

国際医療福祉大学審査学位論文(博士)

大学院医療福祉学研究科博士課程

地域在住高齢者における Go/Nogo 課題時の
反応時間変動係数・事象関連電位と認知機能の関係

2022 年度

保健医療学専攻・作業療法学分野・作業活動分析学領域

学籍番号：20S3025 氏名：木村修豪

研究指導教員：谷口敬道教授

副研究指導教員：平野大輔准教授

地域在住高齢者における Go/Nogo 課題時の反応時間変動係数・

事象関連電位と認知機能の関係

木村 修豪

本研究の目的は、抑制制御課題である Go/Nogo 課題時の反応時間変動係数、事象関連電位と認知機能の関係を明らかにすることである。対象は、地域在住高齢者 46 名、健常若年成人 34 名である。全ての対象者の反応時間変動係数と事象関連電位の NogoN2 と NogoP3 を計測するため Go/Nogo 課題を実施した。高齢者には神経心理学的検査を実施した。分析は高齢者を日本語版 Montreal Cognitive Assessment の結果より、認知機能正常群と認知機能低下群に分けて実施した。その結果、認知機能が低下した高齢者は、反応時間変動係数の増加と NogoN2 潜時が遅延した。さらに反応時間変動係数と NogoN2 潜時は、全般的認知機能、注意機能、言語流暢性と有意な相関関係を示した。また、ROC (Receiver Operating Characteristic) 分析の結果より、反応時間変動係数、NogoN2 潜時は、高齢者の認知機能正常と低下を識別できることを示した。以上より、反応時間変動係数と NogoN2 潜時は、認知機能との関係が認められ、地域在住高齢者の認知機能低下の指標となり得ることが考えられた。

キーワード

反応時間変動係数、事象関連電位、地域在住高齢者、認知機能低下予防、評価

Relationship between intra-individual variability in reaction time, event-related potentials and cognitive function during go/no-go tasks in community-dwelling older adults

Naotoshi Kimura

The aim of this study was to investigate the relationship between intra-individual variability in reaction time (IIV-RT), event-related potentials (ERP), and cognitive function during the Go/Nogo task, an inhibitory control task. The study included 34 young healthy adults and 46 older adults living in the community. All subjects performed the Go/Nogo task and measured NogoN2 and NogoP3 of ERP and IIV-RT. Older adults underwent neuropsychological testing. The analysis was conducted by dividing the older adults into cognitive normal and cognitive decline groups based on the results of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment. The results showed that older adults with cognitive decline showed increased IIV-RT and delayed NogoN2 latency. Furthermore, IIV-RT and NogoN2 latency were significantly correlated with general cognitive function, attentional function, and verbal fluency. Results of the ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis indicated that IIV-RT and NogoN2 latency could discriminate between normal and declining cognitive in older adults. The results suggest that IIV-RT and NogoN2 latency are related to cognitive function and are useful as early indicators of cognitive decline in older adults living in the community.

Keywords: Intra-individual variability, event-related potentials, community-dwelling older adults, prevention of cognitive decline, assessment

目次

第1章	はじめに	1
1.1	背景	1
1.2	用語の定義	3
1.3	Go/Nogo 課題	4
1.4	反応時間変動係数	5
1.5	事象関連電位	7
1.6	目的	8
1.7	本研究の新規性と意義	8
1.8	本論文の構成	9
1.9	倫理的配慮	9
第2章	研究方法	10
2.1	対象	10
2.2	対象者の属性	10
2.2.1	神経心理学的検査	10
2.2.2	日常生活活動評価	11
2.3	Go/Nogo 課題	12
2.4	測定方法	13
2.4.1	測定装置	13
1)	脳機能計測装置	13
2)	多目的条件提示システム	14
2.4.2	反応時間変動係数の計測	15
2.4.3	事象関連電位の解析	15
2.5	分析方法	15

2.5.1	対象者の属性の分析	15
2.5.2	Go/Nogo 課題の分析	16
2.5.3	反応時間変動係数の分析	16
2.5.4	事象関連電位の分析	16
第3章 結果		17
3.1	対象者の属性	17
3.2	Go/Nogo 課題	18
3.3	反応時間変動係数	19
3.3.1	反応時間変動係数と神経心理学的検査の相関分析	19
3.3.2	反応時間変動係数の ROC 分析	22
3.4	事象関連電位	23
3.4.1	事象関連電位の 3 群間比較	23
	1) Nogo 課題時の N2 と P3	23
3.4.2	事象関連電位 NogoN2 潜時と神経心理学的検査の相関分析	27
3.4.3	事象関連電位の ROC 分析	32
第4章 考察		33
4.1	反応時間変動係数	33
4.1.1	反応時間変動係数と認知機能の関係	33
4.1.2	健常若年成人と高齢者における反応時間変動係数	34
4.2	事象関連電位	36
4.2.1	NogoN2 潜時と認知機能の関係	36
4.2.2	健常若年成人と高齢者における事象関連電位	37
4.3	今後の方向性	39

第 5 章 結語	40
5.1 結論.....	40
5.2 研究の限界と今後の課題.....	41
謝辞	43
文献一覧	44

第1章 はじめに

1.1 背景

令和4年度の報告によると日本における高齢化率は28.9%であり、今後も上昇することが推計されている¹⁾。現在、65歳以上の者の要介護者数は増加しており、特に75歳以上で割合が高くなっている。要介護者の介護が必要になった主な原因は、認知症が18.1%、脳血管疾患が15.0%、高齢による衰弱が13.3%、骨折・転倒が13.0%となっており²⁾、認知症予防は要介護にならないためにも必要なことである。認知症予防の重要性については、認知症施策推進大綱でもまとめられ、認知症になるのを遅らせる、認知症になっても進行を穏やかにすることが述べられている³⁾。高齢者の健常な状態と認知症の間には、軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment : MCI, 以下 MCI)があり、加齢に伴う記憶障害の程度が大きいかかわらず、アルツハイマー病の臨床的な基準を満たさない状態である⁴⁾。日本におけるMCIの有病率は、65-69歳で8.4%、70-74歳で13.2%、75-79歳で22.3%、80-84歳で30.2%と年齢が上がるにつれて増加する⁵⁾。MCIから認知症への移行率を調査したシステマティックレビューでは、1年間でMCI患者の約10%が認知症に移行した⁶⁾。しかし、MCIから認知障害がない状態へ回復した報告がある^{7,8)}。1つは、MCIから正常な状態への2年後の回復率を調査しており、単一領域の健忘型MCIの段階であれば、44.4%が正常な状態へ回復した⁷⁾。また、4年間の追跡調査では、単一領域の健忘型MCIで38.7%、非健忘型MCIで57.0%が正常へ回復した。しかし多領域の認知機能の障害になると、正常への回復率が健忘型MCIで25.7%、非健忘型MCIで20.9%となる⁸⁾。そのため、MCIの段階、特に単一領域であれば、認知障害がない状態へ回復する可能性が高くなる。これらから、高齢化社会の進展に伴い、高齢者の認知機能低下及び認知症を早期に発見し、認知症予防をしていくことは、介護予防や健康寿命の延伸、医療費の削減のためにも必要である。そのためには、認知機能低下や認知症を早期に発見するための簡便なスクリーニング指標が必要である。スクリーニングの結果から、より早期に物忘れ外来等への医療機関への連携や、認知機能低下予防のための事業やプログラムへの参加が可能になると考える。

本研究では高齢者が主観的に認知機能低下を自覚する前に認知機能低下を把握することに着目をした。認知症やMCIと診断されるよりも前に、より早期に認知機能の低下を把握し、認知機能の低下予防をすることができれば、地域社会でより長く健康的に暮らすことができると思う。日本における旧介護予防事業として、一次・二次予防事業がある。一次予防事業は、主として活動的な状態にある高齢者を対象に、生活機能の維持・向上に向けた取り組みを行うものである。この一次予防の状態は、自動車運転や生活には不自由さはない状態である。しかし、一次予防の段階の高齢者に対する認知機能の評価は確立されておらず、客観的に認知機能を把握することができていない。そこで、本研究では神経心理・生理学的手法である反応時間変動係数と事象関連電位が一次予防の段階にある地域在住高齢者の認知機能低下を予測し得るか検討していく。

1.2 用語の定義

1) 地域在住高齢者

本研究では地域在住高齢者を対象にしている点に特色がある。以下を地域在住高齢者について定義する。本研究の地域在住高齢者は65歳以上の活動的な状態にある者とし、基本的日常生活活動（BADL）と手段的日常生活活動（IADL）が自立している者とした。なお、この地域在住高齢者の中には認知機能低下の自覚はないものの、神経心理学的検査においては、認知機能の低下が疑われるものも含まれている。

2) 反応時間変動係数（intra-individual variability in reaction time : IIV-RT）

反応時間変動係数は、1つの課題を行ったときに得られる反応時間は平均値を中心に分布する。このとき、反応時間のばらつきの大きさには個人差があり⁹⁾、この個人内の反応時間のばらつきのことを反応時間変動係数とした¹⁰⁾。IIV-RT=（反応時間の標準偏差/平均反応時間）×100。

1.3 Go/Nogo 課題

Go/Nogo 課題は前頭葉の抑制制御課題である。抑制制御は実行機能の一つの要素であり、手段的日常生活活動（IADL）と関連することが報告されており¹¹⁾、日常生活において欠かすことのできない機能である^{12,13)}。抑制制御は、無関係な情報や、目の前の課題の達成を妨げる刺激を抑制するプロセスであると定義される¹⁴⁾。健忘型軽度認知障害（Amnestic Mild Cognitive Impairment : aMCI）患者の抑制制御に関するメタアナリシスでは、aMCI 患者の抑制制御の障害が示され、aMCI における抑制制御の評価の必要性が示唆された¹⁵⁾。MCI を有する患者の抑制制御に関する神経機能を調べるために、Go/Nogo 課題が用いられてきた¹⁶⁾。Go/Nogo 課題は、Go 刺激に対してはボタンを押すなどの反応を行い、Nogo 刺激に対しては反応を差し控える必要がある。磁気共鳴機能画像法（functional magnetic resonance imaging, fMRI）による Go/Nogo 課題時の脳の賦活部位に関するメタアナリシスでは、頭頂小葉、背外側前頭前野、補足運動野、縁上回、下前頭回、上側頭回、島などの多くの脳部位が賦活することが報告されている¹⁷⁾。Go/Nogo 課題は、Go 課題ではボタンを押し、Nogo 課題ではボタン押しを差し控える課題であるため、課題の理解がしやすいと考える。また、Go/Nogo 課題時の反応時間変動係数（intra-individual variability in reaction time : IIV-RT）や事象関連電位（event-related potentials : ERP）は、MCI 患者と健常高齢者（コントロール群）の比較が行われている^{16,18)}。

1.4 反応時間変動係数

IIV-RT は、1 つの課題を行ったときに、測定されたパフォーマンスのばらつきを反映しており¹⁹⁾、反応時間課題にて計測をすることができる。これまでに、IIV-RT の評価には、選択反応時間課題や N-back 課題、知覚速度課題、Go/Nogo 課題などが用いられている^{18,20-22)}。既存の認知機能検査は検査者が必要となるが、IIV-RT の測定は 1 人でも可能であり、簡便に認知機能の状態を把握することができる可能性がある。

IIV-RT は高齢者になると、若年者および中年者よりも大きくなることが言われている^{23,24)}。また、高齢者は単純な反応時間課題に比べ実行機能を必要とする課題で増加することが示されている²⁵⁾。IIV-RT と認知機能の関係では、高齢者において注意機能、実行機能、記憶などの高次な認知機能の低下が IIV-RT の増加に関係することが報告されている^{20,26,27)}。これまでに高齢者の認知機能と IIV-RT に関する縦断的な研究が行われてきた^{20-22,28)}。Bielak らの研究では、ベースライン時の IIV-RT が大きいことは、5 年後に認知障害 (Cognitive impairment no dementia : CIND) のグループに入る可能性が高いことや²¹⁾、知覚速度、記憶、言語流暢性、エピソード記憶の 3 年後の変化量に影響したことが示された²²⁾。また、IIV-RT の増加は、知覚速度や言語流暢性の低下に先行して生じた²⁰⁾。さらに、6 年間の追跡調査では、1 年毎に IIV-RT が増加すると、単語想起の成績も低下したことを報告した²⁸⁾。IIV-RT と疾患との関連では、MCI^{18,29)}、認知症^{30,31)}、注意欠陥多動性障害 (以下、ADHD)³²⁾、統合失調症³³⁾、脳損傷³⁴⁾で増加すると言われている。

これまでに Go/Nogo 課題時の IIV-RT に関する研究は、健常若年成人を対象に Go/Nogo 課題時の IIV-RT の増加について神経生理学的手法を用いて検討されている^{35,36)}。Karamacoska らの研究では、IIV-RT の増加は非効率的な意思決定と反応抑制の努力を反映することが考えられた³⁵⁾。また Chidharom らは、IIV-RT を持続的注意の指標とし、IIV-RT の高いグループと低いグループを比較したところ、IIV-RT の違いはエラー後の適応モニタリングが影響していると報告した³⁶⁾。Go/Nogo 課題を用いた IIV-RT の研究は統合失調症、ADHD、MCI などの前頭葉障害を生じる疾患で行われてきた。IIV-RT は統合失調症

や ADHD の患者群で増加し^{37,38)}、MCI では複数領域の MCI で増加することが示された
18)。

これらのように、Go/Nogo 課題時の IIV-RT は神経活動や疾患群との関係は示されている^{18,35-38)}。しかし、MCI や認知症と診断される前の地域在住高齢者に対して、認知機能スクリーニング検査（日本語版 Montreal Cognitive Assessment : MoCA-J）の結果より認知機能の状態を分類し、認知機能正常群と低下群の IIV-RT を比較した研究はない。また、地域在住高齢者に対して Go/Nogo 課題時の IIV-RT と認知機能の関係は検討されておらず、IIV-RT による認知機能を識別する精度とカットオフ値は明らかにされていない。

1.5 事象関連電位

抑制制御に対する神経活動の指標として事象関連電位 (event-related potentials : ERP) が用いられてきた。ERP の NogoN2 は Nogo 刺激の提示後、約 200-300ms に前頭中心部優位に出現する³⁹⁻⁴¹⁾。NogoP3 は刺激の提示後、約 300-600ms において前頭中心頭頂部優位に出現する³⁹⁻⁴¹⁾。Nogo 刺激に対する ERP の発生源に関する研究では、N2 が前帯状皮質または前頭葉内側部^{42,43)}、P3 は眼窩前頭皮質⁴⁴⁾ から発生することが報告されている。Nogo 刺激に対する N2 成分は反応の抑制ではなく、葛藤のモニタリングに関与し (conflict monitoring)^{42,45,46)}、P3 成分が反応抑制そのものに関与すると言われている⁴⁷⁻⁴⁹⁾。

高齢者と若年者のシステマティックレビューでは、Nogo 刺激の頻度を 50%未満にすると、高齢者は若年者に比べ N2 の振幅低下と、P3 の振幅低下、潜時の遅延を示すことが報告された⁵⁰⁾。MCI と健常高齢者の比較では、MCI が健常高齢者より Go と Nogo の正答数の低下と、Nogo 刺激の P3 振幅が低下した¹⁶⁾。Mudar らは、健常群と比べ MCI の Go と Nogo の N2 潜時の遅延を報告した⁵¹⁾。さらに主観的記憶障害 (Subjective Memory Complaint: SMC) を有する者を対象とした研究では、LSMC (low subjective memory complaint) と HSMC (high subjective memory complaint) に分類し、ERP を比較すると、Cz での Go-N2 と Nogo-N2 の振幅は HSMC より LSMC で大きくなった⁵²⁾。

これまでに、Go/Nogo 課題における ERP 研究では、若年者と高齢者の違いや MCI と健常高齢者の比較、SMC の状態による比較などは検討されている^{16,50-52)}。しかし、MCI や認知症の診断がついていない地域在住高齢者を、MoCA-J の結果から認知機能正常と認知機能低下に分けて N2 と P3 成分を分析した研究や、ERP による認知機能の識別の精度とカットオフ値を明らかにした研究はない。

1.6 目的

本研究では、地域在住高齢者の認知機能の低下の指標を検討するため以下の 2 点を明らかにすることを目的とした。

- ①Go/Nogo 課題時の IIV-RT, ERP の潜時および振幅と認知機能の関係を明らかにする。
- ②全般的認知機能の結果から IIV-RT と ERP による認知機能を識別する精度とカットオフ値を明らかにする。

1.7 本論文の新規性と意義

本研究では、地域在住高齢者に対して Go/Nogo 課題時の IIV-RT, ERP と認知機能の関係や認知機能を識別する精度とカットオフ値を明らかにしたことは新規性がある。

本研究の意義として、地域在住高齢者の MCI や認知症と診断される前の状態にある高齢者の IIV-RT, ERP と認知機能の関係や、カットオフ値を明らかにすることは、高齢者の認知機能低下や MCI, 認知症の早期発見に貢献できる可能性がある。これまでに認知機能を評価する検査は複数あるが、本研究では IIV-RT と ERP が新たな認知機能低下の 1 つの指標となり得るか検討した。認知機能低下の指標が増えることは、地域の環境に合った検査を選択できることに役立つことが考えられた。本研究では MoCA-J により認知機能を分類して認知機能正常群と低下群の IIV-RT と ERP の比較をしたが、そのことにより MoCA-J との関連が明らかとなり、認知機能スクリーニング検査としての活用の可能性を検討することができる。さらに、ERP により脳活動の状態を把握することは、自己の脳の状態（加齢による変化）を理解することにつながり、認知機能低下予防のための生活の見直しや健康寿命延伸になると考えた。

1.8 本論文の構成

第1章では、研究の背景、Go/Nogo 課題、IIV-RT、ERP、目的、倫理的配慮について述べた。

第2章では、研究方法について述べた。

第3章では、対象者の属性と結果までを述べた。

第4章では、考察までを述べた。

第5章では、結論と今後の課題を述べた。

1.9 倫理的配慮

本研究は、国際医療福祉大学の施設倫理委員会によって承認された(承認番号 21-Ig-19)。対象者は、研究について十分に説明された後、参加するための書面によるインフォームドコンセントを受けた。

第2章 研究方法

2.1 対象

対象者は、健常若年成人が34名（男性10名，女性24名；平均年齢 21.3 ± 1.2 歳），地域在住高齢者46名（男性36名，女性11名；平均年齢 72.1 ± 3.3 歳）を対象とした。健常若年成人は，大学の学生ボランティアである。高齢者の募集は，高齢者の就労を支援する事業所であるシルバー人材センターにて募集を行った。高齢者はCDRで0点のMCIや認知症の診断がない者を対象とした。また，対象者は基本的日常生活活動（BADL），手段的日常生活活動（IADL）が維持されており，現在も就労を継続している者とした。募集時に認知機能の低下の訴えがある者，認知症やMCIの診断がある者，精神障害の診断がついている者，課題に影響する視覚障害がある者は除外した。

2.2 対象者の属性

本研究では，地域在住高齢者の基本属性の把握をするために神経心理学的検査と日常生活活動の評価を行った。神経心理学的検査は，MoCA-J^{53,54}，trail making test part A (TMT-A)⁵⁵，trail making test part B (TMT-B)⁵⁵，言語流暢性課題(VFT)⁵⁶を評価した。BADLの評価は，Barthel Index (BI)⁵⁷にて行った。IADLの評価はLowtonのIADL評価尺度⁵⁸，老研式活動能力指標⁵⁹，JST版活動能力指標⁶⁰を行った。

2.2.1 神経心理学的検査

MoCA-Jでは全般性認知機能を測定した。MoCA-Jは視空間・遂行機能，命名，記憶，注意力，復唱，語想起，抽象概念，遅延再生，見当識からなり，MCIをスクリーニングする検査である^{53,54}。MoCA-Jは25点をカットオフ値として，MCIの感度93%，特異度87%である⁵⁴。

TMT-A，TMT-Bでは，注意機能，処理速度，ワーキングメモリーを評価した⁵⁵。TMTは日本語版を使用した⁵⁵。TMT-Aは，用紙に25個の数字が書かれており，鉛筆で1から

順番に線で結んでいく。TMT-B は、用紙に数字とひらがなが書かれており、数字とひらがなを交互に（1-あ-2-い-3-う）線で結んでいく課題である。

VFT⁵⁶⁾では、言語流暢性を評価した。VFT の評価は MoCA-J⁵⁴⁾に含まれている課題を使用し、「か」から始まる言葉を1分以内にできるだけ多く答えてもらった。

2.2.2 日常生活活動評価

BADL の評価は Barthel Index (BI)⁵⁷⁾にて行った。IADL の評価は Lawton の IADL 評価尺度⁵⁸⁾、老研式活動能力指標⁵⁹⁾、JST 版活動能力指標⁶⁰⁾を使用した。

BI⁵⁷⁾は、食事、移乗、整容、トイレ動作、入浴、歩行、階段昇降、着替え、排便コントロール、排尿コントロールの10項目からなり、100点満点で評価した。点数が高いほどBADLの自立度が高くなる。

Lawton の IADL 評価尺度⁵⁸⁾は電話、買い物、食事の準備、家事、洗濯、交通手段、服薬管理、財産管理の8項目からなり、3-5段階で評価した。男性は食事の準備、家事、洗濯を除いた5項目で評価をした。

老研式活動能力指標⁵⁹⁾は、手段的自立、知的能動性、社会的役割の3つの下位尺度で、13項目の質問からなる。JST 版活動能力指標⁶⁰⁾は、高次生活機能の中でより高い能力を測定できる尺度であり、新機器利用、情報収集、生活マネジメント、社会参加の4つの下位尺度で16項目の質問からなる。老研式活動能力指標とJST 版活動能力指標は「はい」「いいえ」で回答した。IADL の評価尺度は、点数が高いほど自立度が高くなる。

2.3 Go/Nogo 課題

対象者は画面から 60cm 離れた位置に着座した。課題の構成は、Go 課題ではスイッチを押し、Nogo 課題ではスイッチを押さずに動作を抑制する。課題は画面の中央に「O」または「S」が表示される。文字は 300 ポイントの白字で、黒い背景で表示された。半分の対象者は Go 刺激を「O」、もう半分の対象者の Go 刺激は「S」と設定した。Go 刺激が「O」の者は Nogo 刺激を「S」、Go 刺激が「S」の者は Nogo 刺激を「O」とした。この課題は、画面上に 400 回課題が表示され、Go 課題を 300 回、Nogo 課題を 100 回とした (Nogo 課題の刺激頻度は 25% に設定した)。課題の表示時間は 500ms で、その後黒い背景が 500ms 間の刺激間隔が表示された。対象者には、ボタン押しをできるだけ早くかつ正確に押すように指示をした。Go 課題に対する反応は右手の親指でスイッチを押すように求めた。1 回の測定で課題に対する行動で問題があった対象者 (ボタンを連続で 2 回押すことや、ボタンを離さずに押し続けてしまう行動) と、疲労が強かった対象者の 2 名は 2 回目のデータを使用した。検査前には、課題を理解してもらうため、20 回の試行を練習した。1 回の課題はおよそ 7 分間行われた。課題は EIZO 社の 22.5 インチのデスクトップコンピューターを使用して提示された。なお課題の設定は López Zunini ら¹⁶⁾の文献を参考に設計した。

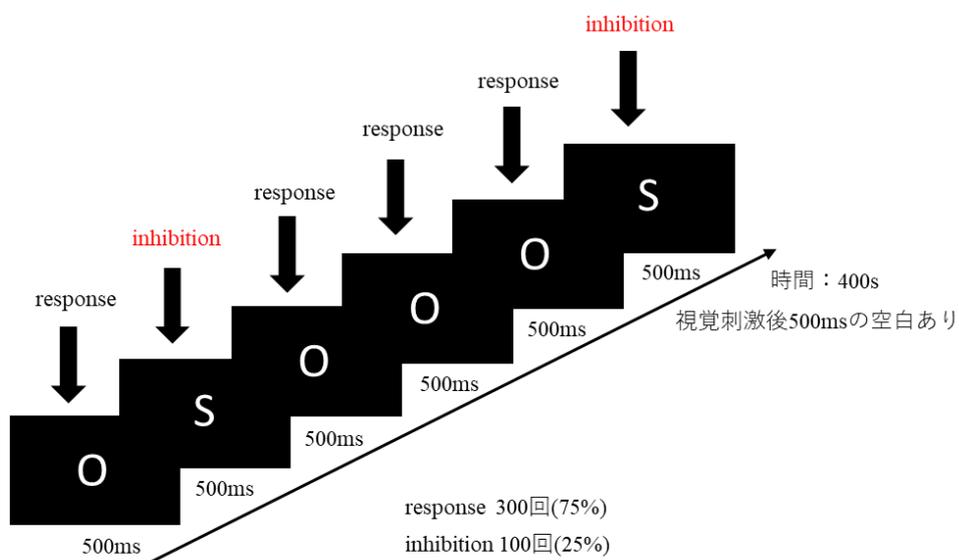


図 2-1. Go/Nogo 課題の測定プロトコル

2.4 測定方法

2.4.1 測定装置

1) 脳機能計測装置

EEG のデータは脳波計システムであるポリメイトミニ AP108 (ミユキ技研) (図 2-2) を用いて、8ch のアクティブ電極で記録した。脳波信号はサンプリング周波数 500Hz で計測した。EEG 計測は、記録電極を Fz, FCz, Cz, CPz, Pz, MO で記録をし、基準電極は両耳で記録した。記録電極は国際 10-10 法 (図 2-3) に基づき設置をした。瞬きによるノイズは、Fz から観察をし、ノイズ波形は加算平均から除外した。全チャンネルのインピーダンスは 50k Ω 未満に維持された。



図 2-2. ポリメイトミニ AP108

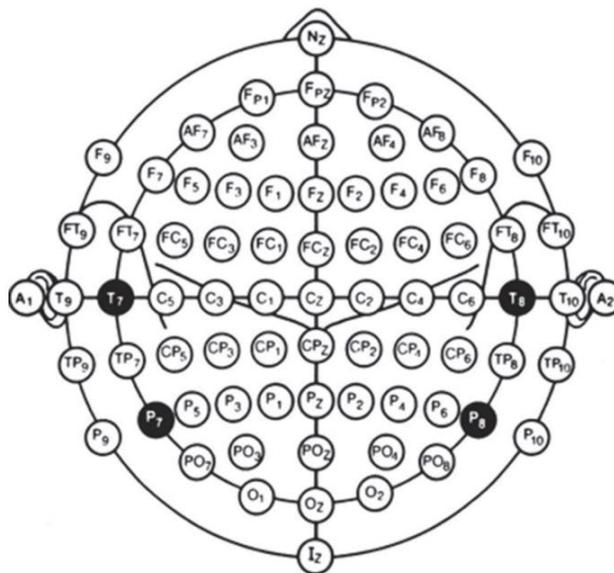


図 2-3. 国際 10-10 電極配置法

2) 多目的条件提示システム

本研究の Go/Nogo 課題は、メディカルトライシステム社の Multi Trigger System (図 2-4) にて課題の設定をした。パソコン上に表示された特定の画像に対して、対象者にスイッチを押させることにより、反応速度の判定および判定結果のヒストグラムが表示される装置である。

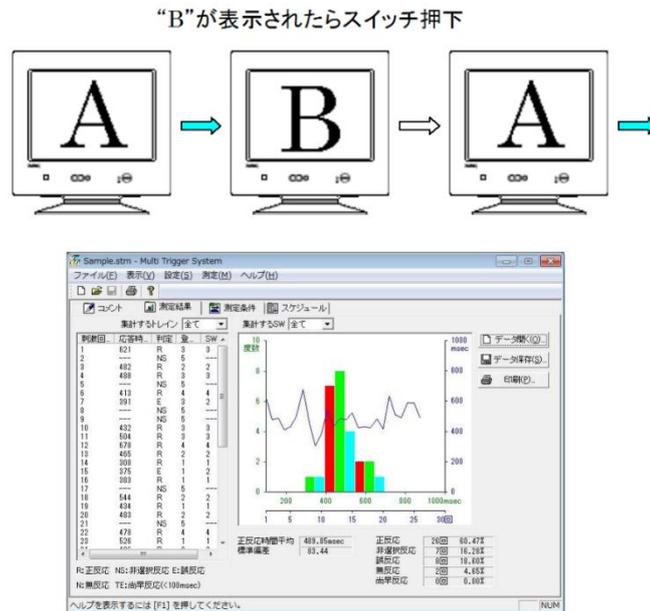


図 2-4. Multi Trigger System の概要

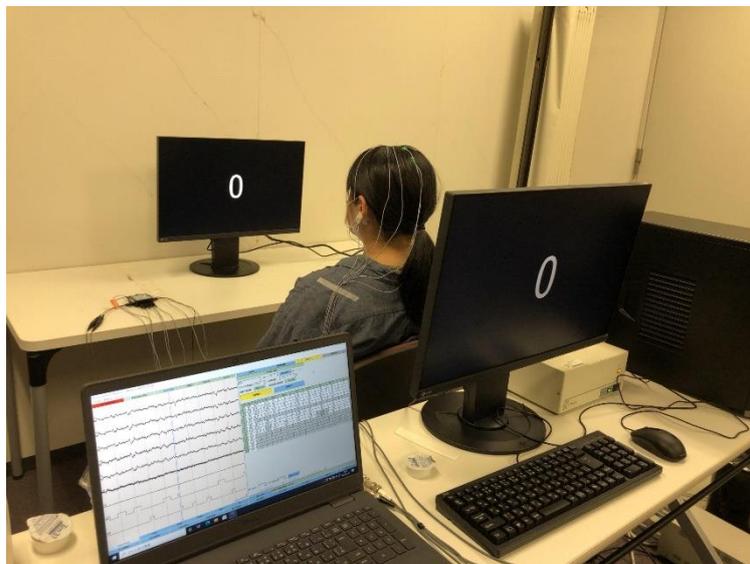


図 2-5. 反応時間変動係数と事象関連電位の測定場面

2.4.2 反応時間変動係数の計測

本研究の指標である IIV-RT は、Go 課題に対する反応時間を使用した。IIV-RT は、反応時間の標準偏差または変動係数により求められる⁶¹⁾。しかし標準偏差は、反応時間の平均値の影響を受ける。そのため、本研究での IIV-RT の指標は、個人内の反応時間のばらつきを相対的に比較することができる変動係数^{62,63)}を用いた。次の式により IIV-RT を求めた。
$$\text{IIV-RT} = (\text{反応時間の標準偏差} / \text{平均反応時間}) \times 100^{62,63)}$$

2.4.3 事象関連電位の解析

ERP の解析は、マルチモーダル脳波解析プログラム EMSE を使用した。分析は FCz, Cz, CPz, Pz を分析した。バンドパスフィルタは、ローパスフィルタを 0.5Hz、ハイパスフィルタを 30Hz に設定した。ベースライン調整は、刺激開始 100ms 前から刺激開始時までとした。N2 と P3 の時間窓は、N2 を 180-350ms、P3 を 300-600ms とした。加算平均は、Nogo 試行のミスした試行と、ノイズ波形は加算平均から除外し、正しい応答のみを分析した。

2.5 分析方法

2.5.1 対象者の属性の分析

高齢者は認知機能正常群と認知機能低下群にグループ分けをした。認知機能正常と低下のグループ分けは、MoCA-J を使用した。MoCA-J において、認知機能正常群は 26 点以上、認知機能低下群は 25 点以下とした⁵⁴⁾。年齢、教育歴、IADL 評価尺度、神経心理学的検査は、認知機能正常群と認知機能低下群の 2 群間の比較を行った。高齢者の 2 群間の比較の前に、Kolmogorov-Smirnov の正規性の検定により、各結果の正規性を分析した。その後、正規性がある項目は t 検定、正規性がない項目は Mann-Whitney の U 検定を使用して 2 群間の差を分析し、効果量も同時に示すようにした。性別の比較は、 χ^2 検定で分析し、効果量も同時に示すようにした。

2.5.2 Go/Nogo 課題の分析

Go/Nogo 課題の成績は、健常若年成人と高齢者の認知機能正常群、認知機能低下群の 3 群間の比較を行った。3 群間の比較の前に Kolmogorov-Smirnov の正規性の検定により、Go/Nogo 課題の各結果の正規性を分析した。正規性がある場合は一元配置分散分析、正規性がない場合は Kruskal-Wallis の検定で分析し、効果量も同時に示すようにした。その後の多重比較は、Bonferroni の検定を行った。

2.5.3 反応時間変動係数の分析

IIV-RT の 3 群間比較は、Go/Nogo 課題時の分析で実施した。IIV-RT と MoCA-J, TMT-A, TMT-B, VFT との関係を評価するため、Spearman の相関分析を行った。ROC (Receiver Operating Characteristic) 分析を使用して、IIV-RT による認知機能正常と認知機能低下の識別能を評価した。IIV-RT のパラメーターの面積下曲線 (Area Under the Curve : AUC), カットオフ値, 感度, 特異度を含む ROC 分析を行った。

2.5.4 事象関連電位の分析

ERP の分析は、高齢者の認知機能正常群と認知機能低下群、及び健常若年成人群の 3 群の NogoN2 と P3 の振幅, 潜時を比較するため、多変量分散分析 (MANOVA) を実施し、効果量も同時に示すようにした。3 群に有意な差があった場合は、事後検定として Bonferroni を行った。高齢者における NogoN2 の潜時と MoCA-J, TMT-A, TMT-B, VFT との関係を評価するため、Spearman の相関分析を行った。ROC 分析を使用して、NogoN2 潜時による認知機能正常と認知機能低下の識別能を評価した。ERP のパラメーターの面積下曲線 (AUC), カットオフ値, 感度, 特異度を含む ROC 分析を行った。

解析にあたり、有意確率 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。分析は、IBM SPSS Statistics27 を使用した。

第3章 結果

3.1 対象者の属性

高齢者 46 人の対象者を MoCA-J のカットオフ値を用いて、認知機能正常群と認知機能低下群に群分けをした。その結果、認知機能正常群が 31 名、認知機能低下群が 15 名に分類された。年齢 ($p=0.579$, $r=0.08$), 教育歴 ($p=0.175$, $r=0.20$) は認知機能正常群と認知機能低下群で有意な差はなかった。性別 ($p<0.001$, $r=0.67$) は男性が女性より有意に多かった。BI は全ての対象者が満点であった。IADL は、Lowton の男性 ($p=0.713$, $r=-0.16$) はグループ間で有意な差はなく、女性は全ての対象者が満点であった。より高度な IADL の評価である老研式活動能力指標 ($p=0.049$, $r=0.29$) と JST 版活動能力指標 ($p=0.017$, $r=0.35$) の結果、認知機能低下群で有意な低下を示した (表 3-1)。

神経心理学的検査のデータを表 3-1 に示す。MoCA-J ($p<0.001$, $r=0.83$) は、認知機能低下群の有意な低下を示した。TMT-A ($p=0.012$, $r=0.37$) は、認知機能低下群で有意な低下を示した。TMT-B ($p=0.079$, $r=-0.26$) は 2 群間に有意な差はなかった。VFT ($p<0.001$, $r=0.63$) は認知機能低下群で有意な低下を示した。

表 3-1. 高齢者の基本属性と IADL, 神経心理学的検査の結果

	グループ		p 値	Effect size
	認知機能正常 (n = 31)	認知機能低下 (n = 15)		
年齢	71.93 (3.22)	72.53 (3.51)	0.579	0.08
性別(男性/女性)	24/7	11/4	< 0.001	0.67
教育歴	12 (12-12.5)	12 (12-12)	0.175	0.20
Lowton(男性)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.713	0.16
老健式活動能力指標	13 (12-13)	12 (11.5-13)	0.049	0.29
JST版活動能力指標	15 (13.5-16)	13 (12-14)	0.017	0.35
MoCA-J	26 (26-27)	24 (22-24.5)	< 0.001	0.83
TMT-A	42.65 (15.78)	54.72 (10.66)	0.012	0.37
TMT-B	78.5 (63.17-122)	90 (83.12-141.17)	0.079	0.26
VFT	14 (11-16)	8 (5.5-9.5)	< 0.001	0.63

3.2 Go/Nogo 課題

Go/Nogo 課題のデータを表 3-2 に示す。Go 課題の正答数は、3 群間で有意な差があった ($p < 0.001$, $r = 0.53$)。高齢者認知機能低下群が、健常若年成人群 ($p < 0.001$, $r = 0.58$) と高齢者認知機能正常群 ($p = 0.001$, $r = 0.55$) に比べ有意な正確さの低下を示した。健常若年成人群と高齢者認知機能正常群との間に有意な差はなかった ($p = 1.000$, $r = 0.05$)。Nogo 課題の正答数は 3 群間で有意な差はなかった ($p = 0.271$, $r = 0.22$)。Go 課題の反応時間は、3 群間で有意な差があった ($p < 0.001$, $r = 0.20$)。健常若年成人群に比べ高齢者認知機能正常群 ($p < 0.001$, $r = 0.65$) と高齢者認知機能低下群 ($p < 0.001$, $r = 0.72$) で有意に遅かった。高齢者の 2 グループ間に有意な差はなかった ($p = 1.000$, $r = 0.13$)。IIV-RT は、3 群間で有意な差があった ($p < 0.001$, $r = 0.70$)。高齢者認知機能低下群が、健常若年成人群 ($p < 0.001$, $d = 2.66$) と高齢者認知機能正常群 ($p < 0.001$, $d = 2.07$) に比べ有意に増加した。健常若年成人群と高齢者認知機能正常群の間に有意な差はなかった ($p = 0.774$, $d = 0.30$)。

表 3-2. 各群の Go/Nogo 課題の平均正答数, 反応時間 (ms), 反応時間変動係数 (%)

	グループ			<i>p</i> 値, Effect size					
	YA (n = 34)	高齢者		YA vs NC		YA vs CI		NC vs CI	
		NC (n = 31)	CI (n = 15)						
Go課題の正答数 (300 回)	300 (299-300)	300 (299-300)	296 (283.5-299)	1.000	$r = 0.22$	< 0.001	$r = 0.58$	0.001	$r = 0.55$
NoGo課題の正答数 (100 回)	86 (79-90)	86 (78.5-91)	79 (66.5-89)	ns	-	ns	-	ns	-
反応時間 (ms)	270.61 (257.46-286.05)	331.98 (312.09-360.51)	373.77 (318.24-420.77)	< 0.001	$r = 0.65$	< 0.001	$r = 0.72$	1.000	$r = 0.13$
反応時間変動 (%)	19.98 (2.72)	20.88 (3.33)	27.92 (3.53)	0.774	$d = 0.30$	< 0.001	$d = 2.66$	< 0.001	$d = 2.07$

Notes: YA = 健常若年成人群 (Young Adults); NC = 高齢者認知機能正常群 (Normal Cognition); CI = 高齢者認知機能低下群 (Cognitively Impaired)

3.3 反応時間変動係数

3.3.1 反応時間変動係数と神経心理学的検査の相関分析

図 3-1 から図 3-4 は、IIV-RT と神経心理学的検査の結果の関係を Spearman の相関分析で行った結果である。IIV-RT は、MoCA-J ($r = -0.531$, $p < 0.001$) と VFT ($r = -0.442$, $p = 0.002$) で有意な負の相関を示し、TMT-A ($r = 0.571$, $p < 0.001$) と有意な正の相関を示した。TMT-B ($r = 0.281$, $p = 0.058$) とは有意な相関を示さなかった。

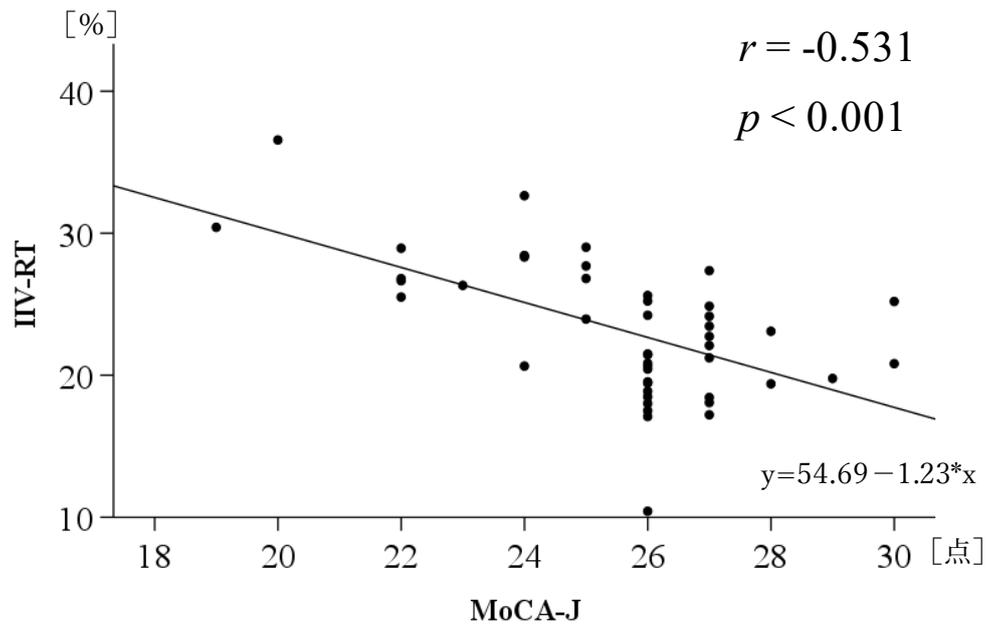


図 3-1. Go/Nogo 課題における IIV-RT と MoCA-J の相関分析

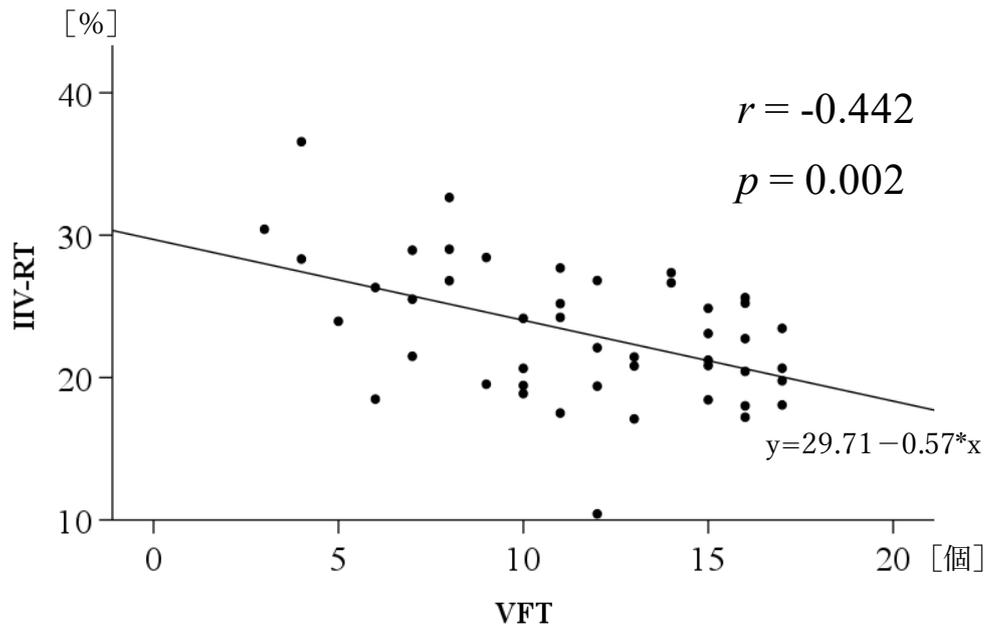


図 3-2. Go/Nogo 課題における IIV-RT と VFT の相関分析

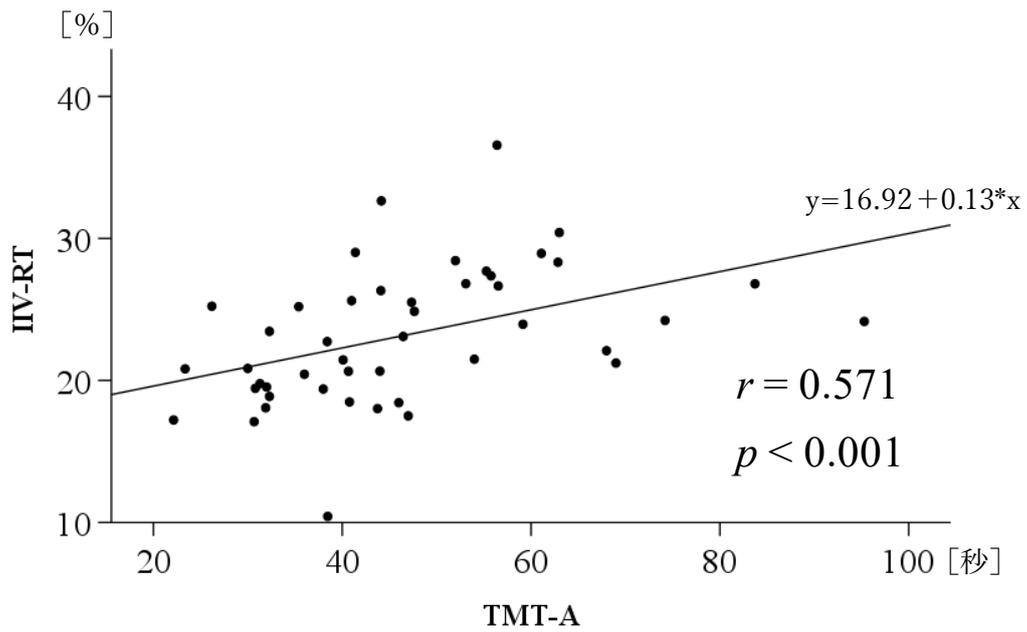


図 3-3. Go/Nogo 課題における IIV-RT と TMT-A の相関分析

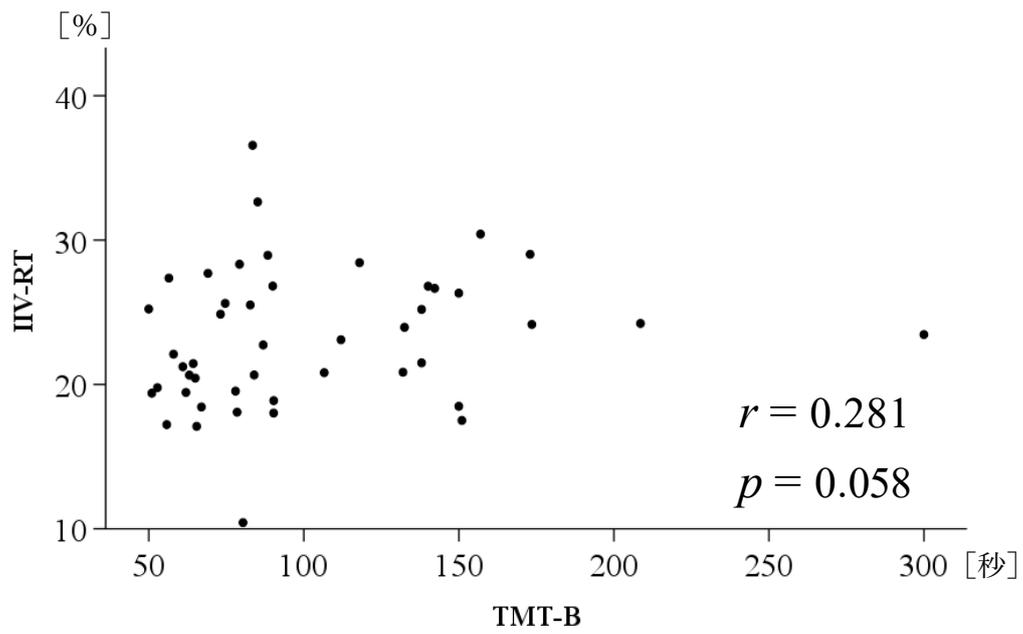


図 3-4. Go/Nogo 課題における IIV-RT と TMT-B の相関分析

3.3.2 反応時間変動係数の ROC 分析

高齢者認知機能正常群と高齢者認知機能低下群では, IIV-RT に差があるため, ROC 分析を行った. 図 3-5 は IIV-RT と認知機能に関する ROC 分析の結果である. IIV-RT は $AUC = 0.935$ (SE : 0.041) [95%CI : 0.856–1.000], $p < 0.001$ であり認知機能の識別が高精度に可能であることを示している. IIV-RT のカットオフ値は 25.37%であり, 感度は 0.867, 特異度は 0.935 であった.

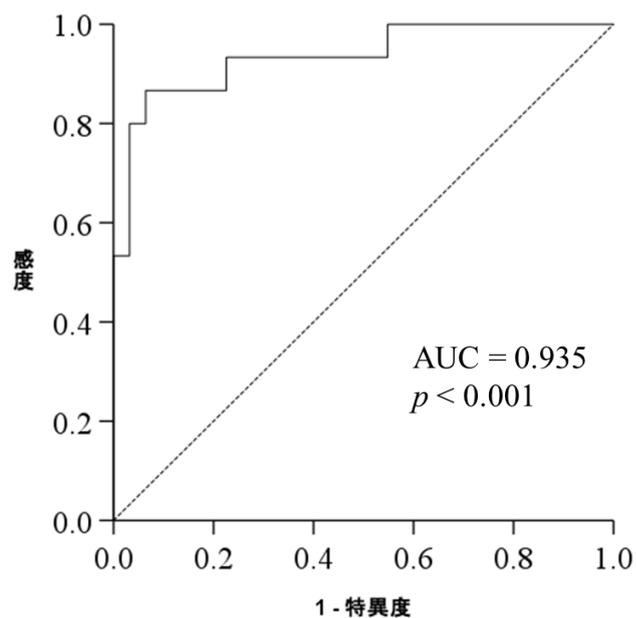


図 3-5. IIV-RT による認知機能の識別能の ROC 分析結果

Notes: AUC = area under the curve

3.4 事象関連電位

3.4.1 事象関連電位の3群間比較

1) Nogo 課題時の N2 と P3

高齢者認知機能正常群、高齢者認知機能低下群、健常若年成人群の NogoN2 と P3 の結果を表 3-3、図 3-6 に示す。NogoN2 の振幅は、群間で有意な主効果が認められた ($p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.258$)。事後分析の結果、高齢者認知機能正常群は健常若年成人群より、FCz ($p < 0.001$, $d = 1.44$)、Cz ($p < 0.001$, $d = 1.15$)、CPz ($p = 0.044$, $d = 0.60$) で振幅が有意に低下した。高齢者認知機能低下群は健常若年成人群より、FCz ($p < 0.001$, $d = 1.34$)、Cz ($p = 0.005$, $d = 1.03$) で振幅が有意に低下した。高齢者認知機能正常群と高齢者認知機能低下群の間に、振幅の有意な差はなかった。

N2 潜時は群間で有意な主効果が認められた ($p = 0.002$, partial $\eta^2 = 0.144$)。事後分析の結果、高齢者認知機能低下群は高齢者認知機能正常群に比べ、FCz ($p = 0.004$, $d = 0.87$)、Cz ($p = 0.005$, $d = 0.84$) で潜時が有意に遅延した。また高齢者認知機能低下群は健常若年成人群に比べ、FCz ($p < 0.001$, $d = 1.50$)、Cz ($p < 0.001$, $d = 1.44$)、CPz ($p < 0.001$, $d = 1.47$)、Pz ($p = 0.018$, $d = 1.15$) で潜時が有意に遅延した。高齢者認知機能正常群と健常若年成人群の間に、潜時の有意な差はなかった。

P3 振幅は群間で有意な主効果が認められた ($p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.176$)。事後分析の結果、高齢者認知機能正常群は健常若年成人群より、FCz ($p = 0.004$, $d = 0.78$)、Cz ($p < 0.001$, $d = 0.93$)、CPz ($p < 0.001$, $d = 1.01$)、Pz ($p < 0.001$, $d = 1.01$) で振幅が有意に低下した。高齢者認知機能低下群は健常若年成人群より、FCz ($p < 0.001$, $d = 1.18$)、Cz ($p < 0.001$, $d = 1.33$)、CPz ($p < 0.001$, $d = 1.42$)、Pz ($p < 0.001$, $d = 1.43$) で振幅が有意に低下した。高齢者認知機能正常群と高齢者認知機能低下群の間に、振幅の有意な差はなかった。

P3 潜時は群間で有意な主効果が認められた ($p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.231$)。事後分析の結果、高齢者認知機能正常群は健常若年成人群より、FCz ($p < 0.001$, $d = 1.56$)、Cz ($p <$

0.001, $d=1.44$), CPz ($p<0.001$, $d=1.42$), Pz ($p<0.001$, $d=1.25$) で潜時が有意に遅延した。高齢者認知機能低下群は健常若年成人群より, FCz ($p<0.001$, $d=2.28$), Cz ($p<0.001$, $d=1.98$), CPz ($p<0.001$, $d=1.81$), Pz ($p<0.001$, $d=1.30$) で潜時が有意に遅延した。高齢者認知機能正常群と高齢者認知機能低下群の間に, 潜時の有意な差はなかった。

表 3-3. Nogo 課題時の事象関連電位の 3 群間比較

(A) Nogo 課題時の N2 振幅 (μV)

部位	グループ			YA vs NC		YA vs CI		NC vs CI	
	YA (n = 34)	高齢者		p 値	ES	p 値	ES	p 値	ES
		NC (n = 31)	CI (n = 15)						
FCz	-8.0±4.7	-1.7±4.0	-2.2±3.3	< 0.001	1.44	< 0.001	1.34	1.000	0.13
Cz	-7.9±5.1	-2.3±4.6	-3.2±3.0	< 0.001	1.15	0.005	1.03	1.000	0.22
CPz	-5.4±5.1	-2.6±4.2	-2.7±2.8	0.044	0.60	0.182	0.59	1.000	0.03
Pz	-2.9±5.3	-1.8±3.5	-2.2±2.9	0.874	0.24	1.000	0.15	1.000	0.12

(B) Nogo 課題時の N2 潜時 (ms)

部位	グループ			YA vs NC		YA vs CI		NC vs CI	
	YA (n = 34)	高齢者		p 値	ES	p 値	ES	p 値	ES
		NC (n = 31)	CI (n = 15)						
FCz	245.6±18.6	249.4±39.5	282.5±34.8	1.000	0.13	< 0.001	1.50	0.004	0.87
Cz	243.4±17.6	247.8±39.6	280.8±39.0	1.000	0.12	< 0.001	1.44	0.005	0.84
CPz	240.2±21.2	257.2±43.4	282.5±41.5	0.165	0.51	< 0.001	1.47	0.077	0.59
Pz	233.6±47.9	241.1±76.3	285.6±38.9	1.000	0.12	0.018	1.15	0.059	0.67

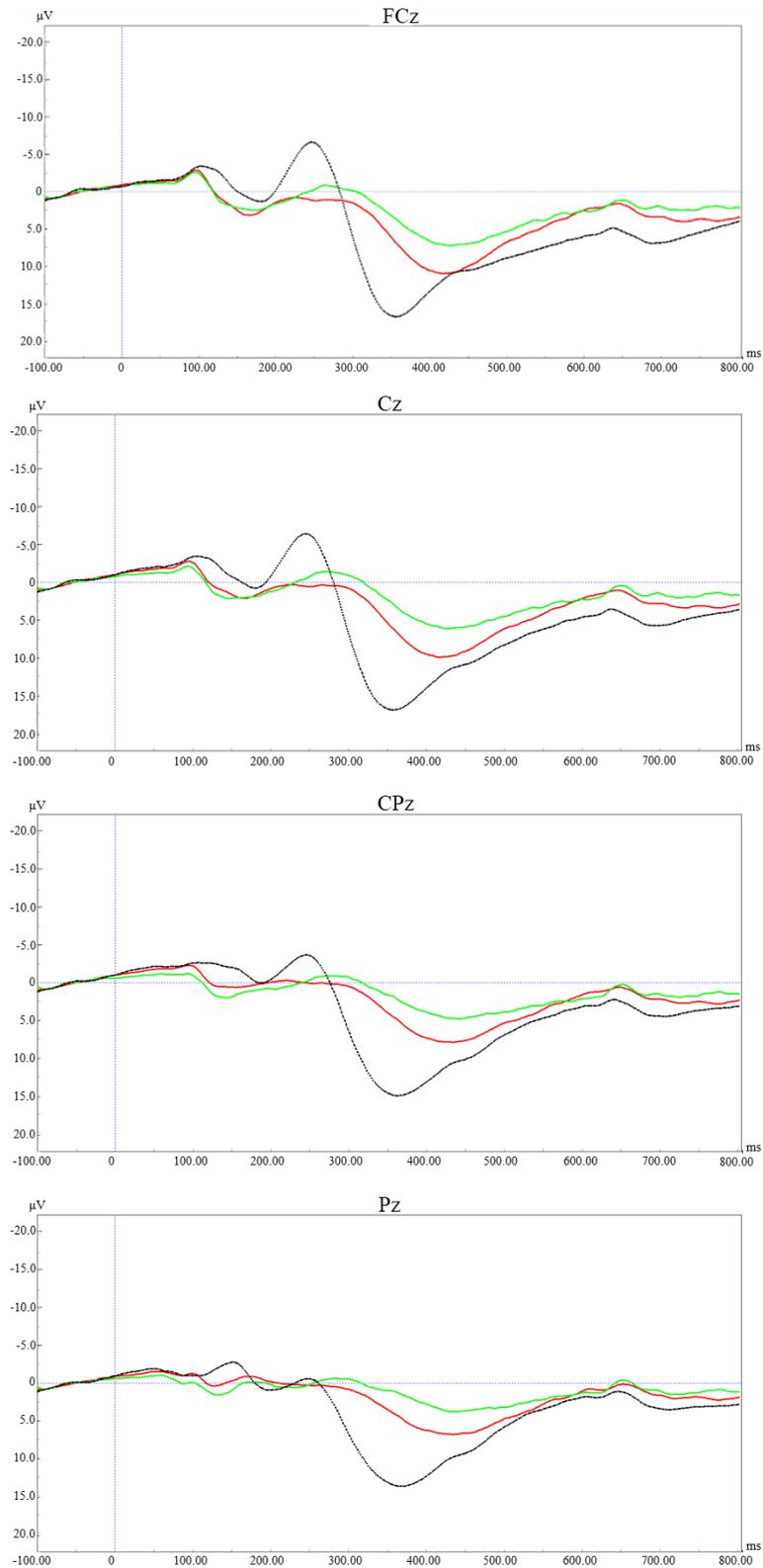
(C) Nogo 課題時の P3 振幅 (μV)

部位	グループ			YA vs NC		YA vs CI		NC vs CI	
	YA (n = 34)	高齢者		p 値	ES	p 値	ES	p 値	ES
		NC (n = 31)	CI (n = 15)						
FCz	18.4±9.9	12.3±4.6	8.3±3.8	0.004	0.78	< 0.001	1.18	0.282	0.92
Cz	18.5±9.5	11.4±4.8	7.6±3.7	< 0.001	0.93	< 0.001	1.33	0.258	0.85
CPz	16.2±8.2	9.5±4.4	6.1±3.5	< 0.001	1.01	< 0.001	1.42	0.277	0.82
Pz	14.5±7.6	8.3±3.9	5.0±3.4	< 0.001	1.01	< 0.001	1.43	0.220	0.88

(D) Nogo 課題時の P3 潜時 (ms)

部位	グループ			YA vs NC		YA vs CI		NC vs CI	
	YA (n = 34)	高齢者		p 値	ES	p 値	ES	p 値	ES
		NC (n = 31)	CI (n = 15)						
FCz	359.7±25.6	413.5±42.3	430.5±41.3	< 0.001	1.56	< 0.001	2.28	0.441	0.40
Cz	362.7±27.3	417.7±47.4	430.6±47.0	< 0.001	1.44	< 0.001	1.98	0.923	0.27
CPz	366.5±29.7	423.5±49.2	431.3±47.0	< 0.001	1.42	< 0.001	1.81	1.000	0.16
Pz	375.7±29.0	426.5±50.3	427.3±57.4	< 0.001	1.25	< 0.001	1.30	1.000	0.02

Notes: YA = 健常若年成人群 (Young Adults); NC = 高齢者認知機能正常群 (Normal Cognition); CI = 高齢者認知機能低下群 (Cognitively Impaired); ES = 効果量 (*d*)



— 認知機能正常群 (n=31) — 認知機能低下群 (n=15) - - 健常若年成人群 (n=34)

図 3-6. Nogo 課題時の事象関連電位の波形

3.4.2 事象関連電位 NogoN2 潜時と神経心理学的検査の相関分析

図 3-7 から図 3-15 は、高齢者における NogoN2 潜時と神経心理学的検査の得点の Spearman の相関分析の結果である。NogoN2 の潜時は、TMT-A (FCz, $r = 0.332$, $p = 0.024$; Cz, $r = 0.341$, $p = 0.020$; CPz, $r = 0.426$, $p = 0.003$; Pz, $r = 0.413$, $p = 0.004$) と有意な正の相関、MoCA-J (FCz, $r = -0.425$, $p = 0.003$; Cz, $r = -0.359$, $p = 0.014$; Pz, $r = -0.291$, $p = 0.050$), VFT (FCz, $r = -0.426$, $p = 0.003$; Cz, $r = -0.333$, $p = 0.024$) と有意な負の相関がみられた。TMT-B は NogoN2 潜時と有意な相関はみられなかった。

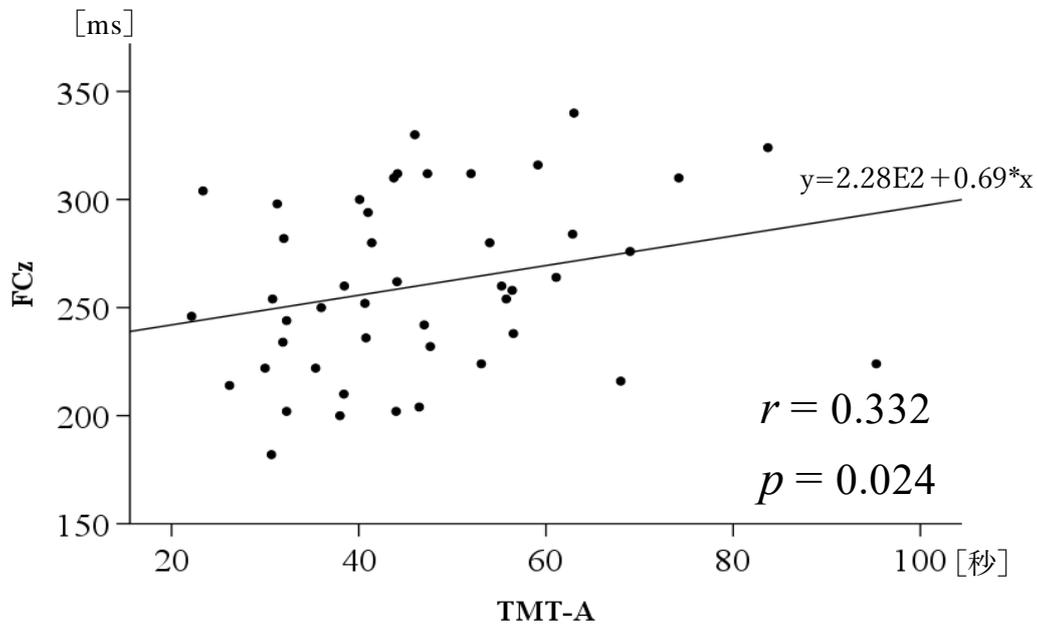


図 3-7. Go/Nogo 課題における FCz の NogoN2 潜時と TMT-A の相関分析

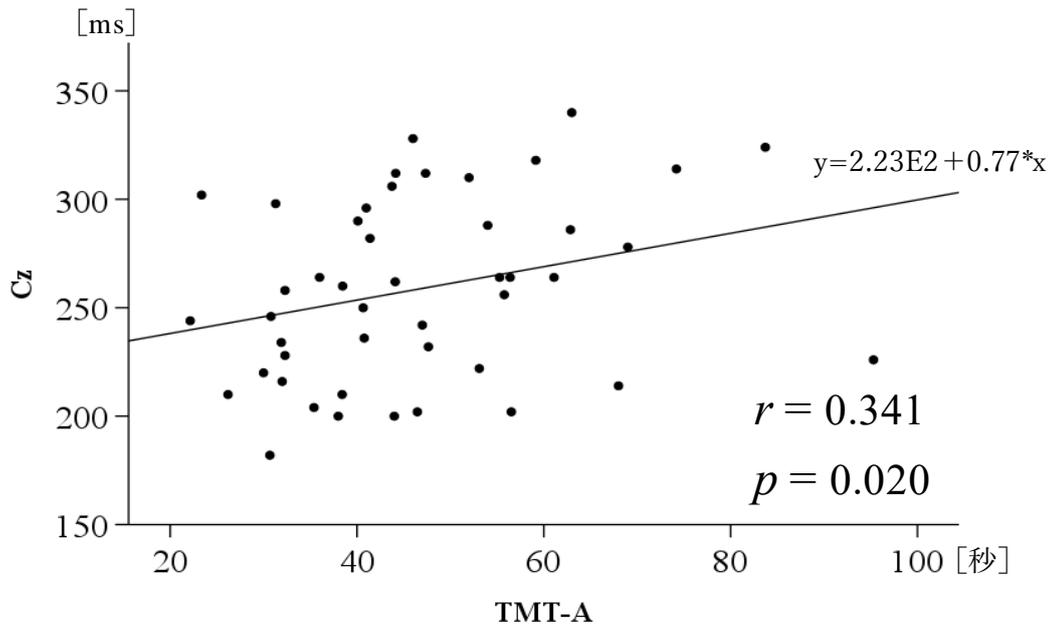


図 3-8. Go/Nogo 課題における Cz の NogoN2 潜時と TMT-A の相関分析

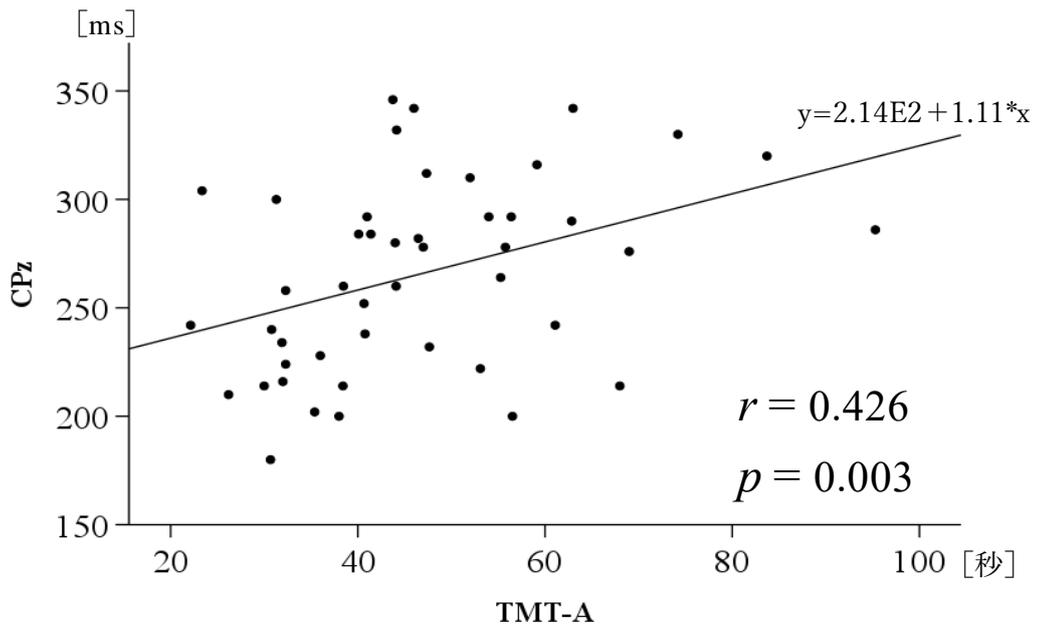


図 3-9. Go/Nogo 課題における CPz の NogoN2 潜時と TMT-A の相関分析

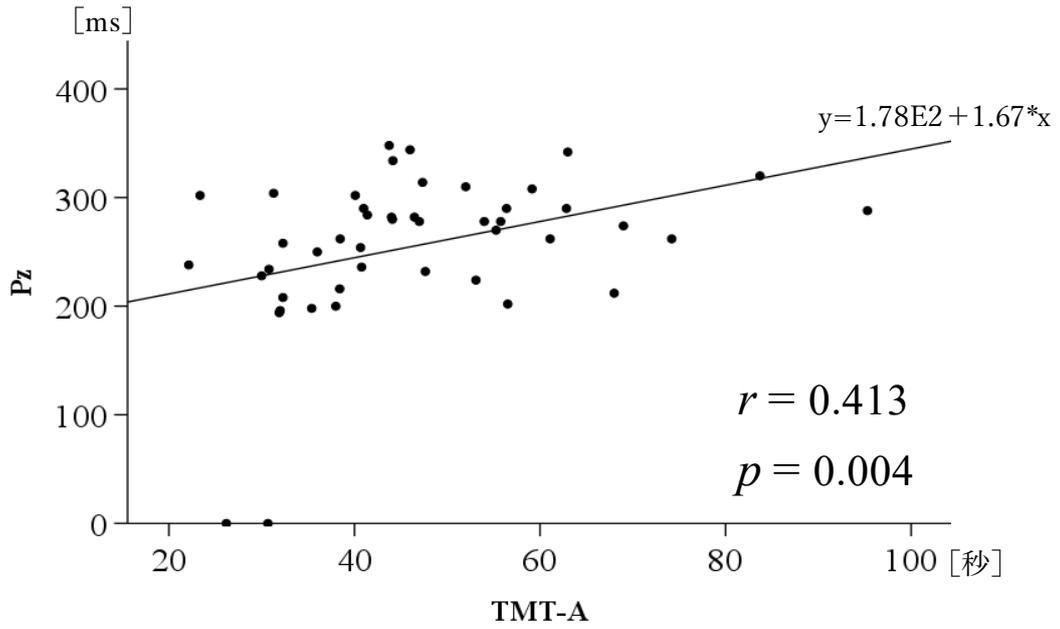


図 3-10. Go/Nogo 課題における Pz の NogoN2 潜時と TMT-A の相関分析

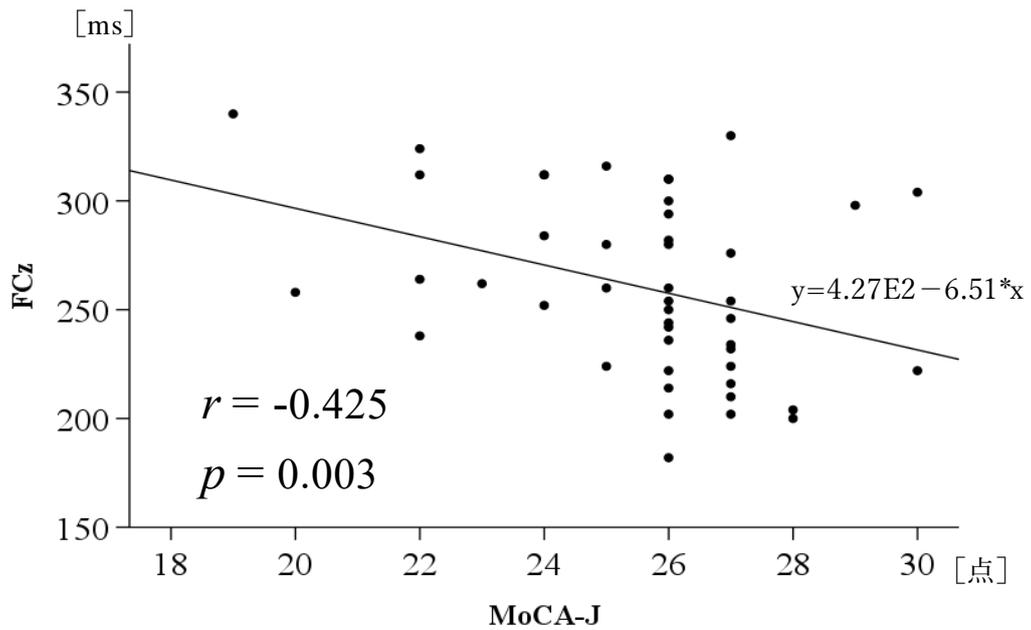


図 3-11. Go/Nogo 課題における FCz の NogoN2 潜時と MoCA-J の相関分析

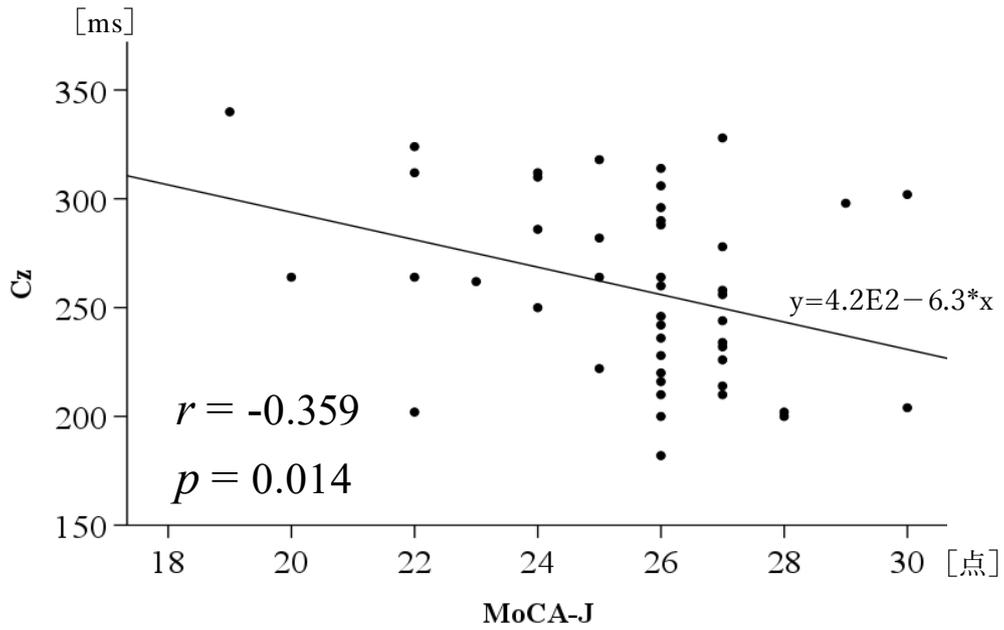


図 3-12. Go/Nogo 課題における Cz の NogoN2 潜時と MoCA-J の相関分析

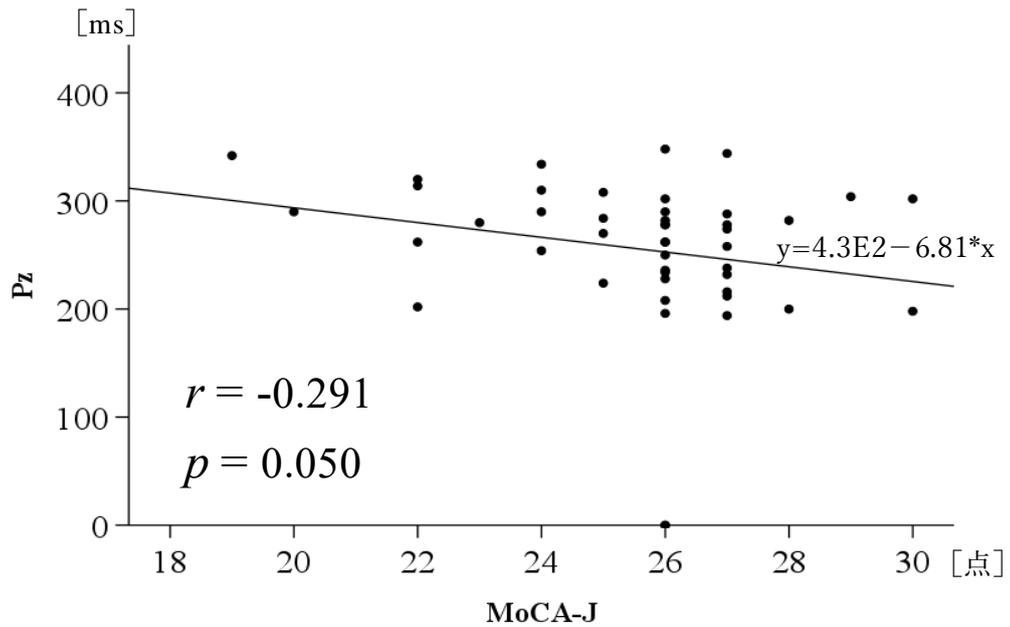


図 3-13. Go/Nogo 課題における Pz の NogoN2 潜時と MoCA-J の相関分析

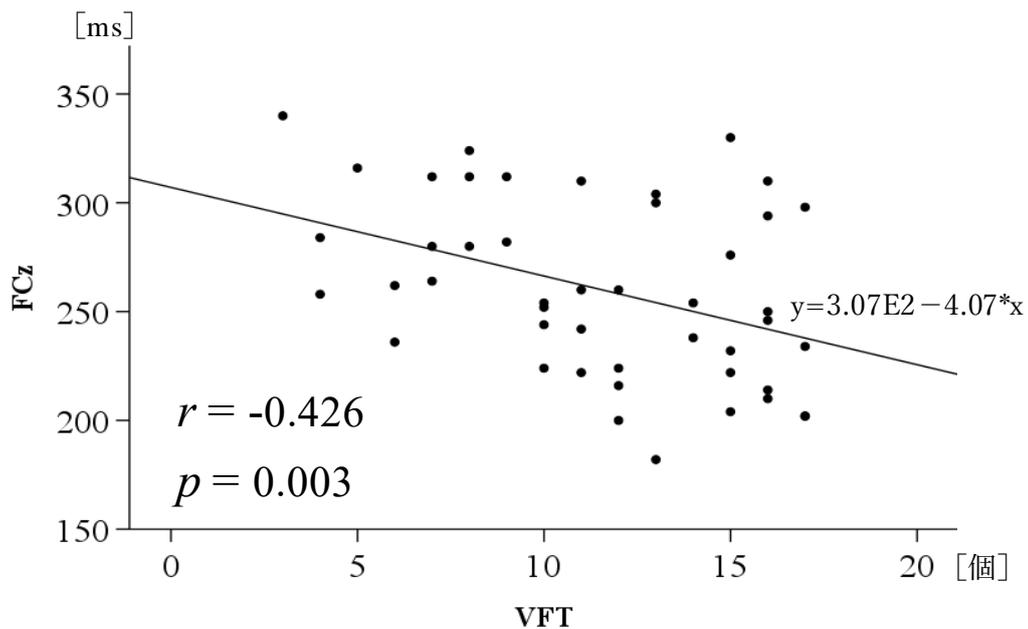


図 3-14. Go/Nogo 課題における FCz の NogoN2 潜時と VFT の相関分析

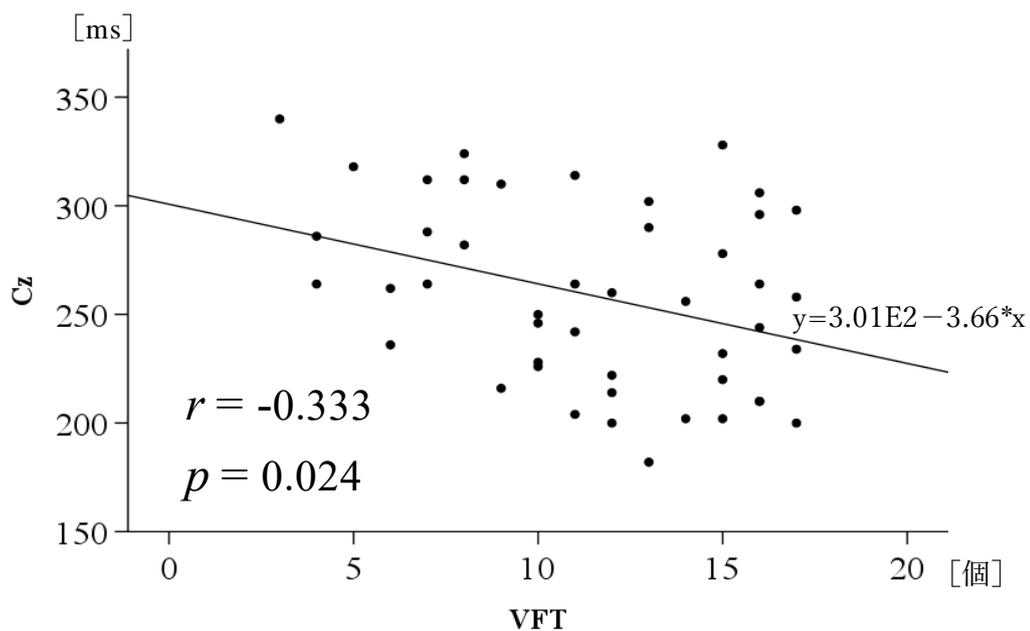


図 3-15. Go/Nogo 課題における Cz の NogoN2 潜時と VFT の相関分析

3.4.3 事象関連電位の ROC 分析

高齢者における認知機能正常群と認知機能低下群で有意な差を示した、NogoN2 の潜時に対して ROC 分析を実施した。FCz, Cz, Pz の NogoN2 潜時は、 $AUC \geq 0.7$ であり認知機能の識別が中程度に可能であることを示している（表 3-4, 図 3-16）。

表 3-4. NogoN2 潜時における認知機能識別の ROC 分析

部位	AUC (SE) [95% CI]	p 値	cut-off 値	感度	特異度
FCz	0.758 (0.072) [0.617-0.899]	0.005	251[ms]	0.867	0.581
Cz	0.733 (0.079) [0.578-0.889]	0.011	261[ms]	0.800	0.677
CPz	0.676 (0.086) [0.509-0.844]	0.055			
Pz	0.723 (0.080) [0.567-0.879]	0.015	252[ms]	0.867	0.484

Notes: AUC = area under the curve; SE = 標準誤差; CI = 信頼区間. カットオフ値と感度特異度は、 $AUC \geq 0.7$ の場合に表記した。

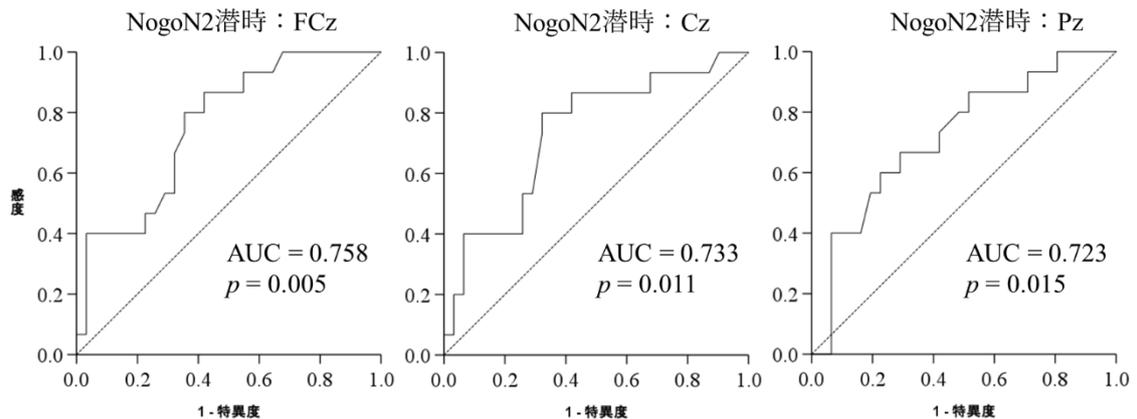


図 3-16. NogoN2 潜時による認知機能の識別能の ROC 分析結果

Notes : AUC = area under the curve

第4章 考察

4.1 反応時間変動係数

4.1.1 反応時間変動係数と認知機能の関係

本研究は、地域在住高齢者における Go/Nogo 課題時の IIV-RT と認知機能の関係、IIV-RT による認知機能を識別する精度とカットオフ値を明らかにした研究である。第一に、地域在住高齢者を MoCA-J により認知機能正常群と認知機能低下群に分けて分析をした。その結果、IIV-RT は健常若年成人群と高齢者認知機能正常群の間に有意な差はなかったが、高齢者の認知機能低下群は健常若年成人群に比べて有意に IIV-RT が増加した。また、高齢者の認知機能低下群は認知機能正常群に比べて有意に IIV-RT が増加した。第二に高齢者の IIV-RT に対する認知機能の相関関係を確認した。また、IIV-RT の認知機能正常と、認知機能低下の識別の精度とカットオフ値を確認するため、ROC 分析を実施した。その結果、IIV-RT は、全般性認知機能、注意機能、言語流暢性と中等度に有意な相関関係があることを確認した。また、IIV-RT は高精度に認知機能の状態を識別し、カットオフ値は 25.37%となった。

本研究では、高齢者を MoCA-J により認知機能をスクリーニングした結果に対して、IIV-RT は地域在住高齢者の認知機能を高精度に識別し、IIV-RT が 25.37%増加すると認知機能の低下が疑われることが明らかになった。この結果から、IIV-RT は地域在住高齢者の中において、MCI 診断の前段階にある高齢者の認知障害を表す可能性を示している。さらに、MoCA-J の結果を IIV-RT が高精度に識別したことは、IIV-RT と MoCA-J に関連があることが考えらる。これまでに、IIV-RT は、健常者と MCI の区別²⁹⁾や、neurocognitive disorders (NCD)⁶⁴⁾のサブグループの鑑別に使用できる可能性が示唆されており、IIV-RT を活用した認知機能評価が検討されてきた。しかし、地域在住高齢者に対する Go/Nogo 課題時の IIV-RT による認知機能の識別は検討されておらず、本研究において IIV-RT が地域在住高齢者の認知機能低下の状態を識別できる可能性を示唆した。

本研究の IIV-RT の高齢者 2 群間の結果は、認知機能低下群が認知機能正常群に比べ IIV-

RTが増加し、先行研究のMCI^{18,29)}や認知症患者^{30,31)}を対象とした結果と同様の傾向となった。本研究の地域在住高齢者の中において、認知症の診断はないが認知機能の低下を生じている者でIIV-RTが増加したことは、先行研究を支持する結果となった。Go/Nogo課題時のIIV-RTの増加は、非効率的な意思決定と反応抑制の努力、エラー後の適応モニタリング^{35,36)}、など様々な機能が影響することが報告されており、これらの機能は地域在住高齢者の認知機能正常群と認知機能低下群のIIV-RTの結果に影響したことが考えられる。さらに、本研究ではTMT-Bを除く神経心理学的検査と中等度の有意な相関関係を認めた。これまでにIIV-RTの増加は、注意機能、実行機能、記憶などと関連があることが報告されてきた^{20,22,26-28)}。多くの研究では反応時間を計測する課題に選択反応時間課題が用いられてきた^{22,27,28)}。本研究はGo/Nogo課題を用いて認知機能の関係を調査したが、先行研究と一致する結果となり、Go/Nogo課題時のIIV-RTは認知機能と関連することが考えられた。

4.1.2 健常若年成人と高齢者における反応時間変動係数

認知機能が正常な高齢者は、健常若年成人に比べ反応時間は低下しているが、反応時間の一定したパフォーマンスを維持する機能は保たれている。これまでにIIV-RTは年齢とともに増加することが報告されている^{23,24)}。しかしIIV-RTに年齢の影響はないという報告もあり⁶⁵⁾、IIV-RTの結果は反応時間を計測する課題やIIV-RTに使用される測定値によって異なり一定した結果は得られていない。本研究では、Go/Nogo課題を反応時間の課題として用いて、IIV-RTの指標に反応時間の変動係数を用いた。その結果、IIV-RTは健常若年成人と認知機能が正常な高齢者の間に差がなかった。これはGo課題とNogo課題の反応の切り替えに関する機能が、反応時間の一定したパフォーマンスに関係していることが考えられる。これまでに、Go/Nogo課題でのIIV-RTの増加はエラー後の適応モニタリングが関係していることが報告されている³⁶⁾。Go/Nogo課題のIIV-RTと課題の正答数は、健常若年成人と認知機能が正常な高齢者の間に有意な差はない。そのことから、認知機能が正常な高齢者はGo課題とNogo課題に対して、エラー後の適応モニタリングができたことによ

り、反応時間のパフォーマンスを一定に発揮できたことが考えられる。

認知機能が低下している高齢者は、IIV-RT と Go 課題のエラー数が 2 つのグループより有意に増加した。Chidharom らの研究では、IIV-RT が高いグループは IIV-RT が低いグループに比べ、Go 課題でエラーが有意に増加し、エラー後の適応モニタリングの関与が少ないことを報告した³⁶⁾。そのため、本研究の認知機能が低下している高齢者の結果は、エラー後の適応モニタリングの低下により、次の課題への準備が不足し、IIV-RT の増加と Go 課題のミス増加を生じさせた可能性が考えられる。また、認知機能が低下することで切り替えに関する機能が低下した可能性がある。さらに、Go/Nogo 課題の IIV-RT の増加は注意機能との関連が報告されている³⁵⁾。本研究の認知機能低下群は TMT-A が低下しており、注意機能の低下が Go 課題のミスや、IIV-RT の増加に影響した可能性がある。

本研究結果は、IIV-RT の増加が単に年齢による影響を表しているのではなく、高齢者の認知障害によるものであることを示している。また、IIV-RT によって高齢者の認知機能の正常と低下の識別が高精度に可能であったことから、Go/Nogo 課題時の IIV-RT を評価することは、地域在住高齢者に対する認知機能のスクリーニングに役立つ可能性が示唆された。

4.2 事象関連電位

4.2.1 NogoN2 潜時と認知機能の関係

本研究では、高齢者を MoCA-J の結果より認知機能正常群と認知機能低下群に分類し、ERP の潜時、振幅の違いを検討した。その結果、NogoN2 の潜時は、認知機能が低下することで遅延することが明らかになった。また、NogoN2 潜時と神経心理学的検査の相関分析の結果は、TMT-A と有意な正の相関があり、MoCA-J と VFT と有意な負の相関を認めた。さらに、ROC 分析の結果は、NogoN2 潜時により認知機能の識別が中程度に可能であることを示唆した。

これまでに Go/Nogo 課題時の ERP は、MCI と健常高齢者の比較がされている^{16,51)}。Zunini らによると、MCI は健常高齢者に比べ NogoP3 の振幅の低下を示したが、N2 の潜時、振幅と P3 の潜時には有意な差はなかったと報告した¹⁶⁾。Mudar らは、MCI は健常高齢者に比べ Go と Nogo の N2 潜時が遅延することを示した⁵¹⁾。本研究では、高齢者認知機能低下群による NogoN2 の潜時の遅延を認め、Mudar ら⁵¹⁾の研究と同様の傾向を示した。NogoN2 は、刺激情報の判断に関わる葛藤 (conflict) に関与する^{42,45,46)}。認知機能低下群は TMT-A で低下を示し、認知機能低下に伴う処理速度の低下により、葛藤に時間を要したことが NogoN2 潜時の遅延に影響したことが考えられる。また、NogoN2 潜時は、MoCA-J、TMT-A、VFT と有意な相関を認めたことや、ROC 分析で認知機能を中程度に識別できたことから、N2 潜時は認知機能の低下の指標になる可能性が示された。認知症患者と MCI 患者の N2 潜時に関するメタアナリシスでは、コントロール群に比べ認知症患者、MCI 患者で N2 潜時の遅延を示した⁶⁶⁾。本研究の対象者は、認知症や MCI の診断はされていないが、MoCA-J により認知機能低下と判断された者であり、診断がつく前の対象者においても Howe ら⁶⁶⁾の研究と同様の結果となった。この結果は、地域在住高齢者における認知機能低下の神経生理学的指標となる可能性を示唆した。

MCI と ERP に関する先行文献では、MCI は Nogo 課題のミスが増加したことを示したが^{16,51)}、本研究での Nogo 課題の成績は認知機能低下群と認知機能正常群の間に有意な差

はなかった。これらから、MCI とされる前段階にある対象者では、反応抑制の行動エラーは出現しないが、脳神経活動は変化していることが考えられる。以上より、NogoN2 潜時は、高齢者の認知機能に関係することが考えられる。

4.2.2 健常若年成人と高齢者における事象関連電位

健常若年成人と高齢者の ERP の比較では、NogoN2, P3 の振幅、NogoP3 潜時において、健常若年成人群に比べ高齢者認知機能正常群と高齢者認知機能低下群で有意な振幅の低下と潜時の遅延を認めた。NogoN2 潜時は、高齢者の認知機能低下群のみで有意な潜時の遅延を認めた。

Hong らは、Go 刺激と Nogo 刺激の刺激頻度を等確率にして若年者と高齢者の N2 と P3 を比較した⁶⁷⁾。その結果、N2 に有意な差はなかったが、Nogo の ERP - Go の ERP 波形の P3 は、高齢者の方が若年者より、振幅が高く、潜時が遅い結果となったと報告した⁶⁷⁾。Go/Nogo 課題時の高齢者と若年者の ERP に関するメタアナリシスでは、Nogo 刺激を 50% 未満にすると、高齢者は若年者に比べ N2 の振幅低下と、P3 の振幅低下、潜時の遅延を示すことを報告した⁵⁰⁾。本研究では、Go 刺激を 75%、Nogo 刺激を 25% に設定し、課題の難易度を高くした。その結果、高齢者では健常若年成人より振幅の低下と潜時の遅延を認め、システムティックレビューと同様の結果を認めた。健常若年成人と高齢者の ERP の違いは、抑制課題における脳活動の違いが影響していることが考えられる。Lin らは、視覚的 Go/Nogo 課題による若年者と高齢者の脳賦活の差異を magnetoencephalography (MEG) を用いて報告した⁶⁸⁾。その結果、高齢者は中側頭回 (MTG) の皮質活動が低下し、中側頭回 (MTG)、前頭前野 (PFC)、前補助運動野 (pre-SMA) の活性化が遅れていることが示された⁶⁸⁾。これらのことから、高齢者における、皮質活動の低下が NogoN2 と NogoP3 の振幅の低下と、複数領域の活性化の遅れが NogoP3 の潜時の遅延に影響したことが考えられる。

本研究では、Nogo 課題の正答数は、健常若年成人群と高齢者の認知機能正常群と認知機

能低下群の 3 群間で有意な差は確認されなかった。しかし NogoP3 の振幅と潜時は高齢者の 2 群と健常若年成人群との間に有意な差があった。NogoP3 は反応抑制を反映することから⁴⁷⁻⁴⁹⁾、加齢に伴う抑制制御の欠陥が考えられる。そのため、抑制のパフォーマンスとしては障害されていないが、加齢に伴い脳活動は低下していることが考えられ、行動の前に脳活動が低下してくることが予測される。

以上から、Go/Nogo 課題における ERP の NogoN2 振幅と P3 振幅、NogoP3 潜時は加齢による脳の状態を反映することが考えられた。なお、NogoN2 潜時は、健常若年成人群と高齢者認知機能正常群との間に有意な差を認めなかったことから、認知機能が影響する可能性が示唆された。

4.3 今後の方向性

本研究では、地域在住高齢者の認知機能低下を早期に発見するための指標として Go/Nogo 課題時の IIV-RT と ERP の潜時がその指標となる可能性が示唆された。IIV-RT は、専門職がいなくても計測が可能であり、簡便に認知機能の状態を把握することができる。そのため、タブレットやノートパソコンなどにより計測が可能になることで、高齢者サロンや老人クラブ、市役所等の施設に設置し、定期的に計測を行うことで認知機能のスクリーニングに活用できることが想定される。IIV-RT により認知機能低下が疑われる場合は、各自治体の介護予防等の事業や、認知機能低下予防のための事業への参加の促しになると考える。今後は、簡便に計測可能なスマートフォンやタブレット向けのアプリケーションの開発を行っていく予定である。

ERP の計測には専門職の関わりは必要になるが、ERP は時間分解能が高く、計測するための機器は運搬ができること、低コストであることから⁶⁹⁾、地域での計測に適していると考える。現在、地域で簡便に脳機能を計測できる手段や、自己の脳活動の状態を把握する機会はない。ERP により加齢による脳の状態や認知機能を把握することは、認知機能低下予防に取り組むきっかけとなり、地域で健康的により長く生活することに貢献できると考える。また、定期的に脳機能を計測することで、加齢による脳活動の経時的変化を把握することができ、認知機能の予後予測や今後の生活を考えるきっかけになると考える。ERP の地域での活用は、作業療法士などの専門職が介護予防事業の時に計測できるようになるとよいが、ERP の計測を行える人材は少ない。しかし、脳の機能を可視化することは重要と考えられるので、今後の機器の発展等も進めていきたいと考える。

第5章 結語

5.1 結論

- ・本研究は、Go/Nogo 課題時の IIV-RT と ERP が地域在住高齢者に対する認知機能の低下の指標となり得るかを検討するため、以下2つのことを明らかにした。
- ・1つ目は、Go/Nogo 課題時の IIV-RT, ERP (NogoN2 潜時) と認知機能の関係を明らかにした。その結果、IIV-RT の増加は加齢の影響ではなく、認知機能の低下により増加することが明らかになった。また、ERP の NogoN2 潜時は、加齢の影響のみで遅延はせず、認知機能低下により遅延することが明らかになった。IIV-RT, ERP の NogoN2 潜時と神経心理学的検査との相関分析では、全般性認知機能、注意機能、言語流暢性の指標と有意な相関があることが明らかになった。
- ・2つ目は、全般性認知機能の結果から IIV-RT と ERP (NogoN2 潜時) による認知機能を識別する精度とカットオフ値を明らかにした。IIV-RT は $AUC \geq 0.9$, ERP の NogoN2 潜時は $AUC \geq 0.7$ であり、地域在住高齢者の認知状態を識別できることを示した。特に IIV-RT は、認知機能を高い精度で識別できることが確認され、25.37%以上の反応時間の変動で認知機能低下が疑われることが明らかになった。

以上より、Go/Nogo 課題における IIV-RT と ERP の NogoN2 潜時は、高齢者の認知機能との関係が認められ、認知機能の状態を識別できることを示したことから、地域在住高齢者の認知機能低下を早期に発見するための指標となり得る可能性が示唆された。

5.2 研究の限界と今後の課題

本研究の限界と今後の課題について、以下の点を挙げた。

研究の限界

・対象者の属性について

本研究では、認知機能の正常と低下の分類を神経心理学的検査で判断し、MRI などの脳画像等を行っていない。そのため、脳の構造的変化までは把握をすることができていない。本研究は、早期に認知機能低下を発見することに着目したことから、活動的な状態にある者を対象にした。そのことから地域全体の高齢者を反映しておらず一般化をするにはより大きなサンプルの計測が必要である。さらに、地域在住高齢者の活動的な状態にある者を対象に募集したことから、認知機能の識別は事後的に行われた。そのことにより認知機能正常群と認知機能低下群のサンプル数に差が生じている。

・神経心理学的検査について

本研究では、全般性認知機能との関連を検討するため、MoCA-J の総得点を認知機能の指標に用いた。さらに TMT や VFT は、注意機能や実行機能の指標であることから、IIV-RT、ERP と認知機能の関係では特定の認知領域に限られている。今後は Go/Nogo 課題時の IIV-RT と ERP が、どのような認知領域と特に関連をするのかを明らかにするためには、より幅の広い認知機能検査が必要であると考えられる。

・IIV-RT と ERP による認知機能の識別能

本研究では MoCA-J により認知機能の状態を分け、その結果から IIV-RT と ERP による識別能を確認した。IIV-RT による認知機能の識別能は高精度、ERP による認知機能の識別能は中程度となっている。しかし、認知機能の識別能は完全には一致しておらず、既存の MoCA-J よりも認知機能を識別する精度は劣る可能性がある。そのため、認知機能低下者を見落とさないための計測方法や手段の検討が必要であると考えられる。

今後の課題

・対象者について

本研究では認知機能の識別を神経心理学的検査により行ったことから、より正確に認知機能低下者や MCI の早期発見をするために、脳画像等の検査を実施することが必要である。また、実用的な検査にしていくためには、物忘れ外来等での計測をし、MCI や認知症との鑑別等を検討していくことが必要であり、認知機能低下者のサンプルを増やして計測をしていきたいと考える。

・課題の計測や設計について

本研究の IIV-RT と ERP を計測する課題は、およそ 7 分間実施された。そのため、より簡便で実用的な検査にするためには、少ない試行回数でも認知機能の低下を反映することができるか検討することが必要である。今後は IIV-RT と ERP を縦断的に計測していき、加齢による経時的変化や MCI や認知症への移行を把握していくことが必要である。また、繰り返しの計測による慣れの影響を把握し、課題の設計や評価間隔がどの程度であれば慣れの影響を除くことができるかを検討していきたいと考える。さらに、より高い精度で認知機能を識別できるように刺激の提示時間や刺激間隔の調整を検討していく。

・計測機器について

本研究を地域社会で活用していくためには、タブレット等による簡便に計測できる機器で実施していく必要がある。今後はアプリケーションの開発により、タブレットなどでも同様の結果が示されるかを検討し、より簡便で身近な計測にしていくことが必要である。

謝辞

本研究を行うにあたり、多くの方々から指導や支援を頂きました。ここに深く感謝の意を表します。修士課程の時から指導教員として研究を一から教えてくださり、多くのご指導をいただきました谷口敬道教授に心より感謝を申し上げます。同じく、修士課程の時から、論文の作成や投稿、統計解析などについて多くのご指導をいただきました、副指導教員の平野大輔准教授に心より感謝を申し上げます。修士課程の時より対象者の募集、論文作成、対象者の計測にご協力いただきました矢野羽奈助教に心より感謝を申し上げます。そして本研究の計測の手伝いや対象者として、研究に協力していただいた、国際医療福祉大学保健医療学部作業療法学科の学生に心より感謝を申し上げます。

最後に、これまで私をあたたく応援してくれ、心の支えになってくれた、両親、妻、姉達に心から感謝し、博士論文の謝辞といたします。

文献一覧

- 1) 内閣府. 令和 4 年版高齢社会白書, 第 1 章高齢化の状況, 第 1 節高齢化の状況, 1 高齢化の現状と将来像.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/zenbun/pdf/1s1s_01.pdf 2022.8.27
- 2) 内閣府. 令和 4 年版高齢社会白書, 第 1 章高齢化の状況, 第 2 節高齢期の暮らしの動向, 2 健康・福祉.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/zenbun/pdf/1s2s_02.pdf 2022.8.27
- 3) 内閣府. 令和 4 年版高齢社会白書, 第 2 章令和 3 年度高齢社会対策の実施の状況, 第 2 節分野別の施策の実施の状況, 2 健康・福祉.
https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/zenbun/pdf/2s2s_02.pdf 2022.8.27
- 4) Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001; 58(1): 1985-1992
- 5) Ninomiya T, Nakaji S, Maeda T, et al. Study design and baseline characteristics of a population-based prospective cohort study of dementia in Japan: the Japan prospective studies collaboration for aging and dementia (JPSC-AD). *Environ Health Prev Med.* 2020; 25(1):64
- 6) Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.* 2004; 16(2):129-140
- 7) Brodaty H, Heffernan M, Kochan N, et al. Mild cognitive impairment in a community sample: the Sydney memory and ageing study. *Alzheimers Dement.* 2013; 9(3):310-317
- 8) Shimada H, Makizako H, Doi T, et al. Conversion and reversion rates in Japanese older people with mild cognitive impairment. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18(9): 808.e1-808.e6
- 9) Jensen AR. The importance of intraindividual variation in reaction time. *Personality and Individual Differences.* 1992; 13: 869-881
- 10) 綾部早穂, 井関龍太, 熊田孝恒. 心理学, 認知・行動科学のための反応時間ハンドブック

ク. 東京: 勁草書房, 2020: 142

- 11) Jefferson AL, Paul RH, Ozonoff AI, et al. Evaluating elements of executive functioning as predictors of instrumental activities of daily living (IADLs). *Arch Clin Neuropsychol.* 2006; 21(4):311-320
- 12) Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol.* 2000; 41(1): 49-100
- 13) Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 2001; 39(2): 147-165
- 14) Bjorklund DF, Harnishfeger KK. The evolution of inhibition mechanisms and their role in human cognition and behavior. *Interference and Inhibition in Cognition.* 1995; 141-173
- 15) Rabi R, Vasquez BP, Alain C, et al. Inhibitory control deficits in individuals with amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2020; 30(1): 97-125
- 16) Zunini RAL, Knoefel F, Lord C, et al. P300 amplitude alterations during inhibitory control in persons with mild cognitive impairment. *Brain Res.* 2016; 1646:241-248
- 17) Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/nogo tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013; 37(1): 11-23
- 18) Chow R, Rabi R, Paracha S, et al. Reaction time intraindividual variability reveals inhibitory deficits in single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2021; 77(1): 71-83
- 19) MacDonald SWS, Nyberg L, Bäckman L. Intra-individual variability in behavior: links to brain structure, neurotransmission and neuronal activity. *Trends Neurosci.* 2006; 29(8): 474-480

- 20) Lövdén M, Li SC, Shing YL, et al. Within-person trial-to-trial variability precedes and predicts cognitive decline in old and very old age: longitudinal data from the Berlin aging study. *Neuropsychologia*. 2007; 45(12): 2827-2838
- 21) Bielak AAM, Hultsch DF, Strauss E, et al. Intraindividual variability in reaction time predicts cognitive outcomes 5 years later. *Neuropsychology*. 2010; 24(6): 731-741
- 22) Bielak AAM, Hultsch DF, Strauss E, et al. Intraindividual variability is related to cognitive change in older adults: evidence for within-person coupling. *Psychol Aging*. 2010; 25(3): 575-586
- 23) Hultsch DF, MacDonald SWS, Dixon RA. Variability in reaction time performance of younger and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2002; 57(2): 101-115
- 24) Dykiert D, Der G, Starr JM, et al. Age differences in intra-individual variability in simple and choice reaction time: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(10): e45759
- 25) West R, Murphy KJ, Armilio ML, et al. Lapses of intention and performance variability reveal age-related increases in fluctuations of executive control. *Brain Cogn*. 2002; 49(3): 402-419
- 26) Haynes BI, Kliegel M, Zimprich D, et al. Intraindividual reaction time variability predicts prospective memory failures in older adults. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2018; 25(1): 132-145
- 27) Bunce D, MacDonald SWS, Hultsch DF. Inconsistency in serial choice decision and motor reaction times dissociate in younger and older adults. *Brain Cogn*. 2004; 56(3): 320-327
- 28) Grand JHG, Stawski RS, MacDonald SWS. Comparing individual differences in inconsistency and plasticity as predictors of cognitive function in older adults. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016; 38(5): 534-550

- 29) Dixon RA, Garrett DD, Lentz TL, et al. Neurocognitive markers of cognitive impairment: exploring the roles of speed and inconsistency. *Neuropsychology*. 2007; 21(3): 381-399
- 30) Duchek JM, Balota DA, Tse CS, et al. The utility of intraindividual variability in selective attention tasks as an early marker for Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2009; 23(6): 746-758
- 31) Schumacher J, Cromarty R, Gallagher P, et al. Structural correlates of attention dysfunction in lewy body dementia and Alzheimer's disease: an ex-gaussian analysis. *J Neurol*. 2019; 266(7): 1716-1726
- 32) Levy F, Pipingas A, Harris EV, et al. Continuous performance task in ADHD: Is reaction time variability a key measure? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018; 14: 781-786
- 33) Panagiotaropoulou G, Thrapsanioti E, Pappa E, et al. Hypo-activity of the dorsolateral prefrontal cortex relates to increased reaction time variability in patients with schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2019; 23: 101853
- 34) Stuss DT, Murphy KJ, Binns MA, et al. Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*. 2003; 126(11): 2363-2380
- 35) Karamacoska D, Barry RJ, Steiner GZ. Electrophysiological underpinnings of response variability in the go/nogo task. *Int J Psychophysiol*. 2018; 134:159-167
- 36) Chidharom M, Krieg J, Pham BT, et al. Conjoint fluctuations of PFC-mediated processes and behavior: an investigation of error-related neural mechanisms in relation to sustained attention. *Cortex*. 2021; 143: 69-79
- 37) Kaiser S, Roth A, Rentrop M, et al. Intra-individual reaction time variability in schizophrenia, depression and borderline personality disorder. *Brain Cogn*. 2008; 66(1): 73-82
- 38) Leno VC, Chandler S, White P, et al. Testing the specificity of executive functioning impairments in adolescents with ADHD, ODD/CD and ASD. *Eur Child Adolesc*

- Psychiatry. 2018; 27(7): 899-908
- 39) Simson R, Vaughan HG, Ritter W. The scalp topography of potentials in auditory and visual go/nogo tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977; 43(6): 864-875
- 40) Eimer M. Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a go/nogo task. *Biol Psychol.* 1993; 35(2): 123-138
- 41) Albert J, Martín SL, Hinojosa JA, et al. Spatiotemporal characterization of response inhibition. *Neuroimage.* 2013; 76: 272-281
- 42) Nieuwenhuis S, Yeung N, Wildenberg VDW, et al. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/nogo task: effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2003; 3(1): 17-26
- 43) Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN. Source analysis of the N2 in a cued go/nogo task. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005; 22(2): 221-231
- 44) Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a go/nogo task. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112(12): 2224-2232
- 45) Donkers FCL, Boxtel GJM. The N2 in go/nogo tasks reflects conflict monitoring not response inhibition. *Brain Cogn.* 2004; 56(2): 165-176
- 46) Geppert SE, Konrad C, Pantev C, et al. Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage.* 2010; 51(2): 877-887
- 47) Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ. Effects of pre-stimulus processing on subsequent events in a warned go/nogo paradigm: response preparation, execution and inhibition. *Int J Psychophysiol.* 2006; 61(2): 121-133
- 48) Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ. Response priming in the go/nogo task: the N2 reflects neither inhibition nor conflict. *Clin Neurophysiol.* 2007; 118(2): 343-355
- 49) Smith JL, Johnstone SJ, Barry RJ. Movement-related potentials in the go/nogo task: the

- P3 reflects both cognitive and motor inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(3): 704-714
- 50) Cheng CH, Tsai HY, Cheng HN. The effect of age on N2 and P3 components: a meta-analysis of go/nogo tasks. *Brain Cogn.* 2019; 135: 103574
- 51) Mudar RA, Chiang HS, Eroh J, et al. The effects of amnesic mild cognitive impairment on go/nogo semantic categorization task performance and event-related potentials. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(2): 577-590
- 52) Susana CF, Mónica L, Fernando D. Event-related brain potential indexes provide evidence for some decline in healthy people with subjective memory complaints during target evaluation and response inhibition processing. *Neurobiol Learn Mem.* 2021; 182: 107450
- 53) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53(4): 695-699
- 54) Fujiwara Y, Suzuki H, Yasunaga M, et al. Brief screening tool for mild cognitive impairment in older japanese: validation of the Japanese version of the Montreal cognitive assessment. *Geriatr Gerontol Int.* 2010; 10(3): 225-232
- 55) 一般社団法人日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test 委員会. Trail Making Test, 日本語版(TMT-J). 東京: 新興医学出版社, 2019: 6
- 56) Upham KEN, Saykin AJ, Rabin LA, et al. Verbal fluency performance in amnesic MCI and older adults with cognitive complaints. *Arch Clin Neuropsychol.* 2008; 23(3): 229-241
- 57) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J.* 1965; 14: 61-65
- 58) Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self maintaining and instrumental

- activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9(3): 179-186
- 59) Koyano W, Shibata H, Nakazato K, et al. Measurement of competence: reliability and validity of the TMIG index of competence. *Arch Gerontol Geriatr*. 1991; 13(2):103-116
- 60) Iwasa H, Masui Y, Inagaki H, et al. Development of the Japan science and technology agency index of competence to assess functional capacity in older adults: conceptual definitions and preliminary items. *Gerontol Geriatr Med*. 2015; 1:2333721415609490
- 61) Graveson J, Bauermeister S, McKeown D, et al. Intraindividual reaction time variability, falls, and gait in old age: a systematic review. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2016; 71(5): 857-864
- 62) Moss RA, Finkelmeyer A, Robinson LJ, et al. The impact of target frequency on intraindividual variability in euthymic bipolar disorder: a comparison of two sustained attention tasks. *Front Psychiatry*. 2016; 7: 106
- 63) Tractenberg RE, Pietrzak RH. Intra-individual variability in Alzheimer's disease and cognitive aging: definitions, context, and effect sizes. *PLoS One*. 2011; 6(4): e16973
- 64) Lu H, Chan SSM, Lam LCW. 'Two-level' measurements of processing speed as cognitive markers in the differential diagnosis of DSM-5 mild neurocognitive disorders (NCD). *Sci Rep*. 2017; 7(1): 521
- 65) Myerson J, Robertson S, Hale S. Aging and intraindividual variability in performance: analyses of response time distributions. *J Exp Anal Behav*. 2007; 88(3): 319-337
- 66) Howe AS. Meta-analysis of the endogenous N200 latency event-related potential subcomponent in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol*. 2014; 125(6): 1145-1151
- 67) Hong X, Sun J, Bengson JJ, et al. Age-related spatiotemporal reorganization during response inhibition. *Int J Psychophysiol*. 2014; 93(3): 371-380
- 68) Lin MY, Tseng YJ, Cheng CH. Age effects on spatiotemporal dynamics of response

inhibition: an MEG study. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 386

- 69) Okamoto M, Dan I. Functional near-infrared spectroscopy for human brain mapping of taste-related cognitive functions. *Journal of Bioscience and Bioengineering.* 2007; 103(3):207-215