

P300 頂点潜時に基づく年齢によるオドボール課題の難易度の違いに関する検討

A Study on Difference of Difficulty of Oddball Tasks in Age based on Peak Latency of P300

高倉健太郎*¹ 吉川大弘*¹ 古橋武*¹
 Kentaro Takakura Tomohiro Yoshikawa Takeshi Furuhashi

*¹名古屋大学工学研究科計算理工学専攻

Dept. of Computational Science and Engineering Graduate School of Engineering Nagoya University

P300 is elicited as a positive component after infrequent stimulus is presented and reflects cognitive function. Previous studies have reported that the peak latency of P300 in healthy adults increases with age and depends on task difficulty. We study the relations between the peak latency of P300 and task difficulty and age of subjects through experiments, which are visual stimulation tasks with variable difficulty. The changing point of task difficulty how much the peak latency of P300 is increased by the task is different by age and tasks. The relations between the task difficulty and age is expected to be an effective index of designing oddball tasks.

1. はじめに

近年, 世界的な高齢化の進行に伴い, 認知症患者が増加している. 認知症とは, 脳機能の障害によって認知機能が低下し, 生活に支障を来す状態を指すが, 特に日本では, 65 歳以上の人口割合が 25.1 % を占めており [1], 平成 22 年の高齢者のうち認知症有病率は 15 % であると推計したという報告 [2] がある. 現在, 投薬治療などによって認知症の進行を遅らせることなどは可能であるが, 基本的な治療は難しいとされており, より早期に発見して症状の進行を遅延させることが重要である. 脳活動を含む脳波を解析することにより, 認知症の早期発見につながることを期待される.

脳波の特徴量の一つに, ある事象に関連して生じる電位変化を捉えた事象関連電位 (Event Related Potential: ERP) がある. ERP の一種である P300 [3] は, オドボール課題 [4] を行うことで誘発される. オドボール課題では, 頻度の異なる 2 種類以上の刺激をランダムな順で被験者に呈示する. 被験者は低頻度の刺激に対して意識を向けることによって, 標的刺激の約 300ms 後 (ただし課題によって 250~500ms 後) に陽性の脳電位が誘発され, この電位変化は P300 と呼ばれている. 本研究では, 刺激呈示直後から P300 の振幅のピークまでの時間として定義される「頂点潜時」を特徴量として用いる. この P300 頂点潜時は加齢とともに延長することや [5], 課題の難易度によって延長すること [6] が従来の研究から知られている. 本研究では, 脳波の特徴量の解析による認知症の早期発見を最終目標とし, 課題の難易度を細かく変化させた実験を行い, P300 の頂点潜時を測定することにより, 年齢及び課題の難易度と P300 頂点潜時との関係を考察する.

2. 実験条件

2.1 計器

EEG は, モニター (VS208DR, ASUS, TAIWAN) 上に呈示された視覚刺激によって誘発され, デジテックス製生体アンブ (Polymatell AP216, DIGITEX LAB, JAPAN) 及び金電

極 (AP-C350(A)-015, DIGITEX LAB, JAPAN) によって脳波が測定された.

2.2 前処理

前処理には, Matlab 2009b(MathWorks, MA, US) 上の EEGLAB 8.0.2.1b を使用し, 1-5Hz のバンドパスフィルタを適用した後, 20 μ V を閾値として, アーチファクトの除去を行った.

3. 実験 1

3.1 電極

実験 1 では, 国際 10-20 法 [7] に基づき, Fz, O1, Cz, O2, Pz, F3, F4, C3, C4 の 9 電極, 及び, 基準電位として A1, A2, ナジオンにグランド, 頭頂部にリファレンスを配置した.

3.2 被験者

四角ターゲット課題 (3.3 節) は, 20 代 7 名 (23.2 \pm 1.0 歳, 男性 6 名, 女性 1 名), 40 代 9 名 (46.4 \pm 2.3 歳, 男性 4 名, 女性 5 名), 70 代 10 名 (73.6 \pm 3.1 歳, 男性 6 名, 女性 4 名) によって行われ, 丸ターゲット課題 (3.3 節) は, 20 代 10 名 (21.8 \pm 0.9 歳, 男性 7 名, 女性 3 名), 40 代 10 名 (45.2 \pm 3.7 歳, 男性 0 名, 女性 10 名), 70 代 10 名 (74.2 \pm 3.2 歳, 男性 6 名, 女性 4 名) によって行われた. いずれの被験者も正常, もしくは矯正により正常とみなせる視力だった.

3.3 実験手順

実験は静かな部屋で行われた. 電極の装着後, 被験者は, モニターから 100cm 離れた椅子に座り, 課題の確認のため, 実験で呈示されるものと同様の課題を用いて練習を行った. その際, 被験者には, 標的刺激が現れたときにはマウスをクリックし, 標準刺激が現れたときには反応しないように指示した. 練習後, 被験者には 4 種類の視覚刺激が呈示された. 1 つ目の課題は, 呈示頻度の低い, 標的刺激としての小さな四角形と, 呈示頻度の高い, 標準刺激としての大きな四角形によって構成されている. 2 つ目の課題は, 呈示頻度の低い, 標的刺激としての小さな四角形と, 呈示頻度の高い, 標準刺激としての大きな四角形と, 標的刺激と同じ頻度の, ディストラクタとしての小さな丸によって構成されている. 3 つ目の課題は, 呈示頻度の低い, 標的刺激としての小さな丸と, 呈示頻度の高い, 標準刺激としての大きな丸によって構成されている. 4 つ目の

連絡先: 高倉健太郎, 名古屋大学工学研究科計算理工学専攻,
 464-8603 名古屋市中種区不老町, 052-789-2793, 052-789-
 3166, takakura@cmplx.cse.nagoya-u.ac.jp

課題は、呈示頻度の低い、標的刺激としての小さな丸と、呈示頻度の高い、標準刺激としての大きな丸と、標的刺激と同じ頻度の、ディストラクタとしての小さな四角形によって構成されている。このうち、前者2課題を四角ターゲット課題、後者2課題を、丸ターゲット課題と表記する。全ての刺激は黒いモニター上に黄色で呈示され、2.5°四方の正方形に収まる大きさで呈示された。刺激呈示間隔は、四角ターゲット課題では1000ms、丸ターゲット課題では800msに設定した。また、低頻度課題の呈示頻度は、四角ターゲット課題では標的刺激、ディストラクタともに20%に、丸ターゲット課題では標的刺激、ディストラクタともに10%に設定した。小さい図形と大きい図形の直径比は、10:8に設定した。実際に呈示した図形の形と直径比は表1に示すとおりである。

表1: 四角ターゲット課題（上）、丸ターゲット課題（下）（実験1）

tasks	stimulus	figure	frequency	
			1st without distractor	2nd with distractor
square target task	target		20%	20%
	standard		80%	60%
	distractor		0%	20%
circle target task	target		10%	10%
	standard		90%	80%
	distractor		0%	10%

3.4 実験結果

図1に、実験1で計測した脳波から求めたP300頂点潜時を示す。なお、P300の頂点潜時は、Pz, O1, O2の加算平均波形によって算出した。図1の各点は各被験者を表し、縦軸はP300頂点潜時の大きさ、直線は課題ごとの回帰直線を表す。ディストラクタ有りの四角ターゲット課題の回帰分析では、年齢による、P300頂点潜時の増加傾向を示した(p=0.06)が、それ以外の回帰分析では、年齢とP300頂点潜時の間に関係は見出せなかった。また、図1によると、丸ターゲット課題と四角ターゲット課題の間に差があり、対応のあるt検定を行ったところ、両者の間に有意な差が見られた(p=0.001)。

以上の結果から、丸ターゲット課題は全ての年代に難しく、ディストラクタなしの四角ターゲット課題は全ての年代に易しく、ディストラクタ有りの四角ターゲット課題は年代によって課題の難しさの感じ方に差があることが予想できる。

そこで、実験2では、課題の難易度と年代の関係を詳しく見るため、細かく難易度を変えた課題を用いて実験を行った。

4. 実験2

4.1 電極

実験2では、国際10-20法に基づき、Fz, O1, Cz, O2, Pzの5電極、及び、基準電位としてA1, A2, ナジオンにグラウンド、頭頂部にリファレンスを配置した。

4.2 被験者

実験は、20代6名(22.5 ± 0.5歳、男性6名、女性0名)、40代10名(46 ± 6歳、男性2名、女性8名)、70代10名(75.5 ± 4.5歳、男性6名、女性4名)によって行われた。いずれの被験者も正常、もしくは矯正により正常とみなせる視力だった。

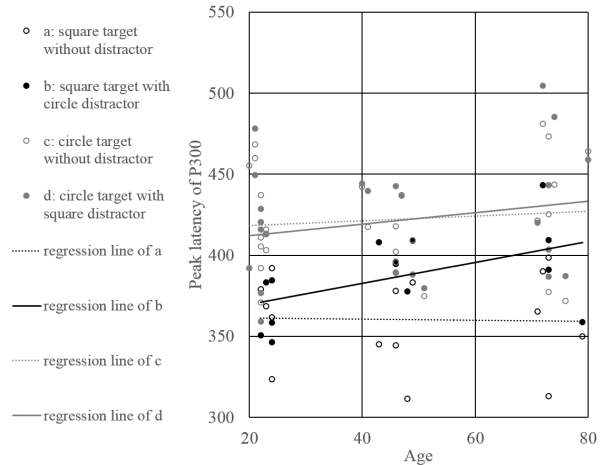


図1: P300頂点潜時と年齢の関係（実験1）

4.3 実験手順

実験は静かな部屋で行った。電極の装着後、被験者は、モニターから100cm離れた椅子に座り、課題の確認のため、実験で呈示されるものと同様の課題を用いて練習を行った。その際、被験者には、1回の連続した刺激呈示中に、標的刺激が現れた回数を数える計数課題を遂行するように指示した。練習後、被験者には9種類の視覚刺激が呈示された。課題は全て、呈示頻度の高い、標準刺激としての大きな丸と、呈示頻度の低い、標的刺激としての小さな丸によって構成されており、表2に示すように、標的刺激の大きさが異なる9通りの課題で構成されている。全ての刺激は黒いモニター上に黄色で呈示され、2.5°四方の正方形に収まる大きさで呈示された。刺激呈示間隔は1000msに設定し、低頻度課題の呈示頻度は、標的刺激が20%になるよう設定した。大きい丸と小さい丸の直径比は、100:50から100:90まで、小さい丸の大きさを5%刻みに設定した。実際に呈示した丸の大きさと直径比は表2に示すとおりである。

表2: 呈示した課題（実験2）

radius ratio	50%	55%	60%	65%	70%	75%	80%	85%	90%
target									
standard									

4.4 実験結果

図2に、実験2で計測した脳波から求めたP300頂点潜時を示す。なお、P300の頂点潜時は、Pzの値によって算出した。3本の直線はそれぞれ20代、40代、70代の頂点潜時の平均値を表している。回帰直線の傾きの検定を行ったところ、それぞれの回帰直線の傾きが有意であることが示された(各p値<0.001)。

また、図の直線について、傾きの大きさが変わる分岐点が存在しているように見えるため、頂点潜時の顕著な延長が始まる課題の難易度(本稿ではこれを“延始点”と呼ぶ)の存在を仮定し、延始点の前後でデータを2群に分け、それぞれで回帰分析を行い、回帰直線の傾きの間に意味のある差があるかどうかを共分散分析(ANCOVA: analysis of covariance)により調べた。結果を図3に示す。図3は、仮定した延始点の位置によるp値の振舞いをグラフにしたもので、基準となる有意水準 $\alpha=0.05$ を直線で表しており、横軸は標準刺激に対する標的刺激の割合を百分率で表したものである。図3から、この

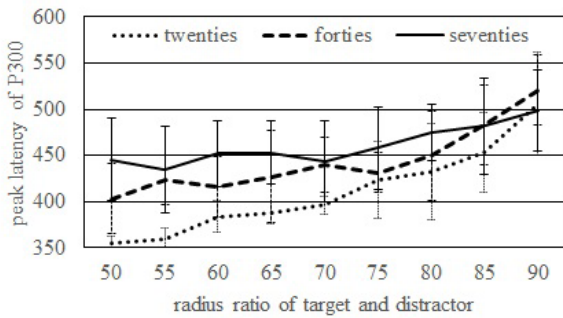


図 2: P300 頂点潜時の平均と課題の直径比の関係 (実験 2)

課題設定においては、70 代には延始点は存在せず、20 代では 70% から 75% の間に、40 代では 75% から 80% の間にそれぞれ延始点が存在していることがわかる。

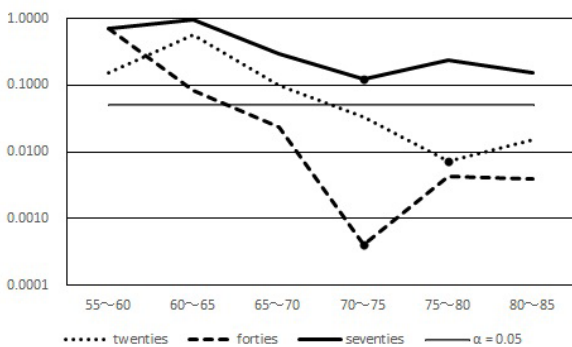


図 3: 延始点 (実験 2)

5. 実験 3

実験 1 では、四角形と丸の大きさを変化させ、さらに、課題にディストラクタを加えることで難易度を変化させた。それに対し、実験 2 では、呈示図形の形を丸に、刺激の種類を標準刺激と標的刺激の 2 種類に固定し、ターゲット図形の大きさを細かく変化させることで課題の難易度を変化させた。実験 3 では、それ以外に、図形の大きさを固定し、呈示図形の頂点の数を細かく変化させることによって課題の難易度を変化させることを試みる。以下にその概要を示す。

5.1 電極

実験 3 では、実験 2 と同様、国際 10-20 法に基づき、Fz, O1, Cz, O2, Pz の 5 電極、及び、基準電位として A1, A2, ナジオンにグランド、頭頂部にリファレンスを配置した。

5.2 被験者

実験は、20 代 7 名 (22 ± 1 歳、男性 7 名、女性 0 名)、70 代 10 名 (76 ± 5 歳、男性 6 名、女性 4 名) によって行われた。いずれの被験者も正常、もしくは矯正により正常とみなせる視力だった。

5.3 実験手順

実験は静かな部屋で行った。電極の装着後、被験者は、モニターから 100cm 離れた椅子に座り、課題の確認のため、実験で呈示されるものと同様の課題を用いて練習を行った。その際、被験者には、標的刺激が現れたときにはボタンを押し、標準刺激が現れたときには反応しないように指示した。練習後、被験者には 19 種類の視覚刺激が呈示された。課題は全て、呈

示頻度の高い、標準刺激としての大きな図形 (丸または多角形 (図 4)) と、呈示頻度の低い、標的刺激としての小さな図形 (丸または多角形 (図 4)) によって構成されている。課題の組み合わせは、図 4 に示す 3 角形から 10 角形と 12 角形及び丸のうち、標的刺激と標準刺激が同じ図形のもののが 10 種類 (多角形スタンダード課題) と、標準刺激が丸に固定されているものが 10 種類 (丸スタンダード課題) の、計 19 種類の課題となっている。全ての刺激は黒いモニター上に黄色で呈示され、2.5° 四方の正方形に収まる大きさで呈示された。刺激呈示間隔は 800ms に設定し、低頻度課題の呈示頻度は、標的刺激が 20% になるよう設定した。大きい図形と小さい図形の直径比は、10:8 に設定し、異なる図形の面積、そして全ての図形の重心が等しくなるように呈示を行った。実際に呈示した図形の形は図 4 に示すとおりである。

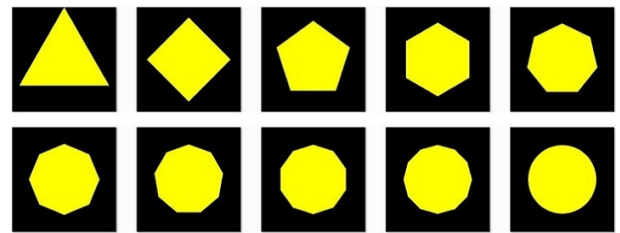


図 4: 呈示した図形 (実験 3)

5.4 実験結果

図 5 に、実験 3 で計測した脳波から求めた P300 頂点潜時を示す。なお、P300 の頂点潜時は、Pz の値によって算出した。各グラフにおいて、実線は 70 代、点線は 20 代の各被験者の課題ごとの頂点潜時を、年代ごとで平均したものを表し、横軸は呈示した多角形の頂点の数を表している。図 5 から、20 代の結果では、P300 頂点潜時は、標準偏差は大きいものの、多角形スタンダード課題 (図 5 左) では、課題によらず低い値をとる傾向があり、丸スタンダード課題 (図 5 右) では、頂点数の増加によって、P300 頂点潜時が増加していることがわかる ($p < 0.001$)。また、70 代の結果では、多角形スタンダード課題では、頂点数によって P300 の頂点潜時が大きくなる傾向があり、丸スタンダード課題では、20 代と同様、頂点数の増加によって、P300 頂点潜時が増加した ($p < 0.001$)。

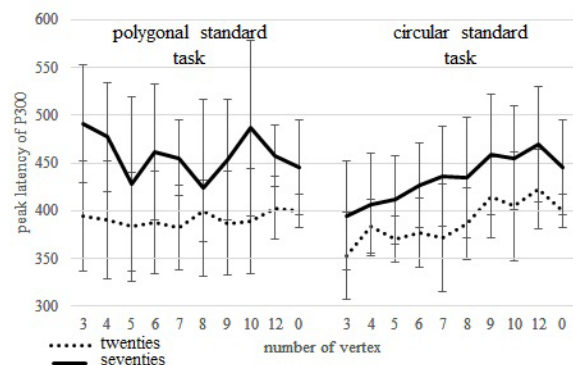


図 5: P300 頂点潜時と課題の関係 (実験 3)

6. 考察

実験 1 では、P300 の頂点潜時が年齢と課題の難しさそれぞれによって変化することを確認した。P300 頂点潜時は、認知機能 [8] や視覚系の働き [9] に影響を受けているため、年齢によ

り、課題の感じ方に違いが生じたと考えられる。これは、20代は丸ターゲット課題でのみ、P300 頂点潜時が大きな値をとったが、70代ではそれに加え、四角ターゲット課題のうち、ディストラクタが含まれる課題でも、P300 の頂点潜時が大きな値をとったことに現れている。

視覚系の感度は、加齢に伴い時間がかかるようになり、認知時間は、被験者の課題の感じ方の違いによって延長する。また、延始点は、年代が高いほど、より簡単な課題に存在しており、特に70代では、延始点が存在していないことから、本実験で呈示した課題よりも簡単な課題に存在したものと考えられる。高齢者は、若い年代が簡単と感じる課題に対しても、難しさを感じていることを意味している。以上のことから、比較的簡単な課題では、年齢相応の視覚系の感度による遅延が年齢とP300の頂点潜時の関係に影響することで、年代が高いほど、P300の頂点潜時は大きな値をとっており、また、70代に関しては、認知時間の延長も生じているため、それらの延長が少し難易度の高い課題で生じる若い年代と延始点の差を生じさせたと考えられる。さらに、最も難しい課題では、年代によらず、認知時間が長くなることで、ほぼ同じP300の頂点潜時となったと考えることができる。

丸スタンダード課題に関しては、頂点数の増加が難易度の増加に対応していることで、実験1、実験2と同様に、加齢や課題の難易度に対して、P300 頂点潜時が延長している結果が生じたと考えることができる。しかし、多角形スタンダード課題では、丸スタンダードと同様の説明を行うことはできない。年代とP300の頂点潜時との関係は他の実験と同様であるが、頂点数が課題の感覚的な難易度、すなわち標的刺激と標準刺激の判別のしづらさと直結しているとした場合、グラフの振舞いが説明できない。そこで、図形の持つ情報の違いについて考察する。

初めに、比較対象として、丸スタンダード課題を考える。丸スタンダード課題では、頂点の数が増えるほど、標的刺激と標準刺激の形が似ていくため、丸と異なっているかどうかという判断基準のみで判別を行うことができる。しかし、多角形スタンダード課題では、頂点の数に応じて、標的刺激と標準刺激の両方の図形が変化するため、多角形の大きさを比較する必要がある。実験3の課題は、標的刺激と標準刺激それぞれの図形群で、面積が等しくなるように設計しているため、頂点の数が少ない課題ほど、標的刺激と標準刺激の頂点や辺の変化量は小さくなり、頂点の移動でターゲットを判別しようとした場合は、判別のしにくい課題となってしまう。また、頂点が多い課題や、丸を呈示する課題では、図形はほぼ円に見えるため、頂点に注目することができず、丸スタンダード課題と同様、図形の大きさを判別を行ったと考えられる。一方で、標的刺激と標準刺激との図形の面積比は、頂点数の大きい図形ではほぼ等しいことから、感覚的な難しさは頂点数によらず変わらなかったと考えられる。以上より、実験3の多角形スタンダード課題では、被験者は、課題の頂点や辺の移動でターゲットを捉える捉え方と、課題の大きさに注目し、小さい方の図形に反応する2通りの課題の捉え方が混在していたことにより、頂点潜時の大きさがばらついたと考えられる。ただし、20代における多角形スタンダード課題の結果では、頂点潜時の大きさは課題によらずばらついていないことがわかる。これは、20代は、課題の遂行時、全ての課題について呈示図形の大きさによって標的刺激と標準刺激を判別していたことによるものと考えられる。それに対し70代では、頂点数3から8まではP300の頂点潜時は減少傾向にあり、8から10までは増加傾向、12及び丸の課題ではあまり変化していない結果となっている。これはそれ

ぞれ、頂点数が3から10では、頂点や辺の移動に注目して図形を判別しており、うち9、10では、図形が円に近づくことで、頂点を捉えることが次第に困難になっていること、12及び丸の課題では、図形の大きさを判別を行っていたことを表している。このことから、多角形スタンダード課題は、特に70代において、図形のどの特徴の差に着目して判別を行うかという、新たな不確実性を含んでしまったと考えられる。

また、実験2の課題においても、図形の奥行きと、図形の大きさという、課題の2つの捉え方がある。そのうち、図形の奥行きという捉え方のときは、視空間認知能力を測ることができるという可能性があるため、特にレビー小体型の認知症患者を識別する課題となり得ることが期待できる。そのため、今後の課題としては、実験2の設定を用いて、認知症患者で実験を行い、すでに得られている健常者の実験結果と比較し、どのような違いがあるのかについての検証を行うことが挙げられる。

謝辞

本研究は、独立行政法人科学技術振興機構 (JST) の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション (COI) プログラム」の支援によって遂行された。

参考文献

- [1] 内閣府：“平成26年度高齢社会白書” (2015).
- [2] 厚生労働省：“認知症有病率等調査” (2015).
- [3] L. Farwell and E. Donchin: “Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials”, *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, **70**, 6, pp. 510–523 (1988).
- [4] S. Debener, S. Makeig, A. Delorme and A. K. Engel: “What is novel in the novelty oddball paradigm? functional significance of the novelty p3 event-related potential as revealed by independent component analysis”, *Cognitive Brain Research*, **22**, 3, pp. 309–321 (2005).
- [5] D. S. Goodin, K. C. Squires, B. H. Henderson and A. Starr: “Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects”, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, **44**, 4, pp. 447–458 (1978).
- [6] 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: “Visual perception of Japanese characters and complicated figures: Developmental changes of visual p300 event-related potentials.: Developmental changes of visual p300 event-related potentials”, *脳と発達*, **34**, 4, pp. 300–306 (2002).
- [7] H.H. Jasper: “The ten-twenty electrode system of the international federation”, *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, **10**, 2, pp. 371–375 (1958).
- [8] M. Yanagihara: “Development of visual information processing and age-related changes in p 300 latency”, *脳と発達*, **27**, 4, pp. 276–281 (1995).
- [9] R. Johnson: “Developmental evidence for modality-dependent p300 generators: a normative study”, *Psychophysiology*, **26**, 6, pp. 651–667 (1989).