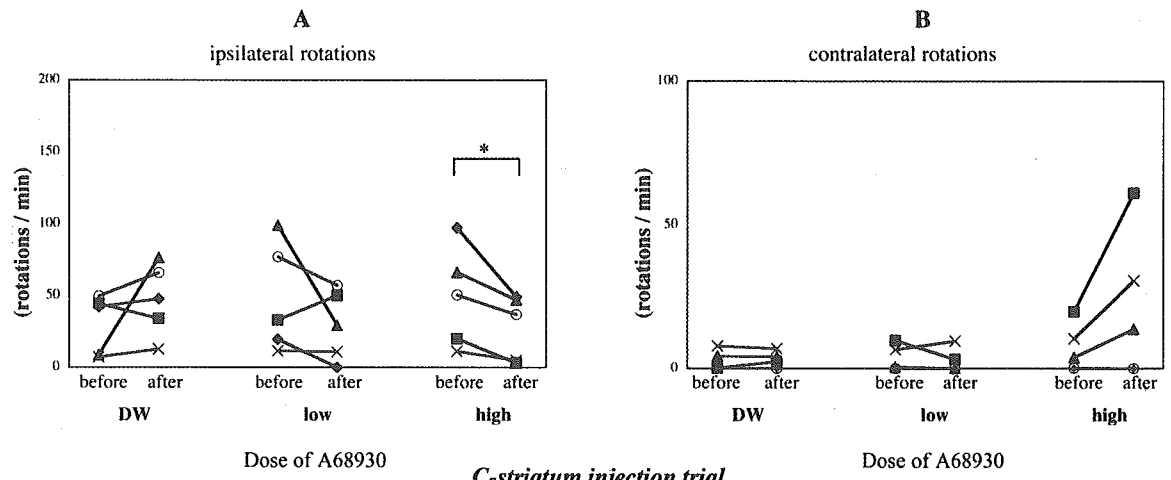
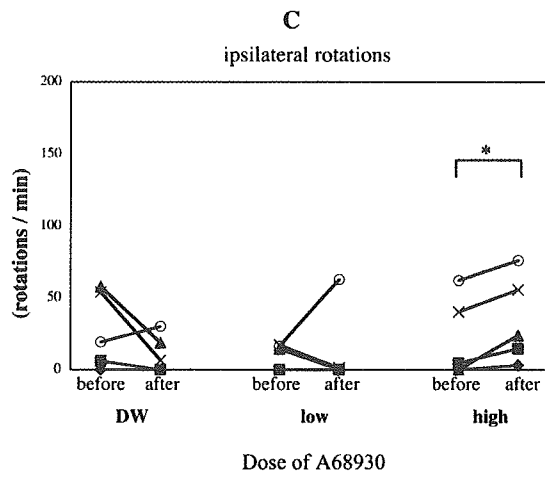
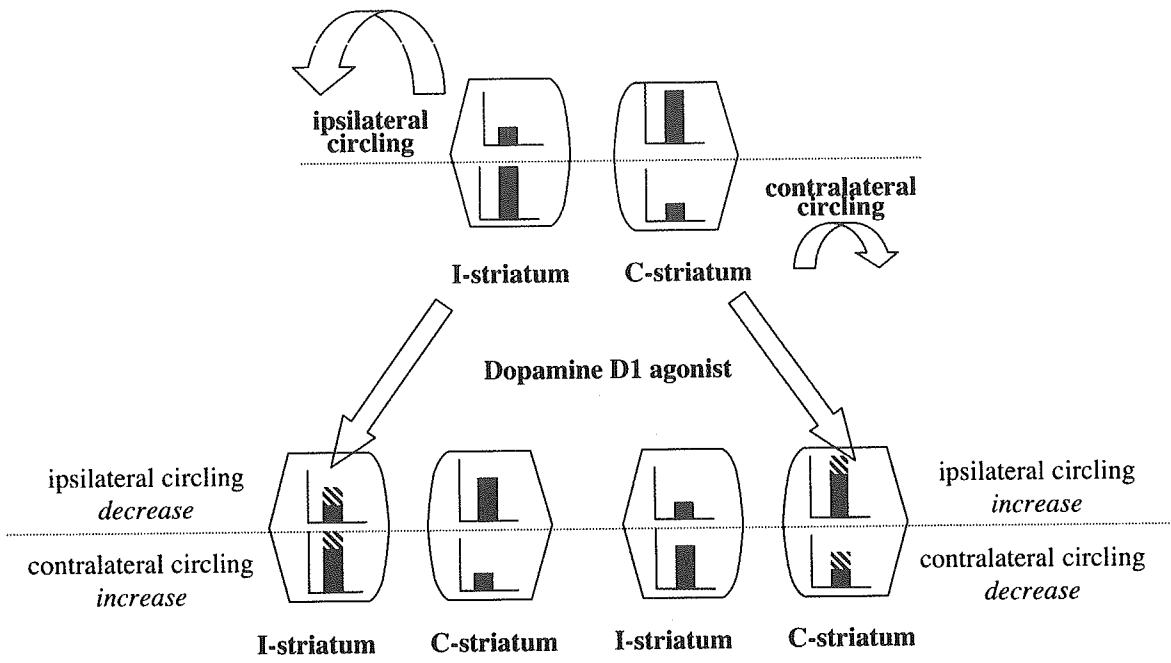


I-striatum injection trial



C-striatum injection trial





Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体 の編集者 名	書籍名	出版社 名	出版 地	出版 年	ページ
田中恭子, 稲垣真澄, 加我牧子	精神遅滞	柳澤正義、 衛藤義勝、 五十嵐隆	小児科の新しい流れ	先端医療技術 研究所	東京	2005	176-180

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌 名	巻号	ページ	出版年
Ito H, Mori K, Hashimoto T, Miyazaki M, Hori A, Kagami S, Kuroda Y.	Findings of brain 99mTc-ECD SPECT in high-functioning autism – 3-dimensional stereotactic ROI template analysis of brain SPECT -	J Med Invest.	52	49-56	2005
橋本俊顕、西村美 緒、森健治、宮崎 雅仁、津田芳見、 伊藤弘道	自閉性障害	脳と発達	37	124-129	2005
西村美緒、橋本俊 顕、宮崎雅仁、森 健治、黒田泰弘	高機能広汎性発達障害の併存 症状に関する検討	脳と発達	37	26-30	2005
竹内めぐみ、島宗 理、橋本俊顕	自閉症におけるワークシステ ムを使った家庭での自立課題 の遂行支援	特殊教育 学研究	43	41-50	2005
Iida T, Kakiyama G, Hibiya Y, Miyata S, Inoue T,	Chemical synthesis of the 3-sulfooxy-7-N-acetylglucosamin yl-24-amidated conjugates of	Steroids.	71(1)	18-29	2006

Ohno K, Goto T, Mano N, Goto J, Nambara T, Hofmann AF	3beta,7beta-dihydroxy-5-cholen-2 4-oic acid, and related compounds: Unusual, major metabolites of bile acid in a patient with Niemann-Pick disease type C1				
Maegaki Y, Kurozawa Y, Hanaki K, Ohno K	Risk factors for fatality and neurological sequelae after status epilepticus in children	Neuropedi atrics.	36(3)	186-92	2005
Singh S, Suzuki T, Uchiyama A, Kumada S, Moriyama N, Hirose S, Takahashi Y, Sugie H, Mizoguchi K, Inoue Y, Kimura K, Sawaishi Y, Yamakawa K Ganesh S	Mutations in the NHLRC1 gene are the common cause for Lafora disease in the Japanese population	J Hum Genet	50	347-52	2005
Wada T, Sugie H, Fukushima Y, Saitoh S	Non-skewed X-inactivation may cause mental retardation in a female carrier of X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X): X-inactivation study of nine female carriers of ATR-X	Am J Med Genet	138	18-20	2005
Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M, Sasada Y, Nakabayashi M,	Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism	J Autism Dev Disord	35	377-85	2005

Fukashiro K, Ohzeki T					
Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M	Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants	Autism	9	487-94	2005
小林奈麻子、稲垣 真澄	Bronx waltzer mouse の多動性回 転行動に対する D 1 アゴニス ト投与の影響	日本神経 精神薬理 学雑誌	24	354	2004
加我牧子、田中恭 子、稲垣真澄	精神遅滞の医学的診断検査に ついて	小児科臨 床	58 (3)	461-465	2005
稲垣真澄、堀口寿 広、加我牧子、杉 江秀夫	脆弱X症候群の聴覚性 P 300 異 常について	臨床脳波	47	135-138	2005
堀口寿広、加我牧 子、稲垣真澄	脆弱X症候群に対する診断的検 査法の指針と疫学的調査の必 要性	脳と発達	37	301-306	2005
加我牧子、稲垣真 澄、堀本れい子、 加賀佳美、鈴木聖 子、羽鳥誉之	誘発脳波と発達－視聴覚刺激 による事象関連電位 Mismatch negativity と P 300 の発達	臨床脳波	47	403-412	2005
Fukuhara Y, Li XK, Kitazawa Y, Inagaki M, Matsuoka K, Kosuga M, Kosaki R, Shimazaki T, Endo H, Umezawa A, Okano H, Takahashi T, Okuyama T	Histopathological and behavioral improvement of murine Mucopolysaccharidosis type VII by intracerebral transplantation of neural stem cells	Molecular Therapy	Nov.	25	2005

IV. 研究成果の刊行物・別冊

2. 精神遅滞

2.1 はじめに

医学が進歩した今日でも、精神遅滞 (Mental Retardation ; MR) そのものを完治させることは困難である。現実的には「治す」ことが治療の目標ではなく、MR 児の生活の質を向上させ、必要な情報を提供していくことが、小児科医にとって重要である。MR 児やその家族を支援するにあたり、医療だけでなく幅広く他領域についても把握しておくことが望ましい。ここでは生涯を通じた支援という観点から、医療だけでなく教育や福祉などとの連携も含め、MR に関する近年の動向についてまとめる。

2.2 診断・定義

MR の医学的診断基準¹⁾には、近年新たな変化はない。すなわち MR とは、①全般的知的機能が同年齢の平均よりも明らかに低く、②適応機能の明らかな制限があり、③18歳までに発症しているという三つの基準を満たす状態であると定義される (表 7.2.1 上段)。MR は状態を示す疾患名で、中枢神経系の機能に影響を与えるさまざまな病態で共通にみられる疾患群であると考えられる。

そのような医学的診断とは別に、精神遅滞 (知的障害) に対する福祉的な捉え方には変化が生じてきている。アメリカ精神遅滞学会 (AAMR) は、今世紀初頭から知的障害の定義について議論を積み重ねてきた。1992年に発表された第9版²⁾ではそれまでの概念を

大きく変える改定がなされた。すなわち、従来の個人内病理としての障害モデルから、サポートモデルへの変革が提唱されたのである。知的な能力と日常生活における活動能力は必ずしも並行したのではなく、個人ごとに必要な援助は異なることを指摘し、必要な援助の様式と強度により分類体系を試みている。さらに2002年に発表された第10版³⁾は、定義については第9版の基本路線を踏襲しつつ、知的障害は個人と環境要因の相互作用による状態と捉え、支援の必要性を一層強調したものとなっている (表 7.2.1 下段)。

世界的には2001年5月に世界保健機構 (WHO) が、国際生活機能分類 ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health)⁴⁾を採択した。それまでの国際障害分類 (International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps ; ICIDH) は、障害者のマイナス面を分類するという考え方をとっていた。これに対し ICF では、障害の有無によらずすべての人を全人的に捉え、生活機能をプラスの面からみるように視点を転換した点で画期的であった。環境因子も重要な観点として取り入れ、汎用性の高い分類となった。ICF の活用により、障害や疾病を持った人のみならず、関係者の共通理解を可能にすると期待されている。しかし、ICF をそのまま子供に適用することについては議論の余地があり、MR を含む発達障害への応用については現在研究が進められているところである⁵⁾。前述の AAMR 第10版では ICF 体系との比

表 7.2.1 精神遅滞の診断・定義

精神遅滞の診断基準 (DSM-IV-TR, 2003年) ¹⁾
<p>A. 明らかに平均以下の知的機能：個別施行による知能検査で、およそ70またはそれ以下のIQ (幼児においては、明らかに平均以下の知的機能であるという臨床的判断による)。</p> <p>B. 同時に、現在の適応機能 (すなわち、その文化圏でその年齢に対して期待される基準に適合する有能さ) の欠陥または不全が、以下のうち二つ以上の領域で存在：意思伝達、自己管理、家庭生活、社会的/対人的技能、地域社会資源の利用、自律性、発揮される学習能力、仕事、余暇、健康、安全。</p> <p>C. 発症は18歳未満である。</p>
アメリカ精神遅滞学会による精神遅滞の定義 (2002年)
<p>1. 精神遅滞とは知的機能と概念・社会・実践的適応スキルで表現される適応行動の著しい制約 (Limitation) によって特徴づけられる障害である。</p> <p>2. 18歳以前に始まる。</p>
<p>適応行動スキル Adaptive Behavior Skills</p> <p>●概念的スキル：言葉の理解と表現、読み書き、お金の概念、自律性 (self-directions)、社会的スキル、対人関係、責任性、自己評価、ルールに従う、服従する、犠牲の回避、ナイーブさ、だまされやすさ</p> <p>●実践的スキル：日常生活活動 (ADL)、食事、身支度、移動、排泄、日常生活行動、食事の準備、服薬、電話の使用、お金の使用、移動、家事、職業的スキル、安全確保</p>

較を試みており、MRに対する共通の考え方が多くみられる。しかしながら、ICFを実際のMRの臨床で利用するには今後さらに検討が必要であろう。

2.3 医学的背景

いかなる疾患であっても治療を行うにあたって正確な「診断」や「評価」が不可欠であることは言うまでもないが、MRについては十分な検査や評価がなされないままの症例が少なからず存在するようである。MRの原因の多くは検査をしてもわからず、治療に役立つ情報が得られにくいという従来の医学的判断に基づいているものと思われる。しかしながら、近年の医学検査技術や遺伝学の進歩はかつての考えを払拭し、MRをもつ子供たちの医療にも大きな変化をもたらしつつある。知能とその発達に関して従来知り得なかった医学生物学的事実が次々と明らかになるにつれて、医学的検査や評価の必要性がますます認識されるようになってきている。以下、具体的にまとめる。

2.3.1 画像検査

被験者の協力と長時間の鎮静を要する画像検査は、特にMR児にとっては負担が大きく、実施が難しかった。しかしコンピュータ技術の著しい進歩は被験者への身体的、時間的侵襲を少なくし、かつ精密な判読を可能としたことから、さまざまな微細な異常も発見できるようになった。例えば、機能的磁気共鳴描出法(functional magnetic resonance imaging ; fMRI) やPET (positron emission tomography)、脳磁図(magneto-encephalography ; MEG)、そして近赤外分光(near infrared spectroscopy ; NIRS)を利用した光トポグラフィー(optical topography)などの脳機能検査が、MRの発症機序や病態生理の解明に大きな役割を担うものと期待されている。

MR児の画像検査の有所見率は9～60%にのぼるとされ⁶⁾、MR児の医学的検査の実態調査⁷⁾では被験者のうちSPECTで84.0%、CTで55.9%、MRIで41.1%に何らかの異常所見を認めた。多くは微細な脳構造異常であったが、中には脳腫瘍や脳梁欠損が発見される症例もあった。微細な脳構造異常と発達の遅れに関する可能性も示唆されており、臨床症状と画像検査所見との関連についてはさらなる研究が必要である。

2.3.2 神経生理学的検査

神経生理学的検査のうち、事象関連電位(ERP)は小児においても比較的容易に実施でき、脳機能の発達を捉えるのに有用な検査である。事象関連電位のうち

P300は刺激の認知、弁別・判断過程を代表する反応とされ、脳機能の発達を捉えることができる。定型発達児の経時的变化をみることによって発達の過程を知るとともに、発達障害児との比較によって障害のメカニズムを明らかにし、治療や療育に役立つ情報を得ることを目的として検査が行われている。

MR児における視覚性オドボール課題のP300を定型発達児と比較したところ、頂点潜時は漢字・図形いずれの課題においても延長しており、課題間の差異はみられなかった。すなわち、漢字も図形も同様の認知処理がなされている可能性が示唆された。またP300潜時の短縮は、暦年齢よりも発達年齢に一致して変化した。頭頂部P300振幅は低く、分布パターンも異なっていた。これらの結果から、MR児の視覚情報処理過程の時間的・空間的異常が考えられている⁸⁾。

ERPによる検討は、MR児においても認知機能の客観的評価法の一つとして有用である。課題を工夫することによりさまざまな認知機能評価への応用も可能であり、認知面の特徴からみたMR児の治療への応用を目指している。

2.3.3 遺伝学的検査

MRの主要な原因として、遺伝子異常が注目されている。中枢神経系に発現する遺伝子は極めて多数存在しており、それらの遺伝子群が時期的・部位的に正常に発現しない場合、MRという表現型をもたらす可能性が考えられている。

古くからMRは男性に多いことが知られており、家族性のMRの研究からX連鎖性精神遅滞(XLMR)の存在が明らかとなっている。X染色体上にあつてMRを主症状とする責任遺伝子には、familial mental retardation(FMR)遺伝子、aristaless-related homeobox(ARX)遺伝子、meth1-CpG-binding protein 2(MecP2)遺伝子などがある。

脆弱X症候群は、男性ではMR、特徴的顔貌、巨大精巣を、女性では保因者の約3割にMRを示す。遺伝子上流の非翻訳領域のCGGリピート配列の伸長があり、FMRの機能を喪失させるために発症し、後の世代ほどMRは重度となる。また自閉的傾向などの特性を示すことから、行動異常との関連性も研究されている⁹⁾。

ARX遺伝子は主に胎児の脳と精巣に発現する転写制御因子である。DNA変異の部位と種類によって表現型は異なり、West症候群を呈したり、MRのみを示したりする。遺伝子発現と臨床症状の関連は複雑でまだ不明な点が多いが、滑脳症と深く関わる事が最

表 7.2.2 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針

●必須項目
・発達・知能検査（遠城寺式、津守・稲毛式、田中・Binet式、Wechsler式など）
・脳波
・頭部CTまたはMRI
・聴力検査（純音聴力検査、語音聴力検査、聴性脳幹反応、耳音響放射など）
●疑う所見があれば実施すべき項目
・代謝・内分泌検査
・心検査（心電図、エコー検査など）
・生検（筋肉、皮膚など）
●可能な限り実施が望ましい項目
・染色体検査（Gバンド、脆弱X染色体、その他）
・誘発電位（視覚誘発電位など）
●その他、実施を考慮すべき項目
・SPECT
・事象関連電位

近明らかとなった¹⁰⁾。

Rett 症候群患者の多くに MecP2 遺伝子変異が見出される。Rett 症候群は正常に発達していた女児において、精神運動発達の退行、手をもみ合わせるようなしぐさ、自閉的傾向、小頭症などのさまざまな症状を認める変性疾患である。MecP2 遺伝子は脳神経細胞において記憶や学習に関わる脳神経細胞由来栄養因子の発現調整に深く関与していることが明らかとなり、また最近では神経膠細胞への関与も示唆されている。さらに臨床症状と遺伝子異常との関連を検討することが必要である。

遺伝子検査により精神遅滞の原因が明らかになり、正確な分子レベルでの診断が可能となることや、遺伝相談が可能になるといったメリットがある。しかし、遺伝子検査には倫理的な問題が含まれており、安易に実施できる検査ではない。安全で適切な遺伝情報の集積と MR の分子遺伝学のあり方を構築するため、現在我が国でも全国規模の研究がスタートしている¹¹⁾。

2.3.4 医学的検査指針

MR 児に対してどこまで医学的検査を行うべきかについては、統一された見解が得られていない。広汎な検査をすべての MR 児に行うことは不利益が大きい。また逆に医学的検査が行われなければ、正確な診断が困難となったり見落としが生じたりすることが懸念される。そこで我々は発達障害専門外来における医学的検査指針¹²⁾を提示した（表 7.2.2）。医学的検査の結果と臨床症状との詳細な検討により、MR に対する医療の質の向上を図り、本人・家族にとって有益な情報を提供していくことが重要であると思われる。

2.4 治療

MR の原因がはっきりしている場合は、その原因に対する直接的な治療が行われる。新生児期にスクリーニングが行われている先天代謝異常症が、その代表である。原則的には体内で代謝できない栄養素の摂取を制限する食餌療法や、不足しているホルモンの補充を行うという治療法であり、MR の発症や進行を防ぐことを目的として行われる。また、てんかんなどの合併症を伴う場合は、その症状の改善のための治療が行われる。先天性奇形などの身体合併症を伴っている場合は、その疾患の治療経過が予後を左右するため、他科とも連携しながら治療を行っていく必要がある。

知的機能そのものの改善は不可能であるため、MR の治療ケアの目標は適応能力の向上、自立してできることを増やすという現実的な対応になるであろう。MR 児・者が日常生活をおくるうえで支障をきたす要因の一つは、行動・情緒の問題や 2 次的に派生する不適応行動をしばしば認めることにある。そして MR では精神疾患の合併が一般人口より 3～4 倍高いと概算されており、多い合併疾患には広汎性発達障害や注意欠陥／多動性障害、気分障害などがある。徴候としては、多動や集中力の持続困難、自傷行為、反復的で常同的な動作などが多くみられる。また MR 児は柔軟な思考や問題解決ができないために混乱しやすく、環境の影響を受けやすいことから、周囲の理解や適切な対応が重要となる。MR 児は虐待やいじめの被害にあうことも多く、精神医学的な問題をさらに深刻なものにしていることもある。このような問題に対する治療は、さまざまな精神医学的アプローチを組み合わせる。本人の知能水準に応じてさまざまな職種が専門性を生かして関わることも必要となる。

●精神医学的アプローチ

①精神療法

行動療法では、強化子を用いて好ましい行動を強化したり、望ましくない行動を消去したりする。具体的に理解しやすいことから、MR 児・者への介入法として長年用いられてきた。誤った信念の訂正や自己教示による弛緩法などのような認知療法も、軽度の MR 者では有効である。葛藤を軽減するために精神力動的治療も、患者や家族に対して用いられる。

②社会技能訓練（ソーシャルスキルトレーニング）

社会生活を営む際に必要な人と人との適切な関わり方について、ロールプレイや小グループによる活動などを通して学ぶことは、MR 児にとって有益である。日常生活へ汎化させ、本人が社会生活に適應できるよ

う支援する。

④親訓練（ペアレント・トレーニング）

MR児の家族は本人の対応に困惑していることが少なくない。家族に対しMRの医学的情報を提示し、不安や苦悩を軽減することが必要である。そして、本人を正しく理解し、適切な対応ができるよう継続的に助言していく。地域の家族会などについても情報を提示し、本人や家族が孤立しないよう働きかける。

④薬物療法

薬物治療の対象となる行動障害（標的症状）は、著しい粗暴性や攻撃性、固執や多動などである。精神科薬物は過去十年で新薬の登場によって使用動向に変化があり、MR児の治療にも影響を及ぼしている。向精神薬の使用率には著変ないが、副作用の少ない非定型抗精神病薬、抗うつ薬（主としてセロトニン再取り込み阻害剤：SSRI）、mood stabilizerとしての抗てんかん薬の使用増加が近年の特徴である。さらに海外の薬物治療ガイドライン¹³⁾の中では、診断と評価を確実に行うこと、治療の標的症状を定めること、必要最小量を用いること、治療効果や副作用については標準化された採点基準を用いて定期的に評価することなどの点が強調されている。そして通常よりも少量から投薬を開始し、緩徐に投薬量を調整することが必要である。

2.5 ライフサイクルからみた支援

MRはほとんどの場合、生涯を通して継続する状態である。小児科医は小児期のことだけではなく、MR児・者のライフサイクルを知り、長期的な展望に立った支援を心がける必要がある。

2.5.1 発見・診断

MRがあっても、早期に診断を受け適切な療育が施された場合、児の長期的予後は良好なものとなり得る。診断や療育の開始により、家族、特に母親は支援者から助言を得て不安を緩和でき、家族にとっての意義も大きい。MRは重度なほど早期に発見されやすく、軽度や境界知能例では青年期、成人期になって問題に気づかれることもある。乳幼児健診で発見されにくい軽度例に対して、就学前の5歳児健診が開始されている地域もあり、今後さらに広い地域で実施され成果をあげることが期待されている。

診断は当事者が最初に出会う「支援の入り口」である。その際の医療者の説明や対応はその後に大きな影響を与える。診断名を告げるだけでなく、利用可能な資源や制度について情報を提供することが重要である¹⁴⁾。

2.5.2 学童期

障害の種類や程度に応じて特別な場において指導を行う従来の障害児教育から、個人の教育的ニーズに応じて必要な教育的支援、すなわち特別支援教育が、平成19年度からすべての小中学校において開始されることとなった。在学中は学習の充実が最大の課題とされがちであるが、卒業後社会へ巣立つための前段階であることも忘れてはならない。学校卒業後行き場がなく、就労はもちろんのこと施設利用も容易ではない現状がみられるからである。卒業してから進路を考えるのではなく、将来どのような生活を送るかを想定して、そのために必要なスキルを身につけることが重要と思われる。学校から社会への「移行」はMR児やその家族にとって非常に難しい問題であり、多方面からの支援を要している。

2.5.3 成人期

高齢化の問題はMRでも例外ではない。現在、知的障害者更生施設では高齢化したMR者への対応が急務となっている。MR者において、できていたことができなくなる、いわゆる退行症状について、健常者との比較研究が始まっている。また発達障害を有する人達においても健常者と同様に、成人病などの疾病を早期に発見し治療することを目的として、障害者のための人間ドックも検討され始めている。

2.5.4 ライフサポート

MR児は生涯にわたり多方面からの支援を必要とする。一人一人の成長過程を知ることは支援に役立つ。養育環境の変化についても同様である。しかし、関係者がすべての情報をやりとりして把握していくことは容易ではない。また家族にとっても度重なる説明を強いられることは大きな負担であるし、過去の情報を記憶に頼った場合には不確実となることも多い。

関係者の連携を円滑に行い、個人の情報を包括的に把握し、ケアにあたる存在が必要と考えられている。しかしコーディネーターなどの人的資源は未だ十分整備された状態とは言い難い。その役割の一端を担うことを目的として情報記録帳が作成されている¹⁵⁾。これは医療、療育、教育、福祉などに関する情報を領域別に記入することができ、関係者が適宜閲覧できる様式となっている。実際使用することによって有用性も問題点も明らかになってくると思われるが、この記録帳が有効に機能するためには、診断や身体的治療にあたる小児科医の協力が重要となってくる。

2.6 おわりに

小児科医の重要な役割は、子供の身体の健康と同様に精神の発達を診ることである。そして、我々小児科医は、診断の時からMR児と継続的に関わることができる人的・制度的支援の情報を提供できる立場にあるが、就労や居住といった生活に密接した問題に関しては現在あまり関わっていないように思う。どこまで小児科医として関わるべきかについてはさまざまな意見があろう。しかしMR児・者の実際の生活を幅広く知ることによって、現在目の前にいる子供や家族に必要な支援や情報は何かということがおのずから明らかになってくるであろう。自分なりの生きがいを持ち、生き生きと社会参加できるように、彼らの将来を見据えた医療福祉サービスの提供が小児科医には今後一層求められる。

文献

- 1) 高橋三郎：DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引。医学書院、東京、2003
- 2) アメリカ精神遅滞学会 編、茂木俊彦 訳：精神遅滞 第9版 定義・分類・サポートシステム。学苑社、東京、1996
- 3) American Association on Mental Retardation: Mental Retardation Definition, Classification, and Systems of Supports. 10th Ed, 2002
- 4) 世界保健機関 (WHO) 障害者福祉研究会 編：ICF 国際生活機能分類 国際障害分類改定版。中央法規、東京、2003
- 5) 太田昌孝：ICFと発達障害。精神医学 45: 1175-1184, 2003
- 6) Battaglia A, et al: Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. Am J Med Genet 82: 60-66, 1999
- 7) 田中恭子ほか：精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 第3報 医学的診断検査の選択および有所見率の実態調査。脳と発達 35: 373-379, 2002
- 8) 佐田佳美ほか：漢字および図形に対する認知機能評価 第2報 精神遅滞児における視覚性事象関連電位 P300。脳と発達 34: 491-497, 2002
- 9) 杉江秀夫ほか：脆弱 X 症候群の臨床像。脳の科学 24: 1099-1105, 2002
- 10) Kitamura K, et al: Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. Nature Genetics 32: 359-369, 2002
- 11) 後藤雄一：精神遅滞をきたす遺伝性疾患のリサーチ・リソースの整備と分子遺伝学研究。厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 総括研究報告書、2004
- 12) 田中恭子ほか：精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 第4報 専門外来における精神遅滞児の医学的検査指針について。脳と発達 36: 224-229, 2004
- 13) Aman GM, et al: Treatment of behavior disorders in mental retardation: report on transitioning to atypical antipsychotics with an emphasis on risperidone. J Clin Psychiatry 65: 1197-1210, 2004
- 14) 稲垣真澄ほか：発達障害児に対する医療・福祉資源の活用と連携の現状 第1報 専門医師と施設・他職種間の連携について。脳と発達 36: 241-247, 2004
- 15) 稲垣真澄：知的障害児の医療・療育・教育・福祉機関への情報伝達における困難性の抽出と「知的障害児・者支援記録帳」作成の試み。厚生労働科学研究費補助金 障害保健福祉総合研究事業 平成16年度分担研究報告書、2004

(田中恭子、稲垣真澄、加我牧子)

ORIGINAL

Findings of brain ^{99m}Tc -ECD SPECT in high-functioning autism - 3-dimensional stereotactic ROI template analysis of brain SPECT -

Hiromichi Ito¹⁾, Kenji Mori¹⁾, Toshiaki Hashimoto²⁾, Masahito Miyazaki¹⁾, Ayuko Hori³⁾,
Shoji Kagami¹⁾, and Yasuhiro Kuroda¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan ; ²⁾Department of Education for the Disabled, Faculty of School Education, Naruto University of Education, Naruto, Japan ; and ³⁾Department of Radiologic Technology, School of Health Science, The University of Tokushima, Tokushima, Japan

Abstract : The aim of this study is confirmation of an abnormal regional cerebral blood flow (rCBF) pattern in high-functioning autism (HFA). Confirmation of an abnormal rCBF pattern in HFA may be useful for elucidate of its pathophysiology and a differential diagnosis, such as with attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Brain ^{99m}Tc -ECD SPECT was performed in 16 cases of HFA. The HFA group consisted of 16 cases of HFA. They were all male, with an IQ of 76~126. They had normal brain MRI findings, and had an age of 9~14 years. We examined abnormal rCBF in HFA by comparing the results to those in the control group. The control group consisted of 1 male and 4 females cryptogenic epilepsy patients with normal intelligence. They have no problems in learning at school or mental or behavioral traits. They had normal brain MRI or SPECT findings, and had an age of 7~15 years. 3-dimensional stereotactic ROI template (3DSRT) was used to analyze SPECT data. We calculated the 'relative rCBF (%)' (RI count of each segment $\times 100$ / Sum of RI count of the corresponding hemisphere), and compared the values between the two groups. We found a significantly low 'relative rCBF (%)' in the left temporal region in the HFA group. We also calculated the 'L/R ratio' (the 'relative rCBF (%)' of a segment on the left side / the 'relative rCBF (%)' of the corresponding segment on the right side), and compared the value for each segment between the two groups. There were no significant differences in any segments between the two groups. We also checked for differences in the 'relative rCBF (%)' between segments on the right side and corresponding segments on the left side in both the HFA and control groups. We found significant right<left perfusion in the angular region and significant left<right perfusion in the pericallosal, thalamus, and hippocampus region in the HFA group. We also found significant right<left perfusion in the temporal region in the control group. Significant hypoperfusion in the left temporal region due to an unidentified underlying brain pathology and abnormal laterality in the angular, temporal (lack of right<left perfusion), pericallosal, thalamus, and hippocampus regions may influence the symptoms of autism. *J. Med. Invest.* 52 : 49-56, February, 2005

Keywords : ^{99m}Tc -ECD SPECT, high-functioning autism, rCBF, 3DSRT

Received for publication August 19, 2004 ; accepted November 30, 2004.

Address correspondence and reprint requests to Hiromichi Ito, Department of Pediatrics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan and Fax : +81-88-631-8697.

INTRODUCTION

Autism is defined solely based on the nature of its characteristic behavior : impairment of social action, communication, and imagination. Several studies on

autism have been conducted using various brain imaging techniques, including magnetic resonance imaging (MRI), single photon emission computed tomography (SPECT), and positron emission tomography (PET). While there have been various reports on brain MRI in autism (1-3), we consider that specific brain lesions have not yet been fully clarified. In autism who do not show abnormal brain MRI findings, brain SPECT may be useful for detecting latent impaired lesions. While there have been various studies at rest regarding brain SPECT in autism (including mentally retarded autism) (4-9), there is still some controversy regarding abnormal regional cerebral blood flow (rCBF). There have been few reports on abnormal brain regions in high-functioning autism (HFA) using PET at rest (10, 11) and there has been no previous report using SPECT at rest in HFA. In this report, HFA is defined as autism as diagnosed by DSM-IV but with an intelligence quotient (IQ) of over 70 ($IQ \geq 70$) by the WISC-III, Tanaka-Binet, or Suzuki-Binet test, while low-functioning autism (LFA) is defined as autism with an IQ of under 70 ($IQ < 70$). Asperger syndrome is diagnosed by DSM-IV. Generally, Asperger syndrome is HFA without retarded speech development. The symptom is influenced by mental retardation (MR) in LFA, but not in HFA. Therefore, it is thought that research on impaired brain regions should be performed in HFA rather than LFA. Confirmation of an abnormal rCBF pattern in HFA may be useful for elucidate of its pathophysiology and a differential diagnosis, such as with attention-deficit / hyperactivity disorder (AD/HD). Therefore, in this study, we examined rCBF using brain technetium-99m-ethyl cysteinate dimer SPECT (^{99m}Tc -ECD SPECT), and compared the findings in 16 cases of HFA (HFA group) to those in 5 cryptogenic epilepsy patients with normal intelligence (control group) to detect abnormal rCBF patterns in HFA. The analysis of brain SPECT was performed using 3-dimensional stereotactic region of interest (ROI) template (3DSRT)(12). 3DSRT analysis of brain SPECT offers several advantages: [1] 3DSRT is fully automated whole brain ROI analysis software, and there is no dispersion derived from differences in the subject, observer, or facility. The reproducibility is very good. Therefore, an objective visual and quantitative assessment is possible for each segment. [2] Analysis requires only a few minutes. 3DSRT is available within a short period at any facility. This is the first report on SPECT findings in HFA using 3 DSRT.

PATIENTS AND METHODS

The data were reported as mean \pm standard deviation (SD) of several experiments. Differences between mean \pm SD were considered to be statistically significance at a value of $p < 0.05$.

The HFA group consisted of 16 cases of HFA (excluding Asperger syndrome). They were all male, with an IQ of 94.7 ± 14.4 (range 76 to 126). They had normal brain MRI findings, and had an age of 11.7 ± 1.8 (range 9 to 14) years. The control group consisted of 1 male and 4 females cryptogenic epilepsy patients with normal intelligence. They have no problems in learning at school or mental or behavioral traits. They had normal brain MRI or SPECT findings, and had an age of 9.80 ± 3.3 (range 7 to 15) years. There were no significant differences in the age between the two groups using Student's t-test or Welch's t-test. After we obtained informed consent regarding SPECT examination from the subject and the subject's parents, we examined brain ^{99m}Tc -ECD SPECT in both the HFA and control groups.

SPECT DATA ACQUISITION

After an intravenous drip infusion line was introduced, subjects were given an intravenous injection of ^{99m}Tc -ECD, 296~740MBq, while resting in the supine position with their eyes open. SPECT images were acquired 10 minutes after injection using a PRISM 3000 (Picker, Ohio, USA) equipped with high-resolution fan-beam collimators. For data acquisition, we used a 64×64 matrix for 24 steps of 120 degrees. The acquisition time was 10 seconds per step. A low-pass filter was used for SPECT image reconstruction. Attenuation correction was performed using Chang's method.

RESULTS

Regarding SPECT data analysis using 3DSRT, the first step in this process is normalization. In normalization, the patient's brain data are combined with those in Talairach's stereotactic brain atlas. Second, the automated ROI template is placed on the brain. Third, a radioisotope (RI) count is determined for each ROI and each segment, where each segment consists of many ROIs. The template ROI used in 3DSRT is shown in Fig. 1 (12). It consists of 318 ROIs segmented 12 area (A : callosomarginal, 53 ROIs ; B : precentral, 43 ROIs ; C : central, 28 ROIs ; D : parietal, 28 ROIs ; E : angular, 8 ROIs ; F : temporal, 35 ROIs ; G : posterior, 40 ROIs ;

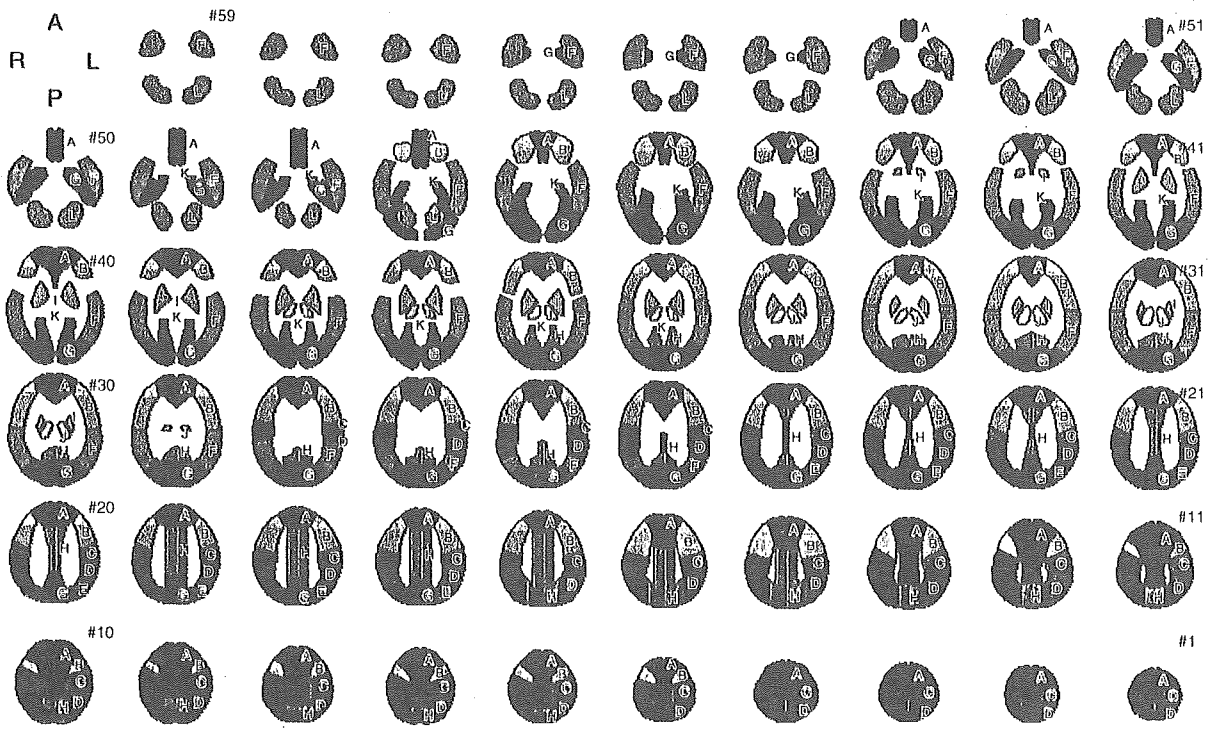


Fig. 1. 3DSRT template. The segments are defined as follows: A: callosomarginal, B: precentral, C: central, D: parietal, E: angular, F: temporal, G: posterior, H: pericallosal, I: lenticular nucleus, J: thalamus, K: hippocampus, L: cerebellum. From the inferior right to superior left sections in the Figure correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Figure correspond to the right side of horizontal sections in the subject.

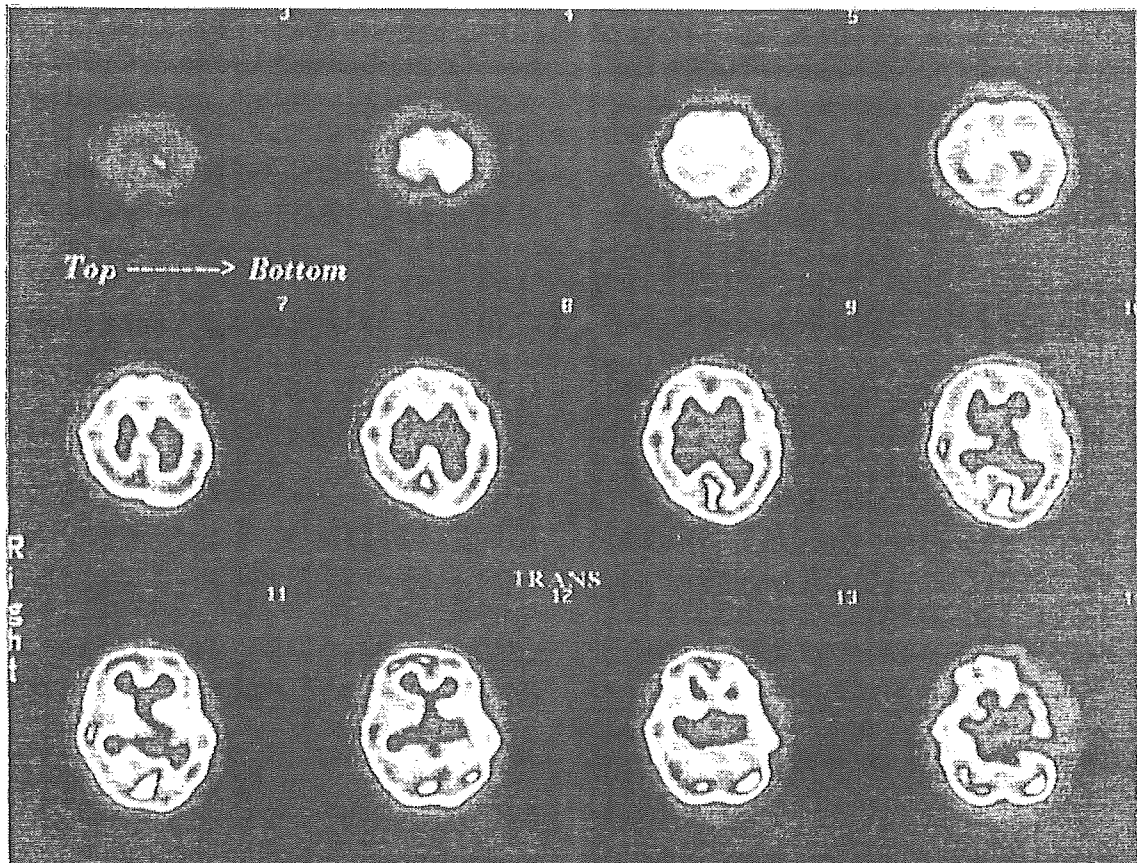


Fig. 2. Example of SPECT data in HFA. These data were obtained from a 13-year-old male. From the superior left to inferior right sections in the Figure correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Figure correspond to the right side of horizontal sections in the subject. It looks like left temporal lobe is hypoperfusion relatively, but those are not responsible.

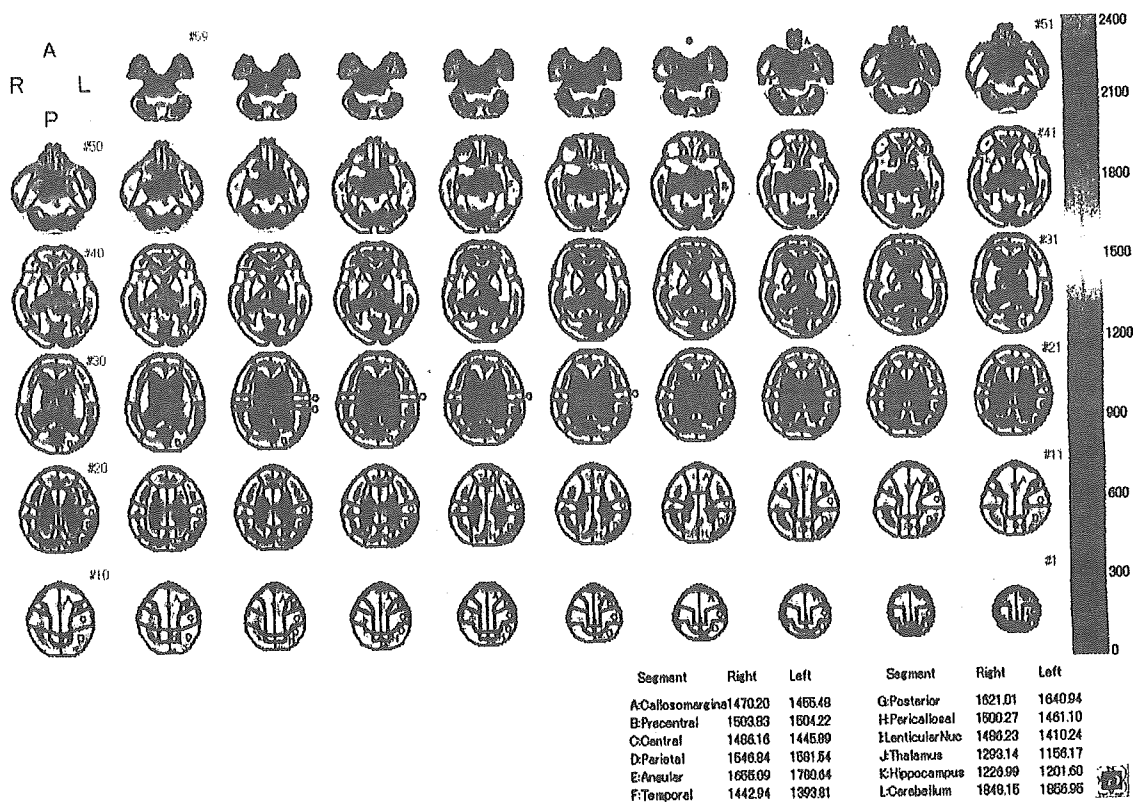


Fig. 3. Example of SPECT data in HFA using 3DSRT. These data were obtained from the same subject as in Fig. 2. From the inferior right to superior left sections in the Figure correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Figure correspond to the right side of horizontal sections in the subject. Both RI count imaging and RI count of each segment are shown. For example, the 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) is 7.79%.

H : pericallosal, 31ROIs ; I : lenticular nucleus, 14ROIs ; J : thalamus, 10 ROIs ; K : hippocampus, 15 ROIs ; L : cerebellum, 13ROIs) on each side, with reference to Brodmann's area and brain vessel perfusion area. From the inferior right to superior left sections in the Fig.1 correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Fig.1 correspond to the right side of horizontal sections in the subject. We calculated the 'relative rCBF (%)' (RI count of each segment $\times 100 /$ Sum of RI count of the corresponding hemisphere), and compared this value between the two groups (For example, the 'relative rCBF (%)' of LC (Left central) was (RI count of LC $\times 100 /$ Sum of RI count of LA~LL)). We also calculated the 'L/R ratio' (the 'relative rCBF (%)' of a segment on the left side / the 'relative rCBF (%)' of the corresponding segment on the right side), and compared the value for each segment between the two groups. Furthermore, to detect interhemisphere differences in total rCBF, we calculated the 'L/R ratio of the whole brain' (sum of RI count on the left hemisphere/sum of RI count on the right hemisphere), and compared the values between the two groups.

Examples of SPECT data in HFA are shown in Fig. 2, 3. These data were obtained from a 13-year-old male. Regarding Fig. 2, from the superior left to inferior right

sections in the Figure correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Figure correspond to the right side of horizontal sections in the subject. It looks like left temporal lobe is hypoperfusion relatively, but those are not responsible. Regarding Fig. 3, Figure is SPECT data using 3DSRT. From the inferior right to superior left sections in the Figure correspond to the cranial to caudal horizontal sections in the subject. The left side in the Figure correspond to the right side of horizontal sections in the subject. Both RI count imaging and RI count of each segment are shown. For example, the 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) is 7.79%.

Fig. 4 shows the 'relative rCBF (%)', which is the percentage (%) of each segment's rCBF to the corresponding hemisphere's cerebral blood flow. We found a significantly low 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) in the HFA group ($7.99 \pm 0.22\%$) compared to the control group ($8.25 \pm 0.23\%$) using Student's t-test ($p=0.03$). Fig. 5 shows the 'L/R ratio' and 'L/R ratio of the whole brain'. There were no significant differences in any segments or in the 'L/R ratio of the whole brain' between the two groups using Student's t-test or Welch's t-test. We also checked for differences in the 'relative rCBF (%)' between segments on the right side and corresponding segments on the left side in

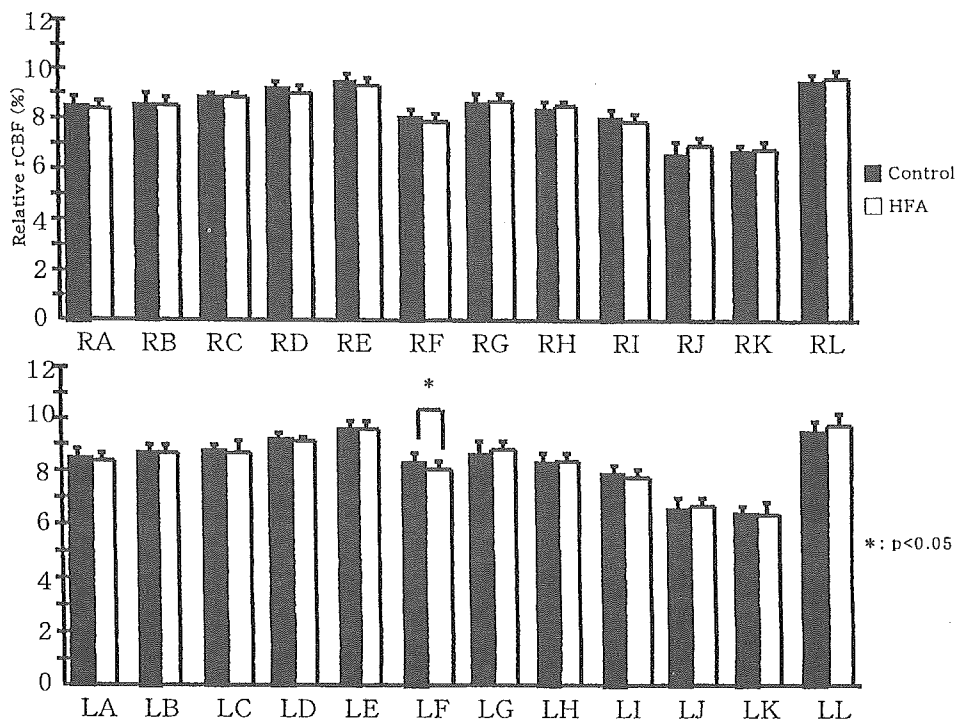


Fig. 4. Graph of the 'relative rCBF (%)' for each segment. The X-axis shows each segment and the Y-axis shows the 'relative rCBF (%)'. The graphs on the right and left show the mean±SD in the HFA and control groups, respectively. We found a significantly low 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) in the HFA group (p=0.03).

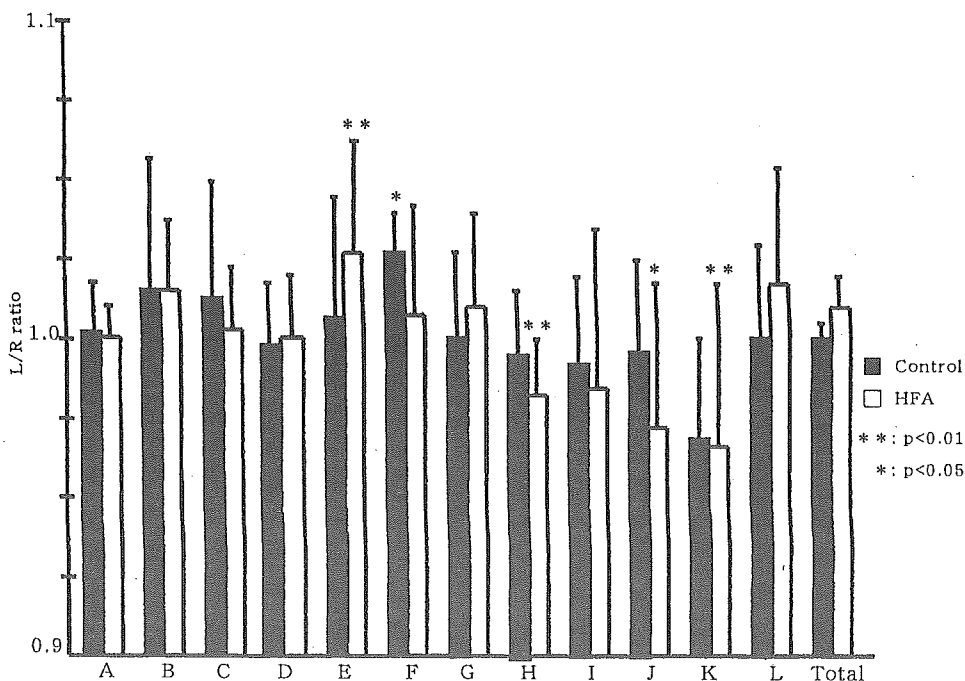


Fig. 5. Graph of the 'L/R ratio' for each segment and 'L/R ratio of the whole brain'. The X-axis shows each segment and the Y-axis shows the 'L/R ratio' and 'L/R ratio of the whole brain'. The graphs on the right and left show the mean±SD in the HFA and control groups, respectively. There were no significant differences in any segments or in the 'L/R ratio of the whole brain' between the two groups using Student's t-test or Welch's t-test. However, we also found that the 'relative rCBF (%)' was significantly lower in RE (right angular) than in LE (p<0.01), significantly lower in LH (left pericallosal) than in RH (p<0.01), significantly lower in LJ (left thalamus) than in RJ (p=0.01), and significantly lower in LK (left hippocampus) than in RK (p<0.01) in the HFA group, while in the control group, the 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) was significantly higher than that in RF (p=0.02) using paired t-test. ** and * means p<0.01 and p<0.05, respectively.

each of the HFA and control groups using paired *t*-test. The 'relative rCBF (%)' was significantly lower in RE (right angular) ($9.35 \pm 0.34\%$) than in LE ($9.60 \pm 0.29\%$) ($p < 0.01$), significantly lower in LH (left pericallosal) ($8.40 \pm 0.19\%$) than in RH ($8.53 \pm 0.16\%$) ($p < 0.01$), significantly lower in LJ (left thalamus) ($6.54 \pm 0.31\%$) than in RJ ($6.75 \pm 0.41\%$) ($p = 0.01$), and significantly lower in LK (left hippocampus) ($6.43 \pm 0.32\%$) than in RK ($6.67 \pm 0.25\%$) ($p < 0.01$) in the HFA group, while in the control group, the 'relative rCBF (%)' in LF (left temporal) ($8.25 \pm 0.23\%$) was significantly higher than that in RF ($8.06 \pm 0.23\%$) ($p = 0.02$). Furthermore, to detect differences in total rCBF between the left and right hemispheres, we compared the sum of the RI count in the left hemisphere with that in the right hemisphere using paired *t*-test. There were no significant differences in both the HFA and control groups.

DISCUSSION

Various brain SPECT studies at rest have been reported in autism. One reported all region are normal in autism (4), but others reported blood flow decrease in autism at the right lateral temporal and frontal lobes (5), the cerebellar hemisphere and thalamus (6), the laterotemporal and dorso-medio-lateral frontal areas (7), the bilateral frontal, frontotemporal, temporal and temporooccipital regions (8). Thus, there is still some controversy regarding abnormal rCBF in autism. These reports included both LFA (IQ < 70) and young autism. Controversy of reported abnormal rCBF in autism may be due to difference of subjects, methods, or technical ground of SPECT data analysis. Recently, bilateral hypoperfusion in the temporal lobes has been reported in autism using Statistical Parametric Mapping software (SPM) (9, 13).

A few PET studies at rest have been reported in HFA. One reported left > right anterior rectal gyrus asymmetry with regard to regional cerebral metabolic rate in HFA, as opposed to the normal right > left asymmetry (10). Others reported HFA had a significantly smaller right anterior cingulate gyrus in relative volume on MRI and the bilateral anterior cingulate gyri were metabolically less active (11). However, there is still no information available regarding brain SPECT findings in HFA at rest.

In the present study, we found significant left temporal hypoperfusion in the HFA group compared to the control group. However, we found significant left > right perfusion in the temporal region in the control group. Left temporal hypoperfusion in the HFA group

might be due to impairment of the left temporal region or a lack of left > right perfusion in the temporal region. In general, there is a tight correlation between neuron activity and rCBF (14, 15). rCBF decreases with a decrease in neuron activity, since necessity of regional glucose and its metabolite is decreased. It has been suggested that left temporal hypoperfusion is related to a pathophysiology of the brain in autism. We think that left temporal hypoperfusion is caused by an underlying pathology that is also responsible for autistic symptoms. The superior temporal cortex shows anatomical connectivity between the frontal lobe, limbic system, parietal lobe, auditory cortex, and visual cortex. Thus, the impairment of neural circuits between the temporal lobe and these connected regions, due to impairment of the temporal lobe, may be related to the presence of autism (16). The auditory center (Heschl's gyrus) (Brodmann's area 41) processes the recognition of sounds and language. Wernicke's area (Brodmann's area 22) processes language comprehension. If impairment of the auditory center and Wernicke's area in the dominant hemisphere exists, the perception and recognition of sound and language might also be impaired, which results in the symptoms of autism, especially impaired communication. The temporal lobe also plays a role in the processing of visual information. One reported that the posterior superior temporal sulcus was activated during viewing of biological motion (17). Others reported that perception of face identity was mediated more by regions in the inferior occipital and fusiform gyri, and perception of eye gaze was mediated more by regions in the superior temporal sulci (18). It has been suggested that autism is not good at the perception of face and eye gaze.

In the present study, there were no significant differences in the 'L/R ratio' and 'L/R ratio of the whole brain' between the two groups. On the other hand, the HFA group had significant right < left perfusion in the angular region and significant left < right perfusion in the pericallosal, thalamus, and hippocampus region. These results may indicate the abnormal laterality of neural network. High function of brain is due to association of multiple brain area through neural network. For example, concerning the angular region, it shows anatomical connectivity between contiguous regions, such as the visual area and Wernicke's area, and is thought to play a role in the analysis or integration of information from these regions. Impairment of parietal region in minor hemisphere can cause simultagnosia and prosopagnosia, and the same area also play a role in the perception of eye gaze (18). Significant right < left perfusion in the angular region may be related to bi-

ased perception, which results in the symptoms of autism.

The present study was limited in that there were only 5 cases in the control group, which consisted of 1 male and 4 female patients with cryptogenic epilepsy for ethical reasons. With regard to controls in a SPECT study, normal controls are difficult to obtain for ethical reasons. Controls in previous SPECT studies on LFA have included language disorder(4), AD/HD and MR (7, 8). However, in a brain SPECT study in HFA, a good potential control would seem to be a normal subject. For a more rigorous study of brain SPECT findings in HFA, we should probably use normal volunteers.

Our results suggest that significant hypoperfusion in the left temporal region due to an unidentified underlying brain pathology and abnormal laterality in the angular, temporal (lack of right<left perfusion), pericallosal, thalamus, and hippocampus regions may influence the symptoms of autism. Even though HFA had normal brain MRI findings, brain SPECT using 3DSRT could easily show these results.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Kan-ichi Kino of Daiichi Radioisotope Laboratory for his technical support regarding 3DSRT, and Kazuo Sato, Akihiko Fujita, and Yamato Kunikane for their assistance with SPECT.

REFERENCES

1. Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happe F, Frith C, Frith U: The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport* 10 : 1647-1651, 1999
2. Hendren RL, De Backer I, Pandina GJ : Review of neuroimaging studies of child and adolescent psychiatric disorders from the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 : 815-828, 2000
3. Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, Chisum HJ, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln AJ, Pizzo S, Schreibman L, Haas RH, Akshoomoff NA, Courchesne RY: Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 57 : 245-254, 2001
4. Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Bruck B, Martinot JL, Raynaud C, Samson Y, Syrota A, Lelord G : Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 149 : 924-930, 1992
5. George MS, Costa DC, Kouris K, Ring HA, Ell PJ : Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Ment Dis* 180 : 413-417, 1992
6. Ryu YH, Lee JD, Yoon PH, Kim DI, Lee HB, Shin YJ : Perfusion impairments in infantile autism on technetium-99m ethyl cysteinate dimer brain single-photon emission tomography : comparison with findings on magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med* 26 : 253-259, 1999
7. Hashimoto T, Sasaki M, Fukumizu M, Hanaoka S, Sugai K, Matsuda H : Single-photon emission computed tomography of the brain in autism : effect of the developmental level. *Pediatr Neurol* 23 : 416-420, 2000
8. Kaya M, Karasalihoglu S, Ustun F, Gultekin A, Cermik TF, Fazlioglu Y, Ture M, Yigitbasi ON, Berkarda S : The relationship between ^{99m}Tc-HMPAO brain SPECT and the scores of real life rating scale in autistic children. *Brain Dev* 24 : 77-81, 2002
9. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, Sasaki M : Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain* 123 : 1838-1844, 2000
10. Siegel BV Jr, Asarnow R, Tanguay P, Call JD, Abel L, Ho A, Lott I, Buchsbaum MS : Regional cerebral glucose metabolism and attention in adults with a history of childhood autism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4 : 406-414, 1992
11. Haznedar MM, Buchsbaum MS, Metzger M, Solimando A, Spiegel-Cohen J, Hollander E : Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *Am J Psychiatry* 154 : 1043-1045, 1997
12. Takeuchi R : Fully automated ROI analysis software for the brain ; 3 DSRT. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 59(in Japanese) : 1462-1474, 2003
13. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, Thivard L, Barthelemy C, Samson Y : Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. *Am J Psychiatry* 157 : 1988-1993, 2000
14. Rapoport SI, Ohata M, London ED : Cerebral blood flow and glucose utilization following opening of the blood-brain barrier and during maturation of the rat brain. *Fed Proc* 40 : 2322-2325, 1981

15. Kaiser MG, During MJ : Combining laser Doppler flowmetry with microdialysis : a novel approach to investigate the coupling of regional cerebral blood flow to neuronal activity. *J Neurosci Methods* 60 : 165-173, 1995
16. Boddaert N, Zilbovicius M : Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 32 : 1-7, 2002
17. Grossman ED, Blake R: Brain activity evoked by inverted and imagined biological motion. *Vision Res* 41 : 1475-1482, 2001
18. Hoffman EA, Haxby JV: Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci* 3 : 80-84, 2000