

Thesis

小脳の大脳皮質活動への影響

—小脳皮質萎縮症の脳波・事象関連電位の検討—

獨協医科大学 大学院医学研究科内科学系内科学（神経）

新井 美緒

序 論

小脳は運動機能の中に組み込まれ、運動の円滑化、運動学習、平衡機能などが主たる機能であると考えられてきた。しかし、1980年代中ごろから、小脳は潜在的に知的機能に関与しているとする Leiner ら¹⁾の仮説を筆頭に、運動の要素に加えて小脳が認知機能にも関与していることを示唆する報告が散見されるようになった。Schmahmann と Sherman は²⁾、20名の小脳に病変を有する患者の神経心理学的検討から planning, set shifting, verbal fluency, abstract reasoning, working memory の異常を指摘し、“cerebellar cognitive affective syndrome” という概念を提唱した。さらには、PET や fMRI など神経機能画像の検討から、空間注意の移動を要求する課題^{3,4)}、イメージ想起⁵⁾、読字⁶⁾、語想起^{7,8)}、エピソード記憶の想起^{9,10)}、意味記憶の想起⁷⁾などの認知活動において小脳が賦活されることが明らかにされ、一般的な知的能力、視空間認知、前頭葉機能などに関与があるとの報告がなされている。

小脳の体積は大脳にくらべ1/10と小さいが、ニューロン全体の数は大脳より多いと考えられている。小脳へは大脳皮質から各感覚器の情報が中小脳脚を通して入力しており、他方小脳からの情報は、歯状核から上小脳脚を通して中脳下部に出て交差し、視床前腹側核、外側腹側核に連絡し、さらに大脳皮質に伝わる。一般に小脳は運動や筋の緊張を調節する機能を有することで知られ、小脳は大脳との情報のループによって、皮質からのフィードバックをもとに出力を修正し、運動を学習している¹¹⁾。1990年初頭より、小脳から視床を中心とした基底核を介する前頭前野背外側面への投射線維の存在が相次いで報告され^{12,13)}、認知機能に関与する連絡路として、

小脳と前頭葉機能との関連が注目されるようになった。

脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration, SCD) は、小脳・脳幹・脊髄に病変の主座を有し運動失調を主症状とする原因不明の神経変性疾患の総称であり、臨床、病理、遺伝学的にいくつかの異なる病型を包括する。SCDでも認知機能の低下が報告されているが、これまでの報告では病変が脳幹部におよぶ例を含めて検討しているものが多く、純粋に小脳が高次脳機能に寄与する部分を抽出していない可能性がある。小脳が直接認知機能に影響を及ぼしている^{14,15)}のか、あるいは運動障害による修飾にすぎないのか様々な議論がなされているが、運動の影響を受けずに評価することは難しい。本研究では、小脳の高次脳機能における役割を明らかにするため、SCDの中でも病変が小脳に限局すると考えられる小脳皮質萎縮症 (cortical cerebellar atrophy, CCA) の患者を対象とし、各種心理機能検査に加え、時間分解能に優れた事象関連電位 (event-related potential, ERP)、運動の影響を全く受けない安静閉眼時の脳波をもちいてその特性を検討した。さらに、新たな脳波の発生源の推定法である Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) をもちいて大脳皮質活動を三次元画像表示にて検討し、小脳の大脳皮質への影響を推察した。

研究 I. 連続遂行課題をもちいた事象関連電位による検討

I-1. はじめに

P300 (P3) と呼ばれる ERP の1成分は1965年 Sutton により発見された¹⁶⁾。これは、まれに出現する感覚刺激に対して認知、識別した際に生ずる、刺激から約300 msecに陽性頂点をもつ内因性波形である。このP300が正常に出現するには、認知、識別機能が必要とされるため、近年、P300を知的（認知）機能障害の評価に用いる試みがなされおり、アルツハイマー型痴呆、脳血管性痴呆をはじめとする痴呆性疾患における知的機能評価に関する報告^{17,18)}、パーキンソン病など変性疾患の認知機

平成15年3月10日受付、平成15年5月28日受理

別刷請求先：新井美緒

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880

獨協医科大学 神経内科

能評価^{19,20)},あるいは脳代謝賦活・循環改善剤²¹⁾などの客観的効果判定に関する検討も多くなされている。SCDのP300成分に関する報告も散見されるが一定の見解は得られていない。われわれは、SCDのうちCCA患者を対照にして、2音弁別オドボール課題のP300をもちいた小脳の高次脳機能における役割を推測した。

「運動しない」という判断と、それに続く運動抑制に関連する脳の活動として“*No-Go potential*”がサルの前頭前野において認められており²²⁾,ヒトでも類似の活動が報告されている²³⁾。この活動はGo/No-Go運動課題において認められるが、課題全体を通してみた場合は運動の準備、刺激の判断、運動の実行するか否かの判断、運動の実行または抑制をはじめとした複数のプロセスが含まれると考えられる^{24,25)}。本研究では、通常のP300に加え、平仮名をもちいた視覚刺激連続遂行課題により、積極的な抑制的情報処理で誘発されると位置付けられているNo-Go P300を検討した。

I-2. 対象

対象は獨協医科大学神経内科を受診し、臨床的にCCAと診断された13例(男性7例,女性6例,平均年齢59.1歳)で,以下の基準をみたすものとした。1)初発・早期症状として小脳性運動失調が前景に現れ,経過が緩徐に進行すること,2)明らかな錐体外路徴候や自律神経症状をともなっておらず,詳細な病歴聴取でも明らかな家族歴のないこと,3)脳MRIにおいて視察的に小脳の萎縮を認めるが, cross sign など橋の異常信号や脳幹の萎縮はなく,大脳皮質・皮質下病変を認めないこと,4)アルコールや抗てんかん薬中毒,甲状腺機能低下症,悪性腫瘍などの二次性小脳萎縮が除外できること。対照群として,変形性脊椎症,末梢神経障害などで神経内科を受診し,脳MRI上明らかな異常を認めない,年齢および性別,教育年数を一致させた13例(男性7例,女性6例,平均年齢59.8歳)をもちいた。CCA患者,対照群ともにすべて右ききで,中枢神経作動薬を内服していないことを確認した。また,すべての対象者に対しインフォームドコンセントの後検査をおこなった(Table 1)。

I-3. 方法

I-3-1. 神経心理機能検査

神経心理機能検査として,Mini-Mental State Examination (MMSE)²⁶⁾,慶應版新修正Wisconsinカード分類検査(KWCST)²⁷⁾,ウェクスラー成人知能検査(WAIS-R)をもちいた。KWCSTでは第一施行におけるカテゴリー達成率とNelson型の保続数²⁸⁾について検

Table 1 MMSE, Mini-Mental State Examination; WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; VIQ, the Verbal Intelligence Quotients; PIQ, the Performance Intelligence Quotients; FIQ, the Full-scale Intelligence Quotients; WCST, the New Modified Wisconsin Card Sorting Test; CA, classification score, and PEN, number of perseverative errors. * Data are mean \pm standard error

	CCA	Normal
No. of subjects	13	13
Sex (M/F)	7/6	7/6
Age (years) *	59.1 \pm 10.0	59.8 \pm 10.7
Duration of disease (years) *	8.4 \pm 7.6	—
Duration of education (years) *	11 \pm 2.3	10 \pm 1.5
MMSE *	27.7 \pm 2.5	28.6 \pm 1.6
WAIS-R *		
VIQ	95.8 \pm 19.0	—
PIQ	84.5 \pm 16.2	—
TIQ	90.4 \pm 17.7	—
WCST *		
CA	3.6 \pm 2.2	3.3 \pm 1.8
PEN	6.2 \pm 5.0	7.3 \pm 5.7
Reaction time (sec) *	0.551 \pm 0.179	0.499 \pm 0.147

討し,WAIS-Rでは言語性IQ (VIQ)・動作性IQ (PIQ),全IQ (FIQ)について正常者のIQを100 (SD = 15)として検討した^{29,30)}。

I-3-2. ERP課題

ERP課題には2音弁別オドボール係数課題と視覚刺激連続遂行課題(continuous performance task, CPT)をもちいた。2音弁別オドボール係数課題の条件は,刺激間隔1.5 sec,音の立ち上がり・立ち下り時間10 msec,持続時間100 msec,刺激強度80 dB SPLとし,標的刺激として2000 Hzを20%,非標的刺激として1000 Hzを80%ランダムに,ヘッドホンをもちいた両耳から提示した。被験者には,ベッド上安静閉眼にて標的刺激(2000 Hz)を頭の中で数えるよう口頭で指示した。1施行ずつ,標的刺激の呈示回数を被験者から求め,正当率90%以上の施行を解析対象とした。

視覚刺激連続遂行課題は,被験者は14インチコンピュータスクリーンの60cm手前に顎を台にのせ座り,スクリーンの中央に母音「あ・い・う・え・お」を持続時間200 msecで,次の刺激が予測できないように間隔を1610~2490 msecとしランダムに呈示した。文字の大きさは5 cm \times 5 cmとした。連続する「お」をGo刺激(7.5%)とし,利き手(全例右手)で押しボタンにより

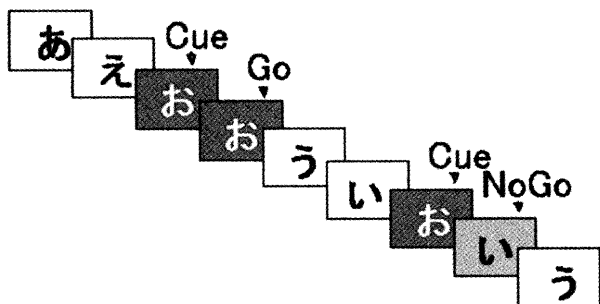


Fig. 1 Japanese five vowels such as [あ](a), [い](i), [う](u), [え](e), [お](o) were used for continuous performance task paradigm with hiragana letters. The letter[お]was presented as a signal to prepare a motor response. The subject was instructed to press a button whenever the letter[お]was followed by an[お](Go condition). When other letters([あ], [い], [う], or[え])followed an[お], the subject was instructed not to press the button on required response inhibition(NoGo condition).

反応させ、「お」に続く「お」以外の文字をNo-Go刺激(45.5%)とした(Figure 1)。

I-3-3. ERP記録

記録開始時間は全例午後2時とし、国際10-20法にもとづく20チャンネル(Fp1/2, Fz, F3/4, F7/8, C3/4, Cz, P3/4, Pz, T3/4, T5/6, O1/2, Oz)(Figure 2)から、両耳朶結合を基準電極として銀-塩化銀電極を用いて導出記録した。脳波計のバンドパスフィルターは0.53-30 Hzで、各電極の抵抗は5 kΩ以下とした。頭皮上のいずれかの電極で135 μV以上が記録された場合は、アーチファクトとして除外した。

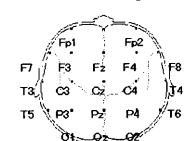
2音弁別オドボール係数課題では標的刺激が20回加算されるまでon lineにて加算し、視覚刺激連続遂行課題では計200回の刺激提示をおこない、Go刺激は最高15回(7.5%)、No Go刺激は最高32回(16%)となるようにon lineにて加算した。各課題とも2回の測定をおこなった。

得られたデータは脳波計にて増幅をおこなった後、刺激開始から刺激後1024 msまでの区間をBio-Logic社製BrainAtlasにより加算波形を作成し、以下の解析に使用した。

I-3-4. ERP解析

データ解析には、Lehmannら³¹⁾が提唱するglobal field power (GFP) および、陽性・陰性centroidの midpointであるgravity centerをもちいた。GFPとは、頭皮上の各電極の平均導出を基本とし、その平均導出と各電極の

electrode array (20ch)



$$GFP = \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (u_i - \bar{u})^2 \right]^{0.5}$$

Electrodes(#)	① 導出部位 #4	② 平均導出による トポグラフィ	③ ②から導かれた GFP
#1	#2	14 -2	9 -7
#3	#4	8 0	13 -5
		平均電位 5	$\left[\frac{9^2 + (-7)^2 + 3^2 + (-5)^2}{4} \right]^{0.5} = 6.40$

Fig. 2 The brain electric data were recorded to 20 locations of the international 10/20. For a comprehensive assessment of the 20-channel EEG data, the single Global Field Power (GFP) curve was computed

電位との差の2乗を総加算平均したものの平方根、すなわち頭皮上のすべての電極から得られる電位の標準偏差を表す(Figure 2)。centroidとは、平均導出によるトポグラフィ上の陽性・陰性領域のそれぞれの重心位置を表し、2次元の局在位置で表現される^{31,32)}。また、加算波形上の250~650 msの区間における最大GFPピークをP300成分として、対象ごとにGFPピーク、GFPピーク潜時、その時点の陽性・陰性centroidを測定した。統計解析にはstudent-t検定をもちいた。

I-3-5. LORETAによる神経活動の検討

1994年にPascual-Maruquiらにより提唱された新たな脳波の発生源の推定法であるLow Resolution brain Electromagnetic Tomography (LORETA)³³⁾にて、各P300成分についてCCAと対照群のLORETA画像を作成した。LORETAは、隣接するニューロン群はほぼ類似した活動をしているとの仮説に基づき、頭皮上で得られた脳波データから、脳内の神経活動の広がりをもグラフィで三次元的に描写するものである。初期のプログラムでは球体三層モデルを適用し、電流分布のLaplacianのminimum normを算出して考え得る三次元電流密度分布の組み合わせの中で最もスムーズなものを選択することにより発生源のグラデーション画像を求めていた。1999年にこれをさらに発展させ、今日PETやfMRIで一般的に用いられているTalairach脳アトラス³⁴⁾上にトモグラフィとして神経活動の広がりをも描写できるようにした^{35,36)}(LORETA-KEY: <http://www.unizh.ch/keyinst/NewLORETA/LORETA01.htm>)。これでは、Towleら³⁷⁾

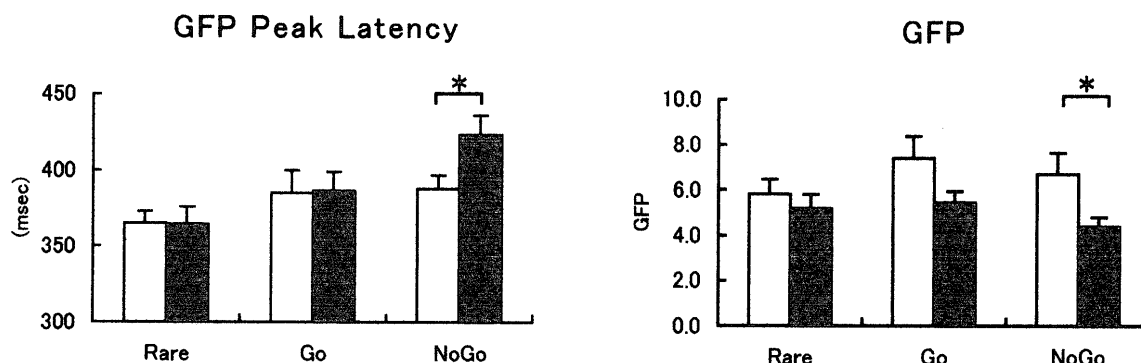


Fig. 3 Patients with cortical cerebellar atrophy (CCA) showed prolonged global field power (GFP) peak latency and attenuated GFP peak in NoGo condition, although there were no differences in auditory oddball task and Go condition. Data are mean \pm standard error.

により報告された頭皮上の脳波電極の座標位置をもとにしてデータの変換がなされ、脳波に寄与するのは皮質領域の神経活動が大半であると仮定し、計算に用いられるのは、確率アトラス上皮質の灰白質と海馬の部分に限られている。この結果、脳実質内に2394ボクセルからなり7ミリメートルの空間解像度を有する脳機能画像が得られる。この2394それぞれのボクセルごとにCCAと正常者とのt検定を行ない、Holmesらの多重検定により補正した。この結果、プラスとマイナスのt値が算出されるが、CCAで増高を示す場合をプラスとし赤で表示し、低下を示す場合をマイナスとし青で表示した。

I-4. 結果

I-4-1. 神経心理検査

CCAでは、KWCSTの達成カテゴリー数、Nelson型保続数共に対照群と有意な差は認めなかった。WAIS-RではVIQ 95.8, PIQ 84.5, FIQ 90.4であった (Table 1)。

I-4-2. ERP

対照群とくらべCCAでは2音弁別オドボール係数課題における標的刺激、Go刺激のP300のGFPピーク、およびその潜時に明らかな差を認めなかったが、No-Go刺激のP300では有意なGFPピークの低下とその潜時の延長を認めた (Figure 3)。トポグラフィでは、音刺激2音弁別オドボール係数課題における標的刺激、Go刺激、No-Go刺激ともに対照群と比較してgravity centerに有意な差を認めなかった。なお、2音弁別オドボール係数課題の正答率、Go刺激における反応時間は対照群とCCAの間に差はなかった (Table 1)。

I-4-3. LORETA

対照群におけるGo刺激、No-Go刺激P300の皮質の活動部位をLORETAにて検討した。Go刺激、No-Go

刺激ともに前頭葉のBrodmann 6野と後頭葉のBrodmann 17野に神経活動を認めたが、Go刺激に比べNo-Go刺激で6野の活動がより増強していた。次に、CCA患者と正常対照を比較すると、Go刺激では有意な差はなかったが、No-Go刺激で、CCAのBrodmann 6野の有意な活動低下を認めた (Figure 4)。

I-5. 考察

SCDは画像診断や分子遺伝学的進歩にともない、その分類には混乱がみとめられる。遺伝性のSCDに関しては1993年以降、その病因遺伝子座が次々と明らかにされているが、遺伝子診断という手法に関しては倫理的側面などから問題があり、今回の自検例は詳細な病歴聴取により家族歴のないものを対象としたため施行していない。しかし、孤発例のなかに遺伝子異常を有する例が含まれている可能性は完全には否定できない。また、病初期のオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy, OPCA) が含まれている可能性も否定できないが、現時点で失調症状の他に錐体路、錐体外路、自律機能異常などの系統的な異常がなく、脳MRI上小脳の萎縮以外は明らかな異常を有さないものを対象とした。

過去の神経心理学的な検討からSCDに前頭葉機能異常を含む高次脳機能障害がある事が示唆されているが^{14,15,38,39,40)}、運動障害の影響、脳幹の影響が否定できない。Grafmanら¹⁴⁾はCCA 10人のハノイの塔の検討でplanningの異常を、Drepperら¹⁵⁾はidiopathic cerebellar ataxia 9人の検討でassociative learningの障害を指摘している。しかしDaumら⁴¹⁾は、小脳限局例と脳幹に障害がおよんだ例で詳細な比較検討を行ない、小脳限局例では認知機能に異常はないが、病変が脳幹部におよんだ例で前頭葉機能検査に低下が認められたと報告している。今回の検討では、CCAと正常者ともにWAIS-R、KWCSTの有意な差を認めずDaumらの結果を支持した

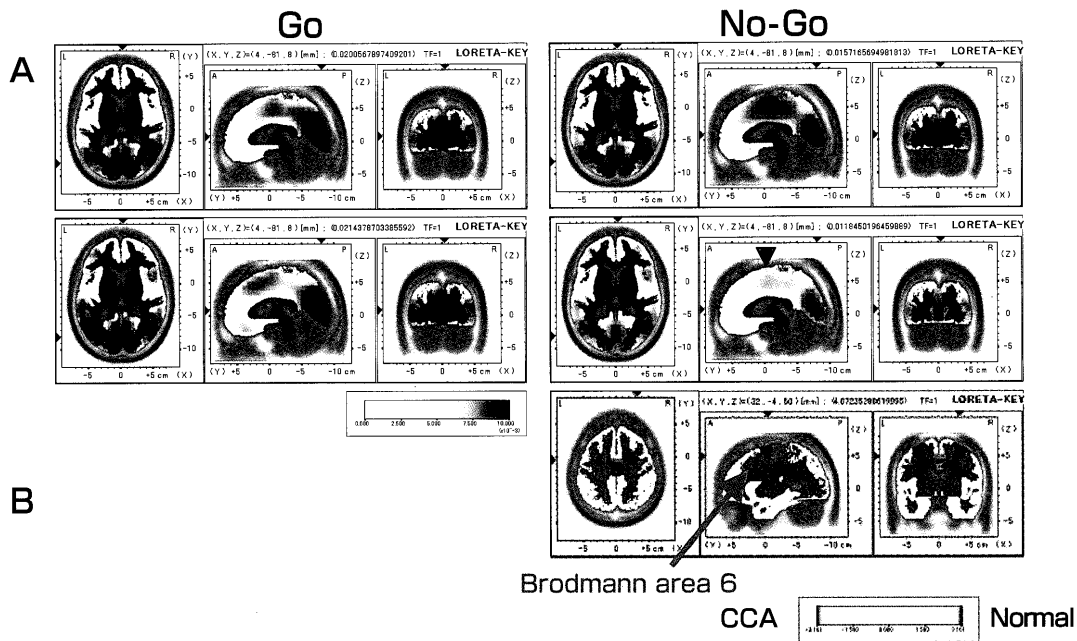


Fig. 4 Low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA).

A Images of horizontal, sagittal, coronal brain slices of LORETA activities in GFP peak of Go and NoGo P300, respectively. Red color represents increased activation. **B** The bottom images present the statistical comparison between CCA and control subjects. In this image, red color represents increased activation and blue color represents decreased activation of the control subjects compared to CCA patients. There was no significant difference in cortical activities in Go condition. However, the frontal activity (▼) under NoGo condition was significantly lower in CCA patients compared with the control subjects as shown in the right bottom image.

が、WAIS-R、KWCSTのみの比較であり、他の心理検査での検討も必要と考えられた。またKishら⁴⁰⁾は、小脳失調の重症度と高次脳機能障害の重症度に関係を認め、軽症の場合にはほとんど異常がなかったとしている。本研究の症例は、詳細な重症度の評価を行っていないが全例独歩可能な症例であり、軽症であったため認知機能検査の結果に有意差を認めなかった可能性も考えられる。

SCDのP300成分に関する報告も散見されるが十分なものとはいえず、また、報告により呈示課題や病型がさまざま、一定の見解が得られていない。聴覚刺激2音弁別課題では、P300潜時が延長するという報告と、変化を認めないとする報告がある。延長するという報告には、大沢ら⁴²⁾のSCD34例中18.8%に認めたとするもの、福島ら⁴³⁾のOPCA 10例、遺伝性小脳萎縮症2例を対象としたもの、土谷ら⁴⁴⁾のOPCA 4例、晩発性小脳皮質萎縮症 (Late cortical cerebellar atrophy, LCCA) 2例、Shy-Drager症候群 (SDS) 2例を対象としたものがある。一方、変化を認めないとする報告には、平田ら⁴⁵⁾のLCCA 18例、OPCA 6例、SDS4例を対象としたもの、武田ら⁴⁶⁾のCCA 3例、OPCA 4例 (比較的小脳障害に限

定している症例)を対象としたものがある。本研究の結果は後者を支持する所見が得られたが、これは小脳に比較的局限しているものを対象としている報告例に異常がない傾向を認めることから、異常所見の発現に脳幹の障害の程度が関係するものと考えられた。

今回もちいた視覚刺激連続遂行課題では、標的刺激に対してボタンを押させることによるGo刺激と反応を抑制しボタンを押さないNo-Go刺激でP300成分が誘発される。後者のNo-Go P300は、非標的刺激に対して積極的な反応の抑制を要求するもので、積極的に制御された抑制的情報処理に関わるとされている。No-Go P300はGo P300よりも頭皮上分布がより前方に位置し⁴⁷⁾、潜時も有意に延長することが知られている⁴⁸⁾。Strikら⁴⁹⁾は両者のトモグラフィの検討により、No-Go P300は前頭前野が発生源であることを示唆しているが、本研究でも正常者においてLORETAでBrodmann 6野の活動性の増強を認めこれを支持した。また、Oishiら⁵⁰⁾は、サルの前頭葉にGABAを注入しGo/No-go課題を行なわせる研究で、注入部位と課題正解数との検討からBrodmann 6野、8野とNo-Goとの関連を見出した。Petridesら⁵¹⁾は、サルにおけるBrodmann 8野の抑制で

は視覚的Go/No-go課題の課題正解数の低下を認めなかったが、6野では認めたことから、より関連が強いことを報告している。

これまでにSCDにCPT課題をもちいた詳細な検討はされていない。今回、Go P300では明かな異常はなく、No-Go P300でGFPピーク・GFPピーク潜時に有意な差を認め、LORETAの検討でBrodmann 6野の活動低下を認めたことより、小脳に限局する障害では抑制的情報処理過程に異常をきたし、その背景に前頭葉との関係すなわち、小脳から前頭前野への投射線維の関係が示唆された。

以上より、知能低下や前頭葉機能異常のうちKWCSTに反映するとされる、実行機能やセット変換の能力、聴覚刺激2音弁別課題には脳幹障害の修飾を必要とすると考えられたが、小脳に限局する障害でも抑制的情報処理過程に異常をきたし、それには小脳と前頭前野の機能連絡が関与することが示唆された。

研究Ⅱ．脳波，中潜時聴性脳幹反応をもちいた検討

Ⅱ-1. はじめに

小脳は運動制御と密接に関係しており、その障害で小脳失調がひき起こされる。小脳機能低下患者を対象として、小脳と認知機能の関係を検討する上で最も問題となるのは、得られた結果が純粋に認知機能、大脳皮質の機能低下を反映したものか、2次的に運動障害に起因するか評価が難しい点である。研究Ⅰ．視覚刺激連続遂行課題をもちいたCCA患者の認知機能の検討では、抑制的情報処理過程に異常があるとされたが、標的的刺激に対するボタン押し課題のため、運動の影響が完全には排除されていないと考えられた。

1929年にHans Bergerがヒトの脳波をはじめて記録して以来、脳波は精神神経疾患の診断に臨床応用され今日に至っている。その間の技術の進歩、とくにコンピュータの発達、MRI、PETなどの神経画像技術の進歩と補完することにより、脳波の脳機能の指標としての可能性をいっそう高めるものと考えられている⁵²⁾。まずトポグラフィが開発され、さらにこの電位分布から双極子の位置を求め、脳波の発生源を探る試みもなされるようになった。しかし、てんかん発作などの特殊な場合を除き、実際の脳波活動はある一点に限られるものではない。また、脳波は周波数帯域ごとに異なった機能を反映することが知られている⁵³⁾。前述のLORETAは脳内の神経活動の広がりをもトモグラフィで三次元的に描写するものであり、各周波数帯域の特性から実際の皮質活動を推測することができる。本研究では、全く運動タスクのかから

ない安静閉眼の状態でも脳の機能を推測し得る特性を活かし、CCA患者の背景脳波をLORETAをもちい正常者と比較することで、運動の要素を除外した小脳の大脳皮質活動への影響を検討した。

聴覚誘発中潜時反応 (midlatency auditory evoked response, MLR) は、音刺激によっておこる聴性脳幹反応に引き続き、刺激後10~100 msecの間に出現する、主として2つの陰性波 (Na, Nb) と陽性波 (Pa, P1) で構成される誘発電位である。この電位は古くから知られているが、刺激の頻度や強度、記録周波数帯域、被験者の年齢や意識レベルなどの条件によっては波形が一定せず、臨床応用が難しいと考えられていた。しかし、1989年Buchwaldら⁵⁴⁾は、低頻度刺激と狭域の周波数帯域をもちいることにより、覚醒下では安定したMLRの波形を得ることができ、アルツハイマー病患者ではP1振幅が低下することを報告した。以後、痴呆や変性疾患との関連や薬効評価など、臨床的側面からも注目されている。本研究では、背景脳波と同様、運動タスクを要さず脳機能を評価できる方法のひとつとして、CCA患者のMLRを正常対照と比較した。

Ⅱ-2. 対象

対象は1999年4月5日から2002年1月18日までに獨協医科大学神経内科を受診し、臨床的にCCAと診断され、さらに脳MRIによる定量評価をおこなって、病変が小脳に限局した12例 (男性7例、女性5例、平均年齢61.1歳) で、研究Ⅰと同様の1)~4)の基準を満たし、さらに、5)臨床的に痴呆を認めずMMSE 24点以上とした⁵⁵⁾。対照群も研究Ⅰと同様、年齢および性別、教育年数を一致させた正常者12例 (男性7例、女性5例、平均年齢60.6歳) をもちいた。CCA患者、対照群ともにすべて右ききであった。全例にインフォームドコンセントをおこなった。

Ⅱ-3. 方法

Ⅱ-3-1. 神経心理機能検査

神経心理検査としてMMSE、WAIS-R、KWCSTに加え、語想起テストをおこなった。WAIS-Rでは言語性IQ (VIQ)・動作性IQ (PIQ)、全IQ (FIQ) について、正常者のIQを100 (SD = 15) として検討し、KWCSTでは、第一施行における達成カテゴリー数 (CA) とNelson型保続数 (PEN) について比較した。語想起テストとして、被験者に「動物」「家の中にあるもの」の2つのカテゴリーそれぞれについて120秒間単語を想起発語させ、合計の単語数を得点とし検討した (Table 2)。

Table 2 Characteristics of subjects participating in this study. Patients with cortical cerebellar atrophy (CCA) and normal control (NC) subjects were matched for age, sex and education. Data are mean \pm SD. VF : verbal fluency task.

There were no significant differences in MMSE, WCST, WAIS-R and VF task scores between CCA and NC.

	CCA	NC	p value
N	12	12	-----
Sex (Male/Female)	7/5	7/5	-----
Age (years)	61.1 \pm 9.0	60.6 \pm 7.7	0.89
Duration of disease (years)	13.2 \pm 8.0	-----	-----
Duration of education (years)	11.4 \pm 3.3	11.9 \pm 2.4	0.71
MMSE score	27.8 \pm 2.2	29.1 \pm 1.0	0.18
WCST score			
CA	3.6 \pm 2.4	3.8 \pm 1.0	0.90
PEN	6.1 \pm 6.6	4.7 \pm 2.1	0.57
WAIS-R score			
VIQ	103.0 \pm 11.8	100 \pm 15	-----
PIQ	90.5 \pm 11.2	100 \pm 15	-----
TIQ	97.8 \pm 12.7	100 \pm 15	-----
VF score			
Letter	20.4 \pm 8.8	23.0 \pm 5.6	0.41
Category	40.8 \pm 12.2	48.5 \pm 9.8	0.12

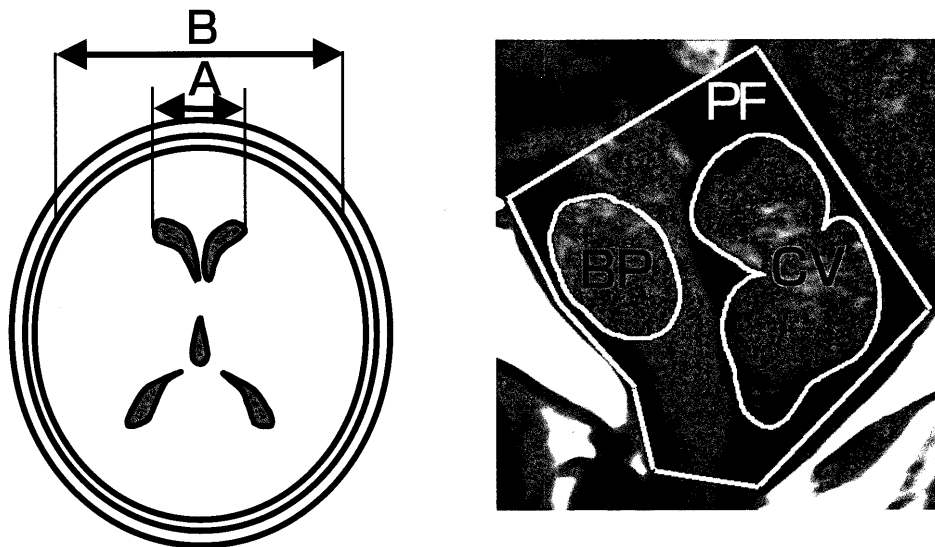


Fig. 5 Frontal Lobe Index (FLI) = $A/B \times 100$

PF, posterior fossa ; BP, basis pontis ; CV, cerebellar vermis

Cerebellar Atrophy Index (CAI) = $CV/PF \times 100$

Pontine Artrophy Index (PAI) = $BP/PF \times 100$

II-3-2. 神経画像検査

MRIは横川メディカル社製1.5Tあるいは1.0Tにより撮影し、T2強調画像 (spin echo, TR = 3800 msec, TE = 110 msec, slice thickness 7.5 mm) において皮質・皮質下病変ならびに脳幹病変の定性的評価をおこなった。定量的評価として、T1強調画像 (spin echo,

TR = 600 msec, TE = 15 msec, slice thickness 7.5 mm) の正中矢状断面および、基底核レベルの水平断面をイメージスキャナ (EPSON ES2200) で取り込んだ。その後Osiris software⁵⁶⁾ (<http://www.expasy.ch/UIN/html1/projects/osiris/osiris.html>) をもちいて、用手的トレースで正中矢状断面から小脳虫部 (cerebellar vermis : CV)

Table 3 The degree of atrophy measured by MRI, Global field power (GFP), which represents the generalized EEG amplitude of 7 EEG frequency bands, the Peak amplitude and the peak latency for MLRs components. Data are mean \pm SD.

CAI : Cerebellar Atrophy Index, PAI : Pontine Atrophy Index, FLI : Frontal Lobe Index. * CAI was significantly reduced in patients with CCA but there were no significant differences PAI and FLI compared with NC. There were no significant differences in GFP of EEG, MLRs.

		CCA	NC	p value
CAI (ratio)		0.24 \pm 0.05	0.34 \pm 0.05	< 0.01 *
PAI (ratio)		0.10 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	0.10
FLI (ratio)		0.35 \pm 0.03	0.34 \pm 0.03	0.58
EEG GFP				
	Delta	1.41 \pm 0.46	1.30 \pm 0.24	0.52
	Theta	1.26 \pm 0.69	1.09 \pm 0.24	0.42
	Alpha 1	2.34 \pm 1.14	1.73 \pm 0.52	0.11
	Alpha 2	2.13 \pm 1.56	1.84 \pm 0.93	0.57
	Beta 1	0.85 \pm 0.29	0.88 \pm 0.28	0.79
	Beta 2	0.71 \pm 0.22	0.69 \pm 0.16	0.83
	Beta 3	0.43 \pm 0.11	0.46 \pm 0.11	0.59
MLRs GFP				
Peak amplitude	Pa	0.95 \pm 0.37	0.96 \pm 0.44	0.93
	Nb	0.93 \pm 0.60	0.94 \pm 0.51	0.96
	P1	0.96 \pm 0.58	1.02 \pm 0.52	0.79
Peak latency (msec)	Pa	36.3 \pm 3.28	34.6 \pm 1.91	0.14
	Nb	47.4 \pm 3.43	47.0 \pm 2.73	0.77
	P1	66.8 \pm 7.22	68.3 \pm 4.08	0.56

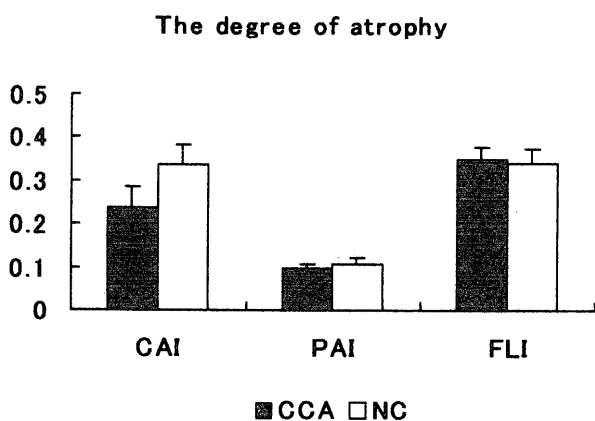


Fig. 6 The degree of atrophy measured by MRI. The relative area of the cerebellum (CAI) was significantly reduced in patients with cerebellar cortical atrophy (CCA) but there were no significant differences in the pons (PAI) and frontal lobe index (FLI) compared with the control (NC). This indicates that atrophy is limited to the cerebellum in patients with CCA. Data are mean \pm SD.

と橋 (basis pontis : BP) の面積ならびに後頭蓋内腔 (posterior fossa : PF) 断面積の計測を, 水平断面から側脳室前角での前頭葉および頭蓋内腔の幅の計測をおこなった. 小脳虫部と後頭蓋内腔断面積の比を小脳虫部萎縮率 (cerebellar atrophy index ; CAI), 橋と後頭蓋内腔断面積の比を橋萎縮率 (pontine atrophy index ; PAI)⁵⁷⁾, 前頭葉と頭蓋内腔の幅の比を前頭葉の萎縮率 (frontal lobe index ; FLI)⁵⁸⁾ と定義し萎縮の指標とした (Figure 5).

II-3-3. 脳波・MLR記録

安静閉眼時の背景脳波を, 研究 I と同様, 両耳朶を連結したものを基準電極とし, 国際 10/20 法に従った頭皮上の 20 チャンネルの電極から記録した. Bio-Logic 社製 BrainAtlas を用いて 128 Hz でサンプリングしたのち, アーチファクトのない 2 秒のエポックを抽出し, FFT 解析を行った. Oz から得られた両者のパワースペクトラル波形を統計学的に比較し, さらに, Kubicki ら⁵³⁾ の分類に準じて delta (1.5-6 Hz), theta (6.5-8 Hz), alpha 1 (8.5-10 Hz), alpha 2 (10.5-12 Hz), beta1 (12.5-18

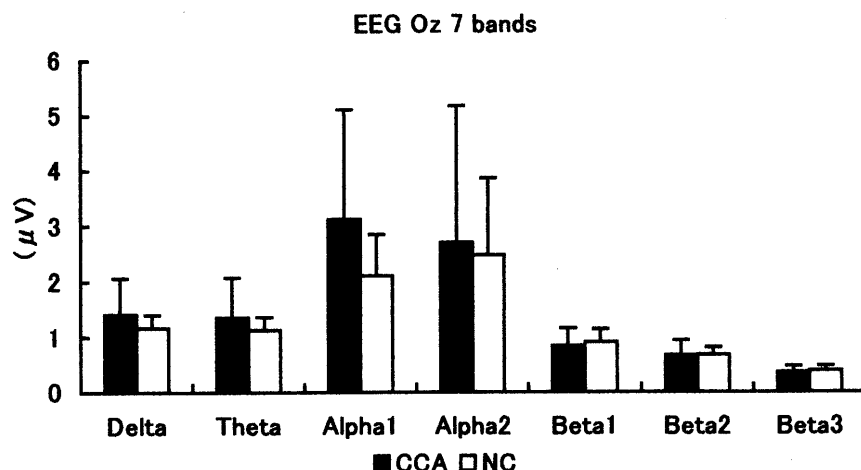


Fig. 7 Absolute power values at Oz for 7 frequency bands. There were no significant differences between CCA and NC.

Hz), beta 2 (18.5-21 Hz), beta 3 (21.5-30 Hz) の周波数帯域に分けて検討した。また、全電極から作成したトポグラフィを tmap⁵⁹⁾ を用いて比較した。従来の方法に加え GFP³¹⁾ を算出し、7つの周波数帯域に分けて検討した。

MLRは、ヘッドホンを介し85dB、毎秒1回のクリック音を両耳同時に与え、250回平均加算、これを2回おこなった。脳波と同様に20チャンネルの電極から記録、Bio-Logic社製BrainAtlasを用いて2000 Hzでサンプリングし、従来の報告に準じ、Czから得られたそれぞれの成分の頂点潜時ならびに振幅を測定し、さらにGFPによる検討を行った。MLRの4つの成分のうちNaは側頭筋収縮によるアーチファクトの影響があるため、Pa, Nb, P1の成分について検討した。統計学的検討には student-t test を用い、危険率5%以下を有意とした。

研究Iと同様、背景脳波、MLRについてLORETAで皮質の活動性を3次元的に比較検討した。

II-4. 結果

II-4-1. 神経心理検査

MMSEの点数、WAIS-RのIQ、KWCSTにおけるCA、PEN、語想起テストともにCCA患者と対照群との間に有意差は認めなかった (Table 2)。

II-4-2. MRI 定量的評価

MRIにおける定性的評価では全例皮質・皮質下病巣はなく、cross signなどの橋の異常信号も認めなかった。定量的評価では正常者とCCA患者でPAI、FLIに明らかな差はなかったが、CAIはCCA患者で有意に小さかった (Table 3) (Figure 6)。

II-4-3. 背景脳波

背景脳波では、Ozで記録した波形でCCA患者と対照群との間に有意な差はなく (Figure 7)、tmapで検討した頭皮上分布にも差はなかった (Figure 8)。7つの周波数帯域別のGFPにも有意差はなかったが (Figure 9)、LORETAではalpha2帯域で、左前頭葉、特にBrodmann 45野 (三角野) を中心に44、46野におけるCCAの皮質活動が対照群に対して低下 ($P = .006$) していた。 (Figure 10)

II-4-4. MLR

MLRでは、Czから得られたそれぞれの成分の頂点潜時ならびに振幅には差がなかった (Figure 11 A, B)。GFPでは、Nb, P1の振幅がCCA患者で減弱する傾向にあるものの統計学的に差はなく (Figure 11 C)、潜時には有意差はなかった (Figure 11 D)。各成分の潜時に差がなかったことからCCA患者と正常者の間にMLRに関する情報処理時間に差がないと考え、LORETAにより時間ごとの検定をおこなった。その結果、刺激後63 msecで有意な差を認めた。これはP1成分にほぼ一致し、統計学的にCCA患者で右前頭葉、特にBrodmann 9野での有意な減弱 ($P = .04$) を認めた (Figure 12)。

II-5. 考察

今回、認知機能の低下が報告されている脊髄小脳変性症を対象にして小脳の高次脳機能における役割を検討するため、病変が小脳に限局するCCA患者と正常者とを比較した。病変が小脳に限局していることをMRI画像により定量評価し、かつ正常者と比べて脳幹および前頭葉の萎縮にも差がないことを確認し、心理機能、脳波、

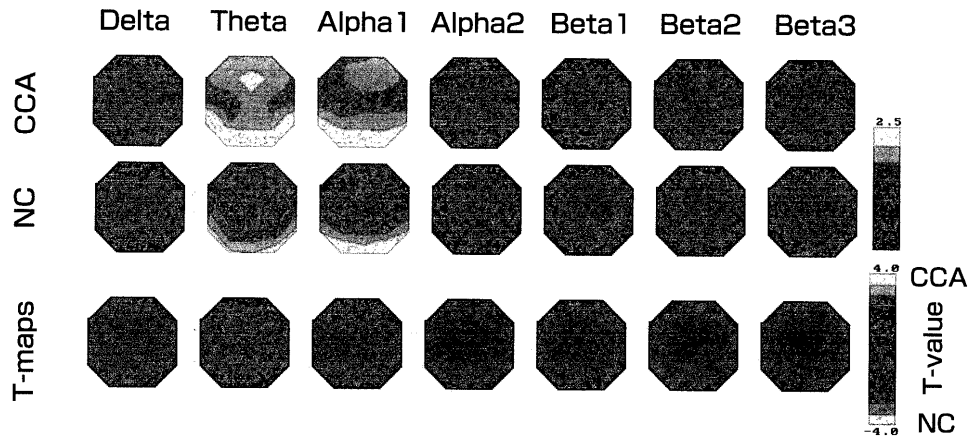


Fig. 8 The scalp topographies of each EEG frequency band. The third row indicates the distribution of t-values over the scalp, and they showed no significant differences between CCA and NC.

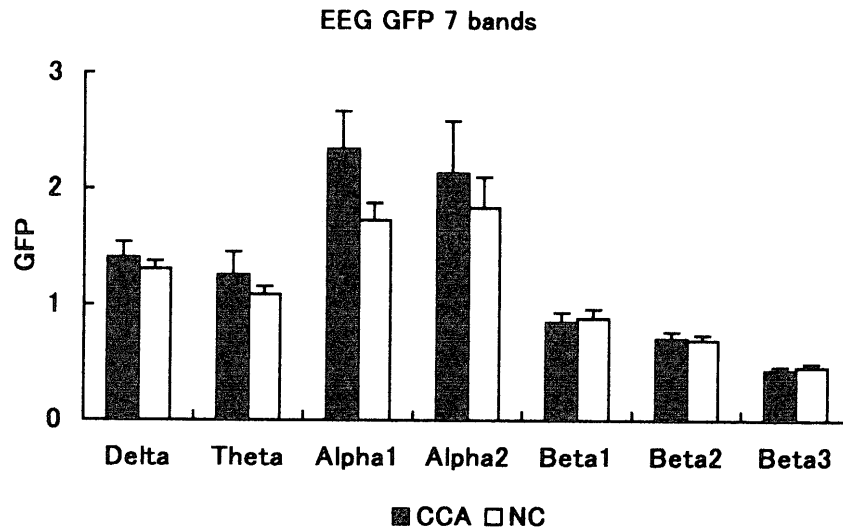


Fig. 10 Global field power (GFP), which corresponds to the generalized EEG amplitude, for 7 EEG frequency bands. There were no significant differences between CCA and NC.

MLRの検討をおこなった。従来の報告では病変が脳幹部におよぶ例を含めて検討しているものが多く、純粋に小脳が高次脳機能に寄与する部分を抽出していない可能性があるが、今回の検討ではこの点につき配慮した。

神経心理検査では、研究Iと同様にWAIS-R、KWCSTで対照群と有意な差は認めず、語想起テストでも差を認めなかった。

CCAを含むSCDの脳波に関する報告は1950年代から散見されるが^{60,61}、定量的には検討されていない。また、記載された症例には現在ではSCDに分類されない疾患も含まれており、MRIでの診断が一般的になってからの報告は数少ない。過去の報告の中から病変が小脳に限局する症例のみを検討したが、非特異的に基礎律動の徐波化がおこるとする報告もあるが、正常範囲にあるとい

う報告もみられ、一定の傾向は得られていない。今回、詳細な定量的検討によりCCA患者と正常者の脳波を比較したが、従来のOzおよび頭皮上の二次元的な検討では明らかな差を認めなかった。さらに、LORETAにより三次元的な検討をおこなったところ、前頭葉でのalpha2帯域の差を認めた。安静閉眼時の α 波の活動性は、無意識での自動的な皮質活動に関与するとされる^{35,62}。LORETAの検討から得られたalpha2帯域の低下は、運動負荷がかからない状態でもCCAの前頭葉の皮質活動が低下していることを示唆した。

MLRの異常はアルツハイマー病、パーキンソン病でも報告されており、痴呆との関係で注目されてきている。特にP1は上行性網様体賦活系のコリン作動性神経の機能を反映しているとされている^{54,63}。パーキンソン病で

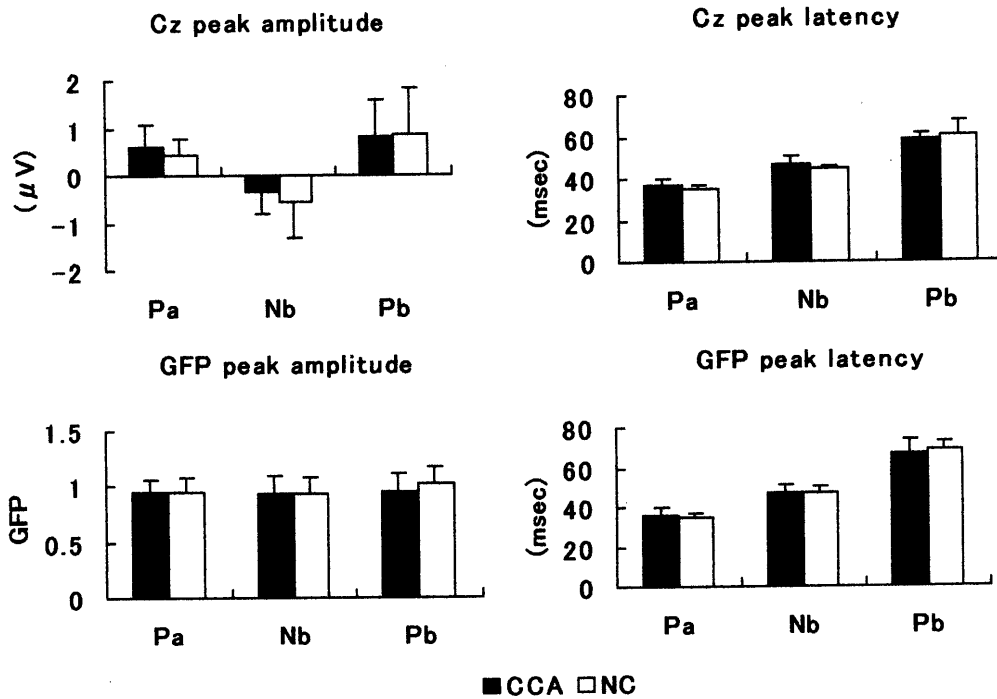


Fig. 11 Midlatency auditory evoked responses (MLRs). Peak amplitudes and peak latencies of Pa, Nb and P1 components at Cz and GFP were compared between CCA and NC. There were no significant differences between 2 groups. A : Peak amplitudes for MLRs at Cz. B : Peak latencies at Cz. C : Peak amplitudes of GFP. D : Peak latencies of GFP.

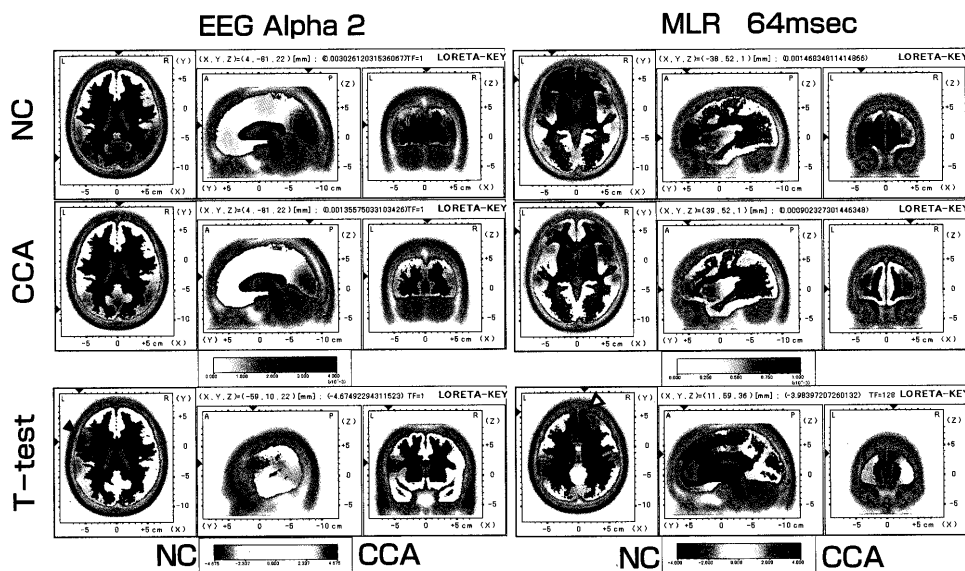


Fig. 12 Low Resolution Electromagnetic Tomography. The third row shows t-statistics images with corrected thresholds, shown in three orthogonal brain slices (horizontal, sagittal, coronal). Red color means increased activation and blue color means decreased activation in CCA compared with NC. CCA showed significantly decreased activation in the alpha 2 band ($p = .006$) in the left inferior frontal gyrus centering around Brodmann area 45 (\blacktriangledown). And MLRs at 64 msec revealed significant decrease ($p = .04$) at right superior frontal gyrus centering around Brodmann area 9 (\blacktriangledown) in CCA compared with NC

は病理学的に前頭葉での上行性コリン作動性神経の減少が認められるが⁶⁴⁾、これにより、前頭葉機能低下およびP1の異常がひきおこされていることが推測されている²¹⁾。SCDのMLRの検討は検索しえた範囲ではなかったが、今回の検討では、パーキンソン病と同様、CCAにおける上行性網様体賦活系のコリン作動性神経の機能低下が示唆された。Kishら^{65,66)}はOPCAにおける基底核領域の著明なコリン作動性神経の減少を指摘し、OPCAにみられる軽度の認知機能障害はアルツハイマー病と同様に大脳皮質におけるコリン作動性神経の障害によるものであると考察している。また、小脳に病変が限局した患者においても、脳脊髄液中のコリンレベルの低下、神経伝達物質の検討から小脳からの上行性コリン作動性神経の変性が示唆されている^{67,68)}。本研究でのMLRの異常はこれらの報告を裏付けるものと考えられた。また、MLRの早期成分Pa, Nbでは有意差を認めず、P1で差を認めたということは、脳幹の機能は保たれているが、P1の起源と推測される視床から上位の機能低下が考えられた。さらに、LORETAの検討で正常者と比べその時点における皮質の活動に差がみられ、脳波の結果同様、前頭葉機能の低下が推測された。小脳とコリン作動性システムとの関係は今だ明らかでなく、背景脳波の結果を含め本研究の結果が脳幹網様体の機能低下を反映しているだけである可能性は否定できない。今後さらなる神経化学、神経病理的側面からの検討が待たれる。

Leinerら¹⁾はヒトおよび霊長類において小脳歯状核と前頭前野が平行して発達することから、小脳とBrodmann 8, 44, 45野を含む前頭前野とのつながりを示唆した。SchmahmannとPandya¹³⁾はサルにおいて8, 9, 46, 10野から橋への入力路を明らかにし、皮質-橋-小脳路が存在しており、小脳は認知機能を担う皮質-皮質下連絡路の中心点であるという仮説を提唱した。また、Middletonら¹¹⁾もサルのBrodmann 46野と淡蒼球の内節、小脳虫部の解剖学的な線維連絡を明らかにし、ヒトにおいても運動に関する経路と区別して小脳は認知機能へ関わることを示唆した。PETとMRIによるヒトを対照とした研究では、正常者のBrodmann 9, 46野はワーキングメモリーに関与することが知られているが⁶⁹⁾、運動を介さない語想起課題でBrodmann 9, 46野と小脳半球が賦活されることが示されている^{8,70,71)}。今回背景脳波の検討から示唆されたBrodmann 44, 45, 46野の機能低下は、小脳とdorsolateral prefrontal cortexとの関係がspatial working memoryに関与し、これから起こる行動の順序や時期を調節しており、小脳障害ではこれらの働きが障害されるとする仮説を機能的に示唆す

るものと考えられた。また、Brodmann 44, 45野は言語機能をつかさどる部位として知られており、今後言語機能に関する詳細な評価が必要である。

CCAに認知機能障害があるのか、ひいては小脳が認知機能に関与しているのかという議論は、相反するデータが混在し、さらなる多角的な検討が必要である。今回の神経心理学的検査ではCCAと正常者の間に差はなかったが、背景脳波、MLRによる検討からは脳幹に病変が及ばないCCA患者にも前頭葉機能低下があることが示唆された。研究Iにおいて小脳と前頭前野の機能連絡が示唆され、課題の性質上、運動の影響が完全に排除されていないと考えられたが、研究IIにおいても同様の結果が得られたことは、認知機能における小脳と前頭葉の関係を強くうらづけるものと考えられた。また、背景脳波、MLR両者において一般的な二次元での定量的解析では有意差を認めなかったが、LORETAにより三次元的に検討したところ皮質活動の有意な違いが示唆された。脳波の元波形に含まれる以上のものはLORETAには含まれることはないので、仮にLORETAが患者群と対照群で有意な差を示したならば、脳波の元波形でも何かしらの有意差が得られなければならない、との批判があるかもしれない。LORETA画像でもちいられるのは、7周波数のそれぞれの周波数の2394ボクセル各々についての絶対的スペクトルパワー値である。これは、脳波に元来含まれるすべての情報を余すところなく含んでいる。したがって、従来からの(頭皮上の)スペクトラル解析に基づく解析情報と比較して、情報の損失がほとんどないと考えられる。とくにGFPは、頭皮上のすべての電極のパワーの平均を表しているときみなされるので、脳波の発生源に関する多くの情報が失われている。また、脳波の元波形にはその脳機能における局在情報を含んでいないが、LORETAは脳機能の局在を解釈しようように脳波の元波形の変換おこなっている。よってLORETAは、脳の局所における機能をひきだすことにつながり、患者群と健常者群で有意な差を示したと考えられる。LORETA法は、あくまでもLow Resolutionであるため、てんかんの外科的治療など実際の臨床に応用するには、現段階では慎重を要するが、今回の検討のように脳内の情報処理過程を時間・空間的に検討するうえでは非常に有用な手段であると思われた。

謝 辞 稿を終えるにあたり、ご指導を賜りました獨協医科大学神経内科 平田幸一教授、田中秀明先生、The KEY Institute for Brain-Mind Research Dr. Pascual-Marqui、終始、本研究にご協力いただきました第二共同研究室 斎藤正子さん、岩田佳代子さんに深謝いたし

ます。

本研究の一部は文部科学省基盤研究 (C) (No. 13670677) に助成された。

本thesisは以下の論文をもとに作成した。

- ① Arai M, Tanaka H, Pascual-Marqui RD, Hirata H : Reduced brain electric activities of frontal lobe in cortical cerebellar atrophy. *Clinical Neurophysiology*. **114** : 740-747, 2003.
- ② 新井美緒, 田中秀明, 平田幸一 : 小脳皮質萎縮症の脳波・聴覚誘発中潜時反応の検討—小脳の大脳皮質活動への影響—. *臨床神経生理学* 31 (3) : 309-317, 2003.
- ③ Arai M, Tanaka H, Harada M, Hozumi A, Yamazaki K, Hirata K : EEG evaluation of spinocerebellar degeneration with low resolution brain electromagnetic tomography : In Hirata K, Koga Y, Nagata K, Yamazaki K (eds) : *Recent Advances in Human Brain Mapping*, 2002.
- ④ Harada M, Tanaka H, Zeng XH, Arai M, Hozumi A, Yamazaki K, Hirata K : Evaluation of cognitive function in spinocerebellar ataxia - a study using event-related potential : In Hirata K, Koga Y, Nagata K, Yamazaki K (eds) : *Recent Advances in Human Brain Mapping*, 2002.

参考文献

- 1) Leiner HC, Leiner AL, Dow RS : Does the cerebellum contribute to mental skills ? *Behav Neurosci*, **100** : 443-454, 1986.
- 2) Schmahmann D and Sherman C : The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, **121** : 561-579, 1998.
- 3) Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E : Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, **275** : 1940-1943, 1997.
- 4) Pardo JV, Fox PT, Raichle ME : Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography. *Nature*, **349** : 61-64, 1991.
- 5) Mellet E, Tzourio N, Denis M, Mazoyer B : A positron emission tomography study of visual and mental spatial exploration. *J Cognit Neurosci*, **7** : 433-445, 1995.
- 6) Price CJ, Wise RJ, Watson JD, Patterson K, Howard D, Frackowiak RS : Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain*, **117** : 1255-1269, 1994.
- 7) Sakurai Y, Momose T, Iwata M, Watanabe T, Ishikawa T, Kanazawa I : Semantic process in kana word reading : activation studies with positron emission tomography. *Neuroreport*, **4** : 327-330, 1993.
- 8) Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintum M, Raichle ME : Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single - word processing. *Nature*, **331** : 585-589, 1988.
- 9) Anderson B : The volume of the cerebellar molecular layer predicts attention to novelty in rats. *Brain Res*, **641** : 160-162, 1994.
- 10) Schacter DL, Alpert NM, Savage CR, Rauch SL, Albert MS : Conscious recollection and the human hippocampal formation : evidence from positron emission tomography : *Proc Natl Acad Sci USA*, **93** : 321-325, 1996.
- 11) 堀口寿広 : 小脳の高次機能。高次神経機能障害の臨床 : 107-109. 新興医学出版社, 2002.
- 12) Middleton FA and Strick PL : Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science*, **266** : 458-461, 1994.
- 13) Schmahmann JD, Pandya DN : Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in Rhesus monkey. *J Neurosci*, **17** : 438-458, 1997.
- 14) Grafman J and Litvan I : Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*, **42** : 1493-1496, 1992.
- 15) Drepper J, Timmann D, Kolb FP, et al. : Non - motor associative learning in patients with isolated degenerative cerebellar disease. *Brain*, **122** : 87-97, 1999.
- 16) Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. : Evoked - potential correlates stimulus uncertainty. *Science*, **150** : 1187-1188, 1965.
- 17) Onofrij M, Gambi D, DelRe ML, et al. : Mapping of event-related potentials to auditory and visual odd - ball paradigms in patients affected by different forms of dementia. *Eur Neurol*, **31** : 259-269, 1991.
- 18) 穂積昭則, 平田幸一, 新井美緒, 田中秀明, 山崎薫 : 4音弁別課題を用いた聴覚刺激事象関連電位による血管性痴呆の検討—血管性痴呆患者における処理資源の減少—. *臨床神経生理学*, **28** : 46-50, 2000.
- 19) Hozumi A, Hirata K, Tanaka H, Yamazaki K : Perseveration for novel stimuli in Parkinson's disease : An evaluation based on event-related potentials topography. *Movement Disorders*, **15** : 835-842, 2000.
- 20) Tanaka H, Koenig T, Pascual-Marqui RD, Hirata K, Kochi K, Lehmann D : Event-related potential and EEG measures in Parkinson's disease without and with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **11** : 39-45, 2000.

- 21) Tanaka H, Hirata K, Katayama S, et al. : Evaluation of anticholinergic drug for Parkinson's disease using ERPs and MLRs. In Ogura C, Koga Y, Shimokochi M (eds) : *Recent advances in event-related brain potential research*, 1996.
- 22) Sasaki K, Gemba H : Electrical activity in the prefrontal cortex specific to no-go reaction of conditioned hand movement with colour discrimination in the monkey. *Exp Brain Res*, **64** : 603-606, 1986.
- 23) Sasaki K, Gemba H, Nambu A : No-go activity in the frontal association cortex of human subjects : *Neurosci Res*, **18** : 249-252, 1993.
- 24) Naito E, Matsumura M : Movement-related potentials associated with motor inhibition as determined by use of a stop signal paradigm in humans. *Cognitive Brain Res*, **2** : 139-146, 1994.
- 25) Shibata T, Shimoyama I, Ito T : The synchronization between brain areas under motor inhibition process in humans estimated by event related multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nature*, **366** : 153-156, 1993.
- 26) Mori E, Mitani Y, Yamadori A : Usefulness of a Japanese version of the Mini-Mental State Test in neurological patients. *Jpn J Neuropsychol*, **1** : 82-90, 1985.
- 27) 鹿島晴雄, 加藤元一朗, 半田貴士 : 慢性分裂病の前頭葉機能に関する神経心理学的検討—Wisconsin Card Sorting Test 新修正法による結果—. *臨床精神医*, **14** : 1479-1489, 1985.
- 28) Nelson HE : A modified card sorting test sensitive of frontal lobe defects. *Cortex*, **12** : 13-324, 1976.
- 29) Wechsler D : *WAIS-R Manual*. New York : Psychological Corporation, 1981.
- 30) Shinagawa F, Kobayashi S, Fujita K, Maekawa H, eds : *Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised*. Tokyo : Nihon Bunka Kagakusha Co. Ltd., 1990 (in Japanese)
- 31) Lehmann D and Skrandies W : Reference-free identification of components of checkerboard evoked multichannel potentials fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, **48** : 609-621, 1980.
- 32) 田中秀明, 平田幸一 : 事象関連電位トポグラフィの最近の解析法. *臨床脳波*, **40** : 419-426, 1998.
- 33) Pascual-Marqui RD and Lehmann D : Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, **18** : 49-65, 1994.
- 34) Talairach J and Tournoux P(eds.) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain - 3-dimensional proportional system : an approach to cerebral imaging*. Stuttgart : Verlag, 1988.
- 35) Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, et al. : Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenics. *Psychiatry Res Neuroimag*, **90** : 169-179, 1999.
- 36) 田中秀明, 平田幸一 : Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) をもちいた脳機能マッピングの新たな展開. *臨床神経生理学*, **30** : 95-101, 2002.
- 37) Towle VL, Bolanos J, Suarez D, et al. : The spatial location of EEG electrodes : locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, **86** : 1-6, 1993.
- 38) Apollonio IM, Grafman J, Schwartz V, et al. : Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, **43** : 1536-1544, 1993.
- 39) Hirono N, Yamadori A, Kameyama M, et al. : Spinocerebellar degeneration : cognitive disturbances. *Acta Neurol Scand*, **84** : 226-230, 1991.
- 40) Kish SJ, El-Awar M, Stuss D, et al. : Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia : Relationship to ataxia severity. *Neurology*, **44** : 1738-1746, 1994.
- 41) Daum I, Ackermann H, Schugens MM, et al. : The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav Neurosci*, **107** : 411-419, 1993.
- 42) 大澤美貴雄, 丸山勝一 : 各種神経疾患におけるP300. *臨床脳波*, **32** : 103-109, 1989.
- 43) 福島達臣, 内野 誠, 安藤正幸 : 脊髄小脳変性症における視覚, 聴覚性認知電位. *臨床脳波*, **37** : 437-443, 1995.
- 44) 土谷治久, 山口修平, 小林祥泰 : 脊髄小脳変性症(SCD)におけるP3の検討. *Ther Res*, **16** : 284-287, 1995.
- 45) 平田幸一, 片山宗一, 相馬俊之ら : 事象関連電位を応用した脊髄小脳変性症の知的機能評価. *脳波と筋電図*, **17** : 379-386, 1989.
- 46) 武田正中, 立花久大, 宮田 泰ら : 脊髄小脳変性症の聴覚性P300とN400. *脳波と筋電*, **27** : 502-509, 1999.
- 47) Gemba H, Sasaki K : Potential related to no-go reaction of go/no-go hand movement task with color dis-

- crimination in human : *Neurosci Lett*, **10** : 263-268, 1989.
- 48) Shimson R, Vaughan HG Jr., Ritter W : The scalp topography of potentials in auditory and visual Go/No-go tasks : *Electroenceph Clin Neurophysiol*, **43** : 864-875, 1977.
- 49) Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D et al. : Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition : evidence for phasic frontal lobe activation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **108** : 406-413, 1998.
- 50) Oishi T, Mikami A, Kubota K : Local injection of bicuculline into area 8 and area 6 of the rhesus monkey induces deficits in performance of a visual discrimination GO/NO-GO task. *Neurosci Res*, **22** : 163-177, 1995.
- 51) Petrides M : Conditional learning and the primate frontal cortex. In : E. Perecman (Ed.) *The Frontal Lobes Revisited*. The IBRN Press, New York, pp. 91-108.
- 52) 尾崎久記, Lehmann D : EEG reconsidered : from neuroelectric signals to human conscious experience. —*臨床神経生理学*, **28** : 15-17, 2000.
- 53) Kubicki ST, Herrmann WM, Fichte K, et al. : Reflections on the topics : EEG frequency bands and regulation of vigilance. *Pharmakopsychiat*, **12** : 237-245, 1979.
- 54) Buchwald JS, Erwin S, Van Lancker D, et al. : Midlatency auditory evoked responses : differential abnormality of P1 in Alzheimer's disease. *Electroencephal*, **74** : 378-384, 1989.
- 55) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR : Mini-mental state. *J Psychiatr Res*, **12** : 189-198, 1975.
- 56) Ligier Y, Ratib O, Logean M, et al. : OSIRIS : A medical image manipulation system, M.D. *Computing Journal*, **11** : 212-218, 1994.
- 57) Nabatame H, Fukuyama H, Akiguchi I, et al. : Spinocerebellar degeneration : qualitative and quantitative MR analysis of atrophy. *J Comput Assist Tomogr*, **12** : 298-303, 1988.
- 58) Estruch R, Nicolas JM, Salamero M, et al. : Atrophy of the corpus callosum in chronic alcoholism. *J Neurol Sci*, **146** : 145-51, 1997.
- 59) Hassainia F, Petit D, Montplaisir J : Significance probability mapping : the final touch in t-statistic mapping. *Brain Topogr* **7** : 3-8, 1994.
- 60) Brown JR : Degenerative cerebellar ataxias. *Neurology*, **9** : 799-805, 1959.
- 61) Liversedge LA and Emery V : Electroencephalographic changes in cerebellar degenerative lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, **24** : 326-330, 1961.
- 62) Frei E, Gamma A, Pascual-Marqui R, Lehmann D, Hell D, Vollenweider FX : Localization of MDMA-induced brain activity in healthy volunteers using low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Human Brain Mapping*, **14** : 152-165, 2001.
- 63) Green JB, Flagg L, Freed DM, et al. : The middle latency auditory evoked potential may be abnormal in dementia. *Neurology*, **42** : 1034-1036, 1992.
- 64) Dubois B, Pillon B, Lhermitte F, et al. : Cholinergic deficiency and frontal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, **28** : 117-121, 1990.
- 65) Kish SJ, Currier RD, Schut L, Perry T, Morito C : Brain choline acetylcholinesterase is markedly reduced in dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol*, **22** : 272-275, 1987.
- 66) Kish SJ, El-Anwar M, Schut L, Leach L, Oscar-Berman M, Freedman M : Cognitive deficits in olivopontocerebellar atrophy : implications for the cholinergic hypotheses of Alzheimer's dementia. *Ann Neurol*, **24** : 200-206, 1988.
- 67) Kanazawa I, Kwak S, Sasaki H, et al. : Studies on neurotransmitter markers and neuronal cell density in the cerebellar system in olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Sci*, **71** : 193-208, 1985.
- 68) Manyam BV, Giacobini E, Ferraro TN, Hare TA : Cerebrospinal fluid as a reflector of central cholinergic and amino acid neurotransmitter activity in cerebellar ataxia. *Arch Neurol*, **47** : 1194-1199, 1990.
- 69) Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Mayer E : Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc Natl Acad Sci USA*, **90** : 873-877, 1993.
- 70) Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE : Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex*, **4** : 6-8, 1994.
- 71) Fiez JA, Raife EA, Balota DA, Schwarz HP, Raichle ME, Petersen SE. A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J Neurosci*, **16** : 808-822, 1996.