

催された。かつての反精神医学の過激な潮流は諸外国でははるかかたに消え去っている状況で、わが国もようやくこういった国際会議を担当できるようになってきたことは喜ばしい。その中で議論で、統合失調症という病名が精神分裂病に代わるものとして提案された。診断基準も国際的統一が図られる中で海外での反応が気になるところである。わが国の精神医学が世界に伍していけるようになること、社会からの要請に応え、関連諸科学の進歩を積極的に取り入れ、情報を発信していけるように精神医学界が成長していくことを願ってやまない。

一、脳画像研究の進歩

脳画像技術の進歩によって、精神疾患の脳病態の解明が急速に進んできている。また、核磁気共鳴画像(MRI)、事象関連脳電位・磁図(ERP・MEG)、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)などの非侵襲的脳画像法を精神疾患の臨床検査として応用するための検討も始まっている。本項では、(1)脳画像技術の進歩、(2)それらを用いた精神疾患(統合失調症とストレス性精神障害)の脳病態研究、(3)精神疾患における非侵襲的脳画像の臨床応用、(4)今後の展望、について概観する。

(1) 脳画像技術の進歩

精神疾患患者の脳MRIから関心領域の体

積を用手的に計測し、健常対照者と比較する研究が広く行われているが、正確性・労力などの点で問題があった。こうした点を解決するため、各被験者のMRIを標準脳に変換し、一ボクセルごとの群間比較から有意な変化を認める部位を視覚的に描出するvoxel-based morphometry (VBM)が注目を集めている。VBMは、精神疾患の脳構造異常や他の臨床・生物学的指標との高い相関を認める部位を、全脳にわたって仮説を置かず探索できるという点で画期的である。MRIを用いて白質の軸索線維走行を定量化できるdiffusion tensor imagingは、精神疾患の神経ネットワーク異常の解明への貢献が期待されている。

脳機能計測においては、ERP・MEGの高解像度計測(100~200チャンネル以上)が可能となり、高い空間解像度での脳機能ダイナミクスの検討が実現した。また、本邦で開発されたNIRSは、脳毛細血管の酸化・還元型ヘモグロビンの変化を捉える新しい計測法であり、脳血流量変化を、非侵襲的に高い時間分解能で簡便に反復測定することを可能とした。NIRSによって精神疾患の脳機能の動的な特徴を高い時間分解能で明らかにすることが期待されている。

(2) 統合失調症とストレス性精神障害の脳病態研究

高解像度ERP・MEGを用いることにより、

統合失調症患者において、母音の音韻変化に対する聴覚性自動的注意に関わる前頭前野・上側頭回のネットワークが障害されていることが明らかとなった。このことは、統合失調症における注意障害が能動的側面だけでなく受動的側面にも及ぶことを示すとともに、統合失調症の認知障害の特徴とされる言語理解の異常が、音韻変化の自動的識別といった早期の処理段階から存在することを示唆した。MRI長期追跡研究からは、発病後も上側頭回灰白質に進行性の変化があることが示唆され、死後脳におけるグリオーシスの欠如や動物モデル等を根拠とする統合失調症の神経発達障害仮説に修正を迫ることとなった。

心的外傷後ストレス性障害(PTSD)のMRI研究において海馬の体積減少が報告されてきたが、それが脆弱性指標なのか、発症後の持続的ストレスによる海馬障害の結果なのかは明らかでなかった。Gilbertsonら¹⁾は、PTSDの双生児を対象とした画期的な研究によって、ベトナム戦争帰還兵のPTSD患者の海馬体積減少が、健常双生児にも共通に認められる遺伝的脆弱性因子である可能性を明らかにした。Yamasueら(投稿中)は、VBMをPTSD研究に応用し、機能画像研究で報告されてきたPTSD患者における前部帯状回の異常が構造にも及んでいることを初めて明らかにした。

(3) 精神疾患における非侵襲的脳画像の臨床応用

統合失調症・感情障害・健常者の前頭葉機能の動的特徴の異同を検討した福田らの研究⁶⁾はfNIRSの特徴を生かした優れた検討であり、精神疾患の臨床検査としてのfNIRSの実用性を示唆している。鈴木と倉知⁷⁾は乳頭体を通るMRI断面における関心領域面積測定を用いた判別分析や、VBMを用いたsingle case analysis から統合失調症の診断を試みており、臨床応用が期待される。fNIRSを用いてPTSD患者に特異的な前頭葉活動異常を見出したMatsuoらの報告⁷⁾は、賠償等で問題となるPTSDの客観的診断法への見出しを与えるものである。

(4) 今後の展望

形態・機能画像測定を用いて統合失調症など精神疾患の異種性を検討する試みや、疾患遺伝子解析におけるhomogeneousなサブグループの抽出に脳画像を表現型として用いる研究が始まっている。精神疾患の形態・機能異常と神経成長因子・神経伝達物質関連遺伝子の連関を検討する試みも活発となるであろう。また、さまざまな精神疾患で前頭前野や前部帯状回などの異常が共通に報告される傾向にあるが、今後は脳画像を用いて、高次脳機能を司るこうした部位の役割の、各精神疾患間の共通点・相違点を見出そうとする発想

も重要である。機能的MRI・ERPの同時計測などのマルチモダリティ・ニューロイメージングが医・工連携のもとに開発され、こうした検討に威力を発揮するであろう

(笠井 清登)

(文 献)

- (年号の記載なきものはすべて2002年一以下同じ)
 1) Kasai K. et al: Curr Opin Psychiatry 14: 219. 2) Kasai K. et al: Am J Psychiatry 159: 546. 3) Kasai K. et al: Am J Psychiatry 160. in press. 4) Gilbertson M. et al: Nature Neurosci 5: 1242. 5) 福田正人, 他: 第32回日本臨床神経生理学会学術集, p105. 6) 鈴木道雄, 他: 臨床脳波 43: 774. 7) Matsuo K. et al: Psychophysiology. in press.

二、精神科薬物療法の進歩

二〇〇二年には目立った向精神薬の新規発売はなかったが、実地臨床に影響を与えるいくつかの動きがあった。

(一) 安全性の問題

統合失調症の治療薬として大きな期待を受け二〇〇一年に登場したオランザピンとクエチアピンであったが、副作用と思われる糖尿病性昏睡による死亡例が報告されたことから二〇〇二年四月にオランザピン、同年一月にクエチアピンに対し、それぞれ安全性に関する緊急警告が出され、両者とも糖尿病病(およびその既往)を有する例に対して禁忌となっ

た。非定型抗精神病薬と糖尿病誘発については、先行発売されていた各国ですでに問題となっていたが、本邦でも発売後まもなく死亡例が出たことを受け、緊急警告が出されたものである。症例報告によると、オランザピンの場合は一例で投与開始一五日月に発症、四八日に死亡、また別の例で投与開始一九日に死亡しているなど、発症が非常に急激である。クエチアピンについては死亡例が一例含まれるが投与九カ月後の発症である。非常に稀な副作用であるが、安易な多剤併用療法がまだ散見される傾向にあるのが国では、こうした警告は臨床医の注意を喚起する(投与例には糖尿病検査を欠かさず行うなど)という点で時機を得た適切な措置であったと考えられる。

古くから使用されてきた多くのフェノチアジン系、ブチロフェノン系抗精神病薬、三環系抗うつ薬には少なからず心電図上のQTを延長させる傾向があり、向精神薬服用中の突然死との関連で問題になっていた。このうちQT延長が最も顕著な(平均QT値が三五・八ミリ秒)抗精神病薬チオリダジンについては、他のQT延長を引き起こす薬剤との併用が禁忌になった。QT延長は他の向精神薬でもみられる(平均QT値はクエチアピン一四・五、リスペリドン一〇・〇、オランザピン六・四、ハロペリドール四・七、各ミリ秒)が、実際

高解像度脳波計を用いた純音性・音韻性 MMN の再現性

川久保友紀¹⁾ 笠井清登²⁾ 岡崎慎治³⁾ 岩波 明²⁾ 前川久男³⁾

要旨 目的：128 チャンネル脳波計を用いて純音性・音韻性 MMN の再現性を検討した。
方法：健常成人 10 名を対象として、持続時間の異なる純音、持続時間の異なる母音/a/、母音/a/と/o/の違いに対する MMN を測定した。初回テストから約 1 年後に再テストを実施した。結果と考察：本研究の結果は、いずれの条件においても MMN 潜時・振幅・トポグラフィとも群としての有意な時間変化を認めず高い再現性を示した。個人内での検討では、音韻の持続時間の変化に伴う MMN のみ高い再現性を示した。このことは、少なくとも上記の刺激条件下の MMN は健常群と患者群を長期間追跡し、群間比較する上で有用な指標であることを示唆している。また、個人において繰り返し測定する臨床指標として用いる場合には、有用な刺激の選択が求められることを示唆している。

はじめに

聴覚性 Mismatch Negativity (MMN) は、連続して出現する高頻度音刺激と物理的特性（周波数、持続時間、強度など）の異なる低頻度刺激に対して潜時約 100~200 ミリ秒の陰性変動として出現する、前頭部優位の事象関連電位 (event-related potentials; ERPs) である²⁰⁾。通常、MMN は低頻度刺激に対する電位波形から高頻度刺激に対するそれを引いた差波形として抽出される。MMN は被検者が刺激を無視した状態でも出現することから、聴覚性自動的注意を反映する指標と考えられている。

MMN を指標として健常成人における聴覚性自動的注意の特徴を検討する際には、逸脱刺激の特性としては周波数や持続時間の違いがよく用いられ、音刺激としては純音に加え、音韻^{7,9,17,21)}がよく用いられてきている。また、MMN を指標として精神神経疾患患者における認知機能異常の検討も行われてきている^{1,3,4-6,8,11,15,25,26)}。こうした MMN の臨床応用の広が

りを背景として、近年 MMN の再現性の検討が行われるようになった^{12,24,27)}。

これまで健常成人においては、周波数の変化に伴う MMN^{12,24)}や刺激強度の変化に伴う MMN²⁷⁾に比べ、持続時間の変化に伴う MMN の方が再現性が高いことが示されてきている。Pekkonen ら²⁴⁾は、初回テストから 1 カ月後に群内および個人内での MMN 振幅の再現性を検討したところ、群内の検討では周波数変化に伴う MMN、持続時間変化に伴う MMN、いずれの場合も高再現性を示したが、個人内での検討では持続時間変化に伴う MMN のみ高再現性を示したことを報告している。しかしながら、これらの再現性に関する研究は数日から 1 カ月程度の時間経過での検討であり、長期間 (数カ月~年単位) にわたる MMN の再現性を検討した研究はない。さらに、高解像度脳波計を用いたトポグラフィの再現性についての研究も現時点では行われていない。したがって、複数のチャンネルを個人内因子として用いた統計処理を行なうことによって、チャンネルと時間経過の交互作用 (すなわちトポグラフィの再現性) をより詳細に検討する必要がある。また、近年注目を集めている音韻性 MMN の再現性に関する研究はこれまでにないため、純音だけで

1) 筑波大学大学院心身障害学研究所

2) 東京大学医学部精神医学教室

3) 筑波大学心身障害学系

受付日：2002 年 4 月 11 日

採択日：2002 年 7 月 9 日

なく音韻を刺激に用いた MMN の再現性についても検討が必要である。健常成人を対象に長期にわたる MMN の再現性を検討することは、精神神経疾患患者の認知機能の長期経過を評価するための指標として MMN を用いることの有用性を示すために重要な作業と考えられる。

したがって本研究では、若年健常成人を対象として初回テストから約1年後の再テストにおける純音性・音韻性 MMN の再現性を検討した。

方法

対象者

右利き健常成人10名(男性6名, 女性4名)を被検者とした。右利きの判定は, エジンバラ利き手質問紙²²⁾におけるラテラリティ指数0.8点以上とした。初回テスト時の平均年齢は, 24.1±4.4歳であった。本研究は東京大学大学院医学系研究科の研究倫理委員会の承諾を経て行われた。研究に先立ち, その主旨と内容を十分説明したうえで参加の同意を文書にて得た。

課題手続き

被検者は, 無響室内の安楽椅子に座り課題を遂行した。被検者には, ヘッドフォンを通じて提示確率10%(120回)の低頻度刺激と90%の高頻度刺激を刺激間隔(ISI) 510±20 ms でランダムに提示し, 課題中は刺激音を無視し無声映画を観ているよう教示した。刺激条件は以下の3条件に設定した。

1) tone-duration 条件; 純音(1000 Hz, 70 dB SPL, rise/fall time=10 msec)の持続時間の変化(高頻度刺激: 持続時間100 ms, 低頻度刺激: 持続時間50 ms)

2) phoneme-duration 条件; 音韻(母音/a/)の持続時間の変化(高頻度刺激: 持続時間150 ms, 低頻度刺激: 持続時間100 ms)

3) across-phoneme 条件; 持続時間150 msの音韻のカテゴリー間変化(高頻度刺激: /a/, 低頻度刺激: /o/)

音韻刺激は日本人男性俳優により発声され, STIMシステム(Neuroscan社製)を用いて, 70 dB SPL, rise/fall time=10 ms, 持続時間100 msないし150 msに加工した。母音/a/, /o/の周波数スペクトルは以下のとおりである; /a/, formant (以下; F) 0=140,

F 1=760, F 2=1250, F 3=2750, F 4=3600 Hz; /o/, F 0=140, F 1=480, F 2=770, F 3=2820, F 4=3600 Hz。再テストは, 初回テストから約1年後(平均435±142日)に初回テストと同様の手続きで実施した。初回テストにおける3課題の施行順序はランダムとしたが, 再テストの際の課題施行順序は個人内では初回と一致させた。

記録と分析

脳波は, 128-electrode Cap (Neurosoft社製)を用いて, 国際10-20法に基づく部位を含む頭皮上128部位から鼻尖部基準で導出した¹⁰⁾。EOGは左眼瞼上部と外側の電極の双極誘導から記録した。記録の際の電極抵抗は10 kΩ以下とした。サンプリング間隔2 msでAD変換を行い, 0.1~100 Hzのband passフィルタ処理した。EEGが50 μV以上あるいはEOGが150 μV以上(いずれも頂点間振幅)の波形は分析から除外した後, 刺激提示前64 msを含む512 ms間を分析対象として加算平均し, 加算波形を30 Hzのlow passフィルタ処理した。ベースラインは刺激提示前64 ms間の平均電位とした。刺激の加算回数はいずれの被検者, 条件に対しても高頻度刺激320回, 低頻度刺激80回以上であった。

MMNは低頻度刺激ERPと高頻度刺激ERPの差波形から求めた。MMN潜時としてFzにおける頂点潜時を求め, MMN振幅はその潜時における各チャンネルの振幅とした。

まず, 群としての再現性を検討するため, MMN潜時及び振幅について共分散分析を行った。その際, 時間経過(初回テスト, 再テスト), 刺激条件(tone-duration, phoneme-duration, across-phoneme), さらに振幅についてのみ半球(左, 右), チャンネル(見かけの交互作用が生じる危険性を考慮しMMNが優勢に出現している左右前側頭部各17部位とした)を被検者内因子とし, 年齢, 初回テストと再テストの間隔日数を共変量とした。また, 個人内での再現性については各条件のMMN潜時および振幅(Fz, F3, F4)について, 初回テストと再テスト間の級内相関係数(intra-class correlation coefficient)を求めた。比較として, 過去の研究^{12,24,27)}でよく用いられているピアソンの積率相関も求めた。

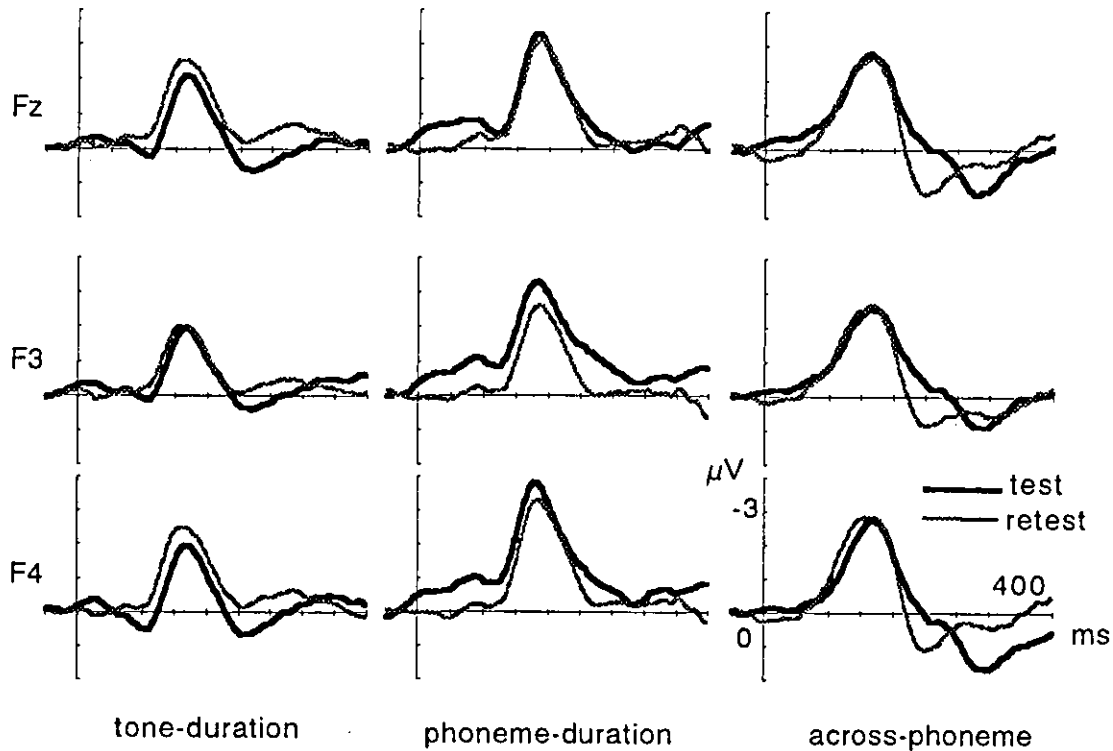


Fig. 1 Grand average MMN waveforms at Fz, F3 and F4 for each test and condition

Table 1 Means (\pm SD) of MMN peak latency and amplitude at Fz

| | latency (ms) | | amplitude (μ V) | |
|------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | Test | Retest | Test | Retest |
| tone-duration | 167.8 \pm 80.2 | 158.2 \pm 16.61 | -2.145 \pm 0.77 | -2.892 \pm 1.93 |
| phoneme-duration | 182.6 \pm 9.19 | 182.8 \pm 9.58 | -3.048 \pm 1.84 | -3.203 \pm 1.71 |
| across-phoneme | 168.0 \pm 13.27 | 164.4 \pm 13.69 | -2.885 \pm 0.91 | -2.944 \pm 2.12 |

結果

共分散分析

Fig. 1 に F3, Fz, F4 における各条件の初回・再テストの MMN 総加算波形を示す。共分散分析の結果、Fz における MMN 潜時 (Table 1) については、時間経過の主効果、および時間経過と刺激条件の交互作用はいずれも有意ではなかった (時間経過の主効果: $F(1,7)=4.66$, $p=0.07$; 時間経過 \times 刺激条件: $F(2,14)=0.53$, $p=0.53$)。また、MMN 振幅 (Table 1) については、時間経過の主効果、および時間経過を含むすべての交互作用は有意でなかった (時間経過の主効果: $F(1,7)=1.13$, $p=0.32$; 時間経過 \times 刺激条件: $F(2,14)=0.11$, $p=0.82$; 時間経過 \times 半球: $F(1,7)=0.99$, $p=0.62$; 時間経過 \times チャンネル: $F(16,112)=0.53$, $p=0.65$; 時間経過 \times 刺激条件 \times 半球: $F(2,14)=0.11$, $p=0.83$; 時間経過 \times 刺激条件 \times チャンネル: $F(32,224)=0.46$, $p=0.77$; 時間経過 \times 半球 \times チャンネル: $F(16,112)=1.16$, $p=0.35$; 時間経過 \times 刺激条件 \times 半球 \times チャンネル: $F(32,224)=0.29$, $p=0.89$)。いずれの条件においても頭皮上電位分布図は初回テストと再テストで類似していた (Fig. 2)。

級内相関

個人内での安定性を示す級内相関値 (Table 2) は、潜時においては phoneme-duration が 0.86 と高い相関値を示し、続いて across-phoneme (0.62), tone-duration (0.50) の順に高かった。振幅においてはいずれの条件でも潜時の場合より相関値が低く、条件別

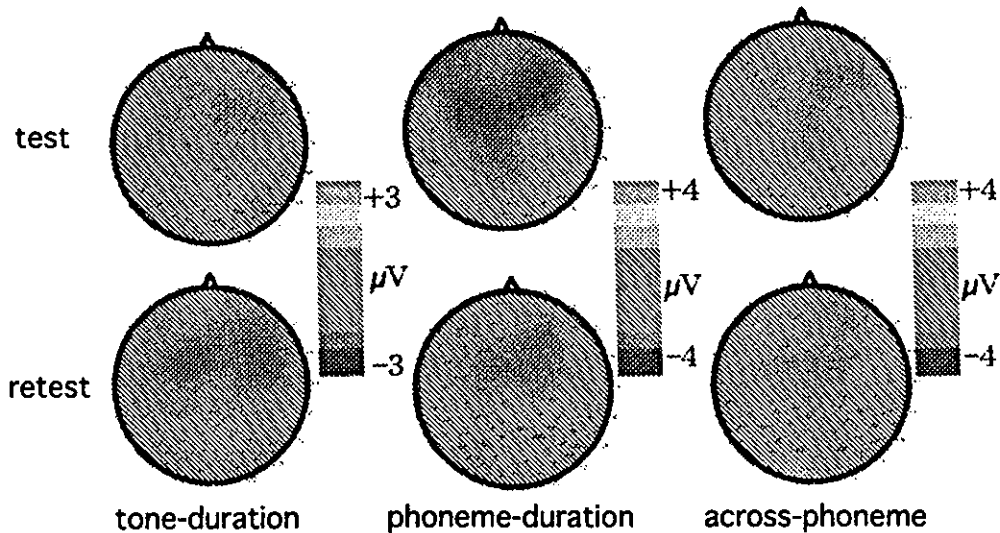


Fig. 2 2-D Voltage mapping MMN at Fz peak latency

Table 2 Intraclass correlation coefficient of MMN peak latency and amplitude

| | latency (ms) | | amplitude (μV) | |
|------------------|--------------|------|-----------------------|------|
| | Fz | F3 | Fz | F4 |
| tone-duration | 0.50 | 0.28 | 0.03 | 0.42 |
| phoneme-duration | 0.86 | 0.70 | 0.81 | 0.55 |
| across-phoneme | 0.62 | 0.38 | 0.50 | 0.46 |

に見るといずれの部位でも潜時の場合と同様に phoneme-duration, across-phoneme, tone-duration の順に高かった。ピアソンの積率相関の結果では、phoneme-duration 条件の MMN 潜時 ($r=0.76$, $p=0.011$), MMN 振幅 (Fz) ($r=0.68$, $p=0.032$) が有意な相関を示した。MMN 潜時・振幅のその他の条件の相関係数は 0.024-0.55 ($p: 0.10-0.95$) であった。

考 察

本研究の結果は、1) 群としての検討では、いずれの条件においても MMN 潜時・振幅・トポグラフィの有意な時間変化を認めず、十分な再現性が示唆された、2) 個人内での検討では、音韻の持続時間の変化に伴う MMN 潜時・振幅が高い再現性を示したが、純音の持続時間変化に伴う MMN と音韻のカテゴリー間変化に伴う MMN では低かった、とまとめることができる。このことは、少なくとも本研究で用いた MMN 条件は、健常群と精神神経疾患患者群を長期間追跡し群間比較する指標として有用であることを示唆している。また、個人において繰り返し測定する臨床指標と

して用いる場合には、有用な刺激の選択が重要であることを示唆している。本研究は、純音性 MMN に加え、これまで検討されてこなかった音韻性 MMN の再現性についても検討を行ったこと、純音性・音韻性 MMN のトポグラフィの再現性を高解像度脳波計を用いて検討したことに特徴がある。

まず純音性 MMN と音韻性 MMN の級内相関値を比較すると、後者の 2 条件 (phoneme-duration, across-phoneme) の方が純音条件 (tone-duration) より高い再現性を示したが、この理由として 2 つの可能性が考えられる。一つは、聴覚刺激のミスマッチ処理に動員される細胞群が、音韻刺激の場合により安定して動員される (振幅の再現性が高い) こと、およびより時間的に同期して動員される (潜時の再現性が高い) ことが、高い再現性として反映される可能性である。もう一つの可能性は MMN の sensory memory 仮説から説明できる。すなわち、個体内において音韻刺激は純音刺激に比べ中枢での処理により高い負荷をかける刺激であるために、音韻刺激は標準刺激による memory trace が形成されやすいと考えられる。さら

に、各条件での MMN 振幅を比較すると phoneme-duration, across-phoneme, tone-duration の順で高く誘発されており、この順序は再現性が高い順序と一致している。このことは、すくなくとも本研究の条件では、音韻刺激が純音刺激に比べて MMN を誘発するのに十分な逸脱刺激であったことを示唆している。したがって、memory trace の形成されやすさに加え、形成された trace からの逸脱の度合いが十分であったことが高再現性につながったと考えられる。

次に音韻性 MMN の 2 条件の中で比較すると、phoneme-duration 条件の方が across-phoneme 条件より高い再現性を示した。このことは、本 2 条件を音韻性・持続時間条件、音韻性・周波数条件と読み替えることによって解釈可能かもしれない。すなわち、これまで純音性 MMN の再現性の研究において示されてきた、持続時間変化の MMN が周波数変化の MMN よりも高再現性であるという結果^{12,24,27)}が、音韻性 MMN の場合にも当てはまる可能性がある。しかし、母音/a/と/o/の変化を検出する脳内過程は、単なる音刺激の周波数の違いだけでなく、フォルマントの組合せのパターンの違いを検出する language-specific な処理を含むため、更なる検討を要する。

本研究では、先行研究において示されてきた純音の持続時間変化に対する個人内での MMN の高再現性は確認できなかった。Pekkonen ら²⁴⁾は持続時間が短い刺激（高頻度刺激；50 ms, 低頻度刺激；25 ms）を用い、ISI が長い場合（1500 ms）と短い場合（500 ms）とで 1 カ月後の MMN 再現性の検討を行ったところ、ISI が短い時にのみ個人内での安定性を示した。その後、Tervaniemi ら²⁷⁾は低頻度刺激の逸脱度を Pekkonen らに比べてやや増大させた条件（高頻度刺激；75 ms, 低頻度刺激；25 ms）を用いて SOA を 300 ms に設定し 1~27 日後における高再現性を報告している。従って、比較的短期間の初回テスト・再テスト間隔での純音の持続時間変化に伴う MMN の再現性は、ISI が長くなると弱まるが逸脱の程度にはさほどの影響を受けないと考えられる。また、Kathmann ら（1999）は本研究で用いた刺激とほぼ同じ刺激提示条件（高頻度刺激；50 ms, 低頻度刺激 100 ms, SOA 500 ms）で実験を行い、2~4 週間後の再テストでの安定性を示している。したがって本研究における純音の持続

時間変化に対する個人内での MMN の低再現性は、テスト間隔が長くなったことが一因であると考えられる。また、本研究の tone-duration 条件で誘発された MMN 振幅が Kathmann らに比べて低かったことも、本研究における低再現性の要因となった可能性もあろう。

ここで本研究の問題点について触れる。第 1 に、今回の検討では頭皮上脳電位を用いたため、MMN の側頭葉成分と前頭葉成分²⁾を完全に分離して検討することはできなかった。共分散分析において有意なチャンネルの交互作用を認めなかったことから、下位成分による再現性の違いは大きくないと考えてよいが、LOR-ETA²³⁾や spatial PCA¹⁹⁾などの 2 次処理を行い、さらに検討する必要がある。第 2 に、MMN を指標として小児疾患患者における認知機能異常の検討^{13,14)}や音韻刺激を用いた MMN の発達的変化の検討^{18,16)}も行われてきているが、MMN が発達・加齢にともない変化することを考慮すると、今回の若年健常成人の結果を小児・高齢者に直接適用することには慎重を要する。したがって、小児・高齢者の MMN の再現性については、正常発達・加齢変化との関係を含めて今後の検討が必要である。

最後に本研究をまとめると、純音性・音韻性 MMN の約 1 年後の再現性は群としては潜時・振幅・トポグラフィとも十分保たれていることから、健常群と精神神経疾患群で長期追跡・比較するような研究デザインには本研究で用いた MMN 条件はいずれも有用であると考えられる。しかしながら、個人内での長期再現性は音韻性 MMN、特に音韻の持続時間の違いを用いた場合は比較的高安定性を保つものの、純音性 MMN を用いた場合には低下することから、個人内での長期経過研究を行う際には、有用な刺激の選択が重要である。

本研究を行うにあたり、多チャンネル脳波計測システム・解析ソフトウェアの開発に関して多大なる御協力を頂きました。伊藤憲治先生（東京大学医学系認知言語）、越田一郎先生（東京工科大学工学部情報工学科）、本稿に貴重なご教示をいただいた福田正人先生（群馬大学医学部神経精神医学教室）に深謝いたします。なお、本論文の主旨は第 31 回日本臨床神経生理学会学術大会において発表した。

文 献

- 1) Gene-Cos N, Ring HA, Pottinger RC, et al : Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12 : 17-27, 1999.
- 2) Giard MH, Perrin F, Pernier J, et al : Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance : a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27 : 627-640, 1990.
- 3) Hirayasu Y, Potts F, O'Donnell BF, et al : Auditory mismatch negativity in schizophrenia : topographic evaluation with a high-density recording montage. *Am J Psychiatry* 155 : 1281-1284, 1998.
- 4) Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, et al : Impairment mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 52 : 550-558, 1995.
- 5) Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, et al : Impairment of early cortical processing in schizophrenia : an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry* 33 : 513-519, 1993.
- 6) Kasai K, Nakagome K, Itoh K, et al : Impaired cortical network for preattentive change detection of speech sounds in schizophrenia : a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry* 159 : 546-553, 2002.
- 7) Kasai K, Nakagome K, Iwanami A, et al : No effect of gender on tonal and phonetic mismatch negativity in normal adults assessed by a high-resolution EEG recording. *Cogn Brain Res* 13 : 305-312, 2002.
- 8) Kasai K, Okazawa K, Nakagome K, et al : Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia : a topographic event-related potential study. *Schizophr Res* 35 : 141-156, 1999.
- 9) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al : Brain lateralization for mismatch response to across-and within-category change of vowels. *Neuroreport* 12 : 2467-2471, 2001.
- 10) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al : Do High or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 113 : 141-150, 2002.
- 11) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al : Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2002. (in press)
- 12) Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U : Stability of mismatch negativities under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol* 110 : 317-323, 1999.
- 13) Kemner C, Gaag RJ, Verbaten MN, et al : ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry* 46 : 781-789, 1999.
- 14) Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, et al : Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biol Psychiatry* 38 : 150-165, 1995.
- 15) Kirino E, Inoue R : Relationship of mismatch negativity to background EEG and morphological findings in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 40 : 14-20, 1999.
- 16) Korpilahti P, Krause CM, Holopainen I, et al : Early and late mismatch negativity elicited by words and speech-like stimuli in children. *Brain Lang* 76 : 332-339, 2001.
- 17) Koyama S, Gunji A, Yabe H, et al : Hemispheric lateralization in an analysis of speech sounds : left hemispheric dominance replicated in Japanese subjects. *Brain Res Cogn Brain Res* 10 : 119-124, 2000.
- 18) Kraus N, Koch DB, McGee TJ, et al : Speech-sound discrimination in school-age children : psychophysical and neurophysiologic measures. *J Speech Lang Hear Res* 42 : 1042-1060, 1999.
- 19) Lehmann D, Skrandies W : Spatial analysis of evoked potentials in man : a review. *Prog Neurobiol* 23 : 227-250, 1984.
- 20) Näätänen R : *The mismatch negativity*. In Näätänen R (ed) : Attention and Brain Function, Lawrence Erlbaum Associated, Hillsdale, NJ, pp 136-200, 1992.
- 21) Näätänen R : The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology* 38 : 1-21, 2001.
- 22) Oldfield RC : The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 9 : 97-113, 1971.
- 23) Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D : Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18 : 49-65, 1994.
- 24) Pekkonen E, Rinne T, Näätänen R : Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroenceph clin Neurophysiol* 96 : 546-554, 1995.
- 25) Shelley AM, Ward PB, Catt SV, et al : Mismatch negativity : an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30 : 1059-1062, 1991.
- 26) Shutara Y, Koga Y, Fujita K, et al : An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia. *Brain Topogr* 8 : 285-289, 1996.
- 27) Tervaniemi M, Lehtokoski A, Sinkkonen J, et al : Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency and intensity changes. *Clin Neurophysiol* 110 : 1388-1393, 1999.

One-year test-retest replicability of mismatch negativity to tones and phonemes in normal subjects : a high-resolution EEG study

YUKI KAWAKUBO¹⁾, KIYOTO KASAI²⁾, SHINJI OKAZAKI³⁾,
AKIRA IWANAMI²⁾, HISAO MAEKAWA³⁾

- 1) *Doctoral Degree Program of Disability Sciences, University of Tsukuba*
- 2) *Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, University of Tokyo*
- 3) *Institute of Disability Sciences, University of Tsukuba*

Object : The authors' goal in this study was to evaluate test-retest replicability of mismatch negativity (MMN) elicited by change in tones and phonemes in normal subjects using a high-resolution (128 channels) EEG montage.

Method : 10 healthy adults participated in this study. Subjects were presented with auditory stimulus sequences consisting of standard stimuli (n=1080 ; probability=90%) and deviant stimuli (n=120 ; probability=10%) delivered binaurally through headphones. Three types of MMN (response to change in duration of pure tone stimuli ; change in duration of phoneme stimuli [Japanese vowel/a/] ; change in phoneme boundary [Japanese vowel/a/versus/o/] were recorded at initial test and retest, with a mean test-retest interval of 435 ± 142 days.

Results and discussion : The analysis of covariance showed a high test-retest replicability of MMN latency, amplitude, and topography for all conditions at a group level. The latency and amplitude of the phoneme-duration MMN was associated with a high intraindividual stability, while those for the tone-duration and across-phoneme MMNs showed lower stability. These results suggest that the types of MMNs recorded in this study can be useful tools for a long-term follow up study aiming at group comparisons, but that we should be cautious in using these MMNs for a long-term evaluation at the individual level.

Key Words : mismatch negativity (MMN), high-resolution EEG, replicability, duration, phoneme