

氏名（本籍） 北 川 浩 司（岐阜県）
 学位の種類 博 士（医学）
 学位授与番号 乙 第 9 3 1 号
 学位授与日付 平成 6 年 12 月 21 日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 事象関連電位を用いた潜在性肝性脳症の評価に関する研究
 審査委員 （主査）教授 武 藤 泰 敏
 （副査）教授 松 波 謙 一 教授 山 田 弘

論 文 内 容 の 要 旨

肝硬変患者では、臨床的に明らかな脳症が認められない時期においても、各種 psychometric test の不良な群が存在し、潜在性脳症（subclinical hepatic encephalopathy）として注目されている。事象関連電位（event-related potential : ERP）は、何らかの課題遂行中の被検者から得られる脳誘発電位で、選択的注意力や大脳高次機能を反映すると考えられている。そこで申請者は、事象関連電位の潜在性脳症の評価法としての有用性を検討するために、肝硬変患者の事象関連電位を測定し、またその成分を分析し肝不全との関係を検討した。さらに、このような潜在性脳症患者の社会適応のうえで、自動車運転適性の評価が重要と思われ、この点に関しても検討を行った。

対象

臨床的に明らかな脳症を認めない肝硬変患者33例（年齢40～60歳，平均 53.3 ± 4.8 歳）を対象とした。神経，内分泌，代謝性疾患を除く，飲酒歴がなく，かつ年齢を適合させた非肝疾患患者15例（42～60歳，平均 53.8 ± 4.8 歳）を対照群とした。自動車運転適性の評価には患者群のうち18例と対照群のうち10例を対象とした。

方法

1. 事象関連電位の検討：被検者に以下の検査を順次行った。
 ①安静閉眼時の脳波（EEG）検査。②事象関連電位（聴性P-300）：被検者に約1秒間に1回の割合で1kHzと2kHzの2種類のトーン音をそれぞれ80対20の比率でランダムに聞かせ，2kHz音（標的刺激）を数えるように命じた（Oddball課題）。このときの脳波を国際10/20法のCzより導出し，加算平均（6～30回）した。得られた波形の各頂点を頂点分析法にて同定し（短潜時側から順にN-100, P-200, N-200, P-300），各頂点の潜時（msec）を測定した。③反応時間（reaction time : RT）：被検者に聴性P-300に準じた方法で2種類の音を聞かせ，標的音に対するボタン押しに要する反応時間（msec）を計測した。④Number connection test（NCT）：Reitan's trail making test Aを用いた。⑤体性感覚誘発電位（SEP）：右正中神経刺激のSEPを記録し，その後期成分であるN₃潜時（msec）を求めた。

2. 自動車運転適性に関する検討

筆記式の運転適性試験（K-2）のうち，状況判断力，動作の正確さ，動作の速さ，衝動抑止性の4項目を用いて，項目ごとの得点と，これらの合計点を求めた。その結果を対照群，患者群で比較し，また患者群での成績をN-200潜時により判定した潜在性脳症（SHE）の有無別で比較検討した。

結果

1. 事象関連電位の検討

1) 各種電気生理学的検査の検討：脳波検査の結果では，33例中13例（39.4%）で異常が認められた。事象関連電位（聴性P-300）測定における各ピーク潜時は，P-200では患者群 185.0 ± 23.1 （msec）（Mean \pm SD），対照群 167.4 ± 14.0 と患者群において有意に延長がみられた（ $P < 0.01$ ）。またN-200でも患者群 254.6 ± 26.9 ，対照群 235.4 ± 10.7 ，P-300でも患者群 384.5 ± 44.4 ，対照群 355.7 ± 31.8 とどちらも患者群で有意に延長していた。（ $P < 0.05$ ）。反応時間は，患者群 380.2 ± 62.6 （msec），対照群 337.7 ± 28.9 ，SEPは患者群 72.6 ± 9.0 （msec），対照群 64.3 ± 6.8 ，

NCTは患者群 41.2 ± 14.1 (sec), 対照群 31.9 ± 9.2 といずれも患者群で有意に延長していた。 $(P < 0.05)$ 。

正常範囲を対照群の{平均 $\pm 2 \times$ 標準偏差}以内としたときの各検査の異常出現率は、N-100潜時が9.1%, P-200潜時が27.3%, N-200潜時が45.5%, P-300潜時が18.2%, RTが27.3%, SEPが39.4%, NCTが18.8%であった。但し、N-200潜時と他の検査間で異常出現率に有意差は無かった。

2) 電気生理学的検査結果と生化学的パラメーターとの関係：患者群での検討で、N-200潜時はFischer比(血漿分枝鎖アミノ酸/芳香族アミノ酸モル比)と有意の負相関を示し($r = -0.504$, $P < 0.01$)、血中アンモニア値と有意の正相関を示した($r = 0.459$, $P < 0.01$)。反応時間はFischer比($r = -0.512$, $P < 0.01$)、ヘパプラスチンテスト($r = -0.420$, $P < 0.05$)、コリンエステラーゼ($r = -0.431$, $P < 0.05$)と有意の負相関を、総ビリルビン値($r = 0.445$, $P < 0.05$)と有意の正相関を示した。

3) 事象関連電位の異常を惹起する因子の検討：N-200潜時の延長を来す患者の背景因子を検討するため、腹水あるいは脳症の既往(以下、肝不全症状の既往とする)の有無、肝細胞癌合併の有無、飲酒歴の有無、糖尿病の有無、年齢の5つを取り上げ、多重ロジスチックモデルを用いて多変量解析を行った。この結果、肝不全症状の既往の有無($P < 0.005$)と年齢($P < 0.05$)がN-200潜時の延長に有意に関与していた。

2. 自動車運転適性に関する検討

動作の速さにおいて対照群 7.9 ± 1.4 (点)、患者群 5.7 ± 1.7 と患者群が有意に劣っていた($P < 0.01$)。一方、衝動抑止性においては、対照群 5.4 ± 1.7 、患者群 7.2 ± 1.4 と患者群のほうが優れており($P < 0.05$)、総合点において両者の間に有意差が認められなかった。患者群のうちN-200潜時が正常範囲内の11例(SHE(-)群)とN-200潜時が延長していた7例(SHE(+)群)の間でK-2テストの結果を比較すると、同じく動作の速さにおいて、SHE(-)群 6.5 ± 1.6 (点)、SHE(+)群 4.6 ± 1.2 と後者で有意に成績が悪かった($P < 0.05$)。総合点においてもSHE(-)群 25.5 ± 3.8 、SHE(+)群 21.7 ± 3.7 と後者で成績の悪い傾向にあった。

考察

聴性P-300は事象関連電位の代表的なもので、その潜時は被検者の刺激に対する評価時間の変動を反映すると考えられている。申請者はP-300潜時だけでなく、より早期の成分にも注目した。非脳症時の肝硬変患者のなかに事象関連電位に異常を示す症例が存在することが示され、事象関連電位は潜在性脳症のマーカーとして応用可能であると考えられた。さらに各種電気生理学的検査の中でN-200潜時は最も異常出現率が高く、潜在性脳症の検出に有用な指標であると考えられた。事象関連電位の各成分と肝機能検査値との関係についても、N-200潜時のみが血中アンモニア値、Fischer比と有意に相関した。したがって潜在性脳症の評価手段として、内因性成分の中でも比較的早期に出現するN-200潜時の測定がP-300潜時の測定よりも有用であると考えられた。多変量解析によれば、アルコールの寄与はN-200潜時の延長に対して有意でなかった。

自動車運転適性においては、患者群に動作の遅い者が存在したが、総合点においては、患者群と対照群で有意差は無かった。N-200潜時で判定した潜在性脳症の有無で患者を分類すると、潜在性脳症群で動作の速さが有意に劣っており、総合点でも成績不良の傾向があった。このことはN-200が肝硬変患者における自動車運転適性評価にも応用可能であることを示唆していた。

論文審査の結果の要旨

申請者北川浩司は、事象関連電位、なかでもN-200潜時の測定が肝硬変患者における潜在性脳症の評価に有用であることを明らかにした。これらの新知見は肝臓病学の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

事象関連電位を用いた潜在性肝性脳症の評価に関する研究

平成6年6月発行 肝臓35(6): 416~423