

事象関連電位の中の随伴陰性変動 (CNV) の正常成人における測定

金沢大学医学部神経精神医学講座

地 引 逸 亀
山 口 成 良

厚生連高岡病院検査科

寺 井 孝

北陸病院臨床検査科

不 破 文 吾

金沢大学医学部付属病院検査部

北 村 敬 一 郎

金沢大学医学部臨床検査医学講座

松 原 藤 継

(平成3年5月14日受付)

大脳誘発電位の中の比較的高次の事象関連電位 (event-related potential, ERP) としての随伴陰性変動 (contingent negative variation, CNV) に関する基礎的研究として、20歳代の正常成人を対象とし (男女それぞれ10名)、とくにその後期 CNV の振幅について次の事項を検討した。1) 個人差の度合い、2) 頭皮上の記録部位による差、3) 男女差、4) 短い時間間隔での2回の反復検査における変化の度合い (換言すれば再現性の如何)。結果として、1) については変動係数で表すと38.5~62.4%の値を示し、個人差は相当大きいと見られた。2) については正中前頭部 (10~20 国際電極配置法におけるFz) と正中中心部 (Cz) の記録部位間で有意差はみられなかった。3) の男女差はみられなかった。4) については変化率 [(二回目の実測値)-(一回目の実測値)/一回目の実測値] で表すと、男女や記録部位にかかわらず、その標準偏差 (standard deviation, SD) の値が著しく大きいことから、2回の反復検査における振幅の変化の度合いについても個人差が著しいとみられた。CNV の臨床応用においては、1) の CNV 振幅の個人差が大きいことや、4) の再現性の良否において個人差が大きいという点に十分留意すべきことを示唆した。

Key words 事象関連電位、随伴陰性変動、CNV

事象関連電位 (event-related potential, ERP) は体性感覚誘発電位や視覚誘発電位などの感覚刺激による一次的な大脳誘発電位と異なり、比較的高次の脳機能を反映する神経生理学的指標として、老年痴呆をはじめとする脳器質性疾患や、精神分裂病などの精神科疾患の臨床研究に近年広く用いられるようになってきてい

る。先に我々は ERP の中で、認知機能や意志決定と関連するといわれる大脳誘発電位後期陽性成分すなわち P300 に関して、正常成人におけるその基礎的検討を行った¹⁾。今回は ERP の中で、期待や意欲、動機づけ、覚醒や注意などの脳機能に関連するといわれる随伴陰性変動 (contingent negative variation, CNV) につ

Abbreviations: CNV, contingent negative variation; ERP, event-related potential; SD, standard deviation

いて研究した。

CNV とは最初の予告刺激とその後の目標刺激から成る二つの刺激を一定の時間間隔を置いて組み合わせて行い、その予告刺激が与えられると次の目標刺激の到来を期待するような心理状態を被検者に起こさせるようにした時に、その刺激間隔に現れてくる緩徐な陰性変動をいう²⁾。この CNV の臨床応用に先立つ基礎的研究として、正常成人を対象に、その振幅に関して、(1)個人差の度合い、(2)頭皮上の記録部位による差、(3)男女差、(4)短い時間間隔での2回の反復検査における変化の度合い(換言すれば再現性の如何)について検討したので報告する。

対象および方法

I. 対 象

対象は正常成人で、20歳代前半の年齢をマッチさせたボランティアの男女各々10名である。その平均年齢と標準偏差は男性 20.1 ± 0.7 歳、女性 20.0 ± 1.1 歳である。

II. 方 法

検査方法は、日本脳波筋電図学会誘発電位検査法委員会の指導²⁾を参考とした。

1. 刺激と課題

予告刺激(S1)として80dBHLのクリニック音を両耳に呈示し、次いで目標刺激(S2)としてゴウルの赤色LEDの点滅を呈示し、S1-S2間隔は2秒とした。S2後にできるだけ速くキー押しを行わせ、それによってS2の赤色点滅を終結させる予期的反応時間課題を用いた。

2. 記録

日本光電製(東京)誘発電位記録装置(MEB5100)を用い、被検者を椅子に静坐させた状態で測定した。

記録電極の設置は10-20国際電極配置法に基づき、両耳朶を連結して基準電圧($A_{1,2}$)とし、関電極をFzとCzに置いた。関電極の接触抵抗は $5K\Omega$ 以下になるようにし、雑音(artifacts)除去のための前額部(Fpz)を接地した。記録はFz- $A_{1,2}$ とCz- $A_{1,2}$ の導出モニタージュから成る基準電極導出法によって2チャンネル同

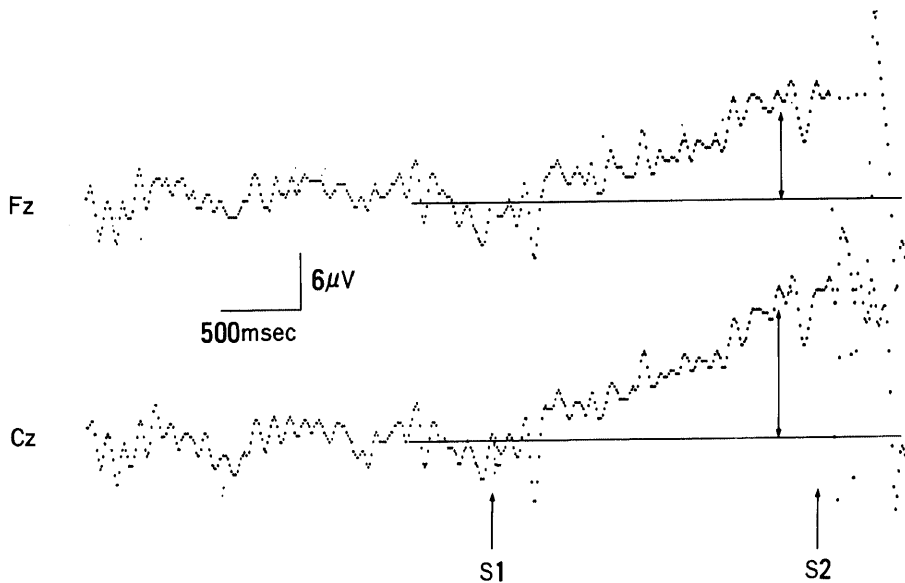


Fig. 1. Typical examples of event-related potentials, CNV. Upper and lower traces show the simultaneous recordings in midline-frontal (Fz) and midline-central (Cz) regions on the scalp in a normal adult. The examples express a summation of 32 responses to stimulations, which consisted of a pair of auditory and visual stimulations delivered at 2 sec intervals, respectively as the first warning signal (S1) and the second target signal (S2). Arrow marks (\uparrow) show the time points at which the stimulations were given. Solid lines indicate base lines drawn as the averaged potentials of the EEG during 500 msec period just before S1. AS mark, \downarrow shows the measured CNV amplitude (so-called late component), which was estimated as the averaged potentials of the responses during 500 msec period just before S2.

時記録を行った。増幅器の帯域周波数は低域0.05Hz、高域100Hzを使用した。記録の解析時間はS1前2.5秒からS2後0.5秒までとし、加算回数は32回とした。

なお、眼球運動またはまばたきによる電位は誘発電位を著しく歪ませるので、簡易脳波計を使用して、誘発電位の記録開始と同時に垂直眼電図 (electrooculography) を記録し、眼球運動やまばたきが著しい場合には、その誘発電位記録をデータから除外し、記録をやりなおした。

3. 検査手順

上記の記録を約数分の間を置いて2回反復検査した。

4. データの解析

誘発電位記録装置をパーソナルコンピュータと連結させ、記録したCNVをフロッピィディスクに記憶させ、随時再生して解析した。CNVにはS1後400~700msec間に現れる初期CNVと、S2前100msecから現れS2の時点で最大となる後期CNVの二つがある²⁾。これらの二つの中で本研究では測定しやすい後期CNVのみを解析した。すなわちデータ

の解析はS1前500msec間の電位の平均振幅を基線とし、S2前500msec間の平均振幅を測定した(図1)。

5. 統計処理

2回記録したCNVの各々に関して、男性群と女性群で別々に、FzとCzにおけるそれぞれのCNVの振幅の平均値と標準偏差 (standard deviation, SD) を算出した。またこれらのCNV振幅の実測値に関して、その2回記録の各々で、男女差があるかどうかを、FzとCzで別々にt検定 [両側検定 (two-tailed t-test)] によって検討した。またFzとCzの間で差があるかどうかを、男女別々に、対応のあるt検定 (paired t-test) によって検討した。さらに一回目と二回目のデータの間で差があるかどうかについても、男女各々で、FzとCzで別々に、対応のあるt検定によって検討した。CNV振幅の分散 (variance) に各群間で差があるかどうかをF検定 (F-test) を用いて検討した (SD_1^2/SD_2^2)。すなわち2回記録の各々で、記録部位別に男女の群間で、また男女別々にFzとCzの記録部位の間で、さらに男女各々で記録部位別に一回目と二回目の間で、それらの分散に有意差があるかどうか

Table 1. Mean, standard deviation and range of the CNV amplitudes in normal adults

	Fz	Cz
Male	9.25±4.15μV (5.1~14.3μV)	7.12±4.43μV (1.4~17.3μV)
	7.61±4.75μV (2.2~17.7μV)	7.25±3.74μV (0.7~13.3μV)
Female	5.28±2.75μV (1.0~9.6μV)	5.97±2.30μV (2.0~9.8μV)
	5.13±2.65μV (0.4~9.2μV)	5.49±3.09μV (1.3~9.2μV)

Upper and lower data in each frame show those in the first and second recordings with an interval of several minutes in each of 10 males and 10 females. There were no significant differences between any of male and female groups, Fz and Cz, or the first and second data by student's t-test.

Table 2. Coefficient of variation of the CNV amplitudes

	Fz	Cz
Male	44.9%	62.2%
	62.4%	51.6%
Female	52.1%	38.5%
	51.7%	56.3%

The individual differences of the CNV amplitudes were expressed by coefficient of variation [standard deviation (SD)×100/mean]. Upper and lower values in each frame show those in the first and second recordings, respectively. Note that all of these values were fairly high, suggesting large inividual variations of the CNV amplitudes.

Table 3. Mean and standard deviation of % change rates of the CNV amplitudes in twice repeated recordings

	Fz	Cz
Male	- 7.8 ± 66.9%	+ 37.8 ± 110.3%
Female	+ 82.0 ± 208.4%	+ 9.3 ± 67.1%

Each % change rate was calculated as follows: (the CNV amplitude in the second recording—that in the first recording)×100/that in the first recording. Halftones indicate that there are significant differences by F-test in the variance between the % change rates from male and female groups in Fz recording, and those from Fz and Cz recordings in female group [$SD_1^2/SD_2^2 > F_{9}^{0.05} = 3.18$]. Note that the SD values are much higher than the mean values in any of male and female groups or the two recording sites, suggesting that the differences between the repeated recordings are remarkably variable between subjects.

かを検討した。なおまた CNV 振幅の分散度に関する別の指標として、変動係数 (coefficient of variation, $SD \times 100 / \text{平均値}$) を算出した。

次に以下の方式によって 2 回の反復検査における CNV の振幅の変化率を算出した。

変化率 (%) =

$$(\text{2 回目の値} - \text{1 回目の値}) \times 100 / \text{1 回目の値}$$

この変化率に関して男女差があるかどうかを Fz と Cz で別々に t 検定 (両側検定) によって検討した。また Fz と Cz の間で差があるかどうかを男女別々に、対応のある t 検定によって検討した。なおこの変化率の分散に関する、男女間や Fz と Cz の間で有意差があるかどうかを F 検定によって検討した。

成 績

表 1 に一回目と二回目の Fz と Cz における男女各々の CNV の振幅の最小値と最大値、および平均値とその SD を示した。それらのすべてについてみると最大値は $17.7 \mu V$ 、最小値は $0.4 \mu V$ であった。統計上、これらの実測値のデータに関して男女間や、Fz と Cz の記録部位の間で有意差はなかった。F 検定による分散の有意差の検定についても、男女間、記録部位の間、一回目と二回目の間のどれについても有意差はみられなかった。

表 2 に CNV 振幅の分散度に関する一つの指標としての変動係数の値を男女別に、Fz と Cz の記録部位別に、また一回目と二回目の記録で別々に示す。それらのすべてについてみると変動係数は 38.5~62.4% の値を示し、CNV 振幅の分散度、すなわち個人差は男女や記録部位、記録回数にかかわらず相当大きいとみら

れた。

表 3 に 2 回の反復検査における CNV の振幅の変化率の平均値とその SD を示す。それらのすべてについてみると平均値そのものは最小値 -7.8%、最大値 +82.0% を示し、その変化率すなわち 2 回の反復検査における変化の度合い (再現性) は、各群間で相当な差がみられた。ただし統計上、男女間や記録部位の間での平均値の有意差はみられなかった。ただしその SD はどの群でも平均値に比べて非常に大きく、この変化率の分散度は著しく大きいとみられた。なお F 検定で Fz 記録における男女の間で、また女性群で Fz と Cz 記録の間で、それらの群の分散に有意差がみられた。

考 察

本研究では CNV 振幅の実測値に関して、男女差や Fz と Cz の記録部位の間で有意差がみられなかった。過去の研究で男女間で CNV 振幅が異なるという報告はないが、実験条件によっては女性の方が CNV に影響を現しやすいという報告はある³⁾。記録部位については本研究で解析した後期 CNV においては Fz よりも Cz 優位という報告が多い²⁴⁾。

過去の研究によると CNV 振幅は数 μV から十数 μV の間⁴⁾や、かなりの個人差はあるが $20 \mu V$ くらい³⁾といわれている。本研究で得られた値はほぼこれらの過去の報告と一致はしているが、変動係数で示されるように個人差がかなり著しい。変動係数を指標として最近我々が研究した ERP のひとつである P300 の振幅と比較すると、CNV の変動係数が上記のように 38.5~62.4% であるのに対して P300 のそれは 22.5~40.7% であり⁴⁾、CNV の方が P300 よりも振幅

の個人差は比較的大きいと思われる。

CNV 振幅の反復検査における再現性についての過去の研究をみると、柿木ら⁹⁾は1週間や6週間の間隔をおいても十分に再現性の高い安定した CNV 振幅が得られると報告しており、またその報告の中で Cohen の研究でも2~8日の間隔で高い振幅の再現性が得られたことを引用している。しかし一方では Straumanis らの研究¹⁰⁾のように、本研究と同様に同一日に反復検査した場合でさえ正常人で低い振幅の再現性しか得られず、このために CNV の臨床応用が困難なことを示唆するものもある。本研究ではこの再現性を2回検査の変化率を指標として検討したが、その平均値は前述のように-7.8から+82.0%を示し、有意差はないものの男女の違いや記録部位によって相当なばらつきがみられた。またその SD の値はどの群でも著しく大きく、すなわちこの変化率の分散度は非常に大きいという結果が得られた。この結果は CNV 振幅の再現性の良否は数分という短い時間間隔での反復検査においてさえ個人差が著しいことを示唆する。この結果や先に述べた CNV 振幅そのものの個人差が大きいという結果は、個々の患者における CNV 振幅が異常かどうかの判定を困難にするものであり、やはり Straumanis らの指摘するごとく CNV の臨床応用を困難にするものである。CNV の臨床応用に際しては本知見のような個人差の大きいことに十分留意する必要があると思われる。

結 論

CNV に関する基礎的研究として、20歳代の正常成人を対象とし(男女それぞれ10名)、その後期 CNV の振幅について次の事項を検討した。1) 個人差の度合い、2) 頭皮上の記録部位による差、3) 男女差、4) 短い時間間隔での2回の反復検査における変化の

度合い(換言すれば再現性の如何)。結果として1)については変動係数で表すと38.5~62.4%の値を示し、個人差は相当大きいとみられた。2)については Fz と Cz の記録部位間で有意差はみられなかった。3)の男女差はみられなかった。4)については変化率 [(二回目の実測値)-(一回目の実測値)/一回目の実測値] で表すと、男女や記録部位にかかわらず、その SD の値が著しく大きいことから、2回の反復検査における振幅の変化の度合いについても個人差が著しいとみられた。CNV の臨床応用においては、1)の CNV 振幅の個人差が大きいことや、4)の再現性の良否において個人差が大きいという点に十分留意すべきことを示唆した。

文 献

- 1) 地引逸竜, 黒川賢造, 古田寿一, 山口成良, 寺井孝, 不破文吾, 北村敬一郎, 松原藤継: 事象関連電位の中の大脳誘発電位後期陽性成分(P300)の正常成人における測定. 十全医会誌, 1991, 印刷中.
- 2) 誘発電位検査法委員会: 誘発電位測定指針(案). 脳波と筋電図, 13, 97-104 (1985).
- 3) 一条貞雄: CNV と精神医学. 精神医学, 16, 116-131 (1974).
- 4) 小林 充, 本間 昭: 誘発電位および事象関連電位の臨床応用—老年期の痴呆との関連を中心として— . 臨床精神医学, 17, 403-418 (1988).
- 5) 柿木昇治, 松田 俊, 今塩屋隼男, 佐々木高伸, 岡田隆介: CNV (随伴陰性変動)の再検査法による再現性の検討. 脳波と筋電図, 9, 233-240 (1981).
- 6) Straumanis, J. J., Shagass, C. & Overton, D. A.: Problems associated with application of the contingent negative variation to psychiatric research. J. Nerv. Ment. Dis., 148, 170-179 (1969).

Study on Event-Related Potential, Contingent Negative Variation (CNV) in Normal Adults
Itsuki Jibiki, Kenzo Kurokawa, Hisakazu Furuta, Nariyoshi Yamaguchi, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University; Takashi Terai, Department of Clinical Laboratory, Kouseiren Takaoka Hospital; Bungo Fuwa, Department of Clinical Laboratory, Hokuriku Hospital; Keiichiro Kitamura, Department of Central Clinical Laboratory, Hospital Kanazawa University; Fujitsugu Matsubara, Department of Clinical Laboratory, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. Juzen Med Soc., **100**, 559 - 564 (1991)

Key words event-related potential, contingent negative variation, CNV

Abstract

Contingent negative variation (CNV) as event-related potential was examined in 20 normal adults (10 males and 10 females in their twenties), in respect to four items regarding the amplitude of the late component as below: 1) individual differences, 2) Regional differences between midlinefrontal and midline-central scalp recordings (Fz and Cz in 10-20 electrode system, respectively), 3) Sex differences and 4) Differences between records repeated twice at short intervals of several minutes. Results were as follows: 1) The individual differences expressed by the coefficient of variation [standard deviation (SD) \times 100/mean] were 38.5~62.4%. 2,3) There were not any regional or sex differences. 4) The differences between repeated records were remarkably variable in the degrees between different subjects. In the clinical application of CNV it is suggested that attention should be paid to these large variation in CNV amplitude, as shown by the results of items 1) and 4).