障害は必ずしも並行しないこと²¹⁾、PDではアセチルコリンやノルアドレナリンなどのドパミン以外の神経伝達物質の欠乏が認知機能の障害に関与していることが指摘されている⁶⁷⁾。これらの可能性は、本研究での運動障害の重症度と顕在記憶障害が相関しなかった結果を理解するうえで重要であると考える。

PDの記憶をはじめとする認知機能障害は、常に前頭葉-基底核系という神経回路網のなかで論じられてきたが、本疾患の最も本質的な主病変である基底核が単独で認知機能に与える影響については未解決であり、今後前頭葉から切り離して解明しなければならぬ問題と考えられる。

V 結 語

パーキンソン病の顕在記憶を2種類の記憶学習検査を用いて、2つの感覚モダリティー（聴覚性と視覚性）と2つの想起様式（再生と再認）から検討した。パーキンソン病群は正常対照群と比較して感覚モダリティーを問わず再生が有意に障害されていた。しかし、パーキンソン病群は感覚モダリティーや想起様式に特定の障害パターンを示さなかった。パーキンソン病の

再生記憶障害の成因として、記憶学習での第1試行における再生数の低下が目され、短期記憶容量を超えた情報を限られた処理資源のなかで符号化できないことを指摘した。すなわち、作動記憶における処理資源の減少および符号化速度の低下が推察された。再認記憶に関しては、Hitは正常対照群と比較して有意差はないが、False Alarmの有意な増加と信号検出理論から導かれた β の低下から、再認記憶は必ずしも正常ではないことを明らかにした。同時に本研究では、再認応答に対する確信度評定の結果から明らかになったメタ記憶の異常が、再認における虚再認の増加や反応バイアスの亢進の成因に関与していることを指摘した。また、重回帰分析の結果、パーキンソン病群の再生と再認の成績は、障害を呈した前頭葉機能検査と有意な相関を示した。以上の結果から、パーキンソン病が呈した顕在記憶の障害は根底にある前頭葉機能の異常と深く関連していることが示唆された。

本研究の内容は、第20回日本神経心理学学会総会（1996年9月、札幌）、第20回日本失語症学会総会（1996年11月、仙台）において発表した。なお、本研究の一部は厚生省特定疾患 神経変性疾患調査研究班からの援助を受けた。

謝辞：稿を終るにあたり、ご指導ならびにご校閲いただきました柳澤信夫教授に感謝致します。また、本研究に多大なご協力をいただきました信州大学第3内科科学教室 進藤政臣助教授、鹿教湯病院神経内科片井 聡先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Canavan AGM, Passingham RE, Marsden CD, Quinn N, Wyke M, Polkey CE: The performance on learning tasks of patients in the early stage of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 27: 141-156, 1989
- 2) Owen AM, James M, Leigh PN, Summers BA, Marsden CD, Quinn NP, Lange KW, Robbins TW: Frontal-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115: 1727-1751, 1992
- 3) Owen AM, Roberts AC, Hodges JR, Summers BA, Polkey CE, Robbins TW: Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* 116: 1159-1175, 1993
- 4) Daum I, Schugens MM, Spieker S, Poser U, Schönle PW, Birbaumer N: Memory and skill acquisition in Parkinson's disease and frontal lobe dysfunction. *Cortex* 31: 413-432, 1995
- 5) Brown RG, Marsden CD: 'Subcortical dementia': the neuropsychological evidence. *Neuroscience* 25: 363-387, 1988
- 6) Della Sala S, Pasetti C, Sempio P: Deficit of the "primacy effect" in Parkinsonians interpreted by means of the working memory model. *Arch Suisses Neurochir Psychiatr* 138: 5-14, 1987

- 7) Bradley VA, Welch JL, Dick DJ: Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 1228-1235, 1989
- 8) Dalrymple-Alford JC, Kalders AS, Jones RD, Watson RW: A central executive deficit in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 360-367, 1994
- 9) Robertson C, Hazlewood R, Rawson MD: The effects of Parkinson's disease on the capacity to generate information randomly. *Neuropsychologia* 34: 1069-1078, 1996
- 10) Morris RG, Downes JJ, Sahakian BJ, Evenden JL, Heald A, Robbins TW: Planning and spatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 757-766, 1988
- 11) Lees AJ, Smith E: Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain* 106: 257-270, 1983
- 12) Tweedy JR, Langer KG, McDowell FH: The effect of semantic relations on the memory deficit associated with Parkinson's disease. *J Clin Neuropsychol* 4: 235-247, 1982
- 13) 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
- 14) Beatty WW, Stanton RD, Weir WS, Monson N, Whitaker HA: Cognitive disturbances in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2: 22-33, 1989
- 15) Breen EK: Recall and recognition memory in Parkinson's disease. *Cortex* 29: 91-102, 1993
- 16) Buythenhuijs EL, Berger HJC, Van Spaendonck KPM, Horstink MWIM, Borm GF, Cools AR: Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 32: 335-342, 1994
- 17) El-Awar M, Becker JT, Hammond KM, Nebes RD, Boller F: Learning deficit in Parkinson's disease. Comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Arch Neurol* 44: 180-184, 1987
- 18) Sahakian BJ, Morris R, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW: A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 111: 695-718, 1988
- 19) Baddeley A: Working memory. pp 33-253, Clarendon Press, Oxford, 1986
- 20) Brown RG, Marsden CD: Dual task performance and processing resources in normal subjects and patients with Parkinson's disease. *Brain* 114: 215-231, 1991
- 21) Cooper JA, Sagar HJ, Jordan N, Harvey NS, Sullivan EV: Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114: 2095-2122, 1991
- 22) Cooper JA, Sagar HJ: Incidental and intentional recall in Parkinson's disease: an account based on diminished attentional resources. *J Clin Exp Neuropsychol* 15: 713-731, 1993
- 23) Fournet N, Moreaud O, Roulin J-L, Naegele B, Pellat J: Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 313-317, 1996
- 24) Flowers KA, Pearce I, Pearce J: Recognition memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 1174-1181, 1984
- 25) Cooper JA, Sagar HJ: Encoding deficits in untreated Parkinson's disease. *Cortex* 29: 251-265, 1993
- 26) Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B: Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol* 50: 374-379, 1993
- 27) Mohr E, Fabbrini G, Ruggieri S, Fedio P, Chase TN: Cognitive concomitants of dopamine system stimulation in Parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 1192-1196, 1987
- 28) Levin BE, Llabre MM, Weiner WJ: Cognitive impairments associated with early Parkinson's disease. *Neurology* 39: 557-561, 1989
- 29) Appollonio I, Grafman J, Clark K, Nichelli P, Zeffiro T, Hallett M: Implicit and explicit memory in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Arch Neurol* 51: 359-367, 1994

- 30) 高橋三郎 (訳) : DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル. pp 99-101, 医学書院, 東京, 1988
- 31) Hoehn MM, Yahr MD : Parkinsonism : onset, progression, and mortality. *Neurology (Minneapolis)* 17 : 427-442, 1967
- 32) Webster DD : Critical analysis of the disability in Parkinson's disease. *Modern Treatm* 5 : 257-282, 1968
- 33) Sadeh M, Braham J, Modan M : Effects of anticholinergic drugs on memory in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 39 : 666-667, 1982
- 34) 博野信次, 山鳥 重 : 記憶の神経心理学. *医学の歩み* 155 : 149-153, 1990
- 35) Spreen O, Strauss E : A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. pp 168-176, Oxford University Press, New York, 1991
- 36) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘, 前川久男 (訳編) : 日本版 WAIS-R 成人知能検査法, 日本文化科学社, 東京, 1990
- 37) Kaplan E, Fein D, Morris R, Delice DC : WAIS-R as a neurological instrument. Psychological Co, San Antonio, 1991
- 38) Banks WP : Signal detection theory and human memory. *Psychol Bull* 74 : 81-99, 1970
- 39) 海老原直邦 : 信号検出理論. 再認記憶. 利島 保, 生和秀敏 (編), 心理学のための実験マニュアル入門から基礎・発展へ, pp 128-131, 北大路書房, 京都, 1993
- 40) Brooks DN : Recognition memory after head injury : a signal detection analysis. *Cortex* 10 : 224-230, 1974
- 41) Nelson HE : A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12 : 313-324, 1976
- 42) Downes JJ, Sharp HM, Costall BM, Sagar HJ, Howe J : Alternating fluency in Parkinson's disease. *Brain* 116 : 887-902, 1993
- 43) 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
- 44) 福田一彦, 小林重雄 (訳) : 自己評価式抑うつ性尺度 (日本版 S D S). 三京書房, 京都, 1983
- 45) 岡 直樹 : データを数値で表現する方法. 森 敏昭, 吉田寿夫 (編), 心理学のためのデータ解析テクニカルブック, pp 1-42, 北大路書房, 京都, 1990
- 46) 桐木建始 : 分散分析による平均値の差の検定法. 森 敏昭, 吉田寿夫 (編), 心理学のためのデータ解析テクニカルブック, pp 85-175, 北大路書房, 京都, 1990
- 47) Kintsch W : Recognition and free recall of organized lists. *J Exp Psychol* 78 : 481-487, 1968
- 48) Weigartner H, Burns S, Diebel R, LeWitt P : Cognitive impairments in Parkinson's disease : distinguishing between effort-demanding and automatic cognitive processes. *Psychiatry Res* 11 : 223-235, 1984
- 49) Sullivan EV, Sagar HJ : Nonverbal recognition and recency discrimination deficits in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Brain* 112 : 1503-1517, 1989
- 50) Beatty WW : Memory disturbances in Parkinson's disease. In : Huber SJ, Cummings JL (eds), *Parkinson's disease. Neurobehavioral aspects*, pp 49-58, Oxford University Press, New York, 1992
- 51) Karamt E, Ilmberger J, Poewe W, Gerstenbrand F : Memory dysfunction in Parkinson patients : an analysis of verbal learning processes. *J Neural Transm Suppl* 33 : 93-97, 1991
- 52) Wilson RS, Kaszniak AW, Klawans HL, Garron DC : High speed memory scanning in parkinsonism. *Cortex* 16 : 67-72, 1980
- 53) Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, Jordan N : Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 117 : 517-529, 1994
- 54) Faglioni P, Scarpa M, Botti C, Ferrari V : Parkinson's disease affects automatic and spares intentional verbal learning. A stochastic approach to explicit learning processes. *Cortex* 31 : 597-617, 1995
- 55) Delbecq-Derouesn  J, Beauvois MF, Shallice T : Preserved recall versus impaired recognition. *Brain* 113 : 1045-1074, 1990

- 56) Shacter DL, Curran TIM, Galluccio L, Milberg WP, Bates JF : False recognition and the right frontal lobe : a case study. *Neuropsychologia* 34 : 793-808, 1996
- 57) Stuss DT, Benson DF : The frontal lobe. pp 230-249, Raven Press, New York, 1986
- 58) Shimamura AP : The neuropsychology of metacognition. In : Metcalfe J, Shimamura AP (eds), *Metacognition*, pp 254-276, MIT Press, Cambridge, 1994
- 59) Janowsky JS, Shimamura AP, Squire LR : Memory and metamemory : comparison between patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Psychobiol* 17 : 3-11, 1989
- 60) Metcalfe J : Novelty monitoring, metacognition, and control in a composite holographic associative recall model : implications for Korsakoff amnesia. *Psychol Rev* 100 : 3-22, 1993
- 61) Sharp MH : Distractibility in early Parkinson's disease. *Cortex* 26 : 239-246, 1990
- 62) Flowers K : Lack of prediction in the motor behaviour of parkinsonism. *Brain* 101 : 35-52, 1978
- 63) Shallice T : Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 298 : 199-209, 1982
- 64) Javoy-Agid F, Agid F : Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson's disease ? *Neurology* 30 : 1326-1330, 1980
- 65) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. In : Cowan WM (ed), *Annual review of neuroscience*, pp 357-381, Society for Neuroscience, Washington, 1986
- 66) Brown RG, Marsden CD : Cognitive function in Parkinson's disease : from description to theory. *Trends Neurosci* 13 : 21-29, 1990
- 67) Taylor AE : The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn* 28 : 281-296, 1995
- 68) Scatton B, Rouquire L, Javoy-Agid F, Agid Y : Dopamine deficiency in the cerebral cortex in Parkinson's disease. *Neurology* 32 : 1039-1040, 1982
- 69) Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y : Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 275 : 321-328, 1983
- 70) Sawaguchi T, Goldman-Rakic PS : The role of the D1-dopamine receptor in working memory : local injections of dopamine antagonist into the prefrontal cortex of the rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71 : 515-528, 1994
- 71) McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG : Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal activation during a spatial working memory task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91 : 8690-8694, 1994
- 72) Salmon E, Van der Linden M, Collette F, Delfiore G, Maquet P, Degueldre C, Luxen A, Franck G : Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 119 : 1617-1625, 1996
- 73) Taylor AE, Saint-Cyr JA, Lang AE : Memory and learning in early Parkinson's disease : evidence for a "frontal lobe syndrome". *Brain Cogn* 13 : 211-232, 1990
- 74) Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM, Jordan N, Tidswell P, Sullivan EV : Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. *Brain* 115 : 1701-1725, 1992

(9. 1. 23 受稿)