

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合分担研究報告書

小児副腎白質ジストロフィーの超早期診断法開発に関する研究
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の早期治療のための早期診断法の開発が急務であり、これまで発症前男児における視覚誘発電位 VEP の振幅増加を報告したが、より簡便な方法を確立するため、脳波上の局在性徐波の存在に注目し検討してきた。本研究期間において 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 ～ 周波数帯域毎にフーリエ解析を行い、特に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。未発症型の前頭型に類似していた 2 例で治療後は前方の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、治療後に後方の波含有量の減少が認められた。また未発症型の後頭型に類似してした 5 例中 3 例は VEP の高振幅も併せて認められた。脳波の周波数解析が ALD の早期診断と発症部位推定および治療効果の判定に役立つ可能性を示唆し、今後症例を重ねての検討が必要であることを明らかにした。

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。本分担班ではこれまでに MRI 病変が確認される前の未発症型（3 歳から 14 歳の男児 8 例）について神経心理学的検査、神経生理学的検査を実施した。Wechsler 系知能検査で言語性 IQ と動作性 IQ の乖離および、視覚誘発

電位の高振幅が認められ、いずれも発症早期のサインとなる可能性を報告した。

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されていることを踏まえて、これが発症の超早期の診断に役立つ新たな指標となる可能性を検討しはじめ昨年度は前頭型、後頭型および未発症型を合わせ計 20 例について検討し、本年度は症例数を増やして徐波の意義を明らかにするため研究を行った。また H23 年度に報告した視覚誘発電位の高振幅と局在性徐波の関係についても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中(純音/言語音に対する頭頂部緩反応と mismatches negativity の計 4 種類)と安静閉眼時において記録されたデジタル脳波で、4 つの電極(前頭部 Fz、中心部 Cz、頭頂部 Pz、後頭部 Oz)から記録された脳波につき、 $\delta \sim \gamma$ (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 4 / 6 例では Fz、Cz により多く、後頭型の発症例 11 / 16 例では Pz、Oz により多く認められた。前頭型 2 / 6 例は δ 波含有量が Pz、Oz に多く認められ、この 2 例は視知覚の異常や VEP の高振幅が見られるなどのこれまでの後頭型とは違い非典型的な臨床所見を示していた。前頭型で幹細胞移植治療を受けて 10 年以上を経過した 1 例では、前方の δ 波含有量は著しく減少していた。後頭型で Fz、Cz の δ 波の方が多かった症例は見られなかった。後頭型で幹細胞移植後の 1 例で 6.3 年と 8.5 年後を比較すると、移植後 8.5 年後のほうが δ 波含有量がより減少していた。

発症型は δ 波含有量の分布と一致し、同一児では 4 つの聴覚性事象関連電位検査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かった。前頭型 2 例で安静閉眼時の δ 含有量の

分布が Fz、Cz に多くみとめられた。

未発症型では前頭型に類似の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 δ 波含有量が減少していることが確認された。未発症型で前頭型および後頭型に類似した例では、幹細胞移植後 2 年以下で δ 波含有量の減少が認められた。

未発症型の後頭型に類似した型を示した 3 / 5 例は、閃光刺激による VEP の高振幅も併せて認められた。

D . 考察

発症型と δ 波の出現分布が一致していたことから δ 波含有量の分布は局在部位の推定に役立つ可能性がある。また δ 含有量が幹細胞移植後の経年によって次第に減少していたことから、移植治療効果の判定にも有用ではないかと期待される。MRI 所見が出ていない未発症例では極早期診断と、局在部位の推定に役立つ可能性がある。安静閉眼時での δ 波含有量も発症型と一致していたことから、一般脳波検査で実施している閉眼時の計測データを使っても δ 波含有量を調べられる可能性がある。Benke ら (Human Genetics、1981) は ALD の症例報告にて脳波で連続した δ 波と γ 波が認められることを報告している。また Pen-Jung ら (Journal of Clinical Neurophysiology、2001) は ALD で背景脳波に徐波が混入していることを報告している。

また本邦でも、左側頭～頭頂後頭部の白質に MRI 高信号をみとめた ALD 症例で、左半球の徐波が増加していることが報告されている (Suzuki ら、2000、J Inherit Metab Dis) 。ALD 症例で背景脳波に徐波が目立つことはこれまで少数ながら報告はあったが、発症型と

波の含有用分布および幹細胞移植の前後で検討したのは、本研究が初めてである。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) Tamura T, Gunji A, Kaga M, et al : Audio-vocal monitoring system revealed by mu-rhythm activity. *Frontiers in Psychology*. Volume3 (Art225): 1-10,2012.
- 2) 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*. (2014 in press)
- 3) Tsujimoto S, Yasumura A, Kaga M, et al: Increased Prefrontal Oxygenation Related to Distractor-Resistant Working Memory in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev*44:678-688, 2013
- 4) 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)
- 5) 加我牧子：先天代謝異常，加我君孝編：新生児・幼小児の耳音響放射と ABR，診断と治療社，東京，pp157-162，2012
- 6) 加我牧子：第 6 章 神経・筋疾患の医療ニーズ 第 6 節 副腎白質ジストロフィー，技術情報協会編：希少疾患/難病の診断・治療と製品開発，技術情報協会，東京，pp953-959，2012

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学会学術大会.高知，2013 . 11

G . 知的財産権の出願・登録状況

特になし