

**PI-26) Bronx waltzer mouse の多動性回転行動に対する D1 アゴニスト投与の影響**

小林奈麻子, 稲垣真澄  
 国立精神・神経センター  
 精神保健研究所 知的障害部  
 〒272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-3

**【目的】**

常染色体劣性遺伝性難聴マウスである bronx walter (bv) には回転性行動異常を示す群 (bv 回転群) と示さない群 (bv 非回転群) が存在する。この 2 群には難聴の程度に差は認められず、回転性行動異常が難聴以外の原因によるものであると考えられた。以前我々は、bv 回転群にドパミン受容体、特に D1 系での機能障害が存在することを見出した。本研究では、D1 アゴニストによる bv 回転群における回転性多動行動への効果について検討した。

**【方法】**

D1 アゴニスト R(+)-SKF82957 投与 (1-10mg/kg, i. p) 後の自発性運動量、回転数、スピード、および車回し運動に対する影響を検討した。locomotion は DAS システムにより測定し、回転数及び車回し運動は、ビデオ撮影後比較検討した。また車回しは半強制条件とした。

**【結果】**

**1. 自発性運動量**

対照群では、D1 アゴニスト投与後行動量が亢進 (止まらなくなる状態) し、30-60 分後には平常時の約 1.7 倍量になった。一方 bv 回転群では投与直後より行動量が平常時の約 57% に減少し、対照群とほぼ同じになった。行動抑制は 30~60 分間持続した。

**2. 回転行動**

D1 アゴニスト投与により、bv 回転群における回転数の減少が認められた。特に少量投与 (1.25mg/kg) での効果が強く、回転スピードも抑制した。

**3. 車回し運動**

対照群はホイールに入れた後、スムーズに回すことが出来た。一方、bv 回転群では車回し運動を行うことが困難であった。D1 アゴニスト投与後、対照群、bv 回転群ともに、車回し運動量が投与直後 (1 分間) に亢進した。bv 回転群では、D1 アゴニストの投与量依存的に車回し運動量が増加した。しかしその効果は一過性で、すぐに投与前の状態に戻った。

**【考察】**

Bronx waltzer mice (bv/bv) に存在している回転群に対しドパミン D1 受容体アゴニストである R(+)-SKF82957 を投与することで、自発性行動量の抑制が認められた。しかしその効果は同じドパミン受容体アゴニストでも D2 系である Apomorphine や Quinpirole を投与した際に見られた停止状態ではなく、行動量は対照群や bv 非回転群の示すレベルを示しており、bv 回転群が呈する多動性行動異常を質的に改

善するものであった。この結果は、以前報告した bv 回転群の線条体ドパミン D1 受容体における機能障害と、多動性行動異常の関連性を裏付けるものと考えられる。

bv 回転群の示す「回転」行動に対しても、D1 アゴニストを投与することにより量、スピードともに抑制効果を示した。bv 回転群は一度回転を開始すると、停止せずに連続して回り続ける特徴があり、方向転換を交えながら多いときで 100 回転以上回り続けることがある。D1 アゴニストを投与すると、回転スピードや全回転数もさることながら、1 エピソードあたりの回転数が極端に減少、つまり回転が継続しなくなるという効果が得られた。このことも、bv 回転群の行動に対する D1 アゴニスト投与の質的改善効果の一つと言え、対照群や bv 非回転群の行動様態に近づいていると考えられる。

一方、bv 回転群は車回し運動がほとんど出来ず、このことから前後肢の共調運動に障害があることが示唆された。D1 アゴニストを投与することにより車回し運動を行うことが可能となり、一定の改善効果が認められた。しかしその効果は回転行動抑制に対する効果よりも極端に短かった。車回し運動を行うことが容易である対照群においても同様に亢進効果が認められたことから、車回し運動に対する D1 アゴニストの作用機序は、自発性行動量に対するものとは異なっている可能性がある。

以上の結果より、bv 回転群における多動性行動異常、特に回転行動とドパミン D1 受容体の機能障害との間に何らかの関連があることが示された。今後は遺伝的背景や他の要因を含め、さらに検討をつづける必要があると考えられる。

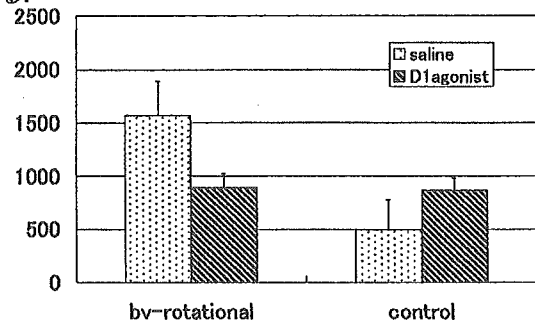


Fig. 1 Effects of D1 agonist on the locomotor activity counts/30min

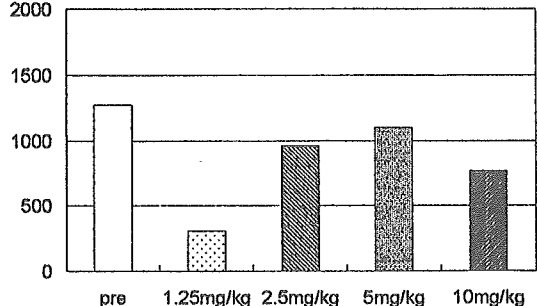


Fig. 2 Effects of D1 agonist on the rotational counts of the bv-rotational group



## 精神遅滞の医学的診断検査について

国立精神・神経センター精神  
保健研究所 知的障害部

かが まきこ  
加我 牧子  
たなか きょうこ  
田中 恭子  
いながき ますみ  
稲垣 真澄

### はじめに

精神遅滞 (mental retardation : MR, あるいは知的発達障害) は幼少時の発達障害の20~40%を占める頻度の高い疾患の一つである<sup>1)</sup>。言葉の遅れを主訴に小児科外来を受診することが多いが, 30~40%は明確な病因が特定できない<sup>2)</sup>。中等度以上の精神遅滞では原因疾患が診断される率も高くなり, 特異な顔貌や多発小奇形を伴うとき染色体検査を行うことはおおむね共通した考え方であるが理学的所見の乏しい MR 児の検査をどこまで行うかは主治医の考え方や診療現場の設備, 医療施設の性格や地域における役割, 家族の要望など多面的な要件に左右される。基本的には医師の判断に委ねられるが, 意見が分かるところであろう。私たちは MR の医学的診断における検査実施状況の調査を行い, 有用性と問題点につき検討を加えた<sup>3)</sup>。本稿ではこの成果も参考にして各医療機関の役割に応じた考えかたについての私見を述べる。

### 1. 精神遅滞の原因検査の目的と条件

精神遅滞では原因に基づく直接的治療ができる疾患は限られているが, 年齢や環境により異なる多くの問題を有し, 適切な時期に適切な対応や介入が必要となる。てんかんや肥満など健康管理が必要な病気も合併しがちであり, 放置すると十分に能力を開花させられ

ない。特定の疾患が原因なら自然歴を推定でき, 生活指導も容易になる。原因検査というより症状精査により療育法や教育の方向性も決まってくる。したがって検査は本人と家族を支援するためのデータを収集することを目的とすべきであろう。そのためには, ①正確な診断に必要, ②原因疾患や合併症を見落とさない, ③治療や対応につき情報が得られる, ④遺伝子検査など倫理面の問題が解決されている, ⑤実施が比較的容易であることなどの条件が必要である。

### II. 私たちの行った調査研究の紹介<sup>3)</sup>

発達障害専門外来がある関東・東海地区の4医療機関の診療記録をもとに後方視的に行った。対象は理学的所見が軽微かほとんどなく, 初診時に精神遅滞が疑われた196人を対象とした。診療には16人の小児神経科専門医があたり, 検査の選択は担当医師の判断で行われた。

対象例の初診時平均 (±標準偏差) 年齢は4.8 (±3.5) 歳, 男性139人 (71.0%), 女性57人 (29.0%) であった。

最終診断名 (表1) は精神遅滞がもっとも多く境界知能を含めて167人 (85.2%), IQ70以下の本来の精神遅滞は140人 (71.4%) であった。広汎性発達障害が86人 (43.0%) であった。知能レベルは境界 (IQ=71~84) 27人 (16.2%), 軽度 (IQ=

表1 最終診断名

症例数	(%)	診 断 名
167人	85.2	精神遅滞 境界 27人 軽 度 43人 中 等 度 41人 重 度 22人 最 重 度 3人 程度不明 32人
86人	43.9	広汎性発達障害 (自閉性障害, Asperger障害, 自閉傾向含む)
18人	9.2	てんかん
8人	4.1	染色体異常症 (47, XYY/46, XY, Inv(9)(p11q13)/46, dup(8)(p11.2q21.1)など)
7人	3.6	注意欠陥/多動性障害, 多動性障害
3人	1.5	学習障害
2人	1	発達性言語障害, Cornelia de Lange 症候群, 脳梁欠損症, 脆弱X症候群
1人	0.5	発達性構音障害, 発達性運動障害, 行為障害, 視覚認知障害, 難聴, 脳性麻痺, 脳過誤腫, Charcot-Marie-Tooth 病, Leigh 脳症, Sotos 症候群, Klinefelter 症候群, Kabuki Makeup 症候群, Angelman 症候群, CATCH22

50～70) 43人 (25.4%), 中等度 (IQ = 35～49) 41人 (24.6%), 重度 (IQ = 25～34) 22人 (13.2%), 最重度 (IQ = 25未満) 3人 (1.8%), 程度不明31人 (18.6%)であった。精神遅滞の認められなかった29人の診断で最も多かったのは広汎性発達障害 (自閉性障害, アスペルガー障害) 10人であった。



### III. 検査について

1 症例に平均7.6 (±4.5) 項目の検査が実施され, うち3.0 (±2.3) 項目の検査で程度は異なるものの異常所見が得られた。

#### 1. 検査の実施状況

頭部 MRI (63.3%), 脳波 (56.1%), 聴性脳幹反応 (53.6%) といった中枢神経系検査の頻度が高かった。次いで血算 (52.6%), 血液生化学 (50.0%), 尿一般 (34.7%) など一般検査であった。知能・発達検査では遠城寺式が約半数の症例に行われた。染色体検査はGバンドが約1/3に, 脆弱X染色体は約1割で検索された。FMR1を含む遺伝子検査は21人 (10.7%) に実施された。

#### 2. 検査の異常検出率 (有所見率)

田中 Binet 式知能検査 (100%), Wechsler 式知能検査 (96.2%), 遠城寺式発達検査 (94.0%) など知能・発達検査はいずれも高い割合で異常を示した。次いで SPECT (84.0%), 事象関連電位 (83.3%) といった中枢神経系の画像・神経生理学的検査, および聴力検査 (42.9%), ティンパノグラム (42.1%) といった耳鼻科的検査は有所見率が高かった。

染色体検査の有所見率はGバンドで13.1%, 脆弱X症候群で8.3%であった。染色体検査により確定した診断は, 染色体の欠失・転座など染色体異常が8人, 脆弱X症候群2人, Angelman 症候群, CATCH22, Klinefelter 症候群が各1人であった。しかし遺伝子検査を施行された21例で異常を認めなかった。



### IV. 考 察

MR では中枢神経系形成異常が34～98%にみられ<sup>4)</sup>, 画像検査の有所見率は9～60%という報告<sup>5)</sup>がある。したがって病態の把握を

行い対応を考慮していく上で、有所見率の高い中枢神経系の形態・機能検査は有用性が高いと思われる。

初診時 MR を疑われても MR でない症例が約28.6%含まれているわけで、臨床的な判断のみでは専門医でも MR の有無を誤診する可能性があり、知能・発達検査を用いた正確な評価が不可欠と思われた。

血液・尿一般検査は頻度は低くとも見落とせない全身性の異常を除外するため実施されたと思われる。有所見率は高かったが実施率は低かった検査に、SPECT や事象関連電位があった。これは特殊な設備や所要時間、患者・家族への物理的・経済的負担の懸念から、検査を指示する医師が少ないためと考えられる。有所見率は4割以上であるのに耳鼻科的検査の実施率は低かった。特に言語遅滞を主訴とする症例では難聴を除外するために検査を実施すべきと考える<sup>6)</sup>。

染色体検査により100名中13名ではじめて異常が判明した。MR 児の染色体異常出現率は4~28%とされ<sup>5)</sup>、原因不明の MR では実施を考慮すべき検査の一つと考えられる。

MR や自閉性障害の診断そのものには臨床検査は不要であるため患者・家族の負担への配慮やその後の対応への寄与を疑問視し、検査が敬遠されるかもしれない。しかし我が子に発達の遅れが疑われた時、家族は「発達の遅れの原因や予後はどうか、次子も同じ遅れを持ちうるのか」といった素朴な疑問をもつ<sup>4)</sup>。このような問いかけに医学的検査がどの程度対応できるのかにつき、近年いくつかの報告がなされている<sup>4)5)7)8)9)</sup>。それによると MR の病因診断率は44~80.8%に達し、医学的検査により診断がついた症例は61.4~80.9%と、高い有益性が示された。また、病因診断がついたことによって治療や予後、カウンセリングなどに役立った症例は34.1~68.3%であり、決して少ない割合ではなかった。検

査の選択の際には家族に対し、現在実施が可能な検査やその結果のもつ意味について偏りなく情報を提供することが重要であろう。



## まとめ

上記の結果は発達障害専門外来を対象にした調査からえられたものであるが医療機関により、その設備や期待される役割は異なる。医療資源の有効活用や役割分担をどう行うかは今後の課題であるが、どのレベルの医療機関でも第1に考えるべきことは遅れがあってもなくても育児を支援する姿勢であり、第2には難聴など治療法がほぼ確立した疾患がないかを気にかけていること、第3に自閉症スペクトラム障害がないかどうかの判断、第4に知的発達の客観的評価法の導入、第5に継続的援助、介入の姿勢とその場でできない検査や評価、療育指導のために必要に応じて他院への紹介をすることであろう。

日本では必ずしも一次医療機関（開業小児科クリニック、健診等）から二次医療機関（病院小児科など）さらに三次医療機関（大学や小児神経学、発達障害の専門医療施設）へといった紹介の流れを受けて受診するわけではない。児と家族を支えるために各医療機関がどのように分担したらよいかという立場で各医療機関での検査や指導の原則を提案（表2）に加えた。

初診時に専門医が精神遅滞があると考えた児の実に30%近くが精神遅滞ではなかったという事実は重い。患者さん本人やご家族の理解、協力を得て検査を行い個別の医学的データを集積することは、医療者にとっては正確な診断が可能となるばかりでなく、将来的には医療や療育に生かすことができる基礎データとなり、ひいては MR 児全体に対するより質の高い医療の提供につながるものと考えられる。

調査にご協力いただいた先生方に御礼申し上げます

表 2 精神遅滞児診療における医療機関の役割

医療機関	一次医療機関 (開業小児科クリニック、健診)	二次医療機関 (総合病院小児科)	三次医療機関 (大学病院・小児神経・発達障害専門施設)
目的と役割	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 見について情報を得て、遅れがあるか否かを評価</li> <li>遅れの疑いがあれば、その旨を保護者に伝える</li> <li>■ 評価の必要性について説明</li> <li>■ 合併症の可能性がないかチェック</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 遅れの確認 合併症の診断 自閉性障害の有無の確認</li> <li>■ 自施設で実施可能な検査や得られる結果の意義を説明</li> <li>■ 検査のメリット、デメリットにつき家族と相談</li> <li>■ 診察・検査の結果および診断を説明</li> <li>■ 療育・教育関係者とその後の対応につき情報交換</li> <li>■ 自施設で実施不可能な検査や紹介可能な専門医療機関につき情報を提供</li> <li>患者家族の意向を確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 発達の遅れの原因や病態を明らかにし、診断を確定</li> <li>■ 結果および診断を説明し、療育・教育関係者との対応や情報交換</li> </ul>
検査等	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 問診：家族歴、既往歴、胎生期・周生期の異常、発達経過</li> <li>■ 身体診察：身長、体重、頭囲、一般身体所見</li> <li>■ 発達の遅れの評価：遅れがあるか否かを判断</li> <li>■ 聴覚障害の疑いがないか判断</li> <li>■ できれば遠城寺式発達検査や津守・稲毛式などの検査を行い、客観的な評価を行う。</li> <li>■ 二次専門療育機関にすぐ紹介する必要性がない症例でもその後の発達フォローが重要でとぎれないようにすることが大切である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 身体診察：顔貌、外表奇形の有無に注意した神経学的診察</li> <li>■ 発達の遅れの評価：領域や程度、障害特性</li> <li>■ 医学的検査 <ul style="list-style-type: none"> <li>・発達検査（遠城寺式・津守稲毛式など）</li> <li>・血液検査（血算、生化学）、尿検査</li> <li>・脳波</li> <li>・CTまたはMRI</li> <li>・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）</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 医学的検査 <ul style="list-style-type: none"> <li>▼ 必須</li> <li>・発達・知能検査： <ul style="list-style-type: none"> <li>▼可能な限り実施が望ましい</li> </ul> </li> <li>・染色体検査（Gバンド、FraX染色体、その他）</li> <li>・誘発電位等（聴性脳幹反応、耳音響放射の確認、視覚誘発電位等）</li> <li>▼できれば実施が望ましい</li> </ul> </li> <li>・SPECT</li> <li>・事象関連電位</li> <li>▼疑う所見があれば実施するのが望ましい</li> <li>・代謝・内分泌検査</li> <li>・心機能検査</li> <li>・生検</li> </ul>

す。

本研究の一部は平成13年度厚生科学研究費補助金「知的障害児の医学的診断のあり方と療育・教育連携に関する研究」(主任研究者:加我牧子)によって行った。

## 文 献

- 1) 加我牧子, 堀口寿広, 稲垣真澄: 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究 第1報 精神遅滞の診断に用いられる検査と連携先についての現状調査. 脳と発達 34: 235~242, 2002
- 2) American Psychiatric Association編. 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳: DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京, 医学書院, 57~64, 2002
- 3) 田中恭子, 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子: 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: 224~231, 2004
- 4) Schaefer GB, Bodensteiner JB: Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 39: 929~943, 1992
- 5) Battaglia A, Bianchini E, Carey JC: 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
- 6) 加我牧子, 編著, 稲垣真澄, 宇野 彰: 新版小児のことばの障害. 東京, 医歯薬出版, 2000
- 7) Majnemer A, Shevell MI: Diagnostic yield of the neurologic assessment of developmentally delayed child. *J Pediatr* 127: 193~199, 1995
- 8) Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P: Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr* 136: 593~598, 2000
- 9) Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P: Etiologic determination of childhood developmental delay. *Brain Dev* 23: 228~235, 2001

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

症  
例

## 脆弱 X 症候群の聴覚性 P300異常について

*Auditory P300 abnormality in a young adult patient with fragile X syndrome (FRAXA)*稲垣 真澄\*<sup>1</sup> 堀口 寿広  
INAGAKI Masumi Horiguchi Toshitiro加我 牧子\*<sup>2</sup> 杉江 秀夫\*<sup>3</sup>  
KAGA Makiko Sugie Hideo

- 1) 全般的な知能障害に加えて聴覚性短期記憶力の低下を示した18歳脆弱 X 症候群男性例におけるトーンバースト音課題による事象関連電位を検討した。
- 2) 標的音、非標的音に対する N1成分は明瞭に存在し、健常対照例とその潜時、振幅に差はみられなかった。一方、標的音に対する P300潜時・振幅は著しく延長・低下していた。そして、非標的音に対して P300様波形がみられた点が特徴的であった。
- 3) 本例の P300の結果から、脆弱 X 症候群の聴覚認知機能や注意の切り替え能力に関する検討を今後詳細に行う必要があると思われる。

## KEY WORDS

脆弱 X 症候群、聴覚性事象関連電位、P300、認知機能

## はじめに

脆弱 X 症候群は X 連鎖性精神遅滞 (X-linked mental retardation, XLMR) 症候群の一つで、X 染色体長腕において繰り返される 3 塩基配列と遺伝子座により分類され、脆弱 X 症候群 A (FRAXA) と脆弱 X 症候群 E (FRAXE) の二疾患が明らかになっている<sup>1)</sup>。本症候群の精神遅滞 (MR) の発生機構はいまだ不明であるが、FRAXA では海馬や小脳の、FRAXE では扁桃体や海馬における神経回路内シナプスの可塑性が病態と関わりと推測されている。

本症候群は多彩な臨床症状を示すが、自閉性障害との関係や注意機能の障害からも近年注目されている<sup>2)</sup>。海外では、顔貌や視線の認知機能に関

する研究や触覚過敏などの体性感覚系の認知などさまざまな報告がある<sup>3)4)</sup>。一方、聴覚性事象関連電位については、N1や P300の異常が指摘されている<sup>5)</sup>が、本邦での報告は比較的少ない。今回われわれは、全般的な知能障害に加えて聴覚性短期記憶力の低下を示した男性 FRAXA 例において、オドボール課題による事象関連電位を検討したので報告する。

## 症 例

19歳、男性

染色体検査で X 染色体長腕末端に脆弱部位が認められ、サザンブロット検査で CGG リピートの異常な伸展が確認されて FRAXA と診断された。本例の詳細は別に報告している<sup>6)</sup>。外見上は、本

国立精神・神経センター精神保健研究所 \*<sup>1</sup> 知的障害部 診断研究室長 \*<sup>2</sup> 同 部長 \*<sup>3</sup> 浜松市発達医療総合センター 所長  
Address/INAGAKI M: Dept. of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, ICHIKAWA 272-0827

症候群に典型的な徴候（顔貌，巨大睾丸）を認めなかった。神経心理学的な特徴は，中等度精神遅滞（WAIS-RでのVIQ 50，PIQ 40未満，FIQ 40未満）に加えて記憶能力，とくに聴覚的作業関連記憶の障害であり，数唱課題が精神年齢（7歳相当）に比して極端に低下していた。手続記憶は比較的保たれていた。一方，錯綜図の認知や複雑図形の模写などの視覚認知機能は比較的保たれていた。

発話は流暢で，社会性，対人関係での孤立性はなく，強いこだわりもみられなかった。ただし，思いついたことを喋り続ける点，こちらの問いかけにオウム返しが多い点，感情抑制が出来ない点，動作がオーバーな点が目立った。体格は中等度であり，診察に対する協力性は比較的良好であった。触覚過敏は無く，外耳道や中耳鼓膜の異常もみられなかった。

## 方 法

P300はオドボール課題を用いて記録した。すなわち，ヘッドフォンからトーンバースト音（立ち上がり/下がり時間とも10msec，プラトー時間100msec，標的音周波数2,000Hz，非標的音周

波数1,000Hz）を用いて音圧70dB SPLにて呈示した。標的刺激を20%，非標的刺激を80%の確率でランダムに呈示し，被検者には標的音へのキー押し反応を求めた。刺激間隔は1,428msec（すなわち呈示頻度0.7Hz）に設定した。事象関連電位記録前に数回の練習を行い，方法を十分に理解した上で検査を施行した。

記録電極は国際10-20法に基づくFz，Cz，Pzの3カ所に置き，両耳朶連結を基準電極として脳波を記録した。加算装置はNEC Synax 1100を用いて，刺激開始前160msecより後640msecまでの脳波を10回加算した。バンドパスフィルターは0.5～100Hzとした。なお，同年齢の対照例（電極はCz，Pzのみ）にも検査を行い，加算波形を比較した。あらかじめ検査の内容，意義について説明の上，各被検者ならびに症例の母親から同意を得て事象関連電位検査を行った。

## 結 果

あらかじめ二刺激音の周波数の違いを確認したところ，容易に判別できた。10回加算を3施行を行い，加算波形の記録が可能であった。しかしながら，検査中も発語が多く，脳波に筋電図が重畳す

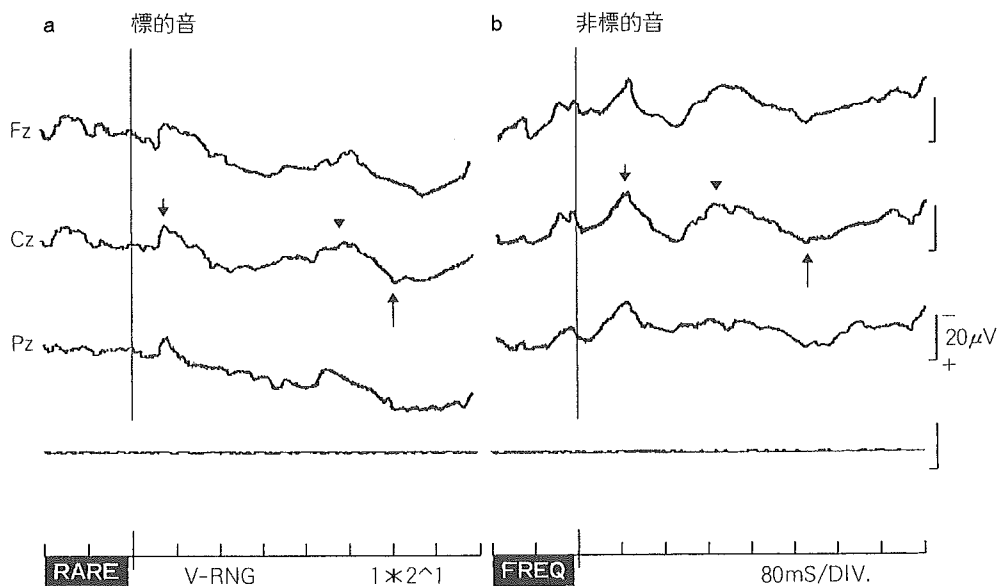


図1 本例の事象関連電位

標的音刺激 (a)，非標的音 (b) に対して陰性成分 (N1, N2) と陽性成分 P300 が認められた (それぞれ下向き矢印，矢頭，上向き矢印)。



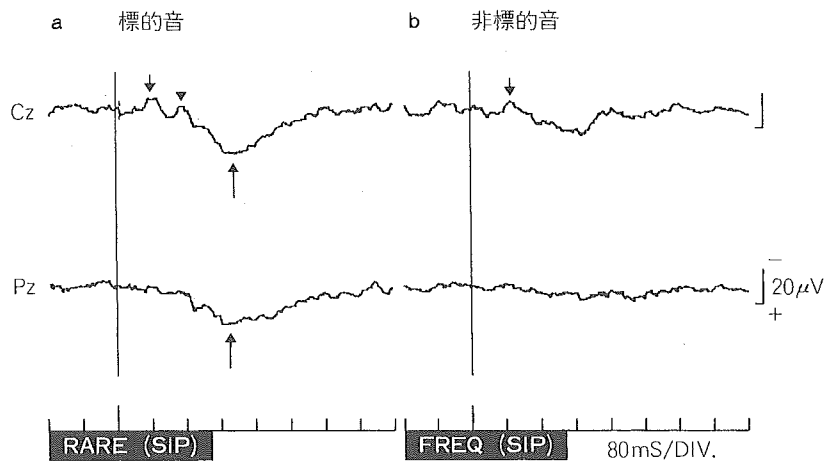


図2 健常対照例の事象関連電位

標的音刺激 (a) に対して明瞭な N1, N2, P300成分が得られ (それぞれ下向き矢印, 矢頭, 上向き矢印), 非標的音 (b) へは N1のみ (下向き矢印) 得られた。

る傾向があった。

3 施行に共通して, 標的音, 非標的音に対する N1成分が明瞭に存在した (図1)。その頂点潜時はともに68~92msec にあった (図1 a, 1 b 下向き矢印)。標的音に対しては Cz, Pz で明瞭な陰性成分 (N2) があり, 370msec に頂点を示した (図1 a 矢頭)。ついで, 潜時約470~480msec に振幅の小さい陽性成分がみられた (図1 a 上向き矢印)。この陽性波に優位部位は無く, Fz, Cz, Pz でほぼ同じ振幅を示した (12~15 $\mu$ V)。一方, 非標的音に対する加算波形では406~422msec の頂点潜時を持つ陽性波 (図1 b 上向き矢印) が得られた。N2も270~290msec に得られ, 一見するとこちらがオドボール課題での標的音に対する波形と思われるものであった。健常対照例 (図2) は標的音に対してのみキー押しを行い, それぞれ潜時80msec, 160msec, 270msec の頂点を持つ N1, N2, P300波形を認め (図2 a), 非標的音には N1のみが得られた (平均頂点潜時90msec)。

行動学的には, 非標的音に対してもキー押し, いわゆるお手つきエラーが数回みられた。しかし見逃しエラーは3 施行を通じてほとんどみられなかった。

## 考 察

16~66歳までの脆弱 X 症候群33例に対して聴覚性オドボール課題を検討した St Clair らは, 28例に P300波形が同定可能であったと述べている<sup>5)</sup>。28例の平均 (±標準偏差) 年齢は43歳 (±13歳) で, 精神年齢は平均37 ヶ月 (±11 ヶ月) であった。これらの28例は標的音をカウントでき, 得られた P300の特徴は①健常対照と比べて有意な頂点潜時の延長と振幅低下, ②陽性波が二峰性を示す例の存在, そして③非標的音への P300同時出現の三点であった。残りの5例は精神年齢がいずれも21 ヶ月未満で, 事象関連電位は平坦な波形のみが得られ, 標的音への P300は不明であった。

本例の精神年齢は WAIS やレーヴン色彩マトリシス検査で7歳と推定され, オドボール課題の理解は容易であった。標的音刺激に対する P300は, 健常対照と比べて著しく遅延ないし反応の低下があり, 非標的音に対しては潜時約400msec に頂点を持つ P300類似波形が得られた点が特徴であった。これらの所見は上記の①と③に合致していると思われる。そして, 標的音へのキー押しは确实であり, 音の弁別は可能であった。さらに, 非標的音への波形において, 陰性成分 N1は標的音に対する N1より3部位とも振幅が高い傾向があり,

N2波形もみられた。これらの点から、標的音に対する選択的注意を向けてはいるものの、完全に注意を振り分けている訳ではないこと、そして、非標的音への注意も少なからず生じていたことが考えられる。また、非標的音に対しては積極的にボタン押しをしないという No-Go の判断をしていた可能性も考えられた。

最近、脆弱 X 症候群では注意の切り替え (switching) に異常があると指摘されている<sup>7)</sup>。すなわち色判断の後に、即時反応から遅延反応へ、あるいはその逆の反応にスイッチするという比較的単純な「注意切り替え課題」を行うと、本症候群女性は後者 (遅延→即時) の切り替えに関するエラーが対照群に比べて多く、キー押しの反応も延長したという。聴覚オドボール課題では通常、注意の切り替えという脳内作業は必要ではないが、本例では聴覚的短期記憶力の低下が基礎にあるた

め、非標的音への注意から標的音への注意の切り替えを常時潜在的に行っていたのかもしれない。そして、その際の機能異常が事象関連電位波形の異常となって表出された可能性もある。今後は注意機能を含めて、聴覚情報処理機構のより詳細な解析を本例について進めていく必要性も考えられる。

脆弱 X 症候群の本邦における有病率は、従来の報告よりも少ないとされ<sup>8)9)</sup>、一例ごとの詳細な解析が欠かせない。そして、遺伝子解析と臨床情報の関連を検討するためにも、症例の地道な蓄積と認知機能に注目した神経学的解析が重要と思われる。

#### 謝 辞

本研究の一部は平成16年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託 16指5 「精神遅滞症候群の認知・行動特徴に関する総合的研究」の補助を受けて行われた。

#### 文 献

- 1) Chelly J, Mandel JL: Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet* 2: 669-680, 2001.
- 2) 杉江秀夫, 杉江陽子: 脆弱 X 症候群の臨床像. *脳の科学* 24: 1099-1105, 2002.
- 3) Garrett AS, Menon V, MacKenzie K et al: Here's looking at you, kid: neural systems underlying face and gaze processing in fragile X syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 61: 281-288, 2004.
- 4) Castren M, Paakkonen A, Tarkka IM et al: Augmentation of auditory N1 in children with fragile X syndrome. *Brain Topogr* 15: 165-171, 2003.
- 5) St Clair DM, Blackwood DH, Oliver CJ et al: P3 abnormality in fragile X syndrome. *Biol Psychiatry* 22: 303-312, 1987.
- 6) 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子ほか: 脆弱 X 症候群と発達障害: 認知機能の特徴. *発達障害医学の進歩* 16: 45-51, 2004.
- 7) Cornish K, Swainson R, Cunnington R et al: Do women with fragile X syndrome have problems in switching attention: preliminary findings from ERP and fMRI. *Brain Cogn* 54: 235-239, 2004.
- 8) Nanba E, Kohno Y, Matsuda A et al: Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. *Brain Dev* 17: 317-321, 1995.
- 9) 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の実態調査 本邦における患者数の推測. *脳と発達* 35: 297-303, 2003.

## = 原 著 論 文 =

## 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

堀口 寿広 加我 牧子 稲垣 真澄

**要旨** 全国の知的障害関係施設、病院などを対象として、①過去1年間の脆弱 X 症候群の検査数および診断確定数、②利用した検査方法、③検査を考慮する所見、④検査の目的、⑤検査の説明と同意の方法について調査した。染色体あるいは遺伝子検査は543例に行われ、診断が確定した数は20歳以上の3例を含む9例（実施検査件数の1.6%）であった。精神遅滞、特徴顔貌、自閉症状などが検査実施の動機として考慮され、検査目的の多くは原因診断であった。回答医師の半数以上は「説明と同意」の様式を採用していたが共通のものではなかった。成人期に初めて脆弱 X 症候群が確定診断される場合があることに留意し、わが国独自の検査指針を確立し、正確な有病率を調査する必要があると思われる。

**見出し語** 脆弱 X 症候群、遺伝子検査、染色体、説明と同意（インフォームド・コンセント）、精神遅滞

## はじめに

精神遅滞（mental retardation, MR）を発症する基礎疾患は Down 症候群がもっとも多く、ついで男子における脆弱 X 症候群（fragile X syndrome : 以下 FraX と略す）が知られている<sup>1)</sup>。海外では FraX の有病率は出生男児 10,000 人中 4.2 人とされ、MR の 4.4%（MR 男児の 6.7%）を占めると報告されている<sup>2)</sup>。一方、わが国では一般人口 10,000 人中約 1 人、MR 男児の 0.8% に存在する<sup>3)</sup>とされ、実際はさらに少ないともいわれる<sup>4)</sup>。検査方法については、従来広く行われてきた葉酸欠乏培地を用いた方法では十分ではないとの指摘<sup>5)</sup>もあり、正確な診断のためには遺伝子レベルでの解析が求められている<sup>6,7)</sup>。しかし、表現型が明瞭な Down 症候群と比べて、FraX は

多くの要因によって診断に至らない、あるいは診断が遅れるとの指摘<sup>8)</sup>もある。特にわが国では遺伝子診断を進める上で、検査方法に対する利用者（患者および家族）への説明と同意（インフォームド・コンセント）や検査費用、検査を実施できる施設の情報が少ないといった課題<sup>9)</sup>もある。したがってこれまでの報告ではわが国の実態を正しく反映しているか不明である。

われわれは、FraX の正確な有病率を全国的規模で明らかにするためにまず、本症候群に関する診断的検査の利用状況と診断の現状を調査し、患者概数の把握を試みた<sup>10)</sup>。その結果、医療機関や知的障害関連施設のうち、これまで本症候群の診断検査を利用したことのあるものは 18.4% あった。診断確定数はのべ 56 人（検査実施数の 2.2%）であったが、これはあくまでも回答医師が経験した症例数を集計したものであり、患者概数の把握にとどまっていた。すなわち先の調査では年間発生数について正確な情報は得られなかった。

そこで今回われわれは、先の調査およびその後の追加調査で「検査を実施した」と回答した施設・病

---

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部

連絡先 〒187-8502 東京都小平市小川東町 4-1-1

国立精神・神経センター精神保健研究所  
知的障害部（堀口寿広）

（受付日：2003. 11. 20, 受理日：2004. 10. 26）

院に対して、過去1年間の検査に限定して改めて調査をし直し、検査の種別、年間利用数、新たに診断の確定した症例数を調査した。また、検査実施を考慮した要因、検査の目的、さらに遺伝子検査を実施する際の説明と同意の様式についてもあわせて調査したので報告する。

## I 対象・方法

調査対象は、先の調査で回答が寄せられた517通のうち「検査を実施したことがある」と回答した95施設（大学病院34施設、その他の病院33施設など<sup>\*)</sup>と、日本人類遺伝学会の会員名簿より無作為抽出した同学会会員300人に実施した同様の調査（2002年3月から5月に実施した追加調査で、結果は別途報告予定）で

表1 脆弱X症候群についてのアンケート

先生がこの1年間に実施した、脆弱X症候群の診断的検査についておたずねします。

1. 何人くらいの検査を実施又は依頼なさいましたか。

染色体検査\_\_\_\_人 遺伝子検査\_\_\_\_人 その他( ) \_\_\_\_人

2. その結果、脆弱X症候群の診断がついた方は何人ですか？

\_\_\_\_人（染色体検査で\_\_\_\_人、遺伝子検査で\_\_\_\_人）

診断がついたときの年齢は何歳ですか。

1歳未満\_\_\_\_人 1～3歳\_\_\_\_人 4～6歳\_\_\_\_人

7～11歳\_\_\_\_人 12～15歳\_\_\_\_人 16～20歳\_\_\_\_人 20歳以上\_\_\_\_人

3. 先生が脆弱X症候群の検査を依頼されるにあたり、考慮されたのは主にどのような特徴・所見でしょうか。下記のうちから当てはまるものをお答えください。

- ① 知的発達障害（精神遅滞）がある
  - ② 自閉症又は自閉傾向がある
  - ③ 家族歴がある（父 母 兄弟 姉妹；当てはまるものに○をおつけ下さい）
  - ④ 身長
  - ⑤ 顔貌
  - ⑥ 睾丸
  - ⑦ その他
- ( )

4. 先生が検査を依頼なさるとき、ご家族には主にどのように説明なさっておいででしょうか。当てはまるものをお選びください。（複数回答可）

- ① 原因診断のため
  - ② このお子様ご本人の教育や進路を考えるため
  - ③ ごきょうだいの将来の参考にするため
  - ④ その他
- ( )

5. 遺伝子検査を依頼するときに検査の説明書・同意書がございますか

- ① 施設や病院で決まっている
  - ② 自分で作成している
  - ③ 口頭で充分説明して同意を得ている
  - ④ その他
- ( )

6. その他、ご意見ご感想などございましたらお書きください。（裏もお使いください。）

「現在あるいは過去にFraXの対象児・者を診療したことがある」または「検査を実施したことがある」と回答した59人を合わせた154施設・人である。このうち回答に記名のあった145の対象施設および対象者に調査の趣旨を説明し、協力を求める文章と調査用紙(表1)、切手不要の返信用封筒を郵送して回答を依頼した。期間は2002年10月～2003年2月とした。

質問項目は、①最近1年間のFraXに関する染色体検査、遺伝子検査、そのほかの検査の利用数および、②各検査によるFraXの診断確定者数、③診断確定者の年齢層、④検査を考慮する対象児・者の特徴や所見(複数回答)、⑤検査を実施する目的・検査の目標(複数回答)、⑥遺伝子診断を実施する際の説明と同意のための手続き・様式についてからなる。加えて、⑦感想や意見などの自由記述欄を設けた。なお、回答施設の所在地や施設名、回答者名の記載は任意とした。

## Ⅱ 結 果

101通の回答(回収率69.7%)が寄せられ、53通に施設名や回答者名の記載があった。記載のあった回答者の所属施設は大学病院小児科11通(10.9%)、公立の医療・療育センター等11通(10.9%)、小児科以外の大学の講座等7通(産婦人科1通を含む:6.9%)、知的障害児施設6通(5.9%)、国立病院小児

科4通(4.0%)などであった。

### 1. 検査の実施数について

本症候群の診断のために染色体検査を「最近1年間に」実施したとする回答は51件(50.5%)であり、遺伝子検査は12件(11.9%)、その他の検査は0件であった。染色体検査は414例(10～20例など不確定数を記載した回答4通は集計せず実施数の分布を表わす図1に示した)で実施され、遺伝子検査(129例)と合わせて543例で検査が行われていた。そして、検査を行った回答者一人あたり染色体検査は平均8.8人に、遺伝子検査は平均10.8人で実施していた。

### 2. 診断確定例数について

染色体検査確定者は各回答者1例ずつ、計3例であった。遺伝子検査では2回答で確定者があり、それぞれ1例と3例の計4例が確定した。各検査の実施数に対する確定者の数を図1に示した。確定者のあった回答者の所属施設は大学病院1、その他大学1、知的障害児通所施設1、その他(無記入)2であった。各回答者において検査間での症例の重複はなく、検査法未記載の回答1件(2例)と合わせて、最終的に回答6件(9例)の確定例であった。した

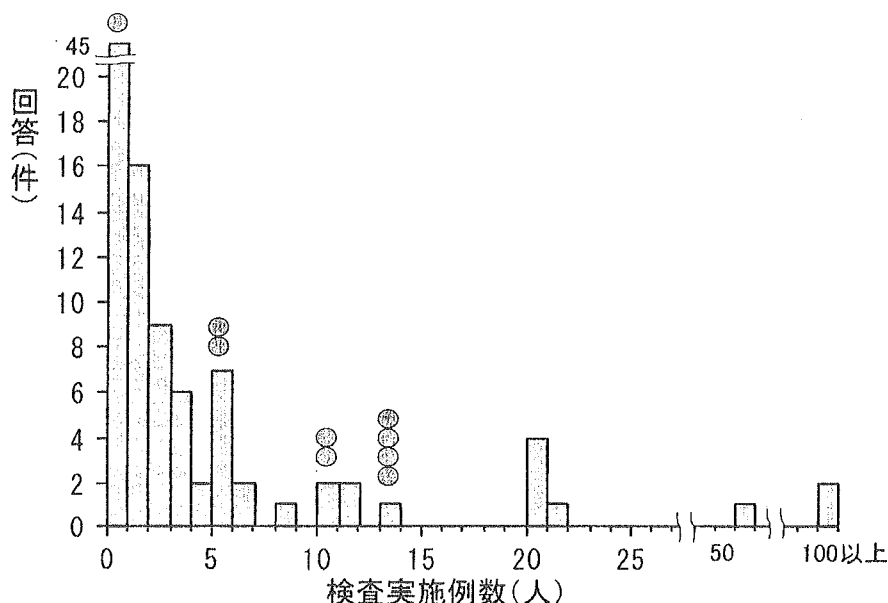


図1 染色体および遺伝子検査の実施例数と診断確定例の分布  
棒グラフは染色体検査および遺伝子検査を実施した合計例数(人)について、回答医師の頻度(件)を表わす。実施例数「1～2」などの不確定な数値は最大の値をとった。図中の円(●)は診断確定例を表わす。円の数、円の位置する検査実施例数に対する陽性者数(人)を表わす。

がって検査の陽性率は染色体で0.72%、遺伝子で3.1%あった。

### 3. 確定した症例の年齢層

記載のあった7例の内訳は1～3歳が1例、4～6歳が3例、20歳以上が3例であった。したがって9例のうち少なくとも4例(44.4%)は6歳未満であった。

### 4. 検査を検討する所見・特徴について

「知的発達障害」がもっとも多く(74件、この質問への回答77件の96.1%)、「顔貌」(53件、68.9%)、「自閉症または自閉傾向」(45件、58.4%)、「家族歴」(30件、39.0%)、「睾丸」(28件、36.4%)、「身長」(12件、15.6%)であった。その他の自由回答は「男児である」(2回答、2.6%)などであった。

「家族歴」という回答のうち、検査対象児・者以外にMRがみられる人物(複数回答)は「兄弟・姉妹」の同胞(そのうち「姉妹」は2件)がもっとも多く(12件、11.9%)、「母親」5件(5.0%)、「父親」3件(3.0%)、「父の弟(父方叔父)」が1件あった。

### 5. 検査を検討する理由・検査目的について

もっとも多かったのは「原因診断のため」(76件、75.2%)であり、「教育や進路を考えるため」(27件、26.7%)、「きょうだいの将来の参考にするため」(18件、17.8%)がつづいた。その他の自由回答には「療育の関わりの限界を知るため」「母方に保因者がいる可能性を知るため」が各1件あった。

### 6. 遺伝子検査を実施する際の説明と同意について

同時に二つの項目を選択した回答が3件あり、それぞれを個別の回答として計数した。この質問項目への全回答80件のうちもっとも多かったのは「口頭で充分説明して同意を得ている」(31件、回答80件の38.8%)であり、その他「施設や病院で様式が決まっている」(23件、28.8%)、「自分で作成」(16件、20.0%)、「その他」(10件、12.5%)であった。「その他」には「以前所属していた大学のものを用いる」「別の疾患用の書式を用いる」といった意見のほか「親がしてくれる」「用いていない」とするものもあった。

### 7. 自由記述について

自由記述欄に何らかの回答をしたものは全回答者のうち38人(37.6%)であり、そのうち20件が「以前は検査していたが今はしていない」「該当者がいない」などさまざまな理由から検査の実施につい

て消極的な意見であり、その他「大学に依頼している」といった他施設との連携で検査を実施している(検査する場合は外部に依頼する)という意見が5件(13.2%)、「遺伝子検査をスムーズに依頼できる施設を知りたい」「家族向けの説明書がほしい」といったFraXおよび検査についての情報を求める意見が3件(7.9%)あった。また「検査料と診断との関係で積極的に勧められない」と、検査の経済的負担に言及した回答が1件あった。

## III 考 察

今回の調査では、1年間において回答施設のうち約半数はFraXの染色体検査を、1割が遺伝子検査を実施していた。双方を実施した施設もあった。また、染色体検査は総計400例を超える例で、遺伝子検査が100例を超える例で実施されていた。すでに述べたように2割近くの医療機関や施設がFraXの診断検査を利用した経験があり<sup>8)</sup>、したがって、FraXの診断検査は発達障害の診療において利用頻度が必ずしも低いものではないと考えられる。

そして1年間で新たに9例の確定例があり、年齢は6歳未満が多いことがわかった。もちろん今回の調査は特定の地域でのコホートを対象としたものではなく、さらに調査対象以外の機関でも検査が実施されているであろうことや、さまざまな理由から検査が行われていない例が多いといった背景を考慮すると、われわれの推計は疫学的な年間発生数とよべる厳密なものではない。しかし、今回の結果は、これまでFraX有病率は人種・民族による差はほとんどない<sup>9)</sup>とされてきたものの、杉江らの指摘<sup>9)</sup>のようにわが国のFraX発生率は欧米に比べて低い可能性を示している。有病率の国際的な比較のためにも、今後より多くの施設からの検査情報を集積する必要がある。

回答医師が本症候群の検査を検討する特徴や所見にはMRの他に、顔貌や自閉傾向があげられた。今回の結果はFraXの場合、家族歴よりもむしろ、特定の顔貌を有しMRが認められる場合に染色体や遺伝子検査が考慮される傾向を示している。身長や睾丸の大きさに比べて顔貌は年齢に応じた客観化が困難な指標であり、診察者の経験によるところが大きいであろう。たとえば近年ロボット工学ではヒト顔貌を数量データ化して三次元的に特定集団の顔貌の

傾向を見い出す手法も開発されている<sup>10)</sup>。今後このような客観的な方法により本症候群の顔貌について指標が作成されることが診断の一助となるかもしれない。

遺伝子検査実施の様式については何らかの書式を用意しているという回答が半数近くであった。すなわち、多くの医師が検査の実施にあたり保護者への説明と同意を行う方法を確立していたと言える。しかし、一方で4割近くの医師が依然として書式を用いずに検査を行っている現状も明らかとなった。

各疾患の診断治療指針（ガイドライン）は実証に基づいて（evidence-based）作成されることが求められている。①検査の妥当性、②普及し利用可能かどうか、③実際に利用されているか、④実際の診療に用いた結果はどうであったかが検証されなければならない<sup>11)</sup>。また、小児神経疾患における遺伝子診断、特に保因者診断には自己決定の尊重を最重要視したカウンセリングパラダイムが求められている<sup>12)</sup>。アメリカのFraXの診断ガイドライン<sup>13)</sup>では、①原因不明のMRやその他の発達障害を検査の対象とすること、②原因不明のMRの家族歴がある場合は保因者診断をすること、としている。今回、図1が示すように確定例数は検査実施数に必ずしも比例するものではなかった。また、遺伝子検査には除外診断のために実施するものもあるため、検査実施数と確定例数との比率のみで検査の有効性を論じることは十分ではないであろう。今後本症候群の研究を蓄積し、わが国でもFraXのための診断検査法のガイドラインづくりが求められる。その際、例えば年少児の原因診断に加えて年長例の認知機能や心理特徴を評価できることや、カウンセリングが円滑に行われて本症候群の診断技術の向上につながるのみでなく、療育・訓練に直接役立つことが期待される<sup>14)</sup>。

本調査は厚生労働省 厚生労働科学研究事業（こころの健康科学研究事業）「遺伝性精神遅滞症脆弱X症候群の分子機構解析とその治療への応用」（主任研究者 塩見春彦 徳島大学教授）の一部として行われた。調査にあたり杉江秀夫先生（浜松市発達医療総合センター小児科）、難波栄二先生（鳥取大学遺伝子実験施設）に貴重なご助言を賜りました。また、調査にご協力いただいた諸先生方に改めて御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 植松 貢, 山形崇倫, 津留智彦, 諏訪清隆, 桃井真里子. 精神薄弱児施設における精神遅滞の原因と脆弱X症候群の遺伝子診断スクリーニング. *小児科診療* 1999; **62**:267-70.
- 2) Elbaz A, Suedois J, Duquesnoy M, Beldjord C, Berchel C, Merault G. Prevalence of fragile-X syndrome and FRAXE among children with intellectual disability in a Caribbean island, Guadeloupe, French West Indies. *J Intellect Disabil Res* 1998; **42**:81-9.
- 3) Nanba E, Kohno Y, Matsuda A, et al. Non-radioactive DNA diagnosis for the fragile X syndrome in mentally retarded Japanese males. *Brain Dev (Tokyo)* 1995; **17**:317-21.
- 4) 杉江秀夫, 杉江陽子. 脆弱X症候群の臨床像. *脳の科学* 2002; **24**:1099-105.
- 5) Inoue SB, Siomi MC, Siomi H. Molecular mechanisms of fragile X syndrome. *J Med Invest* 2000; **47**:101-7.
- 6) Stoll C. Problems in the diagnosis of fragile X syndrome in young children are still present. *Am J Med Genet* 2001; **100**:110-5.
- 7) 堀口寿広, 加我牧子, 稲垣真澄. 精神遅滞の医学的診断と療育連携に関する研究. 第2報 発達障害の診断に用いられる遺伝子検査の現状調査. *脳と発達* 2002; **34**:313-7.
- 8) 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の実態調査：わが国における患者数の推測. *脳と発達* 2003; **35**:297-303.
- 9) アメリカ疾病管理センター（CDC）ホームページ ([http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/factsheets/FS\\_FragileX.htm](http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/factsheets/FS_FragileX.htm)) (アクセス日 2004年1月22日)
- 10) 原 文雄. 人工感情をそなえた顔ロボットで機械とヒトのコミュニケーションを. *Newton* 1997; **7**:40-1.
- 11) 福井次夫. EBMと診療ガイドライン. 福井次夫, 編. *からだの科学増刊：EBM診療ガイドライン解説集*. 東京：日本評論社, 2003:2-6.
- 12) 福嶋義光. 小児神経疾患とカウンセリング. *脳と発達* 2003; **35**:285-91.
- 13) Maddalena A, Richards CS, McGinniss MJ, et al. Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the standards and guidelines for clinical genetics laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. *Genet Med* 2001; **3**:200-5.
- 14) 堀口寿広, 稲垣真澄, 加我牧子, 杉江秀夫. 脆弱X症候群と発達障害：認知機能の特徴. 原 仁, 編. *発達障害医学の進歩*. 東京：診断と治療社, 2004; **16**:45-51.

## Assessment of Chromosome and Gene Analysis for the Diagnosis of the Fragile X Syndrome in Japan: Annual Incidence

Toshihiro Horiguchi, Makiko Kaga, MD and Masumi Inagaki, MD  
 Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health,  
 National Center for Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo

We assessed the utilization of diagnostic analyses for fragile X syndrome by a mail-in questionnaire on 1) the number of patients analyzed and diagnosed with the syndrome in the past year, 2) types of diagnostic analyses used, 3) clinical features that made physicians to decide analyses, 4) purpose of analyses, and 5) informed consent for analyses. Facilities for the mentally handicapped, as well as hospitals and physicians specialized in genetics, completed our questionnaire. Among 101 responders, total of 543 cases underwent analyses. Nine cases (including 3 cases over 20 years old) were finally diagnosed in a year. The rate of positive findings was 0.6% for chromosomal analyses, and 8% for gene analyses. Physicians decided to make analyses based on clinical features such as mental retardation, characteristic face, and autistic features, in order to find the cause (s) of the subjects' condition. For gene analyses, more than a half of physicians obtained a form of informed consent. Specialists should have interest in this syndrome because the analyses identified new adult cases. Establishment of a guideline for diagnosis of this syndrome requires gene analyses based on evidence and informed consent.

No To Hattatsu 2005;37:301-6

### 研究グループ紹介

### 第34回中国・四国点頭てんかん研究会

期 日 2004年3月27日

会 場 岡山国際交流センター (岡山)

特別講演 抗けいれん剤投与てんかん患者における葉酸・ホモシステイン代謝  
 小野浩明 (広島大大学院小児科学)

#### 演題

1. 脳腫瘍治療後に非けいれん性てんかん重積状態を来した1例  
 但馬 剛, 平山裕介, 三木瑞香, 夜船展子, 宮河真一郎, 佐藤 貴, 佐倉伸夫, 小林正夫 (広島大小児科), 杉山一彦, 栗栖 薫 (同 脳神経外科), 権丈雅浩 (同 放射線科)
2. てんかん手術が著効した前頭葉てんかんの1例  
 中野広輔, 吉永治美, 大塚頌子, 岡 鏡次 (岡山大大学院発達神経病態学)
3. 幼児期ヘルペス脳炎後に発症したシリーズ形成性 spasm が継続している18歳男性  
 景山博子, 前垣義弘, 岡 明, 大野耕策 (鳥取大脳神経小児科)
4. シリーズ形成性 spasms を示す14歳男児例  
 伊藤美奈子, 西山逸子, 秋山倫之, 岡 鏡

次 (岡山大大学院発達神経病態学)

5. West 症候群を発症した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例  
 三宅 進, 池田紀代子, 遠藤千恵, 伊藤利幸, 藤田 都 (香川県立中央病院小児科), 鎌田研治 (国立岩国病院小児科)
6. 点頭てんかんを合併した歌舞伎メーキャップ症候群の1例  
 伊藤弘道, 井上奈巳, 森 健治, 黒田泰弘 (徳島大大学院小児医学)
7. 塩酸アマタジンが著効した難治性小児欠神てんかんの1女児例  
 松重武志, 松藤博紀, 伊住浩史, 市山高志, 古川 漸 (山口大小児科)
8. 簡易の発作時脳波記録で診断したミオクロニー失立てんかんの女児例  
 虫本雄一, 木村正彦, 渡辺 浩, 瀬島 斉, 山口清次 (島根大小児科), 安藤幸典 (あんどうこどもクリニック)
9. 症候性てんかん患児 (者) に伴う睡眠障害へのメラトニン投与の検討  
 小川和則, 伊予田邦昭, 岡崎富男 (広島市立広島市民病院小児科)



## 今月のテーマ 発達と脳波



# 誘発脳波と発達—視聴覚刺激による事象関連電位 Mismatch negativity と P300の発達

*Developmental changes of event related potentials*

加我 牧子\* 稲垣 真澄 堀本 れい子  
KAGA Makiko INAGAKI Masumi HORIMOTO Reiko

加賀 佳美 鈴木 聖子 羽鳥 譽之  
KAGA Yoshimi SUZUKI Seiko HATORI Takayuki

- 1) 聴覚性 Mismatch negativity (MMN) は tone burst 刺激の場合 6 歳で、言語音では 7 歳で成人値に達した。
- 2) 色課題による視覚性 MMN 波形は小児と成人では異なっていた。
- 3) 聴覚性 P300 は tone burst の方が言語音より早く成熟した。
- 4) 視覚性 P300 潜時の発達は課題の難易度、漢字学習の進捗に影響された。
- 5) 事象関連電位の発達の变化を検討することにより認知機能発達とその障害の階層的・他覚的理解が進むと考えられる。

## KEY WORDS

Mismatch negativity, P300, 視聴覚認知機能, 発達, 事象関連電位

## はじめに

私たちは小児ならびに発達障害児の認知機能の他覚的評価のため事象関連電位のうち、Mismatch negativity MMN, P300, N400について検討してきた<sup>1)~12)</sup>。事象関連電位は感覚刺激による直接的な脳の反応を加算平均してられる誘発電位と違って、ある刺激に対して被験者が課せられた種々の精神作業、すなわち注意、知覚、弁別、意思決定、記憶などの心理過程と対応した大脳活動を反映する脳波変化を表していると考えられる。視聴覚刺激の認知に際しては感覚受容器からの反応と、感覚中枢伝導路からの反応に引き続き、複数の刺激の差異を無意識的、意識的に認知する過程を反映する脳波を分析する必要がある。

本稿では、発達障害児への応用という意味で本人の協力が得られない場合でも記録が可能な 'Mismatch negativity' と弁別機能を反映する P300 の発達についての結果を中心に述べる。なお検査に当たってはあらかじめ本人ないし保護者に検査の内容と意義を十分説明し、ご了解頂いた方に検査を実施した。

## Mismatch negativity (MMN)

### 1. MMN とは

MMN は Näätänen<sup>13)</sup> によって見いだされた事象関連電位であり、繰り返す聴覚刺激（標準刺激）により貯蔵された記憶痕跡と新たな聴覚入力（逸脱刺激）を自動的に弁別する処理過程を反映するとされている。この電位は注意を要しない条

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部 \*部長

Address/KAGA M: Dept. of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, KODAIRA 187-8553

件で本人の自覚と無関係に出現するため，協力性のえられない乳幼児や重度の発達障害児にも検討が可能な点で特記すべき電位である。

## 2. 聴覚性 MMN

### 1) 対象と方法

刺激音にトーンバーストと4パターンの言語音刺激を用いた<sup>1)</sup>。トーンバーストは周波数700Hzと1,000Hzのいずれかで，立ち上がり，立ち下がり時間は0.1msec，持続100msecを用いた。言語音は同一の女性が発声したものをICカードにデジタル録音して用いた。4パターンの言語音は一音節音 [a, ae], [a, o] (図1)，二音節音 [amo, ano], [ao, aka] とし高頻度刺激 (85%) と低頻度刺激 (15%) に対する反応を調べた。音圧は被験者の耳元で75~80dB になるように調整し，刺

激開始から一定になるように調節した。関電極は Fz, Cz におき，不関電極は両耳朶連結とした。高頻度刺激が開始から15ないし20回続いた後初めての低頻度刺激が呈示されるようにし，また低頻度刺激が続かないように低頻度刺激の間に最低2回高頻度刺激が入るように刺激条件を設定した。刺激を意識しないようにするため音を消したアニメのビデオを見るか，好きな漫画本に熱中している状態での記録を行った。

MMN の判定基準を厳密にするため以下の条件を設けた。すなわち N100に時間的再現性あるいは空間的再現性がみられる場合に低頻度刺激に対する脳波波形から高頻度刺激に対する脳波波形を引き算し，最初の陰性成分より高振幅の第2の陰性波を MMN とすることにした。

対象は20歳~40歳の健常成人10名および健常小

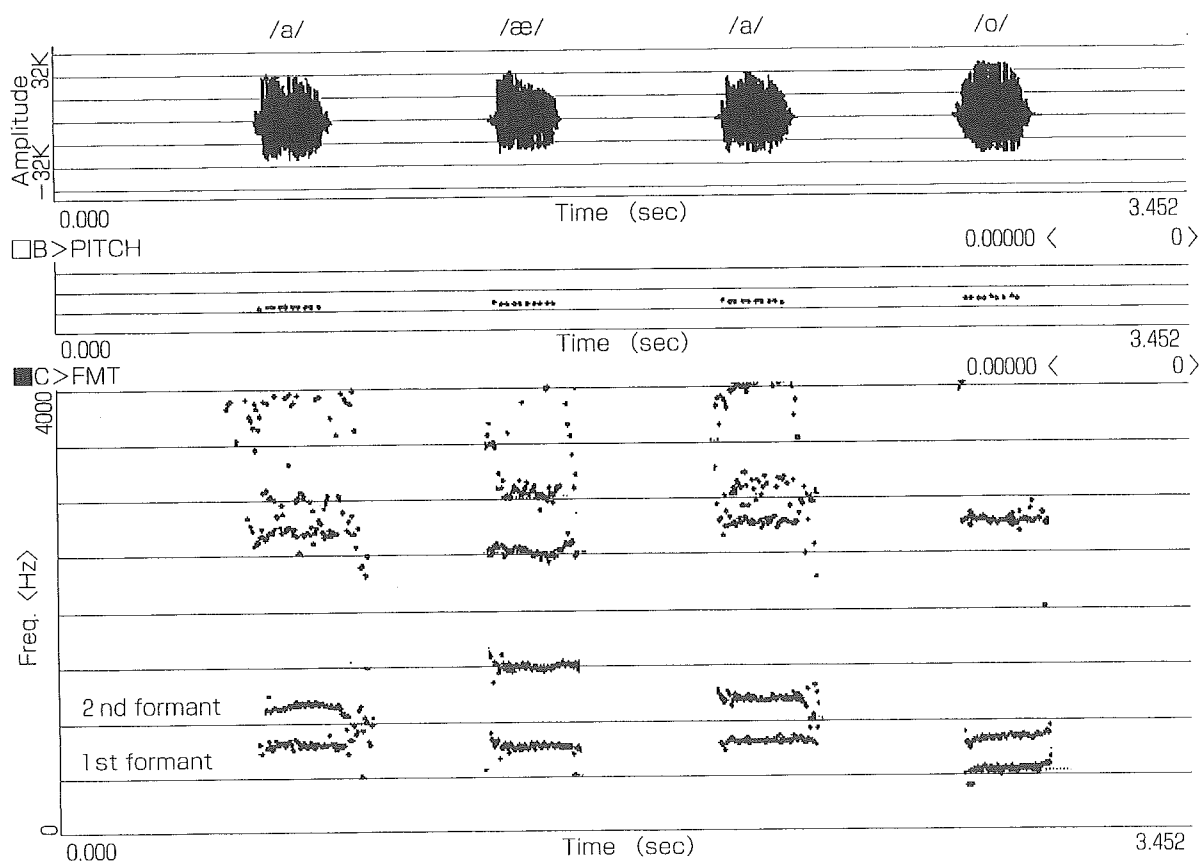


図1 一音節言語音刺激のサウンドスペクトログラフ

児（5歳～17歳）27名とした。

## 2) 結果と考察

健常成人10名の総加算平均波形を図2に示す。

また健常児における潜時の発達を図3に示す。

すなわち聴覚性MMNは発達的变化を示し、トーンバースト課題では6歳前後で成人値に達し

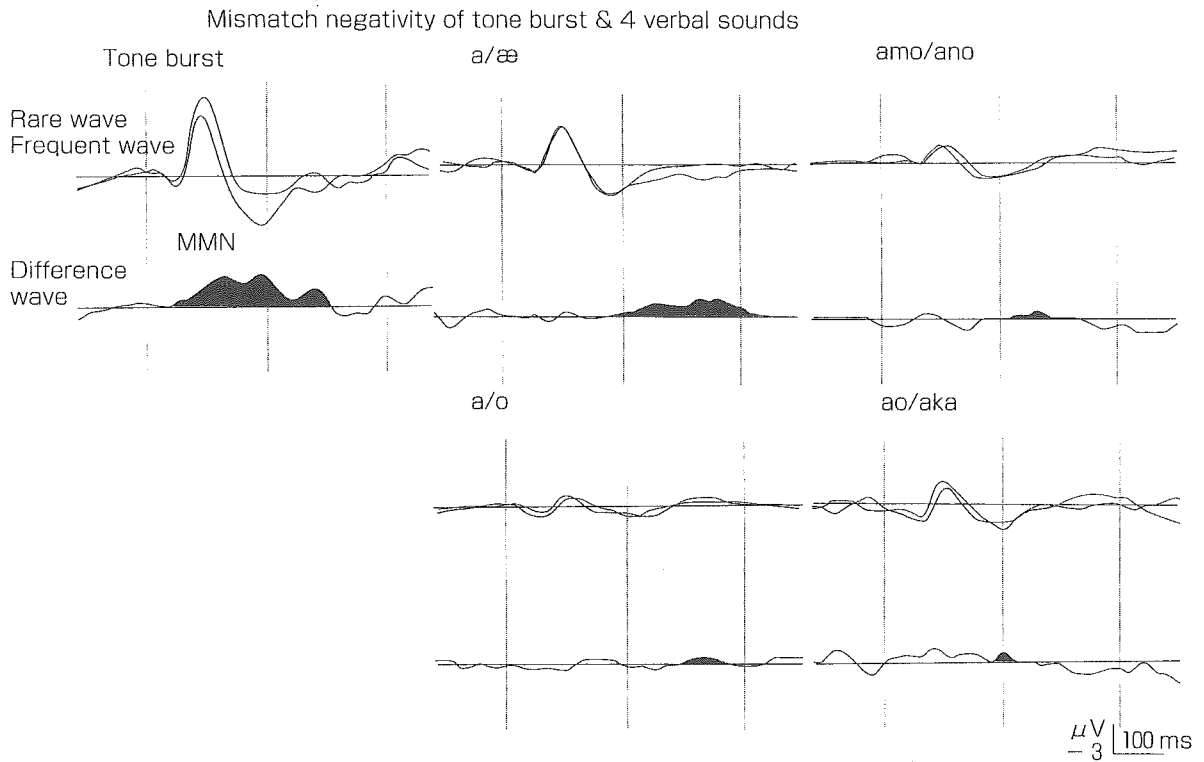


図2 トーンバーストと4種類の言語音による Mismatch negativity (成人の総加算平均波形)

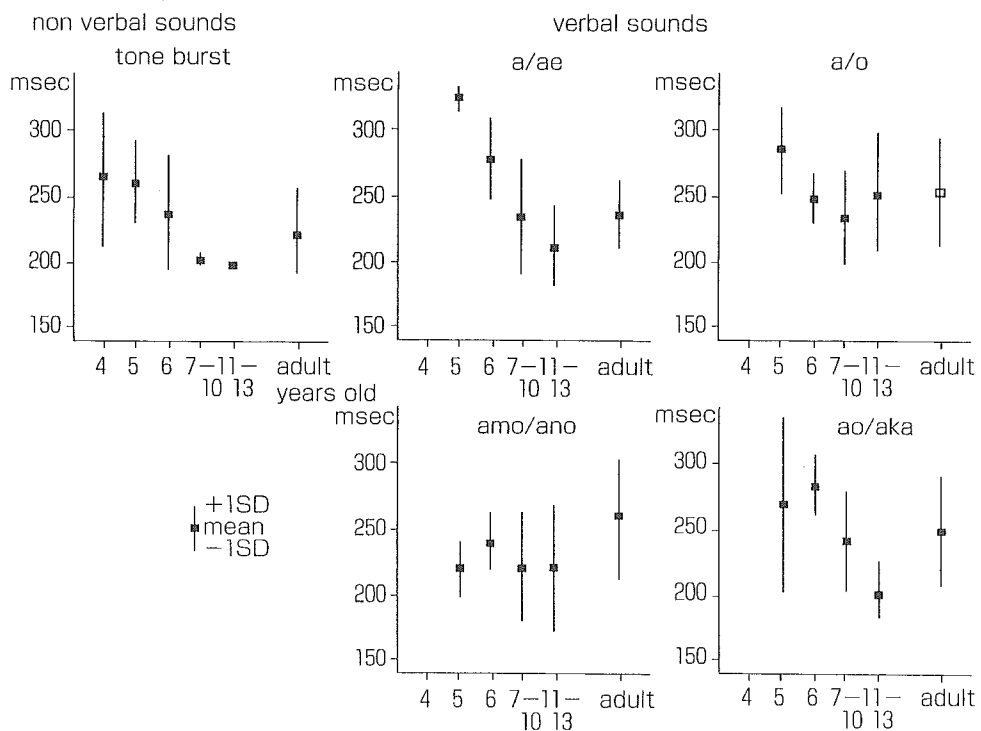


図3 MMN 潜時の発達的变化

ていることが判明した。また言語音では課題による差が大きい。典型的には7歳頃成人値に達していることがわかる。すなわち自動的な音声認知の過程においても広い周波数を含んでいる言語音の方が成熟がやや遅れると推測される。

### 3. 視覚刺激による MMN

#### 1) 対象と方法

被験者が刺激の呈示される部位を正確に注目していなくても一定の区画を見ていれば自動的に刺激が視野にはいる課題として色課題を採用した<sup>6)</sup>。

Windows Paint program を用いて緑色がかかった青 GB と青色 B, 赤 R を作成し視覚刺激として受動的な事象関連電位の測定を行った。呈示の条件は聴覚と基本的に同様とした。すなわち GB : B, R : B をそれぞれ高頻度刺激, 低頻度と刺激として呈示確率は80% : 20%とし, 持続1,000msec で呈示した。眼前1 m においた20インチ CRT 上に示した。照度は10-20lux とした。

関電極は Fz, Cz に置き, 不関電極は両耳朶連結とした。加算回数は20回とした。刺激を意識し

てない状態を作り出すためにトーンバースト刺激に注目させ下記に述べる聴覚性 P300課題を同時に与えた。すなわち高頻度刺激と低頻度刺激は1,000Hz と700Hz に設定し, 持続は100msec とした。音圧は耳元で75-80dB, 呈示確率は85% : 15%とした。さらに低頻度刺激に対してキー押しをするように指示した。視覚性 MMN 判定基準は聴覚の場合と同様とした。

対象は健常成人11名と健常小児 (7歳-13歳) 11名とした。

#### 2) 視覚性 MMN の結果と考察<sup>6)</sup>

成人では低頻度刺激 (B) と高頻度刺激 (GB) による波形では第一陰性成分 N1 に続き第二陰性成分 N2 がみられ, その差分波形を記録すると図4右に示すように潜時250-280msec 程度のピークを持つ陰性波形が得られ, MMN と考えられた。頭皮上の部位としては GB : B 条件では後頭部優位であり, R : B 条件では中心頭頂部優位であった。健常小児の GB と B に対する結果を図4左に示した。

健常児では健常成人と同様の頭皮上分布を示し,

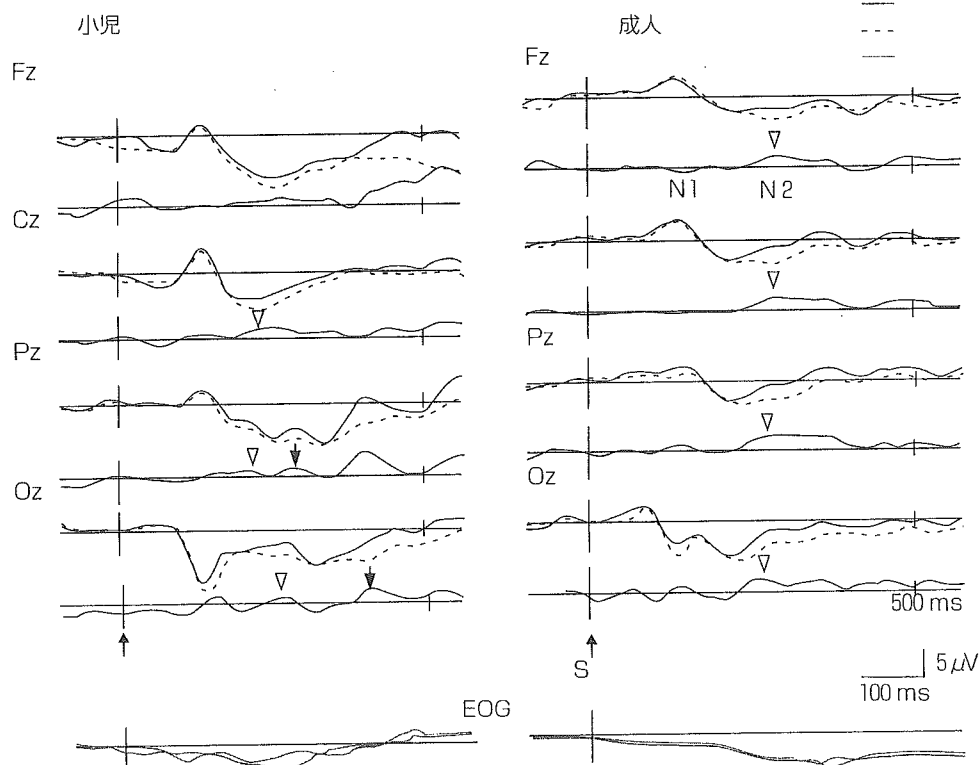


図4 色課題による Mismatch negativity (左は小児, 右は成人の総加算平均波形)