

原著

## 軽度認知障害 (MCI) 検出における 事象関連電位の有用性

### The usability of event-related potential for detecting mild cognitive impairment (MCI)

石川 健二<sup>1)</sup> 國末 和也<sup>2)</sup>

**要約**：初期の認知症のうち記憶力のみが障害され、日常生活動作などにはあまり問題のない症例については Mild Cognitive Impairment (以下 MCI) と考えるようになってきている。本研究では認知症に対する効果のあるリハビリテーションを行うために、MCI を早期に検出できることが重要であると示した。また MCI の実体について、対照群とアルツハイマー型認知症群 (以下 AD 群) の間に位置するものとして、記憶の低下状態とともに提示し、事象関連電位：P300 潜時の延長が、まさに対照群と AD 群の中間にあることを示した。これにより、聴覚事象関連電位による一定の成果が得られた。考察では、事象関連電位の特性を記すとともに、認知機能の評価内容や評価の精度をより高いものとするための方策について述べた。

**Key Words** : Mild cognitive impairment(MCI)、事象関連電位、P300

#### 1 はじめに

認知症に対する効果のあるリハビリテーションを行うための方策として、軽度認知症が疑われる高齢者を早期に発見することが重要である。例えば、毎日の散歩を習慣としていたり、手仕事を趣味実益にされるといった、上下肢の運動機能は保たれているが物忘れ傾向のすすんでいる方が多くみられる。このように日常生活では症状がわかりにくく、認知症に移行する可能性のある者を早めにみつけだしてリハビリテーションを行うことが、本人やその家族に

とってより良い人生をもたらすことにつながると考えた。

現在、認知症の研究として、MRI や DTI、SPECT、PET など様々な画像診断の報告がなされている。このような新奇的な画像検査は早期発見につながるとされているが、通常、一般の臨床現場では特異的な検査であることから限界がある<sup>1)</sup>。

そこで本研究を実施するにあたり、認知症の先駆的研究として注目されている Petersen をはじめとする米国グループが提唱する診断基準：Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative :Alzheimer's disease nerve image strategy(以下 ADNI)によって判定される MCI に着目した<sup>2)</sup>。Petersen らが提唱している MCI なる概念によると認知機能低下は病的状態に基

---

Kenji Ishikawa  
大阪河崎リハビリテーション大学  
リハビリテーション学部 作業療法学専攻  
E-mail : ishikawak @ kawasakigakuen.ac.jp  
1) リハビリテーション学部 作業療法学専攻  
2) リハビリテーション学部 言語聴覚学専攻

づく実体：clinical entity であるとした<sup>3)</sup>。また彼は身の回りのことは自分で行えるが、記憶が低下している MCI という状態にある患者を早期にみつけて、それ以上認知が進まないように治療を行うことが、認知症に対する有用な解決策であると言及している<sup>4)</sup>。そこで我々は今のところ認知症の診断はされていないが、認知機能が正常とはいえないグレーゾーンとされる軽度の認知障害、すなわち MCI と判定された者が本研究の対象として最も妥当であると考えた。

検査内容としては、認知機能の基盤とされる注意機能を評価できる神経心理学検査や、脳皮質から発生する電気的活動である脳波を客観的にみることができ、事象関連電位の数値を指標とした<sup>5)</sup>。事象関連電位検査は外傷後遺症の診断や障害度の評価に有用であることは勿論であるが<sup>6)</sup>、MCI と健常高齢者や AD との鑑別に有用であるとする結果を得たので以下報告する。

## 2 方法

### 2.1 対象

MCI 群：35 名（男性 16 名、女性 19 名、年齢  $74.5 \pm 6.8$  歳、教育歴  $11.4 \pm 2.7$  年）及び AD 群：6 名（男性 1 名、女性 5 名、年齢  $75.3 \pm 2.1$  歳、教育歴  $11 \pm 1.7$  年）については兵庫県西宮市にある脳外科クリニックに於いて平成 22 年 12 月から平成 23 年 3 月の間に受診された患者を対象とした。一方、健常高齢者対照群：20 名（男性 8 名、女性 12 名、年齢  $72.3 \pm 6.1$  歳

教育歴  $12.6 \pm 2.3$  年）については、神戸市シルバー人材センター登録者から無作為に抽出された者である。MCI 群と AD 群、対照群は年齢、教育歴ともにそれぞれ有意差はなく、健常高齢者は雇用がなされており神経学的既往はなかった。これら全ての対象者には、あらかじめ倫理的配慮として口頭と文書にて検査や情報保護に

関する説明を行い、書面にて同意が得られている。今回 Petersen らをはじめとする米国グループが提唱する以下の診断基準による MCI の診断がなされた<sup>2)</sup>。

- (1) 本人又は家族から記憶障害の訴えがある
- (2) 記憶以外の全般的な認知機能は概ね保持されている
- (3) 日常生活に支障をきたしていない
- (4) 認知症の重症度をしめす Clinical dementia scale：CDR<sup>7)</sup> で 0.5 認知症疑い程度
- (5) 認知症の診断基準は満たしていないが、客観的な評価で記憶障害が認められる

本研究では上記の基準にあわせて、認知症スクリーニング検査として用いられている Mini-mental state examination (以下 MMSE) が 24 点以上であり、Wechsler Memory Scale-Revised (以下 WMS-R) が明らかに異常のあるものとした<sup>8,9)</sup>。

### 2.2 評価とモニタリング

認知症が疑われる 65 歳以上の高齢者を対象として、脳外科医師が問診により、本人、家族から以前に比べて認知機能低下傾向にあること、日常生活機能が徐々に悪化してきていることなどの情報を確認しており、画像診断等により AD と MCI の鑑別がなされた<sup>10)</sup>。主に注意機能と記憶をみるため、MMSE、WMS-R の検査を実施した。また事象関連電位検査として聴覚誘発による P300 検査を実施した。これは高次脳機能検査としては、神経心理的な検査と同様な意義のあるものと考えられ、脳における情報処理速度を推定することができる検査と理解してよいであろう。事象関連電位検査では、P300 を実施したが、これは頭部の Fz、Cz、Pz の三点に電極を貼り付け、同時に 1000 ヘルツの純音を標準刺激として連続的に聞かせながら、ランダムに 2000 ヘルツの純音を標的的刺激として聞かせるものである。この間の脳波を

録って、50回を加算した。得られたP300の陽性頂点波形から潜時を測定した。これにより、脳内での情報処理速度が分かるものである<sup>11)</sup>。また標的刺激におけるボタン押し操作から測定された反応時間も記録した。なおP300の振幅も測定したが、個人差も多いかと考えられたので、詳しい分析をしていない。

### 2.3 分析方法

データの統計処理はSPSS for Windows.11.0.1J (2001) Standard Version.を使用した。3群の比較については分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を用いて群間比較を行い、その後の多重比較検定としてTukey-Kramer法を用いた。2変数の相関分析については、Pearson検定によって相関係数を算出した。それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$  水準をもって有意差があると判断した。

## 3 結果

MCI患者及びAD患者、対照群間の神経心理学的検査結果は、表のとおりである。WMS-Rにおいては、言語性記憶、視覚性記憶及び一般記憶の指数値を算出した結果、MCI患者の成績はAD患者と対照群との間に位置していた(表1)。事象関連電位検査では対照群に比べてMCI群は潜時が延長しており有意差がみられた(表2)。MCI群における標的刺激後の陽性頂点波形の潜時と反応時間においてPearson相関係数を求めたところ有意な相関を示した(図1)。なお全例で頭部CT検査も撮ってあるので、典型的な症例、即ち健常高齢者例の頭部CT写真、MCI症例の頭部CT写真、及びAD例の頭部CT写真を提示して、供覧する(図2)。

表1 MCI群、AD群、対照群における基本情報と神経心理学的検査の結果

	Control	MCI	AD
Number of subjects	20	35	6
Male	8	16	1
Female	12	19	5
Age	72.3±6.1	74.5±6.8	75.8±2.1
Education	12.6±2.3	11.4±2.7	11.0±1.7
MMSE	29.0±1.3	27.2±2.8	18.3±5.8*
WMS-R			
Verbal memory	101.5±13.2*	74.5±9.9	58.7±3.5
Visual memory	110.9±12.2*	75.9±20.8	54.3±7.5
Index			
General memory	105.4±12.1*	72.2±14.1	65.0±16.6
Con /Attention	104.8±15.3*	95.2±12.6	87.3±4.2
Delayed recall	99.7±30.2*	68.6±16.1	51.1±1.7

Data are means ± standard deviations. Significant differences between MCI and AD or MCI and control group by ANOVA (Tukey-Kramer) respectively. \* $p < 0.05$ . MMSE: Mini-mental state examination, TMT: Trail making test, D-CAT: Digit cancellation test, WMS-R: Wechsler Memory Scale-Revised, Con: concentration

表2 MCI群、AD群、対照群における事象関連電位 P300 潜時と反応時間

	Pz	Cz	Fz	RT
Control	352.3±43.2*	355.6±56.8	338.8±47.6*	329.7±47.8*
MCI	380.6±48.1	383.2±51.6	387.0±44.6	372.4±72.9
AD	437.3±119.2	432.6±121.4	423.3±127.6	353.3±106.6

Data are means ± standard deviations. Significant differences between MCI and AD or control group by ANOVA (Tukey -Kramer) respectively. \* $p < 0.05$

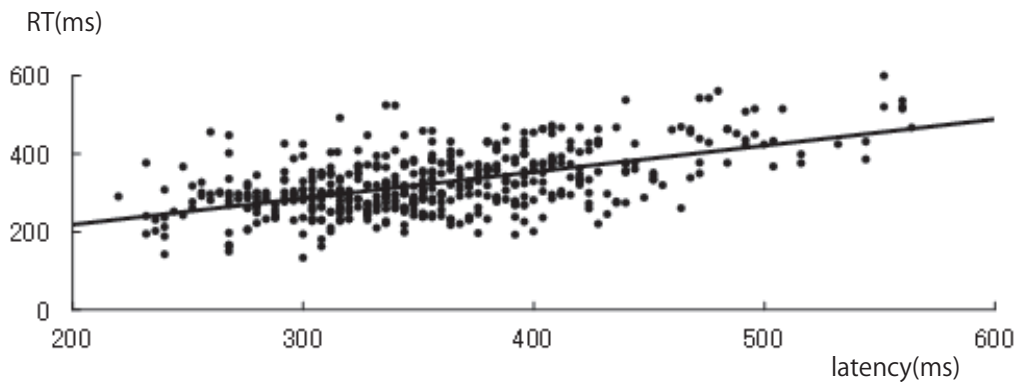


図1 標的刺激後の陽性頂点波形の潜時と反応時間との相関 ( $r = 0.566, p < 0.01$ )

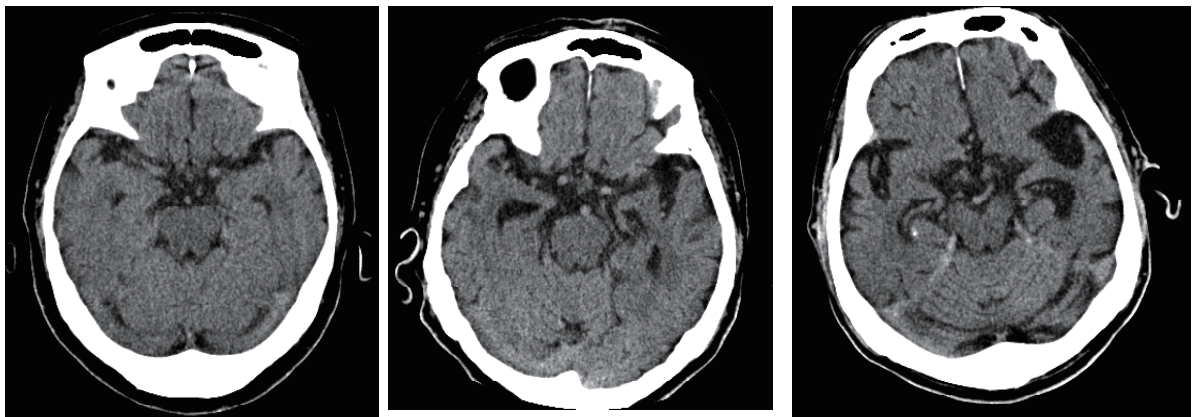


図2 CT画像：3群の典型例(中脳レベル、水平断面)

対照群例：側脳室下角は特に拡大していない(左)。

MCI群例：側脳室下角は少し拡大があるが、側頭葉自体の萎縮は少ない(中)。

AD群例：側脳室下角の拡大のほか、側頭葉も強く萎縮している(右)。

## 4 考察

### 4.1 Mild cognitive impairment (MCI)

MCIとは、本来の認知症とはいえないが、知的に健常ともいえない状態をさしており、認知症の最初期、あるいは前駆状態を意味するとも言える。現在MCIが注目されるようになったのは、将来認知症になるかどうかを早めに予測し、病気が予測される人々に対してはより積極的な予防的治療が行える狙いがあるからである。元来、軽度認知症を取沙汰されるようになった背景には、まずCrook Tらによって1986年にアメリカ国立精神保健研究所がAge-

associated memory impairment (AAMI) とよばれる診断基準が提唱された<sup>12)</sup>。しかし、この基準では生理的記憶障害も含まれる危険性が指摘されていた。一方Levy Rらはヨーロッパでは主流の概念である記憶以外の言語、注意、視空間、論理に着目し、健常な加齢現象の行きつく先として認知機能低下が起こりうるとしたAging-associated cognitive decline (AACD)を提唱した<sup>13)</sup>。その後PetersenらはMCIという概念を示し前述の診断基準を提唱した<sup>2)</sup>。MCIの構築化はパフォーマンスの異常に基づき、基本的には病態生理学的状態として言及している。そしてMCIは軽症に見えても進行性の疾

患であり、将来は重症化する可能性があるものと考えた。その後、先述したように2004年にアメリカで始まったADNI:アルツハイマー病神経画像戦略において、軽度AD、MCI患者、健常高齢者の研究がなされている<sup>2)</sup>。今回の研究で、MCI患者とした対象者のWMS-R結果がAD群と対照群との間に位置していたことは、Petersenらが言及している視覚性、言語性記憶の低下を初期症状とする病的実体であることに一致しており、ADNIに則ったMCI診断基準を基に対象を選定したことによるものと考えられる。

#### 4.2 注意機能と事象関連電位

ここで認知症の初期兆候となる「物忘れ」は認知の基盤となる注意障害からくる諸症状を呈する。ある特定の認知機能が適切に機能するためには、注意機能の適切かつ効率的な働きが必要である<sup>14)</sup>。注意機能は以下のように分類されている。Focused attention: 集中、Sustained attention: 維持、Selective attention: 選択、Alternating attention: 変換、Divided attention: 分配<sup>15)</sup>、があり刺激に対する注意の感度は注意機能の要素として重要であるとされている<sup>16)</sup>。そこで、注意機能の感度を測定できるP300オッドボール課題を用いることによって兆候を捉えることとした。P300はSuttonらによって最初に発見されたもので、標準刺激を与えた後に標的刺激を呈示しERPを記録していると約300ms後に大きな陽性電位が出現した。よってP300は刺激呈示による不確実さ:uncertaintyに関連して出現し、刺激により変動する内因性電位:endogenousであるとした<sup>17)</sup>。今回の実験の結果、MCI患者は明らかに対照群よりP300潜時が延長していた。このことはMCI患者の注意の感度が対照者よりも低下していることを示唆している。

#### 4.3 P300と情報処理速度

またDonchin EらによるとP300は被検者が標的刺激に注意を集中すると出現し、注意をそらせると出現しなくなる。特にP300は刺激評価時間における指標であり、認知文脈の更新:context updatingといった情報処理について刺激評価時間に含まれているとしている。またP300は情報処理過程における、定位反射の特異な役割であるとした。この点で、おそらく情報処理過程での注意や学習、記憶などのような多くの離散的要素に分割することは実りが多いことであることとしている<sup>18)</sup>。今回の検査では標的刺激後の陽性頂点波形の潜時と反応時間の間には十分な相関があった。よって事象関連電位は手指の反応速度とも関連があると考えられ、情報処理速度が手の敏速さに影響していると推測された。

これらの研究はまだ進行中ではあるが、私たちはMCI症例を提示し、同時に事象関連電位のP300潜時が、MCI群では対照群とAD群間にあることを示しえた。このことはFrodら<sup>19)</sup>やBennysら<sup>20)</sup>も報告しているが、事象関連電位のP300の潜時は明らかに有用な検査と思われるのでここに提示させていただいた。

## 5 結論

初期の認知症のうち記憶力のみが障害され、日常生活動作などにはあまり問題のない症例についてはMild Cognitive Impairment (MCI)と考えるようになって来ている。今回、健常高齢者対照群とAD群の間に位置するものとして、MCI群を記憶の低下状態とともに提示し、また、これらでは事象関連電位のP300潜時の延長が、まさに対照群とAD群の中間にあることを示した。

P300は注意や学習、記憶などの多くの離散的要素に分割される情報処理過程であり、定位

反射の特異的役割である。事象関連電位検査では対照群に比べてMCI群では潜時が延長していたため、MCI群の情報処理速度の低下があると推測された。また標的刺激後の陽性頂点波形の潜時がボタン操作の反応時間と相関していた。よって手の敏捷性と情報処理速度との関連が確認された。

本研究では認知症に対する効果のあるリハビリテーションを行うために、MCIを早期に検出できることが重要であるとした。その結果、聴覚事象関連電位による一定の成果は得られたとしている。そこで、私たちは認知機能評価の精度をより高いものとするために、言語性及び視覚性刺激に伴う事象関連電位の検査が必要と考えている。これは言語や視覚からの情報と作業記憶や dual task といった高次脳機能との関連性を確認する上でも有効なツールでもあり、今後の研究の一助になりえると考えている。

#### 謝辞

本研究の検査実施にご協力いただいた、シルバー人材センター神戸中部支部 坂尻所長、岡島氏に深く感謝いたします。

#### [文献]

- 1) N Schuff, P Zhu: Imaging of mild cognitive impairment and early dementia. *The British Journal of Radiology*, 80: 109-114, 2007.
- 2) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer' s disease neuroimaging initiative (ADNI). *Neurology*, 74: 201-209, 2010.
- 3) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome. *Arch Neurology*, 56: 303-308, 1999.
- 4) Petersen RC, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern Med*, 256: 183-194, 2004.

- 5) Polish J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*, 33: 334-353, 1996.
- 6) 山口三千夫、内藤泰男、石川健二 事象関連電位測定による外傷性脳障害判定の試み. *西宮市医師会誌* 12: 50-53, 2007
- 7) Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43: 2412-2414, 1993.
- 8) Folstein MF et al. "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat. Rec*, 12: 189-193, 1975.
- 9) Wechsler D, Stone CP, Wechsler Memory Scale Manual. New York: Psychological Corp, 1973.
- 10) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer' s disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer' s Disease. *Neurology*, 34: 939-944, 1984.
- 11) Naito Y. Assessment of Traumatic Brain Injury patients by WAIS-R P300 and performance on Oddball task. *Kobe J. medicine science*. 51: 95-105, 2005.
- 12) Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-Report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol*, 2: 261-276, 1986.
- 13) Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int. Psychogeriatr Spring* 6(1): 63-68, 1994.
- 14) Lezak MD. *Neuropsychological Assessment* 4th ed Oxford University Press. NY, 1983.
- 15) Sohlberg MM, Mateer CA. *Cognitive*

- rehabilitation an integrative neuropsychological approach. New York: The Guilford Press, pp.125-161. 2001.
- 16) Parasuramen R. The attention brain. The MIT Press Cambridge, pp.71-94, 2000.
- 17) Sutton S. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150: 1187-1188, 1965.
- 18) Donchin E, Heffley E, Hillyard S, et al. Cognition and Event-related potentials “ II The orienting reflex and P300” . *Annals New York academy of sciences*: 39-57, 1981.
- 19) Frodl T, Hampel H, Juckel G, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer’ s disease. *Psychophysiology*, 39: 175-181, 2002.
- 20) Bennys K, Portet F, Touchon J, et al. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 subcomponent in early diagnosis of Alzheimer’ s disease and mild cognitive impairment. *J Clinical Neurophysiological*, 24: 405-412, 2007.