

2. 三次元脳表面画像作成法

得られた124枚のデータを転送後、以前報告した時と同様に、Advantage Windows RP 3D解析パッケージ画像処理ソフト（GE 横河 Medical System 社製、日本）を用いて、脳表面の3-D画像を作成した。

3. 部位同定

作成した3-D MRI画像から、Damasio & Damasioのアトラスを用いることで、脳部位の正確な同定を行った。同定手順は以前報告したものと同一手法を用いて行った。すなわち、3-D MRIで中心溝と思われる脳溝を選択し、それを水平断、冠状断像でも比較検討し、それが中心溝であることを確認した。確認方法は同様に大扱らの方法を用い中心溝とした。その上で中心溝より前方を前頭葉と規定した。さらに、Damasio & Damasioのアトラスと比較し、Brodmann 8, 9, 10, 11, 12, 32, 44, 45, 46野に相当する領域を前頭前野と規定した。以上の方法で得られた前頭葉、前頭前野の3-D MRI画像から、前述の画像解析処理ソフトを用いて各体積を左右別にそれぞれ計測し、性別にその成長過程を比較検討した。なお、各体積の計測にあたっては、各 voxelの体積および数より算出した。

4. 脳体積測定の見現性、信頼性

体積測定の見現性については、以前報告したように、全対象者の3-D MRI画像について、1週間以上の間隔をあけて2回測定し、比較検討した。また、画像解析処理ソフトの信頼性については以前報告したように、標準脳を用いた検討を行い、すでに確認済みである。

III 結 果

3-D MRI画像から脳表面像を作成した。

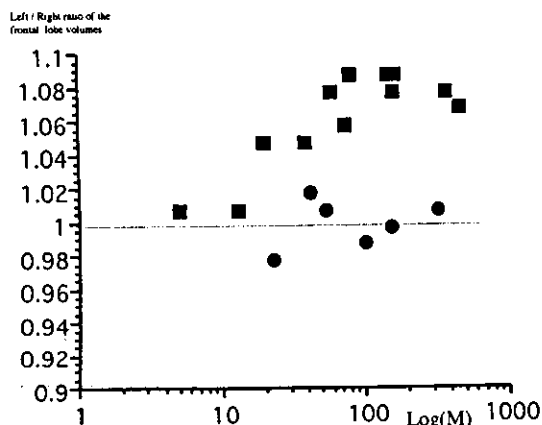


Fig 1 The left to right ratio of the frontal lobe volumes  
■: male, ●: female, M: month

再現性については、以前報告したように、2回の測定値に有意差を認めなかった。そこで、今回の計測値についても、2回の計測値の平均値を用いた。

前頭葉における左右の体積比 (left/right ratio) は、男性で1より大きい傾向を認め、しかも年齢がすすごとにその比が増大していくことを確認した (図1)。一方、女性では前頭葉の体積比はいずれの年齢においても1前後を推移しており、年齢による変化を認めなかった (図1)。すなわち、前頭葉の体積は男性では右側に比べ左側が年齢とともに増大し、女性ではその左右差は全年齢を通して明らかではなかった。

前頭前野に関しても、その体積比について前頭葉と同様な傾向を認めた。すなわち、男性においては年齢がすすごとにその比は増大していくことを確認した (図2)。一方、女性においてはいずれの年齢においても体積比は1前後を推移しており、男性と比較して前頭葉体積の左右差が小さいことを確認した (図2)。

IV 考 察

大脳半球の機能的側性化 (lateralization) と解剖学的非対称性に関しては、多くの学際的な研究により次第に明らかとなってきた。歩行などの基本的な生物学的機構においては、両側が対称であることが有利であると思われるが、高次脳機能においては左右対称性は有利とはいえ、そのためヒト脳の非対称性が発達してきたものと考えられている。す

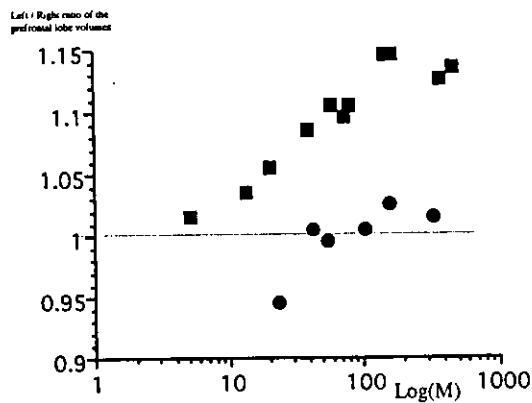


Fig 2 The left to right ratio of the prefrontal lobe volumes  
■: male, ●: female, M: month

なわち、複雑な作業を行う上で、複雑な脳の構造が優れた能力を発揮することから、非対称性であることで、種々の補足的な機能が生じ、適応力が増大するのであろうと考えられている<sup>2)</sup>。

一方、ヒトのある種の能力には性差が存在することが知られている。脳の機構に性差が存在することは、一側の脳損傷の影響が男性と女性で異なっていることから推察されてきた。Lansdellは一側の側頭葉切除術を行ったてんかん患者の術後の影響で、右半球の切除後には視空間課題に、左半球切除後には言語課題に重大な障害を男性にのみ認めたと報告している<sup>3)</sup>。さらに、Wechsler Adult Intelligence Scaleの非言語性検査と言語性検査を男女で比較し、言語能力・視空間能力ともに、女性では男性と比較して、より両側に支配されているという知見が得られている<sup>4)</sup>。その後も神経心理学的検査を行うことで、脳損傷による機能的側性化についての多くの報告がなされてきた。

内分泌学的側面においては、脳の性分化に重要な役割を担っているのはアンドロゲンと考えられている。大部分のアンドロゲンは精巣のLeydig細胞から分泌されているが、これはゴナドトロピンであるLH/FSHによって制御されている。胎生9週目以降は下垂体由来のLH/FSHが上昇し始め、その結果11～18週にかけて男児の胎児の精巣からテストステロンの大量分泌、すなわちアンドロゲンシャワーが起こる。このアンドロゲンシャワーにより、脳の性分化が誘導されることが推察されている<sup>5)</sup>。

以上のように、大脳半球の左右非対称性と性差に関して機能的側面から数多くの検討がなされている反面、解剖学的非対称性に関する検討は十分になされてはいない。これまでの報告は、剖検脳に関する検討<sup>6)</sup>、ホワイトラットを用いた大脳皮質の厚さにおける検討<sup>7)</sup>、画像検査を用いたヒトの脳梁の形における左右差の検討<sup>8)</sup>などがあげられる。これらの検討より、脳の解剖学的非対称性については、男性で大きく、女性で小さいことが示唆されている。このことにより、女性では男性と比べて、脳機能がそれほど強くは側性化していないことが推察されている。しかし、前頭葉、前頭前野に関して、解剖学的にその左右差に言及しているものはない。

一方、最近になり前頭前野に関して、その機能および発達についての多くの知見が得られている。そ

の機能的概念として、サッケード課題を用いた電気生理学的検討<sup>9)</sup>や、心理学的および神経心理学的検討から、構え、短期記憶、リセットといった行動の時系列化に必要な要素で構成される作業記憶が提唱されている<sup>10)</sup>。作業記憶は他の脳機能と比較して最も遅く、心理学的研究により、12歳までは十分に発達しないということが示された<sup>11)</sup>。さらに、前頭前野機能の側面と想定される注意の持続については、体性感覚誘発電位を用いた検討により、その成熟が思春期前後に達するという報告がなされた<sup>12)</sup>。これらの知見より、前頭前野における行動の時系列化という機能は5歳から10歳にかけて急速に発達し、12歳以降で完成されるものと考えられる。これら機能的側面に対して、我々は3-D MRI画像を用いた定量的体積測定を行うことで、解剖学的にこのことを裏付ける結果を得た<sup>13)</sup>。さらに、同手法を用いて生後早期の栄養障害が前頭葉、前頭前野の成長に及ぼす影響について検討し、生後早期の低栄養は前頭葉、前頭前野の成長障害をもたらすことを報告した<sup>14)</sup>。

最近、前頭葉機能の性差に関しいくつかの報告がなされた。心的回転課題遂行中の脳血流を検討し、脳血流に性差があることが明らかにされたが<sup>15)</sup>、男性においてのみ前頭葉の脳血流の左右差が最も顕著に現われていた。すなわち、男性では課題のタイプに関係なく、前頭葉により大きな非対称性が示されたのである。さらに、1994年、Goldbergが前頭葉機能の側性化を検出する検査として、cognitive bias task (CBT)を提唱した。この神経心理学的検討より、右前頭葉は新奇な刺激に対する処理を、左前頭葉は既存の情報に基づく内的提示により行動を導くという仮説をたて検証している<sup>16)</sup>。この検討により、前頭葉機能の側性化に関する一定の知見が得られ、さらに性別および利き手により側性化に相違を認めることが確認された。すなわち、男性では左前頭葉に機能的優位性を有しており、さらに年齢が増すごとにその傾向が強まるのに対し、女性および左利きについてはこの傾向を認めなかったのである。今回の3-D MRIによる検討は、男性における左前頭葉機能優位性を解剖学的に裏付けるものである。

機能とその構造は密接な関係があることが示唆されている<sup>17)</sup>。これらの点をふまえて、我々は3-D MRIを用いた前頭葉、前頭前野の体積測定に関する検討を行い、前頭葉、前頭前野ともに男性では左側

が大きく、また加齢とともにその非対称性が大きくなるが、女性では左右非対称性は明らかでなく、年齢による影響を受けないことを確認した。しかし、解剖学的非対称性と機能的非対称性との関連についてはまだ作業仮説の域を出ておらず、また解剖学的非対称性においても、MRIなどを用いて側頭平面の長さや面積を計測することで検討されてきているものの<sup>3)</sup>、その左右差については必ずしも一致した見解が得られていない。今回の研究では三次元データをもとに体積を計測しているため、その非対称性に関してはより詳細な検討であると考えられる。しかし、本研究では症例数が少ないため統計学的検討を加えることができず、今後症例を重ねて検討していくことが必要と考えられる。さらに、他の脳部位についての解剖学的非対称についても、今後検討していく予定である。

なお、本論文の要旨は第6回認知神経科学会(2001年7月20日-21日, 東京)において発表した。

#### 文 献

- 1) Diamond M. Age, sex, and environmental influences. In: Geschwind N, Galaburda AM, eds. *Cerebral dominance: the biological foundations*. Cambridge: Harvard University Press, 1984: 134-46.
- 2) Goldberg E, Podell K, Harner R, Riggio S, Lovell M. Cognitive bias, functional cortical geometry and the frontal lobes: laterality, sex and handedness. *J Cogn Neurosci* 1994;6:276-96.
- 3) 金村英秋, 相原正男, 青木茂樹, ら. 三次元 MRI による前頭前野の定量的体積測定に関する検討. *脳と発達* 1999;31:519-24.
- 4) Foo TKF, Bernstein MA, Holsinger AE, et al. Ultrafast spoiled gradient recalled (SPGR) image acquisition. *Proceedings of the Ninth Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine*. New York: The Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1990: 1308.
- 5) Damasio H, Damasio AR. *Lesion analysis in neuropsychology*. New York: Oxford University Press, 1989: 183-222.
- 6) 大根 進, 段 俊恵, 鈴木一正. 加齢に伴う脳外 套の体積の変化—前頭葉比率—, *昭和医学会誌* 1997; 57:125-31.
- 7) Kinsbourne M. Biological determinants of functional bisymmetry and asymmetry. In: Kinsbourne M, ed. *Asymmetrical function of the brain*. Vol. 1. Cambridge: Cambridge University Press, 1978: 3-13.
- 8) Kimura D. Neuromotor mechanisms in the evolution of human communications. In: Steklis HD, Raleigh MJ, eds. *Neurobiology of social communications in primates*. New York: Academic Press, 1979: 197-219.
- 9) Lansdell H. A sex difference in effect of temporal lobe neurosurgery on design preference. *Nature* 1962;194: 852-4.
- 10) 河田光博, 落合育雄, 中村 望. アンドロゲンの脳に対する作用. *性差医学* 2000;6:13-23.
- 11) Wada JA, Clark R, Hamm A. Cerebral hemisphere asymmetry in humans. *Arch Neurol* 1975;32:239-46.
- 12) Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci* 1991;11:933-42.
- 13) 福田秀樹. 発達と加齢におけるサッケードの変化. *神経進歩* 1996;40:462-70.
- 14) Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Plum F, ed. *Handbook of physiology, the nervous system*. Vol. V. Bethesda: American Physiological Society, 1987: 373-414.
- 15) Piaget J. *The origins of intelligence in children*. New York: International Universities Press, 1952.
- 16) 富山和男, 相原正男, 神谷裕子, ら. 受動的および能動的注意機能に関する研究—II. 異なる注意機能における体性感覚事象関連電位の発達の变化に関する検討—, *脳と発達* 1998;30:38-45.
- 17) 金村英秋, 相原正男, 中澤眞平. 前頭葉と前頭前野の成長に関する研究—II. 3-D MRI による栄養因子の影響に関する検討—, *脳と発達* 2002; 34: 398-403
- 18) Deutsch G, Halsey JH Jr. Cortical blood flow indicates frontal asymmetries dominate in males but not in females during task performance. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:S787.
- 19) 永久保昇治, 福田正人, 畑 哲信, ら. 側頭葉てんかん患者の精神機能の障害と海馬の関連. *てんかん治療研究振興財団研究年報* 1996;8:118-24.
- 20) Steinmetz H, Rademacher J, Huang Y, et al. Cerebral asymmetry: MRI planimetry of the human planum temporale. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:996-1005.

= 原著論文 =

## 自閉性障害および注意欠陥/多動性障害における 前頭葉機能の側性化 (lateralization) に関する研究

— cognitive bias task を用いた検討 —

青柳 閣郎 相原 正男 金村 英秋  
芹澤みゆき 岩垂 喜貴 中澤 眞平

**要旨** 前頭葉機能の側性化 (lateralization) を検出する神経心理学検査法である認知戦略検査 (cognitive bias task; CBT) を用いて、自閉性障害児、注意欠陥/多動性障害 (ADHD) 児における前頭葉機能を同年齢児と比較検討した。健常右利き男児 (10名, 平均年齢 10.3歳) では、既存情報に依存した選択を行い、CBTは高得点 ( $21.1 \pm 8.0$ ) であったが、自閉性障害児 (3名) では有意に低得点 ( $5.0 \pm 4.4$ ) であった ( $p < 0.01$ )。ADHD児 (4名) でも、低得点 ( $9.8 \pm 12.3$ ) であったが、特に多動、衝動性の症状が顕著な症例で低得点であった。自閉性障害児においては前頭葉機能の側性化障害が示唆され、ADHD児の多動、衝動性は左前頭葉機能低下が関与している可能性がある。

**見出し語** 自閉性障害, 注意欠陥/多動性障害 (ADHD), 前頭葉機能, 側性化 (lateralization), cognitive bias task

### はじめに

近年、自閉性障害の病態として、神経機能画像<sup>1)</sup>を用いて、さらに心理学的検討<sup>2)</sup>から、前頭葉機能の発達障害の関与が次第に明らかになりつつある。また、attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) の病態に対しても同様の推察がなされている<sup>3)</sup>。しかし、自閉性障害児、ADHD児に対する前頭葉の機能的側性化 (lateralization) に関する検討はなされていない。

1994年、Goldbergは「左前頭葉は既存の情報から、右前頭葉は新奇な刺激から行動を導く」という仮説に基づいた神経心理学的検査法である cognitive

bias task (CBT) を提唱した<sup>4)</sup>。彼は左右いずれかに限局した前頭葉損傷をもつ右利き成人男性および健常右利き男性にこの CBT を施行した。その結果、右前頭葉損傷すなわち左前頭葉が優位に機能する症例で高得点に、左前頭葉損傷すなわち右前頭葉が優位に機能する症例で低得点となることを明らかにして、CBTが前頭葉機能の側性化を検出するのに有用な検査法であることを示した。

そこで、今回われわれは、小児用に修正した modified CBT (mCBT) を用い、自閉性障害および ADHD 児の前頭葉機能の側性化に関する検討を行ったので報告する。

### I 対 象

対象は DSM-IV<sup>5)</sup> に基づき診断を確定した自閉性障害 3名 (平均年齢 10.3歳, WISC-R ; 平均 IQ72), 混合型の ADHD 4名 (平均年齢 10.0歳, WISC-R ; 平均 IQ85) および健常対照児 10名 (平均年齢 10.3歳) である。全員、視覚の異常はない。なお、Goldberg の報告では左

第 43 回日本小児神経学会総会推薦論文

山梨医科大学小児科

連絡先 〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110  
山梨医科大学小児科 (青柳閣郎)

(受付日: 2001. 12. 27, 受理日: 2002. 4. 1)

利き成人男性および成人女性は右利き成人男性と異なる結果を示しており、前頭葉機能の側性化が利き手と性により異なる可能性を示唆している。われわれの結果でも、利き手と性によるCBTへの影響を認めていたため、今回の研究では対象を右利き男児に限定した。したがって、全例右利きの男児であることをChapmanの利き手検査<sup>10)</sup>により確認している。検査の実施に際しては、事前に対象児の保護者に対し研究の趣旨および具体的な検査実施の方法について説明を行い同意を得た。

## II 方法

mCBTは形、色、数、塗り方の4つのカテゴリーからなる図形が描かれたカードを用いる。それぞれのカテゴリーは、形は円か正方形、色は赤か青、数は1個か2個、塗りかたは中抜きか塗りつぶしてあるかで設定されている。

施行法は、まず被験者に標的カードを提示し、次に2枚の選択カードを同時に提示する。そのうち1枚を被験者に「自由」に選択させ、標的カードの図形と被験者が選択したカードの図形とで、カテゴリーが一致した数を類似度とする(図1)。具体的には、上のカードを選んだときは形、色、数が一致しているため類似度は3となる。下のカードを選んだときは形、塗り方だけが一致しているため、類似度は2となる。

この選択試行を30回繰り返す。その類似度の合計を求める。カード提示は、合計がすべて標的に類似した選択をしたとき90に、すべて標的に類似しない選択をしたとき合計が30になるよう設定してある。一方、選択の組み合わせ数は、合計値が60に近くなるほど多くなる多項分布に設定してあるため、偶然の選択、すなわち標的に影響されない選択をしたときは、合計値は60になる確率が最も高くなる。実際に、標的カードを表示せずに選択した場合(60名で施行)、合計値の平均は60±5となった。全て標的に類似した選択あるいは全て標的に類似しない選択は、標的つまり「既存の情報」に基づいた処理の結果と考えられる。一方、標的に影響されない選択は、「既存の情報」に基づく処理が行われなかった結果と考えられる。そこで、「既存の情報」に影響された程度を測る指標として、類似度の合計と、標的に影響されない選択をしたときに予想される類似度の合計値(60)との差の「絶対値」を依存度と定義した。

さらに、図形のもつカテゴリー識別すなわち視覚認知が可能であることを確認するため、標的に「似た」図形を選択させる類似選択課題も自由選択課題後に施行した。またADHDの1例については、methylphenidate(MPH)の使用前後で比較検討した。

標的カード提示 選択カード提示 被験者が自由に選択

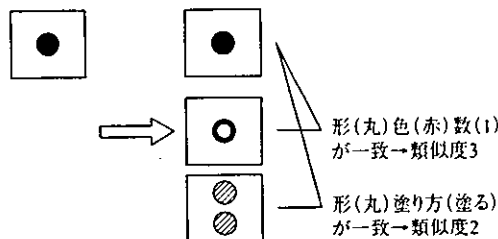


図1 Modified cognitive bias taskの施行法と類似度。標的カードを提示した後、被験者は「自由」に選択カードのうち1つを選ぶ。標的カードと選択されたカードのカテゴリーが一致した数を類似度とする。

なお、カード提示はCRT上で行った。カードの選択方法はCRTを直接指さす、あるいは口述(上か下か)等で、被験者の最もやりやすい意思表示方法を用いた。カードの提示順は全ての被験者に同一のものを使用した。

実際の施行にあたり、被験者に以下の教示を施行前に2回口頭で行った。「これからここに3枚のカードが現れます。あなたは一番上のカードを見てから下の2枚を見て下さい。そして、下の2枚のうち、あなたが良いと思うほうを選んでください。」

統計処理はSPSS 8.0J Windows版でノンパラメトリック検定を用いて行った。

## III 結果

### 1. mCBT依存度

mCBT依存度は、ADHD群 $9.8 \pm 12.3$ 、自閉性障害群 $5.0 \pm 4.4$ であり(表1)、健常児群( $21.1 \pm 8.0$ )と自閉性障害児群との間に有意差を認めた( $p < 0.01$ )(図2)。

### 2. 類似選択課題

類似選択課題の結果は、各群とも高得点で有意差を認めず、図形のもつ4つのカテゴリーを識別する視覚認知能力は自閉性障害児、ADHD児いずれも正常と考えられた(表1)。

### 3. MPH使用前後のmCBT依存度の変化

初回検査直後よりMPHを10mg/日の量で6カ月間使用した。臨床上多動、衝動性が改善したADHDの症例では、初回検査から6カ月後に再検査した時のmCBT依存度は、2から24と著明な上昇を認めた。

表1 自閉性障害児, ADHD児におけるmCBT依存度とカテゴリー識別能力

群	mCBT依存度	類似選択課題
自閉性障害児	5.0 ± 4.4	81.7 ± 2.5
ADHD児	9.8 ± 12.3	82.3 ± 5.6
健常児	21.1 ± 8.0	86.8 ± 3.2

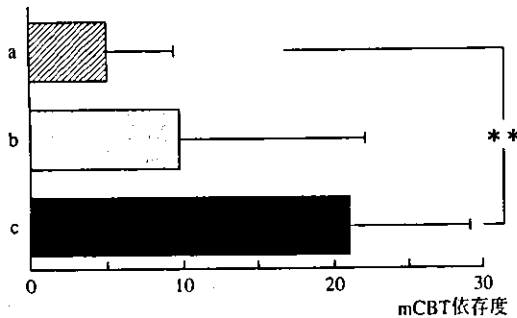


図2 Modified cognitive bias task 依存度  
 健常児と比較して、自閉性障害児, ADHD児で低値であり、とくに自閉性障害児群では有意に低得点であった ( $p < 0.01$ )。  
 a: 自閉性障害児群 (5.0 ± 4.4)  
 b: ADHD児群 (9.8 ± 12.3)  
 c: 健常児群 (21.1 ± 8.0)  
 ( ) 内は平均 ± SD  
 \*\*:  $p < 0.01$

IV 考 察

自閉性障害はDSM-IVにより対人的相互反応の障害, コミュニケーションの障害, 特異な認知と行動, 発症年齢等の基準により診断される<sup>2)</sup>。その病因は不明な点が多いが, 機能的脳画像による検討では, positron emission tomography (PET) による前部帯状回 (Brodmann's area; BA24) におけるブドウ糖代謝の低下<sup>3)</sup>, 文章を聴くことと表出課題での左前頭葉 (BA46) における脳血流の低下<sup>4)</sup> や, コミュニケーション, 社会的相互関係と内側前頭前野 (BA9/10) の脳血流および固執性と右海馬/扁桃核の脳血流の相関<sup>5)</sup> がSPECTによる研究等で明らかにされており, 自閉性障害における前頭葉機能異常の関与が指摘されてきている。また, 臨床的には情動・対人関係の異常, 心理学的には「心の理論 (theory of mind ; 他人の心を読むことが可能か否かの心理学的課題)」の欠如<sup>6)</sup>, ワーキングメモリー<sup>7)</sup> の面からは実行機能の障害<sup>8)</sup> が自閉性障害においては認められ, それらの共通の責任病巣として functional MRI や

PETによる activation study によって, 前頭葉機能障害が提唱されている。

一方 ADHD は, 注意の欠如と, 多動・衝動性の亢進を特徴とする行動障害の疾患である<sup>9)</sup>。近年, PET による検討から脳血流および代謝率の減少, ドパミン, ノルエピネフリン系の機能不全が認められ<sup>10)</sup>, その病態が次第に明らかとなってきている。特に, 辺縁系と前頭葉眼窩面とを結ぶ抑制性シナプスの機能障害が注目されており, ADHD に対して臨床応用されている中枢刺激薬である MPH が有効であることの根拠として考えられている<sup>11)</sup>。

このように, これら二つの疾患はいずれも異なる病態生理が考えられているものの, とともに前頭葉機能障害との関連が指摘されてきている。特に, 実行機能の異常がそれぞれの疾患の臨床症状に深く関与していると想定される。実行機能 (executive function) とは, Fuster, Lezak によると目的を持った一連の行動を有効に行うのに必要な機能であり<sup>12)</sup>, ①目標設定, ②計画立案, ③目標に向かって計画を実際に行うこと, ④効果的な行動を行うこと, の四つに機能的に分類されている。このうち, ②の計画立案 (planning) の機能に, 行動を導く枠組みを決定する能力が関与している。Goldberg は, 実生活における行動決定は前頭前野でなされていると考え, その評価に用いる神経心理学的検査法のひとつとして CBT を考案した<sup>13)</sup>。その理論は, 何らかの強制的でない状況下 (自由意志) における行動決定 (adaptive decision making) は, 前頭葉機能の側面化に依存しているというものである。すなわち, 既存の情報に基づき行動を導く文脈依存性の左前頭葉機能と, 新奇な刺激に対する反応を示す文脈非依存性の右前頭葉機能とのバランスにより行われているという仮説が基礎となっている。

今回, 自閉性障害群で mCBT 依存度が健常児群に比し有意に低得点であったことから, 自閉性障害児において, 左右の前頭葉機能のバランスが大きく崩れている状態にあることが判明した。文脈依存性理論を担う左前頭葉機能の発達障害すなわち前頭葉機能の側面化障害が存在しているものと思われる。

一方, ADHD 患児は低得点ではあるものの, 健常児群と有意差を認めなかった。しかし, mCBT 依存度が高得点であった ADHD 群の 1 例は多動, 衝動性の症状が比較的落ち着いている症例であった。さら

に、他の1例が MPH 使用により多動、衝動性の症状改善とともに mCBT 依存度の上昇を認めたことより、ADHD における多動、衝動性は左前頭葉機能低下が関与している可能性が示唆される。

以上より、自閉性障害、ADHD は、それぞれ異なった病態生理ではあるものの、ともに前頭葉機能の側性化障害が関与することが示唆される。すなわち、自閉性障害、ADHD 児は類似選択課題では健常児と同様に標的のカテゴリーと一致したカテゴリーを選択しており、カテゴリーを正しく認識（概念形成）することが可能であると思われる。しかし、自由選択課題である CBT でのみ異常を認めたことは、カテゴリーを認識する機能そのものに不全があるのではなく、自らの力で新たにカテゴリーを作り上げることの障害と考えられ、両疾患に共通の病態生理であることが示唆される。

今後、自閉性障害や ADHD 児の前頭葉機能を検討することで、それぞれの療育方針の理論的根拠を提示できるものと考えられる。

本論文の要旨は第43回日本小児神経学会総会（2001年6月、岡山）において発表した。

Modified CBT 作製にあたりご指導いただいた E. Goldberg 教授（New York University School of Medicine）に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Deb S, Thompson B. Neuroimaging in autism. *Br J Psychiatry* 1998;173:299-302.
- 2) Muller RA, Chugani DC, Behen ME, et al. Impairment of dentato-thalamo-cortical pathway in autistic men: language activation data from positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1998;245:1-4.
- 3) Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 2000;123:1838-44.
- 4) Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C, Robertson M. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997;38:813-22.
- 5) Pennington BF, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:51-87.
- 6) Filipek PA, Semrud-Clikemann M, Steingard RJ, Renshaw PF, Kennedy DN, Biederman J. Volumetric MRI analysis comparing subjects having attention-deficit hyperactivity disorder with normal controls. *Neurology* 1997;48:589-601.
- 7) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al. DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci* 1998;18:5901-7.
- 8) Goldberg E, Podell K, Harner R, Riggio S, Lovell M. Cognitive bias, functional cortical geometry and the frontal lobes: laterality, sex and handedness. *J Cogn Neurosci* 1994;6:276-96.
- 9) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 10) Chapman LJ, Chapman JP. The measurement of handedness. *Brain Cogn* 1987;6:175-83.
- 11) Berman T, Douglas VI, Barr RG. Effects of methylphenidate on complex cognitive processing in attention-deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol* 1999;108:90-105.
- 12) Fuster JM, ed. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1997.
- 13) Lezak MD. The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol* 1982;17:281-97.
- 14) Goldberg E, Podell K. Adaptive decision making, echo-logical validity, and the frontal lobes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000;22:56-68.

## 前頭葉機能の側方性に関する電気生理学的検討

— Cognitive bias task 施行中の脳波周波数解析 —

神谷 裕子<sup>1</sup>、相原 正男<sup>1</sup>、長田美智子<sup>2</sup>、小野智佳子<sup>1</sup>、畠山 和男<sup>1</sup>  
 金村 英秋<sup>1</sup>、青柳 閣郎<sup>1</sup>、下山 仁<sup>1</sup>、山城 大<sup>1</sup>、中澤 眞平<sup>1</sup>

### はじめに

1994年、Goldberg は左前頭葉は既存の情報にもとづいた反応を行い、右前頭葉は新奇な刺激に対する反応を行なうという仮説に基づき、新たな前頭葉機能検査法である cognitive bias task (CBT) を提唱した<sup>1)</sup>。この課題は、既存の情報に基づいた反応をしたとき高得点に、新奇な刺激に対する反応をしたとき低得点になる。脳損傷者に対する検討では右前頭葉脳梗塞すなわち左前頭葉が優位に機能する場合高得点に、左前頭葉脳梗塞すなわち右前頭葉が優位に機能する場合低得点になったと報告されている。

我々は発達途上の小児の前頭葉機能の側方性を検討するために、modified cognitive bias task (mCBT) を考案し、健康な右利き男児について検討したデータをもとに左前頭葉てんかん患児、注意欠陥/多動性障害 (ADHD)、自閉症に対し mCBT を行った。いずれの症例も低得点であり、既存情報に依存しない選択をしており、前頭葉の側性化障害が明らかとなった<sup>2)</sup>。

一方、外的刺激により賦活化している脳部位に  $\gamma$  帯域の同期化した活動が誘発されることが脳波周波数解析により近年知られるようになった<sup>3)-6)</sup>。今回われわれは、mCBT 施行中の脳波周波数解析を行い賦活化される脳部位の時系列での変化を検討し、発達障害児の前頭葉機能評価の可能性について検討したので報告する。

### 対象

23~30歳 (平均年齢 26.4歳) の健康な右利きの男性 8名、および ADHD の 12歳女児 1例。

### mCBT の概念

mCBT は形、色、数、塗り方の 4つのカテゴリーからなる図形が描かれたカードを用いる。まず被験者に標的

<sup>1)</sup>山梨医科大学小児科

<sup>2)</sup>同 検査部

カードを提示し、次に下段に 2 枚の選択カードを同時に提示する (図 1)。そのうちの 1 枚を「自由」に選択してもらう。標的カードの図形と被験者が選択したカードの図形とでカテゴリーが一致した数を類似度とする。例えば形、色、数が一致した場合類似度は 3 となり、形、塗り方が一致した場合類似度は 2 となる。この選択試行を 30 回繰り返し、類似度の合計を求める。すべてが標的に類似した選択、あるいはすべてが標的に類似しない選択をしたときは、標的、言い換えれば既存の情報に基づいた処理の結果と考える。既存の情報に対する依存度を、実測された類似度の合計と標的に依存しない選択をしたときに予想される類似度の合計値 60 との差の絶対値に設定した。

### 方法

被験者はシールドルームで安楽椅子に腰掛け、眼前 1 m のディスプレイ上の標的カードを見る。2 秒後に標的カードの下方に上下 2 枚の選択カードが提示され、好きなほうのカードが「上」か「下」か答えてもらう。この

### Modified Cognitive Bias Task

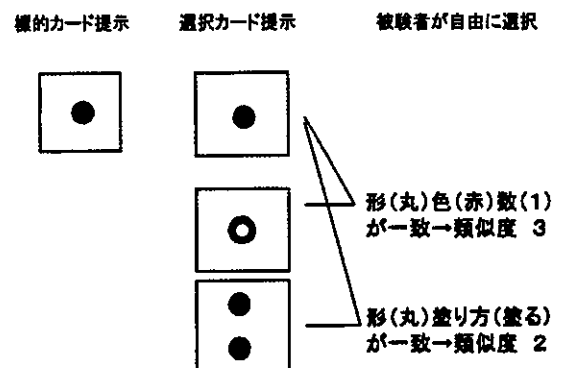


図 1 mCBT 自由選択課題  
 mCBT は形、色、数、塗り方の 4つのカテゴリーから構成される。初めに標的カードが提示され、2 秒後に 2 枚の選択カードが同時に提示される。被験者は「自由」に選択カードの 1 枚を選択する。



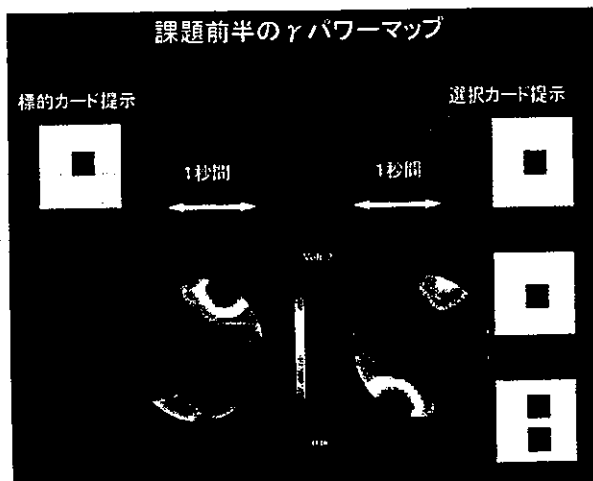


図2 mCBT 課題前半 15 試行の  $\gamma$  パワーマップ  
赤が  $\gamma$  パワーの最大、青が最小を示す。標的カード提示により右前頭部のパワーが増大し、選択カード提示前に右前頭部、左後側頭部のパワー増大を認めた。

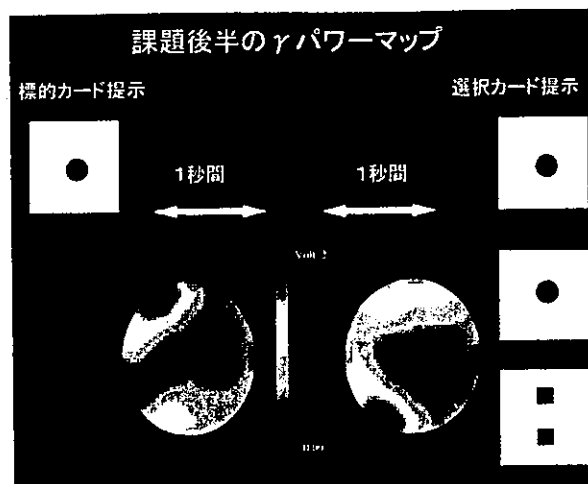


図3 mCBT 課題後半 15 試行の  $\gamma$  パワーマップ  
標的カード提示により左前頭部のパワーが増大し、選択カード提示前は両側前頭部、左後側頭部にパワー増大を認めた。

試行を 30 回行う。同時に課題施行中の脳波を記録した。

脳波は 0.5~50 Hz 帯域フィルターを用い、国際 10-20 法による 13 部位から両耳朶連結を基準電極とし、単極導出で記録した。アーチファクトがないことを確認するため、両側の側頭筋から筋電図を記録した。課題終了後、被験者から内省報告を聴取した。脳波は ATAMAP (キッセイコムテック社製) を用いサンプリング周波数 250 Hz で AD 変換し、 $\gamma$  帯域 (30~40 Hz) について高速フーリエ変換法によりパワースペクトル解析を行った。まず前半 15 試行を標的カード提示から、選択カード提示までの 2,000 ms のうち最初の 1,000 ms を 1 エポックとし、 $\gamma$  パワーが増大した 260 ms の区間について 1 人につき 8ヶ所加算平均し、さらに 8 名について総加算平均した。次の 1,000 ms についても同様の計算を行った。後半 15 試行についても標的カード提示から選択カード提示までの 2,000 ms について同様の検討を行った。

### 結果

右利き健康成人男性群の mCBT の得点は、平均 26.7 点と既存の情報に依存する高得点であった。

課題前半の  $\gamma$  帯域における脳波パワースペクトル総加算平均マップを示す(図 2)。赤が  $\gamma$  パワーの最大、青が  $\gamma$  パワーの最小の部位を示す。課題前半 1~15 試行では、標的カード提示後 1 秒の間に右前頭部に最大部位を認めた。選択カード提示前 1 秒の間に右前頭部から、左

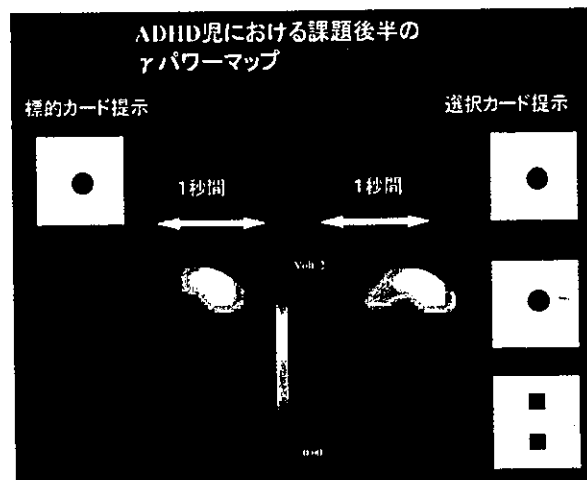


図4 ADHD 女児の  $\gamma$  パワーマップ  
右前頭部のみにパワーの増大が固定している。

後側頭部にパワーの上昇を認めた。同様に 15 から 30 試行の課題後半の  $\gamma$  帯域について総加算平均パワースペクトルを検討した(図 3)。標的カード提示後 1 秒の間に左前頭部にパワーの上昇を認めた。選択カード提示前 1 秒の間に両側前頭部および左後側頭部にパワーの上昇を認めた。

一方、ADHD 女児 1 例は mCBT の得点は 9 点と同年齢の健常児群の平均得点 24 点に比し低得点であった。脳波周波数解析では、課題の前半も後半も右前頭部のみ  $\gamma$  パワーの増大が固定し、健常成人のように左前頭部、左

後側頭部への  $\gamma$  パワーの移行は認められなかった (図 4)。

### 考察

前頭葉機能として、能動的注意、短期記憶、内的表象、構え (set) が提唱されている。我々は前頭葉てんかん児を対象に mCBT をおこない、脳波上左側に焦点を有する症例は健康な同年齢群に比し著明な低得点を、右側に焦点を有する症例は同年齢群と同様な得点であったことを報告した<sup>7)</sup>。左前頭葉に焦点を有する患児が標的図形に依存しない低得点であるのは、左前頭葉機能である内的提示の低下、すなわち標的図形の表象が低下しているためであると考えている。さらに自閉症、ADHD 児を対象に mCBT を行ったところ、健常児に比し有意に低得点であり、前頭葉機能の側性化の発達障害が示唆された<sup>8)</sup>。今回検討した ADHD の女兒も mCBT の得点が低得点であったが、右利き成人男性と異なり、女性では低得点を示す場合があることから女兒に関しては、さらに検討を加える必要がある。しかしながら、WISC-R のような従来の認知機能検査では収束思考 (convergent thinking) の評価は可能であるが、前頭葉機能としての拡散思考 (divergent thinking) の検出は困難であるため、衝動性や社会的判断の未熟など内的表象、planning の障害を有する症例に対してはウィスコンシン式カード分類テスト (WCST)<sup>9)</sup> や mCBT が有用な検査法であると考えられる。

近年、視覚、聴覚、体性感覚などさまざまな刺激により  $\gamma$  帯域の同期化発振が脳の複数の領野で起こることが知られるようになった<sup>34)</sup>。さらに、外界からの刺激のみでなく随意運動の準備、能動的注意、短期記憶課題などトップダウンの脳賦活においても  $\gamma$  帯域の同期化発振が報告されている<sup>35)</sup>。この現象については皮質上に広く分布している神経細胞群が同期することで、ひとまとまりの神経集合体を形成し、このことが情報処理過程に重要な役割を果たしていることが推定されている。前頭葉機能評価に脳波周波数解析を用いた研究報告がいくつか散見される。われわれは、能動的注意課題において  $\alpha$  帯域の event-related desynchronization と synchronization、さらに事象関連電位 P250 を同時に測定し、それらの経時的変化は刺激情報に対する注意の set とその維持、さらに reset 機構を反映する現象であると報告してい

る<sup>3)</sup>。

今回の検討では、mCBT 施行中の  $\gamma$  パワーの増大は時間の経過とともに右前頭部から左前頭部へ移行した。従来の視覚認知課題での報告では頭頂後頭部での  $\gamma$  パワーの増大を指摘するものが多い。実際、個々の被験者の各試行を経時的に検討したとき、まず両側前頭葉から両側後頭葉、頭頂葉のパワーが増大し、次いで左前頭葉、左後側頭葉のパワーが増大する例を認めた。また、他の被験者では、両側前頭葉のパワーが増大し、その後左後側頭葉に移行した例を認めた。このことは、視覚情報処理においても情報の種類や情報を処理する個人間で処理過程に違いがおこる可能性が考えられる。サルを用いた実験では下側頭葉領域が腹側経路として視覚性の認知、記憶に関与していると言われている。今回の実験結果から多くの被験者は mCBT による視覚情報処理に、後側頭葉における腹側経路が関与したと想定されるが、一部後頭頭頂葉のパワーが先に増大した例があった。角度などの空間位置情報は背側経路が関与するという報告があり、このような例では図形の数を空間位置情報として捕えていた可能性がある。

Goldberg は左前頭葉は既存の情報にもとづいた反応を行い、右前頭葉は新奇な刺激に対する反応を行なうという作業仮説を立てている。ただし、この脳の側性化は左利きの者や女性では必ずしもあてはまらないという<sup>3)</sup>。年少小児においても利き手が定まっておらず、年齢が進むにしたがって利き手が決定する。mCBT における年齢による収束状況を検討してみると、健常右利き 5~6 歳の男児は前提条件に依存しない低得点であった。7~8 歳ごろより前提条件への依存が開始され、13~15 歳頃に成人男性と同得点となった。すなわち右利き男性の前頭葉機能は右前頭部から左前頭部に移行するものと考えられる。健康右利き成人男性では  $\gamma$  パワーの増大は時間の経過とともに右前頭部から左前頭部へ移行した。内省報告でも課題前半では標的カードに依存しない選択を行い、課題後半では標的カードに似たものを選んでいたと言う。このことから右前頭部のパワーの増大は新奇刺激に対する情報処理を、左前頭部におけるパワーの経時的増大は前提刺激に依存した情報処理を反映していると考えられる。また、選択カード提示直前に認められる左後側頭部のパワーの増大は色、形、などの視覚刺激を内的に表象していく情報処理過程を反映していると

考えられる。ADHD 女児の脳波周波数解析については、課題の前半も後半も右前頭部に  $\gamma$  パワーの増大は固定し、左前頭部、左後側頭部への  $\gamma$  パワーの移行を認めなかった。このことは ADHD の前頭葉機能の側性化の発達障害を反映している可能性があるが、今後症例を重ねる必要がある。

行動は言語化された概念と情動により制御されており、前者は左大脳半球が後者は右大脳半球が優位に機能していると言われている<sup>10)</sup>。情動的知覚により右前頭葉の  $\alpha$  波の脱同期化が出現するという報告があり<sup>11)</sup>、pleasant、unpleasant 画像により右前頭部に  $\gamma$  帯域の同期化発振を認めたという報告もある<sup>12)</sup>。情動の知覚/表出は外界刺激、内界刺激の認知によって起こり、これらの情報は眼窩部前頭葉と密接に連絡している。そのため、視覚認知から行動発現に至る過程で左右の前頭葉の果たす役割に違いが生ずることが推定される。その情報処理過程における前頭葉の果たす役割は今後神経心理学的検査、神経画像検査、電気生理学的検査により詳細が解明されると思われる。小児においても mCBT などの前頭葉側性化に関する検査を施行中の脳波周波数解析を詳細に検討することで、前頭葉の側方性と表象過程を客観的に評価できる可能性が示唆される。

## 文献

- 1) Goldberg E, Podell K, *et al*: Cognitive bias, functional cortical geometry and the frontal lobes: laterality, sex and handedness. *J Cognit Neurosci* 6: 276-296, 1994.
- 2) 青柳閣郎, 相原正男ら: 自閉症児および注意欠陥/多動性障害児の前頭葉機能に関する神経心理学的検討。脳と発達, 2002 (印刷中)。
- 3) Bressler SL: The gamma wave: a cortical information carrier? *Trends Neurosci* 13: 161-162, 1990.
- 4) Crone NE, Boatman D, *et al*: Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. *Clin Neurophysiol* 112: 565-582, 2001.
- 5) Tallon-Baudry C, Bertrand O: Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cognit Neurosci* 3: 151-162, 1999.
- 6) Pfurtscheller G, Christa N, *et al*: 40 Hz oscillations during motor behavior in man. *Neurosci Lett* 164: 179-182, 1993.
- 7) 相原正男: 前頭葉てんかん児と認知障害。認知神経科学 vol 2(2): 130-133, 2000.
- 8) 鹿島晴雄, 加藤元一郎: Wisconsin Card Sorting Test (Keio Version) (KWCST)。脳と精神の医学 6: 209-216, 1995.
- 9) 神谷裕子, 相原正男ら: 能動的持続注意課題遂行時における意識変化の定量化に関する検討—体性感覚事象関連電位出現前後の脳波パワースペクトル解析—。脳波と筋電図 27: 371-379, 1999.
- 10) Bear DM: Hemispheric specialization and the neurology of emotion. *Arch Neurol* 40: 195-202, 1983.
- 11) Davidson RJ: EEG measures of cerebral asymmetry: conceptual and methodological issues. *J Neurosci* 39: 71-89, 1988.
- 12) Muller MM, Keil A, *et al*: Processing of affective pictures modulates right-hemispheric gamma band EEG activity. *Clin Neurophysiol* 110: 1913-1920, 1999.

# Limited Dorsal Myeloschisis Associated with Multiple Vertebral Segmentation Disorder

Mitsuo Isono<sup>a</sup> Makoto Goda<sup>a</sup> Tohru Kamida<sup>a</sup> Keisuke Ishii<sup>a</sup>  
Hidenori Kobayashi<sup>a</sup> Tomomi Maeda<sup>b</sup> Kazuhide Imai<sup>b</sup> Tatsuro Izumi<sup>b</sup>

Departments of <sup>a</sup>Neurosurgery and <sup>b</sup>Pediatrics, Oita Medical University, Oita, Japan

## Key Words

Spina bifida · Limited dorsal myeloschisis · Spondylothoracic dysostosis · Segmental vertebral disorders · MRI

## Abstract

A 3-year-old girl was admitted to our department with spina bifida occulta. At birth, thoracic dysplasia with severe respiratory dysfunction and a soft pedunculated mass connecting with an intradural mass were noted. The patient did not start to walk and partial removal of the intradural mass was performed via a laminectomy of the fused vertebrae. There was no boundary between the spinal cord and the mass and the histological diagnosis of this mass was connective tissue. The anomalies in this case were considered to be multiple vertebral segmentation disorder (MVSD) and limited dorsal myeloschisis. The coincidence of these anomalies might suggest the causal genesis of MVSD.

Copyright © 2002 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Developmental malformations of vertebrae are rare and extremely variable. Several entities have been indicated, but definite classification derived from the appropriate

pathogenesis remains uncertain [1-5]. The association with various forms of spina bifida is well known for these malformations, indicating an etiological link [5-8]. We present a case of spina bifida associated with spondylothoracic dysostosis (STD), one of the developmental malformations of vertebrae. Analysis of this coincidence was useful in considering the pathogenesis of these entities.

## Case Report

A 3-year-old girl was admitted to our department with spina bifida occulta on May 8, 2000. The child's parents were nonconsanguineous and there was no significant family history, including spinal or other congenital anomalies.

The patient was delivered on May 8, 1997, without complication at 38 gestational weeks. The patient's birth weight was 2,120 g and her height was 42.2 cm; her Apgar scores were 2 and 6. At birth, thoracic dysplasia and a soft pedunculated mass the size of the tip of a thumb in her upper back were noted and radiological examinations revealed missing cervical and thoracic vertebrae with missing ribs. Although the patient did not show marked neurological deficit, her respiratory condition was very poor and she was treated with artificial respiration. There were no anomalies of other organ systems.

She was discharged 3 months later, but she needed oxygen administration. Magnetic resonance images (MRIs) performed during this period showed spina bifida occulta and an intraspinal mass connected to the mass on her back. Surgical intervention for this lesion was not chosen at that time because of the patient's respiratory condition and lack of neurological deficit. After 2 years, her respiratory condition improved and oxygen administration was stopped.

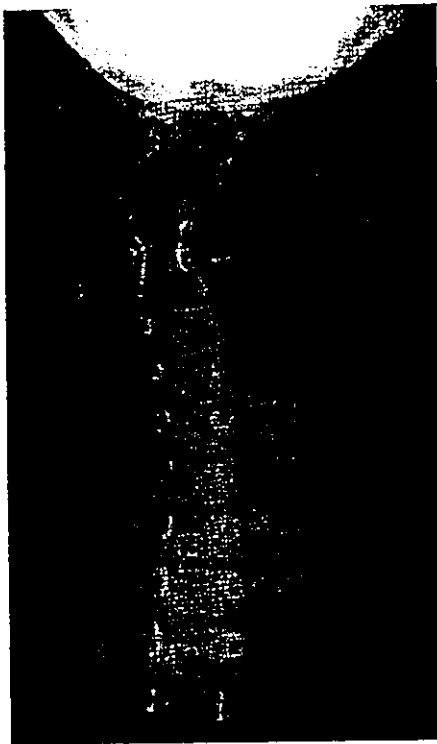
## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail karger@karger.ch  
www.karger.com

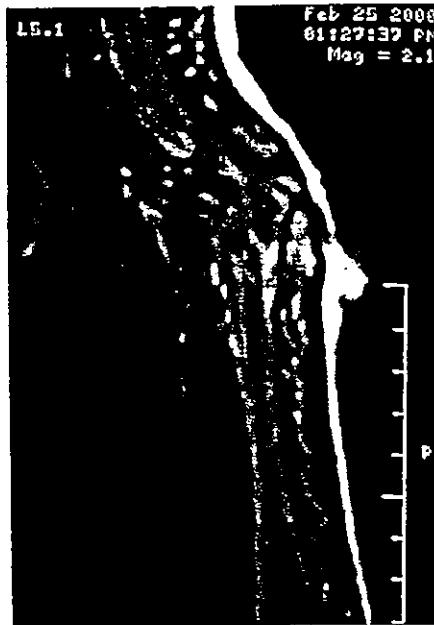
© 2002 S. Karger AG, Basel  
1016-2291/02/0361-0044\$18.50/0

Accessible online at:  
www.karger.com/journals/pnc

Mitsuo Isono  
Department of Neurosurgery, Oita Medical University  
1-1, Idaiaoka, Hasama-machi  
Oita 879-5593 (Japan)  
Tel. +81 97 586 5861, Fax +81 97 586 5869, E-Mail isonom@oita-med.ac.jp



**Fig. 1.** Plain X-ray at admission showing multiple missing cervical and thoracic vertebrae and ribs with fused vertebrae and scoliosis.



**Fig. 2.** A T2-weighted MRI obtained on admission, indicating an isointense mass which was linked to the subcutaneous mass and compressed the spinal cord. Syringomyelia formation was also noted in the thoracic spinal cord.



**Fig. 3.** A T1-weighted MRI revealing a low-intense mass and syringomyelia.

The patient's mental development was almost normal, but she did not start walking. Follow-up MRIs revealed increased compression of the spinal cord by the intraspinal mass. On admission to our department, her height was 75 cm and her weight was 6.4 kg. She showed severe kyphosis and neurological examinations revealed motor weakness and hypotonia of both lower extremities. Radiological examinations revealed two missing cervical vertebrae and four missing thoracic vertebrae with missing ribs. Multiple fused vertebrae were also found at the upper thoracic level (fig. 1). MRIs revealed an intradural extra-axial mass that was linked to the subcutaneous mass, mimicking dermal sinus. The mass was isointense on T1-weighted images and low-intense on T2-weighted images. A part of the mass was enhanced by Gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid. Syringomyelia was observed within the spinal cord below the mass (fig. 2–4). CT with three-dimensional images showed fused vertebrae and spina bifida (fig. 5).

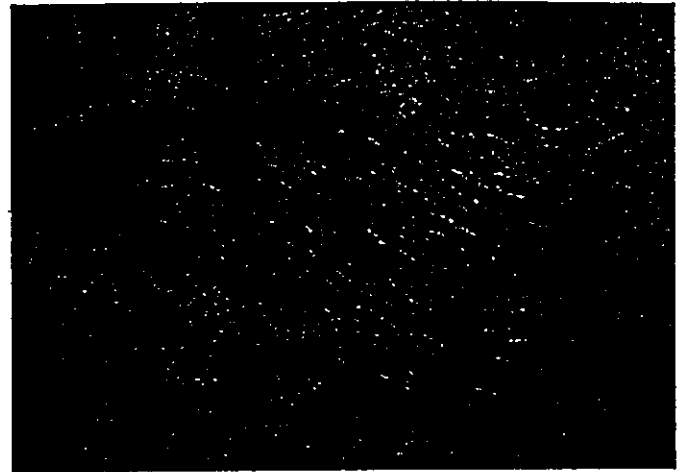
Due to the increase in pressure on the spinal cord, an operation on the intradural mass was performed on May 12, 2000. A midline skin incision revealed striated connective tissue entering the spina bifida within the fused upper thoracic vertebrae. A partial laminectomy of these fused vertebrae revealed intradural extension of the striated tissue through the dural defect. Intradural observation showed transition of the striated tissue to the mass formation, which



**Fig. 4.** A Gadolinium-diethylene triamine pentaacetic acid enhanced T1-weighted image. The subcutaneous mass and the margin of the intradural mass were enhanced.



**Fig. 5.** A three-dimensional image of the low cervical and upper thoracic vertebrae on admission, showing fused vertebrae with spina bifida.



**Fig. 6.** A photomicrograph of the intradural mass showing connective tissue including peripheral nervous tissue.

appeared similar to normal spinal cord. There was no boundary between the spinal cord and the mass. Intraoperative histological diagnosis of this mass was connective tissue, and the mass was partially removed. After the removal, a fistula was observed within the mass and clear cerebrospinal fluid was excreted, which indicated that the syrinx formation extended into the connective tissue mass. After the dural repairment, bone transplantation by frozen allograft was performed to prevent further development of kyphosis.

Histological examination of the mass revealed that it was connective tissue including peripheral nervous tissue and calcification. There were no findings indicating a neoplastic lesion (fig. 6).

The patient's postoperative course was uneventful and she was discharged home 10 days after the surgery. Postoperatively, she has been doing well and was able to start walking 4 months after the surgery.

## Discussion

Several forms of segmental vertebral disorders have been reported and multiple vertebral segmentation disorders (MVSDs) have been categorized. This condition has autosomal dominant or recessive inheritance, though sporadic cases have been reported [1], and the vertebral segmentation disorders consist of fusion or absence of vertebrae, hemivertebrae and butterfly vertebrae. Various anomalies of ribs can be associated, often resulting in the formation of a 'crab-like' thorax. Other major congenital anomalies are usually uncommon [2]. There have been

numerous reports on this entity but the variety of terms for classification has resulted in considerable semantic and nosological confusion [1-5].

Recently, Mortier et al. [2] summarized the literature and clearly classified three distinct types of MVSDs. The first entity is characterized by a symmetrical crab-like thorax, and vertebral segmentation disorders usually involve the entire vertebrae. This type is known as Jarcho-Levin syndrome, and autosomal recessive inheritance has been indicated. This type is considered the most severe type, and death from respiratory infections before the age of 2 years could be the rule. The second type, representing so-called STD, has an autosomal recessive mode of inheritance, and the third type, representing so-called spondylo-costal dysostosis (SCD), has an autosomal dominant mode of inheritance. In both STD and SCD, MVSDs throughout the entire spine in addition to fusion and/or absence of ribs can be observed. These anomalies tend to be milder in patients with SCD. Thus, patients with SCD could have a normal life span, while certain patients with STD may die in infancy because of respiratory failure. There are also patients with STD who could survive to adulthood with minimal symptoms [2].

Another clinical entity known as segmental spinal dysgenesis (SSD) is characterized by a sporadic disorder causing localized deformity of the thoracolumbar, lumbar or lumbosacral spine. This condition is associated with

the abnormal development of the underlying spinal cord and nerve roots. An association with closed spinal dysraphisms has also been reported and a segmental maldevelopment of the neural tube has been indicated as the causal genesis [3, 9]. There are several characteristics common to both SSD and MVSD, including various vertebral abnormalities and occasional rib abnormalities and the possible association with spinal dysraphism [3, 9]. Thus, it seems to be difficult to differentiate the two types of anomalies clearly. However, Tortori-Donati et al. [3] indicated several features that appear to be typical of SSD and distinctly uncommon in MVSD: (1) sporadic disorder, (2) uncommon infantile respiratory disease, and (3) the typically localized vertebral malformation in a determined spinal segment, usually in the thoracolumbar or upper lumbar spine. They also indicated the segmentally abnormal spinal cord as the most important characteristic and argued that these are separate entities, with the main differential features being typically segmental malformation of the spine and spinal cord [3].

The clinical characteristics observed in our case were as follows: no familial incidence indicating hereditary disorders; vertebral segmentation anomalies with fused vertebrae at the cervical and thoracic level; rib anomalies, and closed spinal dysraphism. Although it is difficult to determine the precise entity, the clinical characteristics of the present case suggest a possible diagnosis of STD.

In this case, the associated spinal anomaly should be considered a dysraphism. The characteristics of this dysraphism were as follows: (1) almost normal development of skin and myofascial tissue; (2) a very limited midline defect of neural arches and dura; (3) the connecting stalk

between the intradural and extradural masses traveled through this defect; (4) an essential neural outgrowth of the intradural mass from the dorsal surface of the spinal cord, and (5) extension of the central canal into the core of the mass. Although the skin-covered mass did not consist of meningocele or myelocystocele, these characteristics were compatible with limited dorsal myeloschisis (LDM) [10–12]. LDM differs from the common variety of thoracolumbar or lumbosacral open neural tube defects and several studies have indicated the high incidence of LDM in cervical or thoracic lesions [10–12]. LDM is considered to be caused by incomplete fusion of the posterior part of the neural tube, and at this level, the cutaneous ectoderm fails to separate from the neuroectoderm. However, the basic configuration of the neural tube has been achieved, except for a thin slip in the dorsal midline. Thus, this incomplete neurulation could form different kinds of neural tube defects [10–12].

Association with various forms of spinal dysraphisms and MVSD has also been reported [4–8, 13]. These facts might indicate an etiological link between MVSD and neural tube defects, and early gastrulation defects might be considered the causal genesis of this association [6, 14]. In our case, however, the neural tube defect was considered to be LDM, in which presumably most of the neurulation has been completed [11]. This fact might indicate that early neurulation defects did not occur in this case. Also, in this case, MVSD and LDM occurred in exactly the same place. Thus, the facts in this case did not indicate that an early neurulation defect might evoke MVSD. Other additional genetic factors should be considered as the causal genesis of MVSD.

## References

- 1 Ayme S, Preus M: Spondylocostal/spondylothoracic dysostosis: The clinical basis for prognosticating and genetic counseling. *Am J Med Genet* 1986;24:599–606.
- 2 Mortier GP, Lachman RS, Bocian M, Rimoin DL: Multiple vertebral segmentation defects: Analysis of 26 new patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1996;61:310–319.
- 3 Tortori-Donati P, Fondelli MP, Rossi A, Raybaud CA, Cama A, Carpa V: Segmental spinal dysgenesis: Neuroradiologic findings with clinical and embryonic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:445–456.
- 4 Solomon L, Jimenez B, Reiner L: Spondylothoracic dysostosis: Report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:201–205.
- 5 Wynne-Davies R: Congenital vertebral anomalies: Aetiology and relationship to spina bifida cystica. *J Med Genet* 1975;12:280–288.
- 6 Duru S, Ceylan S, Guvenc BH: Segmental costovertebral malformations: Associations with neural tube defects. Report of 3 cases and review of the literature. *Pediatr Neurosurg* 1999;30:272–277.
- 7 Giacoia GP, Say B: Spondylocostal dysplasia and neural tube defects. *J Med Genet* 1991;28:51–53.
- 8 Reyes MG, Morales A, Harris V, Barreta TM, Goldberg H: Neural defects in Jarcho-Levin syndrome. *J Child Neurol* 1989;4:51–54.
- 9 Scott RM, Wolpert SM, Bartoszesky LE, Zimble S, Karlin L: Segmental spinal dysgenesis. *Neurosurgery* 1988;22:739–744.
- 10 Pang D, Dias MS: Cervical myelomeningoceles. *Neurosurgery* 1993;33:363–373.
- 11 Steinbok P, Cochrane DD: Cervical meningoceles and myelocystoceles: A unifying hypothesis. *Pediatr Neurosurg* 1995;23:317–322.
- 12 Steinbok P: Dysraphic lesions of the cervical spinal cord. *Neurosurg Clin N Am* 1995;6:367–376.
- 13 Herold HZ, Edlitz M, Baruchin A: Spondylothoracic dysplasia. A report of ten cases with follow-up. *Spine* 1988;13:478–481.
- 14 Dias MS, Walker ML: The embryogenesis of complex dysraphic malformations: A disorder of gastrulation? *Pediatr Neurosurg* 1992;18:229–253.

# Heterozygous *GLDC* and *GCSH* Gene Mutations in Transient Neonatal Hyperglycinemia

Shigeo Kure, MD,<sup>1</sup> Kanako Kojima, MD,<sup>1</sup> Akiko Ichinohe, MD,<sup>1</sup> Tomoki Maeda, MD,<sup>2</sup> Rozalia Kalmanchev, MD,<sup>3</sup> György Fekete, MD,<sup>3</sup> Suzan Z. Berg, MS,<sup>4</sup> Jim Filiano, MD,<sup>4</sup> Yoko Aoki, MD,<sup>1</sup> Yoichi Suzuki, MD,<sup>1</sup> Tatsuhiro Izumi, MD,<sup>2</sup> and Yoichi Matsubara, MD<sup>1</sup>

Transient neonatal hyperglycinemia is clinically or biochemically indistinguishable from nonketotic hyperglycinemia at onset. In the case of transient neonatal hyperglycinemia, the elevated plasma and cerebrospinal fluid glycine levels are normalized within 2 to 8 weeks. To elucidate the pathogenesis of transient neonatal hyperglycinemia, we studied three patients by screening mutations in the genes that encode three components of the glycine cleavage system. Heterozygous mutations were identified in all of the three patients, suggesting that transient neonatal hyperglycinemia develops in some heterozygous carriers for nonketotic hyperglycinemia.

Ann Neurol 2002;52:643–646

Nonketotic hyperglycinemia (NKH) is an inherited metabolic disease with autosomal recessive trait characterized by accumulation of glycine in body fluids.<sup>1</sup> In typical cases with neonatal onset, severe neurological symptoms such as convulsive seizures, coma, and respiratory distress develop within a few days after birth. Most patients have an early fatal outcome, and survivors are severely retarded. Several patients have been described with the peculiar phenotype of transient neonatal hyperglycinemia (TNH).<sup>2,3</sup> At presentation, the patients with TNH were clinically indistinguishable from patients with neonatal-onset NKH, with elevated cerebrospinal fluid to plasma glycine ratios diagnostic

From the <sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, Sendai; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Oita Medical University School of Medicine, Oita, Japan; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Hungary; and <sup>4</sup>Department of Clinical Genetics, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH.

Received Feb 3, 2002, and in revised form Jul 22. Accepted for publication Jul 22, 2002.

Published online Oct 22, 2002, in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/ana.10367

Address for correspondence: Dr Kure, Department of Medical Genetics, Tohoku University School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aobaku, Sendai 980-8574, Japan.  
E-mail: skure@mail.cc.rohoku.ac.jp

of NKH and a burst-suppression pattern on the electroencephalogram. By 2 to 8 weeks of age, their elevated plasma and cerebrospinal fluid glycine levels returned to normal. Most patients showed normal psychomotor development whereas some had severe neurological sequelae.<sup>4</sup> The cause of TNH remains unknown. Recurrence of TNH in a family has not been reported; thus, evidence for a genetic cause is lacking.<sup>1</sup>

The metabolic lesion for NKH lies in the glycine cleavage system (GCS).<sup>5</sup> The GCS is a mitochondrial multienzyme system that consists of four individual components; P-protein, glycine decarboxylase; T-protein, aminomethyltransferase; H-protein, hydrogen carrier protein; L-protein, dihydrolipoamide dehydrogenase. P-, T-, H-, and L-proteins were encoded by *GLDC*, *AMT*, *GCSH*, and *GCSL* genes, respectively. Several NKH-causing mutations have been identified in *GLDC*<sup>6–8</sup> and *AMT*.<sup>9–11</sup> No mutations have been identified in *GCSH* to date. Three components, P-, T-, and H-proteins, are specific for the GCS, whereas L-protein is a housekeeping enzyme and also is used as the E3 component of  $\alpha$ -keto acid dehydrogenase complexes such as the pyruvate dehydrogenase complex. Mutations in the dihydrolipoamide dehydrogenase gene cause Leigh's disease, which lacks hyperglycinemia.<sup>12</sup> To elucidate the genetic background of TNH, we screened three GCS-specific genes, *GLDC*, *AMT*, and *GCSH*, for mutations in three patients with TNH.

## Patients and Methods

Clinical and biochemical features of Patients 1 to 3 are summarized in the Table. All the patients had elevated cerebrospinal fluid to plasma glycine ratios diagnostic of NKH. The GCS activity in lymphoblasts established from Patient 3 was measured by decarboxylation assay of [<sup>14</sup>C]glycine.<sup>13</sup> The *GLDC*, *AMT*, and *GCSH* genes consist of 25 exons,<sup>8</sup> 9 exons,<sup>14</sup> and 5 exons,<sup>15</sup> respectively. All the exons of *GLDC*, *AMT*, and *GCSH* of Patients 1 to 3 were amplified for direct sequencing analysis as described.<sup>15</sup> A large deletion containing exon 1 of *GLDC* was detected by semiquantitative polymerase chain reaction (PCR) amplification using the highly conserved processed pseudogene of *GLDC* ( $\psi$ *GLDC*) as a gene dose control.<sup>8</sup> H-protein cDNA was amplified from lymphoblast poly(A<sup>+</sup>) RNA by reverse transcription (RT)-mediated polymerase chain reaction using HHE1F and HHE5R primers as described.<sup>15</sup> Informed consent was obtained from the patients, and the ethics committee of Tohoku University School of Medicine gave ethical approval.

## Results

Sequencing analysis of entire coding regions of *GLDC*, *AMT*, and *GCSH* showed three heterozygous mutations in three patients with TNH. Patient 1 had a heterozygous G to A substitution in exon 20 of *GLDC* (Fig 1A). This base change generated a termination codon (TAG) from tryptophane codon (TGG) at amino acid 805 (W805X). Human P-protein is con-



Table. Clinical and Biochemical Findings of Patients 1 to 3

Characteristic	Patient 1	Patient 2	Patient 3 <sup>a</sup>
Age (yr)	2 y	6 y	5 y
Gender	Female	Female	Male
Ethnicity (nationality)	White American	White (Hungarian)	Asian (Japanese)
Consanguinity of parents	None	None	None
Affected pedigree member	None	None	None
Onset	First day of life	First day of life	First day of life
Initial symptom	Convulsion	Convulsion	Convulsion, hypotonia
Glycine concentration in symptomatic periods (μmol/L)			
CSF (1–12) <sup>b</sup>	55.7	27.9	97.1
Serum (125–350) <sup>b</sup>	1,002	337	782
CSF to serum ratio (0.012–0.040) <sup>b</sup>	0.055	0.083	0.12
MRI findings <sup>c</sup>			
Agenesis of corpus callosum	None	None	None
Delay in myelination	Slight	None	None
EEG findings			
Neonatal period	Burst suppression	Multifocal spikes	Burst suppression
Current	Normal	Normal	Normal on vitamin B6
Outcome			
Seizure	Continued	Free	Response to vitamin B6
Mental retardation	Severe	Mild	Severe
Other findings	Microcephaly	Mild gait ataxia	Vitamine B6 dependency

<sup>a</sup>See Maeda and colleagues 20 for the detailed clinical course.

<sup>b</sup>Normal range.

<sup>c</sup>MRI spectroscopy was not performed for measurement of glycine concentration in brain.

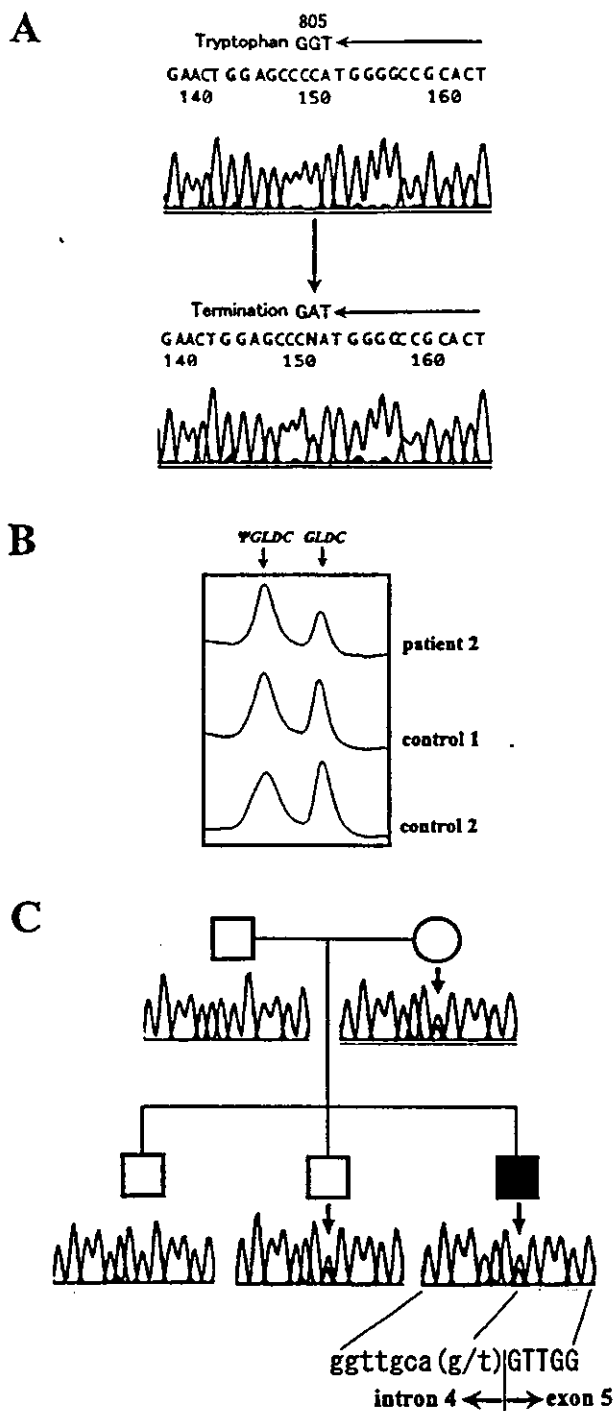
CSF = cerebrospinal fluid; MRI = magnetic resonance imaging; EEG = electroencephalogram.

sisted of 1,020 amino acids and W805X mutation is deduced to produce a profoundly truncated polypeptide of P-protein. In Patient 2, sequencing analysis did not show any nucleotide change, but a deletion of exon 1 was identified in *GLDC*. The deletion was detected by comparing relative copy number of true *GLDC* gene and  $\psi$ *GLDC* gene. The peak area ratio of *GLDC*/ $\psi$ *GLDC* in Patient 2 was 0.45, whereas those of the control subjects were  $0.93 \pm 0.12$  ( $n = 15$ ), indicating that Patient 2 was hemizygous for exon 1 region of *GLDC* (see Fig 1B). In Patient 3, we identified a heterozygous G to T substitution at the splice acceptor site of intron 4 (IVS4-1G>T) in *GCSH* (see Fig 1C). Family member analysis showed that his mother and second brother had the same mutation. The effect of the IVS4-1G>T mutation was characterized further by analysis of the H-protein mRNA expressed in lymphoblasts. We amplified the H-protein cDNA fragment that contained an entire coding region by RT-PCR and found a cDNA fragment (684bp) in both a control subject and Patient 3 (see Fig 2A). We previously reported a single nucleotide polymorphism, L21S, in the first exon of *GCSH*.<sup>15</sup> Patient 3 was heterozygotes of the L and S alleles in the genomic sequence (see Fig 2B) whereas only the L allele was detected in the cDNA sequence (see Fig 2C), indicating that the S allele was not expressed. The GCS activity of the lymphoblast cells established from Patient 3 was 0.8nmol

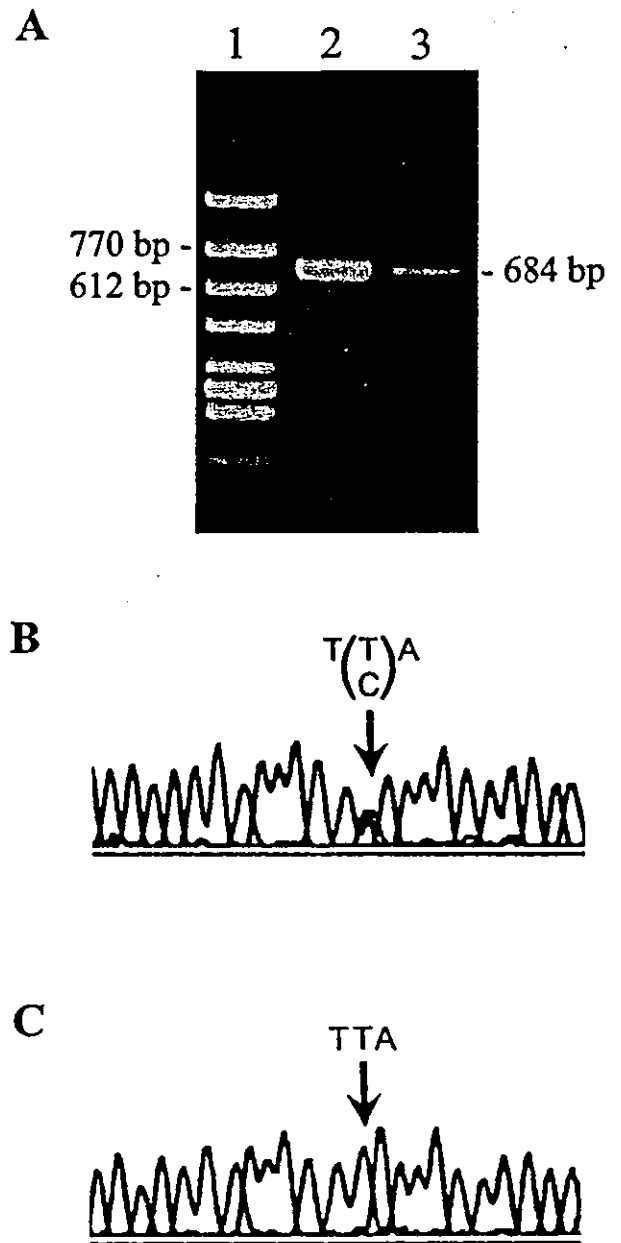
of <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> formed per milligram protein per hour whereas the normal range was between 0.61 and 1.6.<sup>13</sup>

### Discussion

To our knowledge, this is the first report to describe genetic mutations in patients with TNH. Patient 1 had a nonsense mutation in *GLDC*, and a large deletion in *GLDC* was identified in Patient 2. In Patient 3, a splicing mutation, IVS4-1G>T, was found in intron 4 of *GCSH*. Only transcripts from the normal allele were detected by RT-PCR analysis, probably because the splicing mutation caused rapid degradation of the transcripts. No *GCSH* mutation has been reported to date regardless of disease phenotype. No other mutation was identified in the other allele of each mutated gene, indicating that Patients 1 to 3 are heterozygous carriers for NKH. In Patient 3, the heterozygosity is compatible with the normal GCS activities in his lymphoblast cells because there were no significant difference between heterozygous carriers and control subjects.<sup>13</sup> In addition, the heterozygosity is also compatible with the normal oral glycine loading test in a previous report.<sup>2</sup> Assuming that the incidence of NKH is 1 in 60,000 to 250,000 births, the prevalence of NKH carrier is estimated to be 1 in 123 to 1 in 250.<sup>16</sup> It is therefore unlikely that Patients 1 to 3 were heterozygous carriers by chance. Incidence of TNH is far less than 1 in 250, apparently indicating that TNH dose not always de-



**Fig 1.** Mutations identified in patients with transient neonatal hyperglycinemia. (A) Sequencing of a nonsense mutation (W805X) in GLDC identified in Patient 1. The anticoding strand is shown. Note that the nucleotide change was heterozygous. (B) Relative copy number of GLDC and  $\psi$ GLDC in Patient 2 was measured by semiquantitative polymerase chain reactin method. The areas ratio of two peaks corresponding the GLDC and  $\psi$ GLDC genes was calculated. Note that Patient 2 had a relatively smaller peak of GLDC than two control subjects. (C) Sequencing of the IVS4-1G>T mutation of GCSH identified in the family of Patient 3. A heterozygous g to t substitution was found in Patient 3, his elder brother, and his mother.



**Fig 2.** Analysis of mRNA transcribed from the mutant GCSH allele in Patient 3. (A) Reverse transcription polymerase chain reaction products amplified from lymphoblasts of a control subject (lane 2) and Patient 3 (lane 3). The 684bp cDNA fragment contains the entire coding region of GCSH. Lane 1 shows the  $\phi$ X174/HaeIII size marker. (B) The L21S polymorphism in first exon of GCSH in Patient 3. Note that Patient 3 is a heterozygote of the L allele (TTC) and S allele (TTA). (C) The L21S polymorphism in its cDNA counterpart expressed in lymphoblasts of Patient 3. The 684bp band in lane 3 of panel A was excised and sequenced. Note that only L allele (TTC) was detected.

velop in the heterozygous carriers. In fact, mother and second brother of Patient 3 had no history of TNH despite that they also carried the same splicing mutation. This observation may account for absence of reports that describe recurrence of TNH in a family. Thus far, carrier state for NKH appears to contribute to the development of TNH although an additional unknown factor(s) is likely to participate in the onset of TNH.

It has been commonly believed that the heterozygous carriers for NKH are asymptomatic. Therefore, it is difficult to explain the mechanism of how TNH develops in heterozygous carriers. Many enzymes are known to be transiently immature during the neonatal period. An example is the immaturity of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, which causes neonatal hyperbilirubinemia. Recently, association between an amino acid substitution in the gene and prolonged jaundice with breast milk feeding was reported in Japanese population.<sup>17,18</sup> There is a prevalent mutation, G71R, with an allele frequency of 16%, and the mutant enzyme with G71R mutation had one third of normal activity. Prolonged hyperbilirubinemia developed in the heterozygotes as well as homozygotes of this mutation with much higher incidence than control subjects. Immaturity of the GCS in neonatal period also has been suggested, because plasma glycine levels are significantly higher in neonates than adults.<sup>19</sup> In this context, lower GCS activities in heterozygous carrier may increase risk for hyperglycinemia in neonatal period. It also remains to be explained why Patient 2 had mild intellectual impairment whereas Patients 1 and 3 were severely retarded. All the patients were heterozygotes of NKH, and Patient 3 had considerable GCS activities, suggesting that the differences of the residual activities could not be attributed to phenotypic variations among the patients. Other unknown factors, either genetic or environmental, should influence the prognosis of TNH. Further study is necessary for elucidation of other causative factors in TNH.

---

This work was supported by grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, and the Ministry of Health, Labor, and Public Welfare, Japan (S.K.).

We thank K. Narita for her technical assistance.

---

## References

1. Hamosh A, Johnston MV. Nonketotic hyperglycinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol 2. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:2065–2078.
2. Schiffmann R, Kaye EM, Willis JK, et al. Transient neonatal hyperglycinemia. *Ann Neurol* 1989;25:201–203.
3. Luder AS, Davidson A, Goodman SI, Greene CL. Transient nonketotic hyperglycinemia in neonates. *J Pediatr* 1989;114:1013–1015.
4. Eyskens FJ, Van Doorn JW, Marien P. Neurologic sequelae in transient nonketotic hyperglycinemia of the neonate. *J Pediatr* 1992;121:620–621.
5. Tada K, Narisawa K, Yoshida T, et al. Hyperglycinemia: a defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J Exp Med* 1969;98:289–296.
6. Kure S, Takayanagi M, Narisawa K, et al. Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J Clin Invest* 1992;90:160–164.
7. Toone JR, Applegarth DA, Coulter-Mackie MB, James ER. Biochemical and molecular investigations of patients with nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2000;70:116–121.
8. Takayanagi M, Kure S, Sakata Y, et al. Human glycine decarboxylase gene (*GLDC*) and its highly conserved processed pseudogene ( $\Psi$ *GLDC*): their structure and expression, and the identification of a large deletion in a family with nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 2000;106:298–305.
9. Nanao K, Okamura-Ikeda K, Motokawa Y, et al. Identification of the mutations in the T-protein gene causing typical and atypical nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 1994;93:655–658.
10. Kure S, Mandel H, Rolland MO, et al. A missense mutation (His42Arg) in the T-protein gene from a large Israeli-Arab kindred with nonketotic hyperglycinemia. *Hum Genet* 1998;102:430–434.
11. Toone JR, Applegarth DA, Coulter-Mackie MB, James ER. Identification of the first reported splice site mutation (IVS7-1G->A) in the aminomethyltransferase (T-protein) gene (*AMT*) of the glycine cleavage complex in 3 unrelated families with nonketotic hyperglycinemia. *Hum Mutat* 2001;17:76.
12. Hong YS, Kerr DS, Craigen WJ, et al. Identification of two mutations in a compound heterozygous child with dihydrolipoamide dehydrogenase deficiency. *Hum Mol Genet* 1996;12:1925–1930.
13. Kure S, Narisawa K, Tada K. Enzymatic diagnosis of nonketotic hyperglycinemia with lymphoblasts. *J Pediatr* 1992;120:95–98.
14. Nanao K, Takada G, Takahashi E, et al. Structure and chromosomal localization of the aminomethyltransferase gene (*AMT*). *Genomics* 1994;19:27–30.
15. Kure S, Kojima K, Kudo T, et al. Chromosomal localization, structure, single-nucleotide polymorphisms, and expression of the human H-protein gene of the glycine cleavage system (*GCSH*), a candidate gene for nonketotic hyperglycinemia. *J Hum Genet* 2001;46:378–384.
16. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969–1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
17. Maruo Y, Nishizawa K, Sato H, et al. Association of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999;103:1224–1227.
18. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 1998;46:21–26.
19. Dickinson JC, Rosenblum H, Hamilton PB. Ion exchange chromatography of the free amino acids in the plasma of infants under 2,500 gm at birth. *Pediatrics* 1970;45:606–613.
20. Maeda T, Inutsuka M, Goto K, Izumi T. Transient nonketotic hyperglycinemia in an asphyxiated patient with pyridoxine-dependent seizures. *Pediatr Neurol* 2000;22:225–227.

M. Matsuzaki<sup>1</sup>  
T. Izumi<sup>2</sup>  
K. Shishikura<sup>1</sup>  
H. Suzuki<sup>1</sup>  
Y. Hirayama<sup>1</sup>

# Hypothalamic Growth Hormone Deficiency and Supplementary GH Therapy in Two Patients with Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes

## Abstract

Two pediatric patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes were diagnosed with growth hormone deficiency with the primary lesion identified as the growth hormone-releasing factor producing cells of the hypothalamus. Stimulation tests with insulin, levodopa and sleep did not overcome the deficient pattern of growth hormone secretion. By comparison, the growth hormone-releasing factor stimulation test generated a normal growth hormone response in these two patients. Growth hormone supplementary therapy was effective in terms of growth gain without adverse effects.

## Key words

MELAS · Hypothalamic GH Deficiency · GH Supplementary Therapy

TSH            thyroid stimulating hormone  
TRH            thyroid releasing hormone  
hGH            human growth hormone

## Introduction

Mitochondrial disease is multisystemic and interferes with energy metabolism. Clinical manifestations of MELAS include short stature, seizures, hemiparesis, episodic vomiting, cortical visual disturbance and sensorineural hearing loss [4,10]. Several previously reported endocrine manifestations of MELAS include GH deficiency [1,5], diabetes mellitus [5,14], delayed puberty [14], hypothalamic hypogonadism [7], hypoparathyroidism [14] and hyperaldosteronism [13]. This paper identifies the GRF producing cells of the hypothalamus as the site of the primary GH deficient lesion in two pediatric cases of MELAS and describes the clinical effectiveness of GH supplementary therapy using recombinant hGH.

## Abbreviations

MELAS        mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes  
GH            growth hormone  
GRF            growth hormone-releasing factor  
L-DOPA        levodopa  
CSF            cerebrospinal fluid  
CK            créatine kinase  
LD            lactate dehydrogenase  
DNA            deoxyribonucleic acid  
CT            computed tomography  
IGF-I          insulin-like growth factor-I

## Case Reports

### Case 1

This case was the first daughter of non-consanguineous healthy Japanese parents. Her younger sister has no sign of mitochondrial disease at 7 years of age. The first seizure occurred when she was 5 years of age. She experienced four episodes of transient alternating hemiplegia from the age of 6 to 8 years, stunted growth from 7 years of age, and symptomatic localization related epilepsy with complex partial seizures and gelastic seizures from 8 years of age. Her paternal cousin also experienced complex par-

## Affiliation

<sup>1</sup> Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Department of Pediatrics, Oita Medical University, Japan

## Correspondence

Mihoko Matsuzaki, M.D. · Department of Pediatrics · Tokyo Women's Medical University · School of Medicine · 8-1 Kawada-cho · Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666 · Japan · E-mail: ikyoku@ped.twmu.ac.jp

Received: April 12, 2002 · Accepted after Revision: July 1, 2002

## Bibliography

Neuropediatrics 2002; 33: 271 – 273 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0174-304X