

総 説

認知機能と事象関連電位 —P300の発達と小児への臨床応用—

浜松赤十字病院 小児科

佐田佳美

Key words

事象関連電位(ERP), P300, 発達, 認知機能, オドボール課題

I. はじめに

我々は、日常の中で見たり聞いたり感じたりするような外界からの情報に対して、認知、判断、決定、実行するといった一連の作業を絶えず無意識にあるいは意識的に中枢神経系を通して行っている。近年、これらの脳の機能を客観的に評価するための研究が科学技術の発展とともに進み、様々な方面から認知機能が解明されるようになってきた。現在では機能的MRI (functional MRI) や、Positron emission tomography (PET), Single photon emission computed tomography (SPECT) などの機能画像や脳磁図などの測定機器の発展がめざましいが、日常的に比較的簡便で侵襲が少ない検査法の一つとして脳波を利用した事象関連電位(ERP: event-related potential) も、発展し臨床応用されてきた。最近では脳波や筋電図と同じように日常臨床に応用されているのが現状であり、小児疾患についても数多くの研究が報告されている。今回は事象関連電位の中でも、一般的に広く臨床応用され、認知機能と深く関連しているとされているP300電位について、特に発達と小児疾患への応用を含め述べることにする。

II. 事象関連電位とは？

事象関連電位 (ERP: event-related potential) は、何らかの事象に関連した脳の電氣的活動を記録し解析したものである。脳波・筋電図用語辞典には「ある事象に随伴して生じる加算脳波」と記載されている¹⁾。ある刺激に対して被検者が課

せられた種々の精神作業によって生じ、予期、注意、知覚、弁別、意思決定、記憶などの心理過程と対応した大脳活動を反映すると考えられている。

具体的には、聴覚、視覚、触覚(体性感覚)、臭覚、味覚など(一般的には聴覚、視覚が多い)をうける感覚器を通して与えられた刺激に対する脳波の微妙な変化を加算平均することにより増幅し、本来安静時に出現している脳波の影響を取り除き、刺激に対して変化した脳波のみを周波数フィルタを用いて抽出して解析したものである。この電位を時間的に追って考えてみると、まず感覚受容器が呈示刺激によって興奮し、末梢神経に活動電位(インパルス)が生じる。電位は脊髄、脳幹を経由して大脳皮質に到達する。一次感覚野に到達して、大脳で直列的、並列的に注意attention、知覚perception、認知cognition、予期expectationなどの意志決定の回路が働き、最後に運動指令movementを下す。このように、通常ERPは賦活されたいくつかの電位発生源からの電位の集合であると考えられている(図1)²⁾。

一般的によく知られている聴性脳幹反応(ABR)、視覚誘発電位(VEP)、体性感覚誘発電位(SEP)は、約100msecより短潜時の外因性成分で、誘発電位(EP: evoked potential)と呼ばれている。一方ERPは100msec以降の内因性成分を示す。約10msecまでの短潜時成分は通常意識状態などの変化の影響を受けない。すなわち睡眠中でも波形は変化しないが、長潜時成分は種々の精神活動、すなわち心の動きによって変わり、客観的に心を測る方法として注目されてきた。

波形の命名については、各ピーク潜時に対して成人における正常値と極性(陽性波ならP、陰性

表1 種々のERP成分のまとめ

成分	名称	潜時(msec)	分布	出現条件	生理・心理的意味	報告者
注意関連電位	processing negativity, Nd	70~200	Fz-max	attendのERP-nonattendのERP	relevantなchannelの刺激の処理	Näätänenら(1978) Hansenら(1980)
	mismatch negativity	200前後	modality specific	低頻度刺激	automatic template mismatch	Näätänenら(1978)
N2	N2	200~300	modality specific	低頻度刺激の目標に反応	decision processのreal timeを反映	Ritterら(1979)
	NA	110~300	T5, T6	確率20%のERP-確率100%のERP	pattern recognition (stimulus classification)	Ritterら(1982, 1983)
	N2	250~380	T5, T6	確率20%のERP-確率80%のERP	stimulus classification	Ritterら(1982, 1983)
	Na	130~180	modality specific	低頻度の欠落刺激	perceptual processing	Renaultら(1978, 1979)
	Nb	270~320	modality specific	低頻度の欠落刺激	orienting reaction	Renaultら(1978, 1979)
	N2a	120~200	modality specific	低頻度刺激	neuronal mismatch	Näätänenら(1982)
	N2b	200~250	Fz, Cz	低頻度刺激	template mismatch	Näätänenら(1982)
	P3a	220~280	Fz, Cz	低頻度刺激(無視条件)	template mismatch	Squiresら(1975)
P300	P3b	310~380	Pz	低頻度刺激(attend条件)	uncertainty resolution ~ situation evaluation	Squiresら(1975)
	novelty P3	360~450	Fz	認知しがたい色彩パターン	"What is it?" reaction のcognitive component	Courchesneら(1975)
	A/Pcz/300	250~350	Cz	novelな聴覚刺激	acoustic automatic detection	Courchesne(1983)
	P300E	240~320	Fz, Cz	課題遂行の正否を知らせる音刺激	?	Ruchkinら(1981)
	P300L	400~600	Pz	課題遂行の正否を知らせる音刺激	P3bに相当	Ruchkinら(1981)
N400	N400	250~400	Cz, Pz	意味的に不適切な単語	reprocessing, second look	Kutasら(1980)

(文献3より引用)

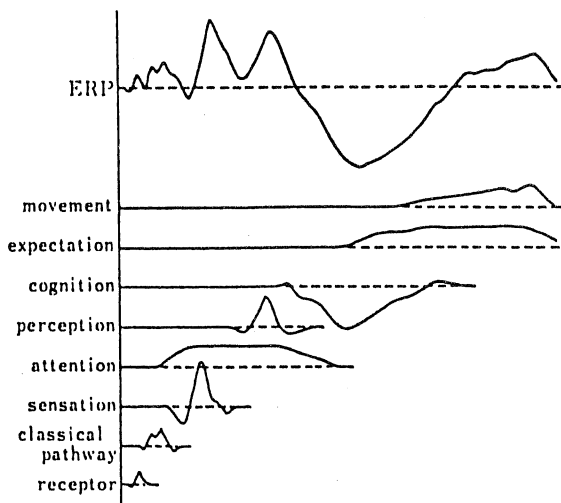


図1 ERPとそのGenerator

呈示刺激を弁別してボタン押しさせた場合に、最上段に示すようなERPが得られたとすると、その電位は、課題遂行中に賦活されたいろいろなことなる発生源からの電位の集合と見なされる。(文献2より引用)

波ならN) でつけることが一般的であり、例えば、N100は潜時約100msecの陰性電位、P200は潜時約200msecの陽性電位、N200は潜時約200msecの陰性電位、P300は潜時約300msecの陽性電位、N400は潜時約400msecの陰性電位であり、同定はこの順に行われるが、課題の種類や心理的負荷の違いによって波形の描出方法は異なる。また小児や老年では潜時は延長し、各波形によりその発達速度も異なっている。代表的な測定法とERP成分のまとめを表1に示す³⁾。

III. P300

ここでは特に弁別、選択的注意、認知、判断に関与しているP300に焦点を当て述べることにする。

1. P300の心理過程とその発見

表2 聴覚P300の発達に関する今までの報告

対象	刺激内容	標的課題(%)	非標的課題(%)	条件	P300潜時変化 (msec)	P300振幅	最短縮年齢	文献
47例 6-76歳	トーンバースト	2000Hz(15)	1000Hz(85)	C	430-290-420 (Cz)	発達で減少し、加齢で増加する傾向	18歳	Goodin (1978)
59例 6-23歳	トーンピップ	2000Hz(20)	750Hz(80)	C	449-312 (Cz)	12-14歳で高い	17歳	Martin (1988)
22例 4-15歳	トーンバースト	2000Hz(15)	1000Hz(85)	C	392-293 (Cz)	年齢に相関せず	15歳?	佐藤 (1986)
40例 7-20歳	トーン	1000Hz(30)	1500Hz(70)	C/K	640-340 (Pz) 530-330 (Pz)	Pz優位、年齢とともに減少する傾向	15歳? 17歳?	Johnson (1989)
40例 4-36歳	トーンバースト	2000Hz(15)	1000Hz(85)	C	407-312-341 (Cz)	年齢に相関せず	16-18歳	江添 (1989)
164例 4-77歳	純音	2000Hz(20)	1000Hz(80)	C	420-304-407 (Pz)	年齢に相関せず	16歳	榎 (1990)
53例 5-15歳	純音	2000Hz(20)	1000Hz(80)	C	410-312 (Pz)	年齢に相関せず	15歳	長沼 (1991)
39例 4-20歳	純音	2000Hz(20)	1000Hz(80)	C/K	432-347 (Pz) 417-320 (Pz)	年齢に相関せず	13-14歳 13-14歳	須永 (1992)
175例 4-21歳	トーンピップ	1000Hz(20)	2000Hz(80)	K	447-330 (Pz)	記載なし	15-17歳	Fuchigami (1993)

K: Key press, C: Count

P300は刺激呈示後約300msecに出現する陽性波であり、刺激に対する比較、評価、判断、認知文脈の更新に関与しているといわれている。Suttonら(1965)によって発見された⁴⁾。彼らは被検者に2種類の音(シングルクリックとダブルクリック)をランダムに呈示し、前もってどちらの刺激が呈示されるだろうか予測させ、予測が当たるか当たらないかで誘発電位が違って現れるかを調べていた。自分の予想が的中したか否かを判断できる潜時に大きな陽性波が出現することを発見し、刺激呈示後300msec付近にあったことからP300と命名した。被検者が情報を与えられたことによって、不確かさが解消されたため生じた電位変化であろうと考えた。

様々な刺激方法によりP300はP3a, P3b, novelty P3などの種類が挙げられる(表1)がここでは一般的に最もP300として頻用されているオドボール課題を用いたP3bについて述べる。

2. 測定方法

P300の検査法として現在では、日本臨床神経生理学会(旧日本脳波・筋電図学会)によってオドボール課題を使用する指針が提唱されている⁵⁾。聴覚刺激によるオドボール課題が一般的で、

1000Hzと2000Hzの2種類の純音を用いて、一方を低頻度刺激で10-20%に、高頻度刺激を80-90%に平均約1.5秒の間隔でランダムに呈示し、低頻度刺激をターゲットとし、カウントもしくはキー押ししてもらう課題である。このオドボール課題を元に聴覚刺激の周波数、強度を変更したり、語音を使用したりまた刺激呈示の間隔を変化させる、刺激頻度を変更する、呈示する課題の種類を増やすなどの応用法によりP300のピーク潜時や振幅などが変化し、これまでに様々な検討がなされている。

P300に影響を及ぼす因子として、1. 課題種類(聴覚や視覚課題、音の種類、周波数など) 2. 刺激間隔(1sec以下では振幅が低下し、長くなると振幅は増大する) 3. 刺激提示数(他種類の課題の中から低頻度の1つを選択させる課題など) 4. 刺激頻度(標的刺激が高頻度になると出現しにくい) 5. 刺激強度(音の大きさ)、6. 刺激類似度(似たような刺激の場合選択が困難になり潜時は延長し、振幅は低下する)、7. 発達と加齢など年齢変化(発達とともに潜時は短縮し加齢とともに潜時は短縮する)などが挙げられている⁶⁾。

実際の波形を図2に示す⁷⁾。低頻度の標的課題

表3 P300潜時と年齢との関係 (r=相関係数)

研究者	msec/year (r)	年齢(人数)
Goodinら, 1978	1.8 (.829)	15-76 (40)
Beckら, 1980	0.8	28-63
Syndulkoら, 1982	1.07 (.68)	18-85 (45)
Brownら, 1983	1.12 (.648)	15-80 (49)
	0.53	15-45
	3.14	45-80
Pictonら, 1984	1.36 (.55)	20-79 (72)
Pfefferbaumら, 1984b	0.94 (.32)	18-90 (115)
Mullisら, 1985	2次式	8-90 (104)
音成ら, 1986	1.04 (.59)	20-78 (27)
下河内ら, 1986	1.10 (.56)	14-74 (73)

(文献6より引用)

ではN100, P200, N200に続いて振幅の大きいP300が出現する。N100は第1次聴覚野およびその周辺を起源とし、選択的注意にも関与している。一方高頻度の非標的課題ではP300は出現せず、N100, P200を認めるのみである。このように課題の設定によってP300は変化する。

3. 聴覚刺激によるP300

1) P300の年齢変化

健常小児の場合聴覚オドボール課題の音の区別ができるのは3歳以上といわれているが、実際にはキー押しやカウントの指示に従える4, 5歳頃より測定可能である⁷⁾。聴覚課題による発達の検討は方法、対象ともほぼ一致しており、純音を用いたオドボール課題について検討されている(表

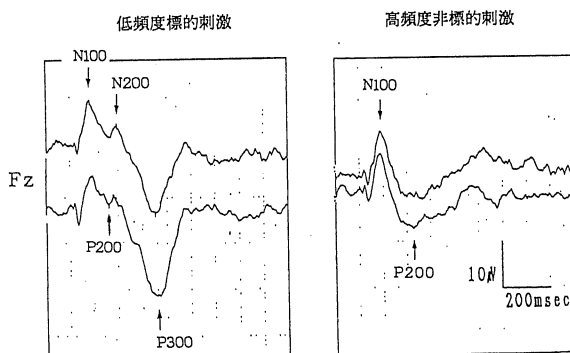


図2 P300の正常波形

低頻度標的的刺激が聴こえた時、スイッチを押すように指示すると刺激後300msec程度に陽性波(P300)が出現する。(文献7より引用)

2)^{8~16)}。標的課題の数を数えるCount課題が多いが、その結果は年齢とともにP300ピーク潜時は短縮し、15-18歳で最短縮年齢に達するというものである。Count課題の方がキー押し課題より振幅が小さく、潜時は短い。振幅はCz(中心部), Pz(頭頂部)で優位であり、年齢による変化は一定の傾向が見られない。

一方、加齢による変化では青年期以降潜時は延長し、振幅は若干減少することが知られている(表3)⁶⁾。頂点振幅は加齢によってほぼ直線的にかつ徐々に減少する。振幅の低下よりも潜時の延長に年齢とのより強い相関関係を示すことは小児期の発達変化と同様であるが、1歳の加齢で潜時は約1 msec延長するという一致した結果が得られている。Goodinらの報告によるとP300ピーク潜時を縦軸、年齢を横軸にとると図3のように15歳前後を境に潜時は短縮し延長する⁸⁾。研究者により1次曲線で良好な相関が示されたことと述べているものや、正の2次曲線で相関が見られたことを報告しているが、このパターンは各報告とも一致している。研究者により若干最短縮年齢に違いが見られるが、刺激音、呈示頻度、年齢分布、人数、個人差、性差などが影響している可能性がある。

2) P300の発生源

P300の発生源を明らかにする研究方法として、P300における脳内電位を直接測定する方法、脳内限局性病変がP300に及ぼす影響について検討する方法、脳磁図や機能MRIなどの非侵襲的な方法、動物モデルを用いた実験などが挙げられる。

Halgrenら¹⁷⁾, Stapletonら¹⁸⁾, McCarthyら¹⁹⁾など

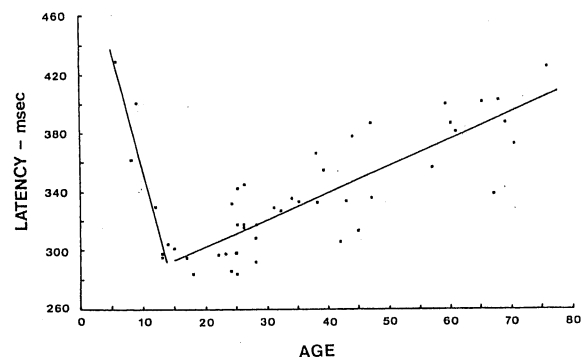


図3 聴覚P300潜時の年齢変化

発達に伴って10歳代まで潜時は短縮し、その後加齢に伴い徐々に延長する。

(文献8より引用)

表4 視覚P300の発達に関する今までの報告

対象	刺激内容	標的課題(%)	非標的課題(%)	条件	P300潜時変化 (msec)	P300振幅	最短縮年齢	文献
19例 3-5歳	色	赤の長方形(20)	青の長方形(80)	K	620→477 (Pz)	Pz, 5歳で高い	—	竹内 (1991)
72例 5-25歳	色	赤/白円 (30)	白/赤円 (70)	K	598→314→354 (Cz)	記載なし	19歳	柳原 (1995)
38例 6-36歳	文字	アルファベットの A/B(12)	B/A, C-Z, 色 (88)	C	687→417 (Pz)	年齢に相関せず	24-36歳	Courchesne (1978)
108例 8-90歳	文字/単語	アルファベットの DTM (16.7)	RSC(67), 3 文字 の単語(16.7)	K	513→454→620 (Pz)	分布は年齢で異なる	38.6歳	Mullis (1985)
40例 6-15歳	文字	アルファベットの S(20)	アルファベットの H(80)	K	508→361 (31電極の平均)	年齢に相関せず	15歳?	Sangal (1996)
72例 5-25歳	単語(かな)	はる/ふゆ (30)	ふゆ/はる (70)	K	554→332 (Cz)	記載なし	28歳	柳原 (1995)
34例 7-37歳	既知漢字	語(20)	話(80)	K	574→359→436 (Pz)	小児ではPz優位、成人では全体に広がる	25.8歳	佐田 (2002)
34例 7-37歳	未知漢字	鵜(20)	鵜(80)	K	638→373→441 (Pz)	小児ではPz優位、成人では全体に広がる	26.9歳	佐田 (2002)
35例 6-22歳	図形	▽(30)	△(70)	K	781→389→398 (Pz)	年齢に相関せず	14歳	小林 (1987)
40例 7-20歳	図形	○(30)	×(70)	K/C	528→375 (Pz) 560→400 (Pz)	Pz優位だがCz,Fzにも広がる	20歳以上?	Johnson (1989)
30例 9-18歳	図形	○/△/□/五角形 /六角形 (20)	○/△/□/五角形 /六角形 (80)	K	564→483 (Pz)	13,14歳で振幅高い	18歳以上?	Travis (1998)
34例 7-37歳	複雑平面 図形	図形1	図形2	K	636→447→469 (Pz)	小児ではPz優位、成人では全体に広がる	29.4歳	佐田 (2002)

K: Key press, C: Count

(文献23より引用)

多くの研究者による脳内電極を用いた検討で、P300電位は側頭葉内側部の海馬傍回から海馬にかけて発生していることが報告されている。また Meadorら²⁰⁾やMcCarthyら¹⁹⁾は海馬に病変のある側頭葉てんかん症例ではP300電位に異常を来すことを報告している。Pallerらはサル脳内電極を用いた記録により大脳皮質から白質に入る部分で電位変化を来したこと、頭皮上P300の発生には広範な大脳皮質の電位変化が関与しているとしている²¹⁾。一方Yinglingらはヒトの視床および中脳中心灰白質から大きな陰性電位が記録されたとしており、P300の発生に伴い視床も電位変化を示すことを表わしている²²⁾。このようにP300の発生に関する報告をまとめるとオドボール課題時には大脳の広範の領域で電位変化を起こしており、その発生源は1つではなく複数の発生源がP300形成に寄与していると最近では考えられている。

4. 視覚刺激によるP300

1) 視覚性P300の特徴

聴覚刺激が純音での比較的単純な音の弁別課題であるのに対し、視覚刺激では様々な課題の設定

が可能である。色、図形、文字、単語などを用いた様々な課題が設定され報告されている(表4)。アニメのキャラクタや人物の写真などを用いることにより低年齢群でも検査可能であるという報告もある。著者らは特に漢字を用いた課題、図形を用いたP300を検討した²³⁾。我々の用いる文字としての漢字はアルファベットに比べると象形的であり、形と意味が関与した文字といえる。そこで、漢字の持つ意味と図形としての複雑性に注目して次のような課題を設定した。弁別課題は3種類で、(1)小学2年で習う漢字ペア(語/話)、(2)未知の漢字ペア(鵜/鵜)と(3)無意味複雑平面図形ペア(図4)である。

これらの課題について健常例の発達変化について検討した²³⁾。対象は神経学的異常を認めない7歳から37歳までの健常ボランティア34例(男18例、女16例)である。方法は上記課題を用いて、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た。標的刺激を20%、非標的刺激を80%の確率でランダムに提示し、標的刺激に対してキー押しを右母指で行わせ、反応時間を記録

した。各視覚刺激提示時間は1000msecで、刺激間隔は3000±500msecに設定した。記録はMEB 4208 (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。さらに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、非標的刺激をペアで10回加算記録した。刺激提示前100msecから刺激提示時までをベースラインとし、刺激開始から300msec以降800msec迄に出現する最大陽性頂点を視覚的に同定し、P300と同定した。

その結果、7歳以上の全例についてP300の導出は可能であった(図5)。聴覚課題は4歳以降に施行可能であったのに対し、漢字を用いた課題では施行可能年齢が上昇していた。また潜時は低年齢群で遅く、約660msecと遷延していた。課題により潜時は異なり、より複雑と考えられる平面図形課題で潜時は最も長く、未知漢字課題、已知漢字課題の順に短縮した。赤丸と白丸を弁別させる課題では5歳より施行が可能であり、潜時も300msecと聴覚P300の潜時とあまり変わらない結果を示している²⁴⁾。一方、Mullisらの3文字の無意味アルファベットを弁別させる課題では最短縮潜時でも454msecと潜時が延長していた²⁵⁾。このように視覚P300は課題内容の特異性が特に強く関与し、様々な課題の設定により異なる視覚情報認知機能についての検討が可能であると推測される。

2) 視覚性P300の発達変化

P300のピーク潜時について検討を行うと、聴

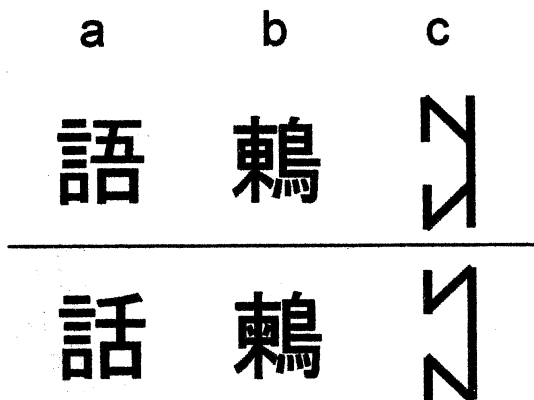


図4 視覚課題の例 (文献23より引用)

上段に標的的刺激、下段に非標的的刺激を示す。

a. 已知漢字課題 b. 未知漢字課題 c. 複雑平面図形課題

覚刺激と同様に発達とともに潜時は短縮し、加齢とともに潜時は延長した^{11), 23-30)}。著者らの已知漢字課題、未知漢字課題、平面図形課題による年齢変化とPzでのP300潜時を解析すると正の2次曲線に相関した(図6)²³⁾。P300ピーク潜時の最短縮年齢は已知漢字課題が25.8歳、未知漢字課題が26.9歳、平面図形課題が29.4歳であった。従来の報告でも聴覚性P300よりも最短縮年齢は年長で、Courchesne²⁷⁾、Mullis²⁵⁾、柳原²⁴⁾の報告のように言語を用いた課題では特に20代後半から30代と視覚性P300の成熟には時間がかかることがわかる。また言語機能の成熟に学習効果が関与しているか否かを調べるためには、著者らの報告で学習効果による変化が期待される9歳時の潜時減少

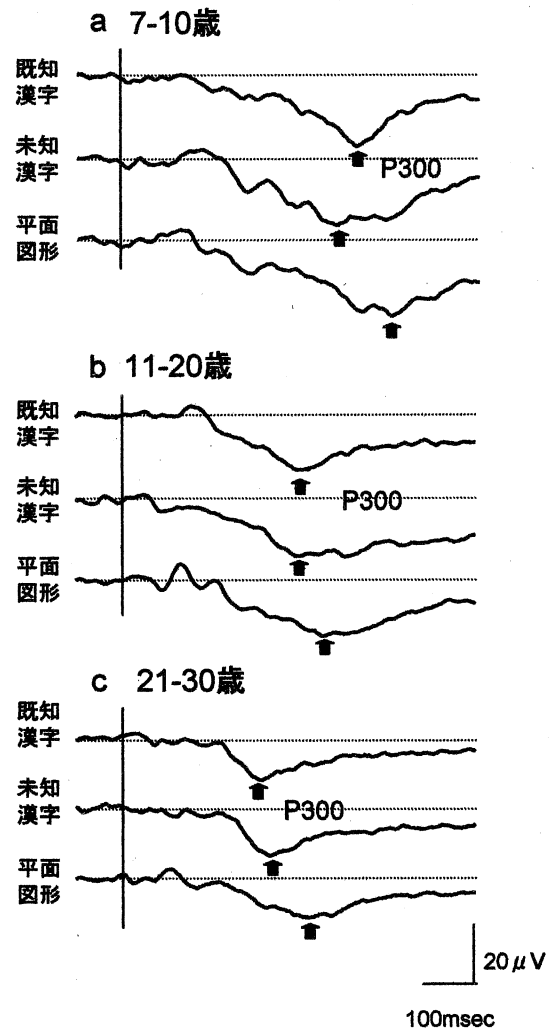


図5 視覚性P300波形の発達変化

各課題とも発達に伴いP300ピーク潜時は短縮する。また課題によって潜時は異なる。(文献23より引用)

すなわち傾きについて検討してみると、未知漢字課題-23.88、既知漢字課題-20.43、平面図形課題-15.31であった。このことはその年齢時点での潜時短縮化の程度が未知課題で最も顕著であることを示唆していた²³⁾。9歳時点で本来小学校2年生で習う漢字の組み合わせである、「東」と「鳥」と、へんをつくりの学習効果により弁別速度が増したことが予測される。このように文字や言語を用いた課題では学習効果についても検討可能であり、言語機能発達についてもより高度な検討が可能であることを示していると思われる。

一方、視覚P300の振幅は年齢変化が明らかではなく、年齢に相関しないという報告が多い。また全年齢を通して分布はPz優位とする報告が多いが、成人ではCzやFzに広がるとする報告などが散見される。しかし、まだ一定した見解は得られていない¹¹⁾²³⁾²⁵⁾

5. その他の刺激課題によるP300

体性感覚刺激を利用した課題も散見されるが、聴覚、視覚刺激に比べると臨床応用はまだ少ない。具体的には電気刺激の強度や刺激部位を変えて、標的的刺激と非標的的刺激を検討している。例えば、痛みのある電気刺激と痛みのない刺激を比較し、刺激の強度が強いほどP300振幅は増加したと報告されている³¹⁾。また他の刺激方法との相違点について、Tarkkaらは示指と小指の電気刺激を弁別する課題を行い、聴覚刺激の双極子と比較したところ刺激対側への偏りはあるものの双極子に差は

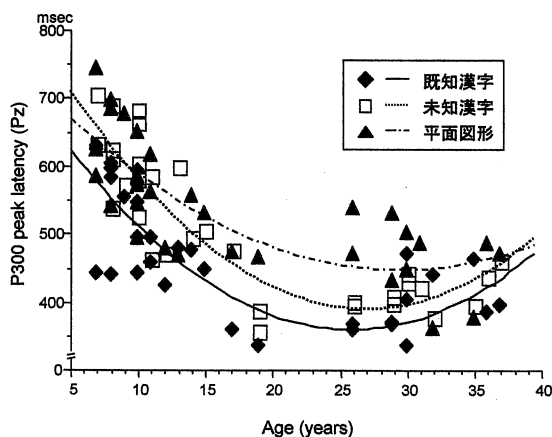


図6 視覚性P300ピーク潜時の年齢による変化 (Pz) (文献23より引用)

なく、P300発生源の相違は無いと推測している³²⁾。一方嗅覚(香り)刺激、味覚刺激などの課題も試みられているが、他の刺激に比べ刺激呈示の開始点がはっきりせず、刺激伝達も緩徐で個人差も大きいため評価は難しい。

6. P300の臨床応用(特に小児疾患を中心に)

P300の臨床応用として成人では、精神分裂病や鬱病などの精神疾患や痴呆、自閉症、また脳梗塞などの部分的な脳機能障害者に対して、認知機能障害の評価や治療効果の判定などが検討され、客観的な評価法の1つとして臨床応用されている。小児では課題の難易度による差があることや健常例でも発達という変化を来すことから、特に患者への臨床応用が難しかった。しかし近年、測定機器の進歩、コンピュータ技術の発展などから課題の設定が容易に行えるようになり検査時間が短縮されるなどして、様々な報告がなされるようになった。特に各疾患においてERPの特徴を明確にし、発達との関係を明らかにすることが重要であると思われる。今回は特に小児疾患を中心に、P300の特徴について述べる。

1) 精神遅滞

P300ピーク潜時は延長し、その程度は知能指数(IQ)の低い群で著しかったという報告が多い。小林らは12-15歳のIQ50-79の精神遅滞児11例について、図形を用いた視覚オドボール課題を施行し、健常コントロール群と比較したところ、潜時は有意に延長していた。しかし、発達年齢に換算して比較すると潜時にあまり差がないと報告している(図7)²⁹⁾。すなわちP300ピーク潜時は知的発達レベルに依存することを示唆していると思われる。聴覚刺激課題でも、Zurronらは39例の発達遅滞児に対して2000Hzと500Hzの純音の弁別課題を施行したところ、P300潜時は有意に延長していたと報告している³³⁾。また、Galbraithら、松林らも同様に聴覚性P300潜時は延長していたと述べている³⁴⁾³⁵⁾。一方、反応時間は発達遅滞児で有意に延長していたが、P300の潜時には有意差はなかったという報告もある³⁶⁾。著者らの漢字、図形課題を利用したP300の検討では、健常例では漢字課題で学習効果に伴って潜時が短縮していたのに対し、精神遅滞児では、漢字課題、図形課

題とも潜時は変わらず、漢字の意味がわからない例も散見されたことから、漢字を図形として処理していることが推測された。彼らに視覚認知機能障害の異常は少なく、むしろ漢字の学習能力の問題と考えられた³⁷⁾。

2) 学習障害 (LD)

LD児に対する聴覚性P300の今までの報告は潜時の延長と振幅の低下について述べられたものが多い。Erezらは読字困難児11例に対して非言語性の音刺激と、言語性の刺激を用いてオドボール課題を行い、言語性の刺激でP300振幅が有意に低下し、特に頭頂部で潜時が遷延していたと報告している³⁸⁾。また聴覚性P300のピーク潜時は健常例と比較して差は認めないものの、漢字書字障害の症例に漢字を用いた視覚性P300を施行したところ、漢字の難易度に比例して潜時は延長するとの報告もある³⁹⁾。このように、LDについての報告は様々であるが、これはLD児における脳の障害部位の違いであると思われる。ひとくちにLDと言っても、読字障害、書字障害、算数障害など障害の種類も程度も異なり、推定される障害部位も変わってくるものと考えられる。推定される病態に応じ各症例に適切な課題設定が必要であると思われる。

3) 注意欠陥多動障害 (ADHD)

ADHDによるP300の変化は標的刺激に対するP300振幅が低く潜時が延長し、反応時間は遅い

という報告が多い。KlormanらはADHDについて視覚性のオドボール課題を行い、methylphenidate (リタリン)の治療に対する効果を調べた。その結果、ADHDではP300の振幅は低下し潜時は延長したが、治療により改善すると報告した⁴⁰⁾。Sangalらも治療効果の判定にP300を利用し、効果の見られない群ではP300潜時の有意な延長と振幅の低下を認めたという⁴¹⁾。このように治療効果の判定にも有用であるという報告が散見される。またP300振幅の低下の原因としては、注意集中の持続困難を反映していると考えられている。Lazzaroらは加算平均しない一本一本のP300波形 (single-sweep) を同定し、各施行のP300潜時と振幅の変化を見たところ、波形のvariability (多様性) が大きく、これが加算波形の振幅の低下や潜時の延長を来すと推測している⁴²⁾。

4) 自閉症

自閉症患者では特有の認知障害が存在することが指摘されている。課題の施行は可能であってもP300波形の描出が不明瞭で振幅が低下しているとの指摘が多い。Novickらは聴覚性のP300を検討したところ、自閉症患者では正しくキー押ししているにもかかわらず、P300は不明瞭もしくは出現しなかったという⁴³⁾。このことから自閉症の言語障害は音刺激の情報の登録や貯蔵といった高次聴覚系の処理課程の障害にも基づくと推測している。Niwaらは2種類の音刺激に対して、聞くだけ

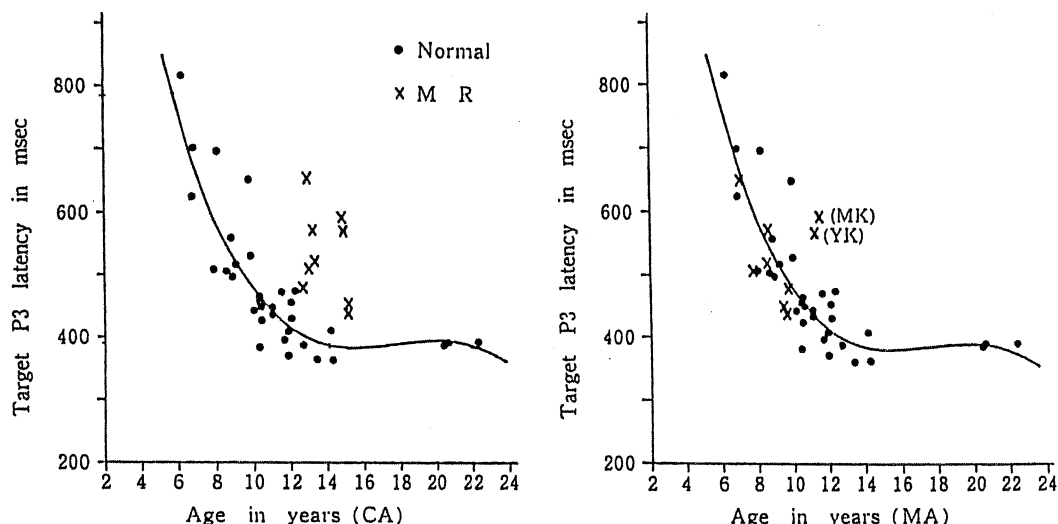


図7 精神遅滞児 (MR) の年齢によるP300潜時の変化 (文献29より引用)
CA; 暦年齢, MA; 発達年齢

の課題, 数える課題, キー押し課題を施行したところ, 特に数える課題, キー押し課題で振幅が小さく, 自発的能動的注意課程に障害があると報告している⁴⁴⁾. Courchesneらは2種類の言語音(you, me)を用いyouを低頻度刺激として課題と関係のない無意味な音を混入させる課題, 混入しない課題を設定し, P300を測定したところ, 無意味音を混入させた課題ではP300の振幅は小さく, 混入させない課題では健常例と差を認めなかったという. 従って刺激をカテゴリー化する機能に問題があると述べている⁴⁵⁾. また, ほぼ同様な内容で視覚刺激を行ったところ, P300に有意な差は認めず, 自閉症の視覚系情報処理機能は聴覚系に比して障害が少ないと推測している.

一方Kemnerらは狭義の自閉症と非定型自閉症(DSM-IVでPervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified)がP300の頭皮上分布の違いから分類可能であると述べており⁴⁶⁾, 補助診断法の一つとしても注目されている.

5) てんかん

てんかん患者において認知機能障害が存在することが知られているが, 客観的に認知機能障害を評価する方法としてERPの測定が行われている. Konishiらは129例の小児てんかん児に対して聴覚性P300の測定を行ったところ, 患者群では健常例と比して有意にピーク潜時が延長していた. その延長の程度は症候性部分てんかん患者に強く, 全年齢を通してP300潜時の異常を認めた. 一方特発性全般てんかん患者では高年齢で異常を示すようになり, P300の延長の程度とパターンがてんかん分類によって異なると報告している⁴⁷⁾. てんかん患者のP300潜時の延長に関与する因子として, Chenら⁴⁸⁾は発作型と発作頻度を, Caravagliosら⁴⁹⁾はてんかんの罹患年数, 発作頻度, 多剤での薬剤投与を挙げている. Soysalらは抗けいれん剤の血中濃度との相関はなく, 発作のコントロールの有無にも相関せず, てんかんの種類によるとしている⁵⁰⁾.

Enokiらは抗けいれん剤のP300潜時に及ぼす影響を調べたところ, Carbamazepine (CBZ), Phenytoin (PHT) 単剤投与群では60%前後に異常を, 血中濃度が異常高値を示す群では全例に著

明な潜時の延長を認めたが, Valproic acid (VPA) では高濃度でも全例正常であり, 薬剤の種類によっても認知機能へ及ぼす影響は異なると報告した⁵¹⁾.

IV. ま と め

以上のように小児においてもそれぞれの疾患に合わせて課題を作成することにより, 客観的評価の難しい認知機能の検査として, 侵襲が少なく比較的簡単にできるERPは臨床的に有用な方法の一つであると思われる. ただし, その発生源や, 発生経路, 機序について不明な点も多く, 今後機能画像, 脳磁図, 神経心理検査などの他の検査法と合わせた解析が必要であると思われる.

稿を終えるにあたり, 御高閲いただいた国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部部长 加我牧子博士, および診断研究室長 稲垣真澄博士に深謝いたします. また, 発表の機会を与えていただいた本院 小児科部長西村甲先生に感謝いたします.

文 献

- 1) 堀浩, 下河内稔, 西浦信博ほか著. 脳波・筋電図用語事典. 新訂第2版. 大阪:永井書店; 1999. p.128-129.
- 2) 下河内稔. 事象関連電位 緒言. 臨床脳波 1984; 26: 617-618.
- 3) 亀山知道, 平松謙一, 斉藤治. 認知機能に関連する事象関連電位 (特にP300) と精神科領域におけるその測定の価値—第1回. 精神医学 1986; 28: 364-378.
- 4) Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. Science 1965; 150: 1187-1188.
- 5) 下河内稔, 一条貞雄, 沖田庸嵩ほか. 誘発電位検査法委員会報告. 日本脳波筋電図学会; 1985.
- 6) 下河内稔, 投石保広, 楊井一彦ほか. P300の基礎. 神経研究の進歩 1988; 32: 149-162.
- 7) 稲垣真澄. 8 神経生理学的検査. 加我牧子

- 編著. 小児のことばの障害. 東京: 医歯薬出版; 2000. p. 88-96.
- 8) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 447-458.
- 9) Martin L, Barajas JJ, Fernandez R, et al. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 375-381.
- 10) 佐藤隆美, 澤立子, 宮尾益知ほか. 小児におけるP300の検討. *脳と発達* 1986; 18: 373-379.
- 11) Johnson R. Developmental evidence for modalitydependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology* 1989; 26: 651-667.
- 12) 江添隆範, 佐藤隆美, 宮尾益知ほか. 事象関連電位 (P300) の年齢別変動—特に思春期を中心に. *脳と発達* 1989; 21: 581-583.
- 13) 榎日出夫. 事象関連電位P300の発達および加齢に伴う変動に関する研究. *脳波と筋電図* 1990; 18: 60-67.
- 14) 長沼賢寛, 小西徹, 村上美也子ほか. 小児期聴覚事象関連電位 (P300) の年齢による変動. *脳と発達* 1991; 23: 194-199.
- 15) 須永康夫, 藤永隆, 田村宏ほか. 小児における事象関連電位 (P300) の年齢による変化の検討. *日本小児科学会雑誌* 1992; 96: 5-9.
- 16) Fuchigami T, Okubo O, Fujita Y, et al. Auditory event-related potentials and reaction time in children: evaluation of cognitive development. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 230-237.
- 17) Halgren E, Squires NK, Wilson CL, et al. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; 14: 210: 803-805.
- 18) Stapleton JM, Halgren E, Moreno KA. Endogenous potentials after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1987; 25: 549-557.
- 19) McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, et al. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 1989; 9: 4253-4268.
- 20) Meador KJ, Loring DW, King DW, et al. Limbic evoked potentials predict site of epileptic focus. *Neurology*. 1987; 37: 494-497.
- 21) Paller KA, McCarthy G, Roessler E, et al. Potentials evoked in human and monkey medial temporal lobe during auditory and visual oddball paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84: 269-279.
- 22) Yingling CD, Hosobuchi Y. A subcortical correlate of P300 in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59: 72-76.
- 23) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子ほか. 漢字及び図形に対する認知機能評価 第一報: 刺激別視覚性事象関連電位P300の発達変化. *脳と発達* 印刷中.
- 24) 柳原正文. 視覚情報処理機能の発達とP300の加齢変化の課程. *脳と発達* 1995; 27: 276-281.
- 25) Mullis RJ, Holcomb PJ, Diner BC, et al. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985; 62: 141-149.
- 26) 竹内博人. 認知発達の精神生理学的研究: 幼児におけるP300の経時的観察. *脳波と筋電図* 1994; 19: 66-74.
- 27) Courchesne E. Neurophysiological correlates of cognitive development: changes in long-latency eventrelated potentials from childhood to adulthood. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45: 468-482.
- 28) Sangal RB, Sangal JM. Topography of auditory and visual P300 in normal children. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27: 46-51.
- 29) 小林久男, 松野豊. 精神遅滞児の標的検出課程における神経生理学的特性: 長潜時陽性電

- 位P3によるその発達の検討. 特殊教育学研究 1987 ; 24 : 40-50.
- 30) Travis F. Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students. The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biol Psychol* 1998 ; 48 : 37-56.
- 31) Shimojo M, Svensson P, Arendt-Nielsen L, et al. Dynamic brain topography of somatosensory evoked potentials and equivalent dipoles in response to graded painful skin and muscle stimulation. *Brain Topogr* 2000 ; 13 : 43-58.
- 32) Tarkka IM, Micheloyannis S, Stokic DS. Generators for human P300 elicited by somatosensory stimuli using multiple dipole source analysis. *Neuroscience* 1996 ; 75 : 275-287.
- 33) Zurrón M, Díaz F. Auditory event-related potentials in mentally retarded subjects during active and passive oddball experiments. *Biol Psychiatry* 1997 ; 41 : 201-208.
- 34) Galbraith GC, Squire N, Altair D, et al. Electrophysiological assessment in mentally retarded individuals : from brainstem to cortex. In : Begleiter H, editors. *Evoked brain potentials and behavior*. New York : Plenum Press ; 1979. p.229-245.
- 35) 松林実, 小椋力, 岸本朗ほか. 精神遅滞者の聴覚誘発電位P300. 脳波と筋電図 1983 ; 11 : 34.
- 36) Fuchigami T, Okubo O, Fujita Y, et al. Auditory event-related potentials and reaction time in children : evaluation of cognitive development. *Dev Med Child Neurol*. 1993 ; 35 : 230-237.
- 37) 稲垣真澄, 佐田佳美, 白根聖子ほか. 精神遅滞児における視覚認知機能障害 : 漢字, 図形課題に対するP300の比較検討. 日本小児科学会雑誌 2001 ; 105 : 314.
- 38) Erez A, Pratt H. Auditory event-related potentials among dyslexic and normal-reading children : 3CLT and midline comparisons. *Int J Neurosci* 1992 ; 63 : 247-264.
- 39) 加我牧子. 特異的発達障害に対する神経生理学アプローチ. 臨床神経生理学 2001 ; 29 : 299-305.
- 40) Klorman R, Salzman LF, Bauer LO, et al. Effects of two doses of methylphenidate on cross-situational and borderline hyperactive children's evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983 ; 56 : 169-185.
- 41) Sangal JM, Sangal RB, Persky B. Prolonged P300 latency in attention deficit hyperactivity disorder predicts poor response to imipramine. *Clin Electroencephalogr* 1996 ; 27 : 191-201.
- 42) Lazzaro I, Anderson J, Gordon E, et al. Single trial variability within the P300 (250-500 ms) processing window in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1997 ; 73 : 91-101.
- 43) Novick B, Vaughan HG Jr, Kurtzberg D, et al. An electrophysiologic indication of auditory processing defects in autism. *Psychiatry Res* 1980 ; 3 : 107-114.
- 44) Niwa S, Ohta M, Yamazaki K. P300 and stimulus evaluation process in autistic subjects. *J Autism Dev Disord* 1983 ; 13 : 33-42.
- 45) Courchesne E, Kilman BA, Galambos R, et al. Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984 ; 59 : 238-248.
- 46) Kemner C, van der Gaag RJ, Verbaten M, et al. ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry* 1999 ; 46 : 781-789.
- 47) Konishi T, Naganuma Y, Hongou K, et al. Changes of P300 latency with age in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1995 ; 12 : 132-135.
- 48) Chen RC, Tsai SY, Chang YC, et al. Seizure frequency affects event-related potentials (P300) in epilepsy. *Clin Neurosci* 2001 ; 8 : 442-446.
- 49) Caravaglios G, Natale E, Ferraro G, et al.

- Auditory event-related potentials (P300) in epileptic patients. *Neurophysiol Clin* 2001 ; 31 : 121-129.
- 50) Soysal A, Atakli D, Atay T, et al. Auditory event-related potentials (P300) in partial and generalized epileptic patients. *Seizure* 1999 ; 8 : 107-110.
- 51) Enoki H, Sanada S, Oka E, et al. Effects of high-dose antiepileptic drugs on event-related potentials in epileptic children. *Epilepsy Res* 1996 ; 25 : 59-64.