

## アルツハイマー型痴呆における大脳誘発電位

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科

オオサワ ミ キ オ イイジマ ムツミ シバ タ コウイチ  
大澤美貴雄・飯嶋 睦・柴田 興一マツムラ ミ ユ キ イワ タ マコト  
松村美由起・岩田 誠

(受付 平成12年9月12日)

## Evoked Potentials in Dementia of the Alzheimer's Type

Mikio OSAWA, Mutsumi IJIMA, Koichi SHIBATA,  
Miyuki MATSUMURA and Makoto IWATA

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

Evoked potentials (EPs) are defined as potentials which are evoked at short latencies (<100 msec) from the nervous systems specifically related to stimuli given and are classified into visual evoked potentials (VEPs), auditory evoked potentials, somatosensory evoked potentials, and so on, based on modalities of sensory receptors stimulated. Middle-latency evoked responses (MLRs) are also classified as being EPs. Neural pathways and/or neurotransmitters responsible for generation of each EPs have been clarified, and are clinically used for pathophysiological studies and adjunctive diagnoses. The cholinergic visual pathway directly connected to the visual association cortices, not via the visual radiate and the primary visual cortex, is reported to be involved in the generation of P2, a component of flash VEPs. The middle temporal area (V5), the visual association cortex of visual motion perception, is supposed to be involved in the generation of N190, the latest component of motion VEPs. The cholinergic, activating ascending-reticular system from the midbrain to the thalamus in the generation of Pb, a component of MLRs. Among the EPs, P2 of the flash VEPs, N190 of the motion VEPs and Pb of the MLRs are to be clinically applied for clarification of pathophysiology and adjunctive diagnosis of DAT.

## はじめに

大脳誘発電位 (cerebral evoked potentials; EPs) は、刺激関連電位 (stimulus-related potentials) と称せられ、加えられる刺激に特異的に関連する神経系で誘発される電位である。刺激される感覚受容体の感覚モダリティにより視覚誘発電位 (visual evoked potential; VEPs)、聴覚誘発電位 (auditory evoked potential)、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential) などに分類さ

れる。EPsの特徴として、記録部位が刺激に直接関連し、その潜時が比較的短いこと<sup>1)</sup>、などが挙げられるが、広義には中間潜時の聴性中間反応 (middle-latency auditory evoked responses; MLRs) も含まれる。

各々のEPsの発生に関与する伝導路や神経伝達物質がある程度解明されていることから、各種神経疾患の病態生理解明や補助診断に臨床応用されている。VEPsを誘発する刺激法には、図形反転

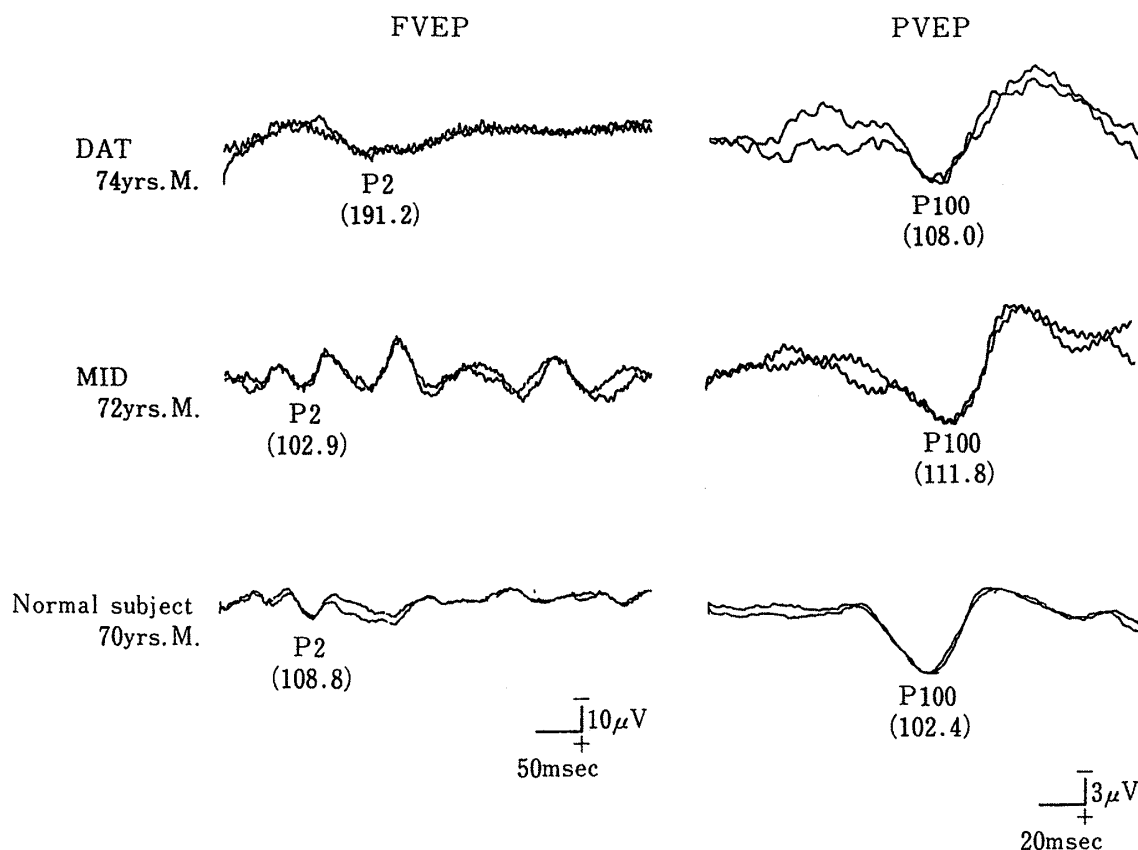


図1 アルツハイマー型痴呆 (DAT), 多発梗塞性痴呆 (MID), 健常者, 各1例での図形反転視覚誘発電位 (PVEP) とフラッシュ視覚誘発電位 (FVEP) の波形 (文献<sup>2)</sup>より引用)  
PVEPのP100はMID, DATの両症例ともに正常に誘発されているが, FVEPのP2はDAT症例でのみ延長している。

法, フラッシュ刺激法, 二次元運動刺激法などがある。フラッシュ刺激によるVEPs (flash visual evoked potential; FVEPs) の発生に関与する伝導路として, 視放線や一次視覚野を介さず視覚連合野に直接入力するコリン作動性視覚伝導路が推定されている。また, MLRsの発生に関与する伝導路としてコリン作動性中脳網様賦活系が考えられている。

痴呆疾患の1つであるアルツハイマー型痴呆 (dementia of the Alzheimer's type; DAT) では, FVEPsやMLRsの異常から, 視覚系<sup>2)</sup>, 聴覚系<sup>3)</sup>, それぞれの既述したコリン作動性伝導路の障害が推定されている。

また, DATは視運動覚障害を呈し, 二次元の視運動に関連するVEPs (motion-related VEPs; MVEPs) でも異常を示すことが近年報告されてい

る<sup>4)~6)</sup>。

本稿ではDATにおけるEPsの検査法とその特徴的所見について, 自験例での検討結果に文献的考察を加えて報告する。

## VEPs

### 1. PVEPs・FVEPs

#### 1) 検査法

PVEPsでは, 白黒の格子縞模様を反転させ, 格子縞のサイズ, すなわち視角を30分とし, 図形反転の時間間隔500msecで開眼下で左右それぞれ片眼ずつの全視野を刺激する。一方, フラッシュ法 (flash VEPs; FVEPs) では, フラッシュ刺激装置を用い, 刺激間隔1sec, 発光量0.6JでPVEPと同様に刺激する。電極配置法は, 記録電極を後頭結節から5cm上方の部位およびその左右へ5cm側方の部位に置き, 基準電極をPVEPでは鼻

## VISUAL MOTION STIMULI ON CRT TO EVOKE MVEPs

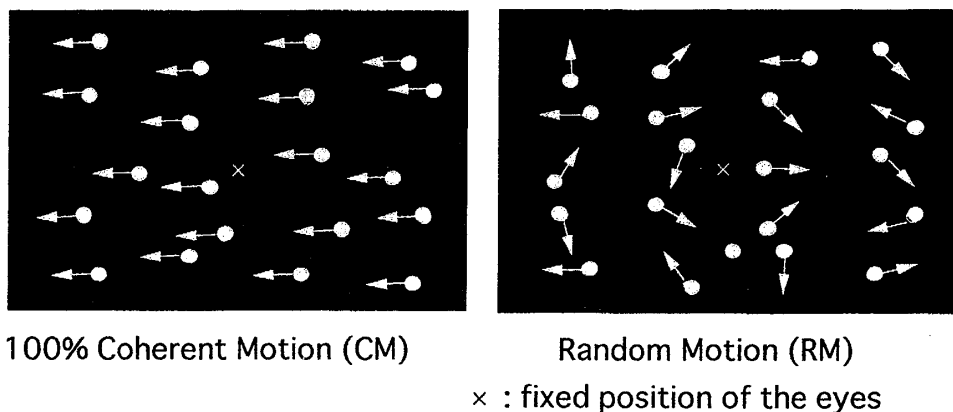


図2 パーソナルコンピュータ画面 (CRT) 上における図形の二次元運動 (文献<sup>6)</sup>より引用)

被検者に CRT の中央 (×印) を固視させ、図形 100 個全てを coherent motion (CM), すなわち全て左方に変移させる (左図) 視運動覚刺激, および random motion (RM), すなわち全て無作為に変移させる刺激 (右図) を無作為な順序に提示した。

根部から 12cm 上方の部位, FVEP では両側耳朶連結に置く。

## 2) DAT における異常所見とその解釈

DAT8 例中, PVEP の P100 は全例で正常に誘発されたが, FVEP の P2 は 5 例 (62.5%) で遅延した (図 1)<sup>2)</sup>。この解離は両電位の発生源の相違によるとされ, P100 は外側膝状体から視放線を介する非コリン作動性経路により入力される刺激によって一次視覚野の Brodmann 第 17 野から惹起される近接電場電位であり, 他方, P2 は外側膝状体を介さずに上丘を介するコリン作動性経路により一次視覚野を経由し間接的, あるいは經由せず直接的に視覚連合野の第 18, 19 に入力するインパルスにより誘発されるとされる<sup>2)</sup>。DAT ではコリン作動性経路が選択的に障害されるため, VEP 所見の解離, すなわち PVEP の P100 は正常に誘発され FVEP の P2 のみが異常であることが特徴的と考えられる<sup>2)</sup>。

しかし, FVEP の P2 は, 長谷川式簡易痴呆スケール (HDS) や Mini-Mental State Exam (MMSE) との相関な相関を呈さなかったことから, DAT における P2 の延長は DAT 病変によるものではあるが, 高次脳機能自体を反映しないと考えられる<sup>2)</sup>。

## 2. MVEPs

### 1) DAT における視運動覚障害

視覚情報処理において, 形態・色と空間立体視・視運動覚 visual motion perception は, 伝導路が網膜レベルから異なり, 交わることなく並列処理されており, その経路は, 外側膝状体で経由する細胞の大きさの相違から, 形態視系が小細胞系, 空間視系が大細胞系と, それぞれ呼称されている<sup>4)~6)</sup>。一次視覚野以降も両者の経路が相違し, 視運動覚の中枢部位は, 赤毛サルでは中側頭回 (middle temporal area, MT 野あるいは V5) とされ, ヒトでは, 健常者, あるいは一側の限局性大脳病変例の検討から, Brodmann 第 19 から 37 野付近に想定されている (ヒトでも MT 野と記載する)<sup>4)~6)</sup>。

DAT では, 視覚系のうち空間視系が形態視系よりもより早期, かつ優位に障害され, その一症候として物体の運動方向や速度の知覚, すなわち視運動覚障害が挙げられる<sup>4)~6)</sup>。視運動覚を臨床的に評価する方法の 1 つとして, coherent motion (CM), すなわち複数の物体の定方向・定速度運動を, random motion (RM), すなわちランダムな方向の運動の中から知覚, 識別しうる能力が検討される<sup>4)~6)</sup>。DAT 早期では, RM の中から CM が detection, すなわち無意識に感知されるが,

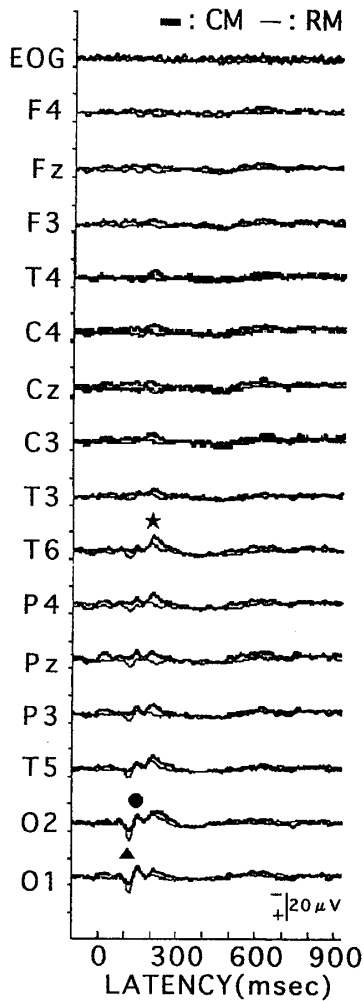


図3 74歳健康高齢者1名における運動関連視覚誘発電位(MVEPs)の重ね書き(文献<sup>6)</sup>より引用)  
 CM, RM, いずれに対しても O1, O2 優位に潜時約 110msec で陽性波, すなわち P110(▲印)がみられ, それに潜時約 145 msec で陰性波 N145 (●印)が引き続き, その後潜時約 190 msec で側頭後部, 特に T6 優位に陰性波 N190 (★印)が誘発されている. しかし, 後期陽性成分は誘発されない.  
 太い線: CM による MVEPs, 細い線: RM による MVEPs.

perception, すなわち意識的には知覚されにくいとされている<sup>4)~6)</sup>. DAT 病変は, 網膜・視神経では空間視系の大細胞系に選択的に認められ<sup>4)~6)</sup>, 視覚中枢のうち, 一次視覚野(サルでの V1)では MT 野と皮質間結合している層のみに限定されているのに比し, MT 野には多くの層にみられている<sup>4)~6)</sup>.

## 2) 検査法

刺激は, 被検者から 80cm 前方のパーソナルコ

ンピュータ画面上に, 背景を黒色として, 直径約 4.5mm, すなわち視角約 19min で白色の丸い図形を 100 個提示し, 2 種類の運動, すなわち CM または RM の変移をさせる(図 2). CM, RM, それぞれをランダムな順序で頻度 0.6Hz で, それぞれ 20% と 80% の割合で呈示し, とともに CRT 上の 100 個の図形全てを変移させ, その移動距離を図形の直径の 1.5 倍, すなわち視角約 30 分とする. CM, RM, それぞれの変移をトリガーとし, その前 104 msec からその後 918msec の脳波を, 両耳朶連結を基準として頭皮上 15 部位の探索電極から記録する. なお脳波の周波数応答を 0.05~30Hz とし, 50 回加算平均し, 2 ブロック繰り返し, それらを off-line で最終的に加算平均する.

MVEPs の各成分毎に最大振幅を呈した記録部位での頂点潜時における各記録部位の振幅より頭皮上分布, すなわち TM を作成する.

## 3) 健常者における所見とその解釈

図 3 は 74 歳健康女性 1 名において, CM, RM, それぞれに対する MVEPs を, 太い線と細い線で表示し, それらを重ね書きしたものである. 両後頭部 O1, O2 優位に潜時約 112msec に陽性波 (P110) と, それに引き続いて潜時約 146msec に陰性波 (P145) が認められ, さらに側頭後部, 特に T6 優位に潜時約 194msec に陰性波 (N190) が CM, RM, いずれに対する MVEPs にも認められる.

運動がランダムで方向に依存せず, 2 ブロックの加算平均数が 80 回 (CM では 20 回) と多いことから, RM に対する MVEPs の TM について検討する. 図 4 は前述の 74 歳健康者における, RM に対する P110, N145, N190, それぞれの最大振幅の頂点潜時における各 TM である. P110, N145 が後頭部優位に, N190 が右後頭後部 T6 優位に, それぞれ誘発されている.

健常群での MVEPs の総加算波形においても, P110, N145, N190 が CM, RM, いずれに対しても同様に誘発される(図 5). 健常群における, RM に対する MVEPs の TM では, P110, N145 がともに両後頭部 O1, O2, 特に O2 優位に, N190 が後頭部から後頭後部 T5, T6, 特に T6 優位に, それぞれ誘発される(図 6).

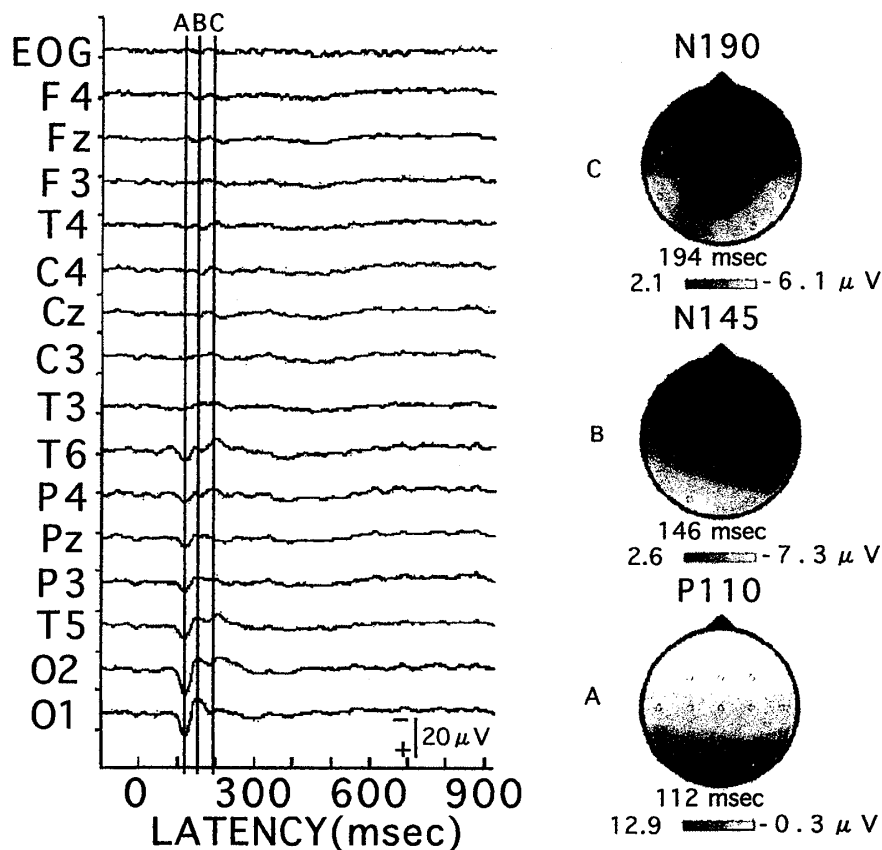


図4 74歳健常高齢者1名における、RMに対するMVEPsとその等電位図(TM) (文献<sup>9</sup>より引用)  
RMに対するMVEPs(左図)のうちP110, N145, N190, それぞれの最大頂点潜時(A, B, C)におけるTM(右図)は、前二者が後頭部優位にN190が側頭後部、特にT6優位に分布している。

#### 4) DATにおける異常所見とその解釈

CM, RMに対してともにP110, N145, N190のいずれの成分も健常群に比し振幅がより低く、特にその程度は側頭後部T5, T6でより顕著である(図5)。DAT群において健常群に比し、RMに対するMVEPsのTMは、P110が両後頭部で、N145, N190が両後頭部から両側頭後部で振幅が有意に低く、いずれもその程度は左側に比し右側で、またその出現順序の遅い成分ほど、特にN190でより顕著である(図7)。

パーソナルコンピュータ画面上の図形の二次元運動のうちRMに対するP110が両後頭部優位に誘発され、その頂点潜時が、健常群に比しDAT群で有意に遅延し、かつCM知覚閾値と有意な相関を示すことから、DATにおいて一次視覚野までの、視運動覚を伝導する空間視系の視覚路病変

が示唆される。

RMに対するMVEPsのTM上、P110は健常群で両後頭部優位に分布した。視運動覚に關与する視覚路は、一次視覚野を経由してその視覚連合野、すなわちMTに至るのみならず、一次視覚野を経由せず直接MTに至る、より速い並列的な伝導路も想定されている<sup>4)~6)</sup>。また、角速度が $6^\circ/\text{sec}$ より遅い運動に対しては、視覚情報が外側膝状体とV1を経由する系、いわゆる geniculate system を介して、他方、 $22^\circ/\text{sec}$ より速い運動に対しては、外側膝状体を経由せず、上丘を経由する系、いわゆる extra-geniculate system を介して、それぞれMT野に入力され、その後V1に逆向性に達するとされる<sup>4)~6)</sup>。P110はTM上、O1, O2優位に分布することから、そのどちらかの伝導路を介して伝導された視運動覚情報により一次視覚野で発

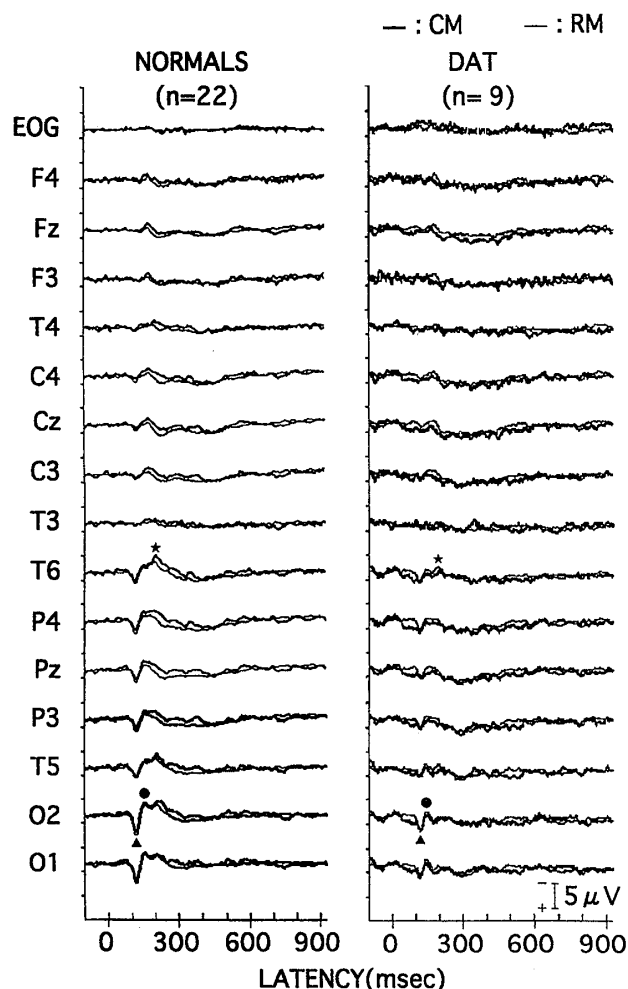


図5 健常対照群とアルツハイマー型痴呆(DAT)群, それぞれにおける MVEPs の重ね書き (文献<sup>6)</sup>より引用)

健常対照群 (左図) において, CM, RM いずれに対しても P110 (▲印), N145 (●印) が後頭部 O1, O2 に, N190 (★印) が側頭後部 T5, T6 に, それぞれ優位に誘発され, いずれも右側優位で, 特に N190 で顕著であり, T6 で T5 に比しより高振幅である。

DAT 群においては, CM, RM いずれに対しても P110 (▲印), N145 (●印), N190 (★印) も低振幅であり, 特に N190 で顕著である。

生させられる可能性が示唆される。Nakamura らも, motion triggered VEP の三次元 MRI を用いた解析で, P110 に相当する P100 の, 一次視覚野 V1 における活動を反映していると考察している<sup>4)~6)</sup>。

P110 は TM 上, DAT 群において健常群に比し, P110 が両後頭部で有意に振幅低下を呈する。他方, 図形反転視覚誘発電位の一つである P100

は, DAT ではその末期まで保たれることが多く, その発生源が一次視覚野の鳥距溝底とされる<sup>4)~6)</sup>。一次視覚野の V1 においても, 形態視系が 4C $\beta$  へ, 視運動覚を含む空間視系が 4C $\alpha$  へ, それぞれ視覚情報を伝導し, 両系間で経由する細胞層が相違するとされる<sup>4)~6)</sup>。したがって, RM に対する P110 の発生源は, 図形反転刺激に対する P100 のそれとは, 一次視覚野の中でも必ずしも同一ではないと考えられる。

P110 に引き続き誘発される N145 も, TM 上, 両後頭部優位に誘発されるところから, P110 と同様に一次視覚野を主な発生源とする可能性が示唆される。他方, Nakamura らは, N145 に相当する N150 は MT 野の活動を反映するとしている。なお, 図形反転刺激に対する N145 の発生源として, 脳磁図による検討では, P100 と同様に一次視覚野の鳥距溝底が推定されている<sup>4)~6)</sup>。

N145 は TM 上, DAT 群において健常群に比し, 両後頭部から両側頭後部にかけて有意に振幅低下を呈することから, 一次視覚野病変, さらに一次視覚野との間で順向性または逆向性の情報伝導がなされる MT 野病変が一次視覚野での N145 の発生を抑制する可能性が示唆される。

N190 は TM 上, 健常群で N145 に引き続き誘発され, 側頭後部優位な分布を呈したことから, その発生源が, 視運動覚の高次中枢である MT 野に存在する可能性が示唆される。この成分は, DAT 群で健常群に比し側頭後部を中心に有意な振幅低下を呈することから, DAT 病変の MT 野への波及を示唆している。

DAT 群と健常群との間での比較検討において, T 値が P110, N145, N190 の順に大きいことから, DAT では視運動覚系の病変の主体は, 一次視覚野までよりも, より高次の中枢, とりわけ ME 野に存在すると考えられる。

TM 上の各成分の右半球優位性が, P110, N145, N190 の順に大きいことから, 視運動覚の情報処理は右大脳半球優位であり, 特に MT 野で顕著と考えられる。中村らも右後頭側頭葉付近の脳梗塞患者で視力が正常にも拘わらず motion discrimination task における正答率の低下から同様に考察

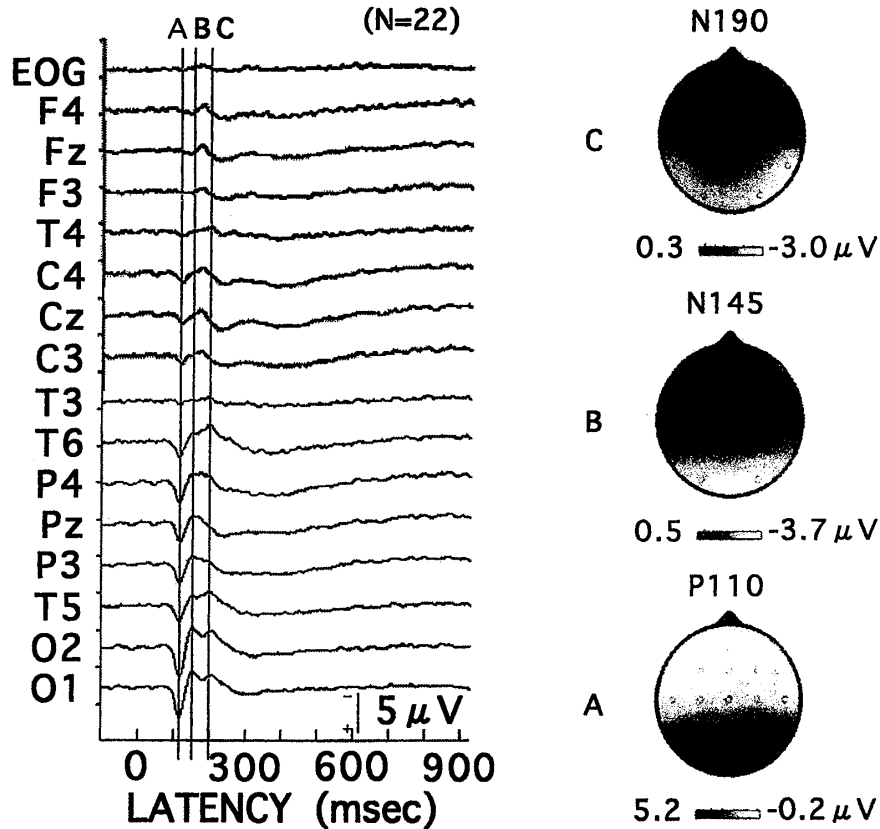


図6 健常対照群における，RMに対するMVEPsとその等電位図(TM) (文献<sup>6</sup>より引用)

RMに対するMVEPs(左図)のうちP110, N145, N190, それぞれの最大頂点潜時(A, B, C)におけるTM(右図)は，前二者が後頭部優位に，N190が側頭後部優位に，それぞれ分布し，いずれも右側優位であり，特にN190で顕著である。

している。

視運動覚がDATで早期に障害され<sup>4)~6)</sup>，視覚系のうち運動視系が網膜レベルから選択的に障害されるが，その程度が視覚連合野のMT野で特に顕著であると考えられる。したがって，視覚刺激として物体の運動に対するMVEPsの潜時とともにTMを検討することは，DATにおける運動盲akinetopsia (motion imperception) の評価に寄与しうると考えられる。

#### MLRs

音圧70dB SPLで毎秒1.1回のクリック音を両耳同時に与え，探査電極をCz，基準電極を連結した両耳朶に置き，周波数帯域5~500HzでMLRが記録される。その成分は，聴性脳幹反応(auditory brainstem response; ABR)に引き続き約10 msecから100 msecまでの間で出現する各々2つ

ずつの陰性波(Na, Nb)と陽性波(Pa, Pb)から成る(図8)。1989年Buchwaldらは，低頻度刺激と狭域な周波数帯域を用いることにより，覚醒下で安定したMLRを誘発しうると報告している<sup>3)</sup>。

MLR成分の1つであるPb(別名P1)の発生源として，健常者の睡眠において①nonREM期で消失しREM期で出現する，②アセチルコリン遮断薬のscopolaminで消失し，同作動薬のphysostigminで再び出現する，③動物実験で中脳背側から視床髄板内核に至る中脳網様賦活系の破壊によりヒトのPbに相当するA波が消失することから中脳網様賦活系のコリン作動系ニューロンと想定されている<sup>3)</sup>。DAT患者24例中10例(41.7%)において，Pbが振幅低下あるいは欠如を呈した(図8)<sup>3)</sup>。これは，DATにおいてコリン作動系ニュー

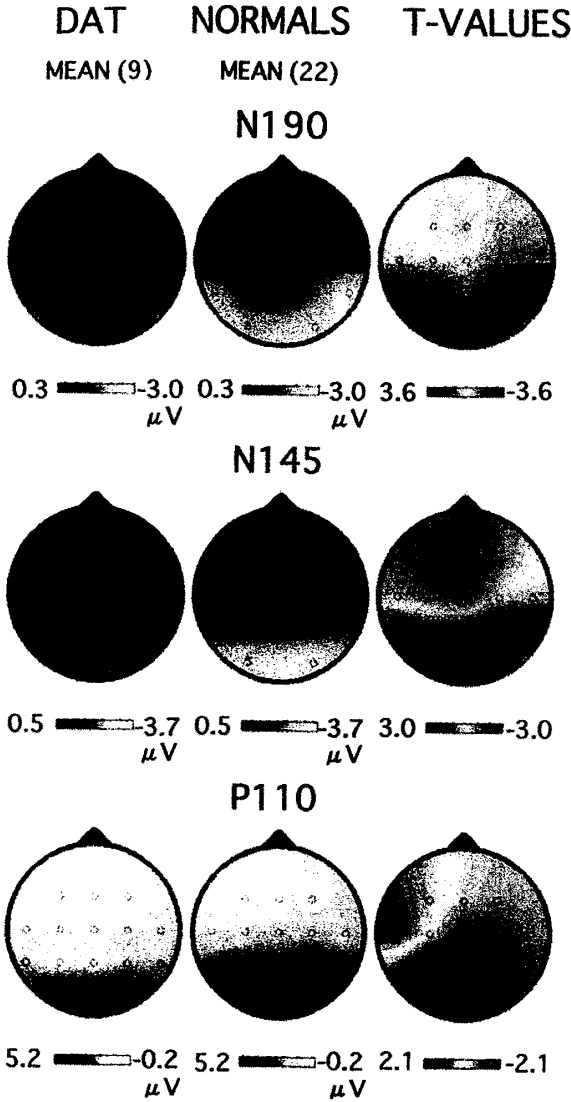


図7 健常対照群とDAT群との間におけるMVEPsのTMの比較検討(文献<sup>9)</sup>より引用)  
RMに対するいずれのMVEP成分のTMもDAT群(左図)で健常対照群(中央図)に比し低振幅であり、P110が後頭部で、N145、N190が後頭部から側頭後部で有意差があり、その有意差は出現順序の遅いほど大きく、いずれも右側優位であり、特にN190で顕著であった(右図)。

ロンの異常が認められることと符号する。しかし、Pbは、多発梗塞性痴呆での異常率が24例中2例と低かったが、簡易痴呆スケールのHDSやMMSの総スコアとは相関しなかったことから、DATの疾患特異性は高いもののそれ自体は高次脳機能の指標とはならないと考えられる。

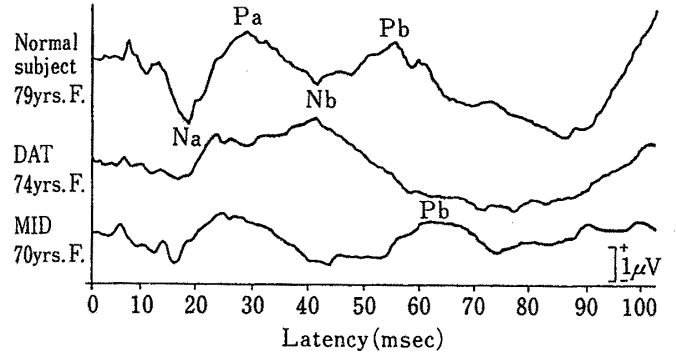


図8 健常者、DAT、MID、各1例における聴性中間反応(MLR)波形(文献6より引用)  
Pb(P1)はMID症例では頂点潜時が遅延しているものの誘発されているが、DAT症例では欠如している。

おわりに

EPsのうちFVEPsのP2、MVEPsのN190およびMLRsのPb(P1)は、DATの補助診断に有用である。しかし、神経心理検査とは相関しないことから、高次脳機能には直接関与しない病変部位を反映すると考えられる。

文 献

- 1) 柴崎 浩：加齢と事象関連電位との関係。Dementia 5: 165-170, 1991
- 2) 柴田興一, 大澤美貴雄, 丸山勝一：アルツハイマー型痴呆(DAT)および多発梗塞性痴呆(MID)における視覚誘発電位の検討。脳波と筋電図 19: 391-397, 1991
- 3) 菊地美由起, 大澤美貴雄, 亀井英一ほか：アルツハイマー型痴呆(DAT)と多発梗塞性痴呆(MID)の低頻度刺激聴性中間反応(MLR)による検討。臨脳波 35: 580-584, 1993
- 4) Osawa M, Iijima M, Shibata K et al: Clinico-physiological study of motion-related visual evoked potentials (MVEPs). In Recent Advances in Human Neurophysiology (Hashimoto I, Kakigi R eds), pp 548-553, Elsevier, Amsterdam (1998)
- 5) 大澤美貴雄, 柴田興一, 飯嶋 睦：運動関連視覚誘発電位(MVEP)の臨床生理学的検討—多発梗塞性痴呆(MID)とアルツハイマー型痴呆(DAT)間での比較検討—。Ther Res 19: 271-276, 1998
- 6) 大澤美貴雄, 飯嶋 睦：アルツハイマー型痴呆(DAT)における運動関連視覚誘発電位(MVEPs)の等電位図(TM)。Ther Res 20: 258-2264, 1999