

MMN が得られたが、成人と異なってピークが広く、かつ二峰性を示す点が特徴的であった。検討した健常児12名中9名が頭頂部で二峰性を示した。低頻度視覚刺激に対する P300が記録されていた訳ではなく、今のところ二峰性を示した原因は明らかではない。

このように視覚性課題においても MMN が記録でき、発達的变化がみられることが判明した。色課題による反応は健常小児で成人より振幅がやや大きく、潜時がわずかに遅いが、頭皮上の分布はほぼ同様であった。しかし反応波形が異なっており成人とは異なった認知過程が推定され、何歳で成人と同様の波形に収束するのかなど今後の検討課題が残されている。

いずれにしても小児や発達障害児・者の MMN の検討を通じて、課題の工夫により受動的条件下の、弁別機能レベルを推定できることが証明された点が重要と考える。



■ ■ P 3 0 0



1. P300とは

「P300」は Sutton¹⁴⁾ らによって初めて報告され、刺激の認知、弁別・判断過程を代表する反応とされている。複数の刺激のいずれかひとつに注目させる条件を課し、被験者が刺激を弁別すると潜時約300msec程度にピークを持って出現する陽性波を P300と呼んでいる(図5)。刺激に注目させるため計数やボタン押しを指示することも多い。P300自体は発達変化することが知られており、その頂点潜時は成長とともに短縮変化を示す。これらは「非言語音」例えばトーンバースト音 (tone burst ; TB) による P300の報告であり、言語音 (verbal sound ; VS) 性 P300の発達変化はあまり知られていない。そこで私たちは刺激音の違いに注目し、同一被験者に対して2種類の音刺激 (TB と VS) を用いたオドボール課題を施行した。そして、言語音性 P300電位の分布や頂点潜時・振幅の発達が非言語音刺激によるものと同じか否かを検討した。

1) 聴覚性 P300の対象と方法⁸⁾

対象は健常成人19例 (24.3±3.0歳) と健常小児13例 (10.0±2.4歳) で全例右利きであった。

課題は聴覚呈示によるオドボール課題とした。すなわち、1) TB 音課題は標的刺激音周波数を1 kHz、非標的刺激音周波数を700Hzとし、2) 一音節言語音 (VS) 課題は標的刺激音を [æ]、非標的刺激音を [a] とした。TB 音はヘッドホンより、VS はスピーカーからそれぞれ耳元での音圧が70dB SPLになるように呈示した。TB 音は立ち上がり、下がり時間0.1msec、持続時間100msecとした。VS は MMN に用いたもの同一の女性音声で、解析編集ソフトウェア CSL (Kay electronics Co/Ltd) を用いていずれも持続時間をほぼ100msecに編集した。'æ' と 'a' の音声波形や音圧はほぼ等しく、非明瞭音 'æ' が明瞭音 'a' より高い周波数を含んでいた(図1)。標的刺激を20%、非標的刺激を80%の確率でランダムに呈示し、標的刺激に対するキー押し反応を右拇指で行わせた。刺激間隔は1,000msec に設定した。記録前に数回の練習を行い、方法を理解した上で検査を施行した。なお刺激呈示は順番を変えることで順序効果を相殺した。

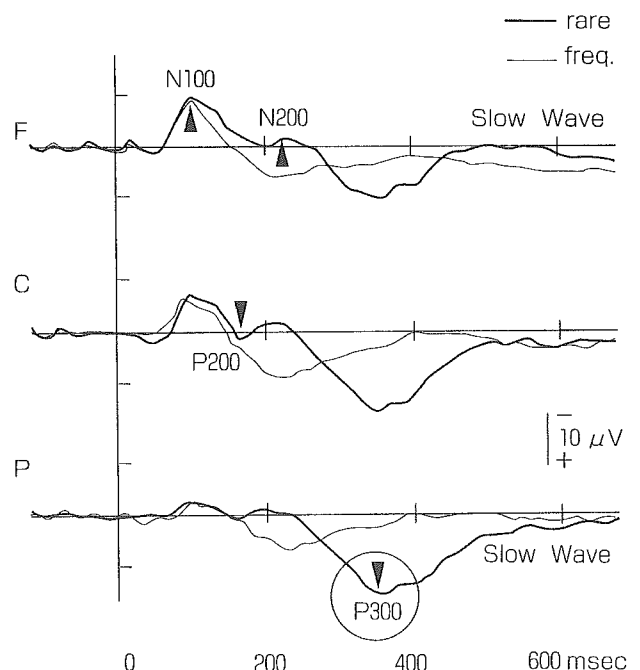


図5 P300 頭皮上部位による波形の違い

2) 記 録

国際10-20法に基づく Fz, Cz, Pz, Oz に記録電極を置き, 両耳朶連結を基準電極として記録した. 加算回数は10回とした. 眼球運動をモニターし, $\pm 100 \mu\text{V}$ 以上のアーチファクトが認められた試行を除外した. フィルターは0.05Hzから50Hzに設定した. これらの記録は Neuropack 8 (日本光電) により行った. その後レビューソフト (QP-219B, 日本光電) を用いて刺激呈示後250msecから600msecまでに出現する陽性頂点を視察的に P300として同定した.

成人のうち13例では等電位分布図の検討を行った. すなわち, Alliance Works (Nicolet Biomedical社製) を用いて左耳朶を基準電極として頭皮上19カ所 (Fp₁, Fp₂, F₃, F₄, C₃, C₄, P₃, P₄, O₁, O₂, F₇, F₈, T₃, T₄, T₅, T₆, Fz, Cz, Pz) から得た脳波をデジタル記録し, オフラインで EPLYZER (キッセイコムテック社製) により加算波形を求めた. さらに, それらを総加算処理したのち ATAMAP (キッセイコムテック社製) を用いて4 msec 毎の等電位分布図を求めて, P300出現優位部位を検討した.

3) 解 析

小児群, 成人群それぞれについて両課題での平均キー押し反応時間, P300の平均頂点潜時, 平均振幅値の差の有無を検討した. 検定は「対応のある t-検定」または Man-Whitney の U 検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした. 統計解析ソフトウェアは Stat View ver 4.5 (Abacus Co/Ltd) を用いた.

4) 聴覚性 P300の結果

a. キー押し反応時間

エラーはあってもわずかであった. キー押し平均反応時間 (mean \pm SD, 以下同じ) は小児群 TB が $511 \pm 113 \text{ msec}$, VS が $570 \pm 85 \text{ msec}$ であり, 成人群ではおのおの $452 \pm 126 \text{ msec}$, $536 \pm 141 \text{ msec}$ であった. 両群とも VS における反応時間が有意に延長していた (小児群 $p = 0.0254$, 成人群 $p = 0.0272$).

b. 総加算波形および等電位分布図

成人群, 小児群とも全例, 両課題において標的

刺激音に対する陽性頂点 P300が認められたいずれの課題でも Pz 優位で, TB, VS それぞれ312, 360msecにおいて最も強い陽性成分が認められた. TB 音と言語音の課題間の振幅に有意差はなかった.

c. P300頂点潜時

Pz 部 P300頂点潜時 (msec) は小児群 (TB: 356 ± 82 , VS: 454 ± 74), 成人群 (TB: 311 ± 26 , VS: 355 ± 28) とも言語音呈示において有意に延長していた ($p < 0.0001$, $p = 0.0008$). 小児群, 成人群とも N1, N2, P300潜時の刺激音による差は, 後期の成分に目立ち, P300で最も大きく, その傾向は小児群に顕著であった.

聴覚性 P300頂点潜時の年齢に伴う変化を明らかにするため, 両課題における Pz 部 P300頂点潜時 (Y; msec) と年齢 (X; 歳) との相関をもとめたところ2次関数で近似することができた (図6). すなわち, TB では $Y = 0.5071X^2 - 21.056X + 516.2$ ($p < 0.001$, $r^2 = 0.2736$), VS では $Y = 0.5683X^2 - 26.744X + 663.32$ ($p < 0.001$, $r^2 = 0.6053$) であった. これらの数式より得られた P300潜時最短縮年齢は非言語音では20.8歳であり, 言語音では23.6歳であった. また年齢 X (歳) における P300頂点潜時の短縮速度, すなわち傾きは TB で $1.0142X - 21.056$ (msec/年), VS で $1.1366X - 26.744$ (msec/年) と算出された. たとえば10歳

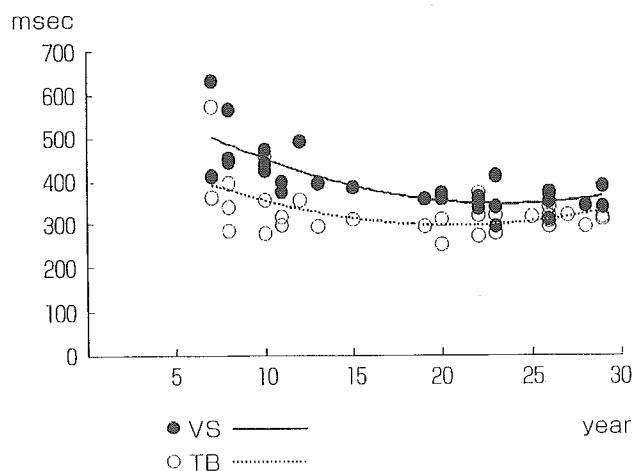


図6 聴覚性 P300潜時の年齢変化

時点では前者が -10.9 、後者が -15.3 となり、言語音の発達速度がより速いと考えられる。

d. P300振幅

Pz部P300振幅は小児群(TB: $32.2 \pm 13.8 \mu V$, VS: $30.0 \pm 12.8 \mu V$)が成人群(それぞれ $19.5 \pm 8.6 \mu V$, $19.6 \pm 5.8 \mu V$)より明らかに高振幅であったが、刺激課題間の有意差はなかった。

5) 考察とまとめ

a. P300頂点潜時の課題間の相違

課題によるP300頂点潜時の差は小児群においてより顕著にみられた。これはTB音課題のように300Hzの周波数差を弁別するよりも複数の周波数領域の違いを弁別することに要する時間的かつ空間的な差が反映されたためと考えられる。成人におけるP300の検討では言語音刺激が純音刺激よりも潜時が延長することが知られている。今回用いた言語音は日本語にはない‘あいまい母音’と日本語の‘母音’を弁別する課題であった。æ音は外国語(英語)学習前には聞く機会がほとんどないため、小児における言語音潜時の延長につながっているものと考えられる。P300潜時の差は小児、成人でそれぞれ平均98msec, 44msecとなり、小児における課題間の潜時差が明らかとなった。

言語と非言語音刺激による潜時差が小児よりも成人で短縮している点は、より単純な音であるTB音と複数の周波数を含む言語音を聞き分ける学習の過程が進行していることを示すとともに「言語音」情報の処理速度が年齢とともに一層進んでいることをうかがわせる。

b. P300頂点潜時の発達変化

本研究ではTB課題における10歳時の傾きは -10.9 msec/年となり、P300潜時の最短縮年齢は20.8歳であった。P300頂点潜時は刺激認知に要する時間を反映するため、TB音刺激でも標的音と非標的音周波数の差といった刺激の難易度によって潜時が変化しうると考えられる。P300頂点潜時の短縮速度は報告によって $-8 \sim -20$ msec/年というばらつきがあり、これには刺激音の周波数自体が関与している可能性もある。一方、P300最短縮年齢は10歳代の後半から20歳頃という報告が

多く、TB音刺激によるP300頂点潜時最短縮年齢は刺激音の周波数差ではなくて‘弁別’という高次脳機能をより反映しているのかもしれない。

本研究では2種類の異なる課題を同一の被験者に行え、刺激音の違いによるP300発達変化の相違をより厳密に比較することが可能となった。その結果、言語音を用いた課題でもP300頂点潜時最短縮年齢が20歳代前半であることと、TB課題との差はわずか3歳であることが示された。しかし言語音での近似曲線はTB課題での曲線といかなる年齢においても交わることはなく、より大きい値をとった。さらに小児ではP300頂点潜時の短縮速度は言語音の場合により急速であることが示唆された。したがってP300発達変化は一様なものではなく、質的に異なった認知過程を反映した複雑なものであると考えられる。



■ ■ ■ 視覚性 P300



1. 対象と方法⁷⁾

対象は7歳から37歳までの健常児・者34例(男18例, 女16例)。利き手は右利きであった。課題は視覚提示によるオドボール課題を用い(標的刺激20%, 非標的刺激80%), (1) 小学2年で習う漢字ペア(語/話), (2) 未知の漢字ペア(鶴/鶴)と(3) 無意味複雑平面図形ペアを提示した。VDO-SC98刺激システム(NEC)を用いて被験者の1メートル前に置いた15インチCRT上に白の背景に黒色で表示し、刺激の視覚角度は $6 \sim 8^\circ \times 2 \sim 6^\circ$ (縦×横)とした。標的刺激に対してキー押しを行わせ、反応時間を記録した。視覚刺激提示時間は1,000msecで、刺激間隔は $3,000 \pm 500$ msecとした。また課題施行前に練習を行い、理解を得た上で開始した。課題は順番を変えて行い、順序効果を相殺した。

記録はMEB4208(日本光電)を用いて、国際10-20法に基づくFz, Cz, Pz, Ozの4カ所で行い、両耳朶を基準電極とした。眼球運動をモニターし、アーチファクトを除外した。刺激提示前100msecから提示後900msecを分析し、標的、非

標的刺激ともペアで10回加算記録した。フィルタは0.1Hzから50Hzとした。

2. 結果

1) 視覚性 P300の発達

すべての年齢群で3課題ともP300波形が明瞭に認められた。課題により潜時は異なり、既知漢字、未知漢字、平面図形の順に潜時は延長し、その傾向は成人群(21~30歳)で明らかであった(それぞれ 386 ± 50 msec, 397 ± 25 msec, 461 ± 54 msec)。いずれの課題でも年齢とともに潜時は短縮する傾向を示した。

視覚P300振幅は10歳以下の群でPzで高く、年齢とともに低下する傾向があった。P300分布は小児では頭頂部優位であり、成人では前頭部から頭頂部、後頭部にかけて広範囲に観察された。課題によるP300振幅の差は認められなかった。

P300波形がもっとも明瞭であったPz部位においてP300ピーク潜時(Y;msec)と年齢(X;歳)との相関曲線を求めた結果、正の二次関数を示した。すなわち既知漢字課題は、 $Y = 0.609X^2 - 31.39X + 763.91$ 、未知漢字課題は、 $Y = 0.666X^2 - 35.872X + 856.052$ 、平面図形課題は、 $Y = 0.375X^2$

$-22.064X + 771.823$ であった。これより得られたP300最短縮年齢は既知漢字課題で25.8歳、未知漢字課題で26.9歳、平面図形課題で29.4歳であった。P300平均潜時は全年齢を通じて既知漢字課題がもっとも早かったが、9歳時の傾きは未知漢字課題が他の2課題より大きかった。これはその年齢時点での潜時短縮化の程度がこの課題で最も顕著であることを示唆していた。21~30歳群のPzにおける課題の潜時の平均値はおおの379.7 \pm 43.7, 394.8 \pm 19.4, 479.4 \pm 42.9msecで、平面図形課題でのP300潜時が有意に延長していた($P < 0.001$)。

2) 反応時間の発達

キー押し反応時間は小児群では年齢とともに短縮し、P300潜時の変化パターンにほぼ一致していた。平面図形課題での反応時間は延長傾向を示したが、課題間に有意差は認められなかった。また、エラー率は同課題でやや高い傾向を認めたものの統計学的有意差は得られなかった。

3. 考察とまとめ

1) 視覚性 P300の特徴

漢字あるいは図形のオドボール課題を用いて7歳以上の対象例すべてで検査が可能であり、標的

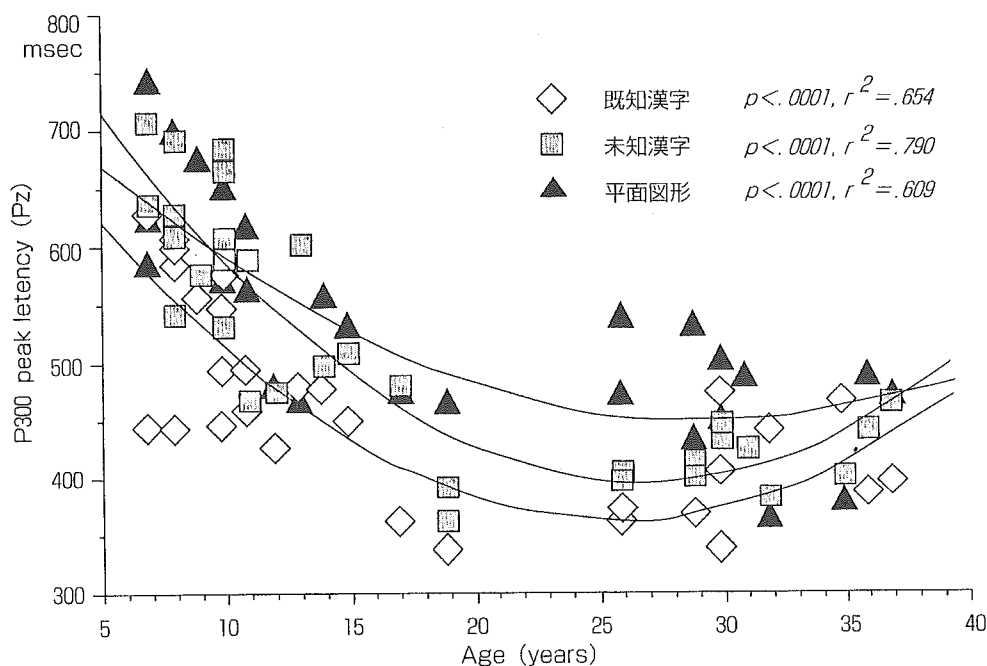


図7 視覚性 P300の年齢変化

刺激時に明瞭な P300が得られた。この電位の分布は小児期から頭頂部優位であり、振幅には各年齢群とも課題間の差がなく、潜時のみ21～30歳群に課題間の有意差がみられた。

今の P300は3課題間に空間的・質的な違いがほとんどなく、情報処理過程に基づく時間的な差が課題間に表れたと思われる。平均ピーク潜時、キー押し反応時間は既知、未知漢字課題より平面図形課題で遅延していたからである。この時間差には刺激内容の既知度、複雑度や刺激が言語か非言語情報であるかが関わるであろう。私たちの検討では同一例における視覚性 P300を課題間で比較できたため、刺激特異性や課題自体の複雑性によってその潜時が変動するという点が明らかになったと考えられる。

2) 視覚性 P300の発達変化

視覚性 P300も聴覚課題による P300と同様に発達とともに潜時が短縮し、加齢により潜時が延長する結果が得られ、潜時と年齢の関係は二次曲線で示された。

今回私たちが用いた既知漢字の「語/話」はともに小学校2年生で学ぶ漢字であり、9～15歳での P300潜時の急速な短縮は当該漢字の学習効果すなわち「読み」を反映しているものと想像された。一方、未知漢字である「鶴/鵜」は健常成人でも読字不能である。標的文字の部首の構成要素「東」へんと「鳥」つくりはそれぞれ同じ小学2年生で学ぶ漢字であったが字全体としては読めないために低年齢群では潜時が延長し、その後急激に短縮したと思われる。すなわち10歳未満の年少群では刺激を「図形」として認識していたが、学

習とともに部首の理解が増し、文字全体ではなく部分的な領域に注意を向ければ良いことに気づいたとも考えられる。

一方、私たちの提示した図形課題は今までの報告に比べて P300潜時の最短縮年齢が29.4歳と、既知漢字課題(25.8歳)、未知漢字課題(26.9歳)より遅れていた。私たちの図形課題は音韻処理不能な点もあわせて、とくに視覚性短期記憶力を必要とするものであったと言える。

P300振幅は一定の年齢変化は認められなかったが、その分布は若干の違いを認めた。この分布の相違にも課題の複雑性が関与し、年齢によって異なった情報処理、例えば前頭葉機能の関与があるものと考えられる。成人での P300の発生活起源は内側側頭葉を含む複数の部位が推定されているが、視覚性課題の場合その発達変化は明らかに異なっていると予想され、今後、発達による P300起源の推移を明らかにするため、topography や dipole 解析を用いた発達の研究が必要と考えられる。

以上、漢字や無意味平面図形課題での P300の発達の变化を検討した。これらの基準値を使用することにより視覚認知機能評価に役立てられると考えられ、読字困難 dyslexia の大脳機能評価などの臨床応用にも有用であると思われる。



■ ■ ■ ま と め



以上のように課題を工夫した事象関連電位の発達の变化を検討することにより認知機能発達とその障害の階層的・他覚的評価と病態の理解が進むと考えられる。

文 献

- 1) Kaga M, Inagaki M, Uno A: Auditory verbal and non-verbal mismatch negativity (MMN) in patients with severe motor and intellectual disabilities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 49:194-198, 1999.
- 2) Yano T, Inagaki M, Kaga M: Time course of semantic categorization of visual and auditory words. *Tohoku Psychological Folia* 59: 34-45, 2000.
- 3) 佐田佳美, 稲垣真澄, 矢野岳美, 堀本れい子, 加我牧子: 意味カテゴリー一致判断課題における事象関連電位 N400の特徴—等電位分布 (topography) による検討—. *臨床神経生理学* 29: 342-351, 2001.
- 4) 加我牧子, 稲垣真澄, 佐田佳美ほか: 特異的発達障害と高次脳機能. *臨床脳波* 43: 695-700, 2001.
- 5) 稲垣真澄, 佐田佳美, 矢野岳美, 加我牧子: 意味カテゴリー課題による視覚性および聴覚性 N400: 小児への応用を目指して. *臨床脳波* 43: 349-356, 2001.
- 6) Horimoto R, Inagaki M, Yano T, Sata Y, Kaga M: Mismatch negativity of the color modality during a

- selective attention task to auditory stimuli in children with mental retardation. *Brain Dev* 24 : 703-709, 2002.
- 7) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価—第1報 刺激別視覚性事象関連電位 P300の発達変化—. *脳と発達* 34 : 300-306, 2002.
- 8) Hatori T, Inagaki M, Shirane S, Kaga M : Developmental Changes of Auditory P300 ; Difference Between Two Stimuli Conditions, Non-verbal Sound and Verbal Sound. *Seisin Hoken Kenkyu* 49 : 159-167, 2003.
- 9) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子: 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位 N400の異常について. *脳と発達* 35 : 167-170, 2003.
- 10) 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: AD/HD 児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45 : 767-772, 2003.
- 11) 加我牧子, 堀本れい子, 稲垣真澄, 鈴木聖子: 読み書きの障害を呈する学習障害児の視・聴覚性 P300. *臨床脳波* 46 : 261-267, 2004.
- 12) 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価—第3報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性単一波形 P300の特徴. *脳と発達* 36 : 296-303, 2004.
- 13) Näätänen R, Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M : The mismatch negativity to intensity changes in an auditory stimulus sequence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol (Suppl)* 40 : 125-131, 1987.
- 14) Sutton S, Braren M, Zubin J et al : Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150 : 1187-1188, 1965.

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告書

自閉症の病態診断・治療体制構築のための総合的研究

加我牧子

国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部 部長