

楯 林 賞

パーキンソン病における認知障害の研究：とくに社会的認知機能障害と扁桃体機能障害との関連について

河村 満*

要旨：パーキンソン病 (PD) の認知機能障害というと、手続き記憶障害、遂行機能障害、視空間認知障害、嗅覚障害、それに加えて病的賭博などの社会行動障害などが記載されてきた。われわれは、PD におけるこれらの認知機能に加えて社会的認知機能 (Social cognitive function) に着目し、とくに病初期症例で検討した。社会的認知機能には、表情認知機能、意思決定機能、さらに、自閉症で詳しく検討され、機能の大脳責任部位が明らかにされつつある他者心理推測機能などがふくまれる。その結果、PD では、表情認知・意思決定・他者心理の推測機能のいずれにおいても異常がみられ、脳波のダイポール課題の結果などから、それらの障害がとくに扁桃体機能障害と関連することを明らかにした。PD は運動障害のいわゆる 4 徴候以外に、早期から各種認知機能障害がみられ、PD は今、新しい角度から捉えなおさなければならない疾患であると思われる。

(臨床神経 2011;51:1-5)

Key words：社会的認知、表情認知、意思決定、心の理論、扁桃体

はじめに

近年、パーキンソン病 (PD) における非運動症状が注目を集めている。

その中には、自律神経機能障害、睡眠障害、うつなどがふくまれる。それ以外に、各種認知障害の存在がみられ、それがとくに注目されている。従来から知られていた認知・行動障害は様々でたとえば、手続き記憶障害、遂行機能障害、視知覚障害、嗅覚障害、社会的行動障害、などがある (Kawamura ら 2006)¹⁾。手続き記憶とは、長期記憶の一種であり、ある技能をくりかえし経験、練習することで、その操作の規則性(つまり手続き)を学習し、獲得する、というものであり、自転車や自動車の運転など、「体で覚える記憶」と理解するとわかりやすい。遂行機能とは、ある行動における適切な目標の設定・計画・実施に必要な機能である。WCST (Wisconsin Card Sorting Test)、TMT (Trail Making Test)、迷路課題、BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome) などで検査することができ、これらの検査法は定量化、標準化されているものも多い。

われわれのおこなった PD における手続き記憶・遂行機能障害研究はたとえば、「両手の運動を協調させて線を描く課題であるとか、新しく体の使い方を覚えなくてはならないような学習課題」である。PD 患者では、これらは健常者とくらべて困難で、一度覚えても長期にわたってその技能を維持する

ことが難しいという結果であった (Mochizuki-Kawai ら 2004, 2006)²⁾³⁾。これらは、大脳基底核をふくむ皮質下構造は手続き記憶の形成と長期的保持の両方の役割を持つことを示唆している。

PD の視知覚機能障害は、錯綜図の認知障害などがよく知られているが、われわれは色残像の持続時間という方法を発案し、PD における異常所見をみいだした。すなわち、「未治療の PD で色残像の持続が短くなる」という結果であり、これは PD では後頭葉の視覚領域においても病変が生じうることを示している (Kawamura ら 2006)¹⁾。この所見は最近の PD におけるイメージング研究の結果と合致するもので、今後さらに検討されるべき認知機能であると思う。さらに、嗅覚障害についても検討した (政岡ら 2006⁴⁾、Masaoka ら 2007⁵⁾)。PD 患者では、嗅覚の障害が病初期から明らかで、検知レベルの障害と認知レベルの障害の両方がみられることが多い。嗅覚刺激での、脳波のダイポール課題の結果は、嗅覚障害が扁桃体・前頭葉腹内側部障害と関連することを示唆している。

PD 患者には、病的賭博、すなわち持続的にくりかえされる賭博により社会生活に支障をきたすことが知られている。この行動は健常者でも 1.6% にみられるとされているが、PD ではさらに多く、PD 患者の 3%~8% にみとめる、という報告がある⁶⁾。その他に、性行動亢進、買い物依存症、摂食行動亢進、さらに薬の強迫的使用などの社会的行動障害をみとめることがある。

これらに加えて最近 PD において、表情認知障害、意思決定

*Corresponding author: 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門 [〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8]
昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門
(受付日：2010 年 11 月 24 日)



Fig. 1 Facial expression recognition task used by Kan et al.⁷⁾

障害, 他者心理推測などの社会的認知機能障害の存在が注目されるようになった。社会的認知機能とは, たとえばよりよい対人関係, 適切な社会的関係を築くために必要な機能, コミュニケーションに重要な情報処理, 顔の表情, 身振り, 声の調子などの他者の外的な情動表出, 他者の内的な心理状態, さらに状況に応じた適切な行動選択を総合した機能を指す。

われわれのおこなった, 表情認知機能, 意思決定機能, 他者心理推測機能の検討を具体的に示す。

目 的

PD患者の社会的認知機能障害の有無について, 表情認知機能, 意思決定機能, 他者心理推測機能で検討し, 障害に関連する脳部位をしらべる。

方 法

1) 表情認知^{7)~9)}

表情認知について, 3つの方法で検討した。すなわち, (1)動画表情刺激をもちいた研究⁷⁾, (2)モーフィング技術(複数の画像間で対応する部分の形・色情報を平均化し, その混合画像を作成する技術)を使ったあいまい表情刺激での検討⁸⁾, (3)双極子追跡法をもちいた研究⁹⁾である。

Fig. 1に顔表情認知課題のタスクを示した。「喜び」「悲しみ」「怒り」「驚き」「恐怖」「嫌悪」という基本6表情を, 動画で提示するのが特徴である。対象はPD患者16名, 健常対照(HC

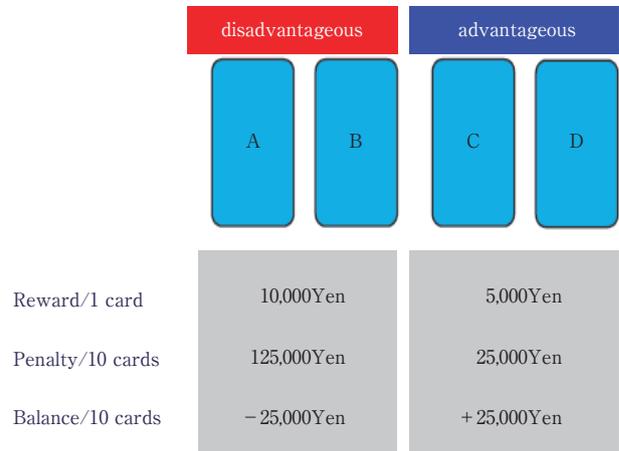


Fig. 2 The Iowa Gambling Task (IGT).

群) 24名であった。

モーフィング技術を使ったあいまい表情刺激は6基本表情間での認知困難度の差を統制している点に特徴がある。典型表情は基本情動ごとに表情認知の困難度が大きくことなり, この困難度の差が各基本情動の特異性と混同される可能性がある。そこで, われわれは基本情動間での困難度の差を統制した表情認知の検査法を作成した。この検査法では, モーフィング技術で作成した混合表情を刺激とすることで, 困難度を広くばらつかせている。動画ではなく, 写真で合計72枚をみせて判定させた。対象はPD患者14名, HC群39名であった。

PD患者は, (1)に比較して(2)でより早期症例群である。

双極子追跡法の詳細は文献9)を参照のこと。この研究の対象はPD患者9名, HC群10名であった。

2) 意思決定課題¹⁰⁾¹¹⁾

通称アイオア・ギャンブル課題(IGT)と呼ばれる課題をもちいた。この課題の本邦版では, 被験者に所持金20万円を持たせ, なるべくお金を増やすようにカードを引くことを求める課題である。Fig. 2のように, 4つのカードの山のどれかを合計100回選択し, 不利な山と有利な山のどちらを多く選択するか, を検討した。結果は(1)施行のパターンをみる, 行動選択スコアを検討し, さらに(2)獲得金額の総計を健常対象と比較した。また, (3)意思決定課題の成績と年齢, 性別, 教育歴, 重症度, MMSE, WCSTなどの成績との相関を統計学的に検討した。

対象はPD患者34名, HC群22名であった。

3) 「心の理論」課題¹²⁾¹³⁾

(1) 2択まなごし課題: 千住ら¹⁴⁾の2択まなごし課題を使用した。

対象はPD患者18名, HC群20名であった。

(2) 独自に作成した, 4択まなごし課題を使用した。

同時に, 視知覚コントロール課題として, 男女を同定させる性別判断課題を施行した。語彙コントロール課題として, 意味判断課題をおこなった。

対象はPD患者20名, HC群20名であった。

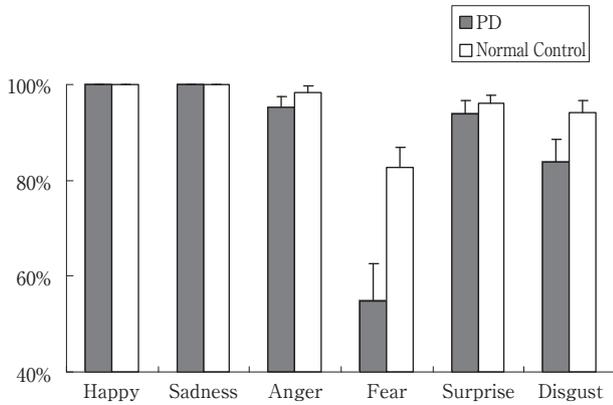


Fig. 3 Results of Facial expression recognition task used by Kan et al.^{7).}
The PD patients exhibited deficits in recognizing fear and disgust, but could recognize other facial expressions normally.

結 果

1) 表情認知

(1) 動画刺激での検討⁷⁾

結果は Fig. 3 に示す通り、PD 患者では「恐怖」と「嫌悪」の認知が困難であった。

(2) モーフィング技術を使ったあいまい表情刺激での検討⁸⁾

PD 患者では「嫌悪」表情の認知だけが優位に障害されていた。

(3) 双極子追跡法検討⁹⁾では、HC 群では恐怖表情に対して扁桃体の活動がみとめられた。一方、PD 患者では頭頂連合野(縁上回、角回)に活動が集中し、扁桃体の活動はみられなかった。

2) 意思決定課題

(1) 行動選択スコア¹⁰⁾

PD は不利な山を選び続けた (Fig. 4)

(2) 獲得金額¹⁰⁾

PD は損な選択をした

(3) PD の成績は年齢、性別、教育歴、重症度、MMSE、WCST などの成績と相関していなかった。

3) 「心の理論」課題¹²⁾¹³⁾

2 択課題¹²⁾、4 択課題¹³⁾のいずれにおいても、コントロール課題では両群に有意差はなく、まなざし課題のみで PD 群で有意に成績低下がみられた。

考 察

1) 表情認知障害について

表情認知について、2 つの方法で検討した。

動画刺激使用の検討では、PD 患者では「恐怖」と「嫌悪」

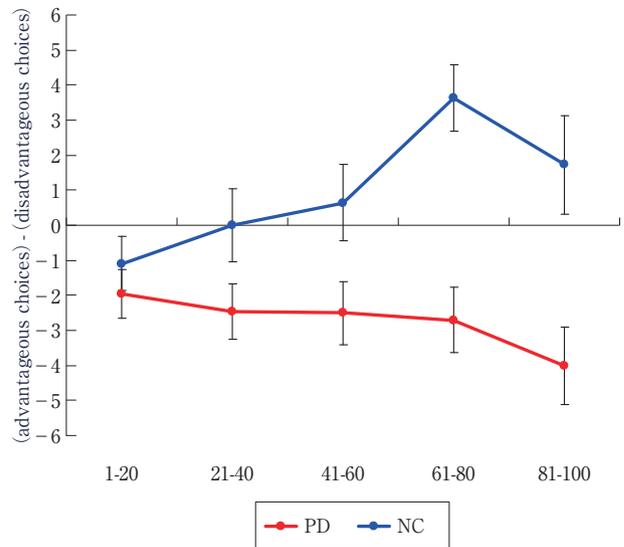


Fig. 4 Results of IGT Scores^{10).}

This graph shows IGT scores for each of the 20 trials.

X axis shows blocks of 20 trials.

Y axis shows the IGT scores.

A positive score means that the choices were advantageous, and negative score means the choices were disadvantageous.

In the first block, the IGT score was not significantly between PD and NC, however, from the second to the final block, the IGT scores were significantly lower in PD patients than in the normal control subjects.

の認知が困難であった。モーフィング技術を使ったあいまい表情刺激での検討では、「嫌悪」のみの認知の障害がみられた。前者の対象 PD 患者群に比較し、後者の方がより早期症例群である。これが結果に関連した可能性がある。また、成績は年齢、性別、教育歴、重症度、MMSE、WCST などの成績との相関を統計的に認めず、表情認知の結果は知的機能低下では説明できないことは明らかである。

最近、PD を対象として表情認知あるいはプロソディの認知、すなわち聴覚刺激(声の調子など)から情動を理解する能力をしらべた先行研究を集めてメタ分析をおこなった研究がある¹⁵⁾。この研究で対象となった先行研究は 34 で、PD 患者、HC 群のいずれも平均年齢は 63 歳であった。PD の重症度の指標である H&Y は 2.32 と比較的軽度、罹病期間は平均 6.8 年であった。選ばれた 34 の先行研究の中には動画をもちいた表情認知の検討もふくまれており、他にも弁別やマッチング評定をおこなうものなど様々な種類の課題がある。

メタ分析では、異なる課題同士でも結果を比較できるようにするため、効果量と呼ばれる統計値を算出してある。これにより、PD と健常者の成績の差を標準化して評価することができる。この研究から、PD には情動認知障害がみられることは明らかである。すなわち、PD では表情やプロソディによる情動認知障害が生じる。さらに、「嫌悪」「恐怖」表情などのネガティブな情動の認知困難が特徴とされ、この結果はわれわれ

の検討と一致している。

2) 意思決定障害について

過去の経験や現在の状態に基づいて未来を予測する行動選択の過程、たとえばどの服を着ようか？何を食おうか？どんな職業に就こうか？という日常の行動に、意思決定機能は必要で、意思決定機能は重要な社会的認知機能の一つである。報酬を求め、危険を避けるのがヒトの本能であり、これが意思決定の背景にある原則である。IGTはBecharaら(1994年)¹⁶⁾によって考案された課題で、ヒトの意思決定機能をみるばあにもっとも頻繁に使用されている。

結果に示したように、PD患者ではギャンブル課題で、PDは“損”な行動選択をおこなう傾向があり、意思決定機能障害がみられる。ギャンブル課題では、短期報酬と長期損失を適切に評価する必要がある。PD患者では、おそらく報酬系システムの機能不全が存するものと考えられる。PD患者で時にみられる、社会的行動障害の背景にはこの機能不全が関連しているものと思われる。

3) 他者心理の推測機能について

この機能については、「心の理論」課題を2つの方法で施行した。

「心の理論」というのは、他者心理の推測機能のことで、Baron-Cohenら(1997)¹⁷⁾の検討は古典的研究としてとくに有名である。主として自閉症を対象に多くの研究がなされている。子安増生(2006)¹⁸⁾の説明がとくにわかりやすい。すなわち、「野球の守備」で外野手は、飛んできたボールはどのあたりまで飛ぶ？クッションボールはどのように処理する？どの塁に返球したらよいか？を瞬時に考え、「ボールの気持ち」や「ボールの意図」などを考えたりはしない。一方、「サッカーのPK戦」でゴールキーパーは、蹴り手の狙いは右か？左か？蹴り手は、自分がどちらを狙われていると予測していると思っているか？など、「蹴り手の気持ち」や「蹴り手の意図」を瞬時に判断しなければならない。ゴールキーパーは「心の理論」機能を最大限に働かせるのである。つまり、「もの」に対する予測・推測≠「心」に対する予測・推測という公式が成り立つ。

PDにおける「心の理論」の先行研究は少なく、「PD例でまなざし課題は障害されているか？」というのPD患者の社会的認知機能を検討する上で重要なテーマである。

われわれは、他者の視線から心理状態を読み取る能力を検討できることを利用したBaron-Cohenら(1997)¹⁷⁾の方法を改変した、千住ら¹⁵⁾の反意語の2択課題(たとえば、真剣な/ふざけた)を使用してまず検討し、PDでの異常を示した¹²⁾。次に、Baron-Cohenら(2001)¹⁹⁾を改変し独自により複雑な感情の推測を必要とする4択課題(たとえば、真剣な/恥ずかしい/恐れている/当惑した)で検討した。PD患者を対象にした4択課題研究には、Péronら(2009)²⁰⁾のものがあるが、この検討ではPD患者において、まなざし課題の成績が健常者と有意差がない、と結論づけられている。すなわち、まなざし課題の検討結果は各研究間で一貫したものではない。

われわれの4択課題研究ではPéronら²⁰⁾と同様に4択課題

を使用した。PD患者では成績が低下していた。PD患者では、まなざし課題の遂行に障害があり、したがって他者の心理状態の推測が困難である可能性が高い。

4) 社会的認知障害と関連する脳部位

以上、PD患者における表情認知障害、意思決定障害、他者の心理推測困難の存在について述べてきたが、次にこれらの障害が共通して関与する脳部位について考察したい。

Braakら(2005)²¹⁾によれば、PDでは進行にともないレヴィー小体が蓄積し、PD運動症状発症前～初期から扁桃体病変が存在するとされている。われわれの表情認知双極子追跡法検討結果では、PD患者では扁桃体の活動がみられなかった。

PDでは2つのドパミン投射系が障害される。すなわち、黒質線条体ドパミン系と中脳-皮質ドパミン系であり、後者は前頭葉腹内側部、扁桃体、帯状回などに投射している。中脳-皮質ドパミン系は、周囲の出来事の重要性を評価し、報酬や危険性を判断することにかかわり、意思決定に直接関与していると考えられる。

「心の理論」に関与する脳領域としては、前頭葉腹内側部、扁桃体、側頭極、上側頭溝領域(STS)が重視されている。

これらを総合すると、PD患者における、表情認知障害、意思決定障害、他者の心理推測困難などの社会的認知機能障害において共通して関与する脳部位は、辺縁系～前頭葉領域、とくに扁桃体ということになる。

文 献

- 1) Kawamura M, Koyama S. Social cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2007;254:49-53.
- 2) Mochizuki-Kawai H, Kawamura M, Hasegawa Y, et al. Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia* 2004;42:1858-1863.
- 3) Mochizuki-Kawai H, Tsukiura T, Mochizuki S, et al. Learning-related changes of brain activation in the visual ventral stream: an fMRI study of mirror-reading skill. *Brain Research* 2006;1122:154-160.
- 4) 政岡ゆり, 河村 満, 井上 学ら. パーキンソン病の嗅覚障害. *脳と神経* 2006;58:731-737.
- 5) Masaoka Y, Yoshimura N, Inoue M, et al. Impairment of orodor recognition in Parkinson's disease caused by weak activations of the orbitofrontal cortex. *Neuroscience Letter* 2007;412:45-50.
- 6) Voon V, Potenza MN, Thomsen T. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2007;20:484-492.
- 7) Kan Y, Kawamura M, Hasegawa Y, et al. Recognition of emotion from facial, prosodic, and written verbal stimuli in Parkinson's disease. *Cortex* 2002;38:623-630.
- 8) Suzuki A, Hoshino T, Shigemasa K, et al. Disgust-specific impairment of facial expression recognition in Parkin-

- son's disease. *Brain* 2006;129:707-717.
- 9) Yoshimura N, Kawamura M, Masaoka Y, et al. The amygdale of patients with Parkinson's disease is silent in response to fearful facial expression. *Neuroscience* 2005; 131:523-534.
 - 10) Kobayakawa M, Koyama S, Mimura M, et al. Decision-Making in Parkinson's disease: analysis of behavioral and physiological patterns. *Movement Disorders* 2008;23:547-552.
 - 11) Kobayakawa M, Tsuruya N, Kawamura M. Sensitivity to reward and punishment in Parkinson's disease: An analysis of behavioral patterns using a modified version of the Iowa Gambling Task. *Parkinsonism & Related Disorders* 2010;16:453-457.
 - 12) Mimura M, Oeda R, Kawamura M. Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorder* 2006;12:169-175.
 - 13) Tsuruya N, Kobayakawa M, Kawamura M. Is "reading mind in the eyes" impaired in Parkinson's disease? *Parkinsonism & Related Disorders* in press.
 - 14) Senju A, Tojo Y, Konno M, et al. Reading mind from pictures of eyes: theory of mind, language ability, general intellectual ability, and autism. *Jap J Psychol* 2002;73:64-70 (in Japanese).
 - 15) Gray HM, Tickle-Degnen L. A Meta-Analysis of Performance on Emotion Recognition Tasks in Parkinson's Disease. *Neuropsychology* 2010;24:176-191.
 - 16) Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994;50:7-15.
 - 17) Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, et al. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:813-822.
 - 18) 子安増生：「心の理論とコミュニケーション」. 2006年1月11日(水). 学術創成研究最終報告会発表スライドより引用. インターネット掲載.
 - 19) Baron-Cohen S, Wheelwright S, Hill J, et al. The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2001; 42:241-251.
 - 20) Péron J, Vicente S, Leray E, et al. Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2009;47:406-414.
 - 21) Braak H, Bohl JR, Muller CM, et al. Stanler Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051.

Abstract

Social cognitive impairment is an integral part of Parkinson disease

Mitsuru Kawamura, M.D.

Department of Neurology, Showa University School of Medicine

Parkinson disease (PD) is thought to be primarily a disorder of the motor system due to dysfunction of the nigrostriatal dopaminergic system. However, recent studies have revealed that social cognition tasks, such as facial expression recognition, decision-making, and mind-reading, are also impaired in PD. The studies also demonstrated that these impairments can occur due to dysfunctions of mesocorticolimbic dopaminergic system, particularly in the amygdala. Furthermore social cognitive impairments may develop in the early stage of PD. Therefore we have to understand PD as a not only movement but also cognitive disorder.

(*Clin Neurol* 2011;51:1-5)

Key words: social cognition, facial expression recognition, decision-making, mind-reading, amygdala