

## Parkinson's disease (PD) における前頭葉機能不全： 記憶追跡課題，anti-saccade 課題と運動・高次脳機能評価の比較

伊藤 規絵<sup>1)4)</sup>\* 竹井 秀敏<sup>2)</sup> 千葉 進<sup>1)4)</sup> 福島 菊郎<sup>3)</sup>

要旨：最近私どもは記憶追跡課題を用い、多くの Parkinson's disease (PD) 患者の cue 情報作業記憶は正常であったがそれに基づく運動準備と実行機能不全があることを報告した。しかし少数の作業記憶異常/評価不能例を観察したので、今回、PD 20 名を cue 情報作業記憶正常群 (n = 14) と異常/評価不能群 (n = 6) の 2 群に分け、anti-saccade 課題と種々の運動・高次脳機能評価結果を比較した。2 群は anti-saccade 課題正答率と frontal assessment battery (FAB) 得点で有意に異なった。個々の患者の anti-saccade 課題正答率は FAB (下位項目では運動プログラム) 得点と有意に相関した。従って一部の PD 患者の前頭葉機能不全が示唆された。

(臨床神経 2016;56:747-753)

Key words : Parkinson's disease, 記憶追跡課題, anti-saccade 課題, 運動・高次脳機能評価, 前頭葉機能不全

### はじめに

黒質-線条体におけるドパミン細胞とコリン、ノルアドレナリン系などの変性脱落や Lewy 小体の蓄積を主体とする Parkinson's disease (PD) では、四肢・体幹運動障害と眼球運動障害に加え非運動性高次脳機能不全も起こすことが報告された<sup>1)2)</sup>。滑動性追跡眼球運動 (smooth-pursuit) は動く視覚標的 (視標) の追跡を自動的・効率的に行うことによりそれからの視覚情報を正確に得るために必須の眼球運動である<sup>3)</sup>。適切な実行のためには高次脳機能のひとつである視標運動の作業記憶が関わる<sup>4)~6)</sup>。PD の smooth-pursuit 障害はよく知られているが、従来の眼球運動課題ではこの作業記憶を運動の準備・実行と分離して調べなかったため PD の smooth-pursuit 障害に作業記憶障害が関わるかどうかは不明であった。

最近私どもは cue 情報の作業記憶と運動準備・実行を時間的に乖離させた記憶追跡課題を用いて調べた結果、検査出来た PD 患者の多くでは cue 情報の作業記憶は正常であったがそれに基づく運動の準備と実行機能不全があることを明らかにした<sup>4)</sup>。しかし少数の作業記憶異常患者あるいは評価不能患者を観察したので<sup>4)</sup>、この課題検査結果の PD 患者群による違いをさらに調べるため今回、anti-saccade 課題の検査結果を報告する。

Anti-saccade 課題は網膜上の視覚刺激に対する saccade を抑

制し、網膜には存在しない、いわば内的視標への随意性 saccade を行う課題として開発され<sup>7)</sup>、前頭葉障害で反射性 saccade に対する抑制障害 (error) が起こることが確定した検査である<sup>3)7)</sup>。当初、PD 初期 (Hoehn-Yahr stage 1~2)<sup>8)</sup> ではこの課題遂行は正常であり、より進行した段階で (stage 3 以降) 異常が出現するという報告が多かったが<sup>9)~12)</sup>、その後の多数の研究で病初期で error、正しい saccade の潜時延長と振幅低下の 3 点の異常が報告された<sup>13)~20)</sup>。しかし saccade の潜時延長と振幅低下は正常の老化でも観察され<sup>21)</sup>、これらは大脳基底核を考慮に入れずとも大脳皮質視覚経路の老化に伴う変化で起こり得る現象であり<sup>22)~24)</sup>、この課題の遂行障害として特異的な異常ではない<sup>3)7)</sup>。さらに課題条件・指示が個々の報告で異なるため PD 初期でこの課題特異的異常である error が起こるかどうかについてこれ迄の報告に一致がない<sup>9)~20)</sup>。

そこで本研究では私どもの前回の結果に基づき PD 患者を記憶追跡課題遂行における cue 情報作業記憶正常群と異常/評価不能群の 2 群に分け<sup>4)</sup>、anti-saccade 課題の正答率と高次脳機能および運動機能評価結果を比較した。さらに両群の anti-saccade 課題正答率を、同一患者のこれらの評価結果と比較し anti-saccade 課題における正答率が何と相関するかを調べることによりこれら眼球運動課題の遂行機能不全に関わる脳機能の病態理解を深めることを目的とした。

\*Corresponding author: 札幌西円山病院神経内科 [〒 064-8557 札幌市中央区円山西町 4 丁目 7-25]

<sup>1)</sup> 札幌山の上病院神経内科

<sup>2)</sup> 札幌山の上病院放射線科

<sup>3)</sup> 札幌山の上病院臨床脳神経研究施設

<sup>4)</sup> 現：札幌西円山病院神経内科

(Received July 11, 2016; Accepted October 3, 2016; Published online in J-STAGE on October 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000927

## 対象・方法

対象者を Table 1 にまとめた。PD 初期-中期の患者 20 名 (Hoehn-Yahr stage 2~3.5) と健常者 6 名で、後者は 2012 年 11 月から 2013 年 10 月までの研究協力者である。すべての被験者に本研究内容を説明し同意を得た。PD 20 名中 15 名は前回、記憶追跡課題を施行した患者で、残り 5 名は検査できなかった患者である<sup>4)</sup>。前回の報告の通り 15 名中 14 名の課題正答率は正常範囲で 1 名のみ低下した<sup>4)</sup>。これらの結果に基づき PD を 2 群に分け正常正答率を示した cue 情報作業記憶正常群 (n = 14) と残りの異常/評価不能群 (n = 1 + 5 = 6) とした (Table 1, Group A, B)。各被験者は眼前 70 cm の位置に設置したコンピューターモニター (22 inch, refresh rate

120 Hz, Sony) を見つめた。眼球運動を強膜反射法で記録した (d.c. -100 Hz, -24 dB/octave, Takei)<sup>4)</sup>。

記憶追跡課題：すでに報告したように<sup>4)</sup>、モニター画面中央に視角 1° の静止 spot を提示して被験者に固視を指示し固視中に 2 種類の cue を提示し、それぞれ遅延時間を置き、続いて運動開始指示を与えた。被験者には cue 1 によるランダムドットパターンの動く方向 (右あるいは左方向ランダム) の作業記憶と、cue 2 による go/no-go 選択指示 (ランダム) の作業記憶に従い、運動開始指示で与えられた 3 個の同一 spot から正しい spot を選択し、その spot が動いた場合はそれを追跡させ (go)、静止した場合は固視を継続させた (no-go)。Go 試行で被験者が正解でない spot を追視あるいは固視した場合、あるいは no-go 試行で動く spot を追視した場合、error

Table 1 Clinical characteristics and eye movement task results of 2 groups of Parkinson's disease patients.

Pt#	old #	age	sex	H-Y	UPDRS	Duration	MMSE	FAB	Memory pursuit correct rate%	Anti-saccade correct rate%	Medication
Group A. Memory based pursuit: normal cue-information memory											
1	1	56	f	3	11	3	29	14	100	86.6	no drug
2	2	56	m	3	16	7	29	18	95.2	92.8	no drug
3	4	59	f	3	3	4.5	26	16	96.4	94.1	LeBe 200/50, En 200, Pr 2.5
4	5	64	f	3	28	4	30	14	100	83.0	LeBe 150/37.5, Pr 0.75
5	6	65	m	3	21	1	25	15	100	100.0	no drug
6	8	70	f	3	36	3	26	16	100	70.8	LeCa 300/30, Pr 2.5
7	9	70	f	3	24	11	23	14	100	73.6	LeCa 450/112.5, Tri 4, Se 5, Per 1.125, En 400
8	10	72	m	2	16	2	30	17	96.2	95.6	LeBe 300/75
9	12	74	f	2.5	13	4	28	15	97.6	100.0	LeBe 150/37.5, Pr 0.5
10	13	75	f	3.5	45	2	24	16	100	100.0	Ro 4
11	18	78	f	3	23	1	25	15	100	95.4	LeCa 300/30, Pr 1.5
12	22	84	m	3.5	53	2	24	14	95.6	71.4	LeCa400/40
13	23	86	m	3.5	29	4	21	11	94.4	80.0	Pr 0.125
14	24	87	f	2	28	0.2	20	12	97.6	89.6	no drug
mean	(n = 14)	71.1		2.9	24.7	3.5	25.7	14.8	98.1	88.1	
SD		10.4		0.5	13.4	2.8	3.2	1.8	2.2	10.7	
Group B. Memory based pursuit: impaired cue-information memory + not tested											
15	25	80	f	3	31	5	25	10	52.6	76.4	Ro 0.25, LeCa 200/20, Dr 300
16	26	71	f	3	20	1	24	13	not tested	68	no drug
17	27	78	f	2.5	13	0.2	23	11	not tested	66.6	no drug
18	28	77	f	3.5	31	2	22	8	not tested	13.7	LeBe 400/100
19	29	78	m	3.5	30	9	25	12	not tested	38.1	LeBe 500/125, Ro 1, Dr 200, En 600
20	30	80	m	3	28	11	28	7	not tested	47.9	Am 150, En 300, LeCa 300/30, Dr 400
mean	(n = 6)	77.3		3.1	25.5	4.7	24.5	10.2		51.8	
SD		3.3		0.4	7.4	4.5	2.1	2.3		23.4	
Controls											
		3f, 3m									
mean	n = 6	73.8							98.1	90.3	
SD		11.9							2.8	6	

Patient (Pt) # 1-20. Old # indicates Pt# in ref. 4. Age in years. f: female. m: male. H-Y: Hoehn-Yahr stage. UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale. Duration: disease duration in years. MMSE: mini-mental state examination. FAB: frontal assessment battery. Medication indicates anti-parkinsonian medication. Am: amantadine. Dr: droxidopa. En: entacapone. LeBe: levodopa-benserazide. LeCa: levodopa-carbidopa. Per: pergolide mesylate. Pr: pramipexole. Ro: ropinirole. Se: selegiline. Tri: trihexyphenidyl hydrochloride. No drug in medication column indicates that patients received no anti-parkinsonian medication prior to the eye movement study. Only mean and SD values are shown for control subjects. All patient data except for anti-saccade correct rate % were taken from Table 1 of Fukushima et al<sup>4)</sup>. For further explanation, see text.

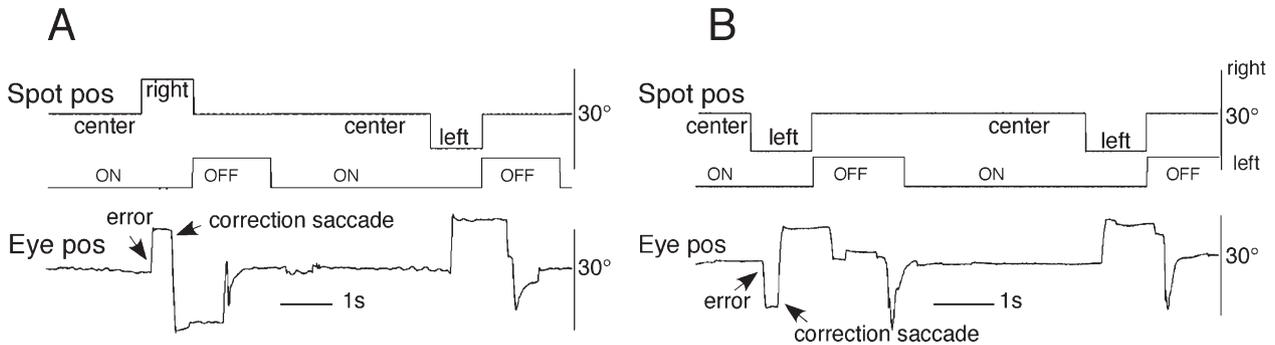


Fig. 1 Example eye position records during anti-saccade task.

A, B: 2 Parkinson's disease patients (pt #15 and 17, Table 1, group B). Pos indicates position. On and off indicate that spot was turned on or off, respectively. For further explanation, see text.

と判定した。この課題を 30 試行繰り返した<sup>4)</sup>。

Anti-saccade 課題：画面中央に 1° の静止 spot を 3 秒間提示し被験者に固視を指示した。その spot の消灯と同時に左右 10° のいずれかランダムに 1° の spot を 1 秒間提示し被験者にはその spot を見ず、それとは反対方向で中央の静止 spot からほぼ等距離の位置を見つめるよう指示した (Fig. 1A, B, spot pos, on)。Spot を見た場合 error と判定した<sup>7)</sup>。その後、1.5 秒間 spot を消灯し試行の終わりを指示した (Fig. 1A, B, off)。全被験者に anti-saccade 課題を 20 試行繰り返した。

なお全被験者に saccade 課題に慣れてもらうため最初の 6 試行で左右 10° のいずれかにランダムに提示される spot を見つめるよう指示し (pro-saccade)、その後、上記指示で anti-saccade 課題を行った。先行研究で通常与えられた (出来るだけ早く) (出来るだけ早く spot を見る、あるいは spot と反対方向を見る<sup>10)11)15)16)18)</sup> という指示は pro-saccade, anti-saccade 課題とも与えなかった。当初この指示を与えたところ、左右 spot が提示される前に saccade を開始する PD 患者を観察した。これは運動自体が遅くなっていることに対する代償としての患者自身の、必ずしも意識に上らない、運動戦略を反映する可能性が推定されたためである。

### 解析方法

本研究では anti-saccade 課題に特異的異常である error<sup>7)</sup> のみを解析した。PD 初期 - 中期では、殆どが spot を見るが saccade による補正を伴う error であり<sup>11)13)15)</sup>、本研究での error も同様であった (Fig. 1A, B 参照)。Wilcoxon-Mann-Whitney Test を用い anti-saccade 課題の正答率を前回報告した PD の臨床検査結果 (Table 1)<sup>4)</sup>、特に運動機能評価 (Hoehn-Yahr stage<sup>8)</sup>、unified PD rating scale; UPDRS, part III<sup>25)</sup>、高次脳機能評価結果 (minimal state examination; MMSE<sup>26)</sup>、frontal assessment battery; FAB<sup>27)</sup> (愛媛高次脳機能障害支援普及事業評価 W.G. 愛媛版高次脳機能障害スクリーニング検査 Ver. 1.2011.6. を使用) と比較し有意差 ( $P < 0.05$ ) を検定した。本研究は札幌山の上山院倫理委員会の規程に則り研究計画書を提出し同委員会の承認を得た (2012 年 11 月 9 日第 2 号)。

### 結果

記憶追跡課題における cue 情報作業記憶異常 / 評価不能群 2 名 (Table 1, Group B, Pt #15, #17) の anti-saccade 課題における代表的眼球運動応答例を Fig. 1 に示す。いずれも 2 回の施行中最初の 1 回で spot を見たが (error), saccade で補正した (correction saccades)。

Table 1 に個々の PD 患者 ( $n = 20$ ) の検査結果をまとめた。Cue 情報作業記憶正常群 (Group A) と健常者群の記憶追跡課題正答率の中央値 (最小 ~ 最大) は 98.8% (94.4 ~ 100) と 99.0% (92.8 ~ 100) でほぼ同様であった ( $P = 0.86$ )。両群の anti-saccade 課題正答率の中央値 (最小 ~ 最大) も 91.2% (71.4 ~ 100) と 89.9% (84.2 ~ 100) で有意差はなかった ( $P = 0.93$ )。これに対し PD の作業記憶異常 / 評価不能群 (Table 1, Group B) の anti-saccade 課題正答率の中央値 (最小 ~ 最大) は 57.3% (13.7 ~ 76.4) で、PD の作業記憶正常群 (91.2% (71.4 ~ 100)) よりも有意に低く ( $P = 0.001$ ) 健常群の正答率 (89.9% (84.2 ~ 100)) と有意差を示した ( $P = 0.002$ )。

PD の 2 群を種々の臨床項目で比較すると FAB 得点で有意に異なった (Table 1,  $P < 0.01$ )。FAB の下位項目では運動プログラムで group A と B の中央値 (最小 ~ 最大) は 3 (0 ~ 3) と 1 (0 ~ 3) であり 2 群間の有意差を認めた ( $P = 0.017$ )。他の下位項目では PD2 群間の有意差はなかった ( $P > 0.06$ )。FAB 以外の項目 (Table 1: 年齢, Hoehn-Yahr stage, UPDRS part III, 罹病期間, MMSE) では 2 群間の有意差はなかった ( $P > 0.1$ )。Group A, B のいずれにも発症 1 年以内の初期患者が含まれた (Table 1, 罹病期間, Pt #5, 11, 14, 16, 17)。また group A と B のいずれにも未投薬患者が含まれ (Table 1, Medication, no drug), 投薬自体との明らかな対応を認めなかった<sup>4)</sup>。

個々の PD 患者の anti-saccade 課題正答率がどの臨床項目と相関するかを調べるため、PD 患者 20 名全員の anti-saccade 課題正答率を同一患者のそれぞれの検査項目結果に対して Fig. 2 に plot した。Anti-saccade 課題正答率は FAB 得点と正の有意な相関を示したが (Fig. 2A, 相関係数 0.74,  $P < 0.01$ )、それ以外の項目 (年齢, Hoehn-Yahr stage, UPDRS part III,

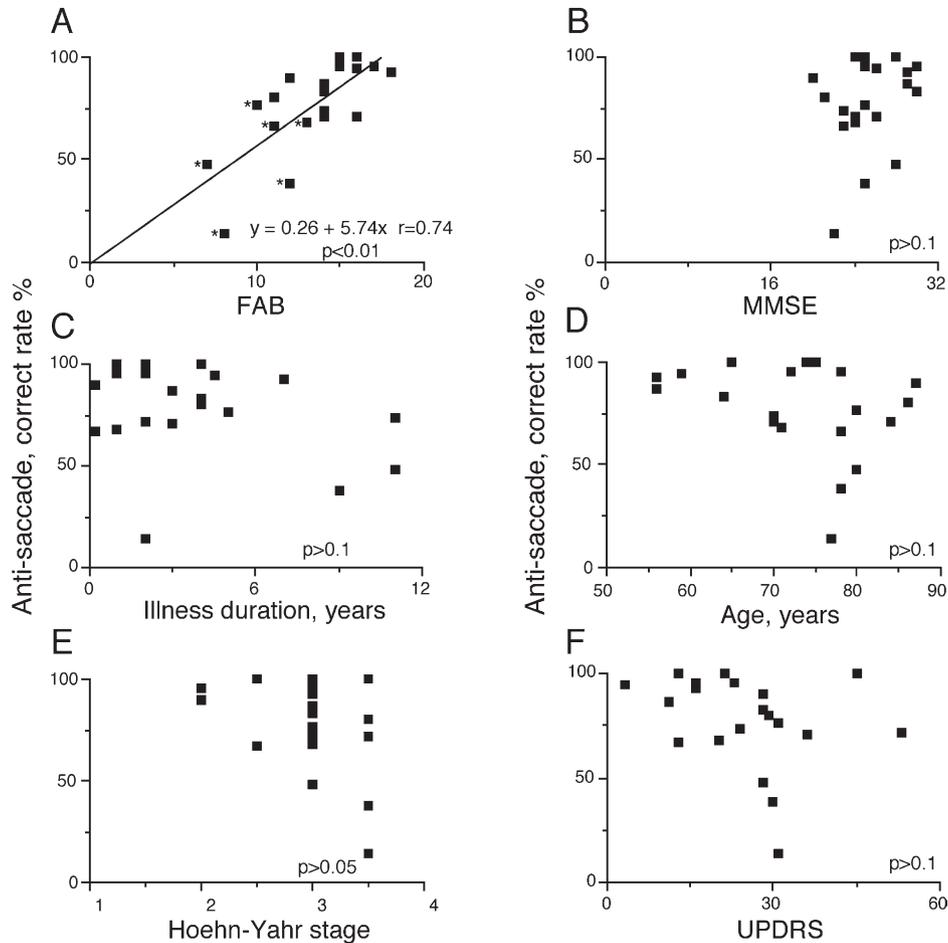


Fig. 2 Comparison of anti-saccade correct rate with clinical parameters in patients with Parkinson's disease (PD).

A-F, anti-saccade correct rate of each patient ( $n = 20$ ) are plotted against clinical parameters as indicated. A linear regression is shown in A with correlation coefficient. \* in A indicates 6 PD patients in group B (Table 1). Data for clinical parameters in A-F were taken from Table 1 of Fukushima et al<sup>9)</sup>. For further explanation, see text. Frontal assessment battery; FAB, mini-mental state examination; MMSE, unified PD rating scale; UPDRS.

罹病期間, MMSE)とは相関しなかった (Fig. 2B~F). また group Aのみ (Fig. 2A, \*を除いた点,  $n = 14$ )では anti-saccade 課題正答率と FAB 得点間に有意な相関はなかった ( $P > 0.1$ ).

Fig. 3 に個々の PD 患者 ( $n = 20$ ) の anti-saccade 課題正答率を FAB 下位項目得点に対して plot した. 課題正答率は運動プログラム得点と有意な正の相関を示した (Fig. 3C, 相関係数 0.68,  $P < 0.01$ ). 課題正答率は葛藤的指示得点とも相関する傾向が得られたが (Fig. 3D, 相関係数 0.55,  $P = 0.02$ ), 1 名 (Fig. 3D, \*) の葛藤的指示得点と課題正答率はそれぞれ 1 と 13.7 と低く, それぞれの得点の 20 名の平均  $-2 \times$  標準偏差 (葛藤的指示得点 1.18; 課題正答率 31.88) よりも更に低かった. この 1 名 (Fig. 3D, \*) を除くと有意性が消失した (Fig. 3D, w/o\*,  $P > 0.1$ ). これに対し anti-saccade 課題正答率と運動プログラム得点との相関では (Fig. 3C) この患者を除いても相関の有意性は変わらなかった ( $P < 0.01$ ). 課題正答率はこれら以外の FAB 下位項目とはいずれも相関しなかった (Fig. 3A, B, E, F).

## 考 察

本研究は記憶追跡課題の検査結果に基づいた PD2 群間 (cue 情報作業記憶正常群 vs. 異常/評価不能群, Table 1, group A, B) に<sup>4)</sup> anti-saccade 課題正答率と FAB 得点とで有意差があることを明らかにした. Cue 情報作業記憶正常群は anti-saccade 課題正答率も正常であったが, 異常/評価不能群は anti-saccade 課題正答率の異常を示した. さらに group A, B を含めた個々の PD 患者の anti-saccade 課題正答率が FAB (下位項目では運動プログラム) 得点と有意に相関することが明らかになった (Fig. 2A, 3C).

最近の研究の多くは error を含めた anti-saccade 課題遂行機能の異常が PD 初期から起こることを指摘した<sup>15)~20)</sup>. 本研究でも group B に少数ではあるが初期 PD 患者が含まれ (Table 1, Pt #16, 17) 先行研究と矛盾しない. しかし初期-中期 PD 患者の多くは anti-saccade 課題で正常であった. その理由のひとつに課題条件あるいは課題指示の影響が推定される. 多く

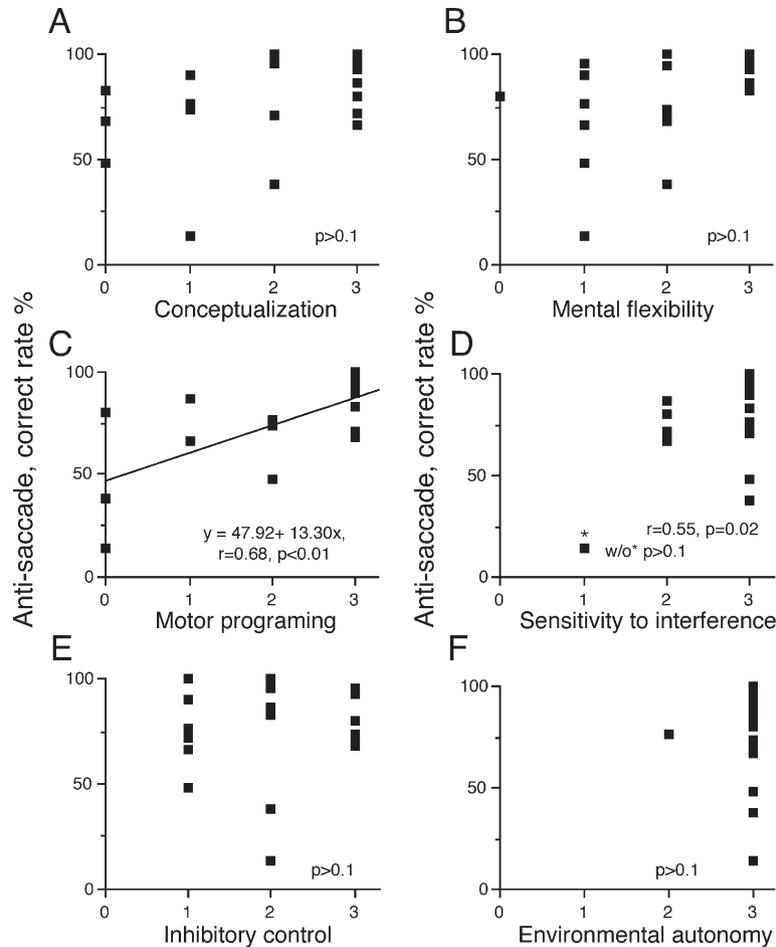


Fig. 3 Correlation of anti-saccade correct rates with frontal assessment battery (FAB) subtest scores.

A–F, anti-saccade correct rates of both group A and B patients ( $n = 20$ ) are plotted against FAB subtest scores as indicated. C indicates significant correlation with linear regression and correlation coefficient. For further explanation, see text.

の先行研究では最初の固視時間が1秒前後と短く<sup>9)14)~17)19)20)</sup>、さらに固視時間の終わりに saccade の反応時間を短縮させる効果が正常人で確認された gap を設けている<sup>3)9)16)19)20)</sup>。反応時間の短縮要求は本研究の目的ではないので (はじめに参照)、本研究では gap は設けなかった。また対象・方法の項で述べたように、より長い固視時間 (3秒) を与え、出来るだけ早くという指示を与えなかった。

本研究における anti-saccade 課題の error は saccade による補正を伴う error である (Fig. 1A, B 参照)。先行研究でも PD 初期-中期では殆どがこのタイプの error であると報告されている<sup>11)13)15)</sup>。補正によって正しい saccade が行われることから group B では内的視標の作業記憶自体は保たれているが網膜刺激に対する反応時間の早い反射性 saccade が内的視標に対する反応時間の遅い随意性 saccade の発現を妨げることが推定され、運動プログラム不全と解釈される<sup>7)19)20)28)</sup>。この解釈は本研究で anti-saccade 課題正答率と FAB 下位項目の運動プログラム得点との間に有意な正の相関が得られた結果と一致する (Fig. 3C)。

正常な前頭葉機能が記憶追跡課題の適切な遂行に関わる<sup>6)</sup>。

訓練したサルを用いた基礎研究では補足眼野が cue 情報作業記憶機能に必須であり、それに基づく適切な smooth-pursuit の準備・実行機能に前頭眼野が関わる<sup>6)</sup>。両領域とも運動プログラム機能に関わる<sup>29)</sup>。先行研究で私どもは、多くの PD 患者の記憶追跡課題における cue 情報作業記憶は正常であるが、それに基づく運動準備・実行機能不全があることを明らかにし、この機能不全に大脳基底核と前頭眼野間の smooth-pursuit 回路の機能不全が関わる可能性を示唆した<sup>4)</sup>。今回の結果は、cue 情報作業記憶異常/評価不能および anti-saccade 課題正答率低下を示した group B の PD 患者には、補足眼野を含めたより広範囲の前頭葉機能不全が関わる可能性を示唆する。

最近私どもは他動的頭部回転を伴う場合と伴わない場合で視標追跡を比較した結果、前者では多くの PD で健常者の主要機構とは異なる前庭動眼反射制御機構が働くことにより視標追跡が可能であることを明らかにした<sup>30)</sup>。このいわば代償機能に対し、小数の PD では頭部回転の有無に拘らず視標追跡の異常を呈し、これら代償機能の働かない PD の中に FAB 得点が低く前頭葉機能障害が示唆される患者が含まれることを報告した<sup>30)</sup>。この結果は本研究で group B に、より広範囲

な前頭葉機能不全が示唆されるとする解釈と矛盾しない。しかし前頭葉機能不全がどのような原因で一部のPDに、しかも発症初期から起こるかは現段階では不明である。先行研究で anti-saccade の異常と Hoehn-Yahr stage との対応<sup>11)</sup>あるいは年齢との相関<sup>15)</sup>が報告されたが、本研究ではこの課題正答率はこれらのいずれとも有意な相関を示さなかった (Fig. 2A~F)。これら以外の要因が関与する可能性が示唆される。具体的な要因の検証は今後の問題である。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- Possin KL, Filoteo JV, Song DD, et al. Spatial and object working memory deficits in Parkinson's disease are due to impairment in different underlying processes. *Neuropsychol* 2008;22:585-595.
- Lee E-Y, Cowan N, Vogel EK, et al. Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain* 2010;133:2677-2689.
- Leigh R, Zee DS. *The neurology of eye movements*. 5<sup>th</sup> ed, New York: Oxford Univ Press; 2015. p. 289-385, 917-926.
- Fukushima K, Ito N, Barnes GR, et al. Impaired smooth-pursuit in Parkinson's disease: normal cue-information memory, but dysfunction of extra-retinal mechanisms for pursuit preparation and execution. *Physiol Rep* 2015;3:e12361.1-17.
- Barnes GR. Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements. *Brain Cogn* 2008;68:309-326.
- Fukushima K, Fukushima J, Warabi T, et al. Cognitive processes involved in smooth pursuit eye movements: behavioral evidence, neural substrate and clinical correlation. *Front Sys Neurosci* 2013;7:4:1-28.
- Guitton D, Buchtel HA, Douglas RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal-directed saccades. *Exp Brain Res* 1985;58:455-472.
- Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism onset, progression, and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
- Lucek CJ, Tanyeri S, Crawford TJ, et al. Antisaccades and remembered saccades in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:284-288.
- Fukushima J, Fukushima K, Miyasaka K, et al. Voluntary control of saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1994;36:21-30.
- Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K. Relationship between antisaccades and clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:2285-2289.
- Vidailhet M, Rivaud S, Gouider-Khouja N, et al. Eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* 1994;35:420-426.
- Crevits L, De Ridder K. Disturbed striatoprefrontal mediated visual behavior in moderate to severe parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;563:296-299.
- Briand KA, Strallow D, Hening W, et al. Control of voluntary and reflexive saccades in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1999;129:38-48.
- Crevits L, Versijpt J, Hanse M, et al. Antisaccadic effects of a dopamine agonist as add-on therapy in advanced Parkinson's patients. *Neuropsychobiol* 2000;42:202-206.
- Chan F, Armstrong IT, Pari G, et al. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005;43:14784-14796.
- Amador SC, Hood AJ, Schiess MC, et al. Dissociating cognitive deficits involved in voluntary eye movement dysfunctions in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 2006;44:1475-1482.
- van Stockum S, MacAskill M, Anderson T, et al. Don't look now or look away: two sources of saccadic disinhibition in Parkinson's disease? *Neuropsychologia* 2008;46:3108-3115.
- Cameron IJM, Watanabe M, Pari G, et al. Executive impairment in Parkinson's disease: Response automaticity and task switching. *Neuropsychologia* 2010;48:1948-1957.
- Cameron IJM, Pari G, Alahyane N, et al. Impaired executive function signals in motor brain regions in Parkinson's disease. *NeuroImage* 2012;60:1156-1170.
- Warabi T, Kase M, Kato T. Effect of aging on the accuracy of visually guided saccadic eye movement. *Ann Neurol* 1984;16:449-454.
- Leventhal AG, Wang YC, Pu ML, et al. GABA and its agonists improved visual cortical function in senescent monkeys. *Science* 2003;300:812-815.
- Yang Y, Zhang J, Liang Z, et al. Aging affects the neural representation of speed in macaque area MT. *Cereb Cortex* 2009;19:1957-1967.
- 伊藤規絵, 福島菊郎, 藤 建夫. 加齢と視覚機能. *理学療法* 2013;30:754-761.
- Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinsons Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p. 153-163.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975;12:189-198.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al. The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621-1626.
- Alahyane N, Brien DC, Coe BC, et al. Developmental improvements in voluntary control of behavior: Effect of preparation in the fronto-parietal network? *NeuroImage* 2014; 98:103-117.
- Chapman BB, Pace MA, Cushing SL, et al. Recruitment of a contralateral head turning synergy by stimulation of monkey supplementary eye fields. *J Neurophysiol* 2012;107:1694-710.
- 伊藤規絵, 竹井秀敏, 千葉 進ら. 頭部運動を伴う視標追跡における Parkinson's disease (PD) の前庭動眼反射制御には健常者の主要機構とは異なる制御機構が働く. *臨床神経* 2016;56:158-164.

## Abstract

**Frontal cortical dysfunction in Parkinson's disease (PD): Comparison of memory-based smooth-pursuit and anti-saccade tasks, and neuropsychological and motor symptom evaluations**Norie Ito, M.D.<sup>1,4)</sup>, Hidetoshi Takei, M.D.<sup>2)</sup>, Susumu Chiba, M.D.<sup>1,4)</sup> and Kikuro Fukushima, M.D.<sup>3)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Sapporo Yamanoue Hospital<sup>2)</sup>Department of Radiology, Sapporo Yamanoue Hospital<sup>3)</sup>Clinical Brain Research Laboratory, Sapporo Yamanoue Hospital<sup>4)</sup>Present address: Department of Neuromedical Center, Sapporo Nishimaruyama Hospital

We reported recently that during a memory-based smooth-pursuit task, most Parkinson's disease (PD) patients exhibited normal cue-information memory but impaired smooth-pursuit preparation and execution. A minority of PD patients had abnormal cue-information memory or difficulty in understanding the task. To further examine differences between these two groups, we assigned an anti-saccade task and compared correct rates with various neuropsychological and motor symptom evaluations. The anti-saccade task requires voluntary saccades in the opposite direction to a visual stimulus, and patients with frontal cortical impairments are known to exhibit reflexive saccades (errors). We classified PD patients into 2 groups: one with normal cue-information memory during memory-based smooth-pursuit ( $n = 14$ ), and the other with abnormal cue-information memory or with difficulty in understanding the memory task ( $n = 6$ ). The two groups had significantly different anti-saccade correct rates and frontal assessment battery (FAB) scores ( $P < 0.01$ ). Anti-saccade correct rates of individual patients ( $n = 20$ ) correlated significantly with FAB scores ( $P < 0.01$ ) but not with age, Hoehn-Yahr stage, unified PD rating scale (UPDRS) part III or mini-mental state examination (MMSE) scores. Among FAB subtests, significant correlation was obtained only with motor programming scores. These results suggest that performance of memory-based smooth-pursuit and/or anti-saccades depend on frontal cortical function or dysfunction.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:747-753)

**Key words:** Parkinson's disease, memory-based smooth-pursuit, anti-saccade, neuropsychological/motor symptom evaluations, motor programming

---