特集

「最近の脳科学」

事象関連電位からみた小児の認知発達

淵 上 達 夫

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

Event-Related Potentials in Children: Evaluation of Cognitive Development

Tatsuo FUCHIGAMI

Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine

Event-related potentials reflect various cognitive functions and include the mismatch negativity and P300. The mismatch negativity is said to reflect the process in which stimuli are detected automatically. The mismatch negativity requires no concentration of attention or understanding of the subject, and is useful for objectively evaluating the cognitive ability in newborns. The P300 wave is generally interpreted as a neural correlate of decision-making or of signal detection by an actively attentive subject. Studies of event related potentials in children, based on a task relevant oddball paradigm, reveal a decrease in the latency of P300 with increasing age. This developmental change could be related to maturation phenomena in cognitive processes. Squires et al. delineated P3a and P3b components in P300. In our study, P300 in a state of ignoring, likely corresponds to P3a (passive attention), whereas conventional P300 corresponds to P3b (active attention). These findings indicate a developmental difference between the P3a and P3b potentials. The development of fundamental cognitive function like passive attention reaches the adult level at an earlier age than the cognitive-like active attention. To evaluate auditory spatial cognitive function, age correlations for event-related potentials in response to auditory stimuli with a Doppler effect were studied in normal children. From the age of 4 years, the P300 latency for the enlarged tone with a Doppler effect shortened more rapidly with age than did the P300 latency for tone-pips, and the latencies for the different conditions became similar towards the late teens. These findings provide evidence that auditory cognitive function, including auditory spatial cognitive function, had reached the adult level by about this age. P300 in response to different stimuli may provide more detailed information that could enable the evaluation of cognitive function development in children.

Key words: event related potentials, mismatch negativity, P300, cognitive function, children

事象関連電位, ミスマッチ陰性電位, P300, 認知機能, 小児

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2011; 70 (3): 174–178)

はじめに

中枢神経は、他の臓器に比較して乳幼児期に著しく成長するのが特徴である。ヒトは脳が未熟な状態で生まれ、1歳前後までに倍増し成人脳重量との比率は60%、3歳で70%、6歳で90%に達する。

聴覚の発達に関してみると、胎児期においてヒトでは、胎児にも音刺激に対応反応として、胎動や心拍数の変化などが知られている^{1,2)}。新生児・乳児期早期には、ある程度大きな音刺激に対して、Moro反射様の動作、瞬目反射などの聴覚反射が認められる。その後、大脳皮質の発達に伴ってこれらの聴覚反射は次第に抑制され、より高次元の行動反応に置き換えられる。また、音の感度も発達し、より小さな音に対する反応がみられるようになり、さらに言語としての音の理解、使用の初期の発達が認められる。幼児期には、音の感度、方向性、弁別、認知などの面で著しい発達が認められ、なかでも言語理解の面で飛躍的発達をとげる。聴覚は単に聴力を意味するのではなく、音に気づき、音の強さ、種類、音色、音の高さ、リズムなどを区別し、認知するといったさまざまな内容を含んだ複雑な機能である。このように

聴覚認知一つをとっても、小児期の精神神経機能の発達変化は、著しい。本稿では、高次認知機能の客観的評価法として注目されている大脳誘発電位の一つである事象関連電位について概説し、事象関連電位からみた小児の聴覚認知機能の発達について述べる。

I. 事象関連電位

ヒトにある感覚刺激を呈示し、脳波を記録すると、刺激呈示と一定の時間関係をもつ電位変動が脳波上に得られる。大脳誘発電位 (evoked potentials) は、外的刺激依存性の外因性電位と外的刺激と関連しながらも相対的に独立した内因性電位に区別される。大脳誘発電位のうち長潜時の成分は、刺激に対する注意や刺激の持つ意味によって変動することより外的事象に関連した内因性成分を含むものと考えられ、事象関連電位 (event related potentials) と呼ばれている。認知はヒトの知的活動における知覚、注意、学習、記憶、意志決定、さらに感情などにかかわる一連の情報処理過程とみなされる。事象関連電位は、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN または N2a)、N200、P300、slow wave のほか、随伴陰性変動 (contingent negative variation: CNV)、N400、運動関

連電位 (movement-related cortical potentials: MRCPs) などが含まれる。

本稿では事象関連電位の代表成分であるミスマッチ陰性電位, P300 からみた小児の認知機能の発達について述べる。

1) ミスマッチ陰性電位

聴覚刺激を用いた課題において, 標準刺激の中にまれに偏倚刺激 (周波数, 強度, 持続時間, 空間的部位, 音素などの物理的特徴の偏倚) が出現すると, 偏倚刺激に対して刺激後約 200 msec に頂点をもつ前頭部優位の陰性電位が, 注意側, 非注意側および標的, 非標的を問わず出現し, これをミスマッチ陰性電位 (Mismatch negativity: 以後 MMN と略す)³⁾ あるいは N2a と呼ぶ。刺激の偏倚の程度が大きいと, MMN の振幅増大, 潜時と持続時間の短縮が起こる。分布は感覚様式に特異性を示し, 課題効果や主観的要因とは関連しないことから, 短期記憶に関連する自動的, かつ前認知的な感覚過程を反映する一種の定位反応と考えられている⁴⁾。

2) P300

事象関連電位のうち後期陽性波形は, P3 または P300 と呼ばれている⁵⁾。P300 は被験者に特定の感覚刺激 (聴覚, 視覚, 体性感覚刺激など) を与え, それを認知, 識別させ, 一定の課題を実行させる場合に, 刺激後約 300 msec (課題が難しいと延長する) の潜時で出現する陽性成分をいう (Fig. 1)。P300 は, 感覚刺激に対する脳内での情報処理過程に関連して惹起され, 頂点潜時は刺激評価時間を反映するとされており, 振幅は標的刺激に対する選択的注意や配分される処理資源量を反映するとされている⁶⁻⁸⁾。Squires ら⁹⁾ は, P300 成分を早期成分である P3a と後期成分である P3b の 2 種類に分類し, P3b が課題要請に応じて標的刺激を検出したときに出現するのに対し, P3a 成分は課題遂行とは無関係に出現する波であり, 外的刺激によって受動的に惹起される生来備わっている注意機構, すなわち定位反射に関わる電位とされている。注意 (attention) を能動的注意 (active attention) と受動的注意 (passive attention) に分けると, P3a 成分は受動的注意に P3b は能動的注意に関連する波形といえる。

II. 事象関連電位からみた聴覚認知機能

1) 受動的注意と能動的注意

事象関連電位を用いた小児での検討は, 主に能動的注意に関する P300 (P3b) に関するものが多い¹⁰⁻¹⁶⁾。この P3b 成分の測定には, 呈示された刺激から, できるだけ速く注目すべき標的刺激を弁別し, キーを押すまたは数を数えるといった能力を必要とする。このためこの高度な課題遂行が可能となる正常小児の年齢は, 4 歳以上と考えられている¹⁰⁾。この年齢以下では, 課題遂行が困難であり P3b 測定はまず不可能である。この年齢以下の小児においては, 通常, 呈示刺激に特別な課題を必要とし

Fig. 1 Event-related potentials and reaction time (RT) of a 4-year-old male and 13-year-old female in the attending condition.

Fig. 2 Changes in auditory mismatch negativity latency in normal newborns with conceptional age. The latency becomes shorter with conceptional age and is markedly shortened between 36 and 37 weeks. CA indicates conceptional age.

ない MMN や P3a 成分を用いて検討が行われる。

我々は、新生児期の認知機能の解明のために在胎 35 から 43 週の正常 72 例の新生児を対象に聴覚および視覚刺激を用いた MMN の検討を行った¹⁷⁾。その結果 MMN 波形は、35 週の児で記録可能であった。この MMN は、在胎週数の増加とともに潜時の短縮がみられた (Fig. 2)。このことは、この時期にすでに短期記憶に関連する自動的、かつ前認知的な感覚過程は確立されており、在胎週数の増加とともに発達していくと推測された。また 1 歳以上の正常小児での純音を用いた P3a と P3b 成分の発達の变化的検討¹⁸⁾では、それぞれ異なる発達変化がみられた (Fig. 3)。受動的注意に関係する P3a 成分の発達の变化は、約 12 歳で成人レベルに達していた。また能動的注意に関する P3b 成分は約 16 歳で成人レベルに達するといった異なる発達の变化が認められた。このことは聴覚認知機能において、より基本的機能である受動的認知機能が能動的認知機能より若年で完成すると推測される。

4 歳以上での単一純音の聴覚刺激での小児の P300 の研究は、年齢の増加に伴い P300 (P3b) 潜時の短縮がみられる¹⁰⁻¹⁶⁾。これは小児の認知機能が、年齢の増加とともに発達することを意味している。

2) 聴覚空間認知

生体が空間、広がりを知覚することを空間認知 (spatial perception) といい、空間知覚 (space perception)、空間覚 (space sense) とも呼ばれる。空間認知は、視覚、聴覚、触覚などが共働して行われ、位置、方向、大小、形状、距離などを識別する。音の空間認知は聴覚系の重要な機能で、音源の位置は左右それぞれの耳に到達する時間差、音の強さ、音波の位相差を識別することにより行われる¹⁹⁻²²⁾。情報を感知する細胞は上オリブ核、さらに上位の聴覚中枢に存在する²³⁻²⁶⁾。最近の神経画像的研究において、人間の聴覚空間認知機能は前頭前野や後頭頂野の関与を示している^{27,28)}。

日常遭遇する音源は、通常固定したものより移動しているものがほとんどである。小児において移動している音源に関する研究はほとんど報告がなく^{29,30)}、移動音の反応に関連する脳機能は、いまだ十分解明されていない。加我³⁰⁾は、音源の位置に関する認知発達について検討し、4 歳になれば大人とほぼ同等な音源の位置判断が可能になると報告している。筆者ら³¹⁾は、ドップラー効果を付け近づいてくるように聞こえる三次元増大音 (Fig. 4)²⁹⁾を用いて事象関連電位 P300 (P3b) を測定し、小児の聴覚空間認知機能の発達の評価をおこなった。筆者らの三次元の聴覚刺激を用いた事象関連電位の検討でも P300 は、単一純音刺激と同様に 4 歳以上の小児で測定可能であった。

作業記憶 (working memory) は、Baddeley ら³²⁾が短期記憶の拡張概念として提唱した処理メカニズムである。作業記憶は、理解、学習、推論といった広い範囲の認知

Fig. 3 Age-related P300 latency differences between ignore and attending conditions.

Fig. 4 Stimuli of the event-related potentials. Event related potentials were elicited by two types of tone; fixed tones and enlarged tones with Doppler effect.

的課題の遂行中の情報の操作と一時的貯蔵のためのシステムに関与しており、短期記憶の活動的な維持の様相を示しているともいえる。P300 の脳内起源については、いまだ議論の余地があるが、ヒトの脳深部電極記録や磁気領域の研究では、少なくとも P300 成分の一部は、学習や記憶に係る海馬を含む中側頭葉が起源と考えられている^{33,34)}。これは、「作業記憶の維持に必要な働き」の指標としての P300 の理論的解釈³⁵⁾を支持するものである。

Ladish と Polich³⁶⁾は、小児の短期記憶は、年齢とともに増加し、P300 潜時の短縮に関連性があり、P300 が認知発達の指標となると述べている。

Vuontela ら³⁷⁾は、6~13 歳の学童における聴覚および視覚空間認知の作業記憶の年齢および性の影響を検討した。その結果、聴覚および視覚空間認知の作業記憶機能は、年齢が増加するにつれ改善した。また、視覚の作業記憶機能は、11~13 歳ではすでに成人レベルに到達していたが、聴覚空間認知の作業記憶機能は、11~13 歳では、まだ成人レベルに達していなかったと述べている。

Fig. 5 Comparison of changes in P300 latencies in response to different auditory stimuli. enlarged (Doppler) indicates 3D auditory stimuli in attending condition, attention indicates tone stimuli in attending condition (P3b), ignore indicates tone stimuli in ignore condition (P3a).

このことは、11～13歳では、聴覚空間認知を含む聴覚認知機能は、まだ成人レベルに達せず、未完成の状態であることを示している。我々の三次元の聴覚刺激を用いたP300の検討でも聴覚空間認知機能は、11～13歳では未完成であり15歳以降に成人レベルに達すると考えられる。

筆者らの研究では、刺激を無視した受動的課題で測定したP300 (P3a) は、1歳で測定可能であったが、能動的課題におけるP300 (P3b) は、3歳以下ではわれわれの指示が理解できず測定不可能であった。筆者らの検討^{10, 18, 31)} や加我の報告³⁰⁾ から総合的に判断すると4歳で移動音を含む聴覚刺激の弁別・判断が可能となる聴覚空間認知機能の基本的機能ができあがると推測できる。純音を含む能動的課題でのP300は4歳からおよそ15歳までは、年齢の増加とともに徐々に潜時の短縮がみられた。三次元音を用いたP300潜時は、純音でのP300より急激な潜時の短縮が観察された。しかし15歳以降は3種類の異なる音刺激を用いてもP300潜時はほぼ同程度であった³¹⁾ (Fig. 5)。これらの結果から移動音をイメージした三次元音は、年少児において単純な純音より判別し認識するのが困難と考えられたが、15歳以降になるとP300潜時は刺激音の種類の違いによる判別レベルに差は認められなくなり、成人レベルに達していた。これらのことは、聴覚空間認知を含む聴覚認知機能は、15歳以降に成人レベルに達し完成すると考えられる。

おわりに

事象関連電位の測定は、小児においても高次認知機能の客観的評価法として有用である。本稿で述べたように異なる刺激を用いてMMN, P300などの成分を測定することより、小児の認知機能におけるより詳細な検討が可能となりうる。

文 献

- 1) Murphy KP, Smith CN. Response of foetus to auditory stimulation. *Lancet* 1962; **7236**: 972–973.
- 2) Johansson B, Wedenberg E, Westin B. Measurement of tone response by human foetus. *Acta Otolaryngol* 1964; **57**: 188–192.
- 3) Näätänen, R. Processing negativity: an evoked-potential reflection of selective attention. *Psychol Bull* 1982; **92**: 605–640.
- 4) Näätänen, R. The mismatch negativity. In: Näätänen, R editor. *Attention and brain function*. New Jersey: Laurence Erlbaum Associates, 1992: 136–200.
- 5) Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; **150**: 1187–1188.
- 6) Smith DBD, Donchin E, Cohn L, et al. Auditory average evoked potentials in man during selective binaural listening. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; **19**: 470–475.
- 7) Hillyard SA, Squires KC, Bauer JW, et al. Evoked potential correlates of auditory signal detection. *Science* 1971; **172**: 1357–1360.
- 8) Paul DD, Sutton S. Evoked potential correlates of response criterion in auditory signal detection. *Science* 1972; **177**: 362–364.
- 9) Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; **38**: 387–401.
- 10) Fuchigami T, Okubo O, Fujita Y, et al. Auditory event-related potentials and reaction time in children: Evaluation of cognitive development. *Dev Med Neurol* 1993; **35**: 230–237.
- 11) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, et al. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; **44**: 447–458.
- 12) Courchesne E. Neurophysiological correlates of cognitive development: Changes in long-latency event-related potentials from childhood to adulthood. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1978; **45**: 468–482.
- 13) Polich J, Howard L, Starr A. Effects of age on the P300 component of the event-related potentials from auditory stimuli: Peak definition, variation and measurement. *J Gerontol* 1985; **40**: 721–726.
- 14) Finley WW, Faux SF, Hutcheson J, et al. Long-latency event-related potentials in evaluation of cognitive function in children. *Neurology* 1985; **35**: 323–327.
- 15) Martin L, Barajas JJ, Fernandez R, et al. Auditory event-related potentials in well-characterized groups of children. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1988; **71**: 375–381.
- 16) Pearce JW, Crowell DH, Tokioka A, et al. Childhood developmental changes in the auditory P300. *J Child Neurol* 1989; **4**: 100–106.
- 17) Tanaka M, Okubo O, Fuchigami T, et al. A study of mismatch negativity in newborns. *Pediatr Int* 2001; **43**: 281–286.
- 18) Fuchigami T, Okubo O, Ejiri K, et al. Developmental changes in P300 wave elicited during two different experimental conditions. *Pediatr Neurol* 1995; **13**: 25–28.
- 19) Strybel T, Manligas CL, Perrott DR. Auditory apparent motion under binaural and monaural listening conditions. *Percept Psychophys* 1989; **45**: 371–377.
- 20) Middlebrooks JC, Green DM. Sound localization by human listeners. *Ann Rev Psychol* 1991; **42**: 135–159.
- 21) Phillips DP, Brugge JF. Progress in neurophysiology of sound localization. *Ann Rev Psychol* 1985; **36**: 245–274.
- 22) Phillips DP. Representation of acoustic events in the primary

- auditory cortex. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1993; **19**: 203–216.
- 23) Mondor TA, Zatorre RJ. Shifting and focusing auditory spatial attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 1995; **21**: 387–409.
- 24) Wu SH, Kelly JB. Binaural interaction in the lateral superior olive: Time difference sensitivity studied in mouse brain slice. *J Neurophysiol* 1992; **68**: 1151–1159.
- 25) Goldberg JM, Brown PB. Functional organization of the dog superior olivary complex: an anatomical and electrophysiological study. *J Neurophysiol* 1968; **31**: 639–656.
- 26) Heffner HE, Heffner RS. Effect of bilateral auditory cortex lesions on sound localization in Japanese macaques. *J Neurophysiol* 1990; **64**: 915–931.
- 27) Bushara KO, Weeks RA, Ishii K, et al. Modality-specific frontal and parietal areas for auditory and visual spatial localization in humans. *Nature Neurosci* 1990; **2**: 759–766.
- 28) Weeks RA, Aziz-Sultan A, Bushara KO, et al. A PET study of human auditory spatial processing. *Neurosci Lett* 1990; **262**: 155–158.
- 29) Yamamori H, Okubo O, Harada K. Brain evoked potentials of 3-D auditory stimuli. *Pediatr Int* 2002; **44**: 420–426.
- 30) Kaga M. Development of sound localization. *Acta Paediatr Jpn* 1992; **34**: 134–138.
- 31) Fuchigami T, Okubo O, Fujita Y, et al. Event-related potentials in response to 3-D auditory stimuli. *Brain Dev* 2009; **31**: 577–581.
- 32) Baddeley AD, Hitch GJ. Working Memory. In: Bower GA, editor. Recent advances in learning and motivation (vol. 8). New York: Academic Press, 1974; 47–90.
- 33) Halgren E, Squires N, Wilson C, et al. Endogenous potentials in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 1980; **210**: 803–805.
- 34) Okada YC, Kaufman L, Williamson SJ. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; **55**: 417–426.
- 35) Donchin E, Karis D, Bashore TR, et al. Cognitive psychophysiology and human information processing. In: Coles MGH, Donchin E, Porges SW, editors. Psychophysiology: Systems, processes, and applications. New York: Guilford Press, 1986; 244–267.
- 36) Ladish C, Poloch J. P300 and probability in children. *J Exp Child Psychol* 1989; **48**: 212–223.
- 37) Vuontela V, Steenari MR, Carlson S, et al. Auditoryspatial and visuospatial working memory in 6–13 year old school children. *Learn Mem* 2003; **10**: 74–81.
-