厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究年度終了報告書

小児 ALD 脳波における突発性徐波
～未発症例の超早期診断に向けて～

分担研究者：加我　牧子（国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所）

研究要旨

小児副腎白質ジストロフィー症 ALD の前頭型 6 例、後頭型 15 例、未発症型 11 例につき安静覚醒時に前頭,中心,頭頂,後頭の 4 電極から記録されたデジタル脳波のδ～γ周波数帯域毎にフーリエ解析を行い、特にδ波含有量について脳表電極の前後に分けて検討した。発症例のδ波含有量は前頭型では前方、後頭型では後方に多く、未発症型では 3 例が前頭型、5 例が後頭型に類似した型を示した。臨床的に前頭型に類似していた 2 例で，治療後は前方のδ波含有量の減少が認められ、後頭型に類似していた 1 例でも，治療後に後方のδ波含有量の減少が認められた。未発症型で徐波分布が後頭型に類似した型を示した 5 例中 3 例ではすでに報告した未発症例の特徴である視覚誘発電位 VEP の高振幅も認められた。脳波の周波数解析が ALD の早期診断と発症部位推定に役立つ可能性を示唆した。今後症例を重ねての検討が必要である。

研究協力者氏名
崎原ことえ、軍司敦子、中村雅子、稲垣真澄
国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所知的障害研究部

A．研究目的

小児副腎白質ジストロフィー症（ALD)、特に大脳型の自然歴では発症後数年以内に死に至ることが知られ、発症早期の幹細胞移植のみが現実的には唯一の治療法となっている。大部分が伴性劣性遺伝で、発端者親族では新生児期からの ALD と診断される症例も現実のものとなっている。この間の班研究の中で、MRI 病変が確認される前に神経心理学的検査に異常を生じる症例の存在を明らかにし、発症前の視覚誘発電位 VEP の高振幅も指摘してきた。しかし発症をより早期に、より簡便に診断できる方法を確立することは喫緊の課題である。これまでの研究の一環として聴覚事象関連電位を記録中に突発的な徐波の存在が確認してきており、これが発症の超早期の診断に役だつのではないかと考え検討してきた。今年度は昨年度よりも症例数と検討回数を増やして局財政徐波の存在の有用性について検討することを目的とした。

B．研究方法

2005 年 1 月から 2013 年 9 月までの間に幹細胞移植治療前後の評価のため当院に紹介された 20 歳以下の小児 33 例（のべ評価回数 71 回）を対象として解析を行うことにした。このうち 24 症例は治療前に受診された。これらの症例のうち後頭型は 16 例（10 例)、前頭型は 6 例（5 例)、未発症型 11 例（9 例）であった（括弧内は治療前受診例)。解析対象とした脳波は本研究班における検査の一環である聴覚性事象関連電位検査（頭頂部緩反応とミスマッチネガティビティを純音および言語音を課題として記録するため合計計 4 種類）に際して 4 か所の電極 (前頭部 Fz、中心部 Cz、頭頂部 Pz、後頭部 Oz)において　記録されたデジタル脳波について，δ～γ（2-45Hz）の周

波数帯域毎にフーリエ解析を行った。特にδ波含有量は電極の脳表前半（Fz と Cz）と後半（Pz と Oz）に分けて分析した。眼球運動や体動などアーチファクトが混入している脳波は除外した。

（倫理面への配慮）

紹介もと病院での主治医の説明に加えて、当院来院時に患児および保護者に、上記検査について説明し、同意を得たうえで検査を実施した。

C．研究結果

発症例のδ波含有量は、前頭型 6 例中 4 例では Fz、Cz により多く、後頭型の発症例 16 例中 11 例で Pz、Oz により多く認められた。前頭型の 6 例中 2 例は例外的にδ波含有量が Pz、Oz に多く認められた。この 2 症例は視知覚の異常や VEP の高振幅が見られるなどの後頭葉発症を示唆する非典型的な所見を示していた。後頭型で Fz、Cz のδ波の方が多かった症例はなかった。このようにδ波の含有量分布は例外があるものの発症型に一致し、同一児では課題間の再現性が認められた。またδ波含有量には個人差が大きいという特徴がみられた。未発症型では前頭型類似パターンを示した者が 3 例、後頭型に似たパターンを示した者が 5 例あった。前頭型に似たパターンを示した未発症型の 2 例と後頭型に似たパターンを示した未発症の 1 例は、臨床的にも MRI の変化も認められない状態で幹細胞移植治療を受け、治療後にはいずれもδ波含有量が減少していることが確認された。未発症型の後頭型に類似した型を示した 5 例中 3 例では、閃光刺激による VEP の高振幅も認められた。

D．考察

脳波上のδ波含有量と局在は ALD の早期診断と局在部位の推定に役立つ可能性がある。今後、症例を重ね、治療前後の脳波の徐波含有量変化を検討し、早期診断の真の指標として確立しうるかどうか検討する必要がある。

E．結論

小児 ALD において脳波の局在性徐波化が、早期診断に際して発症と発症部位の推定に役立つ可能性を指摘した。

F．研究発表

1． 論文発表

1) Yasumira A, Kokubo N, Kaga M, et al : Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Brain & Development. (in press).
2) Tsujimototo S, Yasumura A, Kaga M et al. Increased prefrontal oxygenation related to distractor-resistant working memory. Child Psychiatry Hum Development 44:678-688, 2013.
3) Inoue Y, Ito K, Kaga M, et al, Psychometric properties of Japanese version of the Swanson, Nolan, and Pelham, version-IV Scale-Teacher Form: A study of school children in community samples. Brain & Development. (in press)

2． 学会発表

1) 加我牧子, 軍司敦子, 中村雅子, 崎原ことえ, 稲垣真澄：聴覚失認の神経生理学．第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会.高知, 2013. 11

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし