

5. Acknowledgements

The authors wish to thank Ms. Yuuko Tamura and Ms. Reiko Ohta for their contributions to the figures. We also thank Dr. Kenji Sugai, Dr. Masayuki Sasaki, and Mr. Takeji Kato (National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders) for their cooperation in the serial recording of evoked potentials. This study was supported in part by a Research Grant (12B-2, 16A-5) for Mental and Nervous Disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan.

References

- Arend, A.O., Leary, P.M. and Rutherford, G.S. (1991) Alexander's disease: a case report with brain biopsy, ultrasound, CT scan and MRI findings. *Clin. Neuropathol.*, 10: 122–126.
- Brown 3rd, F.R., Shimizu, H., McDonald, J.M., Moser, A.B., Marquis, P., Chen, W.W. and Moser, H.W. (1981) Auditory evoked brainstem response and high-performance liquid chromatography sulfate assay as early indices of metachromatic leukodystrophy. *Neurology*, 31: 980–985.
- Darras, B.T., Kwan, E.S., Gilmore, H.E., Ehrenberg, B.L. and Rabe, E.F. (1986) Globoid cell leukodystrophy: cranial computed tomography and evoked potentials. *J. Child Neurol.*, 1: 126–130.
- D'Hooge, R., Coenen, R., Gieselmann, V., Lüllmann-Rauch, R. and De Deyn, P.P. (1999) Decline in brainstem auditory-evoked potentials coincides with loss of spiral ganglion cells in arylsulfatase A-deficient mice. *Brain Res.*, 847: 352–356.
- De Meirleir, L.J., Taylor, M.J. and Logan, W.J. (1988) Multimodal evoked potential studies in leukodystrophies of children. *Can. J. Neurol. Sci.*, 15: 26–31.
- Hayashi, T., Ichiyama, T., Koga, M., Okino, F., Katayama, K. and Kobayashi, K. (1990) A possible Japanese male case of Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.*, 12: 439–443.
- Ichiyama, T., Hayashi, T. and Ukita, T. (1993) Two possible cases of Alexander disease. Multimodal evoked potentials and MRI. *Brain Dev.*, 15: 153–156.
- Kaga, K., Tokoro, Y., Tanaka, Y. and Ushijima, H. (1980) The progress of adrenoleukodystrophy as revealed by auditory brainstem evoked responses and brainstem histology. *Arch. Otorhinolaryngol.*, 228: 17–27.
- Kaga, M., Azuma, C., Imamura, T., Murakami, T. and Kaga, K. (1982) Auditory brainstem response (ABR) in infantile Gaucher's disease. *Neuropediatrics*, 13: 207–210.
- Kemp, S., Pujol, A., Waterham, H.R., Van Geel, B.M., Boehm, C.D., Raymond, G.V., Cutting, G.R., Wanders, R.J. and Moser, H.W. (2001) ABCD1 mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum. Mutat.*, 18: 499–515.
- Komaki, H., Sasaki, M., Yamamoto, T., Iai, M. and Takashima, S. (1999) Connatal Pelizaeus-Merzbacher disease associated with the jimpy^{msd} mice mutation. *Pediatr. Neurol.*, 20: 309–311.
- Kon, K., Inagaki, M., Kaga, M., Sasaki, M. and Hanaoka, S. (2000) Otoacoustic emission in patients with neurological disorders who have auditory brainstem response abnormality. *Brain Dev.*, 22: 327–335.
- Krivot, W., Aubourg, P., Shapiro, E. and Peters, C. (1999) Bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Hurler syndrome. *Curr. Opin. Hematol.*, 6: 377–382.
- Kurokawa, T., Chen, Y.J., Nagata, M., Hasuo, K., Kobayashi, T. and Kitaguchi, T. (1987) Late infantile Krabbe leukodystrophy: MRI and evoked potentials in a Japanese girl. *Neuropediatrics*, 18: 182–183.
- Maria, B.L., Deidrick, K.M., Moser, H. and Naidu, S. (2003) Leukodystrophies: pathogenesis, diagnosis, strategies, therapies, and future research directions. *J. Child Neurol.*, 18: 578–590.
- Markand, O.N., Garg, B.P., DeMyer, W.E., Warren, C. and Worth, R.M. (1982) Brain stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials in leukodystrophies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 54: 39–48.
- Moser, H., Dubey, P. and Fatemi, A. (2004) Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr. Opin. Neurol.*, 17: 263–269.
- Nezu, A. (1995) Neurophysiological study in Pelizaeus-Merzbacher disease. *Brain Dev.*, 17: 175–181.
- Ochs, R., Markand, O.N. and DeMyer, W.E. (1979) Brainstem auditory evoked responses in leukodystrophies. *Neurology*, 29: 1089–1093.
- Ozawa, H., Inagaki, M., Aikoh, H., Hanaoka, S., Sugai, K., Hashimoto, T., and Kaga, M. (1998) Somatosensory evoked potentials with a unilateral migration disorder of the cerebrum. *J. Child Neurol.*, 13: 211–215.
- Peters, C. and Steward, C.G. (2003) National Marrow Donor Program; International bone marrow transplant registry; Working party on inborn errors, European bone marrow transplant group Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant.*, 31: 229–239.
- Takakura, H., Nakano, C., Kasagi, S., Takashima, S. and Takeshita, K. (1985) Multimodality evoked potentials in progression of metachromatic leukodystrophy. *Brain Dev.*, 7: 424–430.
- Takano, H., Koike, R., Onodera, O., Sasaki, R. and Tsuji, S. (1999) Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of 29 unrelated Japanese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Arch. Neurol.*, 56: 295–300.
- Takashima, S., Matsui, A., Fujii, Y. and Nakamura, H. (1981) Clinicopathological differences between juvenile and late infantile metachromatic leukodystrophy. *Brain Dev.*, 3: 365–374.
- Taylor, M.F. (1993) Evoked potentials in paediatrics. In: A.M. Halliday (Ed.), *Evoked Potentials in Clinical Testing*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 489–521.
- Tobimatsu, S., Fukui, R., Kato, M., Kobayashi, T. and Kuroiwa, Y. (1985) Multimodality evoked potentials in patients and carriers with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 62: 18–24.
- Yamamoto, T., Nanba, E., Zhang, H., Sasaki, M., Komaki, H. and Takeshita, K. (1998) Jimpy^{msd} mouse mutation and connatal Pelizaeus-Merzbacher disease. *Am. J. Med. Genet.*, 75: 439–440.

- Yamanouchi, H., Kaga, M., Iwasaki, Y., Sakuragawa, N. and Arima, M. (1993) Auditory evoked responses in Krabbe disease. *Pediatr. Neurol.*, 9: 387–390.
- Zafeiriou, D.I., Anastasiou, A.L., Michelakaki, E.M., Augoustidou-Savvopoulou, P.A., Katzos, G.S. and Kontopoulos, E.E. (1997) Early infantile Krabbe disease: deceptively normal magnetic resonance imaging and serial neurophysiological studies. *Brain Dev.*, 19: 488–491.
- Zafeiriou, D.I., Kontopoulos, E.E., Michelakakis, H.M., Anastasiou, A.L. and Gombakis, N.P. (1999) Neurophysiology and MRI in late-infantile metachromatic leukodystrophy. *Pediatr. Neurol.*, 21: 843–846.



■ ■ ■ 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¹⁰⁾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 ヶ所に皿電極を置き、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察的に 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 (鶴 / 鷓) 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⁵⁾⁶⁾と同様に前者を標的刺激 (提示確率 20%) として、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:

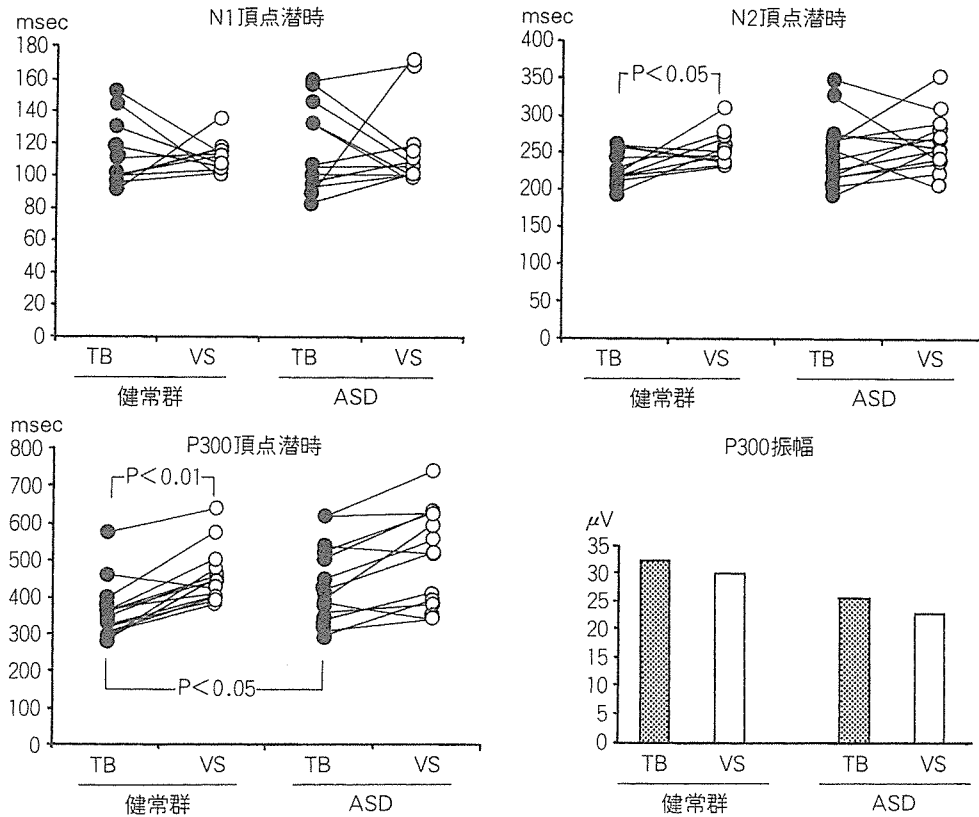


図1 各成分の頂点潜時および振幅

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。

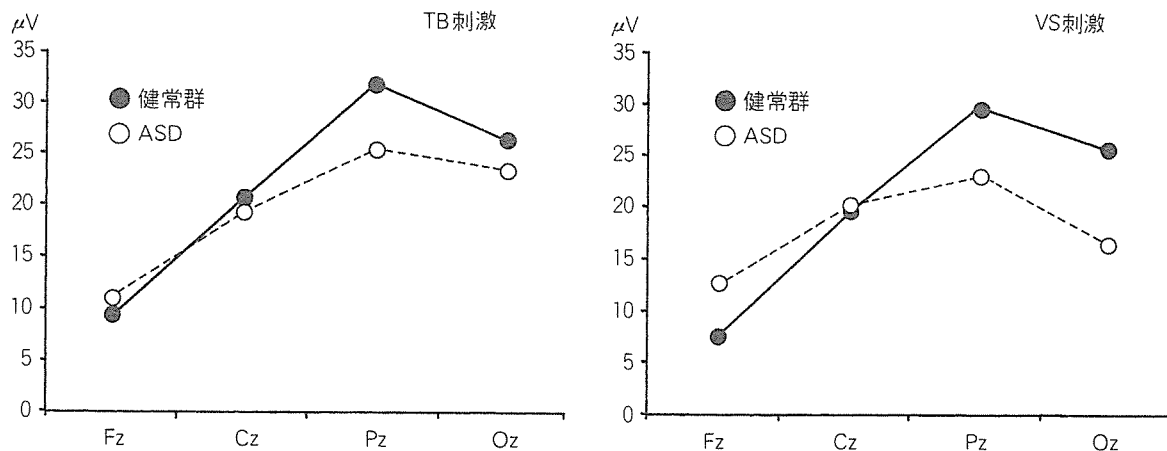


図2 聴覚性 P300分布

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 \pm 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

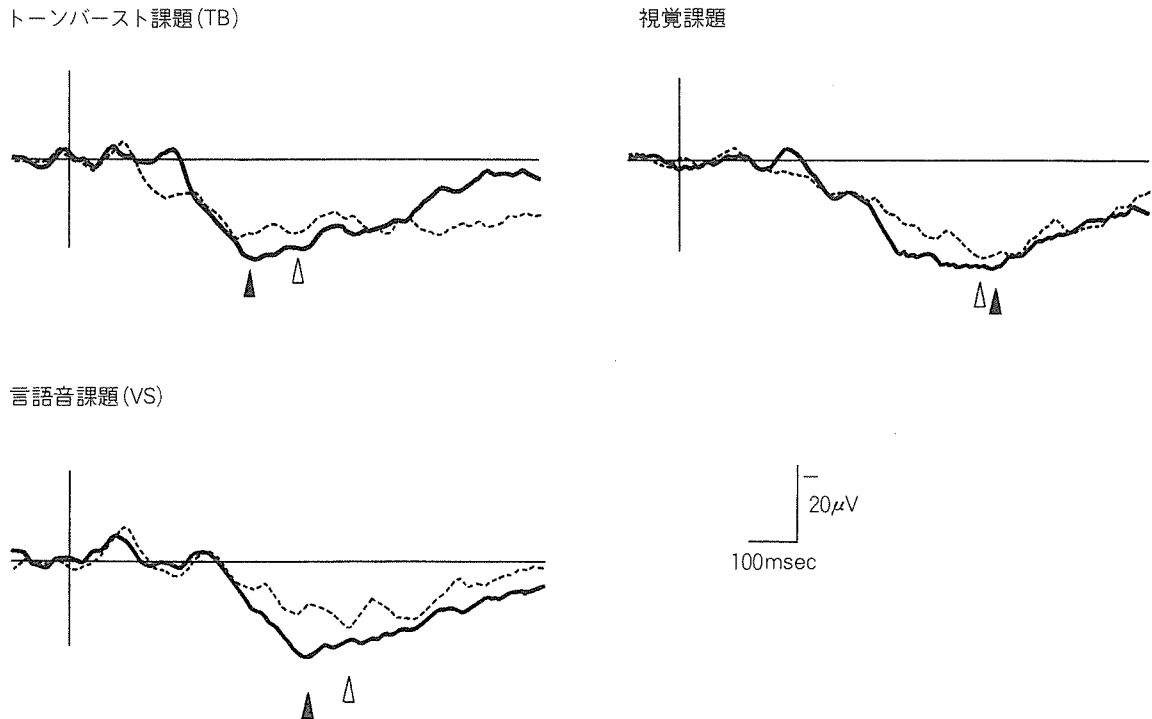


図3 視聴覚性 P300総加算波形 (Pz 部)
 実線が健常児群、波線が ASD 群を示す。黒三角、白三角が各々健常群、ASD 群の P300ピークを示す。

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 $586.6 \pm 84.2\text{msec} : 557.3 \pm 124.6\text{msec}$ 、

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

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。

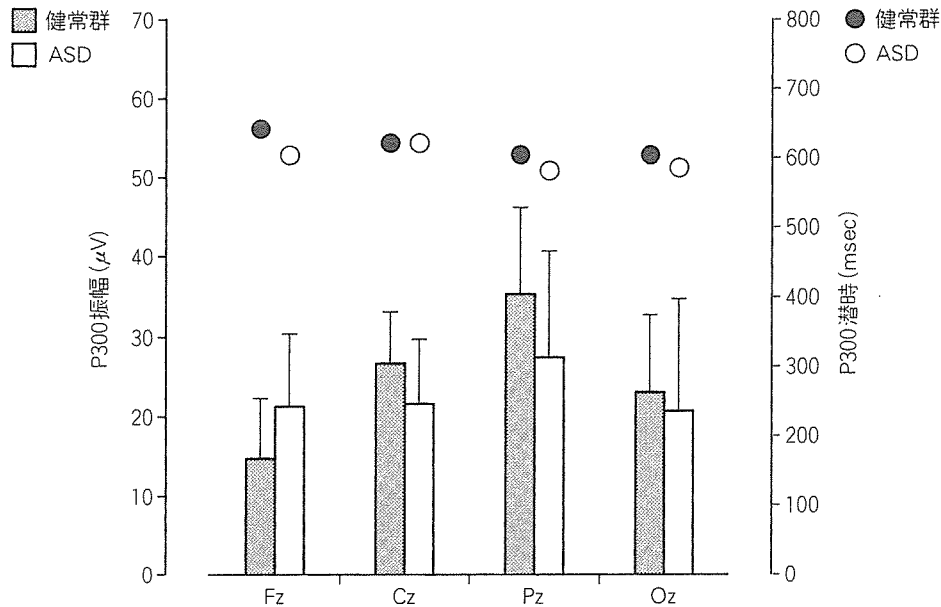


図4 視覚性 P300潜時および振幅

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¹¹⁾。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¹²⁾。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の刺激に対する 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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

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¹⁵⁾。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も思われる。

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) 羽鳥誉之, 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) 羽鳥誉之, 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.