

表1 読字障害例の神経心理検査のまとめ

No. (性)	年齢 歳	WISC-III			K-ABC (平均得点)			SLTA (%)					RCPM 得点
		FIQ	VIQ	PIQ	ことばの読み	文の理解	習得度	漢字書字	仮名書字	漢字書取	仮名書取	単文書取	
1 (m)	10	85	81	94	60	68	74	未検査					28
2 (m)	11	63	61	72	45	56	56	0	0	0	0	0	27
3 (f)	11	93	91	97	未検査			60	100	60	100	100	33
4 (m)	12	103	110	94	103	104	111	60	80	80	100	40	36
5 (m)	12	76	80	76	61	76	67	40	80	60	100	80	30
6 (m)	13	90	85	86	65	90	94	40	80	40	100	40	34
7 (m)	13	107	115	96	117	119	127	100	100	100	100	100	36
8 (m)	14	85	72	103	65	73	73	80	100	100	100	80	36

SLTA (標準失語症検査) は5ないし10問正答の場合を100%とした

RCPM (Raven Colored Progressive Matrices) は3セットの総得点を示した (36点満点)

た。症例1と5は錯綜図の認知は可能であったが、標準高次視覚検査 (VPTA) の複雑図形の模写に誤りがみられた。4例 (症例4, 5, 7, 8) は、ReyのAVLT (Auditory Verbal Learning Test) の音声言語の記憶力は良好であった。神経心理検査でもっともよい結果であった症例7も病歴上は漢字習得が不良で、中学入学後英単語の読みが全くできなかった。以上より、発達性読み書き障害と診断した。

なお、対象全例が右利きで、末梢の視聴覚機能に異常を認めなかった。検査にあたって本人あるいは親権者にその内容を説明し、本人からの同意、および、小児では親権者からの同意も得た。

## 2. 方法

課題は単語提示による意味カテゴリー一致判断課題<sup>78)</sup>を行った。すなわち、刺激単語 (プライム: S1) として生物あるいは非生物の2カテゴリー名のいずれかを50%の確率で提示し、その後ターゲット (S2) として具体語を提示して、先行カテゴリーに属するか否かを判断させた。この際、不一致判断時には利き手の母指で、一致判断時には非利き手の母指でキー押し反応を求めた。

刺激提示は、①聴覚モダリティ条件 (スピーカーからの音声提示)、②視覚モダリティ条件 (モニター画面上の平仮名文字提示)、③視聴覚モダリティ条件 (音声と文字を同時に提示) の順で行う場合と②、①、③の順で行う場合を対象によってランダムに採用した。各刺激条件間に短時間の休憩を設けた。刺激はタキストスコープ (IS-702 system, 岩通アイセック社) で制御し、被検者は17インチのCRTモニターとスピーカーから1mの位置に配置された椅子に座った状態で記録を行った。

脳波はエレクトロキャップ (東機質) を使用し、国際10-20法に基づく頭皮上の19部位 (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz) から、デジタル脳波計Alliance Works (VIASYS Healthcare社) を用いて記録 (サンプリング周波数250 Hz) した。なお、基準電極は両耳葉連結として各電極のインピーダンスは5~10 K $\Omega$ とした。

記録脳波は脳波判読プログラムソフトウェアINSIGHT (Persyst Development Corp., USA) によってテキスト変換され、EPLYZER II-A (キッセイコムテック社) により加算処理した。一致判断、不一致判断を各々30回提示し、おてつきエラー、無

反応および瞬目行動などのアーチファクトを除いた。解析脳波のバンドパスフィルターは0.05 Hzから50 Hzに設定し、解析区間はS2トリガー信号前100 msから後1,100 msまでとした。基線はS2提示前100 msの平均電位とした。なお、読み書き障害の症例1と2はモニター上の平仮名单語を音読できず、視覚モダリティの加算処理から除外した。残りの6例は提示した平仮名单語60個すべて音読可能であった。

これまでの成人および6~9歳健常小児のN400所見<sup>78)</sup>から、ターゲット単語提示後300 msから650 msにおいて前頭部から中心部にかけて陰性ピークを有する波をN400と判断した。N400に続く陽性電位を後期陽性成分 (LPC) とした。また、健常小児2群、成人群と症例群それぞれの総加算平均波形を作成し、関心領域の等電位分布図をATAMAP-II (キッセイコムテック社) とEP Map View Analysis解析プログラム (NoruPro Light Systems) で解析、描出した。今回の検討では刺激モダリティごとの発達的变化や読字障害例の特徴を明らかにするために、不一致判断時のN400波形や分布について主に解析した。統計は統計解析ソフトStat View ver4.5 (Abacus Concepts, CA, USA) を用いた。Mann-WhitneyのU test, ANOVAを用いてp値が0.05以下の場合、有意差ありと判断した。

## II 結果

### 1. N400の発達的变化

#### 1) 聴覚モダリティ (図1a, d)

健常年少群18例の総加算波形では、単峰性のN400波形パターンを示し、不一致判断時のN400頂点は平均 (標準偏差) 511 (46.9) msにあった (一致判断時は466.7 (44) ms, いずれもFz部)。N400振幅は-10~-15  $\mu$ Vで、前頭部から中心部、頭頂部にかけて広範囲に分布していた。LPCはピーク潜時がおおよそ900 msであった (図1a, 上向き矢印)。

一方、年長群ではS2開始後120~140 msに頂点を持つ陰性波に続き、二峰性N400波形を認めた。Fz部の不一致判断時N400ピーク潜時は302.4 (30.0) msと436.4 (38.8) ms (一致判断: 294.2 (44.3) と478.6 (23.7)) であった。前頭部における二峰目の陰性ピーク振幅は不一致判断時に平均一

6.7 ~ 8.2  $\mu\text{V}$ あり、一致判断時より振幅が高かった。このように前頭領域では比較的明瞭な二峰性 N400 波形を形成していたが、頭頂部では二峰目の N400 ピーク振幅が低下すると同時に、LPC が目立ちその陽性頂点は 748 ~ 784 ms にみられた。

二峰性 N400 パターンは成人群の前頭部~中心部でも不明瞭ながら観察され、不一致判断時の N400 平均ピーク潜時はそれぞれ 292 ms, 416 ms であった。なお、成人群でも S2 後 105 ~ 115 ms に最初の陰性頂点を認めた。今回の成人の聴覚性 N400 ピークは以前の報告<sup>7)</sup>よりも若干潜時が短縮していた。

## 2) 視覚モダリティ (図 1b, e)

年少群の総加算波形は聴覚モダリティによる N400 波形とは異なり、二峰性の陰性頂点を示した。この二峰性陰性波は前頭部から中心部で明瞭であった。不一致判断時のピーク潜時 (平均±標準偏差) は Cz 部でそれぞれ 368.4 ± 31.4 ms と 491.6 ± 39.7 ms であった。二峰目のピーク潜時は聴覚モダリティの単峰性 N400 ピークと有意な差はなかった ( $p = 0.1$ )。LPC は中心部から頭頂部に認められ、650 ~ 720 ms のピーク潜時であった (図 1b, 上向き矢印)。

年長群では二峰目の頂点が不明瞭となり、中心部では単峰性波形を呈した。不一致判断時のピーク潜時は平均 320 ms であった。頭頂部から後頭部にかけての全体的な波形の陽性偏位が年少群よりも強くみられた。LPC は Pz 部に明瞭で、600 ~ 650 ms に認められた。

成人群では全体的な陽性偏位を示し、N400 は小さいノッチを含む単峰性ピークであり、320 ~ 370 ms に小さい頂点を形成していた。なお、前頭部の N400 は比較的早い潜時で得られ、中心から頭頂、そして後頭部にかけてそのピーク潜時は遅延していた。LPC は潜時およそ 500 ms に認めた。

## 3) 視聴覚モダリティ (図 1c, f)

年少群総加算波形は S2 後 110 ms に最初の陰性波を認めたが、聴覚モダリティによる N400 波形と類似したパターンを示した。Fz, F3, F4 に N400 が明瞭であり、ピークは 450 ~ 460 ms にあった。Fz 部でのピークは単独モダリティ時の N400 ピークよりも有意に短縮していた ( $p < 0.05$ )。LPC は頭頂部優位におよそ 800 ms のピークで認められた (図 1c, 上向き矢印)。

一方、年長群では視覚モダリティ単独の波形と似たパターンを呈した。前頭部では二峰性ピークが確認されたが、中心部では単峰性の N400 が認められ、そのピーク潜時は 320 ~ 330 ms であった。N400 は前頭部が頭頂部より目立っていた。なお、波形の陽性偏位は視覚モダリティ単独と同様で、LPC が中心部から頭頂部にかけて 550 ~ 600 ms のピーク潜時でみられた。

成人群では、視聴覚同時刺激時の波形と視覚単独刺激の波形はほとんど同じであった。すなわち、波形の陽性偏位があり、ピークは潜時 320 ~ 340 ms に同定できたが、振幅は基

線から 1 ~ 2  $\mu\text{V}$  と軽度陽性電位を示した。LPC は視覚単独刺激よりも陽性度が乏しく、頭頂部優位にピーク潜時 500 ms を有していた。

## 2. 読み書き障害児の N400 波形

加算処理が可能であった発達性読み書き障害児 ( $n = 8$ ) の N400 波形では、聴覚モダリティ単独刺激時には健常児群と同様の二峰性パターンを示した (図 2a, 2b)。二峰目のピーク (463 ± 36.2 ms) は Fz 部で遅延していた (健常例 430 ± 16.9 ms,  $p = 0.041$ ) もの、それ以外の 18 部位では健常児の潜時よりも遅延はなかった。

一方、視覚刺激による N400 ( $n = 6$ ) 波形は健常児とは異なり、前頭部では二峰性波形 (図 2b, 黒色三角) を示した。ピーク潜時はそれぞれ平均 (SD) が 326 (27.6) ms と 458.7 (26.9) ms であり、二峰目のピーク潜時には健常例よりも有意な遅延を認めた ( $p = 0.01 \sim 0.04$ )。また、健常群の波形 (図 2a, 矢印) と比べて LPC が不明瞭な点の特徴で、頭頂部の陰性度が上昇していた (Pz 部振幅は健常群 6.1  $\mu\text{V}$ , 読み書き障害群 - 4.9  $\mu\text{V}$ ,  $p = 0.03$ )。

読み書き障害例の視聴覚同時刺激時 N400 波形は前頭部で二峰性 (ピーク潜時 326 ± 45.8 ms と 426.5 ± 60.1 ms)、中心部で単峰性 (416 ± 44.6 ms) のパターンであり、健常例の聴覚モダリティ刺激波形と似たパターンを示し、そのピーク潜時は健常例の聴覚モダリティ刺激とほぼ同じであった。

## 3. 等電位分布

年少児の聴覚刺激により N400 は S2 後 450 ~ 550 ms まで中心部から右前頭部、頭頂部に陰性度の強い分布が広汎に認められた。視覚刺激では 340 ~ 420 ms に前頭部やや右側に強い陰性分布が得られた。視聴覚同時刺激に対しては 400 ~ 500 ms にかけて左右の前頭部優位な陰性分布があった。年長群における聴覚刺激等電位分布図 (図 2c) は、300 ms で中心部優位、430 ms で左右前頭部 (F3, F4) に優位な陰性分布を認めた。600 ms 以降頭頂後頭部に LPC の陽性分布を認めた。一方視覚刺激では不明瞭であるものの 320 ~ 340 ms に左前頭部に陰性ピークがあった。視聴覚同時刺激での等電位分布図は全体的に陽性度が強く、陰性成分の中心は不明瞭であった。LPC を頭頂後頭部に明瞭に認め、陽性成分のピークは 550 ~ 700 ms であった。成人の等電位分布は視覚刺激では陽性偏位が強かったが、聴覚刺激では中心部に軽度陰性分布が得られた。

読み書き障害例 (図 2d) の聴覚刺激時の N400 は潜時およそ 280 ms と 450 ms に中心部から左右の前頭部に陰性度の強い分布を認めた。一方、視覚刺激では陰性成分が不明瞭で 450 ~ 460 ms に軽度の陰性分布があるのみであった。LPC の陽性成分の中心が頭頂部になく、前方に位置するという分布異常を示した。視聴覚同時刺激 N400 等電位分布はおよそ 300 ms の潜時に Fz 部を中心としたピークが認められ、明瞭となった。

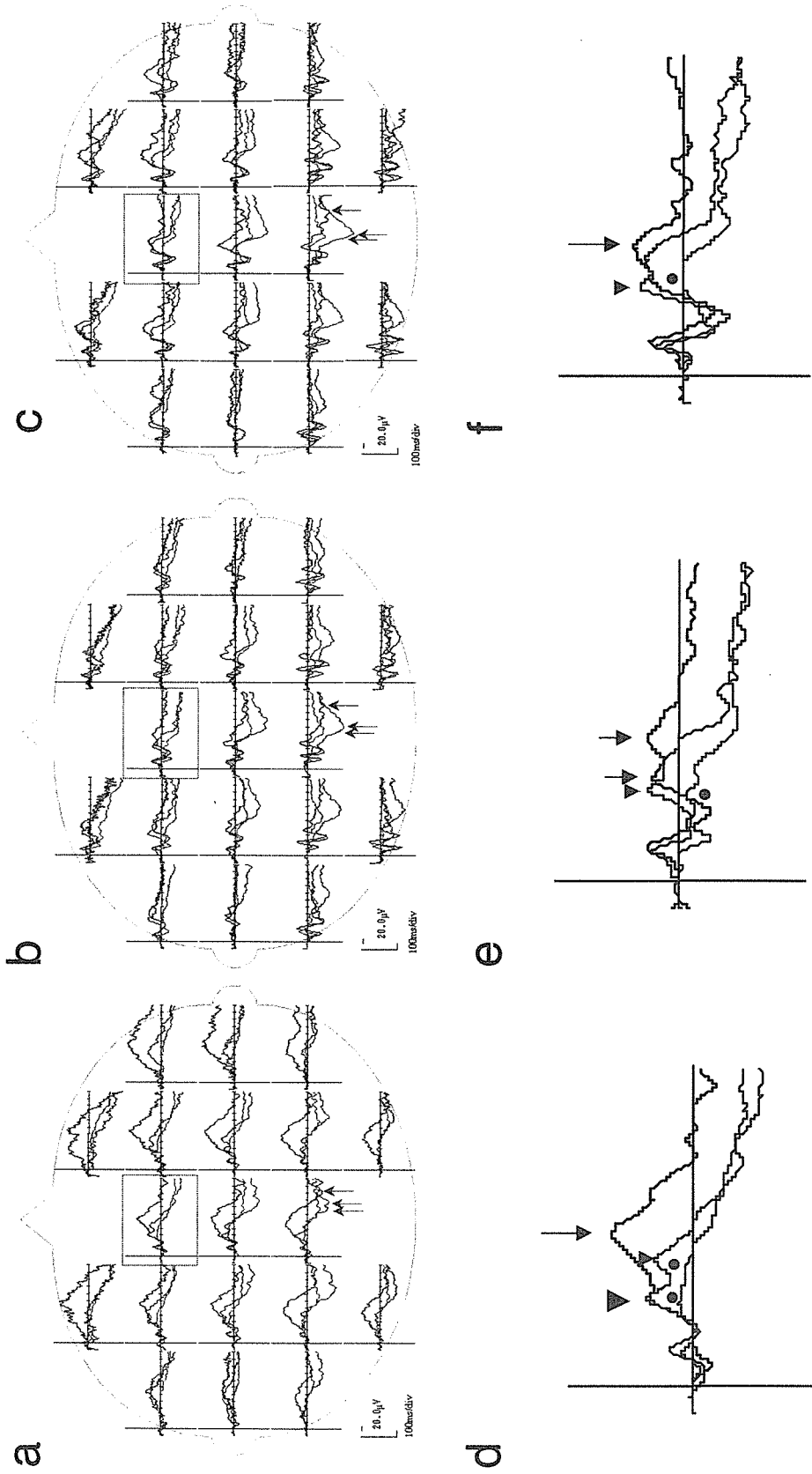


図1 N400 波形の発達の變化 (総加算平均波形)

a : 聴覚提示, b : 視覚提示, c : 聴覚提示 (いずれも黒が年少群, 青が年長群, 赤が成人群を示す). d, e, f は各提示条件の Pz 部波形の拡大図.  
 聴覚モダリティ (a) 時, 健康年少群は単峰性の N400 波形パターンを示し (d, ↑), 10 歳以上で二峰性波形に変化した (d, ▼). 成人波形は全体的に低振幅化を示した (d, ●). 視覚提示 (b) では, 年少群波形は二峰性の陰性頂点を示し (e, ↓), 前頭部から中心部で明瞭であった. 年長群, 成人群では単峰性に変化した (e, ▼と●). 視聴覚同時 (c) では, 年少群は聴覚モダリティによる N400 波形と類似したパターンを示し, 前頭部に明瞭であった (f, ↑). 一方, 年長群, 成人群では視覚モダリティ刺激時と似た波形を示した (f, ▼と●). Pz 部位の LPC のピークを上向き矢印で示す.

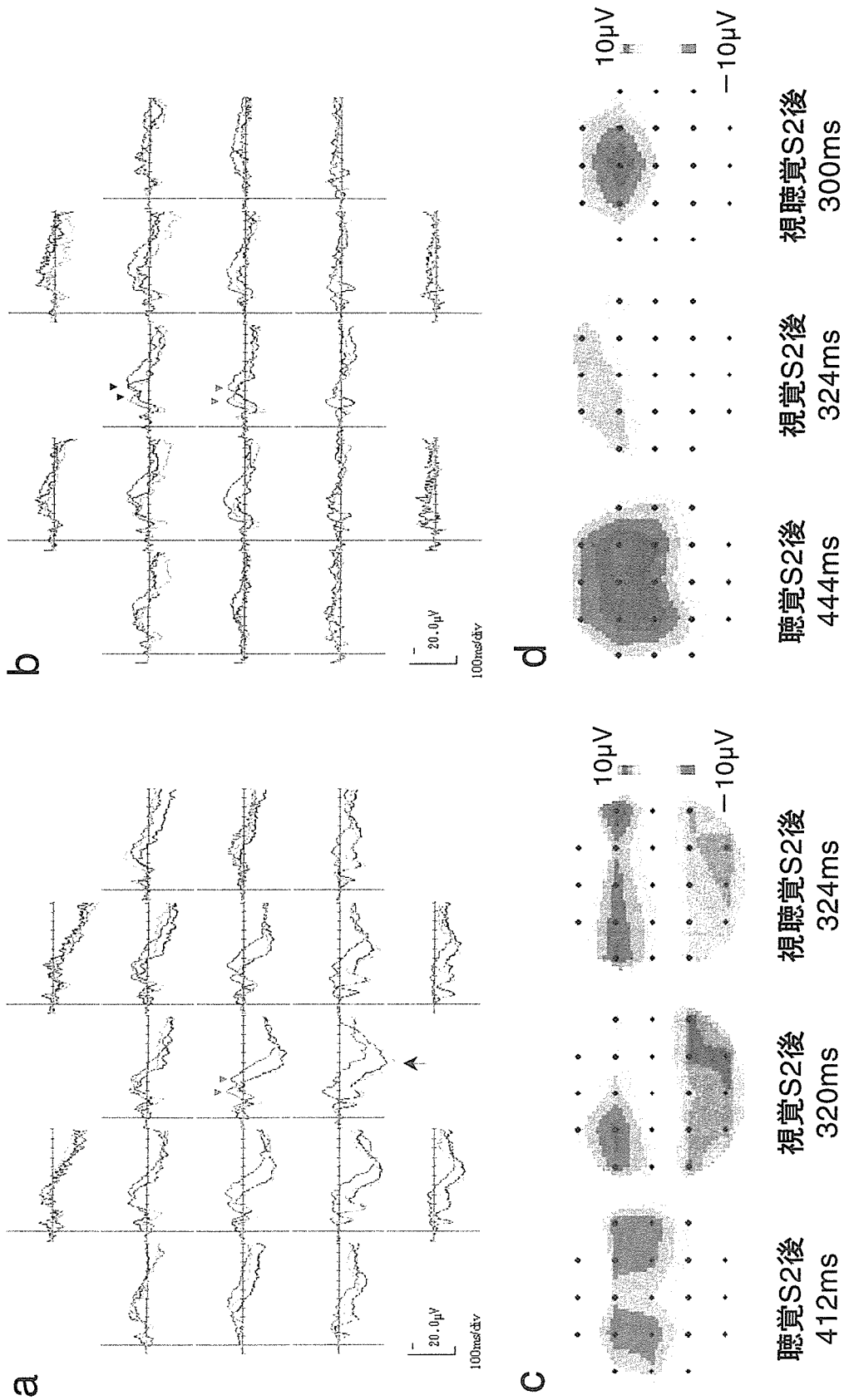


図2 年長群と読字障害群の総加算平均波形と等電位分布図  
 a (健康年長群) と b (読字障害群) は3刺激条件の重ね書き波形 (青: 聴覚提示, 黒: 聴覚提示, 赤: 視覚提示) を, c と d は各群の等電位分布図を示す。  
 読字障害児のN400波形は, 聴覚モダリティ単独刺激時には健康児と同様の二極性パターンを示した (a と b, 青三角, Cz部). 視覚刺激によるN400は前頭部に2つのピークを示した (b, 黒三角, Fz部).  
 なお, 健康児は視覚単独, 視覚同時刺激では左右の頭頂部から後頭部にかけて陽性成分が目立つ特徴があり (a, ↑), 等電位分布図 (c) でも確認された. 読字障害群の等電位分布図 (d) では, N400は健康群よりも陰性度が強く, 視覚モダリティでは陰性分布が不明であった. 一方, 視覚同時提示の場合は陰性分布が明瞭化した.

#### 4. 反応時間とエラー率

年少群は刺激モダリティにかかわらず年長群や成人よりも有意に反応時間が遅延していた。判断別では、一致判断に比べて不一致判断時の反応時間遅延が3刺激条件とも認められた(有意差はなし)。また、視聴覚同時刺激の際にもっとも反応時間が短縮していた。一方、10歳以上の年長群は成人群とほぼ同じ値を示した(視覚モダリティ不一致判断時反応時間は各々  $902.5 \pm 261.3$  ms,  $799 \pm 168$  ms)が、視覚単独刺激の場合に反応時間ももっとも短縮した。発達性読み書き障害では視覚単独刺激による反応時間短縮がみられず、逆にもっとも遅延する( $1181.0 \pm 569.5$  ms)という特徴を示した。

エラー率は健常年少児では視覚刺激でもっとも高い傾向があり、聴覚、視聴覚同時刺激の順にエラー率が低くなった(有意差はなし)。年長群は成人群とほぼ同じエラー率を示した。読み書き障害児は視覚エラーが目立っており、成人群との間に有意差(ANOVA,  $p < 0.05$ )があった。

### Ⅲ 考 察

#### 1. 意味処理機構のモダリティ別発達について

事象関連電位 N400 は主に単語の意味判断(語彙判断)の際の脳活動に伴って出現する電位である。単語認知過程の中では特に、音韻など感覚入力分析(語彙処理前過程)や心内辞書における特定の単語同定(語彙処理過程)に引き続く、単語の持つ意味情報の選択、統合といった「語彙処理後過程」を反映するものとされている<sup>9)</sup>。N400 に関する研究は多いものの、同一の課題を同一人で刺激モダリティ別に比較したものやその発達の变化を検討した研究はこれまでほとんどみられていない。今回採用した「意味カテゴリー一致判断課題」は幼児の表現語彙集を基に作成されており、学童期における単語の意味理解の発達について検討できたとと思われる。

今回もっとも特徴的であった点は、刺激モダリティによって N400 波形が異なっていた点であった。特に聴覚刺激時、6～9歳児にみられた大きな N400 成分は前頭部から頭頂部の広い範囲に分布しており、成人の N400 波形や分布とは全く異なっていた。このことは小学校低学年では音韻処理と意味処理の際に広汎な脳部位の活動が必要なことを示唆し、そのエネルギーが大きいことを推測させた。文末の意味的逸脱語課題や単語の語彙判断課題を聴覚提示した際にも、小児(5～11歳)では成人と比べて広範囲に N400 が認められており<sup>9)10)</sup>、高振幅パターンは年少児での聴覚性 N400 の特徴のひとつと考えられる。一方10歳以上の聴覚性 N400 は成人群の二峰性パターン<sup>7)</sup>と類似し、ピーク潜時の差がない点からも音声による意味処理は10歳過ぎに成熟するものと推測された。

視覚性 N400 は年齢とともに二峰性から単峰性へと波形が変化した。7歳小児<sup>11)</sup>や9～10歳小児<sup>12)</sup>の視覚性 N400 は二峰性ピークを持つと報告され、大きな矛盾はないと思われる。そして、二番目の陰性ピーク成分は単語がターゲットと合っ

ているのか、もしくは誤っているのか、という脳内過程を反映したのと考えられている<sup>13)</sup>。今回、年少群の二峰目のピーク潜時(平均 491 ms)は聴覚提示の単峰性ピーク潜時(平均 511 ms)とほぼ同じであった。このことは、年少例における単語の意味カテゴリーの認知、そして照合という語彙処理後過程はモダリティ間で時間的な差がほとんどなく進行することを示唆している。しかし、視聴覚モダリティ同時に単語を提示すると、N400 ピーク潜時は有意に短縮がみられた(Fz 部; 450 ms,  $p < 0.05$ )。また、キー押し反応時間も同時提示がもっとも早いという結果であった。したがって、年少群では刺激情報が重複して与えられると、単語の意味処理過程が促進されることも推測される。

10歳以上の年長群と成人群の視覚モダリティ N400 は Cz 部ではほぼ同じ波形を示し、ピーク潜時もほぼ同じであった。すなわち、視覚モダリティにおいても聴覚モダリティと同様に10歳以降で意味処理が成熟化することが推測された。さらに、10歳以上の場合は視聴覚同時提示と視覚単独提示における N400 波形パターンがほぼ同じとなっており、意味処理における視覚優位性がうかがえる結果でもあった。視覚単独の場合に反応時間ももっとも短縮していたことも読字における聴覚情報非依存性処理を示唆している。LPC についても視覚提示の際10歳以上群のピークは明瞭であり、意味処理の成熟化がうかがえた。Robinson ら、Napolitano らの報告<sup>13)14)</sup>によると、4歳までの乳幼児は一般に、画像と音を同時刺激すると聴覚モダリティへの注目が優勢であり、年齢とともに徐々に視覚モダリティ優位となり、成人では完全に視覚モダリティ優位となつてきている。つまり、言語の習得のため発達初期には一過性に聴覚優位の時期があると考えると理解しやすい。

#### 2. 発達性読み書き障害の N400 異常について

発達期に生じる読み書き障害機序として、①言語音想起の発達の遅れや偏倚、②文字の形の視覚的認知や文字列の位置情報についての視空間認知障害など複数の説が呈示されている<sup>15)16)</sup>。平仮名は音と文字とが1対1に対応し、対応が複雑なアルファベットに比べて通常、その学習が容易であると考えられる。しかし、就学後に学習する漢字は読みが音読み、訓読みなど複数あり、文字と音の対応がアルファベットよりむしろ複雑になっているともいえる。すなわち、今回の8例のように平仮名の習得がcausing できてきた読み書き障害児が漢字の学習でつまづくことや、中学校以降に英語学習の際、困難度が増すことは充分考えられる。そして、読みの障害があれば意味の把握が不良となりやすく、N400 異常が出現することも当然予想される。

これまで、dyslexia の N400 異常は適用課題や刺激モダリティによって異なるものの、波形消失あるいは逆に振幅増加といった相反する結果が示されている<sup>5)6)17)18)</sup>。Bonte らはプライミングを含めた音韻処理の異常を指摘している<sup>10)</sup>が、今回の発達性読み書き障害児における聴覚性 N400 は健常群と同

様に二峰性を示した。Fz部のみでピーク潜時が有意 ( $P < 0.05$ ) に遅延したものの、等電位分布図からも聴覚モダリティによるN400には明らかな異常がないものと考えられた。一方、視覚モダリティでは健常群と比較すると二峰目のN400潜時の有意な遅延が認められた。N400, LPCの等電位分布も健常児のパターンとは異なり、行動的な指標でも視覚モダリティでの異常が強かった。

しかしながら、視聴覚同時刺激によってN400は明瞭化し、ピーク潜時の短縮がみられ改善した。漢字の読みと書きは、文字形態に音を想起して意味が結びつく「音韻処理過程」と文字と意味とが直接結びつく「視覚的意味処理過程」が脳内で並列して進行すると考えられている<sup>19)</sup>。つまり今回の読み書き障害群は、神経心理検査上、1例(症例2)を除いて視覚認知機能の著明な障害は確認できなかったものの、文字認知以降の視覚的意味処理過程になんらかの機能障害があり、聴覚情報処理が比較的優位となっているものと思われた。そして、二つのモダリティを使って刺激量を増加した場合には、健常年少群でみられるような意味処理の促進効果が生じていることも考えられた。

今回の対象例は少ないため、得られたN400結果が発達性読み書き障害のすべてにあてはまるとはいえず、漢字の書字機構の異常を直接的に反映するものではないとも考えられる。しかしながら、読み書き障害例に対して刺激モダリティを工夫した指導法の開発によって、読みの能力改善、さらには意味理解力の獲得、そして書字の能力改善につながることも報告されており<sup>20)</sup>、モダリティ別N400検査が読み書き障害の背景病態の一部を反映する可能性も考えられる。今後は、神経心理検査所見と事象関連電位との詳細な対応、評価を個々の症例で進めていく必要があると思われる。

本研究の一部は、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」(主任研究者:加我牧子)の援助を受けて行われた。図表の作成に当たり、知的障害部秘書の田村祐子さん、中村紀子さんのご協力をいただきました。記して感謝します。

## 文 献

- 1) 小山紗智子, 柿木隆介. 単語認知と事象関連電位. 丹羽真一, 鶴 紀子, 編. 事象関連電位—事象関連電位と神経情報科学の発展—. 東京: 新興医学出版社, 1997; 82-95.
- 2) Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 1980; **207**: 203-5.
- 3) Koyama S, Nageishi Y, Shimokochi M, et al. The N400 component of event-related potentials in schizophrenic patients: a preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; **78**: 124-32.
- 4) Stelmack RM, Saxe BJ, Noldy-Cullum N, Campbell KB, Armitage R. Recognition memory for words and event-related potentials: a comparison of normal and disabled readers. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; **10**: 185-200.
- 5) Stelmack RM, Miles J. The effect of picture priming on event-related potentials of normal and disabled readers during a word recognition memory task. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; **12**: 887-903.
- 6) Brandeis D, Vitacco D, Steinhausen HC. Mapping brain electric micro-states in dyslexic children during reading. *Acta Paedopsychiatr* 1994; **56**: 239-47.
- 7) 佐田佳美, 稲垣真澄, 矢野岳美, 堀本れい子, 加我牧子. 意味カテゴリー—致判断課題における事象関連電位N400の特徴—等電位分布図 (topography) による検討—臨床神経生理学 2001; **29**: 342-51.
- 8) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子. 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位N400の異常について. *脳と発達* 2003; **35**: 167-70.
- 9) Juottonen K, Revonsuo A, Lang H. Dissimilar age influences on two ERP waveforms (LPC and N400) reflecting semantic context effect. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996; **4**: 99-107.
- 10) Bonte M, Blomert L. Developmental changes in ERP correlates of spoken word recognition during early school years: a phonological priming study. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**: 409-23.
- 11) Coch D, Holcomb PJ. The N400 in beginning readers. *Dev Psychobiol* 2003; **43**: 146-66.
- 12) Silva-Pereyra J, Rivera-Gaxiola M, Fernandez T, et al. Are poor readers semantically challenged? An event-related brain potential assessment. *Int J Psychophysiol* 2003; **49**: 187-99.
- 13) Robinson CW, Sloutsky VM. Auditory dominance and its change in the course of development. *Child Dev* 2004; **75**: 1387-401.
- 14) Napolitano AC, Sloutsky VM. Is a picture worth a thousand words? The flexible nature of modality dominance in young children. *Child Dev* 2004; **75**: 1850-70.
- 15) Valdois S, Bosse ML, Tainturier MJ. The cognitive deficits responsible for developmental dyslexia: review of evidence for a selective visual attentional disorder. *Dyslexia* 2004; **10**: 339-63.
- 16) Shaywitz SE, Shaywitz BA. Dyslexia (specific reading disability). *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 1301-9.
- 17) Dykman RA, Ackerman PT, Loizou PC, Casey PH. An event-related potential study of older children with an early history of failure to thrive. *Dev Neuropsychol* 2000; **18**: 187-212.
- 18) Robichon F, Besson M, Habib M. An electrophysiological study of dyslexic and control adults in a sentence reading task. *Biol Psychol* 2002; **59**: 29-53.
- 19) 佐藤睦子. 失読と失書. 宇野 彰, 編著. 高次神経機能障害の臨床 実践入門. 東京: 新興医学出版社, 2002: 16-9.
- 20) 宇野 彰, 春原則子, 金子真人. 発達性読み書き障害への訓練と訓練効果—バイパス法—. 原 仁, 編. 発達障害医学の進歩 17. 東京: 診断と治療社, 2005: 35-47.

## Developmental Changes of N400 Event Related Potential of a Semantic Category Decision Task and Modality Specific Findings in Patients with Developmental Dyslexia

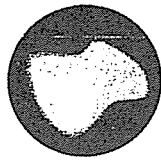
Shingo Oana, MD, Masumi Inagaki, MD, Seiko Suzuki, MD, Reiko Horimoto MD and Makiko Kaga, MD

*Department of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health,  
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Kodaira, Tokyo (SO, MI, SS, RH, MK) ;  
Department of Pediatrics, School of Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo (SO)*

We investigated modality-specific changes in N400 event related potential using a semantic category decision task in 38 control subjects and 8 patients with developmental dyslexia. In control children under 10 years old, auditory N400 showed a negative deflection over the fronto-centro-parietal areas with substantial amplitude. Control children over 10 years old showed a similar pattern of N400 waves in a visual and an auditory-visual modality, suggesting that the visual modality becomes dominant in the late teens. Dyslexic children showed more errors on a visual than auditory modality task with poorer N400 waves for visual stimuli. However, peak latencies of N400 in an auditory-visual modality were almost the same for auditory stimuli in control children. Differences in the N400 pattern in children might reflect the fragility and reversibility of the semantic processes through stimulus modalities.

*No To Hattatsu 2006;38:431-8*

今月のテーマ 認知の発達



## 発達障害のモダリティ別事象関連電位： 自閉症スペクトラムにおける特徴

*Modality specific findings of event related potentials in patients with autism spectrum disorder*

稲垣 真澄\* 羽鳥 誉之 井上 祐紀 加我 牧子\*\*  
INAGAKI Masumi HATORI Takayuki INOUE Yuki KAGA Makiko

- 1) 自閉症スペクトラムにおける視聴覚性事象関連電位 P300を健常児と比較検討した。
- 2) 聴覚性事象関連電位では、トーンバーストに対する P300潜時の遅延がみられ、分布の異常もうかがえた。
- 3) 一方、視覚性 P300潜時は健常児とほぼ同様であり、視覚優位性が示された。
- 4) 両モダリティ刺激とも P300振幅が低めであり、自閉症スペクトラムでは脳内の情報処理機構が健常例とは質的に異なっていることが示唆された。

KEY WORDS ■■■ 発達障害, 自閉症, 刺激モダリティ, 事象関連電位, P300

### ■ ■ ■ はじめに

言語性意味理解障害児や自閉症では聴覚性言語理解力と視覚的な意味理解の能力に乖離がみられ、刺激ルートによって認知機能にアンバランスを示す症例が経験される<sup>1)2)</sup>。これは、感覚入力レベルの異常というよりも中枢神経系における情報処理機構の異常に基づくとされ、それらの病態解明のためにはモダリティ別認知機能の詳細な評価が必要と思われる。

われわれはこれまでに、小児における視・聴覚認知機能を評価するため、視覚刺激や聴覚刺激を用いた事象関連電位（ミスマッチネガティビティ、P300）を記録し、健常児の発達的变化と発達障害児の特徴を明らかにしてきた<sup>3)</sup>。たとえば、

視・聴覚 P300ピーク潜時は年齢とともに短縮し特定の年齢で最短値をとることや、精神遅滞では漢字、図形といった視覚刺激に対する P300ピーク潜時の遅延がみられ、視覚情報処理機構の異常が示唆された<sup>4)~6)</sup>。

一方、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) では、標的視覚刺激に対する弁別遂行能力には異常はなく、反応時間のばらつきや標的刺激性 P300の振幅変動が著しいことが観察されている<sup>7)</sup>。そこで今回われわれは、自閉症スペクトラム (Autism spectrum disorder, ASD) の弁別機能について視・聴覚性 P300検査を行って、モダリティ別の特徴的な変化がみられるか否か検討した。本稿ではその一部を報告する<sup>8)9)</sup>。

国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部 \*診断研究室長 \*\*同部長

Address/INAGAKI M: Dept. of Developmental Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Kodaira, TOKYO 187-8553



## ■ ■ 方 法

聴覚性 P300の対象は平均年齢 8 歳半の ASD 児 14 名で、知的には軽度精神遅滞 (FIQ 66±9, VIQ 67±15, PIQ 76±6, WISC-III) を呈した。視覚性 P300は ASD 児 10 名 (平均年齢 9.0±1.3 歳、すべて男児) を対象とし、知能検査上 FIQ 70 未満が 4 名みられた (10 名の FIQ 73.8±20.0, VIQ 72.4±24.1, PIQ 80.7±15.3)。発達障害の診断は DSM-IV に基づいた。なお、聴覚課題では神経学的異常を認めない健常小児 13 例 (10.0±2.4 歳) を対照に、視覚課題では健常小児 10 名 (9.1±1.3 歳、うち女児 4 名) を対照とした。全員右利きで、検査内容を説明したうえで、本人 (小児では本人および親権者) から同意を得て以下の検査を施行した。

### 1. 聴覚性オドボール課題

① トーンバースト音 (TB) 課題は標的刺激音周波数を 1 kHz、非標的刺激音周波数を 700 Hz とし、② 一音節言語音 (VS) 課題は標的刺激音を [æ]、非標的刺激音を [a] とした。TB 音はヘッドホンより、VS はスピーカーからそれぞれ耳元での音圧が 70 dB SPL になるように呈示した。以前と同じ方法<sup>10)</sup> で標的刺激を 20%、非標的刺激を 80% の確率でランダムに呈示し、標的刺激に対するキー押し反応を右拇指で行わせた。

国際 10-20 法に基づく Fz, Cz, Pz, Oz の 4 カ所に皿電極を置き、両耳朶連結を基準電極とした脳波を記録した。そして刺激開始前 100 msec より後 1,000 msec までを 10 回加算した。なお、左眼裂の左側および下側中央に電極を置いて眼球運動をモニターし、±100 μV 以上のアーチファクトが認められた試行を脳波加算から除外した。バンドパスフィルターは 0.05 Hz から 50 Hz に設定した。刺激呈示 100 msec 前から刺激呈示時までを基線区間とし、刺激呈示後 250 msec から 600 msec までに出現する陽性頂点を視覚的に P300 として同定し、頂点潜時と振幅を刺激課題別に計測した。さらに、P300 より早期の陰性頂点、すなわち成人群で刺

激呈示後 100 msec 前後に出現する N1 と 200 msec 前後にみられる N2 についても同様に計測した。

### 2. 視覚性オドボール課題

未知の漢字ペア (鵜 / 鵜) 提示による視覚性オドボール課題を用いた。佐田らの報告<sup>5)6)</sup> と同様に前者を標的刺激 (提示確率 20%) とし、キー押し反応を求めた。漢字は被験者の 1 メートル前に置いた 17 インチ CRT 上に白の背景に黒字で表示した。刺激提示時間は 1,000 msec で、刺激間隔は 3,000±500 msec に設定した。脳波記録は聴覚オドボール課題と同じ正中線上 4 部位として、加算条件・アンプの条件も同様とした。なお、刺激提示から 300 msec 以降 700 msec までに出現する最大陽性頂点を視覚性 P300 と同定した。

統計学的な解析は両モダリティ刺激とも、平均反応時間、P300 波形の平均頂点潜時、P300 平均振幅値の差の有無を検討し、 $p < 0.05$  を有意とした。なお、聴覚オドボール課題では N1、N2 頂点潜時についても比較検討した。

## ■ ■ 結 果

### 1. 聴覚性オドボール課題

#### 1) N1 および N2 頂点潜時

健常群の Fz 部 N1 平均頂点潜時 (±標準偏差) は TB, VS 刺激それぞれ 114 (±20) msec, 113 (±14) msec であり、刺激音の間に有意差は認められなかった。N2 頂点潜時は TB, VS それぞれ 225 (±15) msec, 250 (±22) msec であり、健常群では言語音刺激での N2 潜時が有意に延長していた。一方、ASD 群の N1 平均頂点潜時は両刺激音とも健常例と有意差はみられず、N2 頂点潜時には言語音での延長パターンがみられなかった (図 1)。

#### 2) P300 潜時および振幅

健常小児群 Pz 部 P300 頂点潜時 (msec) は、言語音呈示において有意に延長していた (TB: 356 ±82, VS: 454 ±74,  $p < 0.0001$ ) が、振幅 (μV) に刺激間の差はなかった (TB: 32.2 ±13.8, VS:

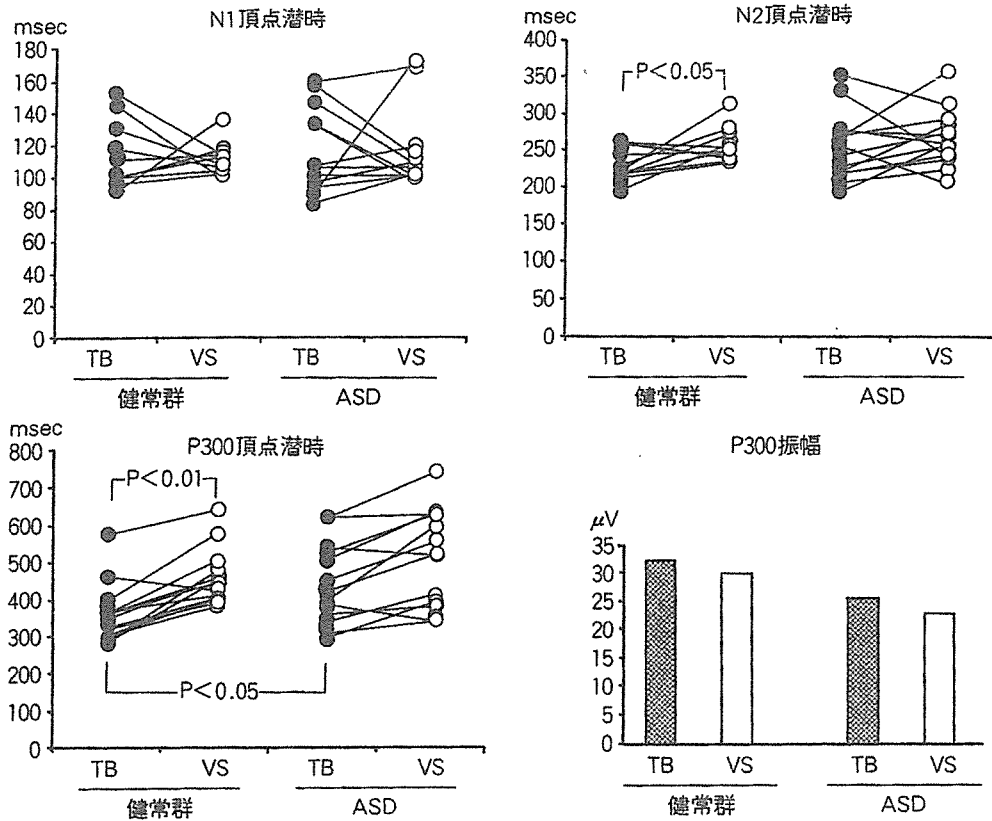


図1 各成分の頂点潜時および振幅

自閉症スペクトラム (ASD) は健常児と比べてN1成分, N2成分の頂点潜時の有意な遅延はみられなかった。一方, P300潜時は健常例と比べてトーンバースト音 (TB) 刺激で有意に遅延していた。健常例では言語音 (VS) 刺激の P300潜時が遅延したが, ASD では刺激音間の潜時差がみられなかった。

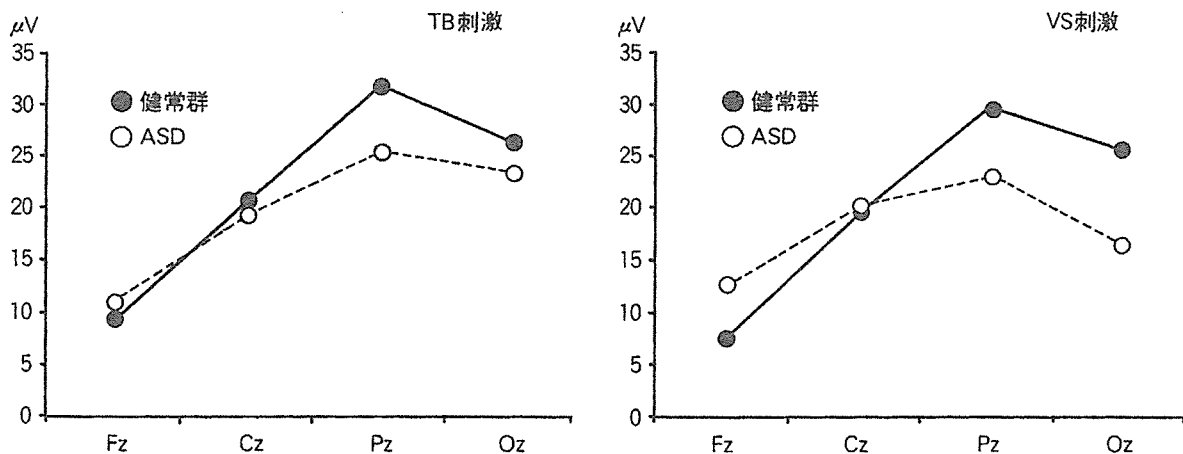


図2 聴覚性 P300分布

健常例では P300の分布は TB, VS 刺激とも Pz 優位な陽性変化が明らかであったが, ASD では言語音刺激でも非言語音刺激でも, 頭頂部の陽性度が最も高いもののその分布は不明瞭なパターンを示した。

30.0±12.8)。ASD 群は, TB 刺激に対する P300 頂点潜時 (平均444msec) が健常児に比べて有意に延長していたが, 言語音刺激に対する P300 (平均519msec) は健常群と差はみられなかった。P300 は健常群, ASD 群ともに Pz 部でもっとも優位で

あり, 前者は 4 部位中 Pz で有意 ( $p < 0.01$ ) な振幅増加がみられた (図2)。ASD 群も記録 4 部位の中では Pz でもっとも陽性度が高かったが, 健常児と比べて低振幅であり, 部位間の電位の差は健常群ほど明らかではなかった。Pz 部振幅につ

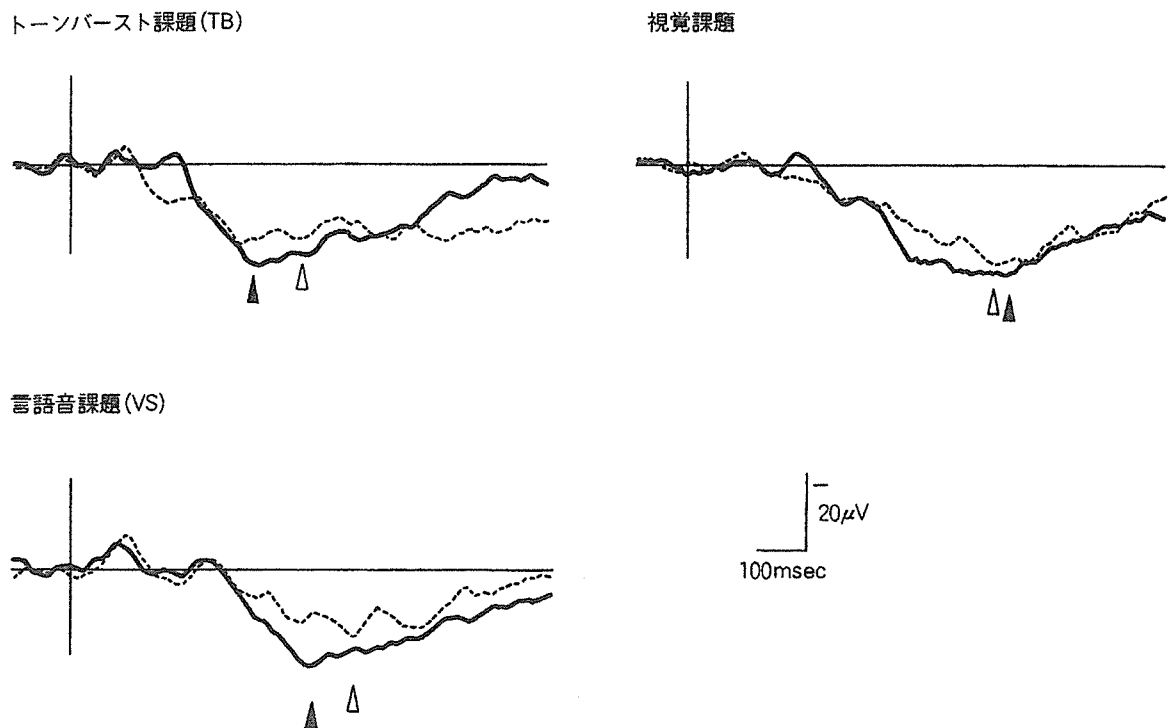


図3 視聴覚性 P300総加算波形 (Pz 部)

実線が健常児群，波線がASD群を示す。黒三角，白三角が各々健常群，ASD群のP300ピークを示す。

いては，健常児と ASD 児に有意な差は得られなかった。健常小児の総加算波形では，TB，言語音ともに非標的刺激音に対しては，N1とN2のみが記録され，標的刺激に対してはN1，N2，に加えて，P300成分が明瞭に得られた（図3）。このP300の分布は頭頂部優位であり，これまで報告されている聴覚性P300と類似していた。

### 3) 反応時間

健常群より ASD 群で延長しており，言語音課題で有意に遅延していた ( $p < 0.01$ )。

## 2. 視覚性オドボール課題

### 1) P300潜時および振幅

健常児群では標的刺激性P300がPz部優位に得られ（図3），全例その波形は明瞭であった。そのピークは刺激提示後550～600msec付近にみられた。ASD群もPz部が優位であったが，4電極間に振幅の有意差はなかった。図4にみられるように，P300頂点潜時および振幅には健常群とASD群に差はみられなかった（健常児：ASD児，Pz部潜時は $586.6 \pm 84.2$ msec： $557.3 \pm 124.6$ msec，

振幅は $35.4 \pm 11.0 \mu V$ ： $27.6 \pm 13.4 \mu V$ ）。

### 2) 平均反応時間

健常児群に比べてASD群で長い傾向があったが，有意差はなかった（表1）。

## 考 察

今回対象とした自閉症スペクトラム（ASD）児童は，視聴覚オドボール課題は可能で，標的刺激と標準刺激を十分弁別できたが，モダリティ間で異なった結果を示した。すなわち，聴覚刺激のうちトーンバースト音（TB）に対する事象関連電位はN2潜時から健常児と比べて遅延傾向がみられ，TB刺激性P300潜時は有意に遅延がみられた。しかし，健常例では言語音性P300がTB性P300よりも遅延するという刺激音間の相違がASD群では得られず，300Hzの周波数の違いといった比較的単純な聴覚刺激と，複数の周波数の差をもつ言語音の弁別に要する時間がほぼ同じであるという奇異な結果が得られた。一方，視覚性P300は潜時，振幅ともに健常児と比べて異常はなかった。

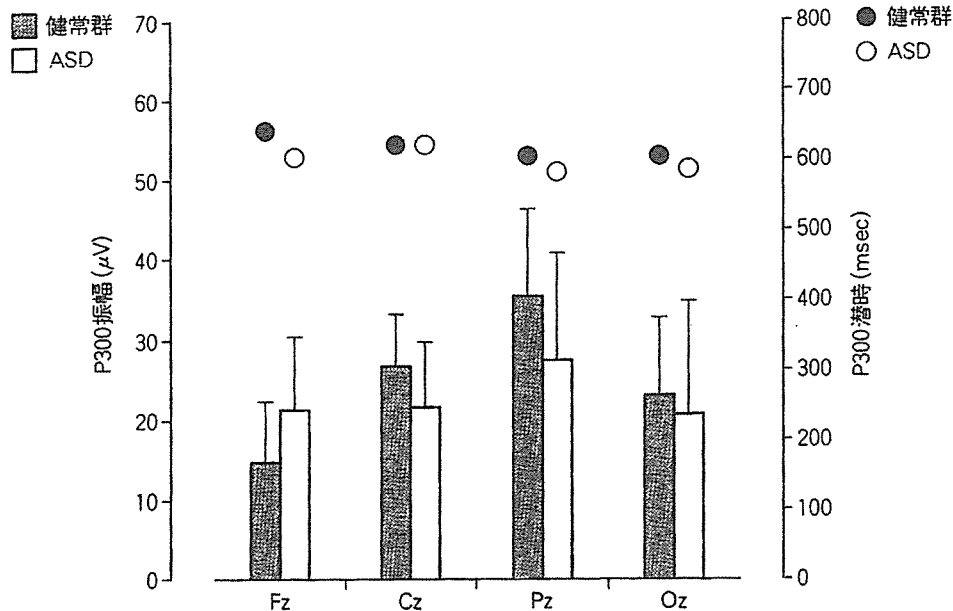


図4 視覚性 P300 潜時および振幅

表1 行動学的指標

	健常群 (n=10)	ASD 群 (n=10)
反応時間 (msec)	576.8±104.0	650.6±111.1
反応時間のばらつき (msec)	92.8±27.5	157.1±74.5
おてつきエラー率 (%)	0.22±0.61	0.49±0.81
見逃しエラー率 (%)	0.00±0.00	0.34±2.06

各パラメータとも平均±1 標準偏差を記載  
ASD；自閉症スペクトラム

すなわち、視覚的な弁別処理は健常と同様に進む、あるいは処理スピードが促進していることを示唆する結果が得られ、モダリティ間での相違が明瞭であった。

Courchesne らも自閉症では「聴覚課題」での P300 異常はあるものの、「視覚刺激」の場合には健常例との差はないと指摘している<sup>13)</sup>。一方、Kemner らは視覚オドボール課題での事象関連電位を自閉症、複合性発達障害 (Multiple complex developmental disorder)、広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害や読字困難例で比較したところ

P300 や前頭部陰性電位 (Nc) がそれぞれ異なっている結果を得た<sup>12)</sup>。さらに、Verbaten らは「視覚誘発性」事象関連電位の異常を指摘している。すなわち、自閉群は健常群に比べて視覚標的刺激に対する P3 が低く、キー押し不良群はさらにその振幅低下が明瞭であった。予期しない位置に刺激が出現すると健常群では前頭部に N400 が出現するのに対して自閉群ではそれが不明瞭であった。複数の視覚刺激に短時間ずつ固視する傾向があり、後頭部 P3 振幅が低下していたという<sup>13)</sup>。

また、視覚および体性感覚事象関連電位に関して自閉症とほかのグループとの比較研究を行った報告では自閉症、注意欠陥多動、読字困難児のオドボール課題での事象関連電位を検討し、その際、標準刺激、逸脱刺激、新奇刺激の3種類からなる刺激を与えている。他の群に比べて自閉症群のみに視覚 P2N2 (mismatch activity) と新奇刺激への P3 高値がみられ、これは視覚・体性感覚刺激ともに共通していた。また、視覚標準刺激に対する後頭部 P300 は自閉症群で低下していた。Kemner らはこれらの知見より視覚 P2N2 と視覚・体性感覚 P3 から他の発達障害と区別でき、明らかな左右差はなかったと結論づけている<sup>14)</sup>。

一方、「聴覚」事象関連電位の研究はさまざま

な手法、刺激課題を用いたものが最近多く報告されている。すなわち、Kemnerらは標準刺激、逸脱刺激、新奇刺激の3種類からなる聴覚刺激を受動的あるいは能動的（計数）条件での事象関連電位を健常群、注意欠陥多動児、読字困難児と比較したところ、自閉症に再現性を持ってみられた異常は計数条件での頭頂部P3の「振幅低下」であった。また、左右差はなく、ミスマッチネガティビティ（MMN）異常もみられなかったという<sup>10)</sup>。しかし、受動的条件に比べて能動的条件での後頭部P3の振幅が有意に高かった所見があり、自閉症の後頭葉機能の賦活化異常とかかわる可能性がある。

今回のわれわれの得た結果もP300はPz優位な分布を示すものの、FzやOzとの振幅差が健常群ほど目立たなかった。これらは自閉症スペクトル児での部位別大脳機能があまり分化・発達していないことを示唆する所見かもしれない。そして今後は、視聴覚同時刺激などを行い、複数のモダリティから一つを抽出する機能なども併せて評価していく必要があると思われる。

本研究の一部は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託「精神遅滞症候群の認知・行動特徴に関する総合的研究（主任研究者：加我牧子）16指-5」によってなされた。なお、本稿の一部は、2005年11月の第35回日本臨床神経生理学会・学術大会で発表した。

## 文 献

- 1) 宇野 彰, 加我牧子, 稲垣真澄, ほか: 言語的意味理解力と非言語的意味理解力に解離を示した semantic-pragmatic タイプの学習障害児の1例—認知神経心理学および局所脳血流解析—。脳と発達 29: 315—320, 1997.
- 2) 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子: 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位N400の異常について。脳と発達 35: 167—170, 2003.
- 3) 加我牧子, 稲垣真澄, 堀本れい子, ほか: 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。臨床脳波 47: 403—412, 2005.
- 4) 羽鳥蒼之, 稲垣真澄, 白根聖子, ほか: 言語音および非言語音 (tone burst) の認知機能に関する臨床神経生理学的研究 第1報: 刺激音別 P300 の健常発達。脳と発達 36: 232—239, 2004.
- 5) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, ほか: 漢字および図形に対する認知機能評価 第1報 刺激別視覚性事象関連電位 P300 の発達変化。脳と発達 34: 300—306, 2002.
- 6) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 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.
- 7) 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, ほか: 漢字および図形に対する認知機能評価—第3報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性単一波形 P300 の特徴。脳と発達 36: 296—303, 2004.
- 8) 羽鳥蒼之, 稲垣真澄, 白根聖子, ほか: 広汎性発達障害における聴覚性 P300 の検討。第106回日本小児科学会学術集会, プログラム予稿集, 2003年.
- 9) 井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子, ほか: 注意欠陥/多動性障害の反応抑制機能に関する研究 第1報 視覚性オドボール課題における非標的刺激性 P300 の検討。脳と発達 投稿中.
- 10) 稲垣真澄, 加我牧子, 宇野 彰ほか: 重症心身障害児の聴覚認知に関する研究: 語音刺激に対する mismatch negativity の検討。脳と発達 28: 156—162, 1996.
- 11) Courchesne E, Lincoln AJ, Galambos R: Event related brain potential correlates of the processing novel visual and auditory information in autism. J Aut Dev Dis 15: 55—76, 1985.
- 12) Kemner C, van der Gaag RJ, Verbaten M, et al: ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. Biol Psychiatry 46: 781—789, 1999.
- 13) Verbaten MN, Roelofs JW, van Engeland H, et al: Abnormal visual event-related potentials of autistic children. J Autism Dev Disord 21: 449—470, 1991.
- 14) Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, et al: Visual and somatosensory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 92: 225—237, 1994.
- 15) Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, et al: Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. Biol Psychiatry 38: 150—165, 1995.

# 電子伝達系異常症

杉江 秀夫 杉江 陽子

## ミトコンドリア電子伝達系

ミトコンドリアは細胞内に存在する小器官で、嫌気性解糖の段階で1モルのグルコースから2モルのATPが産生されるのに対し、ミトコンドリア電子伝達系では36モルのATPが産生され、生体で必要なエネルギーの必要量の大部分の産生を担っている。ミトコンドリア内膜に局在している電子伝達系は、電子を内膜に伝達させて、水素イオン(H<sup>+</sup>)をintermembrane space(膜間腔)に輸送し(電子伝達系)、生じるH<sup>+</sup>濃度勾配(電位差, pH差)を用いて、最終段階で共役的にATPの合成を行う(酸化リン酸化)。これらの過程をミトコンドリア呼吸鎖 mitochondrial respiratory chain と呼ぶ<sup>1,2)</sup>。図1にミトコンドリア呼吸鎖の構成を示す。ミトコンドリア呼吸鎖は、複合体I (NADH-ubiquinone oxidoreductase), II (SDH-ubiquinone oxidoreductase), III (ubiquinone-cytochrome c oxidoreductase), IV (cytochrome c oxidase : COX) と呼ばれる4つの複合体蛋白から構成され、ミトコンドリア内膜に局在している。最終的にATP合成酵素(複合体V)でATPの合成が行われる。ミトコンドリア呼吸鎖のI-Vの複合体の他にさらに3つの蛋白が電子伝達には必要である。それらは dihydroorotate-CoQ oxidoreductase(DHO-QO),

electron transfer flavoprotein-CoQ oxidoreductase (ETF-QO), adenosine nucleotide translocator (ANT) である(表1)。ミトコンドリアの内膜にはその他 coenzyme Q (CoQ, ユビキノン), チトクローム c があり, CoQ は内膜内を自由に動きまわり, 電子を伝達したり H<sup>+</sup>を膜間腔に汲み出す働きをしている。哺乳類では, ATPの80~90%は, ミトコンドリアでの酸化リン酸化により生成されるが, 一方ミトコンドリアはATPを合成して細胞の生を維持するだけでなく, アポトーシスにも関与し細胞の維持に

すぎえ ひでお 浜松市発達医療総合センター所長/小児神経科  
 すぎえ ようこ 浜松市発達医療総合センター/小児神経科

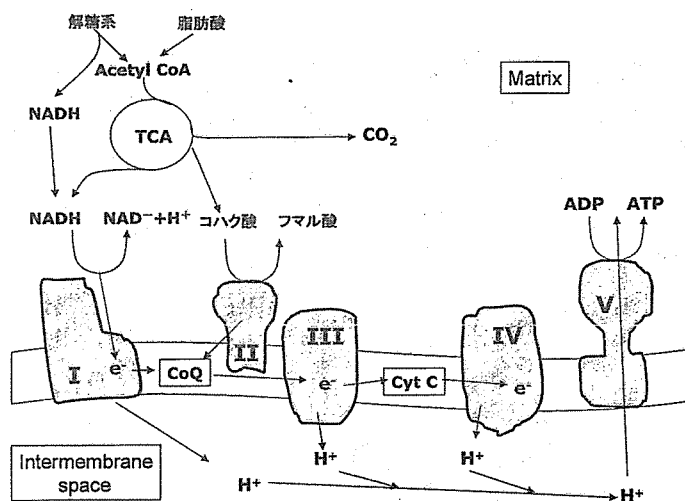


図1 ミトコンドリア呼吸鎖の構成

表1 ミトコンドリア呼吸鎖の構成

	複合体 I	複合体 II	複合体 III	複合体 IV	複合体 V	DHO-QO	ETF-QO	ANT
酵 素	NADH-ubiquinone oxidoreductase	SDH-ubiquinone oxidoreductase	Ubiquinone-cytochrome c oxidoreductase	Cytochrome c oxidase	ATP synthase	Dihydroorotate-CoQ oxidoreductase	Electron transfer flavoprotein-CoQ oxidoreductase	Adenosine nucleotide translocator
サブユニット								
nDNA	43	4	10	10	14	1	1	1
mtDNA	7	0	1	3	2	0	0	0

大きな役割を果たしている。

## 複合体と遺伝子

複合体は表1に示すように複合体IIを除き、ミトコンドリアDNA(mtDNA)と核DNA(nDNA)の両者にコードされる複数のサブユニットから構成されている。従ってミトコンドリア病の遺伝は、mtDNAの異常に起因すれば母系遺伝を示すが、nDNAの異常であればMendel遺伝形式をとる。しかしmtDNAの巨大欠失によるものはほとんどが孤発例である。また最近父親由来のmtDNAが遺伝している例も報告され<sup>3)</sup>、今後さらにその点の解明が必要である。一般的な臨床の場面では、pedigreeで男女ともに罹患し、母親から疾患が経過している家系ではミトコンドリア病、特にmtDNAの点変異が疑われる<sup>4)</sup>。

## 筋生検と複合体の検索

一般的にミトコンドリア病は multisystemic な症状を呈

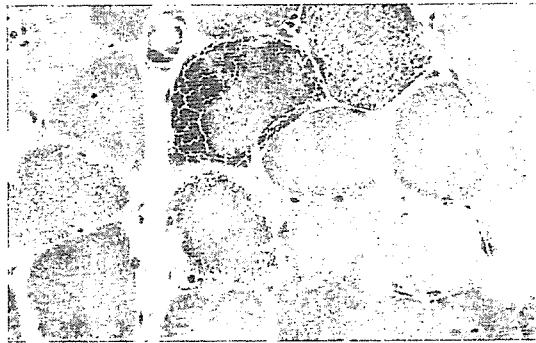


図2 MELAS患者における ragged-red fiber  
Gomori-トリクローム染色。

するが、脳、筋、心筋は中でも障害を受けやすい臓器である。そのため原因検索には筋生検を用いて、組織化学、電顕、生化学検査が行われることが多い。ragged-red fiber (RRF) (図2)は筋組織化学的にミトコンドリア異常の重要な目安で、ミトコンドリア異常症の70~80%にみられる。しかしすべてのミトコンドリア異常症に認められる変化ではない。特にnDNAの変異によると考えられる疾患ではRRFはほとんど出現しない。電子伝達系疾患の診断では生体試料として骨格筋、線維芽細胞、リンパ球などで複合体酵素活性が測定される。複合体の酵素は解糖系の酵素と異なり、酵素活性が筋の保存状態に左右され不安定であり、また病気の進行や加齢などによっても二次的に低値を示す例があるので、活性値を論ずるには様々な条件について考慮しながら解釈することが必要である<sup>5)</sup>。一般に、複合体I+III、II+IIIでの活性低下がみられた場合はCoQの異常、また複合体I、II、III、およびaconitaseのすべてが低下している場合はiron sulfur proteinの異常、複合体I、II、III、IVすべての異常であれば核成分のミトコンドリアへの移送障害、またはmtDNAの欠乏、複合体I、IV欠損であればmtDNAの点変異、欠失などを疑うことができる<sup>6)</sup>。

## 複合体酵素欠損と症状の発現

ミトコンドリア病の発症頻度は約10~15/100,000人とされているが、症状発現には幅広いスペクトラムがあるため、実際の罹患率はもう少し多いのではないかと考えられる。またミトコンドリア病の発症には特有の病態がある。つまり、異常mtDNA(mutant mtDNA)は正常mtDNA(wild mtDNA)とさまざまな割合で細胞、臓器に分布している(heteroplasmy)ため、症状に多様性が認められる。また、発症に至るには、異常ミトコンドリアがどの程度の比率でその細胞、臓器に存在しているのかが重要で、異常mtDNAの占める比率がある閾値を超えた場合に発症につながると考えられる(threshold effect)。したがって異常ミトコンドリアを有していても閾値以下であれば無症状であったり、軽症であったりと症状の軽重、性質は広いスペクトラムを呈することとなる。ミトコンドリアはubiquitousに存在しているが、ある臓器に特異的に異常ミトコンドリアが偏在する(skewed heteroplasmy)<sup>7)</sup>場合があり、臓器特異的な症状を示すこととなる。

ミトコンドリア病のもう一つの特徴として、異なる遺伝子異常でありながら同一の疾患の病像を呈したり、一つの遺伝子異常でありながら、示す病像が多様であったりする。

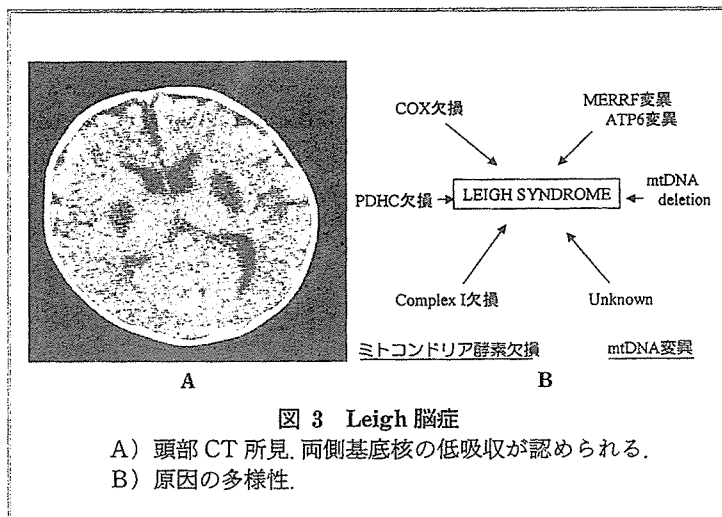


図3 Leigh脳症

- A) 頭部CT所見、両側基底核の低吸収が認められる。  
B) 原因の多様性。

表2 mtDNA・nDNAと主な呼吸鎖複合体(DiMauroら<sup>8)</sup>より)

ミトコンドリア DNA			核 DNA		
遺伝子変異	臨床像	低下を認める主な呼吸鎖酵素活性	遺伝子変異	臨床像	低下を認める主な呼吸鎖酵素活性
Single deletions	KSS	I, III, IV	<i>NDUF</i> genes*	LS	I
	PEO	I, III, IV		Leukodystrophy	I
	PS			Encephalomyopathy	I
tRNA mutations	MELAS	I, III, IV	<i>SDH</i> genes*	LS	II
	MERRF	I, III, IV		Paraganglioma	II
	Multisystemic	I, III, IV		Pheochromocytoma	II
	Myopathy	I, III, IV			
<i>ND</i> genes*	LHON	I	<i>BCS1L</i>	LS	III
	MELAS	I	<i>COX</i> genes	GRACILE syndrome	III
	LS	I		Infantile myopathy	IV
	Myopathy	I	<i>SURF1</i>	LS	IV
	Dystonia	I	<i>SCO</i> genes	Hepatopathy	IV
		Cardioencephalomyopathy		IV	
<i>Cyt b</i> *	Encephalomyopathy	III		Leukodystrophy	IV
	LHON	III		/tubulopathy	IV
	Myopathy	III			
	Septo-optic dysplasia	III			
<i>COX</i> genes*	Cardiomyopathy	III			
	LS	IV			
	Anemia	IV			
	Myopathy	IV			
	Encephalomyopathy	IV			
<i>ATPase 6</i> genes*	ALS-like syndrome	IV			
	NARP	V			
	MILS	V			
	FBSN	V			

\*印は複合体サブユニットをコードする遺伝子  
 KSS: Kearns-Sayre syndrome, PEO: progressive external ophthalmoplegia, PS: Pearson syndrome, MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, stroke-like episode, MERRF: myoclonus epilepsy and ragged-red fiber, *ND*: NADH dehydrogenase, LHON: Leber hereditary optic neuropathy, LS: Leigh syndrome, *COX*: cytochrome c oxidase, NARP: neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa, MILS: maternally inherited Leigh syndrome, FBSN: familial bilateral striatal necrosis, *NDUF*: NADH dehydrogenase ubiquinone oxidoreductase, *SDH*: succinate dehydrogenase, GRACILE: growth retardation, aminoaciduria, lactic acidosis, and early death.

例えば Leigh syndrome (LS) は両側の基底核、脳幹、小脳などに神経画像上異常が認められ、高乳酸血症を伴う進行性の疾患であるが、病因として heterogenous な原因が報告されている (図 3 A, B)。

電子伝達系異常症は各複合体酵素活性のそれぞれの欠損を基にした生化学的分類にそって説明をされる場合が多いが、後で述べるようにそれぞれの複合体の障害で単一の疾患のみを説明できるものではなく、また複数の複合体の欠損もあり、一次的なものか、二次的なものかなど病態は複雑である。今回は複合体ごとに疾患を述べるより、遺伝子の観点と複合体酵素の生化学的な観点をあわせて述べることにする。なお各疾患についての詳細は他稿での記述を参考にさせていただきたい。

### 遺伝子異常とミトコンドリア電子伝達系疾患 (表2)<sup>8)</sup>

表2に主な遺伝子異常と複合体酵素、疾患の関係について

てまとめた。

#### ■ mtDNA の異常に基づく電子伝達系異常症

mtDNA の異常に基づく複合体酵素活性の障害と疾患は1対1の対応ではなく、複数の複合体が障害される場合が多い。mtDNA の deletion では疾患として KSS, PEO が報告されているが、複合体酵素の異常は複数 (主に I, III, IV) に異常を来す場合が多い。またミトコンドリア蛋白合成に関わる tRNA の変異では、疾患として MELAS (A 3243 G<sup>9)</sup> など、MERRF (A 8344 G<sup>10)</sup> など) が有名であり、やはり複数の複合体 (主に I, III, IV) の障害をおこす。ミトコンドリア複合体サブユニットをコードする遺伝子群の異常では広範な臨床症状が認められる。複合体 I の *ND* 遺伝子では MELAS, LHON, LS, 複合体 II の *cytochrome b* 遺伝子では運動不耐性ミオパチー<sup>11)</sup> (運動誘発による筋症状)、LHON, encephalomyopathy などがみられる。複合体 IV の *COX* 遺伝子では比較的多彩な症候を示す。複合体 V では NARP, MILS, FBSN が報告されている<sup>9)</sup>。



## ■ nDNA の異常に基づく電子伝達系異常症<sup>12)</sup>

ミトコンドリア呼吸鎖複合体をコードする遺伝子の大部分(約 80 遺伝子)が nDNA であることは、今後さらに nDNA 遺伝子に起因するミトコンドリア病が判明してくる可能性を示唆している。また複合体サブユニットをコードしている遺伝子以外で、サブユニットの assembly, insertion に関与する蛋白などが約 60 遺伝子あり、複合体活性に関わっている。複合体のサブユニットをコードする nDNA の異常で発症するミトコンドリア病は複合体 I, II にのみにみられる。複合体 I の *NDUF* 遺伝子異常では LS, leukodystrophy, encephalomyopathy が、複合体 II の *SDH* 遺伝子異常では LS, paraganglioma, pheochromocytoma などの報告がある。他に複合体のサブユニットの assembly や insert に関わっている核遺伝子でミトコンドリア病を呈するものは *SURF1* 遺伝子で、その遺伝子異常は複合体 IV の低下と臨床症状として LS が報告されている<sup>13)</sup>。 *SCO2*, *COX15* は cardioencephalomyopathy に、*COX10*, *SCO1* はそれぞれ腎臓、肝臓を障害する。その他

ミトコンドリア内に存在する nDNA にコードされる蛋白でミトコンドリア病がおこることが判明してきている。 ophthalmoplegia を示す症例や、ミトコンドリア多重欠失、 mtDNA 欠乏を示す例の中に、様々な nDNA 遺伝子異常が見出された。それらは thymidine phosphorylase, ANT 1, Twinkle, mitochondrial polymerase  $\gamma$ , thymidine kinase-2, deoxyguanosine kinase などである(これらは他稿を参照されたい)。ミトコンドリア複合体サブユニットをコードする nDNA で複合体 III, IV, V の遺伝子異常による疾患が見出されないのは、おそらくその欠損は致死的になるためではないかと考えられている<sup>14)</sup>。

## ■ 今後の展開

ミトコンドリア電子伝達系は複雑な遺伝子のコントロール下で機能している。今後より詳細に検討がなされることにより、疾患の病態生理が判明し、またミトコンドリア病自体の分類も再編成されると思われる。

## 文 献

- 1) DiMauro S, Bonilla E. Mitochondrial encephalomyopathies. In : Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology. New York : McGraw-Hill ; 2004. p. 1623-62.
- 2) Murray RK, 他. 呼吸鎖と酸化的リン酸化(14章). 上代淑人, 監訳. ハーパー・生化学(原書 25 版). 丸善 ; 2001. p. 149-61.
- 3) Schwartz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. N Engl J Med. 2002 ; 347 : 576-80.
- 4) DiMauro S, Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. Ann Med. 2005 ; 37 : 222-32.
- 5) 基中征哉. VI. ミトコンドリア病. 複合体 I 欠損症. 日本臨床 領域別症候群シリーズ No 36. 日本臨社 ; 2001. p. 129-31.
- 6) Shoffner JM. Oxidative phosphorylation diseases. In : Scriver CR, et al, editors. The metabolic & molecular bases of inherited diseases. 8th ed. New York : McGraw-Hill ; 2001. p. 2367-432.
- 7) 太田成男. ミトコンドリア DNA : その特徴, 遺伝, ヘテロプラズミー, 閾値効果. 臨床検査. 2005 ; 49 : 9-15
- 8) Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies : gene mutation. Neuromuscul Disord. 2000 ; 10 : XVI-XXIV.
- 9) Goto Y. A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature. 1990 ; 348 : 651-53.
- 10) Schoffner JM, Lott MT, Lezza AM, et al. Myoclonic epilepsy and ragged red fiber disease(MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA<sup>Leu</sup> mutation. Cell. 1990 ; 61 : 931-7.
- 11) Andreu AL, Hanna G, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1037-44.
- 12) Shoubridge EA. Nuclear gene defects in respiratory chain disorders. Semin Neurol. 2001 ; 21 : 261-7.
- 13) Zhu Z, Yao J, Johns T, et al. SURF 1, encoding a factor involved in the biogenesis of cytochrome c oxidase, is mutated in Leigh syndrome. Nature Genet. 1998 ; 20 : 337-43.
- 14) DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. N Engl J Med. 2003 ; 348 : 2656-68.



ELSEVIER

## Letter to the Editor

### A boy who is an amazing artist

Almost fifteen years ago, we saw a 6-month-old baby boy presenting profound muscle weakness. The boy had Werdnig–Hoffmann disease and was placed on a mechanical ventilator when he was 2.

He is the youngest of three siblings and grew up surrounded by a wonderful family and is intelligent and a little shy; however, sometimes he jokes around and laughs. Since he was young, he has been very interested in pictures of monsters, and knows the names of many monsters, which is something we would never be able to do.

To promote his artistic ability, an occupational therapist (OT) in our center suggested that he draw a picture using a personal computer with a special apparatus. He immediately learned the techniques of how to draw pictures using a personal computer, and now he can operate a track ball skillfully, just as he had wanted, with his

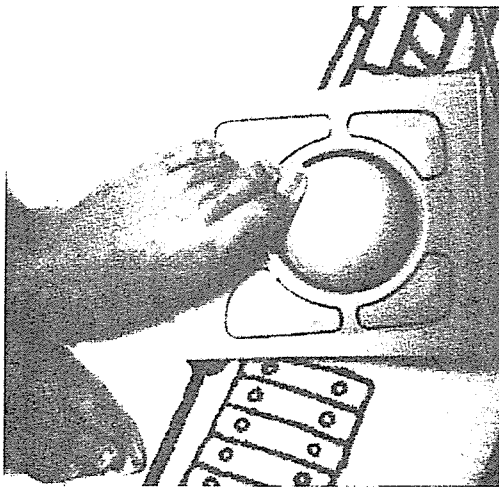


Fig. 1.

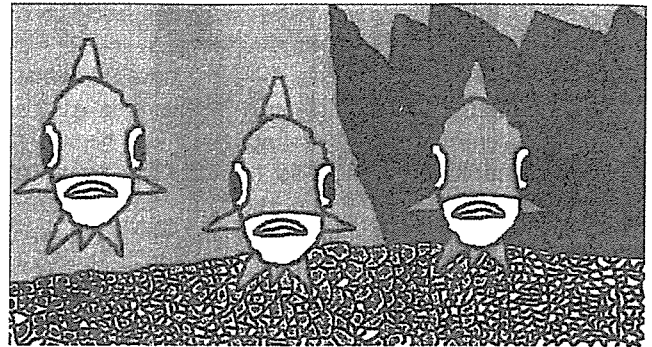


Fig. 2.

feet, which have barely any muscle power left (Fig. 1). Recently, he has given us one of his works in which three fish are drawn (Fig. 2). This picture gives people a fresh feeling because of its unsophisticated expression with rich colors and fertile imagination. It is displayed in our consultation room and pleases the eye of every person who enters.

He loves to draw pictures, travel to various places, try new things and make friends. We would like to introduce one of his pictures here, “*Three Fish*”. The three fish probably represent his elder brother, his sister and him.

We hope that, hereafter, he continues to draw many wonderful pictures and becomes a great artist.

Hideo Sugie \*

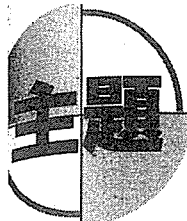
Yoko Sugie

Department of Pediatric Neurology,  
Hamamatsu City Medical Center for  
Developmental Medicine, 775-1 Takazono,

Hamamatsu 434-0023, Japan

E-mail address: h-sugie@umin.ac.jp (H. Sugie)

\* Corresponding author. Tel.: +81 53 586 8800; fax: +81 53 586 8808.



# 重度精神運動発達遅滞児に発症した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP)

いしかわ たかみち ふくいえ たつき  
 石川 貴充<sup>\*1-1</sup>・福家 辰樹<sup>\*1</sup>  
 なつめ ひろむね すぎえ ひでお おおげき たけひこ  
 夏目 博宗<sup>\*1</sup>・杉江 秀夫<sup>\*2</sup>・大関 武彦<sup>\*3</sup>

## 要旨

症例は多発小奇形と重度精神運動発達遅滞を基礎疾患にもつ11歳男児。約4カ月の経過で進行する上下肢の筋力低下，歩行障害を主訴に当科入院。末梢神経伝導速度は導出不能，髄液での蛋白細胞解離を認めた。臨床経過，検査所見から慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) と診断した。内服ステロイド治療が奏効し，臨床症状の著明な改善を認めた。本疾患は小児においては比較的稀であり，本例のように発達障害を基礎にもつ症例に CIDP が合併した場合の問題点について文献的考察を加えて報告する。

(小児科臨床 59:67, 2006)

**KEY WORDS** ▶ chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), 奇形症候群, 精神運動発達遅滞, ステロイド

## はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根神経 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) は1975年に Dyck<sup>1)</sup>により提唱された名称であり，慢性・再発性経過を特徴とする炎症性の末梢性脱髄性疾患である。診断には，少なくとも2カ月以上の経過で生じる一肢以上の進行性または再燃性運動感覚性末梢神経障害，そして四肢の深部腱反射の低下または消失が必須項目となる<sup>2)</sup>。今回我々は，多発小奇形と重度精神運動発達遅滞を基礎疾患にもつ CIDP の1小児例を経験したので報告する。

## 症例

症例：11歳，男児

主訴：上下肢の脱力，歩行障害

既往歴：平成元年3月20日在胎38週にて出生。出生体重2,400g，新生児仮死あり。多発小奇形を認めた。8歳時に独歩可能，有意語なし。言語理解は不明であるが，声かけに対して笑顔が認められた。日常生活動作は全介助。難聴なし。現在養護学校に通学中。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成12年5月初旬ごろ (11歳) から歩き方がおかしい (力が入らない) 様子で，約1週間前から立とうとせず，ハイハイ

\*1：榎原総合病院 小児科 (〒421-0493 静岡県榎原郡榎原町細江2887-1), \*2：浜松市発達医療総合センター, \*3：浜松医科大学医学部 小児科, \*1-1：現 浜松医科大学医学部 小児科 (〒431-3192 静岡県浜松市半田山1丁目20-1)

するようになったため、平成12年6月2日当科外来を受診した。その後当院の整形外科、脳神経外科も受診した。頭部 CT、脊髄 MRI を施行したが異常なし。7月14日当科を再診、7月27日に検査入院した。入院後頭部 MRI 施行するも異常を認めず、末梢運動神経伝導速度導出不能、髄液蛋白615mg/dlと上昇を認めた。CIDP が疑われ、8月3日治療目的にて当科に再入院した。

入院時身体所見：身長131cm (-1.8SD)、体重15.1kg (-2.9SD)、意識清明。心肺腹部に異常所見なし。[頭部・顔面] 小頭、前額部突出、眼間開離、低い鼻梁。[四肢] 指・手・肘・足・膝関節運動制限。[筋骨格] 脊柱後側彎。独歩は不可能で起立も困難であった。

徒手筋力テストでは上腕二頭筋・三頭筋で3/5、大腿四頭筋・腓腹筋で1/5、腸腰筋・母指球筋・小指球筋は検査不能であった。深部腱反射は上・下肢とも消失、病的反射は認め

られなかった。

入院時検査所見：末梢血一般検査、検尿、血液生化学、血沈、免疫学的検査は、血沈軽度亢進、中性脂肪軽度上昇、尿中白血球陽性以外は異常なし。髄液検査は著明な蛋白細胞解離を呈した(表1)。血清中抗ガングリオシド自己抗体(GM<sub>1</sub>, GD<sub>1b</sub>, GQ<sub>1b</sub>)は陰性、myelin-associated glycoprotein (MAG), sulfoglucuronosyl paragloboside (SGPG)も陰性であった。末梢神経伝導速度は、左正中神経、左腓骨神経ともに導出不能であった(表2)。

臨床経過：上記経過および臨床症状から、米国神経学アカデミーの診断基準<sup>2)</sup>により、probable CIDP と診断した。8月4日よりプレドニゾン30mg (2.0mg/kg/日)、ビタミンB<sub>12</sub>1,000μg/日の連日投与を開始した。投与開始5日目からズリ這いが、25日目から座位が、41日目からつかまり立ちが可能になるなど、明らかな臨床症状の改善が認められ

表1 入院時検査所見

血液一般検査		免疫学的検査			
WBC	5.8×10 <sup>3</sup> /μl	T.Chol	185mg/dl	IgG	1,429mg/dl
RBC	4.36×10 <sup>4</sup> /μl	TG	155mg/dl	IgA	53.8mg/dl
Hb	12.2g/dl	Na	139mEq/L	IgM	101.6mg/dl
Ht	36.0%	K	4.2mEq/L	抗核抗体	(-)
Plt	27.7×10 <sup>4</sup> /μl	Cl	96mEq/L	抗DNA抗体	(-)
血液生化学検査		Ca	9.6mg/dl		
TP	7.4g/dl	Glucose	92mg/dl		
Alb	4.3g/dl	CRP	0.08mg/dl		
AST	22IU/l	ESR	15.0mm/h	髄液検査	
ALT	11IU/l	尿一般検査		細胞数	1/μl(リンパ球1)
LDH	377IU/l	比重	1.015	糖	74g/dl
CK	151IU/l	pH	7.5	Cl	120mEq/L
ALP	287IU/l	蛋白	(-)	蛋白	615mg/dl
γGTP	11IU/l	糖	(-)	IgG	42.1mg/dl
LAP	59IU/l	ケトン体	(-)	オリゴクロナル	(-)
BUN	12.0mg/dl	潜血	(-)	バンド	
Cr	0.4mg/dl	白血球	(2+)	ミエリン塩基性蛋白	
UA	4.1mg/dl				≤0.5ng/ml