

シンポジウム

Aging と疾患

Aging と脳神経疾患
—事象関連電位 (ERPs) からみた加齢と痴呆—

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科学

オオサワ ミキオ イイジマ ムツミ
大澤美貴雄・飯嶋 睦

(受付 平成 11 年 2 月 16 日)

Aging and Neurological Disorders: Aging and Dementia Evaluated
by Event-Related Potentials (ERPs)

Mikio OSAWA and Mutsumi IJIMA

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

Event-related potentials (ERPs) are evoked during information-processing in the brain. The ERP components are thought to represent cognition, anticipation, judgment, etc, and are called 'endogenous potentials'. Each ERP component appears as continuously changing brain potentials, enabling us to investigate the time course of information-processing in real time and the time order of each stage in the total absence of overt behavior.

Recently, to investigate which stages of information-processing are affected in normal aging and dementia, various ERP components including nogo as well as go P300 (P3) and also early negative components, e.g., N200 (N2, N2b), mismatch negativity, and NA have been utilized.

The aim of this paper is to introduce ERP studies of the age- and dementia-related deficits in information processing in the brain.

はじめに

老化や痴呆に伴う脳内情報処理の緩徐化は、従来、反応時間 (reaction time; RT) により検討されてきたが、近年、P300 (P3) を初めとする狭義の事象関連電位 (event-related potentials; ERPs) が認知・情報処理機能を反映することから、これらの電気生理学的研究に応用されている^{1)~22)}。

ERPs は、刺激の認知、期待、判断などの高次脳機能に関連した内因性電位であり、刺激の種類に拘わらず頭皮上広く誘発され、その潜時が 100 msec と長い^{23)~27)}。その利点として、早期感覚入

力から後期認知反応までの脳内情報処理の各過程に対応する脳の連続的な電位変化として捉えられ、情報処理の時間的推移や各処理時間の時系列に関する情報を on-line、かつリアルタイムで、行動反応の選択、遂行とは全く独立して検討しうることが挙げられる^{23)~27)}。一般に ERPs を誘発させるには、それに対応するある特定の心理過程を引き出す目的で設定、操作される刺激—反応の組み合わせ、すなわち課題 (paradigm) が用いられる^{23)~27)}。ERPs の中で P300 のほか早期陰性成分の N200 (N2b), mismatch negativity (MMN),

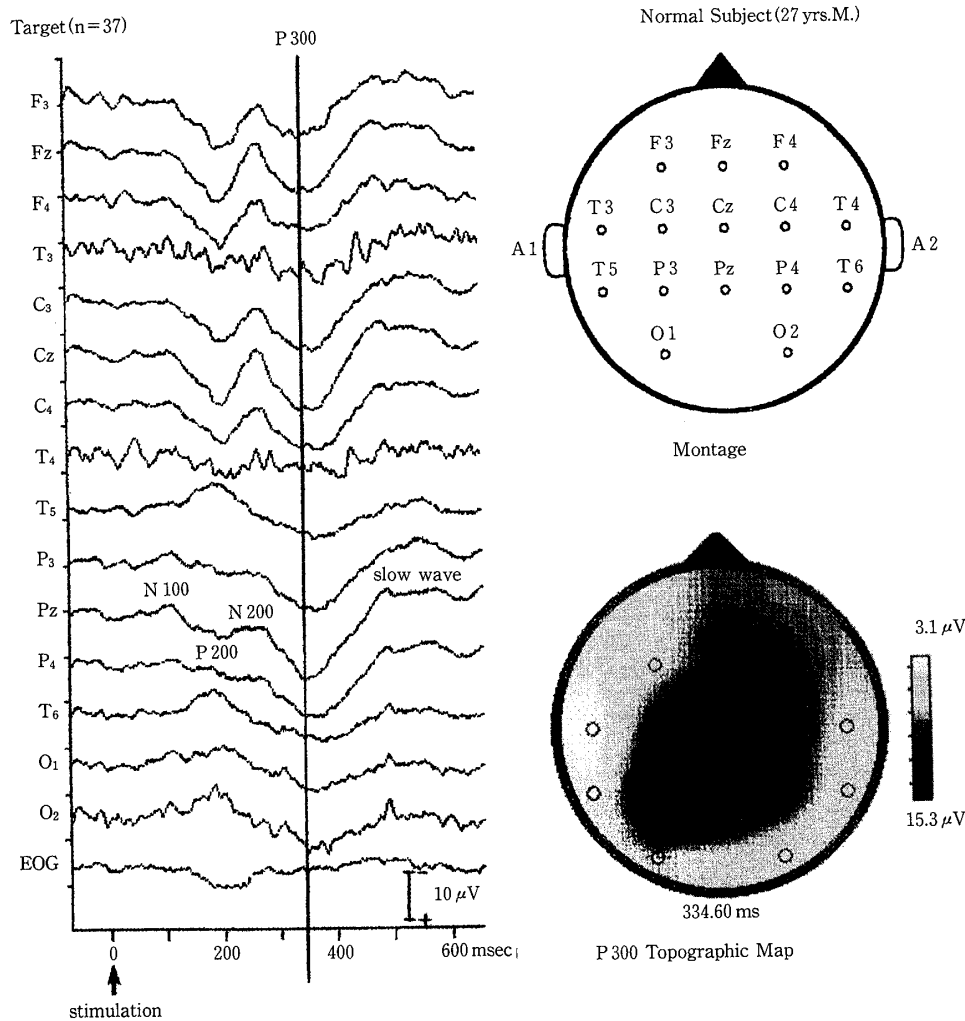


図1 P300の正常波形とその等電位図（大澤，1995²³⁾より引用）

27歳健康常男性における純音オッドボール課題の標的刺激により誘発された、眼振図（EOG）を除く、頭皮上15記録部位（右上）におけるP300の正常波形を示す（左）。P300の等電位図（topographic map）（右下）は、PzでのP300頂点潜時（垂線）における各記録部位の振幅（左）から作成され、P300が中心・頭頂部の正中線を中心として広い範囲に分布している。

NAの各成分を用いて老化や痴呆において情報処理のどの過程で障害されているか検討しよう^{23)~27)}。

本稿ではERPsからみた老化と痴呆について概説する。

1. P300 (P3)

P300は、3番目に出現する陽性電位であることからP3とも称せられ、被検者がまれに出現する感覚刺激に注意を傾け、それを認知・識別し、一定の課題を遂行する際に、頂点潜時約300~400 msec、振幅約5~30 μVで中心・頭頂部のほぼ正

中線を中心に広い範囲に誘発される陽性電位である^{23)~27)}（図1）。

P300の誘発には、通常オッドボール（oddball）課題が用いられ、これは、容易に弁別できる2種類の刺激をランダムな順序に呈示し、被験者に出現頻度15~20%の低頻度刺激を標的として何らかの反応をさせる課題であり、临床上、純音を用いるものが最も汎用されている^{23)~27)}。因みにオッドボールとは予想外で、変わったものを意味し、低頻度で出現する標的刺激を指す^{23)~27)}。

反応の方法には計数課題と選択的反応時間

auditory P 300, N 200, N 2 b & MMN in a normal aged 66

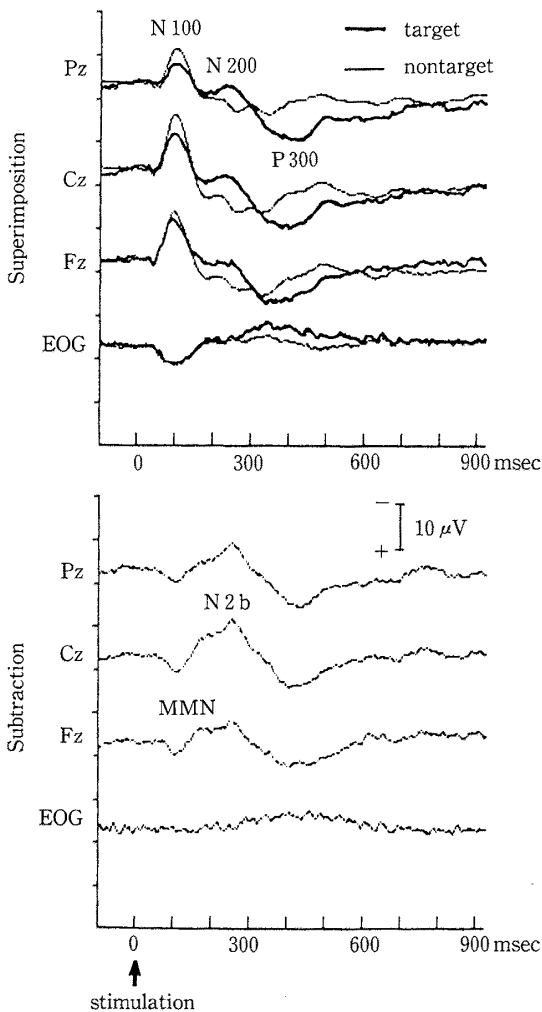


図2 純音オッドボール課題での事象関連電位(ERPs)の正常波形(大澤, 1997²⁴⁾より引用)
66歳健康常者における低頻度(標的)刺激音, 高頻度(標準)刺激音, それぞれによるERPs波形の重ね書き(上)と, 前者から後者を差し引いた引算波形(下)を, それぞれ示す。N100, P200は両刺激音により誘発されるが, N200, P300, slow waveは前者でのみ誘発されている(上)。引算波形(下)上, N2bとそれに先行する mismatch negativity (MMN)が描出されている。

(choice reaction time: CRT)課題があり, 前者は標的刺激の呈示数を頭の中で数えさせ, 後者は, 標的刺激, 非標的(標準)刺激, それぞれの呈示に対して刺激別に左手または右手でボタンを押させる^{23)~27)}。通常, 連結した両耳朶に基準電極を, 少なくともFz, Cz, Pzに探索電極を, それぞれ置き, 医用コンピュータにより標的刺激, 非標的刺激, それぞれによるERPsを別個に加算平均す

る^{23)~27)}。

P300には幾つかの亜型があり, 標的刺激によるP3b(通常, P300といった場合には主にP3bを指す), 非標的低頻度刺激によるP3a, 標的刺激, 非標的刺激のいずれとも物理的特性が全く異質で, かつ低頻度の新奇刺激によるnovelty P3などが挙げられる^{23)~27)}。正常波形として, 非標的刺激に対してN100, P200のみが誘発されるのに比し, 標的刺激に対しては更にN200, P300, slow waveが誘発される^{23)~27)}(図2)。

P300は, 情報処理の最終段階で出現し, その頂点潜時が脳内情報処理過程の中の刺激評価時間を反映し, その振幅が課題に対して配分(allocation)される処理資源量に依存するとされる^{23)~27)}。因みに処理資源は, 注意と類似した認知心理学上の概念であり, その詳細は他の優れた総説²⁸⁾に譲る。

P300(P3b)の発生機序として, 自動的な分析から制御過程また意識への情報伝達, 作動記憶における認知文脈の更新などの仮説が挙げられるが, その詳細は未だ不明である²⁹⁾。一方, P3aやnovelty P3は定位反応を反映するとされている^{23)~27)}。

最近, 発生源の新しい三次元探索法であるlow resolution electromagnetic tomography (LORETA)を用いた検討により, 聴覚刺激に対するP300の発生源が, 両側の前頭前野, 頭頂・後頭葉移行部, 頭頂葉下部(縁上回), 頭頂葉上部内側に, それぞれ局在すると報告されている³⁰⁾³¹⁾。現時点では, P300は, 複数の発生源からの複合電位であり, その発生源としてP3bには側頭・頭頂葉移行部, P3aやnovelty P3には前頭前野背外側皮質が, それぞれ推定され, 海馬, 基底核, 視床, 中脳, 青斑核などの大脳皮質下構造から調節あるいは促進を受けているとの仮説が有力視されている^{23)~27)}。

加齢により, P300頂点潜時は約1~2 msec/年の割合で遅延するとされが, その遅延率は, 対象の年齢構成, 刺激の感覚モダリティ, 反応課題, 計測法などにより異なる^{2)5)~7)12)}(図3)。P300の亜型の一つP3aの頂点潜時も同様に加齢により遅延するが, その遅延率はP3bに比し小さいとされる^{5)~7)12)}。同様にnovelty P3の頂点潜時も加齢に

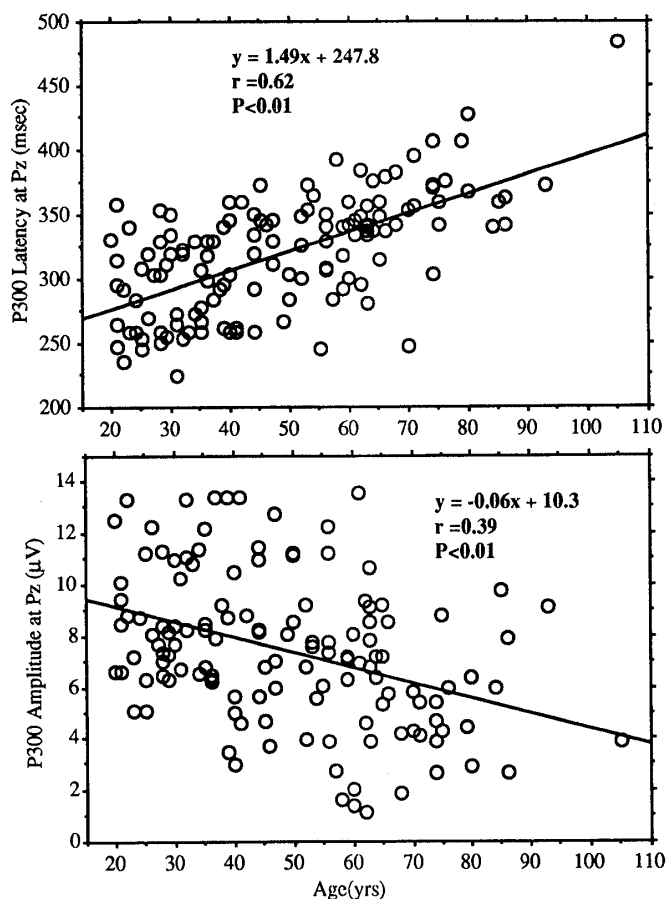


図3 健常成人におけるPzでのP300の加齢変化 (Osawa M, 1995⁸⁾より引用)
加齢に伴い、P300頂点潜時が直線的に延長し(上)、その振幅が低下している(下)。

よりいずれの感覚モダリティに対しても遅延するとされる^{5)~7)12)}。他方、呈示される単一の刺激がランダム、かつ低頻度に欠如した際に誘発される emitted P300は加齢変化を呈さないとされる²⁾⁵⁾⁶⁾。その理由として、通常のオッドボール課題では標的刺激の認知後に高齢者にとってより大きな不確かさ uncertaintyが残存するためにP300頂点潜時が遅延するが、emitted P300頂点潜時は、刺激欠如の認知後に不確かさが残存しないため不変であるとされている²⁾⁵⁾⁶⁾。

P300頂点潜時の加齢による遅延が一つの直線回帰を示すとの報告^{4)~9)}(図3)に対して、45または63歳を境として2つの直線回帰に、あるいは二次回帰モデルにそれぞれしたがって、高齢者でその勾配がより急峻であるとの報告¹⁰⁾もあり、統一した見解には未だ至っていない。

P300頂点振幅の加齢変化については、不変とする報告と $-0.25 \mu\text{V}/\text{年}$ の割合で低下するとの報告(図3)があり、統一した見解には未だ至っていない^{5)~7)12)}。その不一致の原因として、対象の年齢構成、刺激モダリティ、刺激・反応課題、計測法などの相違が挙げられる^{5)~7)12)}。なお、P300の単一試行毎のバラツキ、すなわち jitter は、加齢により変化しないことから、年齢変化の不一致の原因ではないとされる^{5)~7)12)}。一方、P300の重型間で頂点振幅の加齢変化が異なり、novelty P3がP3bに比しより大きいとされる^{5)~7)12)}。なお、P300頂点振幅の、刺激呈示確率の変化に対する感受性は、若年成人に比し高齢者で低いとされている³²⁾。

痴呆疾患27例中11例(40.7%)では、その基礎疾患に拘わらず、既述した生理的な加齢変化を超えてP300頂点潜時が遅延し、振幅が低下した(図4)¹⁶⁾。Goodinら¹³⁾の報告以来、痴呆疾患の診断に対する有用性が注目されてきたが、その感受性、特異性ともに必ずしも高くはないとの異論もみられる¹⁵⁾。他方、P300頂点潜時が神経心理学的検査スコアと有意に相関し⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、振幅とともに痴呆疾患、特にその初期あるいは無症候期においても感受性が神経心理学的検査のそれに比しより高いとの報告¹⁵⁾²²⁾もみられる。

P300と認知機能検査の下位検査項目との関連については、Wechsler adult intelligence scale(WAIS)では言語性IQよりも動作性IQと相関がより大きく、なかでも絵画完成、配列など空間認知に関連した問題を迅速に処理する機能との関連が強い⁸⁾。

P300の頭皮上分布は、加齢により頭頂部から前頭部側に移行、あるいは均一化するとの報告²⁾⁶⁾がみられる。その理由として、陰性徐波が前頭部優位にP300に重畳するが、加齢に伴い減高することにより、P300が相対的に前頭部優位に増高するためとされている²⁾⁶⁾。

一方、Friedmanら³³⁾は、P300の頭皮上分布が若年成人では頭頂部優位であるのに比し、高齢者では前頭部と頭頂部との2つの焦点を有すると報告し、その加齢変化が、後者では前者と異なり既に符号化またはカテゴリー化され作動記憶または長

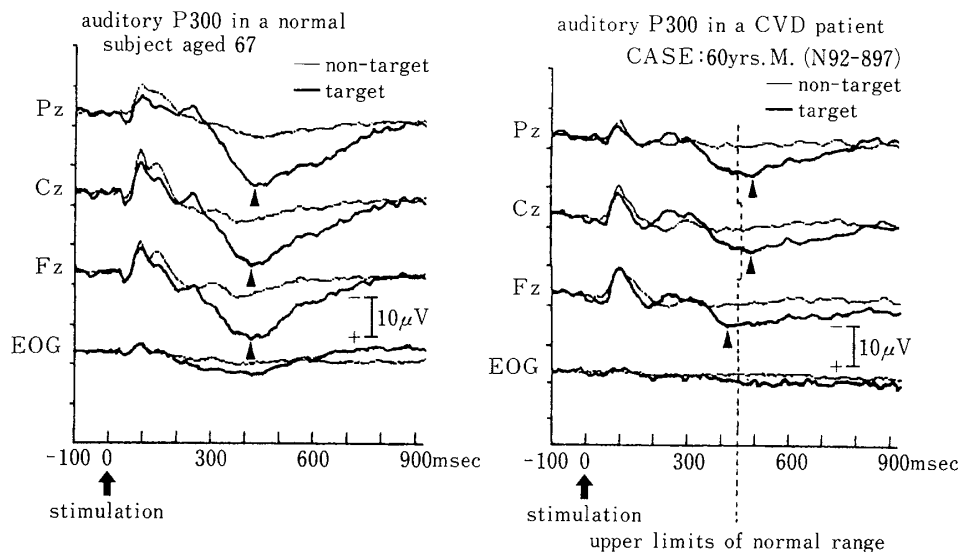


図4 健常者と脳血管障害 (CVD) 患者, それぞれにおける純音オッドボール課題により誘発された P300 波形 (大澤他, 1994¹⁶⁾より引用)
P300 は, 標的刺激に対してのみ明瞭に誘発され, CVD 患者において Pz と Cz で正常上限より遅延している。
矢印 (▲) は P300 の頂点を示す。

期記憶内に表象化された刺激に対しても前頭前野での処理過程を利用し続けることよるとしている。

この仮説を支持する所見として, P300 は, 若年成人において最初の標的刺激に対して novelty P3 と同様に前頭部優位に分布するが, その優位性が標的刺激の呈示が重ねられるに伴い減ずるのに比し, 高齢者では不変であること, また, 電流密度 current source density による研究で, 標的刺激に対する P300 の発生源が, 若年成人において両頭頂部のみに認められたのに比し, 高齢者ではそれに加え両前頭部にもみられること, を挙げている³³⁾。なお, P300 の頭皮上分布の加齢変化が脳の生理的な構造変化ではなく情報処理の機能的変化によるとされる根拠として, 頭蓋骨の加齢による肥厚に部位差がないこと, 頭皮上分布が P300 とは異なり N100 では加齢変化を呈さないこと, が挙げられている³³⁾。

他方, P300 の頭皮上分布に加齢変化がみられない³⁴⁾, あるいはその加齢変化に性差がみられ, 60~70 歳代の高齢男子は既述の加齢変化を呈するが, 高齢女子では 20 歳代の若年女子と同様に頭頂部優位な分布を示し, 加齢変化を呈さないとの報

告⁸⁾もみられる (図 5)。今後, 人種間の平均寿命の差異, 性差, 健常高齢者の選択基準などを考慮した研究が必要と考えられる。

P300 の頭皮上分布は, 神経心理学的検査スコアの低下した痴呆疾患患者で異常を呈し, その潜時が正常範囲内の症例でも頭頂部優位から前方あるいは側方への偏位がみられた (図 6)⁸⁾。P300 潜時は, 軽微な認知障害の評価に有用だが, その頭皮上分布も, 潜時が正常でも異常な症例があり, 認知障害の指標となりうる。

2. nogo 刺激により誘発される ERPs

非標的 (nogo) 刺激に対して頭皮上 Cz 優位にみられる陽性の ERP は nogo P3 とされ^{35)~37)}, 最近, LORETA を用いた検討により前頭葉がその発生源とされている³⁸⁾ (図 7, 8)。また, nogo N2 (N 200), すなわち nogo 刺激に対し nogo P3 に先行する陰性の ERP は, go N2 に比し Fz・Cz 優位に増高する³⁹⁾⁴⁰⁾ (図 7)。この増高は nogo 電位の重畳によるとされ, その発生源が前頭前野にあり, nogo P3 とともに脳内情報処理の積極的な抑制に関連するとされる³⁹⁾⁴⁰⁾。

押せ/待て (push/wait) 課題は, 1985 年米国の Pfefferbaum ら³⁵⁾により考案され, 非標的刺激に

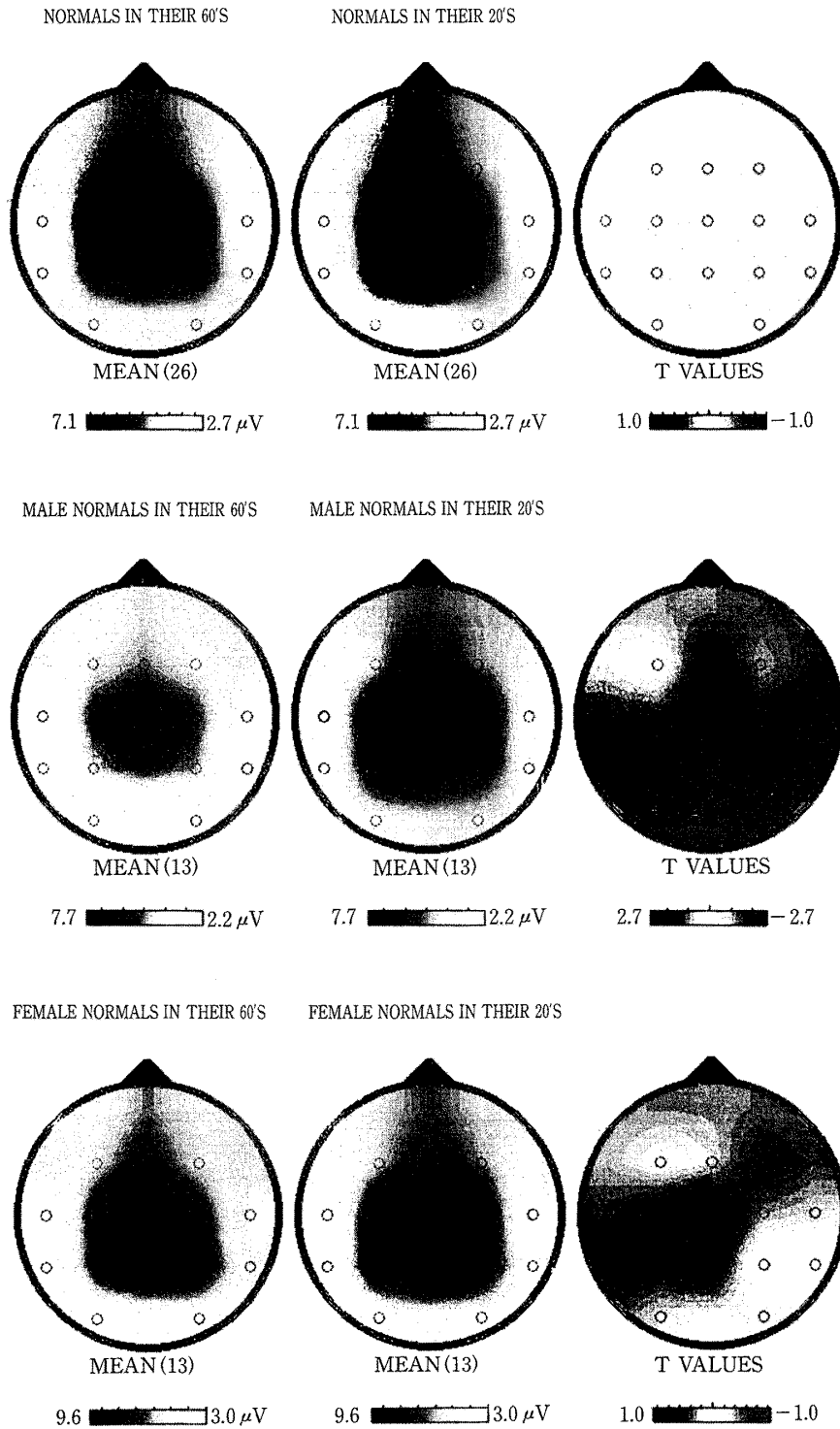


図5 健常成人におけるP300の等電位図の若年成人群と高齢者群との間での比較検討 (Osawa M, 1995⁹⁾より引用, 一部改変)

P300の頭皮上分布は, 若年成人群, 高齢者群, とともに中心・頭頂部の正中線上を中心として広い範囲に分布し, 両者の間で有意差を呈さない(上)が, 男性では前者に比し後方で中心・頭頂部を中心として有意に振幅低下を示している(中). しかし, 女性では両者間で有意差がない(下).

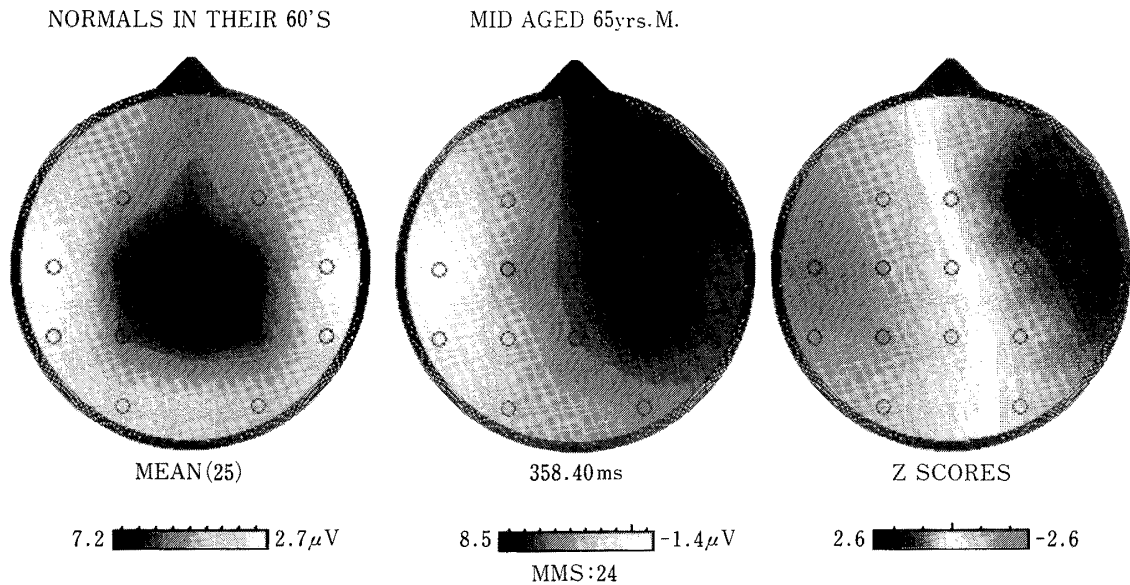


図6 多発梗塞性痴呆 (MID) の65歳男性例における純音オッドボール課題により誘発されたP300の等電位図 (大澤他, 1997²¹⁾より引用)
MID例でのP300の頂点潜時は正常範囲内であるが, その等電位図(中央)では右前頭・中心部に偏位し, 同年齢の健常対照群25例でのそれ(左)に比し同部位で有意差を呈している(右).

対して積極的な反応の抑制を刺激呈示や教示で要求し, かつ反応させる「押せ」の指示, すなわち go 刺激と, 反応を抑制させる「待て」の指示, すなわち nogo 刺激の呈示頻度をともに50%として, 後者によるP3, すなわち nogo P3をより積極的に制御された抑制的情報処理により誘発させる課題である。

nogo P3は, go P3に比し, 頭皮上, より前方に分布し, Cz優位であり, 頂点潜時もより遅いこと(図8)から, 両者間で発生源が相違すると考えられている³⁵⁾. nogo N2が注意に影響を受けるのに比し, nogo P3は受けず⁴¹⁾, 両者間で生理学的意義や発生源は異なると考えられる。

健常者における加齢変化の, 著者らによる検討³⁶⁾³⁷⁾では, go P3に比し nogo P3で頂点潜時の遅延がより著明であり, nogo P3の感受性がより高い. nogo P3が前頭葉の抑制機能を反映すると仮定すると, 生理的な加齢により全般的な認知機能に先だって前頭葉機能が低下するとの報告⁴²⁾と対応する。

一方, 加齢により頂点振幅は, go P3, nogo P3ともに増高するが, その増高は, 前者でFzのみ,

後者ではFz, Czであり, 後者でより広範囲に認められる³⁷⁾. 加齢により, nogo 刺激に対する運動反応の抑制は, 若年成人に比し高齢者でより多くの努力を要する, 認知心理学的に換言すると処理(注意)資源のより大きな配分を要すると考えられる。

脳梗塞が前頭葉機能障害を呈する皮質下痴呆の基礎疾患の一つであることから, 本疾患において nogo ERPsを検討したところ, nogo P3頂点潜時, go P3頂点潜時, 双方の遅延が30例中6例(20.0%), 前者のみの遅延が5例(16.7%)に認められたのに比し, 後者のみの遅延は1例(3.3%)のみであった³⁶⁾³⁷⁾. 皮質下痴呆の基礎疾患の一つであるパーキンソン病では, N2はnogo, go, いずれの刺激に対しても異常なかったが, P3は, 前者に対してのみ頂点潜時が遅延していた⁴⁰⁾. 以上より, 皮質下痴呆において, nogo 刺激の処理過程がgo 刺激のそれに比しより早期に障害されると考えられる。

更に脳梗塞患者では神経心理学的検査との相関が nogo P3と go P3との間で相異したことから³⁶⁾³⁷⁾, 押せ/待て課題は, nogo 刺激の処理過程を評価し, 従来のオッドボール課題を補完しうることから,

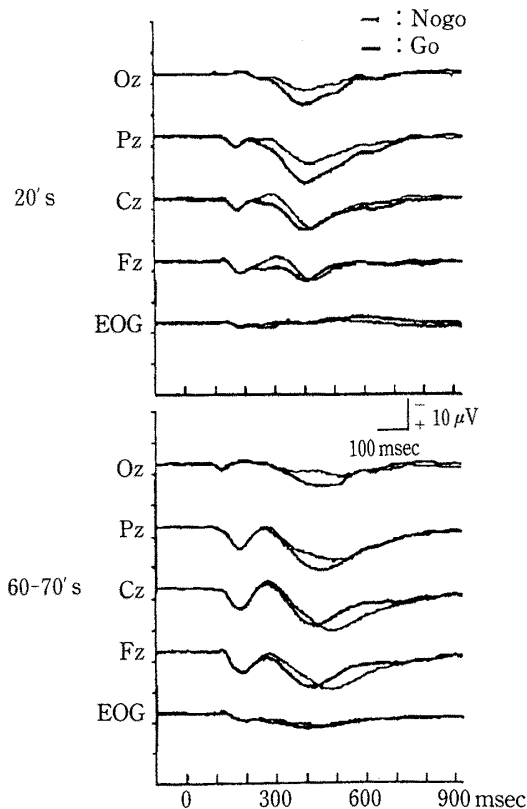


図7 Push/Wait (Go/Nogo) 課題における ERPs の総加算波形 (Osawa M ら, 1997³⁷⁾より引用)
 健常若年成人群で, nogo N2 (N200) (細線), すなわち nogo 刺激に対し nogo P3 に先行する陰性の ERP は, go N2 (太線) に比し Fz・Cz 優位に増高している. 健常高齢者群で健常若年成人群に比し nogo P3 (細線) は, go P3 (太線) よりも頂点潜時がさらに延長し, 振幅が Cz, Fz でむしろ増高している.

痴呆疾患の高次脳機能の評価に有用と考えられる.

3. N100 (N1)

オッドボール課題において, 標準 (非標的), 標的, 両刺激ともにその 150~200 msec 後に頂点を有する陰性電位が誘発され, 第 1 番目の陰性の振れという意味で N1 とも称される. 標準刺激に対する N100 は外因性電位であり主に感覚因子のみを, 標的刺激に対する N100 は, 外因性と内因性の双方の特性を有し, 感覚因子に加え注意性因子を, それぞれ反映するとされる¹⁰⁾³⁰⁾³¹⁾.

加齢により, N100 の頂点潜時は変化しない⁴⁾³⁴⁾とされるが, その頂点振幅に関しては, 同様に不変であるとの報告⁴⁾のほか, 標的刺激に対して有意に低下すること³⁴⁾から, 標的刺激に対する注意が

加齢により減少するとの報告³⁴⁾もある. 他方, LO-RETA による N100 の頭皮上分布の検討では, 加齢により標準刺激に対する N100 の電気的活動が増加するのに比し, 標的刺激に対する N100 のそれは不変であるとの報告³⁰⁾³¹⁾もみられる. この LO-RETA の所見からは, 若年成人に比し高齢者では全般性注意 general attention のレベルがより高く, 課題関連刺激のみならず課題非関連刺激に対しても大きな注意が向けられ, 換言すると課題非関連刺激の情報処理を抑制する能力がより低いとの考察がなされている³⁰⁾³¹⁾.

なお, N100 の頂点潜時, 振幅とも健常者と痴呆性疾患患者との間に有意差がなく, 痴呆自体とは関連しないとされる⁴⁾¹⁴⁾.

4. N200 (N2)

既述したように, オッドボール課題における標的聴覚刺激に対して, P300 に先だてて頂点潜時約 200 msec で出現する内因性の陰性電位である^{6)24)~26)43)44)}. 低頻度の標的刺激に対する ERPs から高頻度の非標的刺激に対する ERPs を差し引いた引算波形から N200 のみが抽出される^{6)24)~26)43)44)} (図 2). N200 は, 二つの下位成分, すなわち前半のなだらかな丘のような形状の MMN (N2a とも称される) と後半の山型の N2b からなり, 後者が主成分である (図 2)^{6)24)~26)43)}. 視覚刺激に対しては, 頭皮上分布の相違から分類 N2 (classification N2; N2c) との別称が用いられることもあるが, N2b と同じ成分と考えられる^{6)24)~26)43)}. N2b は, 頭皮上, 前頭・中心部優位に比較的広範囲に分布するが, 位相の逆転を呈さない^{6)24)~26)43)}.

N200 (N2b) の生理学意義として, 脳内情報処理過程の中では注意制御過程に関連し, 刺激同定後の分類過程, 課題関連刺激の新奇性に対する意図的な定位反応, あるいは後述する MMN に反映されるミスマッチ処理後の注意転換に対応するとされる^{6)24)~26)43)}. なお, N200 頂点潜時は課題関連刺激の意識的な弁別の困難性に⁴⁴⁾, その振幅はこの弁別の正確性に, それぞれ比例するとされる⁴⁵⁾.

N200 頂点潜時は, P300 頂点潜時とともに加齢^{6)10)44)46)~49)}により直線回帰にしたがい遅延するとされ, その遅延率は 0.65~0.90 msec/年で P300

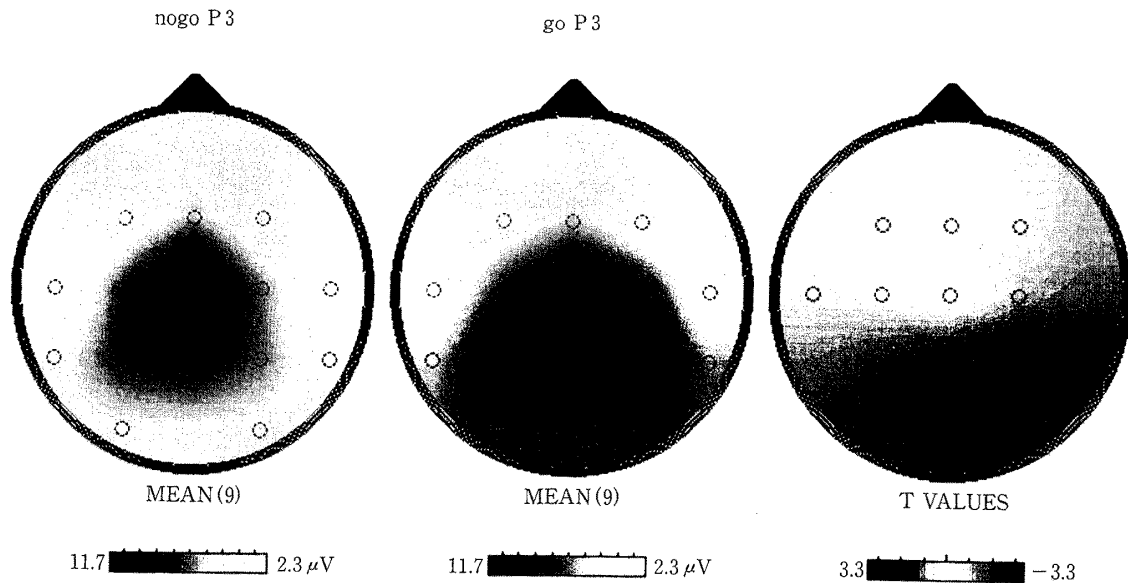


図8 Nogo P3 と go P3 との間での等電位図の比較 (大澤, 1998¹²⁾より引用)
 健康若年成人において, 頭皮上分布の中心は, go P3 が Pz である (中央) のに比し,
 nogo P3 が Cz であり (左), 両者間で有意差がみられる (右).

に比し小さく, 外因性電位の N100 や P200 より大きいとされる⁶⁾. なお加齢により N200-P300 頂点間潜時が延長しないことから, この P300 頂点潜時の遅延は, N200 のそれによる二次的な変化であるとの報告⁴⁴⁾⁴⁸⁾がみられるが, N200-P300 頂点間潜時も加齢により延長するとの異論¹⁰⁾もある.

痴呆疾患では, N 200 頂点潜時が加齢による生理的な遅延の上限を超えて遅延し, mini-mental state exam (MMSE) スコアと相関したことから, 痴呆における情報処理過程の障害は, 刺激の分類過程以降に生じると考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾²⁰⁾.

なお, N200 頂点振幅の加齢変化は, 一定の見解には至っていないが, 記録部位に依存するとされ, 加齢に伴い N 200 頂点振幅が頭頂部で増高し前頭部では減高して, 均一化するとの報告¹⁰⁾が注目される. N200 頂点振幅は, 痴呆疾患患者において健康者に比して有意差を呈さないとされる⁴⁾.

5. MMN

ヒトにおける知覚入力の情報処理は, 自動的な過程と意図的な過程の二つに大別される^{23)~27)43)50)}. 後者は, 注意または情報の処理資源を意図的に処理する過程であり, P300 を指標として研究されている^{23)~27)}. 他方, 前者は, 処理資源の配分を必要

としない, より早期の自動的な知覚入力の処理過程であり, MMN が ERPs の早期陰性成分の一つとして N100・P200 複合に重畳して誘発される^{23)~27)43)50)}.

MMN は, 同一の感覚刺激が反復して被検者に与えられている際に, 刺激の物理的特性のまれな変化に伴い, 被検者の注意がほかの刺激に向いている際にも誘発される^{23)~27)43)50)}.

MMN のみを誘発するには, 被検者に読書, あるいは無声ビデオを鑑賞させ視覚刺激に注意を向けさせ, 検査後にその内容を報告させ, 無視条件とし, 2 種類の純音刺激, すなわちの出現頻度 15~20% の逸脱 (deviant) 刺激, 同 80~85% の標準 (standard) 刺激をランダムな順序に刺激間隔 0.6~1 sec で与える^{23)~27)43)50)}. その記録には, 探査電極を Fz, Cz, Pz に, 基準電極を連結した両耳朶, あるいは鼻尖に, それぞれ置く^{23)~27)43)}.

MMN は, 逸脱刺激による加算平均波形から標準刺激によるそれを差し引いた引算波形から抽出され^{21)~25)41)48)}, 潜時約 100~200 msec, 振幅数 μV の頂点を有するなだらかな丘状の陰性波として同定される (図 9)^{23)~27)43)50)}. この成分は感覚モダリティ特異性を示し, 聴覚刺激に対する数多く

の知見が集積されているが、視覚刺激に対する MMN の存在の有無に関しては、未だ統一された見解には至っていない^{23)~27)}。MMN の頭皮上分布は前頭・頭頂部、かつ右大脳半球優位とされ、鼻尖に基準電極を置いた際には両側頭後部では位相が逆転し陽性を呈する^{23)~27)43)50)}。

MMN を誘発する聴覚性逸脱刺激の物理的特性として、周波数、強度、位置、持続、刺激間隔などが挙げられる^{23)~27)43)50)}。MMN は、逸脱刺激が連続的に反復呈示されると急速に減衰し惹起されなくなることから、内因性電位の基準を満たすが、刺激系列中の逸脱刺激により必然的に誘発され、しかもその出現様式が刺激特性に規定されることから外因性電位の基準をも満たすとされる^{23)~27)43)50)}。MMN の発生源は、聴覚刺激に対しては上側頭回上面の側頭平面および前頭葉とされている^{23)~27)50)}。

MMN の頂点潜時、振幅が加齢により、それぞれ遅延、低下するとの報告⁵¹⁾があるが、異論⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁾もある。MMN が刺激間隔 1 sec では加齢変化を呈さないが、3 sec では 60 歳未満の若年者に比し 60 歳以上の高齢者においてその面積が有意に減少すること⁵²⁾から、加齢変化は、聴覚刺激の自動的弁別自体にはみられないが、echoic memory、すなわち聴覚皮質内に数百 msec と短時間、一時的に貯蔵される感覚記憶における記憶痕跡 memory trace の持続時間が短縮するとされる⁴⁹⁾。

痴呆疾患では早期陰性成分のうち N2b の頂点潜時は遅延するが MMN のそれは変化しなかったことから、痴呆による情報処理過程の障害は、早期の自動的過程よりも高次の意識的・統御的過程で主に生じると考えられる¹⁶⁾⁴⁶⁾。MMN と各種神経心理学的検査との相関の有無の検討では、MMN 頂点振幅と Wisconsin Card Sorting Test でカテゴリー達成数と負の、Milner 型保続と正の、それぞれ有意な相関がみられたことから、前頭葉機能が障害されるほど MMN 頂点振幅が低下すると考えられる¹⁹⁾。

6. NA

標的刺激弁別課題である CRT 課題と非弁別課題である単純反応時間課題とを別個に施行し、前

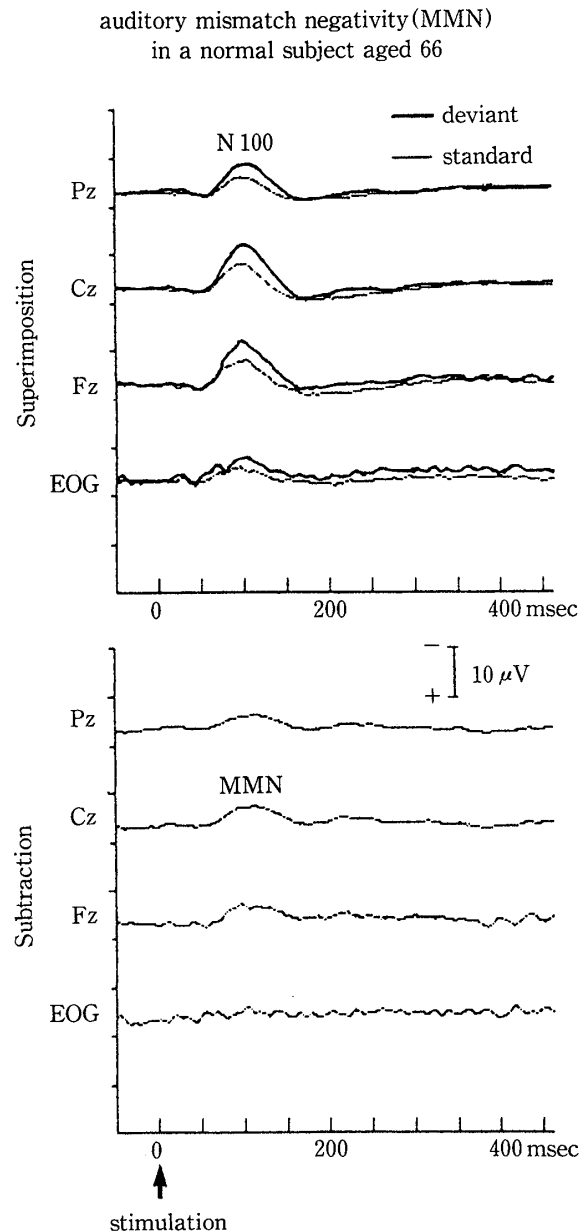


図9 健常高齢者における MMN 波形の描出 (大澤, 1997²⁴⁾より引用)
上段は、逸脱刺激 (deviant) による ERPs (太線) と標準刺激 (standard) による ERPs (細線) の重ね書きであり、下段は、前者から後者を差し引いた引算波形で、MMN が描出されている。

者の非標的刺激に対する ERPs から後者に対する ERPs を差し引いた引算波形から抽出される内因性の陰性電位である^{24)~27)32)43)47)48)53)~55)} (図 10)。この原理は、既述の両 ERPs に共通する刺激の物理的特性に依存する外因性成分と刺激の感知に関連する成分を相殺して、刺激感知後の刺激の同定・符号化や特徴抽出、すなわちパターン認知の過程

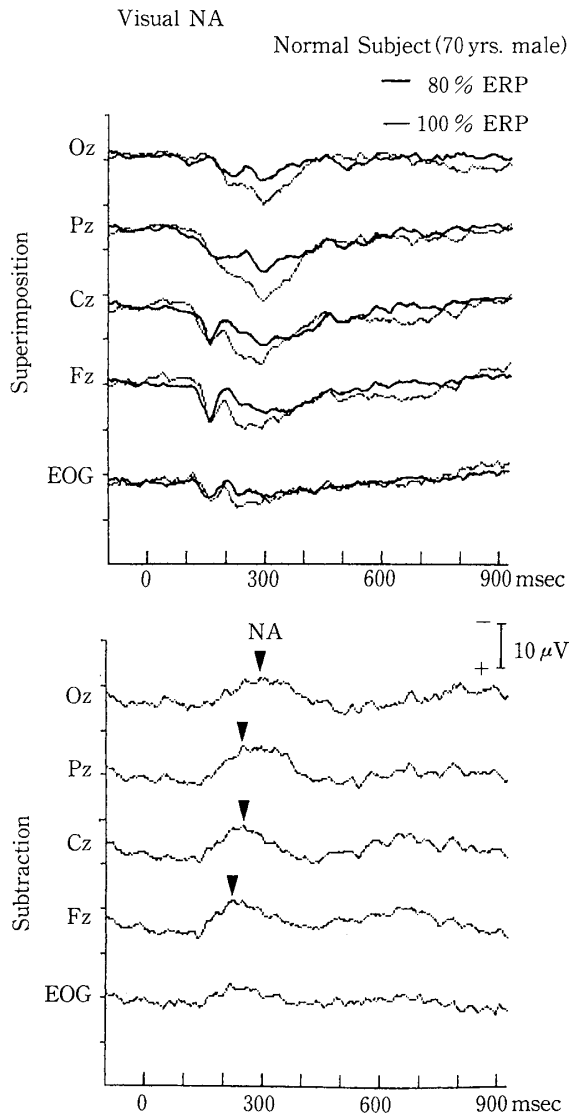


図10 健常高齢者における視覚刺激によるNA波形の描出(大澤, 1997²⁴⁾より引用)

上段は, 弁別課題における出現頻度80%の非標的刺激によるERPs(太線)と非弁別課題における出現頻度100%の刺激によるERPs(細線)の重ね書きであり, 下段は, 前者から後者を差し引いた引算波形で, NAが描出されている。

と, それに引き続き抽出された刺激情報と記憶との照合, すなわち記憶探査過程とから成る刺激評価過程を反映する内因性電位を抽出することである^{24)~27)32)43)47)48)53)~55)}。

視覚性NAは, 刺激として図形や文字が用いられ, 潜時130~150 msecに後頭部優位に立ち上がり, 潜時225~320 msecに最大頂点を有する(図9)⁵⁵⁾。少なくとも3つの亜型から成り, NA1(N180), NA2(N250), NA3(N310)が, 後頭・頭頂

部, 正中中心部, 後頭・頭頂部で, それぞれ優位に出現し, NA2が最大振幅を呈する⁵⁵⁾。

聴覚性NAは, 刺激として純音が用いられ, 潜時40~70 msecに正中中心・頭頂部優位に立ち上がり, 140~170 msecに最大頂点を有する⁴³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾。2つの亜型から成り, 最大頂点を示す正中中心部優位のNA1(N140-170)と, 課題により分布が変化するNA2(N230)が挙げられ⁴³⁾⁵⁴⁾⁵⁵⁾, 前者は視覚性NAのNA2(N250)に相当する⁵⁵⁾。

NAの特徴として, 刺激の出現頻度には影響されず, 頂点潜時は刺激弁別の困難性に比例して遅延するが, 起始部潜時は変わらない^{24)~27)43)53)~55)}。その持続時間が情報処理容量に比例して延長し, その頂点潜時が情報処理量や期待に比例して遅延する^{24)~27)43)53)~55)}。NAの生理学的意義として, NAの前半部が刺激の同定・符号化や特徴抽出, すなわちパターン認知, 後半部が記憶探査を, それぞれ反映する^{24)~27)43)53)~55)}。なお, 刺激変化の予期がNAの発現に影響を与えることからその発現機序が純粋に自動的であるとはみなされていない⁵⁶⁾。

NAの発生源としては, 感覚モダリティ特異性がみられ, 視覚性NAでは視覚連合野⁵⁵⁾, 聴覚性NAでは, NA1には前頭葉皮質, NA2には側頭・頭頂葉連合野が推定されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

視覚性NAが若年成人群に比し高齢者群において左側頭後部(T5)で潜時が遅いことから, 脳内情報処理の早期段階であるパターン認知レベルにおいて加齢変化が既にみられるとの報告³²⁾がある。他方, NAは加齢による生理的変化を呈さないことから, 脳内情報処理過程の加齢変化は刺激の分類過程以降に生じるとの報告⁴⁷⁾⁴⁸⁾もみられる。

NAの頭皮上分布の加齢変化は, 若年成人に比し高齢者において, 視覚性NAがより頭頂部側に, 聴覚性NAがより中心部側に, それぞれ分布することから, 感覚モダリティ依存性を呈するとされる⁵⁷⁾。

痴呆疾患患者においては, P300, N200とは異なり遅延しなかったことから, 痴呆における情報処理過程の障害は, 早期の刺激の同定・パターン認知には認められず, 刺激の分類過程以降に生じると考えられる²⁰⁾。

おわりに

P300のほか、早期陰性成分のN200 (N2b), MMN, NAなどの脳内各情報処理過程に対応するERPs成分からみた老化と痴呆について概説した。

稿を終えるに当たり御校閲戴きました当教室の岩田 誠教授に深謝致します。

文 献

- 1) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH et al : Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **44** : 447-458, 1978
- 2) Bashore TR : Age-related changes in mental processing revealed by analyses of event-related brain potentials. *In* Event-Related Potentials Basic Issues and Applications. (Rohrbaugh JW, Parasuraman R, Johnson R Jr eds) pp242-275, Oxford Univ Press, New York (1990)
- 3) Kok A, Zeef EJ : Arousal and effort: a review and theoretical synthesis of studies of age-related changes in event-related potentials. *In* Event-Related Brain Research (EEG Suppl 42). (Brunia CHM, Mulder G, Verbaten MN eds) pp324-341, Elsevier Science, Amsterdam (1991)
- 4) 伊藤順子 : 事象関連電位の健康成人における性差と加齢の影響および痴呆患者での検討. *臨病* **39** : 859-864, 1991
- 5) 大澤美貴雄, 丸山勝一 : 老年者の事象関連電位. 老化と疾患 **5** : 1009-1017, 1992
- 6) Kügler CFA, Taghavy A, Platt D : The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology* **39** : 280-303, 1993
- 7) 大澤美貴雄 : 老化. 「事象関連電位 (ERP) マニュアル—P300を中心として—」(加我君孝, 古賀良彦, 大澤美貴雄他編), pp80-88, 篠原出版, 東京 (1995)
- 8) Osawa M : P300 and neuropsychological function in normal aging and dementia. *In* Perspectives of Event-Related Potentials Research (EEG Suppl 44) (Karmos G, Molnár M, Csépe I, et al eds) pp369-376, Elsevier Science, Amsterdam (1995)
- 9) Polich J : Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology* **33** : 334-353, 1996
- 10) Anderer P, Semlitsch HV, Saletu B: Multichannel auditory event-related brain potentials: effects of normal aging on the scalp distribution of N1, P2, N2 and P300 latencies and amplitudes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **99** : 458-472, 1996
- 11) Ito J, Takamatsu N, Kimura J : Effects of aging on components of somatosensory event-related potentials elicited by different stimulus conditions. Conventional averages and single-trial analysis. *Intern J Neurosci* **85** : 165-172, 1996
- 12) 大澤美貴雄 : 老化と事象関連電位. *神経研の進歩* **42** : 805-815, 1998
- 13) Goodin DS, Squires KC, Starr A : Long latency event-related component of the auditory evoked potentials in dementia. *Brain* **101** : 635-648, 1978
- 14) 福迫俊弘 : 痴呆患者における事象関連電位の波形分布. *脳波と筋電図* **19** : 283-289, 1991
- 15) 大澤美貴雄, 丸山勝一 : 痴呆疾患の事象関連電位 P300. *内科* **70** : 220-223, 1992
- 16) 大澤美貴雄, 投石保広, 牛島良介ほか : Mismatch negativity (MMN) の加齢変化と痴呆における変化. *臨脳波* **36** : 791-797, 1994
- 17) Tachibana H, Aragane K, Sugita M : Event-related potential components analysis of cognitive impairment in patients with multiple lacunar infarcts. *Intern Med* **34** : 144-147, 1995
- 18) Tachibana H, Aragane K, Sugita M : Event-related potentials in patients with cerebellar degeneration: electrophysiological evidence for cognitive impairment. *Cogn Brain Res* **2** : 173-180, 1995
- 19) 飯嶋 睦, 大澤美貴雄, 鄭 秀明ほか : 神経心理学的検査と聴覚性 mismatch negativity (MMN) との関連性. *神経心理* **12** : 311, 1996
- 20) 飯嶋 睦, 大澤美貴雄, 鄭 秀明ほか : パーキンソン病における事象関連電位 (NA, N2b, P300) と神経心理検査との関連性. *Ther Res* **18** : 305-309, 1997
- 21) 大澤美貴雄, 飯嶋 睦, 柴田興一ほか : 痴呆疾患における大脳誘発電位と事象関連電位. *臨脳波* **39** : 795-802, 1997
- 22) Osawa M, Suda A, Ushijima R et al : Mecobalamin (MB12) effects on event-related potential (P300). *In* Brain Topography Today (Koga Y, Nagata K, Hirata K eds), pp710-714, Elsevier, Amsterdam (1998)
- 23) 大澤美貴雄 : 視覚認知への臨床生理学的アプローチ. *神経研の進歩* **39** : 646-655, 1995
- 24) 大澤美貴雄 : 脳高次機能とその障害—各種検査の役割 誘発電位. *Clin Neurosci* **15** : 757-760, 1997
- 25) 大澤美貴雄 : 事象関連電位 (ERP). *臨検* **41** (Suppl) : 1402-1407, 1997
- 26) 大澤美貴雄 : 事象関連電位. *Brain Med* **10** : 123-

- 130, 1998
- 27) 大澤美貴雄：視覚刺激による事象関連電位 (ERP). 「臨床誘発電位ハンドブック」(黒岩義之, 園生雅弘編), pp200-215, 中外医学社, 東京(1998)
- 28) 投石保広：P300 と OR—分裂病に関する論文について—。脳と精神の医学 4 : 353-356, 1993
- 29) Picton TW : The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol* 9 : 456-479, 1992
- 30) Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV et al : Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 1. Effects of normal aging. *Pharmacopsychiatry* 37 : 20-27, 1998
- 31) Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV et al : Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 160-174, 1998
- 32) Czigler I, Csibra G, Ambró A : Aging, stimulus identification and the effect of probability: an event-related potential study. *Biol Psychol* 43 : 27-40, 1996
- 33) Friedman D, Kazmerski V, Fabiani M : An overview of age-related changes in the scalp distribution of P3b. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 104 : 498-513, 1997
- 34) 飯嶋 睦：事象関連電位 (P300) の加齢変化—topographic mapping による検討—。東大医大誌 63 : 181-190, 1993
- 35) Pfefferbaum A, Ford JM, Weller BJ et al : ERPs to response production and inhibition. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60 : 423-434, 1985
- 36) 大澤美貴雄, 鄭 秀明, 宮崎晶子ほか：脳梗塞患者における Nogo P3 の検討。Ther Res 18 : 317-323, 1997
- 37) Osawa M, Iijima M, Ushijima R et al : Nogo P3 as a test of inhibitory cognitive function in normal aging and cerebrovascular disorders (CVDs). *In* The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association (IRMA VIII), (Ueda S, Nakamura R, Ishigami S eds) pp277-281, Monduzzi Editore, Bologna (1997)
- 38) Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D et al : Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. 1998 *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 406-413, 1998
- 39) Sasaki K, Gemba H, Nambu A et al : Cortical activity specific to no-go reaction in go/no-go reaction time hand movement with colour discrimination in monkeys and human subjects. *Biomed Res* 13(Suppl 1) : 5-9, 1992
- 40) Iijima M, Osawa M, Ushijima R et al : Nogo Event-Related Potentials (ERPs) in Parkinson's Disease. (EEG Suppl), Elsevier Science, Amsterdam (in print)
- 41) Schröger E : Event-related potentials to auditory stimuli following transient shifts of spacial attention in a Go/Nogo task. *Biol Psychol* 36 : 183-207, 1993
- 42) 中山温信, 大澤美貴雄, 丸山勝一：前頭葉機能の加齢変化；新修正 Wisconsin Card Sorting Test による検討。脳と神経 42 : 765-771, 1990
- 43) 投石保広, 下河内稔：弁別課題にみられる初期陰性成分の分析—NA, MMN, N2b の比較検討。生理心理 8 : 19-30, 1990
- 44) Enoki H, Sanada S, Yoshinaga H et al : The effects of age on the N200 component of the auditory event-related potentials. *Cogn Brain Res* 1 : 161-167, 1993
- 45) Schröger E : The influence of stimulus intensity and inter-stimulus interval on the detection of pitch and loudness changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100 : 517-526, 1996
- 46) Osawa M, Iijima M, Nageishi Y et al : Automatic and controlled processing in normal aging and dementia. *In* Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research (Ogura C, Koga Y, Shimokochi M eds) pp743-750, Elsevier Science, Amsterdam (1996)
- 47) Osawa M, Iijima M, Nageishi Y et al : Neurophysiological correlates of event-related potentials (ERPs) in normal aging. *In* Recent Advances in Clinical Neurophysiology (Kimura J, Shibasaki H eds) pp698-703, Elsevier Science, Amsterdam (1996)
- 48) Tachibana H, Aragane K, Sugita M : Age-related changes in event-related potentials in visual discrimination tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 100 : 299-309, 1996
- 49) Amenedo E, Díaz F : Automatic and effortful processes in auditory memory reflected by event-related potentials. Age-related findings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108 : 361-369, 1998
- 50) Näätänen R, Alho K : Mismatch negativity—A unique measure of sensory processing in audition. *Intern J Neurosci* 80 : 317-337, 1997
- 51) Verleger R, Neukater W, Kompf D et al : On the reasons for the delay of P3 latency in the

- healthy elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **79** : 488-502, 1991
- 52) **Pekkonen E, Jousmaki V, Partanen J et al** : Mismatch negativity area and age-related auditory memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **87** : 321-325, 1993
- 53) **Ritter W, Simon R, Vaughan Jr HG et al** : Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science* **218** : 909-911, 1982
- 54) **Novak GP, Ritter W, Vaughan Jr HG et al** : Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **75** : 255-275, 1990
- 55) **松岡洋夫** : 事象関連電位.「最新臨床脳波学」(佐藤光源, 松岡洋夫編), pp243-305, 朝倉書店, 東京 (1993)
- 56) **Simson EW, Ritter W, Vaughan Jr HG** : Effects of expectation on negative potentials during visual processing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **62** : 24-31, 1985
- 57) **Osawa M, Ushijima R, Iwata M** : A comparison of topographic mapping (TP) of auditory and visual NA and its age-related changes. *In Brain Topography Today* (Koga Y, Nagata K, Hirata K eds) pp558-562, Elsevier, Amsterdam (1998)
-