

高所における大脳事象関連電位および聴覚誘発電位の変化

遠藤克昭

京都大学医学部生理学教室

中島道郎

大阪府済生会泉尾病院

人が平地から標高5000mを越える高所に移動すると頭痛、嘔吐、不眠といった自律神経系の機能障害に起因する症状に加えて、感覚および運動機能障害、判断力、記憶力の低下等の大脳および小脳の機能障害が現れる。本調査は、電気生理学的手法を用いて、これらの脳機能障害のメカニズムを解明するための手がかりを得ることが目的である。

1 はじめに

低酸素環境においては急性および慢性の中枢神経系の電気活動の変化が現れる。すでに、急性及び慢性の低酸素環境における脳波および視覚誘発電位の変化も報告されている。それとともに、高所滞在中はしばしば脳機能障害による症状も観察される。運動および感覚神経系の障害は、高所で現れる行動および感覚異常をひきおこす。下位中枢神経系における脊髄反射も、低酸素により変化が生じることが報告されている。しかしながら、上位脳の判断力をともなう感覚運動機能の慢性の低酸素環境における変化に関しては、まだくわしく報告されていない。

大脳運動感覚野の近くで記録される事象関連電位のP3電位は、付随陰性変動電位とともに感覚と運動機能連関の形成に重要な役割を受け持つ。P3やCNVは、刺激に反応する課題に対する学習の形成に一致して出現する。これらの電位は反復刺激に応答することにより増大するが、これは感覚刺激に対する予測機能が形成されることを示す。それ故、低酸素環境におけるP3やCNVの変化は、脳機能障害の程度を把握するための指標

となるであろう。われわれは今回の調査において、事象関連電位P3は、感覚誘発電位よりもさらに低酸素に対して感受性が強いことを示す所見を得た。またP3と同時にを行った、眼底網膜の調査結果から、眼底網膜出血のみられた被検者は、それがみられない被検者に比べて低酸素環境下で、P3がより著明に減少することが判明した。

2. 方法

測定データは、京都大学シシャパンマ医学学術登山隊(1990)に所属する21名の隊員の協力により得られた。被検者は、平地および高所において、イヤホンにより両耳から与えられた標的音刺激(2000Hz)に対して、ボタンを押して応答し、その時の脳波を頭頂部(Cz)より記録した。基準電極は左耳に接続した。標準刺激はクリック音または1000Hzの連続音を与えた。脳波は小型データレコーダ(TEAC, HR-10)により収録し、帰国後、実験室において反応加算誘発装置を用いて事象関連電位および聴覚誘発電位を検出した。また、同じ被検者について、高所に運び上げた眼底カメラ(CANON, CR4-45NM)により高所眼底

網膜出血の有無を観察した。

図1は、測定方法の概略を示す。被検者の脳 (Cz) から記録される脳波は前置増幅器 (PREAMP) を通して、4チャンネルレコーダーに接続する。刺激音は、2種類からなる。すなわち、標準刺激と標的刺激である。これらの刺激は、別のテープレコーダにより録音されたプログラムを再生して、被検者に音刺激としてイヤホンを通して与える。被検者は標的刺激を聞いた時のみボタンスイッチ (BUTTON SWITCH) を押す。このような方式で、平地 (標高0-100m) および高所の脳波を記録して保存し、後日、コンピュータを用いてデータ処理を行った。

3. 結果

図2は、記録した脳波の情報処理方法を示す。Aは、ヘッドホンから与えられる音刺激を模式的に示したものである。S1は基準刺激、S2は標的刺激である。S1の刺激としては単一のクリック音も用いた。Bは実際に記録された脳波を示す。S2の標的刺激の開始点をトリガーにして、それ

以後の脳波 (a, b, c) を加算したものがCである。実際には、10-30回加算するが、その結果得られた電位は、最初の負電位 (陰性電位) に続いて正の電位 (陽性電位, P3) が現れる。この電位が事象関連電位のP3である。標準刺激と標的刺激の出現の比率はほぼ1:1とした。通常は4:1以上にして、P3の大きな値を得るようにするが、本調査には標準刺激による聴覚誘発電位 (AEP) を記録する必要があるため標準刺激の割合を大きくした。

図3は、標準刺激によるAEPを示す。AEPの遅い成分は、通常、刺激後約100msの潜時で発生する陰性波 (N1) に続いて、潜時約200msの陽性波が現れる。AEPのN1-P2成分は、標高5020mの高所において、有意に減少した。Bに高度60m, 5020m (ABC) におけるAEP (N1-P2) の平均値を示す。標高5020mおよび5850mでのAEPの平均値は平地のそれに比べて有意に減少した。

図4Aは平地および高所における事象関連電位P3の記録を示す。高所 (5020m) で記録されたP3は平地のそれに比べて、著明に減少している。

図1. 記録装置の模式図

被検者の脳の電気活動は基準電極の耳介 (EARLOBE) と誘導電極の頭頂部 (Cz) の間で記録する。音刺激 (TONE) は標準刺激としてクリック音あるいは1000Hzの連続音を用い、標的刺激としては2000Hzの連続音を使用する。被検者は、標的刺激に対して BUTTON SWITCH を押す。脳の電気活動は前置増幅機 (PREAMP) を通して、カセット式データレコーダ (4 CHANNEL FM RECORDER)) に入力し録音する。音刺激はテープに録音し、別に再生用テープレコーダ (PLAYBACK) を用いて、ヘッドホンにより与える。このようにしてテープレコーダに録音した脳の電気活動 (脳波) を研究室に持ち帰って、デジタルコンピュータによりデータ処理を行う。

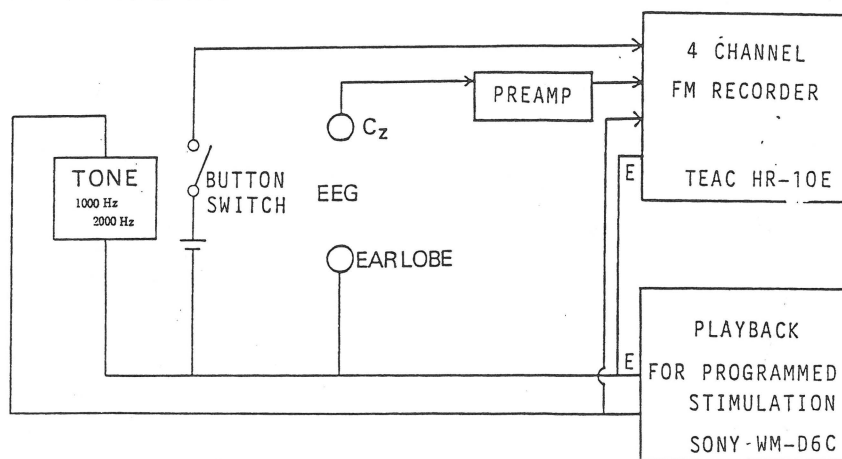


DIAGRAM OF RECORDING SYSTEM

図2. データ処理の方法の模式図

Aの上向きのパルスは標的刺激(S1)および標準刺激(S2)を表す。Bは同じ時間軸で、Aと共に記録した脳波(脳の電気活動)である。CはS1の標的刺激によりトリガーすることにより、同時に記録した脳波をデジタルコンピュータにより加算処理して得られた大脳事象関連電位(P3)である。標準刺激でトリガーすることにより得られる加算電位は、聴覚誘発電位(AEP)である。100msec以内の潜時で現れる成分を分析の対象から除き、本研究はN1-P2成分の消長を調べた。

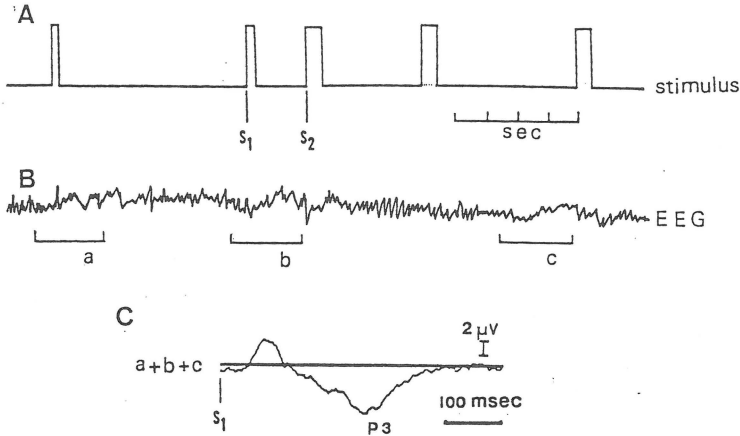


図3. 平地(標高50m)と高所(標高5020mおよび5850m)における聴覚誘発電位(AEP)

Aの上列および下列は平地(50m)および高所(5020m, BC)におけるAEPの記録例である。AEPの大きさとしては、N1(陰性電位)のピークからP2(陽性電位)までを測定した。平地のAEPに比べて5020mのAEPの大きさは約60%に減少している。Bは、平地におけるAEPの大きさの平均値を100%として、高所(5020mおよび5850m)のAEPの平均値を縦線の標準偏差(S.D.)とともにグラフに示したものである。

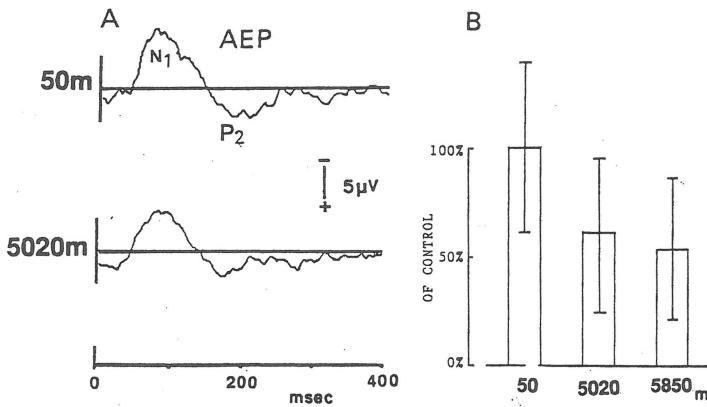


図4Bに平地, 5020m(BC)および5850m(ABC)の高所で記録されたP3の平均値をグラフで示す。5020mで最も小さく、さらに高度の大きい5850mのABCではかえってBCよりも大きくなっている。5020mのBCにおいてP3を記録したときは、平地からこの高度に到着した直後であった。

5850mのABCで記録したときは、その約1カ月後で十分に高所順応が形成されていた。

図5は5020mのBCにおけるP3の平均値をグラフに示したものである。左の1組は、眼底検査の結果網膜出血のみられた者(+)とみられなかった者(-)についてのP3の平均値を示す。網

図4. 事象関連電位 (P3)

Aの上列と下列は、それぞれ、平地 (50m) および高所 (5020m) におけるP3の記録例である。P3は標的刺激後、約300msecでピークに達する。このためP3は別名P300とも呼ばれる。P2よりも約100msec遅れて現れている。P3の大きさは、電位0mVの基線からのずれの大きさとして測定した。Bは平地のP3の平均値を100%として、高所のP3の平均値を棒グラフで示したものである。

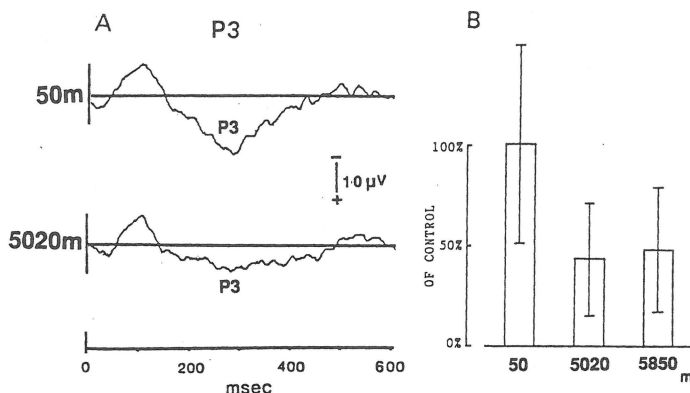
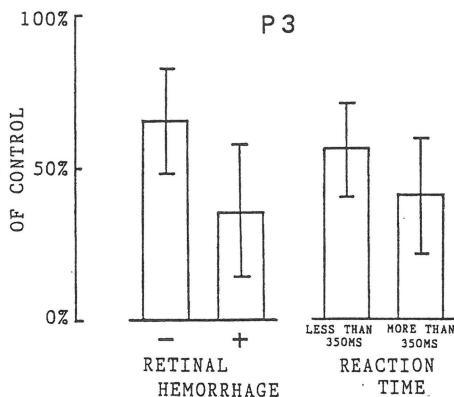


図5. 高所 (5020 m) で記録したP3の平均値を高所眼底網膜出血の有無 (左の2本の棒グラフ) および標的刺激に対する反応時間の長短 (右の2本の棒グラフ) により比較した結果

網膜出血群 (+) と非出血群 (-) には、P3に有意の差がみられ ($P < 0.02$) 前者が著明に減少した。反応時間の長い群 (MORE THAN 350MS) と短い群 (LESS THAN 350MS) のP3の平均値にも有意の差がみられ ($P < 0.05$) 前者がより小さい値を示した。眼底検査は平地 (標高50m, 京都) および高所 (標高5020m, シシャパンマBC) において眼底撮影カメラを用いて行った。



膜出血のみられた者のP3の平均値は、そうでない者の値に比べて有意に小さかった。右の1組は標的刺激に対するボタン押しの反応時間が350ms以下の者とそれ以上の者のBCにおけるP3の平均値を示す。この場合も両者の平均値の間には有意の差がみられたが、網膜出血の有無による場合に比べて差は少なかった。

4. 考察

本調査の結果のうち最も注意を引く所見は、平地から高所に移動したときに事象関連電位P3が減少し、しかも高所で網膜出血のみられた者は、そうでない者に比べてP3の減少度が大きい点である。P3の起源については、現在のところ不明な点が多いが、この脳電位は判断力をともなった脳の活動に平行して、大脳連合野を中心とする皮質の表層および深層に発生する神経細胞の活動電位のみならず興奮性および抑制性シナプス電位が

大きな部分を占めると推定されている。P3は脳の表層で陽性の電位であることから考えると、これは、大脳皮質表層に発生したIPSPあるいは深層に発生したEPSPを起こしているシナプス電流が含まれるであろう。また、大脳皮質の神経線維に発生する活動電位も含まれているはずである。これらの推定を基礎にして、高所の低酸素および寒冷環境において観察される事象関連電位P3の減少は、大脳皮質における表層IPSPあるいは深層EPSPの抑制により生じている可能性が示唆される。これらのシナプス電位の抑制はいかなるメカニズムによるのであろうか。その1つの可能性として、低酸素、寒冷などの外因性のストレスに対して内因性の抑制物質が体内で生産され、これが、大脳皮質におけるシナプス電位のEPSPおよびIPSPを抑制すると考えられる。さらに、大脳皮質の細胞外液の酸素濃度の低下が直接シナプスに作用して、伝達物質の遊離量を減少させるか、シナプス後膜における伝達物質に対する感受性を低下させる可能性も考慮する必要がある。細胞レベルにおけるこれらの変化が、大脳事象関連電位や聴覚誘発電位の減少を惹起すると推定される。これと平行して脳神経症状が現れ、判断力の低下、感覚運動関連機能の障害をきたす可能性が示唆されるが、この点に関しては現在直接の証拠は得られていない。高所において現れるこれらの高次脳機能の変化の生ずる機序は、影響を与える環境因子として、低酸素、寒冷、脱水等の因子について個別に解析を行い、その結果を総合してはじめて説明可能となるであろう。高所におけるP3の変化とHRの出現は、初期段階における高所の脳障害を量的に示す指標となりうると考えられる。

5. 要約

1. 事象関連電位および聴覚誘発電位を平地および標高5020m以上の高所において、21名の被検者から記録した。
2. 聴覚誘発電位は、高所においては、平地の値に比べて有意に減少した。平地における平均値は $18.5 \pm 5.8 \mu V$ で、高所における平均値は $9.6 \pm 5.8 \mu V$ であった (N=21)。
3. 事象関連電位の平地および高所における平均値は、それぞれ、 $18.5 \pm 9.2 \mu V$ 、および $7.9 \pm 5.1 \mu V$ で (N=13)、高所で有意の減少を示した。
4. 高所眼底網膜出血は、5020m以上の高度において21名中12名にみられた。これらの12名の高所における事象関連電位の平均値は、網膜出血のみられなかった残りの9名の平均値よりも有意に小さかった。
5. 以上の結果から、感覚運動反応および判断にともなう大脳の電気活動は、脳の器質的所見とみなされる眼底網膜出血に平行して変化する可能性が示唆された。

謝辞：

稿を終わるにあたり、高所の困難な環境において終始ご協力を頂いた京都大学シシャパンマ医学術登山隊(1990)の隊員諸氏に深い謝意を表します。本研究は文部省科学研究費および委任経理研究費の援助を受けて行われた。

文献

- Brooks, C.M. et al.(1947) A study of the effect of anesthesia and asphyxia on the monosynaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.* 10 : 349-360.
- Choi, D.W. (1990) Cerebral hypoxia : Some new approaches and unanswered questions. *J. Neuroscience.* 10 : 2493-2501.
- Endo, K. et al. (1990) Movement related potentials of the human brain in hypoxic environments. *Japn. J. Mountain Med.* 10 : 191-198.
- Foster, H.V. et al. (1975) Effect of sojourn at 4,300m altitude on electroencephalogram and visual evoked response. *J. Appl. Physiol.* 39 : 109-113.
- Jasper, J.H. (1958) The 10-20 electrode systems of the International Federation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 10 : 371-375.

- Jensen, J.B. et al. (1990) Cerebral blood flow in acute mountain sickness. *J. Appl. Physiol.* 69 : 430-434.
- Kornhuber, H.H. et al. (1965) Hirnpotentialänderungen bei willkürbewegungen und passiven bewegungen des menschen : Bereitschaftspotential und reafferente potenziale. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 284 : 1-17.
- Querol, M. (1958) The electroencephalogram in a group of normal subjects at sea level and at 14,900 feet. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 10 : 69-87.
- Vaughan, H.G. et al. (1968) Topography of the human motor potential. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 25 : 1-10.
- Walter, W.G. et al. (1964) Contingent negative variation : An electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 203 : 380-384.
- Willer, J.C. et al. (1987) Hypoxia and monosynaptic reflexes in humans. *J. Appl. Physiol.* 63 : 639-645.

Summary

THE EVENT RELATED POTENTIAL AND AUDITORY EVOKED POTENTIAL OF THE HUMAN BRAIN AT HIGH ALTITUDES

Katuaki Endo

Department of Physiology, Kyoto University,

Michiro Nakashima

Saiseikai Izu Hospital, Osaka

It is well known that the hypoxic environment produced by sojourn at high altitudes often induces the disorders in the sensory and motor system of the brain as well as behavioral and physiological changes such as anorexia nausea or insomnia. These symptoms may be produced mainly by combined effect of hypoxia and hypothermia at high altitudes. The purpose of this study is to find the changes in the electrical activities of the human brain at high altitudes occurring in association with brain symptoms and disorders. Twenty one subjects were selected from the members of the Kyoto University Himalayan Medical Expedition in 1990. They spent about two or three months at high altitudes above 5000 meters. Recordings of the event related potentials (ERP) which is referred to P3 or P300, and auditory evoked potentials (AEP) were made at sea level and at high altitudes, usually at the base camp. The subject concentrated to a tone, and responded by pressing a push-button with the thumb. Paired tones separated by an interstimulus interval of 1-4 seconds were given to the subjects required to respond to the second tone. The electroencephalogram (EEG) was recorded from silver-chloride disc electrodes at vertex (Cz), with left earlobe as reference. The right earlobe was connected to the ground, usually. The amplified EEG was stored on magnetic tapes using a frequency modulated tape recorder for off-line analysis by an averaging computer after returning to our laboratories. Individual potentials were averaged over 30-50 trials. In 13 subjects significant decrease in ERP (P3) at high altitudes was observed compared with control recordings at sea level. Seven subjects suffered from the brain syndrome. Mean values of the P3 were 7.9 ± 5.1 μ V at high altitude and 18.5 ± 9.2 μ V (N=13) at sea level. Significant decrease in AEP was also observed. Mean values of the AEP were 9.6 ± 5.8 μ V at high altitude and 15.8 ± 6.2 μ V (N=21) at sea level. It was inferred that ERP is more sensitive to the hypoxic environment compared with AEP.