原 著

順天堂医学 36 (3)
P. 367~380 (1990)

老年期痴呆患者の聴性誘発反応について

—アルツハイマー型老年痴呆と脳血管性痴呆の比較—

Auditory-evoked potentials in senile dementia : Comparison
with senile dementia of Alzheimer type and vascular dementia

四 宮 雅 博*

MASAHIRO SHINOMIYA, M. D.

聴性誘発反応, すなわち聴性脳幹反応 (ABR)・聴性中間反応 (MLR)・頭頂部緩反応 (SVR) の潜時・振幅を測定し, 加齢・痴呆による変化を検討した。

対象は65歳以上とし, 正常加齢者群20名・脳血管性痴呆群 (VD) 21名・アルツハイマー型老年痴呆群 (SDAT) 32名である。また, 対照群として20歳代の若年健常者10名を用い, 自覚閾値上60dBのクリックまたはトーンバーストを一側ずつ両耳に与えた。その結果, 正常加齢者群では MLR で Po・Pa 成分の潜時の延長を認めた。VD では, ABR で I-III IPL の延長を認めた。SDAT では, ABR で左側 III-V IPL の延長を認め, MLR では Nb・Pb 成分などの後期成分の出現率の低下を認めた。

加齢における MLR の変化は, その反応起源から視床および上行性網様体賦活系の機能低下を示唆するものであり, 老人性睡眠障害などの症状との関連が考えられる。VD での I-III IPL の延長は, 脳動脈硬化の度合を反映している可能性がある。SDAT での ABR および MLR の変化は, 痴呆の重症度と相関するものであった。以上の所見は, 聴性誘発反応の今後の臨床応用への可能性を示唆するものである。

索引用 語 : 聴性誘発反応, 加齢, 脳血管性痴呆, アルツハイマー型老年痴呆

Key words : auditory-evoked potentials, aging, vascular dementia, senile dementia of Alzheimer type

緒 言

高齢化社会を迎え, 老化 (加齢)・痴呆は大きな社会問題となっている。それに伴い, 加齢・痴呆についての研究もますます盛んに行われている。

神経生理学的分野ではこれまでの脳波学的研究に加え, 最近では P3 成分などの事象関連電位を

脳機能と関連させた研究が多い。P3 はヒトの認知機能を反映するとされているが, 課題負荷に対する対象の協力を必要とするため, 重症の痴呆患者には適用できない。

著者は, 聴性誘発反応において, より生理的反応とされている聴性脳幹反応 (Auditory Brainstem Response ; 以下 ABR と略), 聴性中間反応 (Middle Latency Response ; 以下 MLR と略), 頭頂部緩反応 (Slow Vertex Response ; 以下 SVR と略) の各反応の潜時および振幅を測定し, 加齢および痴呆による変化を検討した。

ABR は Fig. 1¹⁾ に示したように, I 波から VII

* 順天堂大学医学部精神医学講座

Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[Oct. 23, 1989 原稿受領] (Nov. 16, 1989 掲載決定)

の反応波からなり、その反応起源も明らかにされている。Fig.-2²⁾は対数時間軸を用いて、ABR・MLR・SVR を同時に示したものである。ここからわかるように、ABR・MLR・SVR は一連の

聴性誘発反応であり、そのフィルターや解析時間を変えて得られる反応波形である。

対象および方法

対象は65歳以上とし、正常加齢者20名・脳血管性痴呆(Vascular Dementia；以下 VD と略)21名・アルツハイマー型老年痴呆 (Senile Dementia of Alzheimer Type；以下 SDAT と略)32名であった。また、20歳代の若年健常者10名を対照群として用いた。正常加齢者の基準は、社会的・職業的に十分機能していることとした。

なお、痴呆群では全例で脳代謝賦活剤・脳循環改善剤、および少量の minor tranquilizer を投与されていた。正常加齢者および若年健常者では、向精神薬は投与されていない。

痴呆の診断は、臨床症状・臨床経過・頭部 CT-scan および Hatchinski の Ischemic Score を用い、DSM-III の診断基準に従って行った。また、両痴呆群については、長谷川式簡易痴呆スケールを用いて分類し、さらに SDAT については、松本と松元³⁾によるアルツハイマー病の病期分類を修正した、新井ら⁴⁾によるアルツハイマー病臨床病期分類に従ってⅠ期・Ⅱ期・Ⅲ期に分類し検討した。各群の構成は Table-1 に示した。

記録電極は銀皿電極を用いた。記録は耳後部を基準電極とし、国際10-20法におけるCzより導出し、前額部を接地した。

音刺激は音刺激装置 3G26 (三栄測器製) より与えた。音圧は自覚閾値上60dB とし一側づつ両耳に与え、ABR・MLR・SVR を記録した。

ABR・MLR の記録の際はクリック

Fig.-1 Auditory Brainstem Response¹⁾

Fig.-2 A Series of Auditory Evoked Potentials²⁾

Table-1 Classification of the subject

	case	mean age
Young Normal	10	21.6±1.9
Normal Aging	20	71.4±7.0
Vascular Dementia (VD)	21	74.6±6.7
HASEGAWA Dementia Scale		
PD (Predementia)	10	72.8±5.8
D (Dementia)	11	76.7±7.5
Senile Dementia of Alzheimer Type (SDAT)	32	76.5±8.1
HASEGAWA Dementia Scale		
PD	14	75.0±9.2
D	18	77.4±7.4
Clinical Stage		
Stage I	14	77.2±9.0
Stage II	12	74.9±7.1
Stage III	6	75.9±9.2

を用い、刺激間隔は125msec、加算回数は1500回とした。解析時間は、ABRは10msec、MLRは100msecとした。SVRはの記録は立ち上がり10msec、持続100msecのトーンバーストを用い、刺激間隔は1525msec、加算回数は100回、解析時間は500msecとした。フィルター帯域は、ABRでは8～3000Hz、MLRでは8～300Hz、SVRでは0.8～30Hzとした。SVRでは、オドボール課題を負荷した場合と負荷しない場合について記録した。オドボール課題としては、高頻度刺激音として1000Hzを、低頻度刺激音として2000Hzを、4:1の割合でランダムに与えた。なお、オドボール課題を了解できない痴呆患者には、課題負荷は行わなかった。加算は、シグナルプロセッサ7T18 (三栄測器製) を用いて行った。

自覚閾値の測定が不可能な被検者に対しては、100dBの音圧で検査し、ABRのⅠ波潜時が正常範囲内にある者のみを対象とした。また、自覚閾値が60dBを越える難聴者は対象から除外した。

結 果

若年健常者群と正常加齢者群を比較することによって、加齢による変化を検討した。次に、正常加齢者群とVDおよびSDATを比較することで、痴呆による変化を検討した。さらに、VD

およびSDATの結果を、長谷川式簡易痴呆スケールやアルツハイマー型臨床病期分類を用いて下位分類し、痴呆の重症度との関連を比較検討した。

1. 反応波形の種々相

Fig.-3の最上段(A)に、典型的な波形として若年健常者群の一例を示した。図中にあるようにABRに関しては、そのⅠ波・Ⅲ波・Ⅴ波の潜時およびⅠ-Ⅲ頂点間潜時 (Inter Peak Latency; 以下IPLと略)、Ⅲ-ⅤIPL・Ⅰ-ⅤIPLを測定した。MLRに関しては、Po・Na・Pa・Nb・Pbの各成分の出現率、および潜時を測定した。SVRでは、P1・N1・P2の各成分の潜時および出現率を測定した。各頂点の同定に際しては、各反応波形をダブルトレースして再現性のあるものを頂点とした。MLRやSVRの頂点の同定は、頂点を過ぎて立ち上がりを示すものを陰性頂点とし、頂点を過ぎて立ち下がるものを陽性頂点とした。なお、以下に示す結果は全て刺激耳側の同側誘導のものである。

次に代表的波形を3例示した。Fig.-3-Bは正常加齢者群の一例である。Fig.-3-Aに比べてABRのⅠ-ⅢIPLの軽度の延長を認めたが、他は正常反応波形を示した。なお、MLRのPa成分は、筋原性反応も含んでいると思われるため高振幅となっているが、これは異常ではない。Fig.-3-CはSDATの一例である。Fig.-3-Aと比べ、ABRのⅠ-ⅢIPLが延長し、またⅢ-ⅤIPLも延長を認めた。そして、MLRではPb成分が消失していた。Fig.-3-DもSDATの一例である。この症例は長谷川式簡易痴呆スケールではD (DEMEN TIA) 群、アルツハイマー病臨床病期分類ではⅢ期に分類される重症例である。ABRではⅣ-Ⅴ複合波を形成しているが、ほぼ正常の反応波形である。しかし、MLRではNb成分以降の反応波形を認めず、SVRは無反応であった。

2. 各反応波形についての検討結果

A. ABR

ABRのⅠ・Ⅲ・Ⅴ波潜時をTable-2に示した。正常加齢者群や痴呆群では、若年健常者群に比べ各潜時のばらつきが大きかったが、有意差は認め

Fig.-3 Variety of Auditory Evoked Potentials

Table-2 I III V Peak Latencies of ABR(msec)

		Wave I	Wave III	Wave V
Young Normal	L	1.6±0.1	3.8±0.1	5.8±0.2
	R	1.6±0.1	3.8±0.1	5.8±0.2
Normal Aging	L	1.6±0.1	3.9±0.2	5.9±0.3
	R	1.7±0.1	4.0±0.3	5.9±0.3
VD	L	1.5±0.2	3.9±0.2	5.9±0.3
	R	1.6±0.2	3.9±0.3	6.0±0.3
SDAT	L	1.6±0.2	3.9±0.3	6.0±0.4
	R	1.7±0.2	3.9±0.3	6.0±0.4

なかった。次に、ABR の I-III IPL・III-V IPL・I-V IPL を Fig.-4 に示した。ここでは左耳刺激による左側誘導の結果のみを示した。また、IV-V 複合波を形成する症例は、IPL の計測が不正確になり易いため、V 波潜時および III-V IPL・I-V IPL の対象からは除外した。

統計学的検定については、潜時および振幅の検定については t 検定を用い、MLR の反応成分の出現率の検定については正規分布による検定を用いた。

Fig.-4 Inter Peak Latencies (IPL) of ABR

1) I-III IPL : 正常加齢者群および痴呆群では, 若年健常者群に比しばらつきも大きかったが, 延長傾向を認めた. そして, VD では VD-total ($2.4\text{msec} \pm 0.2$)・VD-PD (PRE DEMENTIA) (2.4 ± 0.1) とともに正常加齢者群との比較で有意な延長 ($p < 0.05$, $p < 0.05$) を認めた. なお, 右側誘導でも同様の傾向を示した.

2) III-V IPL : SDAT で延長傾向を認めた. SDAT-total (2.1 ± 0.2)・SDAT-III期 (2.3 ± 0.0) とともに正常加齢者群 (1.9 ± 0.2) との比較で有意な延長 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) を認めた. また, SDAT-III期は SDAT-I 期 (2.0 ± 0.1) との比較で有意な延長 ($p < 0.01$) を認めた. VD に関しては, 表には示さなかったが, 右側誘導で VD-total (2.0 ± 0.2) および VD-D (DEMENTIA) (2.2 ± 0.2) は, 正常加齢者群 (1.9 ± 0.2) との比較でそれぞれ有意な延長 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) を認めた.

3) I-V IPL : VD-D (4.5 ± 0.2) は, 正常加齢者群 (4.2 ± 0.2) との比較で有意な延長 ($p < 0.05$) を認めた.

4) ABR の左右差 : SDAT では, 正常加齢者群との比較で左側誘導でのみ有意差を認めた.

Fig.-5 Discrepancy of III-V IPL & I-V IPL between R & L recording in SDAT group

Fig.-5にSDATの左右両側のIII-V IPLおよびI-V IPLを示した. 表中, 各群の上段には左側誘導の, 下段には右側誘導の結果を示した. (以後Fig.-6からFig.-9においても同一群では上段に左側誘導の, 下段には右側誘導の結果を示した). 正常加齢者群との比較で, 有意差を示した群には*印をつけた. また, ——で結んだところは, 線で結んだ群間に有意差があったことを示す.

III-V IPL・I-V IPLともに左側誘導は右側誘導に比べ延長傾向を示した. 特にSDAT-III期ではIII-V IPL・I-V IPLともに右側誘導に比べ左側誘導で有意な延長を示した.

SDAT以外の群のABRでは, このような特徴的な左右差を示した群はなかった.

B. MLR

1) 出現率

a) Po成分 : 全例で認められ, 出現率は100%であった.

b) Na成分 : 筋原性反応の混入を認めることがあり, 出現率については必ずしも正確には測定し得なかった.

Pa・Na・Pbの各成分の出現率についてはFig.-6に示した.

Fig.-6 Detectability of Pa, Nb, Pb component of MLR

c) Pa 成分：右側誘導では、SDAT-Ⅱ期(73%)は正常加齢者群(100%)との比較で有意な出現率の低下($p<0.05$)を認めた。

d) Nb 成分：SDAT-total(左79%, 右72%)は、左・右両側誘導で正常加齢者群との比較で有意な出現率の低下(左 $p<0.05$, 右 $p<0.05$)を認めた。また、右側誘導の SDAT-D($p<0.05$), ならびに SDAT-Ⅱ期($p<0.01$), 左側誘導の SDAT-Ⅲ期($p<0.05$)でも有意な出現率の低下を認めた。

e) Pb 成分：VD では、右側誘導の VD-total(53%)および VD-D(33%)で正常加齢者群(84%)との比較で、それぞれ有意な出現率の低下($p<0.05$, $p<0.05$)を認めた。

SDAT では、Nb 成分と同様の傾向を示した。すなわち、SDAT-total(左39%, 右34%)は正常加齢者群(左79%, 右84%)との比較で、それぞれ有意な出現率の低下(左 $p<0.01$, 右 $p<0.01$)を認めた。SDAT の下位分類でも、重症度に関連した有意な出現率の低下を認めた。すなわち、右側誘導の SDAT-PD($p<0.05$)・左右両誘導の SDAT-D(左 $p<0.01$, 右 $p<0.01$)・SDAT-Ⅱ期(左 $p<0.01$, 右 $p<0.01$)・SDAT-Ⅲ期(左 $p<0.05$, 右 $p<0.01$)などで有意な出現率の低下を認めた。

さらに、右側誘導の SDAT-D は SDAT-PD と比べ有意な出現率の低下($p<0.05$)を認め、また SDAT-Ⅱ期はⅠ期との比較で(左 $p<0.01$, 右 $p<0.05$), Ⅲ期はⅡ期との比較で(左 $p<0.05$, 右 $p<0.05$)それぞれ有意な出現率の低下を認めた。

以上のように、MLR では全体として痴呆群、特に SDAT で Pa 成分以降の出現率の低下を認めた。

2) 潜時

Fig.-7 に各成分の潜時を示した。

a) Po 潜時：正常加齢者群(左6.8msec $\pm$ 1.0, 右 6.7msec $\pm$ 0.8)は、左右両誘導で若年健常者群(左 6.0 $\pm$ 0.5, 右 5.9 $\pm$ 0.6)

Fig.-7 Latencies of Po, Na, Pa, Nb, Pb component

Fig.-8 Latencies of P₁, N₁, P₂ component of SVR

に比べ有意な延長 (左 $p<0.05$, 右 $p<0.05$) を認めた。また、左側誘導の SDAT-PD (7.4 ± 0.7)、ならびに SDAT-I 期 (7.4 ± 0.7) でも正常加齢者群との比較で、それぞれ有意な延長 (左 $p<0.01$, 右 $p<0.05$) を認めた。

b) Na 潜時: Na 潜時は、その前後に筋原性反応が混入することが多く、Fig.-7 に示した潜時は必ずしも正確に測定し得たものではない。

c) Pa 潜時: Po 潜時同様、正常加齢者群 (左 29.8 ± 2.1 , 右 29.8 ± 2.7) は若年健常者群 (左 26.3 ± 3.5 , 右 25.9 ± 2.4) と比べ、左右両誘導で有意な延長 (左 $p<0.05$, 右 $p<0.01$) を認めた。

d) Nb 潜時: 左側誘導の正常加齢者群 (44.7 ± 5.4) は、若年健常者群 (41.0 ± 3.1) との比較で有意な延長 ($p<0.05$) を認めた。

e) Pb 潜時: 各群間で有意な差は認めなかった。

C. SVR

オドボール課題負荷による変化をみるため、若年健常者群における課題負荷時および非負荷時の

P1・N1・P2 潜時、および N1-P2 振幅について検討した (Fig.-8 Fig.-9)。潜時については一定の傾向は認めなかった。振幅については、課題負荷時のほうが非負荷時に比べ振幅が増大する傾向を認めたが、統計学的有意差はなかった。よって、SVR に関してはオドボール課題非負荷時 1 回目の記録について比較検討した。

1) P1 潜時: 各群間の比較で有意差を認めなかった。

2) N1 潜時: 左側誘導の SDAT-total ($108.6\text{ msec}\pm12.9$ $p<0.01$)・SDAT-D (109.8 ± 14.1 $p<0.05$)・SDAT-II 期 (111.4 ± 13.4 $p<0.01$)・V D-D (110.0 ± 14.2 $p<0.05$) などの群は、正常加齢者群 (99.1 ± 8.8) との比較で有意な延長を認めた。一方、右側誘導では SDAT-I 期 (111.4 ± 12.2 $p<0.05$) は正常加齢者群 (103.4 ± 7.7) との比較で有意な延長を認めた。

3) P2 潜時: 各群間の比較で有意差を認めなかった。

4) N1-P2 振幅: 左側誘導で、SDAT-PD ($6.2\mu\text{V}\pm3.2$ $p<0.05$) SDAT-III 期 (4.1 ± 3.6 $p<0.05$) などの群では、正常加齢者群 (9.0 ± 4.0) との比較で有意な振幅の低下を認めた。

なお、図 3-D に示したような SVR 無反応症例を 2 例認めた。

考 察

1. ABR

加齢における ABR についての報告は、Thomsen ら⁵⁾、Jeger & Hall⁶⁾ によるものがある。結果は一樣ではないが、V 波潜時の延長を指摘したものが多く、Beagley & Sheldrake⁷⁾ は、これを蝸牛および脳幹部における誘発反応の同調化 (Synchronization) の低下によるものとしている。一方、Allison⁸⁾ はこれらの結果について、I 波潜時の延長による二次的変化である可能性を述べている。われわれの結果からも、加齢者では Table-2 にあるように、I・III・V 波潜時は左右差も含めバラツキが大きい。これは老人性難聴もその一因

Upper line shows the data of left side derivation, lower line shows the data of right side derivation.

Fig.-9 N₁-P₂ amplitude of SVR

として考えられるが、痴呆患者では自覚閾値が十分正確に測定できないことも原因と思われる。このため、ABR の評価は刺激音の強さに影響を受けにくいとされている IPL を用いるほうが適切である。

IPL を用いた加齢における ABR についての報告は、Rosenhamer ら⁹⁾、Allison¹⁰⁾、Rosenhall ら¹¹⁾によるものがある。Rosenhamer ら⁹⁾、Allison¹⁰⁾は I-V IPL の延長を指摘したが、Rosenhall ら¹¹⁾は加齢と IPL の相関は無いとしており、その結論は一定ではない。Chu¹²⁾は、加齢による影響として I-V IPL 延長とともに III-V IPL の延長を指摘している。一方、Rowe¹³⁾は加齢による影響として I-III IPL の延長を指摘し、これは加齢による聴覚求心路の橋延髄部の退行変化を反映するものであると述べている。Harkins¹⁴⁾は、IPL の延長は加齢による蝸牛または蝸牛後部の伝導障害による可能性があると述べている。著者の結果からは、加齢による変化として Rowe¹³⁾の結果と同様に I-III IPL の延長傾向が認められた。これは、ABR の起源から考えると、聴神経核から上オリブ核への神経伝達時間の延長と考えられる。Goodin ら¹⁵⁾¹⁶⁾は、その原因として髄鞘の変化や神経伝達物質の現象・神経細胞の減少など、加齢による神経細胞の機能低下を指摘している。Harkins¹⁴⁾の記述にあるような、蝸牛および蝸牛後部を含む聴覚路末梢の機能低下は、臨床的には加齢とともに出現する内耳障害（老人性難聴）とも関連すると考えられ、I-III IPL 延長傾向はこれを反映した所見と考えられる。

I-III IPL の延長は、VD では一部有意差をもって認められた。VD の原因は脳血管障害であり、その背景には脳動脈硬化症の存在が重要とされている。脳動脈硬化は、通常加齢とともに出現・進行してゆくものであり、聴覚路末梢はこれを鋭敏に反映する部位である可能性がある。

また、VD では I-III IPL の延長所見以外に一定の関連性のある所見は得られなかった。すなわち、個々の症例では脳血管障害を反映したと思われる IPL の延長を認めたものもあったが、統計

学的有意差をもって出現するものではなかった。血管性病変は、脳のあらゆる部位で起こり得るものであり、この陰性所見は VD という疾患の特徴的所見ともいえる。

痴呆における ABR に関する報告は、著者の検索し得た範囲では Harkins¹⁷⁾のアルツハイマー病に関する報告があるのみである。ここでは、アルツハイマー病における ABR の V 波潜時の延長および I-V IPL の延長を指摘しており、これはアルツハイマー病による変性の直接の結果である可能性があると述べている。Harkins¹⁴⁾はまた、アルツハイマー病の病理過程は、皮質や皮質下構造の変性に限定されるものではないかもしれないと述べ、I-V IPL の延長は、アルツハイマー病において、健常な神経線維の減少や、神経伝達速度およびシナプス伝導遅延に変化があることを示唆するものであるとしている。

著者の結果からは SDAT の ABR では、特徴的所見として III-V IPL の延長を認めた。そして、アルツハイマー病臨床病期分類からみた場合、I 期から III 期になるに従って III-V IPL が延長する傾向が認められた。これは、SDAT におけるアルツハイマー原線維変化や脳内神経伝達物質の減少により神経伝達速度が低下し、そしてその神経変性が上部脳幹にまで及んだことを示唆するものと考えられる。

SDAT では、上記潜時の延長は左側誘導において顕著に認められた。Maehara ら¹⁸⁾の報告によると、65歳以上の日本人では、その87.9%～100%は右利きとされており、左側に優位半球をもつと考えられる。今回の結果から、優位半球側の変性と痴呆の関連が示唆されるが断定はできず、今後の課題である。

2. MLR

MLR については、その反応成分の潜時・出現率・発生起源等について、すでに多くの研究がなされている。そして、反応成分の命名も一部異なるものがある。ここでは、Fig.-3-Aに示したように各成分を、Po・Na・Pa・Nb・Pb と呼ぶこととする。

なお、Na 成分はその潜時近くに筋原性反応が混入し易い。本研究では、刺激音圧が自覚閾値上 60dB と強音圧を与えたため、殆どの症例で筋原性反応を認めた。このため、Na 成分の潜時及び出現率を正確に測定することは不可能であった。

次に、各成分の潜時及び出現率の値についてであるが、これまでの報告からは、測定条件（刺激音圧・フィルター等）によってその値が異なることがわかっている。よって、それらとの比較は適切ではないと考えられる。今回の研究においては、若年健常者に対し同一条件で検査を行い、その結果を基準値としそれとの比較検討を行った。

MLR の評価においては、意識水準や注意水準の及ぼす影響を考慮する必要がある。注意水準の及ぼす影響については門林ら¹⁹⁾の報告があり、ここでは刺激音に注意することによって MLR の振幅が減少するとされているが、潜時については著しい変化はないとされている。本研究においては、MLR の振幅についての評価は行っておらず、注意水準による潜時、出現率に対する影響は無視できるものと考えられる。

Mendel ら²⁰⁾、Kupperman ら²¹⁾、Özdamer²²⁾が報告しているように、MLR は一般に睡眠による影響は少ないとされている。しかし、Mendel ら²³⁾~²⁵⁾、沖津ら²⁶⁾は、深睡眠においては、Nb Pb の後期成分の出現率の低下や、潜時の延長がおこることを報告している。著者の結果からは、若年健常者群では Nb・Pb の後期成分の出現率は 100% であり、潜時についても、これまでの報告との比較では延長所見は認められなかった。正常加齢者群および痴呆群では、加齢による状況への順応性の低下からか、検査状況下では、全体に緊張傾向が認められ、少なくとも深睡眠にまで到った症例はないと思われる。このことから、本研究における MLR の反応潜時及び出現率には、睡眠による影響はないと考えられる。

MLR の反応成分の出現率について考察する。

出現率の低下については反応成分の反応そのものの消失か、反応潜時の延長により解析時間内に反応成分が出現しなかったのか、または S/N 比が

極度に低下し反応成分を同定できなかった場合の 3 つが考えられる。

後述するように、Nb 以降の成分は皮質聴領由来の反応と考えられる。痴呆群においては、Pb および Nb 成分の出現率の低下を認めた。MLR の後期成分の出現性の低下は、皮質聴領の変性を反映しているものと考えられ、痴呆との関連を示唆するものである。

SDAT では、後期成分出現率の低下は早期から認められ、痴呆が重症度を増すにつれて後期成分の出現率は顕著な低下を示した。これは、MLR 後期成分の出現性の低下と痴呆症状の出現との関連を示唆するものである。

MLR の潜時について考察する。

加齢における MLR に関する報告は、著者が検索し得た範囲では、Woods & Clayworth²⁷⁾によるものがあるのみである。そこでは、Na 成分の潜時には変化は認められなかったが、加齢による Pa 成分の潜時の延長、およびそれに続く Nb Pb 成分の潜時の延長を認めたと報告している。また、直接言及はしていないが、彼等の論文に示された TABLE II には、加齢による V 波 (Po) 潜時の延長も認められる。そして、この変化を中枢神経系の構造または神経化学的变化によるものと考え、McGeer & McGeer²⁸⁾の研究を引用し、次のような仮説を述べている。加齢により視床内に glutamic acid decarboxylase の濃度の減少が起こり、これが視床中継核を経て内側膝状体での聴性反応を減弱させる。そして Kraus ら²⁹⁾や Woods ら³⁰⁾の報告を引用し、内側膝状体を Pa の起源としている。

Picton ら³¹⁾は、Na の成分の起源は内側膝状体から視床付近であり、Pa 成分は皮質由来としている。また内田ら^{32~34)}は、Na 成分の起源は刺激反対側内側膝状体付近としている。原田ら³⁵⁾は、ネコにおける実験結果から、“A 反応” (Pa) は皮質聴領由来の反応としている。Buchward ら³⁶⁾は、この“A 反応”は視床網様系由来であるとしている。Parving ら³⁷⁾は、Pa は視床から皮質聴領由来の反応としている。Kraus ら²⁹⁾は側頭葉

障害の症例の MLR を研究し、Pa を皮質聴領から広汎な白質投射系由来の反応としている。また Woods ら³⁰⁾は、両側側頭葉障害症例の MLR を研究し、Pa は内側膝状体から側頭葉への広範囲の反応を反映するものであり、Pa の異常は病変の拡がりによるとしているが、潜時との関係については触れていない。

以上より、Pa の起源としては内側膝状体から皮質聴領、特に視床や中脳網様系の関与が考えられる。

著者の結果からも、正常加齢者群では Po、Pa および Nb の一部で潜時の延長を認めた。これは Woods & Clayworth²⁷⁾の報告と一致し、加齢による MLR の変化といえる。

Moruzzi & Magoun³⁸⁾や Schlag & Chaillet³⁹⁾、Schreiner ら⁴⁰⁾による実験から、上行性網様体賦活系と視床との関連が示唆されている。視床および上行性網様体賦活系は、ヒトの睡眠覚醒機構に大きく関与するとされている。

Po・Pa・Nb の潜時の延長は、加齢による視床や上行性網様体賦活系の機能低下を反映するものと考えられ、これは臨床的には、老人性不眠や昼夜逆転、夜間せん妄などの症状と関連していると考えられる。

MLR の出現率および潜時の結果からは、SDAT の ABR で認められたような左右差は認めなかった。これは MLR が ABR に比べ、鋭敏さに欠ける反応であるためと考えられる。

3. SVR

SVR の基礎的研究は Davis ら^{41) 42)}によるものがあるが、SVR では ABR や MLR に比し意識水準や睡眠によって受ける影響を考慮しなければならない。上原⁴³⁾は P2 など後期成分は、睡眠により大きく影響されると報告している。また、Laurian ら¹⁶⁾は、痴呆患者の SVR における N1—P2 振幅を繰り返し測定し、正常加齢者と比べ痴呆患者では、検査を反復しても N1—P2 振幅が減少しないと報告している。そして、これは痴呆における“habituation”の欠如と指摘している。また Goodin ら¹⁰⁾は、痴呆における N1・P2・P3 潜時、

N1—P2 振幅、P3 振幅を測定し、P3 成分が痴呆の評価に有用であった報告している。

著者は、SVR に認知機能が反映されるか否かをみるために、オドボール課題を負荷した場合とそうでない場合について、SVR の P1・N1・P2 潜時および N1—P2 振幅を測定した。若年健常者群では、オドボール課題負荷時と非負荷時の SVR の潜時および振幅に対する影響は認められず、オドボール課題負荷による変化は認められなかった。このため、SVR の潜時及び振幅の評価は、オドボール課題非負荷時 1 回目の記録をもって行った。

オドボール課題非負荷時の結果について検討したが、一部有意差を示した項目はあったが、一定の関連性は認められなかった。低頻度刺激と高頻度刺激をわけずに加算したことも原因の一つと考えられるが、P2 成分まででは、大脳皮質の認知機能は反映されないと思われる。

左右差についても有意な所見は得られなかった。SVR は、MLR に比べ意識状態によって、より大きな影響をうける。今回は個々の記録結果のばらつきが大きく、左右差が認められなかった一因と考えられる。本研究における SVR の結果からは、加齢・痴呆における有意な所見は得られなかったが、SDAT-D かつ SDAT-Ⅲ期の 2 症例で SVR が無反応であったことは、大脳皮質の変性の程度と関連したものと考えられる。ここでは症例数が少なく、後の検討に委ねたい。

4. 聴性誘発反応の精神科領域、特に痴呆に対する臨床応用について

ABR においては、Ⅰ-Ⅲ IPL の延長と VD の関連を認めた。このことから、Ⅰ-Ⅲ IPL の延長は、病的加齢現象を示す可能性があり、今後の脳血管障害の発症の可能性を示唆することも含めた、VD の発症と関連のある所見といえる。また、Ⅲ-V IPL の延長は、SDAT による変性が上部脳幹に及んだことを示す所見であり、SDAT 臨床評価の一指標になり得ると考えられる。

MLR においては、Po・Pa・Nb の潜時延長を認め、これは加齢による所見と考えられ、臨床診

治療に反映させることができるであろう。また、Pb 成分や Nb 成分の消失は、痴呆症状の出現・進行と関連がある。正常加齢者群の一部でも Pb 成分が消失しており、この所見は、将来の痴呆症状の出現を示唆する所見である可能性がある。

上記 ABR・MLR に関する結果は、長谷川式簡易痴呆スケールよりもアルツハイマー病臨床病期分類により反映された。長谷川式簡易痴呆スケールは主に記憶・見当識についての評価であり、またアルツハイマー病臨床病期分類は ADL (Activity of Daily Living) についての評価である。このことから、SDAT における神経生理学的変化は ADL に反映される傾向があると言える。

結 論

1. 加齢および痴呆における聴性誘発反応の変化を検討した。
2. 正常加齢者群では、ABR で I-III IPL の延長傾向と、MLR で Po・Pa の前期成分の潜時延長を認めた。MLR の所見は、その反応起源から老人性睡眠障害と関連する所見と考えられる。
3. 脳血管性痴呆群では、ABR で I-III IPL の延長を認め、MLR では Pb 成分の出現率の低下を認めた。ABR の所見は、脳動脈硬化を反映する可能性がある。また、他には一定の関連性をもつ所見は得られなかった。
4. アルツハイマー型老年痴呆群では、ABR では左側誘導の III-V IPL の延長と、MLR で Pb・Nb の後期成分の出現率の低下を認めた。これは、アルツハイマー型老年痴呆の脳変性の進行を示唆するものと考えられる。
5. アルツハイマー型老年痴呆群の ABR 以外は、特に左右差は認めなかった。これは MLR・SVR は、ABR に比べ反応の鋭敏性に欠けることと、意識状態により影響を受けやすいことによるものと考えられる。今後は意識レベルの定常化が課題となるであろう。
6. この結果は、診断ならびに加療による変化など、今後十分臨床応用できる可能性を示唆している。

本論文の要旨は、第16回・17回・18回脳波・筋電図学会において発表した。また、本論文の一部は臨床脳波 (Vol. 31, No. 1, 1989 Jan.) に掲載した。

稿を終えるにあたり、本研究において終始あたかなご支援とご指導を賜りました順天堂大学耳鼻咽喉科市川銀一郎教授に謹んで感謝の意を表します。また、日頃からのご指導とご校閲に対して、順天堂大学精神神経科飯塚禮二教授、井上令一教授、順天堂大学河村正三名誉教授に深謝いたします。そして、貴重な症例を診察する機会を与えて頂きました岡田病院岡田 功先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Stockard, J. J., Stockard, J. E. & Sharbroough, F. W.: Detection and localization of occult lesions with brain stem auditory responses. *Mayo Clin. Proc.*, **52**: 761~ 769, 1977
- 2) 河村正三監修, 市川銀一郎編集: 聴性誘発反応アトラス. 廣川書店, 東京, 1989
- 3) 松元寛仁, 松本秀夫: 老年期精神障害の成因と治療に関する研究 I. Pick 病と Alzheimer 病の鑑別診断. *医療*, **30**: 954~ 960, 1976
- 4) 新井平伊, 小林一成, 池田研二, 長尾佳子, 萩原隆二, 小坂憲司: Alzheimer 病の CT. *精神神経誌*, **85**: 1~14, 1983
- 5) Thomsen, J., Terkildsen, K. & Osterhammel, P.: Auditory brain stem responses in patients with acoustic neuroma. *Scand. Audiol.*, **7**: 179~ 185, 1978
- 6) Jerger, J. & Hall, J.: Effects of age and sex on auditory brainstem response. *Arch. Otolaryng.*, **106**: 381~ 391, 1980
- 7) Beagley, H. A. & Sheldrake, J. B.: Differences in brainstem response latency with age and sex. *Brit. J. Audiol.*, **127**: 69 ~77, 1978
- 8) Allison, T., Hume, A. L., Wood, C. C. & Goff, W. R.: Developmental and aging changes in somatosensory, auditory and visual evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **58**: 14 ~24, 1984
- 9) Rosenhamer, H. J., Linstrom, B. & Lundborg, T.: On the use of click-evoked electric

- brainstem responses in audiological diagnosis. II. The influence of sex and age upon the normal response. *Scand. Audiol.*, **9** : 93~100, 1980
- 10) Allison, T., Wood, C. C. & Goff, W. R.: Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials : latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **55** : 619~636, 1983
 - 11) Rosenhall, U., Björkman, G., Pedersen, K. & Kall, A.: Brain-stem auditory evoked potentials in different age groups. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **628** : 426~430, 1985
 - 12) Chu, Nai-Shin.: Age-related latency changes in the brain-stem auditory evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **62** : 431~436, 1985
 - 13) Rowe, M. J.: Normal variability of the brain stem auditory evoked response in young and old adult subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **44** : 459~470, 1978
 - 14) Harkins, S. W. & Lenhardt, M.: Brainstem auditory evoked potentials in the elderly. In : *Aging in the 1980s : Psychological issues*, edited by Poon, L. W., Washington, D. C.: American Psychological Association, 101~114, 1980
 - 15) Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson, B. H. & Starr, A.: Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **44** : 447~458, 1978
 - 16) Goodin, D. S., Squires, K. C., Henderson, B. H. & Starr, A.: Long latency event related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*, **101** : 635~648, 1978
 - 17) Harkins, S. W.: Effects of presenile dementia of the Alzheimer's type on brain stem transmission time. *Int. J. Neurosci.*, **15** : 165~170, 1981
 - 18) Maehara, K., Negishi, N., Tsai, A., Iizuka, R., Otuki, N., Suzuki, S., Takahashi, T., Miyoshi, T.: Handedness in the Japanese. *Developmental Neuropsychology.*, **4** : 117~127, 1988
 - 19) 門林岩雄, 豊島明照, 西島英利, 森 雅彦, 福居義久, 黄河正明 : 聴性中潜時反応と注意. *臨床脳波*, **25** : 112~115, 1983
 - 20) Mendel, M. I.: Influence of stimulus level and sleep stage on the early components of the averaged electroencephalic response to clicks during all-night sleep. *J. Speech Hear. Res.*, **17** : 5~17, 1974
 - 21) Kupperman, G. L. & Mendel, M. I.: Threshold of the early components of the averaged electroencephalic response determined with tone pips and clicks during drug-induced sleep. *Audiology*, **13** : 379~390, 1974
 - 22) Özdamar, O. & Kraus, N.: Auditory middle latency responses in human. *Audiology*, **22** : 34~49, 1983
 - 23) Mendel, M. I. & Goldstein, R.: Early Components of the averaged electroencephalic response to constant level clicks during all-night sleep. *J. Speech Hear. Res.*, **14** : 829~840, 1971
 - 24) Mendel, M. I. & Goldstein, R.: Effect of sleep on the early components of the averaged electroencephalic response. *Arch. Ohr.-Nas.-Kehlk. Heilk.*, **198** : 110~115, 1971
 - 25) Mendel, M. I. & Hosick, E. C.: Effect of secobarbital on the early components of the auditory evoked potentials. *Rev. Laryngol.*, **96** : 178~184, 1975
 - 26) 沖津卓二, 柴原義博 : 睡眠時における成人の聴性中間反応. *Audiology Japan*, **24** : 553~577, 1981
 - 27) Woods, D. L. & Clayworth, C. C.: Age-related changes in human middle latency auditory evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **65** : 297~303, 1986
 - 28) McGreer, E. G. & McGreer, P. L.: Neurotransmitter metabolism in the aging brain. In : R. D. Terry & Gershon (Eds.), *Neurobiology of aging*. Raven Press, New York, 399ff. 1976

- 29) Kraus, N., Özdamar, O., Hier, D. & Stein, L.: Auditory middle latency responses (MLRs) in patients with cortical lesions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **54**: 275~287, 1982
- 30) Woods, D. L., Clayworth, C. C., Knight, R. T., Simpson, G. V. & Naeser, M. A.: Generators of middle—and long—latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **68**: 132~148, 1987
- 31) Picton, T. W., Hillyard, S. A., Krausz, H. I. & Galambos, R.: Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **36**: 179~190, 1974
- 32) 内田利男, 市川銀一郎, 安藤一郎, 黄 正隆, 末続義幸: 聴性中間反応の検討. *Audiology Japan*, **22**: 167~172, 1979
- 33) 内田利男, 市川銀一郎, 黄 正隆, 原田克己: 内側膝状体破壊による聴性中間反応の変化. *Audiology Japan*, **22**: 167~172, 1979
- 34) 内田利男, 河村正三, 市川銀一郎, 黄 正隆, 原田克己: 聴性中間反応の性状について. *Audiology Japan*, **23**: 44~49, 1980
- 35) 原田克己, 市川銀一郎, 黄 正隆, 内田利男: 聴性中間反応に対する麻酔剤の影響. *Audiology Japan*, **23**: 150~158, 1980
- 36) Buchwald, J. S., Hinman, C., Norman, R. J., Huang, C. M. & Brown, K. A.: Middle and long latency auditory evoked responses recorded from the vertex of normal and chronically lesioned cats. *Brain Res.*, **205**: 91~109, 1981
- 37) Parving, A., Salomon, G., Elberling, C., Larsen, B. & Lassen, N. A.: Middle components of the auditory evoked response in bilateral temporal lobe lesions. *Scand. Audiol.*, **9**: 161~167, 1980
- 38) Moruzzi, G. & Magoun, H. W.: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **1**: 455~473, 1949
- 39) Schlag, J. D. & Chaillet, F.: Thalamic mechanisms involved in cortical desynchronization and recruiting responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **15**: 39~62, 1963
- 40) Schreiner, L., Rioch, D. Mck., Pechtel, C. & Masserman, J. H.: Behavioral changes following thalamic injury in cat. *J. Neurophysiol.*, **16**: 234~246, 1952
- 41) Davis, P. A.: Effect of Acoustic Stimuli on the Waking Human Brain. *J. Neurophysiol.*, **2**: 494~499, 1939
- 42) Davis, H. & Davis, P. A.: Electrical Reactions of the Human Brain to Auditory Stimulation During Sleep. *J. Neurophysiol.*, **2**: 500~514, 1939
- 43) 上原紀夫: 頭頂部緩反応 (SVR) の実験的研究. *Audiology Japan*, **28**: 828~843, 1985
- 44) Laurian, S., Gaillard, J. M. & Wertheimer, J.: Evoked potentials in the assessment of brain function in senile dementia. In: *Clinical applications of evoked potentials in Neurology*, edited by Courjon, J., Mauguiere, F. & Revol, M. Raven Press, New York: 287~293, 1982

Original Paper

Summary

Auditory-evoked potentials in senile dementia : Comparison with senile dementia of Alzheimer type and vascular dementia

We estimated the latency and amplitude of auditory-evoked potentials, including auditory brainstem response (ABR), middle latency response (MLR), and slow vertex response (SVR), and clarified the characteristics of the auditory-evoked potentials associated with aging and dementia.

The subjects were 73 people above 65 years of age, including 20 normal aging subjects, 21 patients with vascular dementia (VD), and 32 patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). Ten young normal subjects in their twenties were examined as controls.

The acoustic stimuli were a click and a toneburst. The intensity of the stimuli was 60dB above their hearing threshold ; however, for those whose hearing level could not be estimated, the I component of ABR was used as the index of the stimuli intensity.

In the normal aging group, the I-III inter peak latency (IPL) tended to increase in ABR, and the latency of the Po, Pa components increased in MLR. In the VD group, the I-III IPL increased significantly in ABR. In the SDAT group, the III-V IPL of left-side derivation increased in ABR, while the detectability of the Nb, Pb components decreased in MLR. SVR could not be observed in the two patients with severe SDAT.

The changes in MLR accompanied by aging suggest the dysfunction of the thalamus and of the ascending reticular formation activating system, and are considered to be related to senile sleep disturbance.

The increase in the I-III IPL in VD may reflect the degree of cerebral arteriosclerosis.

The change in ABR in SDAT suggests that degeneration has reached the upper brain stem in the severe cases, while the change in MLR was correlated with the degree of severity of SDAT.

These findings strongly suggest the possibility of clinical application of auditory-evoked potentials in the future.

Key words : auditory-evoked potentials, aging, vascular dementia, senile dementia of Alzheimer type,

MASAHIRO SHINOMIYA, M. D.

Department of Psychiatry, Juntendo University

School of Medicine, Tokyo, Japan