

多発性脳梗塞における聴覚性事象関連電位の検討

趙 金 花

広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻病態探究医科学講座
脳神経内科学 (主任: 松本昌泰教授)

受付: 平成15年2月4日

受理: 平成15年2月10日

本研究の目的は、臨床的に痴呆を認めない慢性期多発性脳梗塞患者の認知機能を聴覚性事象関連電位を用いて客観的に評価することである。多発性脳梗塞患者12例、健常者10例で事象関連電位を記録した。本研究の特徴は **habituation** を検討するために聴覚性事象関連電位を90回連続記録したことである。90回の反応を **9 block** (1 block = 10回加算) に分割し、**Fz, Cz, Pz** で記録された **N100** と **P300** 頂点潜時及び振幅を三元配置分散分析 (群×電極×block) で解析した。多発性脳梗塞群では、対照群に比較して **N100** 潜時と **P300** 潜時の有意な延長及び **P300** 振幅の有意な低下がみられた ($p<0.05$)。また、連続刺激により多発性脳梗塞群では、**P300** 潜時が次第に延長し、**N100** 振幅が次第に低下する **habituation** がみられ、健常対照群とは異なる変化がみられた。明らかな痴呆を認めない多発性脳梗塞患者においても、潜在的な注意、認知、情報処理機能障害の存在が示唆され、90回連続記録を行うことにより、**habituation** に関連した病的変化を検出することができた。

Key words: 多発性脳梗塞, 聴覚性事象関連電位, **P300**, 認知機能, **Habituation**

事象関連電位 **event-related potential (ERP)** は、感覚刺激の認知や情報処理過程に関連した内因性電位である²⁰⁾。初めて選択的注意と **ERP** との関係を明らかにしたのは **Hillyard** ら⁵⁾であった。事象関連電位の **N100** 成分は選択注意機能を反映し^{5,12)}、**P300** 成分は脳内の情報処理過程 (記憶、認知、期待、判断など) に関係すると考えられている^{6,15,28)}。また、**P300** 頂点潜時は認知機能を反映するとされ、**P300** 振幅は情報処理活動の量に依存するとされている¹⁸⁾。**P300** 成分は、注意、疲労などの要素により変化し²¹⁾、被験者の注意集中度が高いほど、**N100** と **P300** は明瞭で振幅も大きくなると報告されている^{5,16)}。加世田らは健常人^{8,11)}及びパーキンソン病患者^{7,9)}において、疲労により事象関連電位が変化し、90回連続記録を行うことで異常を検出する感度が高くなることを指摘した。

本研究の目的は、明らかな痴呆を認めない多発性脳梗塞患者において、90回連続刺激による聴覚性事象関連電位を記録し、潜在的な注意、認知、情報処理機能障害の有無を検討することである。

対 象 と 方 法

1) 対象

対象は、頭部の **MRI** で2個以上の脳梗塞巣が認められた多発性脳梗塞の慢性期患者12例 (男性6名、女性6名、平均年齢 68.7 ± 8.9 歳、平均罹病期間は 30.8 ± 22.5 月) とした。頭部 **MRI** で検出された梗塞巣は、両側基底核部6例、白質部4例、脳室周囲 (側脳室体部、側脳室前角部、側脳室後角部) 2例であった。大きさは **1 cm** 以下で、全例多発性ラクナ梗塞であった。

対照群は、脳血管障害の既往がなく神経学的に異常所見を認めない健常者10例 (男性5名、女性5名、平均年齢 65.7 ± 9.6 歳) とした。

2) 知的機能の検査

改訂長谷川式簡易知能評価スケール (**HDS-R**) 及び **Mini-Mental State Examination (MMSE)** の得点は両群とも25点 (満点30点) 以上であり、臨床的に痴呆のないことを確認した (**Table 1**)。また、問診、家族からの情報によりうつ状態のないことを確認した。

3) 事象関連電位の記録

事象関連電位の測定方法は、日本脳波・筋電図学会の誘発電位測定指針 (案)²⁶⁾に従った。

Table 1. Clinical background of subjects

	multiple cerebral infarction (n=12)	control (n=10)	t-test
Age (years)	68.7±8.9 (50-79)	65.7±9.6 (50-78)	n,s (p=0.48)
HDS-R	26.4±1.0 (25-28)	29.0±0.7 (28-30)	n,s (p=0.99)
MMSE	26.8±1.3 (25-28)	29.3±0.5 (29-30)	n,s (p=0.99)
Duration of illness (month)	30.8±22.5 (12-84)		

Values: mean±SD (range).

被験者は照度を落とした静かな部屋で、軽く閉眼した状態で検査用の安楽椅子に座り、ヘッドホンを装着した。聴覚刺激によるオドボール課題として標的刺激 2,000 Hz (呈示確率20%), 非標的刺激 1,000 Hz (呈示確率80%) を用いた。音圧 85 dB, 音刺激の呈示間隔は1.5秒とした。

国際10-20法に従って両耳朶連結電極 (A₁A₂) を基準電極とし、Fz, Cz, Pz より脳波を導出した。記録には銀-塩化銀電極を用い、電極抵抗は 10 KΩ以下とし、アースを前額部に接地した。増幅器の周波数帯域は 0.05-60 Hz とし、シグナルプロセッサ DP1100 (NEC メディカルシステムズ製) で記録、解析した。脳波の分析時間は刺激呈示前 160 msec から刺激開始後 640 msec までとした。標的刺激により誘発された脳波の加算が90回に達した時点で記録を終了した。頂点同定法によって標的刺激後 50 から 150 msec の間に出現する最大陰性波を N100 成分、250 から 600 msec の間に出現する最大陽性波を P300 成分と同定した。潜時は刺激開始時点からの時間とし、振幅は、刺激開始前の 160 msec 間の平均電位を基線として測定した。事象関連電位を90回連続記録し、90回の反応

を 9 block (1 block =10回加算) に分割し、Fz, Cz, Pz で記録された N100 と P300 の頂点潜時及び振幅を測定した。

4) 統計学的解析

年齢, HDS-R, MMSE の2群比較には, t-test を用いた。10回加算波形の N100 と P300 の頂点潜時及び振幅を三元配置分散分析 (群×電極×block) により分析した。連続記録に伴う変化では, N100 と P300 の頂点潜時及び振幅と block 番号との相関を correlation analysis により分析した。

結 果

多発性脳梗塞群では、健常対照群に比較して N100 及び P300 潜時が有意に延長し (p<0.05) (Table 2), P300 振幅が有意に低下していた (p<0.05) (Table 3)。多発性脳梗塞群、健常対照群において、Pz で記録した事象関連電位の10回加算波形 (block 1~9) を Fig. 1 に示した。患者では、対照者に比較して N100 及び P300 潜時の延長と P300 振幅の低下がみられた。連続記録による変化、すなわち、block 間の差は P300 潜時で有意にみられ、群と block の相互作用 (群×

Table 2. Statistical analysis of latencies (three-way ANOVA)

Source		Df	F Ratio	Prob>F
N100	Group	1	9.4695	0.0022*
	Electrode	2	0.3779	0.6855
	Block	1	1.5430	0.2147
	Group×electrode	2	0.1208	0.8862
	Group×block	1	0.1500	0.6986
	Electrode×block	2	0.2011	0.8179
	Group×electrode×block	2	0.2702	0.7633
P300	Group	1	21.0729	0.0000*
	Electrode	2	0.0329	0.9676
	Block	1	26.3688	0.0000*
	Group×electrode	2	0.0134	0.9867
	Group×block	1	4.5488	0.0334*
	Electrode×block	2	0.0228	0.9775
	Group×electrode×block	2	0.0029	0.9971

*p<0.05

Table 3. Statistical analysis of amplitudes (three-way ANOVA)

Source		Df	F Ratio	Prob>F
N100	Group	1	2.2591	0.1334
	Electrode	2	3.9118	0.0205*
	Block	1	5.4802	0.0196*
	Group×electrode	2	0.3747	0.6876
	Group×block	1	1.3519	0.2454
	Electrode×block	2	0.0507	0.9506
	Group×electrode×block	2	0.2173	0.8047
P300	Group	1	31.0031	0.0000*
	Electrode	2	0.4832	0.6171
	Block	1	0.4547	0.5004
	Group×electrode	2	0.5697	0.5660
	Group×block	1	0.0066	0.9355
	Electrode×block	2	0.0035	0.9965
	Group×electrode×block	2	0.1417	0.8679

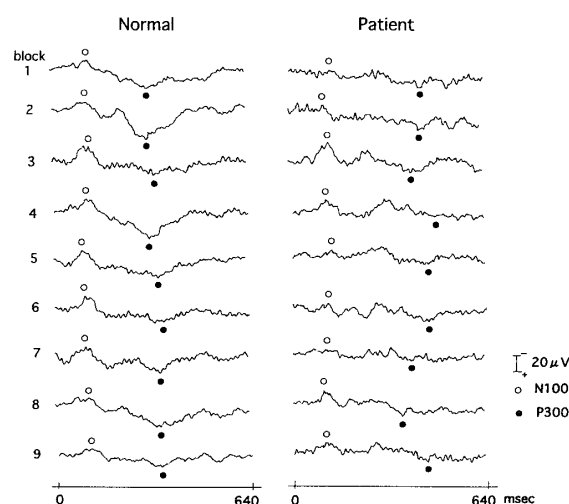
* $p < 0.05$ 

Fig. 1. Waveforms of event-related potentials induced by rare stimulations in each block (10 responses). The waveforms shown were recorded from Pz. Latencies of N100 and P300 were significantly longer in the patient than in the normal subject. Amplitudes of P300 were significantly decreased in the patient than the normal subject. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed multiple lacunar infarctions in the bilateral lenticular nuclei.

block) が有意であったことから連続刺激による P300 潜時の変化の仕方が群間で違うことが示された (Table 2)。P300 振幅は多発性脳梗塞群で低下していた (Table 3)。

連続記録による変化をみる目的で block 毎の N100

と P300 潜時及び振幅を Fig. 2 と Fig. 3 に示した。N100 に関しては、多発性脳梗塞群で Pz より記録された振幅のみ block 番号と有意な負の相関がみられた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。P300 に関しては、多発性脳梗塞群で Fz, Cz, Pz いずれの電極においても block 番号と潜時の間に有意な正の相関がみられた ($p < 0.05$) (Fig. 3)。以上のような連続記録による変化、すなわち、block 番号と測定値の相関は健常対照群ではみられなかった。

考 察

事象関連電位の P300 は標的刺激によってのみ誘発される潜時約 300 msec の大きな陽性電位であり、頭頂部優位に分布し、課題の種類により変動する内因性の電位であるとされている²⁸⁾。P300 は、認知機能や脳内の情報処理過程を反映する生物学的指標とされ、痴呆疾患、うつ病、精神分裂病、脳血管障害などの疾患において臨床応用されている¹⁹⁾。痴呆患者での P300 潜時延長と振幅低下^{3,22)}、うつ病での振幅低下¹⁾、精神分裂病での潜時延長と振幅低下^{24,27)}、脳血管障害患者での潜時延長¹⁷⁾などが報告されている。また、多発性脳梗塞患者において P300 潜時の延長と振幅の低下がみられ¹⁰⁾、HDS-R 評価点と P300 潜時の間に負の相関が認められた報告もある²⁵⁾。

P300 の発生源は、多源性であり、海馬、視床、側頭葉、前頭葉などの関与が推定されている^{16,18)}。本研究の多発性脳梗塞群で認められた P300 潜時延長と振幅低下は、大脳の脳血流の低下により P300 の発生源の機能障害が発生し、情報処理過程が障害されたため

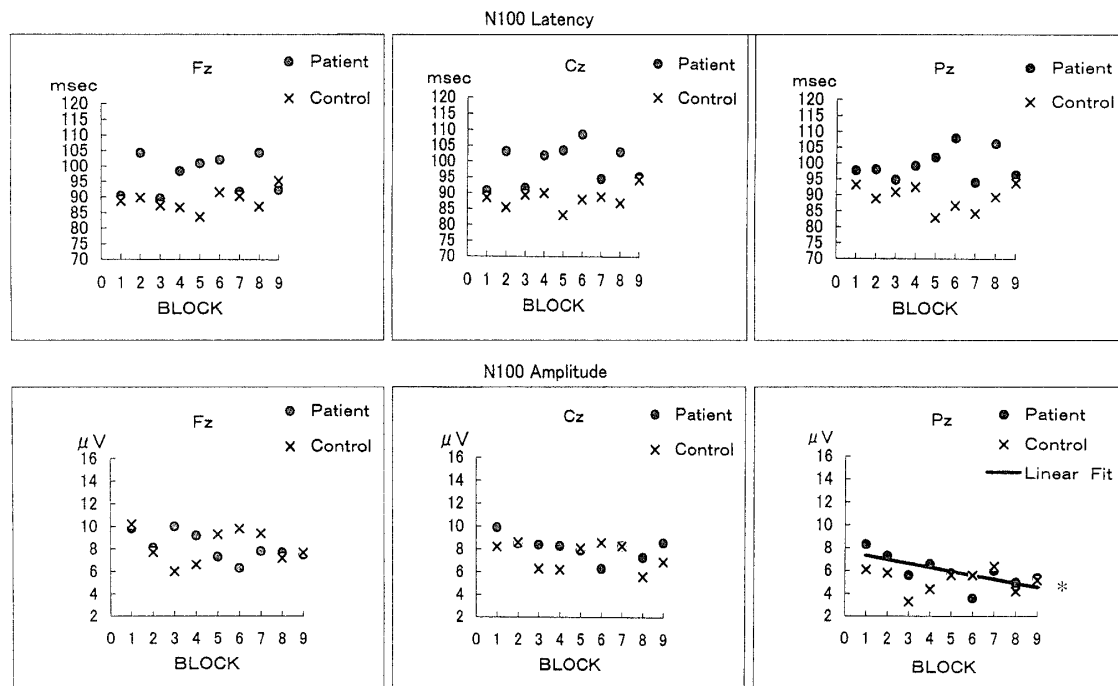


Fig. 2. Mean values latency and amplitude of N100 in each block. Latency: latency and block number was not significantly correlated with block number in either group. Amplitude: significant correlation between amplitude and block number was observed at Pz in patient group. Pz: ($Y=7.6485-0.3378X$, $r=-0.2199$, $p=0.0222^*$).

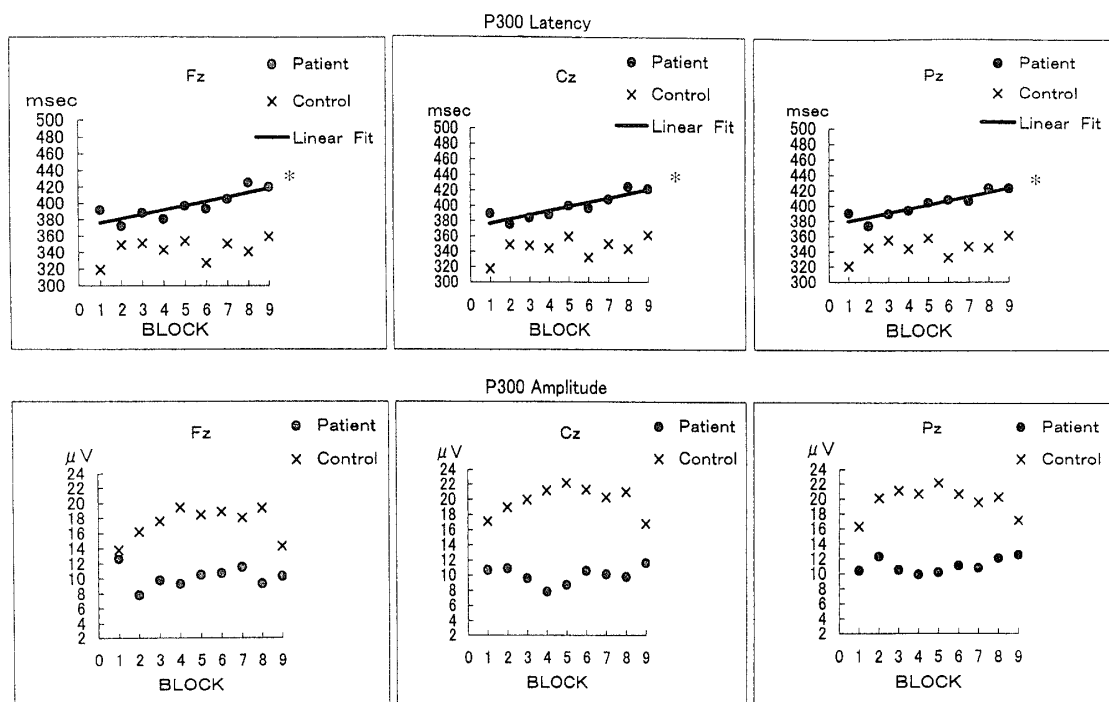


Fig. 3. Mean values latency and amplitude of P300 in each block. Latency: significant correlation between latency and block number was observed at Fz, Cz and Pz in patient group. Fz: ($Y=370.69+5.3069X$, $r=0.2592$, $p=0.0066^*$); Cz: ($Y=370.91+5.5541X$, $r=0.2723$, $p=0.0044^*$); Pz: ($Y=374.15+5.3986X$, $r=0.2671$, $p=0.0052^*$). Amplitude: amplitude and block number was not significantly correlated with block number in either group.

と考えられる。

N100 は一般的には外因性電位に属するものとされているが、N100 の一部は、注意過程を反映した陰性の内因性電位が重畳したものであることが判明し¹²⁾、negative-difference (Nd) と呼ばれている⁴⁾。聴覚性 Nd のうち刺激呈示後約 50 msec から約 100~200 msec 持続する早期 Nd は前頭、中心部優位に分布し、しばしば N100 帯域に重畳する³¹⁾。本研究での N100 頂点の一部には Nd 波も含まれており、内因性成分としての要素が含まれていると考えられる。Polich²³⁾はアルツハイマー病において P300 潜時延長と N100 振幅低下を報告し、N100 と記憶障害、注意障害との関連を推定している。

N100 の発生源は、上側頭回の聴覚皮質、外側側頭・頭頂連合野皮質及び運動・前運動野皮質と推測されている¹³⁾。早期 Nd はしばしば N100 帯域に重畳する³¹⁾。Nd の発生源については、早期 Nd は聴覚皮質^{2,14)}、後期 Nd は前頭葉^{2,14,31)}の関与が示唆されている。本研究で認められた多発性脳梗塞患者の N100 潜時延長は、前、側頭葉の血流低下に関連していると考えられる。

多発性脳梗塞患者では痴呆例²⁹⁾、非痴呆例³²⁾とも正常者に比べて脳皮質血流の低下と P300 潜時の延長が認められ、脳皮質血流量と P300 潜時との間に負の相関が存在することが報告されている。無症候性脳梗塞でも脳血流が減少しており³⁰⁾、脳皮質血流量の低下による軽度の認知機能障害が存在する可能性が考えられる。

本研究の特徴は事象関連電位を90回連続記録し、経時の変化を検討した点である。我々は、パーキンソン病 (PD) で、事象関連電位を90回連続記録し、90回の反応を 9 block (1 block =10回加算) に分割して分析した結果、記録の進行とともに P300 潜時、N100 潜時ともに経時的に延長し、habituation が発生し易いことを報告した⁷⁾。また、加世田ら⁹⁾は、同じ90回記録の方法で、PD では、事象関連電位記録終了直後の疲労評価点と block 9 の P300 潜時間に有意な正相関がみられることを報告し、PD で精神的疲労や注意力低下が発生しやすいことと関連がある可能性を指摘した。

本研究では、聴覚性事象関連電位を90回連続記録し、N100、P300 成分の潜時と振幅を block 毎に検討した。多発性脳梗塞群では、健常対照群に比較して N100 および P300 潜時の延長と P300 振幅の低下がみられ、注意、認知及び情報処理機能障害の存在が考えられた。

連続記録による変化、すなわち、block 間の差は P300 潜時で検出され、群×block の相互作用も有意であった (Table 2)。これらの所見は、多発性脳梗塞群

と健常対照群では90回連続記録による P300 潜時の変化の性質が異なることを示している。85 dB の刺激強度では、健常対照群で block 番号と P300 潜時の間に有意な相関はみられず、多発性脳梗塞群における P300 潜時の経時的变化、すなわち、habituation は病的な現象と考えられる。N100 振幅の解析では、block 間の有意な差が検出されたが、群間の有意差はなく、群×block の相互作用も有意ではなかった (Table 3)。しかし、N100 潜時は、多発性脳梗塞群で延長しており (Table 2)、また、N100 振幅と block 番号に有意な負相関がみられたことより、N100 成分の病的変化の存在が考えられる。本研究では、連続90回と加算回数を増やしたことが疲労負荷になり、明らかな痴呆を認めない多発性脳梗塞患者における軽度の注意や集中力の低下を検出することができたと考えられる。

明らかな痴呆を認めない多発性脳梗塞患者でも、N100 および P300 の異常がみられ、90回連続記録により、従来の20~30回加算に比べ、より多くの情報を得ることができた。事象関連電位の90回連続記録は、潜在性の認知機能障害の検出の感度を高める点で有用であると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻病態探究医科学講座脳神経内科学松本昌泰教授に深く感謝の意を表します。また、本研究にあたり直接御指導、御校閲を頂きました広島大学大学院医歯薬学総合研究科創生医科学専攻病態探究医科学講座脳神経内科学加世田ゆみ子先生に心より感謝致します。

参 考 文 献

1. Diner, B. C., Holcomb, P. J. and Dykman, R. A. 1985. P300 in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 15 : 175-184.
2. Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J. and Peronnet, F. 1988. Several attention-related waveforms in auditory areas: A topographic study. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69 : 371-384.
3. Goodin, D. S., Squires, K. C. and Starr, A. 1978. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain.* 101 : 635-648.
4. Hansen, J. C. and Hillyard, S. A. 1980. Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49 : 277-290.

5. **Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L. and Picton, P. W.** 1973. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* 182 : 177-179.
6. 古本英晴 1991. Mental set の反映としての P300 : Wisconsin card sorting test による P300 の導出. 脳と神経 43 : 1047-1052.
7. **Jiang, C., Kaseda, Y., Kumagai, R., Nakano, Y. and Nakamura, S.** 2000. Habituation of event-related potentials in patients with Parkinson's disease. *Physiol. Behav.* 68 : 741-747.
8. **Kaseda, Y., Jiang, C., Kurokawa, K., Mimori, Y. and Nakamura, S.** 1998. Objective evaluation of fatigue by event-related potentials. *J. Neurol. Sci.* 158 : 96-100.
9. 加世田ゆみ子, 江 春輝, 熊谷留美, 中野葉子, 中村重信 1999. パーキンソン病における疲労と事象関連電位. 臨床脳波 41 : 212-215.
10. 村上郁子, 吉田尚康, 古本暁美, 左右田 貢, 久田尚美, 折田良造, 東方田芳邦, 原田俊英 1992. 多発性脳梗塞における事象関連電位 (P300). 広島県立病院医誌 24 : 125-131.
11. 三森康世, 加世田ゆみ子, 亀井英一, 黒川勝己, 江 春輝, 大本健吉, 中村重信 1999. P300 および中潜時聴性反応による精神的疲労の評価. 総合保健科学 15 : 15-21.
12. **Näätänen, R., Gaillard, A. W. K. and Mantysalo, S.** 1978. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol.* 42 : 313-329.
13. **Näätänen, R. and Picton, T.** 1987. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology.* 24 : 375-425.
14. **Näätänen, R.** 1992. *Attention and Brain Function.* Lawrence Erlbaum, Hillsdale, N J.
15. 中込和幸, 岩波 明, 高沢 梧, 岡崎慎治, 平松謙一 1996. 事象関連電位を用いた脳内情報処理ネットワークの検討. 臨床精神医学 25 : 397-409.
16. 音成隆司 1991. 事象関連電位 (P300), p.229-242. 島村宗夫, 柴崎 浩 (編), 臨床神経生理学—最近の検査法と臨床応用. 真興交易医書出版, 東京.
17. 大澤美貴雄, 丸山勝一 1989. 各種神経疾患における P300. 臨床脳波 31 : 103-109.
18. 大澤美貴雄, 丸山勝一 1992. 痴呆の事象関連電位 P300. 内科 70 : 220-223.
19. 大澤美貴雄 1995. 老化, p.80. 加我君孝, 古賀良彦, 大澤美貴雄, 平松謙一 (編), 事象関連電位 (ERP) マニュアル—P300 を中心に—. 篠原出版株式会社, 東京.
20. 大澤美貴雄 1998. 視覚刺激による事象関連電位 (ERP), P200. 黒岩義之, 園生雅弘 (編), 臨床誘発電位ハンドブック. 中外医学社, 東京.
21. **Pelosi, L., Holly, M., Slade, T., Hayware, M., Barrett, G. and Blumhardt, L. D.** 1992. Event-related potential (ERP) correlates of performance of intelligence tests. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 84 : 515-520.
22. **Polich, J., Ehlers, C., Otis, S., Mandell, A. J. and Bloom, F. E.** 1986. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 63 : 138-144.
23. **Polich, J.** 1991. P300 in the evaluation of aging and dementia. In C.H.M. Brunia, G. Mulder and M. N. Verbaten (eds.), *Event-related brain research. EEG (Suppl.42)* : 304-323.
24. **Pritchard, W. S.** 1986. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol. Bull.* 100 : 43-66.
25. 酒井保治郎, 岡本一真, 岡本幸市, 平井俊策, 藤田秀樹 1990. 脳血管障害による知的機能低下と事象関連電位. 老年精神医学雑誌 1 : 465-471.
26. 下河内 稔, 一条貞雄, 沖田庸嵩, 佐藤謙助, 柴崎 浩, 中西孝雄, 橋本 勲 1985. 誘発電位測定指針 (案). 脳波と筋電図 13 : 97-104.
27. **St Clair, D., Blackwood, D. and Muir, W.** 1989. P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *J. Psychiatr. Res.* 23 : 49-55.
28. **Sutton, S., Baren, M., Zubin, J. and John, E. R.** 1965. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 : 1187-1188.
29. **Tachibana, H., Toda, K. and Yokota, N.** 1991. Cerebral blood flow and event-related potential in patients with multiple cerebral infarcts. *Int. J. Neurosci.* 60 : 113-118.
30. 高木繁治, 篠原幸人 2000. 脳卒中により脳循環はどのように変化するか. からだの科学 216 : 46-50.
31. **Woods, D. L.** 1990. The physiological basis of selective attention: implications of event-related potential studies., p.178. In J.W. Rohrbaugh, R. Parasuraman and J.R. Johnson (eds.), *Event-Related Brain potentials: Basic Issues and Applications* Oxford University Press, New York.
32. 山下一也, 小林祥泰, 岡田和梧, 小出博己, 恒松徳五郎 1990. 脳梗塞患者の P300 と脳血流の関連について. 脳卒中 12 : 288-292.

Auditory Event-related Potentials in Patients with Multiple Cerebral Infarction

Jinhua ZHAO

Department of Clinical Neurosciences and Therapeutics, Division of Integrated Medical Science,
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University
(Director: Prof. Masayasu MATSUMOTO)

In the present study, we examined auditory event-related potentials in 12 non-demented patients with multiple cerebral infarction and 10 normal controls. We performed continuous recording of 90 responses induced by rare stimulation, and 90 responses were divided into nine blocks (one block=10 responses). Latencies and amplitudes of N100 and P300 recorded from Fz, Cz and Pz were analyzed by 3-way ANOVA (Group×Electrode×Block). In patients with multiple cerebral infarction, N100 and P300 latencies were significantly prolonged and P300 amplitudes were significantly decreased compared with normal controls ($p<0.05$).

In continuous recording, P300 latency gradually prolonged and N100 amplitude gradually decreased in patients with multiple infarction but not in normal controls.

We suggest that subclinical impairment of attention and cognition may exist in non-demented patients with multiple infarction and that continuous recording of 90 responses would be useful to detect delicate pathological changes related with habituation.