

事象関連電位 P300 による
ヒトの情報処理過程についての研究

名古屋大学大学院医学系研究科
リハビリテーション療法学専攻

上 村 純 一

平成 22 年度学位申請論文

事象関連電位 P300 による
ヒトの情報処理過程についての研究

名古屋大学大学院医学系研究科
リハビリテーション療法学専攻

上 村 純 一

1. はじめに

作業療法では、脳血管障害、パーキンソン病などの神経変性疾患、骨関節疾患、精神疾患、発達障害、認知症、など多くの疾患における多様な障害を対象に治療的介入を行っている。これらの疾患における機能障害は、末梢性要素とともに脳機能の障害に起因する場合が少なくなく、二次的な変化や退行的変化も加えると、脳機能の回復や適応が個別の機能の回復過程で必要になる事例がほとんどである。言い換えれば、障害を持つ対象者にリハビリテーションを実施する場合、脳機能に障害があるのか否かの把握のみならず、リハビリテーションを行う上でどのような脳機能に働きかければ更に有効な介入が進められるか、を考えていくことが重要である。

本論文では脳機能測定法のうち脳波測定による事象関連電位 (Event-related potential, ERP) P300 の測定を行い、ヒトの情報処理過程についての研究を行った。研究の中心は、言語弁別課題での P300 測定を利用した作動記憶 (Working Memory, WM)に関する考察である。得られた基礎的な結果から、これまで進めてきた臨床で観察された P300 の変動についても考察を加えた (項 3)。

1. 1. 脳機能の測定手法

ヒトの脳機能の測定手法には、主として形態的情報を得るのに優れた空間分解能を持つ核磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging, MRI)、時間分解能に優れた脳波

(Electroencephalography, EEG) と脳磁図 (Magnetoencephalography, MEG) が用いられてきており、その他にも核医学的方法であるポジトロン断層撮影 (Positron emission tomography, PET) や単光子放射線コンピュータ断層撮影 (Single photon emission computed tomography, SPECT) など使われている。

本研究では、脳の電氣的活動を直接的かつ非侵襲的に捉えることができ、測定課題の条件について自由度が高い脳波測定を用いた。脳波測定は比較的簡便に実施ができ、機器の持ち運びが可能のため、施設等で繰り返し測定ができることも大きな利点である。

脳波測定には連続して記録する方法と、視覚刺激や聴覚刺激など外的な刺激や内因性の事象に測定開始時点を同期させ、刺激後の脳反応を記録する方法がある。後者は誘発脳波とよばれ、その中でも弁別や認知、判断などを行う刺激についての誘発脳波は ERP として分類されている。

1. 2. ERP と P300

ERP のうち弁別課題において刺激呈示後約 300ms に認められる最大陽性電位は P300 と呼ばれる。ERP の中でも 1960 年代以降に多くの研究がなされている成分である。P300 の脳内発生源は両側頭頂葉、海馬、扁桃体などの報告がされており (Okada et al., 1983; McCarthy et al., 1989)、多部位からの複合電位とされている。つまり、P300 は単なる刺激に対する脳反応ではなく、注意、記憶、弁別といった情報処理過程に関連して生じる高

次の脳機能による反応であると考えられる (Duncan-Johnson et al., 1982)。これまでに、健常者と比べ各種病態での P300 の異常 (Goodin et al., 1978 ; Neshige et al., 1988 ; Yamaguchi et al., 2000 ; Goodin et al., 1987; Rumbach et al., 1993 ; Roth et al., 1981; Blackwood et al., 1987) が報告されている。また、長谷川式簡易知能評価スケール (改訂版) (HDS-R)、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) などの知的機能評価法との間に相関がある (Goodin et al., 1978; Neshige et al., 1988) などの知見から、P300 と認知機能については一定の相関があり、P300 は認知機能の客観的評価法として用いられるようになった。なかでも認知症高齢者の場合、P300 は認知機能障害に対応する所見を呈する脳電位であり、その時々の脳機能の状態によって変動するパラメータであると考えられる。

1. 3. P300 の測定課題

P300 の記録方法には、2 種類 (または 3 種類) の識別可能な感覚刺激を呈示する方法が一般的である。その中で出現頻度の高い刺激と出現頻度の低い刺激を呈示し、出現頻度の低い刺激を標的刺激と定め、一定の課題を行わせる Oddball Paradigm は P300 が安定して得られる方法である (Picton, 1992)。

本研究においてもこの Oddball Paradigm の手法を用いて P300 の記録を行った。

1. 4. Working Memory

ヒトの基本的脳機能の一つに作動記憶 (Working memory: WM) がある (Baddeley, 1992)。WM は会話、読み書き、計算、推理、プログラミングなどに関わる、記憶の一時的保管、経時的な動作および思考の遂行に必須の機能である (Baddeley, 1981)。また、WM は神経学的な障害に起因する病態ではほぼ例外なく問題が生じるとされている (Hillary et al., 2006)。例えば頭部外傷 (McDowell et al., 1997; Stuss et al., 1985)、多発性硬化症 (Rao et al., 1989)、統合失調症 (Chen Y et al., 2009; Saykin et al., 1991)、認知症 (Collette et al., 1999; Morris and Baddeley, 1988)、パーキンソン病 (Bradley et al., 1989) さらには正常な加齢 (Salthouse, 1992) においても、WM 機能は低下することが報告されている。

WM に関連する脳部位としては、前頭前野、中でも背側外側前頭前野および腹側外側前頭前野が WM 課題遂行時に活動することが報告されている (Funahashi et al., 1994)。

リハビリテーションにおいては、運動障害、感覚障害などの機能回復を促すため繰り返し動作を行うことで治療効果を得ようとするところがある。この場合、単一の刺激に対する反応を促すだけでなく、複数の刺激を継時的に効率よく実施できるようにすることが重要である。そのためには、これまで行った内容を一時的に脳に保持しつつ、次の課題 (同様の課題) に取り組むことが必要であり、この段階を経て初めて訓練効果を得ることができる。この過程では WM 機能が必須であると考えられる。これまで WM は高次脳機能の

一つと考えられており、臨床的にも遂行障害や注意障害を呈する特殊な前頭葉機能障害の症例において検討がなされてきた。しかし、上述の通り WM 機能は各疾患群や正常加齢においても低下するものである点、さらには反復での訓練による治療効果を得る為には WM 機能が必須である点、などから、治療介入を行う上では WM 機能を理解し、WM 機能自体への介入を行うことが重要であると考えられる。

1. 5. Working Memory の測定方法

これまでの WM の測定方法は、被験者に記憶の一時的保持およびその情報処理を並列的に行う課題を課し、その課題遂行中の脳反応を記録するものである。その記録には上述した脳機能測定手法が用いられているが、中でも WM に関連の強い前頭前野の働きを捉えるため、形態学的観点から空間分解能の高い、fMRI や PET での研究が多く報告されている。その際の課題には、n-back 課題 (McAllister et al., 1999)、遅延マッチング課題 (Rypma et al., 2002)、遅延反応課題 (D'Esposito et al., 1999) などいくつかの課題が作られたが、いずれにしても、これらの課題は記憶の保持とその処理を要するものである。

一方、本研究で使用した脳波測定で用いられる課題には二重課題と呼ばれるものがある。これは A、B 二つの課題を実施し、A 課題（または A、B 課題両方）に関する脳波測定を行い、B 課題の難易度を変化させる手法がとられている。B 課題の難易度、つまり脳における情報処理負荷量を変化させることで、A 課題に対する脳反応がどのように変化するか

を捉える方法である。ただし、この手法では被験者は A、B 二つの課題を同時に行うこととなり、それぞれの課題への随意的な集中度合い（注意分配の度合い）による影響が避けられないという問題があった。

本研究ではこれらの問題を解決するため、新たに二重課題を作成・設定することで、WM に関連した成分を抽出したものである。

2. 研究：視覚的言語弁別課題における高速聴覚言語刺激の影響

2. 1. 目的

ヒトは日常生活の中で、多くのさまざまな種類の刺激を受けている。このような環境の中でも、動作（課題）を遂行できるのは現在遂行中の課題に関連のない刺激情報は、課題遂行に問題のない程度に調整がなされているためである(Vogel et al., 2005)。しかし、課題に関連のない情報もある程度は処理がなされていると考えられている。この時の課題に関連あり、なしの情報の処理には、注意の配分・調整の機構を通して、WM が重要な働きをしていると考えられる(Desimone et al., 1995)。

これまでの WM 機能を捉えるため行われてきた二重課題には、被験者の二つの課題への注意の配分・調整の影響が問題であり、限界であった。本研究ではこの影響を最小限にす

るため、被験者には刺激内容が意識的に理解できない二重課題を設定した。それにより、WM容量に関連した経時的言語処理能力についてP300の測定から検討を行った(Uemura and Hoshiyama, 2010)。

2. 2. 対象と方法

本研究では2つの実験を行った。実験1、2の課題にはそれぞれ視覚性の記号弁別課題と単語弁別課題を行った。その際に、課題とは関係のない聴覚性言語刺激を呈示方向（順方向、逆方向）・呈示速度（×1、×2.5、×3.5、×4.5）を変えて呈示した。受動的刺激である聴覚性言語刺激の呈示方向・スピードを変化させ、弁別課題の情報処理に関連するP300を記録し、解析を行った。

2. 2. 1. 対象

26名の健常者を対象とした。被験者は二つの実験に無作為に振り分け、実験1では男性2名、女性10名（平均年齢： 21.0 ± 1.4 (SD)、年齢幅：19～24歳）、実験2では男性2名、女性12名（平均年齢： 20.7 ± 1.0 (SD)、年齢幅：20～24歳）であった。被験者は全員神経疾患の既往がなく、視覚、聴覚に障害のないものとした。被験者に対しては、研究への参加に際し研究目的と内容について説明を行い文章にて同意を得た。また、本研究は名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号8-602）

2. 2. 2. P300 の課題

被験者は明るさを調整した部屋に設置した肘掛椅子で座位姿勢をとり、右手にボタンを持った。実験 1、2 とも、被験者にはモニターに映る視覚刺激を見つめ、標的刺激が出現したら可能な限り早く右手のボタンを押すよう教示を与えた。P300 の測定中、同時に視覚刺激には関係のない聴覚刺激を呈示し、被験者には、聴覚刺激は弁別課題には関連がなく、視覚弁別課題に集中するよう教示を行った。

2. 2. 2. 1. 記号弁別課題（実験 1）

視覚刺激として標的刺激：×（バツ）記号、標準刺激：○（まる）記号をそれぞれ 30%、70%の割合でランダムに呈示した。刺激は黒背景に白文字で呈示し、サイズを標的刺激：3×3cm、標準刺激：直径 3cm とした。刺激呈示時間は 1 秒として、刺激間隔は 1.5～4.0 秒でランダムとした。

2. 2. 2. 2. 言語弁別課題（実験 2）

視覚刺激には日本語の単語を使用した。カタカナで表記した動物の名前（ゴリラ、コアラ、カラスなど）（標的刺激）と、物品の名称（クルマ、ガラス、ベルトなど）（標準刺激）それぞれ 20 種類をランダムに呈示した。それぞれの出現頻度は 30%、70%とした。刺激

呈示時間は1秒として、刺激間隔は1.5～4.0秒でランダムとした。刺激はスクリーンの中心に高さ×幅＝3.0×6.0cmで呈示した。

2. 2. 3. 聴覚刺激

被験者が視覚刺激による弁別課題を遂行中に、課題とは関係のない聴覚刺激を実験1,2ともに呈示した。聴覚刺激には日本語を母国語とする女性が日本の童話を朗読している音声データを使用した。これらの聴覚刺激の条件を変えるため、朗読音声データを音声記録編集ソフト（Sony Screen-Blast Sound Forge 7.0, Sony Pictures Digital Inc.）を使ってその呈示スピードを変化させた。1倍速の条件では平均6.9文節/秒のデータから2.5倍速、3.5倍速、4.5倍速の条件を作成した。この呈示スピード条件を、さらに通常の再生方法（順回転：順）と逆方向に再生する（逆回転：逆）方法の2条件で作成した。これらの刺激はそれぞれ順1、順2、順3、順4、逆1、逆2、逆3、逆4と表記する（つまり順1＝順方向1倍速、逆3＝逆方向3.5倍速）。さらにホワイトノイズ（WN）条件を加えて、聴覚刺激は9条件であった。2実験ともに、聴覚刺激はヘッドホンから呈示を行い、刺激強度は70dBとした。9種の聴覚刺激条件はランダムに呈示した。1試行は約7分であり、1実験では、測定間の休憩を挟んで約80分間であった。

予備測定では、被験者は順1、2については内容を理解できていたが、順3、4については理解できなかった。また、逆回転では言語として認識できていなかった。

2. 2. 4. 脳波記録

脳波の記録は Ag-AgCl 皿電極 (7mm) を使用し、国際 10-20%法による頭皮上 Fz, Cz, Pz, F3, F4 から記録を行った。基準電極は両側耳朶連結として、帯域通過フィルターを 1.5~100Hz とした。サンプリング数は 1kHz であった。同時に眼振図 (EOG) の記録も行った。電極間抵抗は $5K\Omega$ 以下として、刺激呈示前を基準として $\pm 50\mu V$ を超える記録は棄却して、その後の解析を行った。加算平均処理は各聴覚刺激条件において、刺激呈示開始 (0ms) から 700ms までの標的刺激に対する脳波信号と標準刺激に対する脳波信号を別々に加算平均し解析を行った。

反応時間の記録は刺激呈示後 100~700ms 間に、標的刺激に対してボタン押しを行ったものとした。

2. 2. 5. 解析

解析は、頭皮上各記録部位における標的、標準刺激それぞれの加算平均波形について行った。その際、P300 は刺激呈示後 250~650ms の間にみられる最大陽性電位と定義した。つまり典型的な P300 後期成分 (P3b 波形 : Polich, 2007) の潜時、振幅の値ならびに、反応時間について算出し統計処理を行った。

まず初めに潜時、振幅について、記録部位間での比較のため、一元配置分散分析を行った。また、各実験において聴覚刺激条件の方向 (2 水準) \times スピード (4 水準) について二

元配置分散分析ならびに多重比較 (Fisher's Protected Least Significant Difference test, Fisher's PLSD test) を行った。

2. 3. 結果

2 実験ともに、刺激呈示後約 300~450 ms に頭部正中線上記録部位において最大となる陽性成分を P300 とした (図 1)。各実験ともに、P300 潜時は頭頂部から前頭部にかけて延長していった (表 1) (実験 1: $F(4,44) = 5.2, p < 0.01$ 、実験 2: $F(4, 52) = 4.2, p < 0.01$)。また、P300 振幅については前頭部から頭頂部へと有意に増加していった (表 2) (実験 1: $F(4,44) = 22.5, p < 0.0001$ 、実験 2: $F(4, 52) = 36.3, p < 0.01$)。しかし、頭部の左右の記録電極間には有意な差を認めなかった。正中線上記録部位において、実験 1 の P300 潜時は実験 2 よりも優位に短かった ($Fz: t(16) = 39.9, p < 0.001$, $Cz: t(16) = 38.2, p < 0.001$, $Pz: t(16) = 39.2, p < 0.001$)。

実験 1 (記号弁別課題) では P300 潜時は聴覚刺激条件間で有意な差を認めなかった (図 2.3)。一方、実験 2 (単語弁別課題) では聴覚刺激呈示スピードの主効果を認めたが ($F(3, 39) = 3.39, p < 0.05$)、呈示方向には主効果を認めなかった ($F(1, 13) = 3.96, p = 0.068$)。また、呈示スピードと方向の交互作用を認めた ($F(3, 39) = 3.20, p < 0.05$)。多重比較の結果、順 2.3 での P300 潜時は順 1 より延長した (順 2: $p < 0.05$ 、順 3: $p < 0.01$)。また同様に、逆回転条件と比べて延長していた ($p < 0.05$) (図 4.5)。

振幅については、2つの実験ともに有意な差を認めなかった。標的刺激に対する反応時間は実験1、2それぞれ平均 334.1 ± 24.3 (SD) ms、 442.2 ± 32.8 (SD) ms であった。実験1の反応時間はすべての聴覚刺激条件下で実験2より有意に短かった。また、聴覚刺激条件間では、反応時間に有意差を認めなかった。

2. 4. 考察

今回の結果から、単語弁別課題における P300 潜時は課題に関連しない聴覚言語刺激の呈示によって延長した。その影響は、1倍速の呈示スピードに比べ、順2.5倍、3.5倍速で有意であった。P300 弁別課題は WM の活動を含む課題であると考えられるが、聴覚言語刺激の処理においても、ある一定量 WM を使用すると考えられる。単語弁別課題と聴覚言語課題間で干渉が生じるメカニズムについて、考察を進めていく。

2. 4. 1. 記号弁別課題下での P300 潜時

記号弁別課題での P300 には有意な変化を認めなかった。これには二つの可能性が考えられる。一つには、記号の弁別課題は○(丸)記号と×(バツ)記号を使った単純な選択反応課題であったため、WM の必要量が小さかった可能性がある。そのため、残った WM 機能でも十分に聴覚言語課題を処理することができたと考えられる。もう一つの理由は、記号の弁別課題の処理を行う神経回路が、言語性の情報を持つ聴覚刺激の情報処理回路と

は異なることが考えられる。実験 1 では視覚刺激として記号を、聴覚刺激として言語刺激の呈示を行ったが、脳内におけるこれらの情報処理過程で共通した神経回路、共有する WM 機能というものが少なかったと推察される。そのため、二つの情報処理過程において干渉が起こらなかったことが考えられる。

2. 4. 2. 言語弁別課題下での受動的聴覚言語刺激

聴覚言語刺激の呈示は、言語弁別課題での P300 潜時に影響を与えた。聴覚刺激は、刺激に対して被験者に何ら反応を要求しない受動的刺激として呈示を行ったが、結果からは意識はしていなくとも呈示された聴覚情報の処理には、WM のような P300 に関連した脳活動を必要としていたと解釈できる。聴覚刺激が 1 倍速のときは、呈示される言語情報量は WM での処理可能範囲であり、視覚弁別課題も並行して処理することが可能であったと予想できる。ただし、聴覚刺激の呈示スピードが速くなると、一定時間内に含まれる言語情報量は当然増加するため、処理に動員する WM 量も増加すると考えられる。また、実験 2 では視覚、聴覚刺激ともに言語性の情報を含むため、その処理にはある程度部分的に共通した神経回路を必要とすると考えられる。このような条件下では、WM 機能の使用に際し競合が生じ、結果として P300 潜時が変化したと考えられる。

複数課題下での P300 成分は、課題間で重複する脳活動の量によって影響を受けるとされている (Kramer et al., 1983; Willard et al., 1994; Polich, 2007)。今回のように、課題

の負荷量を増加させることで、P300 潜時が延長するという結果は、これまでの二重課題下における P300 の変化の報告と同様の結果であった (Polich, 2007)。また、今回のように視覚、聴覚といった異なる感覚モダリティー間での干渉に関する脳反応 (Calvert, 2001; Besle et al., 2004, 2009) も報告されており、本研究における視覚と聴覚の異なる感覚モダリティー間での神経活動脳反応が、情報処理資源や WM の使用で競合が生じる本条件下では、P300 の変化として顕在化した可能性が考えられる。

聴覚刺激のうち、逆回転での条件では P300 に変化を認めなかった。この結果もまた、課題特異性の競合の可能性を示唆している。つまり、逆回転で聴覚刺激が呈示された場合、その受動的刺激には言語情報を含んでいないため、言語処理を必要としない課題となる。結果、言語処理を必要とする視覚単語弁別課題とは、必要な神経活動の重複が最小限に留められるため、P300 の変化が生じなかったと考えられる。

聴覚刺激の呈示スピードを速くした場合、与えられた言語情報がどのようにして意識的な理解なく自動的に処理されるのかについては本結果からは不明である。しかし、これまでに言語刺激のいくつかの要素については、自動的に処理されていることが示唆されている (Pulvermüller et al., 2001; Shtyrov et al., 2003)。これらのことから、今回の聴覚言語刺激は 1 倍速の標準スピードのものだけでなく、高速スピードのものであっても部分的には無意識のうちに言語情報として処理されたと考えられる。

2. 4. 3. 高速呈示刺激に対する言語的意味処理能力

本研究のもう一つの新奇的な結果は、聴覚刺激条件のうち、順2とさらに順3条件でもP300潜時に変化を認めた点である。被験者は3.5倍速では呈示されているものが何であるか理解することは不可能であるにも関わらず、2.5倍速、3.5倍速の話は、たとえ部分的であったにしろ言語として処理されたことを今回の結果は示唆している。この結果のみで聴覚性の言語情報が正確に処理されたかどうかを断言することはできない。ただし、逆2、逆3条件下ではP300潜時に変化を認めなかったことから、ある程度の言語処理がなされた結果、P300潜時に変化が生じたと考えられる。

2. 4. 4. 高速呈示言語刺激と二重課題

順回転3.5倍速の聴覚言語刺激はその内容を理解できないにも関わらず、視覚言語課題のP300潜時に影響を与えた。この結果から、今回の研究で用いた課題は被験者が課題を2つ同時遂行しているとは意識していない、無意識的な二重課題条件であったと考えられる。これまでの二重課題を用いた研究では注意の分配・調整という点が、最も議論される点であり (Houtkamp and Braun, 2009; Low et al., 2009) 限界でもあった。しかし、本研究課題はこれらの問題点を解決するものである。つまり、被験者は意識的に高速呈示される言語情報へ注意を向けたくても理解することができないため叶わず、さらに聴覚課題には従事しないため、被験者の意識的な注意コントロールの影響を最小に抑えることがで

きる。その点で、言語情報の逆回転呈示も含め、高速呈示する方法は言語認知処理を検討するのに一つの特色ある課題であると考えられる。

本研究では、受動的刺激である聴覚性言語刺激の呈示スピードを変化させることで、単位時間当たりの情報量を増加させ、認知的処理負担を変化させた。結果、逆回転で呈示した時と比べ順回転高速再生では P300 潜時の延長を認めた。視覚性、聴覚性双方の刺激が言語性であった場合、被験者が意識していなくとも脳において言語認知処理段階で干渉が生じ、その結果 P300 が変化したと考えられた。このような P300 の特性は、認知症など WM 機能の障害を生じる病態の情報処理能力の理解につながると考えられる。本研究は健康成人を対象としているが、手法は簡便であり患者への適用も容易である。その P300 変化を疾患で認められる WM 障害に起因する症状と対応させることで、病態の理解をすすめることが可能であろう。

3. 認知症高齢者の認知機能の変動性

P300 は本実験で示されたように、情報処理の状態によって変化する。これまでの研究では WM のみならず、覚醒度や脳神経細胞の退行的な変性によっても変化することから (Patterson et al., 1988; Sklare and Lynn, 1988)、認知機能や認知症の程度の評価に用い

た研究は多い。しかし、P300 の変動性については脳機能障害の病期や疾患の種類によって論じられることが多く、1 日の生活の中での変動についての報告はない。本実験と関連して、認知症高齢者の P300 の変動性について研究を行ったため (Uemura and Hoshiyama, 2007)、WM 機能との関連性を論じる。

介護老人保健施設などの複数の入所者のいる入居施設では、食事、リハビリテーション、余暇活動、消灯時間などの施設のスケジュールはほぼ毎日一定しているといえる。多くの場合、入所者はこれらスケジュールに主体的に参加しているというよりは、受動的にこなしている状況である。またスケジュールは、おおよそすべての入所者にとって受け入れやすいものが計画されているが、入所者の認知機能の状態について考慮されることは少なく、認知機能の状態がスケジュールに適した状態であるかは不明である。そこで、施設で同様なスケジュールを過ごす認知症患者の一日における P300 の記録を行い、スケジュールとの関連を検討すると共に、その認知機能の日内変動を捉えた。

3. 1. 対象と方法

対象は介護老人保健施設に入所中の認知症高齢 9 名 (女性 9 名) であり、年齢は 76 歳 ~ 93 歳 (平均年齢 86 ± 5.3 (SD)) であった。9 名のうち 5 名に脳卒中の既往を認めたが、麻痺などの症状を認めない軽度のものであった。認知症の判定には HDS-R (改訂版長谷川式認知機能評価) (Yokota et al., 2000; Kim et al., 2005) を用いた。全被験者のスコ

アは 10～19 点（平均 15.2 ± 3.1 (SD)）であり認知症の程度は軽度～中等度であった。被験者の認知症の症状は主に記憶障害であり、特記すべきその他の高次脳機能障害、ならびに認知症の周辺症状は認めなかった。すべての被験者およびご家族に対して研究の目的、方法について文章にて説明し、研究への参加について文章による承諾を得た。

刺激には 1000Hz と 2000Hz の 2 種類の tone burst を聴覚刺激として用いた（出現頻度はそれぞれ 80%、20%）。2 つの刺激は無作為な順序で呈示した。1 試行 100 回の刺激呈示を 3 施行ずつ行った。被験者には呈示された低頻度刺激の数を声に出さずに計数するよう指示を与えた。

施設では主な一日のスケジュール（起床時間、食事時間、入浴時間等）（図 6）は決められており一定している。ただし、曜日によってリハビリテーションやレクリエーションの内容が決められているため、各被験者間でそれらを同様にするため、測定は同じ曜日（水曜）に行った。1 日の脳活動の変動を観察するため 1 日 5 回の測定を行った。午前中はリハビリテーション直前（9 時 20 分頃）、直後（10 時 40 頃）、午後はクラブ直前（13 時 45 頃）、直後（14 時 30 頃）、そして夕食後で就寝前（19 時 15 頃）に測定を行った。1 回の測定には約 7 分を要した。被験者への負担を少なくするために脳波の測定は被験者本人の居室、または個室にて行った。

P300 の測定のための脳波記録については、記録部位を頭頂部正中線上（国際 10-20 電極配置法の Cz）に置き記録を行い、同時に眼振図（electroculogram, EOG）記録した。

脳波信号は音刺激をトリガーとして加算平均処理を行った。加算平均処理は刺激呈示開始(0ms)から500msまで高頻度刺激に対する脳波信号と低頻度刺激に対する脳波信号を別々に加算平均した。5回の各測定において60回の脳波加算を行った。低頻度刺激に対する脳波についてP300の頂点潜時と振幅について解析を行った。潜時は刺激呈示の開始時点からP300の頂点までとし、その際のP300は刺激後280~500msecの間の最大陽性電位と定義した。また、振幅についてはP300頂点直前の陰性電位の頂点からP300頂点の電位差とした。5回の測定におけるそれぞれの潜時と振幅を計測した。

頂点潜時と振幅、およびその変動値について統計学的解析を行った。変動値は、2~5回目の各潜時と振幅の測定値を1回目の値で除した値(変動率)の絶対値から算出した。統計には一元配置分散分析(各試行間)を使用し、多重比較(Fisher's Protected Least Significant Difference test, Fisher's PLSD test)を行った。また認知症スケールのHDS-Rと変動値の相関を相関係数にて算出した。

3. 2. 結果

すべての被験者が測定に対し協力的であり、測定途中で傾眠となることなく課題を遂行することができた。全被験者において、潜時350~500msの間に陽性電位を認め、これをP300として潜時、振幅の計測を行った(図7)。

全被験者の全試行における潜時、振幅の平均値はそれぞれ 450.5 ± 60.1 (ms \pm SD)、 7.3 ± 1.9 (μ V \pm SD) であった。P300 変動率は各試行において被験者間でのばらつきを認めた (図 8)。P300 潜時の変動値は試行間で有意差を認め (ANOVA, $p < 0.001$)、試行 1 に比して試行 2~4 で有意に増加した ($p < 0.01$)。一方で振幅についても試行間で有意差を認め (ANOVA, $p < 0.003$)、試行 1 に比して試行 2~5 で有意に増加した ($p < 0.01$) (図 9)。

P300 潜時、振幅の各値と HDS-R との間に相関は認めなかった。しかし、P300 潜時の変動値については、HDS-R と正の相関を認めた ($p < 0.05$, $R^2 = 0.47$)。また振幅については有意な相関を認めなかった (図 10)。

3. 3. 考察

P300 潜時は加齢や認知機能の低下との間に関連がある (Neshige et al., 1988; Patterson et al., 1988) とされる一方、振幅については関連がないという報告がなされている (Oken, 1989)。日内の試行間において P300 振幅の変動を認めたが、これまでの報告から P300 振幅における日内変化から脳機能の状態について言及することは困難であると考えた。潜時の変化が P300 の反映する認知機能で顕著であることは本研究 (項 2) でも同様な結果が得られていることから、本項でも潜時について考察を進める。

図 3 から、潜時のばらつき具合は日中 (試行 2~4) が大きく、夜 (試行 5) に向けて試行 1 の値に収束していく傾向を示した。統計解析の結果からも、変動値は試行 2~4 で有

意な増加を示した。これらのことから、認知症患者において P300 潜時は日内で変動する
と考えられる。今回の結果は、認知症群においては P300 潜時の可変性が大きいというこ
れまでの報告とも一致する (Patterson et al., 1988; Sklare and Lynn, 1988)。

P300 潜時、振幅の各測定値自体は試行間で変化の傾向を示さなかった。このことより、
被験者がある測定時において覚醒度が高かった、または傾眠であったと判断することはで
きない。今回の被験者の中には、夜間に何度も覚醒し排泄行動をとる者や、夜間帯は継続
して睡眠状態であっても、早朝に覚醒する者を認めた。今回の研究ではこれら夜間（睡眠
時間）帯の行動要因は検討していない。しかし、すべての被験者が課題遂行について問題
なく実施できており、加えて一部の被験者が他に比べ覚醒度が異なったということも測定
中認めていない。つまり測定中、被験者間でその課題遂行に影響を与える覚醒度などの要
因には差を認めていないにも関わらず、P300 潜時の変動パターンには被験者間でばらつ
きを認めたということになる。よって、今回認められた P300 の変動性は認知症患者の行
動特性として報告されている (Neshige et al., 1988; Patterson et al., 1988; Kugler et al.,
1993)、日中の嗜眠傾向や昼夜逆転などのような行動としてはまだ顕在化していない、潜
在的な脳機能の変動性を示していると考えられる。

また今回、身体活動、レクリエーション間の測定において、一定した P300 潜時の変動
傾向は認めなかった。つまり、施設で実施されているプログラムは認知症患者の認知機能
に対し、短期間で認められるような影響力を持っていない、またはあっても小さいことが

考えられる。これは元々、施設でのプログラムは入所者の認知機能賦活を目的に計画・実施されてはいないためであると考えられる。ただし、長期間での効果については今回の観察から言及はできない。

P300 潜時の変動値については、HDS-R と弱い相関を認めた。つまり、意識的な選択注意と関連があるとされる事象関連電位 P300 を惹起する神経活動群が、HDS-R 高得点患者では部分的によく保たれている一方、保たれている機能がある分、日内で変動しやすい可能性が考えられる。P300 変動性と HDS-R 間では相関を認めたことから、今回の変動値の変化は、認知症におけるある病的基盤を基にしている可能性が考えられる。

このような変動性は、P300 そのものを発生する神経機能に起因する可能性のほかに、他の脳機能、例えば WM の関与する感覚入力の情報処理機能など、が変動していれば、研究（項 2）に認められたように P300 の潜時は変動する。認知症患者に見られる症状の変動は、認知機能そのものの変動と周辺の情報処理の変動とが混在する形で生じているのかもしれない。

4. 結語

本論文では、事象関連電位 P300 の測定により、ヒトに情報処理過程での WM 容量に関連した経時的情報処理能力について検討した。加えて、認知症高齢者の認知機能の変動性について P300 により捉え、WM 機能との関連を述べた。

ヒトの脳機能は複雑であるものの、近年の神経生理学的研究によって部分的にであっても機能の詳細が明らかになりつつある。数値として可視化できなかった WM 機能もそのひとつであり、従来ブラックボックスとして扱われていた WM 機能も、徐々にその特性が明らかとなっている。WM のみならず、運動の遂行や事物の理解、コミュニケーションに必須である認知や判断に関する脳機能について基礎的知見を得ることは、リハビリテーションの手法を検証し、より効果のある介入へと導くために極めて重要であり、近年はそれが可能になりつつある。これまでに蓄積された臨床的知見と、脳機能の最新知見を対応させることで、対象となる機能障害の正しい理解がなされ、それらに対する新たな治療的介入が見出されるものと考ええる。

本研究のテーマであるヒトの情報処理過程や WM も脳機能の一部ではあるものの、基礎的知見と臨床像とを対応させる作業を地道に続けることが、よりよい対象者への治療介入に繋がると考える。

謝辞

本研究を実施するにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科 寶珠山 稔 教授に深く感謝いたします。また、論文審査にあたりご助言頂きました鈴木 國文 教授、辛島 千恵子 教授、ならびに中部大学 古池 保雄 教授に感謝いたします。

本研究にご協力頂きました名古屋大学医学部保健学科の学部学生諸氏に感謝いたします。

Reference

Baddeley A. The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition* 1981;10:17-23.

Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255:556-559.

Besle J, Bertrand O, Giard MH. Electrophysiological (EEG, sEEG, MEG) evidence for multiple audiovisual interactions in the human auditory cortex. *Hear Res* 2009;258:143-151.

Besle J, Fort A, Giard MH. Interest and validity of the additive model in electrophysiological studies of multisensory interactions. *Cogn Process* 2004;5:189-192.

Blackwood DH, Whally LJ, Chritie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:154-160.

Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Bradley VA, Welch JL, Dick DJ. Visuospatial working memory in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1228-1235.

Calvert GA. Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2001;11:1110-1123.

Chen Y, Norton D, McBain R, Ongur D, Heckers S. Visual and cognitive processing of face information in schizophrenia: detection, discrimination and working memory. *Schizophr Res* 2009;107:92-98.

Collette F, Van der Linden M, Bechet S, Salmon E. Phonological loop and central executive functioning in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1999;37:905-918.

Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Ann Rev Neurosci* 1995;18:193–222.

D'Esposito M, Postle BR, Ballard D, Lease J. Maintenance versus manipulation of information held in working memory: an event-related fMRI study. *Brain Cogn.* 1999 Oct;41 (1) :66-86.

Duncan-Johnson CC, Donchin E. The P300 component of the event-related brain potential as an index of information processing. *Biol Psychol* 1982;14:1-52.

Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci Res* 1994;21:1-11.

Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain* 1978;101:635-648.

Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between demented and non-demented patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987;21:90-94.

Hillary FG, Genova HM, Chiaravalloti ND, Rypma B, DeLuca J. Prefrontal modulation of working memory performance in brain injury and disease. *Hum Brain Mapp*

2006;27:837-847.

Houtkamp R, Braun J. Cortical Response to Task-relevant Stimuli Presented outside the Primary Focus of Attention. *J Cogn Neurosci* 2010;22:1980-1992.

Kim KW, Lee DY, Jhoo JH, Youn JC, Suh YJ, Jun YH, et al. Diagnostic accuracy of mini-mental status examination and revised Hasegawa dementia scale for Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:324–330.

Kramer AF, Wickens CD, Donchin E. An analysis of the processing requirements of a complex perceptual-motor task. *Human Factors* 1983;25:597-621.

Kugler CF, Taghavy A, Platt D. The event-related P300 potential analysis of cognitive human brain aging: a review. *Gerontology* 1993;39:280–303.

Low KA, Leaver EE, Kramer AF, Fabiani M, Gratton G. Share or compete? Load-dependent recruitment of prefrontal cortex during dual-task performance. *Psychophysiology* 2009;46:1069-1079.

McCarthy G, Wood CC, Williamson PD, Spencer DD. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation. *J Neurosci* 1989;9:4253-4268.

McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Working memory impairments in traumatic brain injury: evidence from a dual-task paradigm. *Neuropsychologia* 1997;35:1341-1353.

Morris RG, Baddeley AD. Primary and working memory functioning in Alzheimer-type dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988;10:279-296.

Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:1120-1125.

Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1983;55:417-426.

Oken BS. Endogenous event-related potentials. In: Chiappa KH, editor. *Evoked*

potentials in clinical medicine. New York 1989: Raven Press.pp. 563–592.

Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;71:450–460.

Picton TW. The P300 wave of the human event-related potential. *J Clin Neurophysiol*. 1992;9:456-479.

Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2128-2148.

Pulvermüller F, Kujala T, Shtyrov Y, Simola J, Tiitinen H, Alku P, Alho K, Martinkauppi S, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Memory traces for words as revealed by the mismatch negativity. *Neuroimage* 2001;14:607-616.

Rao SM, Leo GJ, Houghton VM, St Aubin-Faubert P, Bernardin L. Correlation of

- magnetic resonance imaging with neuropsychological testing in multiple sclerosis. *Neurology* 1989;39:161-166.
- Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AF, Berger PA, Kopell BS. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiat Res* 1981;4:199-212.
- Rumbach L, Tranchant C, Viel JF, Warter JM. Event-related potentials Parkinson's disease: a 12-month follow-up study. *J Neurol Sci* 1993;116:148-151.
- Rypma B, Berger JS, D'Esposito M. The influence of working memory demand and subject performance on prefrontal cortical activity. *J Cogn Neurosci* 2002;14:721-731.
- Salthouse TA. Influence of processing speed on adult age differences in working memory. *Acta Psychol (Amst)* 1992;79:155-170.
- Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, Mozley PD, Mozley LH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment

in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-624.

Shtyrov Y, Pulvermüller F, Näätänen R, Ilmoniemi RJ. Grammar processing outside the focus of attention: an MEG study. *J Cogn Neurosci* 2003;15:1195-206.

Sklare DA, Lynn GE. Latency of the P3 event-related potential: normative aspects and within-subject variability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;159:420-424.

Stuss DT, Ely P, Hugenholtz H, Richard MT, LaRochelle S, Poirier CA, Bell I. Subtle neuropsychological deficits in patients with good recovery after closed head injury. *Neurosurgery* 1985;17:41-7.

Uemura JI, Hoshiyama M. Effect of task-irrelevant high-speed verbal stimulation on a visual/verbal word-discrimination task: An event-related potential study. *Clin Neurophysiol*. 2010; 121:2065-9

Uemura J, Hoshiyama M. Variability of P300 in elderly patients with dementia during

a single day. *Int J Rehabil Res.* 2007;30:167-70.

Vogel EK, McCollough AW, Machizawa MG. Neural measures reveal individual differences in controlling access to working memory. *Nature* 2005;438:500–3.

Yamguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S, Toyoda G, Kobayashi S. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. *Clin Neurophysiol* 2000;111:195-203.

Yokota M, Miyanaga K, Yonemura K, Watanabe H, Nagashima K, Naito K, et al. Declining of memory functions of normal elderly persons. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:217–225.

Willard J, Johnson M, Rosenfeld JP. Interaction of oddball probability and primary task type on P300 in the dual-task paradigm. *Biofeedback Self Regul* 1994;19:13-24.

表 1: 各記録部位における P300 潜時 (ms±SD, * p<0.05)

Recording site	Experiment 1 (symbol discrimination task)	Experiment 2 (word discrimination task)
Fz	369.2 ± 38.8	448.3 ± 21.1
Cz	365.8 ± 38.2	442.0 ± 28.3
Pz	* 361.2 ± 39.2	* 440.7 ± 24.4
F3	369.4 ± 39.0	449.9 ± 23.6
F4	369.5 ± 38.4	451.8 ± 24.9

表 2: 各記録部位における P300 振幅 ($\mu v \pm SD$, * $p < 0.05$)

Recording site	Experiment 1 (symbol discrimination task)	Experiment 2 (word discrimination task)
Fz	5.9 ± 1.7	5.3 ± 1.5
Cz	9.8 ± 3.4	9.2 ± 3.0
Pz	* 10.0 ± 3.7	* 10.8 ± 3.4
F3	4.7 ± 1.6	3.8 ± 1.7
F4	5.2 ± 1.9	4.6 ± 1.4

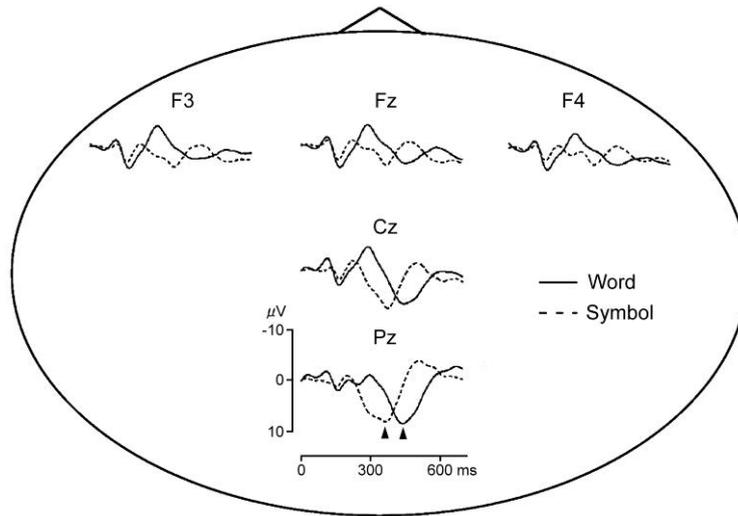


図 1： 各記録部位における実験 1.2 での全被験者平均波形

2 実験ともに、刺激呈示後約 300~450 ms に頭部正中線上記録部位において最大となる陽性成分を P300 とした (矢印)。

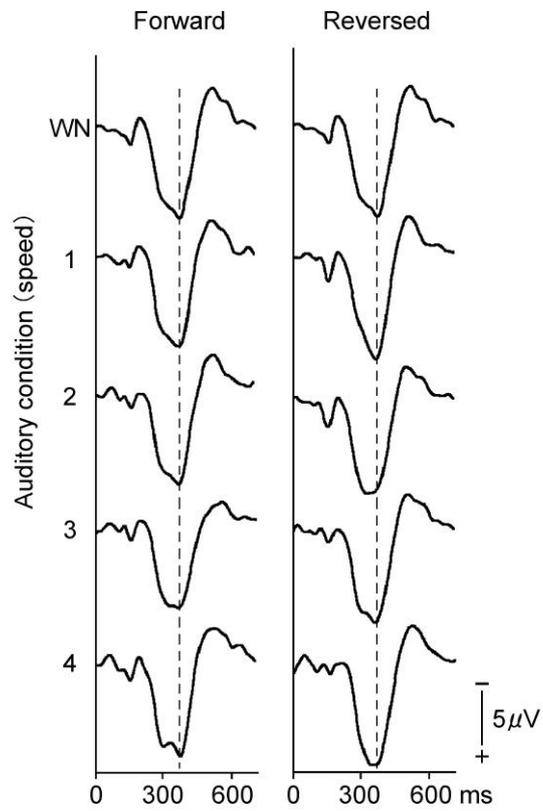


図 2： 実験 1（記号弁別課題）における聴覚刺激条件ごとの平均波形（順回転：左、逆回転：右）

すべての聴覚刺激条件下において、潜時 300～450ms の間に最大陽性電位を認めた。点線は WN 条件の潜時を示す。

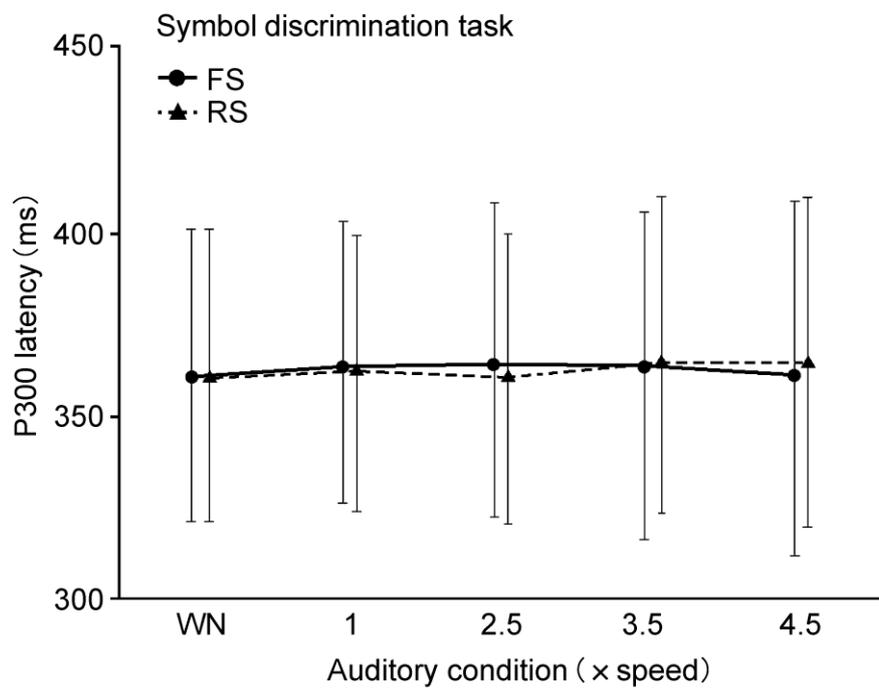


図 3： 実験 1（記号弁別課題）における聴覚刺激条件ごとの P300 潜時（●実線：順回転、▲点線：逆回転）

P300 潜時はすべての聴覚刺激条件間で有意な差を認めなかった。

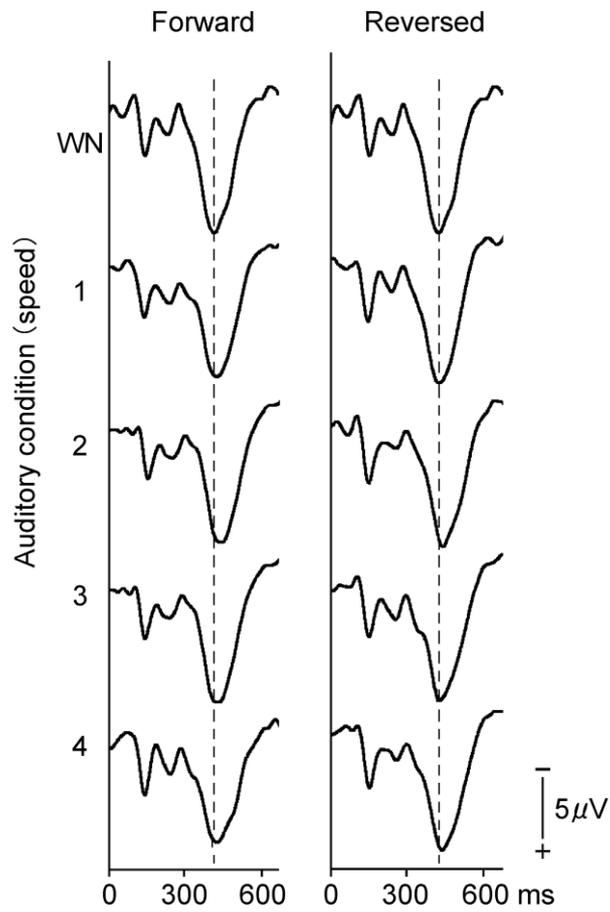


図 4： 実験 2（言語弁別課題）における聴覚刺激条件ごとの平均波形（順回転：左、逆回転：右）

すべての聴覚刺激条件下において、潜時 300~450ms の間に最大陽性電位を認める。点線は WN 条件の潜時を示す。

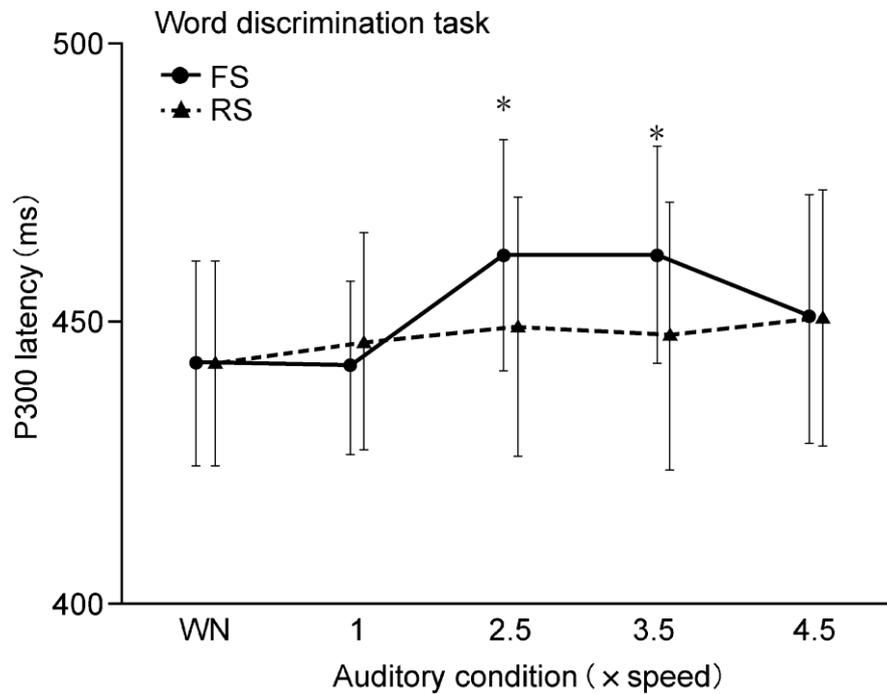


図 5： 実験 2（言語弁別課題）における聴覚刺激条件ごとの P300 潜時（●実線：順回転、▲点線：逆回転）

聴覚刺激呈示スピードの主効果を認めたが ($F(3, 39) = 3.39, p < 0.05$)、呈示方向には主効果を認めなかった ($F(1, 13) = 3.96, p = 0.068$)。また、呈示スピードと方向の交互作用を認めた ($F(3, 39) = 3.20, p < 0.05$)。多重比較の結果、順 2.3 での P300 潜時は順 1 より延長した (順 2 : $p < 0.05$ 、順 3 : $p < 0.01$)。また同様に、逆回転条件と比べての延長していた ($p < 0.05$)。

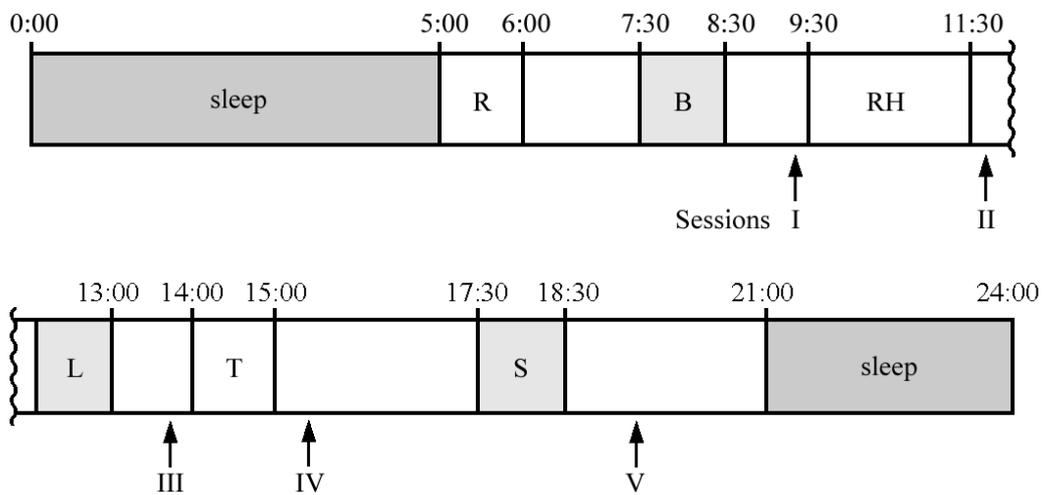


図 6： 測定日の主なスケジュールと測定時間

被験者の測定日のスケジュールの概要と、測定を実施した時間を示す。リハビリテーション前後に試行 1.2 を、午後のお茶会の前後に試行 3.4 を、夕食後消灯前に試行 5 を行った。

(R：起床、B：朝食、RH：リハビリテーション、L：昼食、T：お茶会、S：夕飯、Session I：試行 1、II：試行 2)

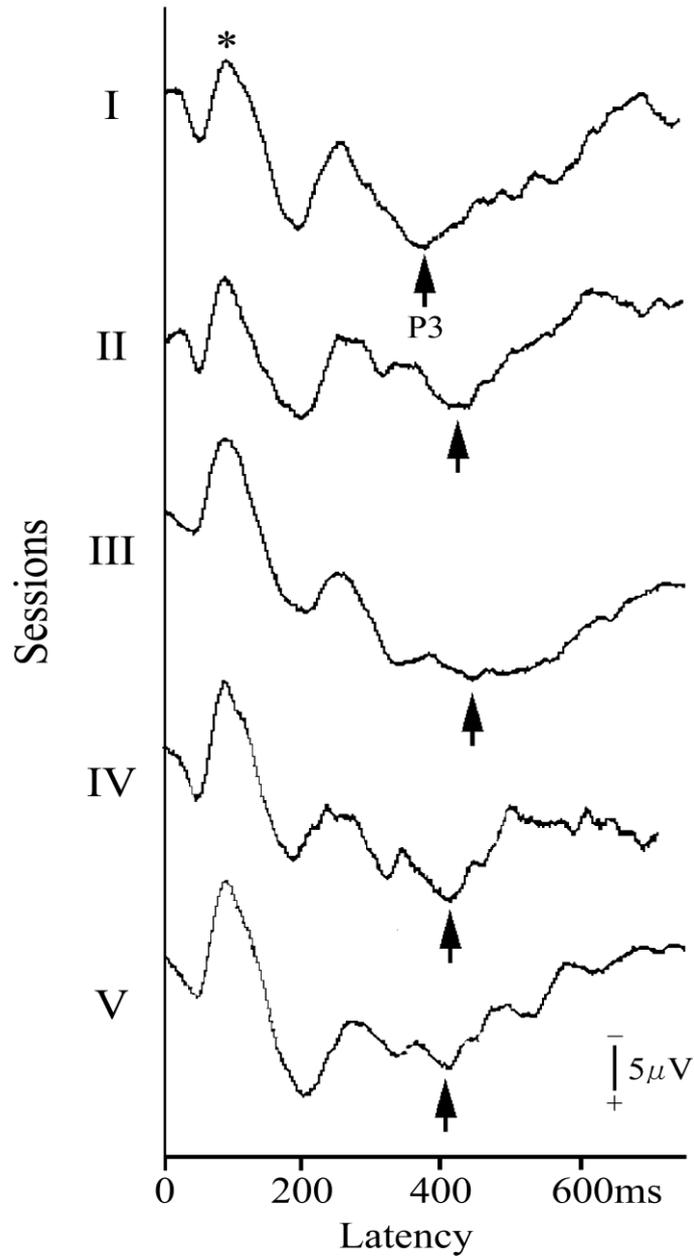


図 7： 試行 1～5 における全被験者平均波形

刺激呈示後約 90ms のところに大きな陰性電位を認める。これは聴覚反応 (N90) であると考えられる (*). 潜時約 350~500ms のところに陽性電位 P300 を認める (矢印)。この成分について、潜時、振幅を算出し解析を行った。

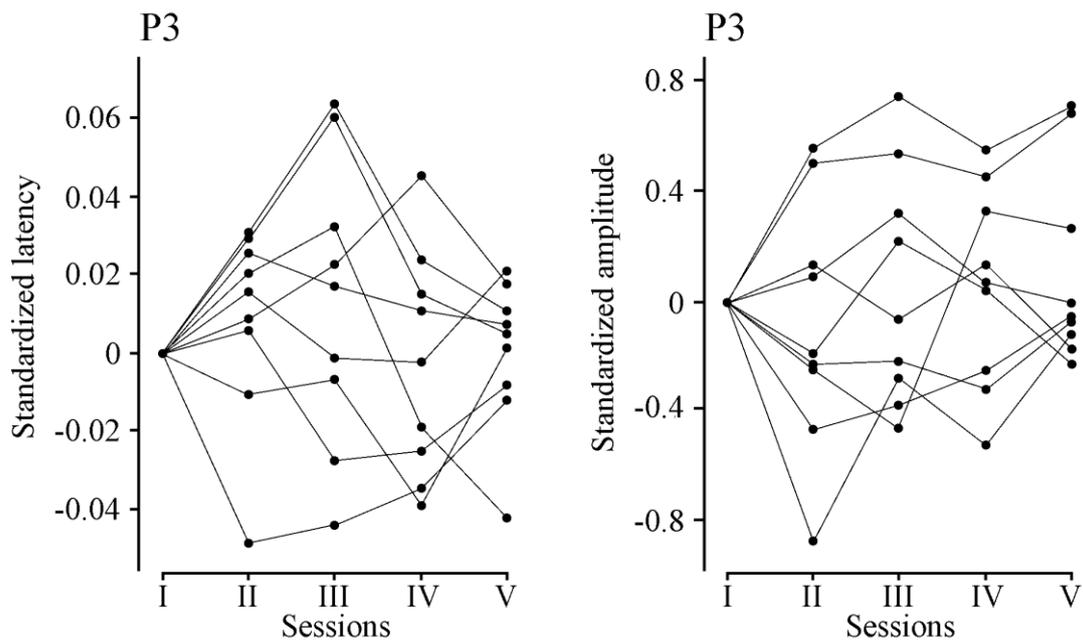


図 8： 各施行時の潜時（左）、振幅（右）の P300 変動率

潜時、振幅ともに被験者間で P300 変動率の変化の傾向が異なることが分かる。

潜時については、試行 3 に向けてばらつきが大きくなり、試行 5 に向けて収束していくのがわかる。また、傾向が同じでも、ある者は試行 3 に向けて徐々に大きくなる群と、小さくなる群を認める。

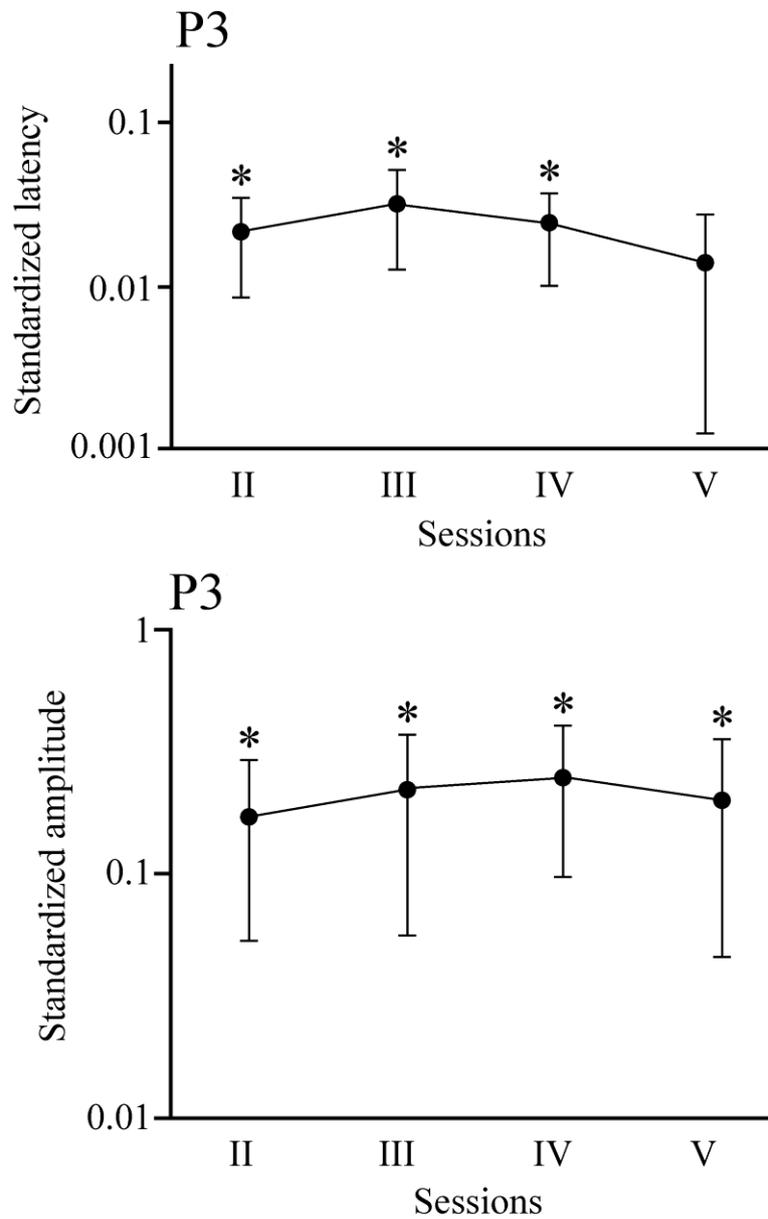


図9： 試行2～5のP300変動値の推移（潜時：上段、振幅：下段）

P300 潜時の変動値は試行間で有意差を認め（ANOVA, $p < 0.001$ ）、試行1に比して試行2～4で有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。一方で振幅についても試行間で有意差を認め（ANOVA, $p < 0.003$ ）、試行1に比して試行2～5で有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。

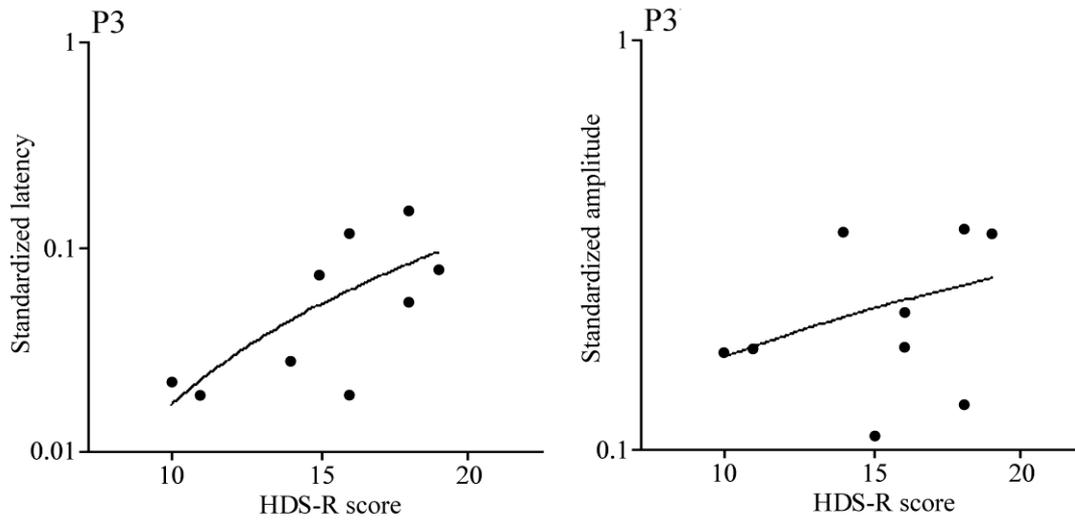


図 10 : P300 変動値と HDS-R との相関 (潜時 : 左、振幅 : 右)

潜時、振幅の各値と HDS-R との間に相関は認めなかった。しかし、P300 潜時の変動値については、HDS-R と正の相関を認めた ($p < 0.05$, $R^2 = 0.47$)。また振幅については有意な相関を認めなかった。