

分担研究者： 加我 牧子 （東京都立東部療育センター院長）

#### 研究要旨

小児大脳型副腎白質ジストロフィー症(ALD)の安静閉眼時における脳波を使って、デルタ波の出現とその部位をしらべることにより未発症型の臨床型を推測できる可能性が示され、ALDの早期の発症部位の推定に役立つ可能性があると考えた。

造血幹細胞移植後長期に観察しえた15症例の検討から神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、事実上発症していた症例も多いのではないかと推察された。発症前に粗大な神経学的所見がない症例、特にMRI異常がみられなかった症例では治療後に、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。一例のみ小児大脳型ALDの進行は停止し安定している症例で、治療後10年以降に副腎ミエロニューロパチー(AMN)が発症した症例があった。

#### 研究協力者

軍司敦子 横浜国立大学大学院教育学研究科特別支援教育専攻准教授

崎原ことえ 帝京大学医療技術学部臨床検査学科講師

中村雅子 神尾記念病院人工聴覚室室長

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長

加藤俊一 東海大学細胞移植再生医療科

A. 研究目的 小児副腎白質ジストロフィー症(ALD)における小児大脳型は発症後数年以内に死に至ることが知られている。遺伝子治療はまだ治験段階であることから、発症早期の造血幹細胞移植が現実的な唯一の治療法である。ALDは大部分が伴性劣性遺伝で、家族歴から新生児期にALDと診断される症例もある。すなわち臨床所見、臨床検査の詳細な検討と経過の確認に基づく早期診断は早期治療のためきわめて重要である。我々は、粗大な神経学的異常が明らかでなく、MRIで脱髄病変が確認される前段階で神経

心理学的・神経生理学的検査に異常を生じる症例の存在を明らかにした。これらの群は視覚誘発電位VEPの高振幅が指摘され、脳波における局在性徐波の有用性について注目してきた。

現在、発症前の極早期に、より簡便に診断できる検査が求められている。本研究では3年間に、一般の脳波検査法で局在性徐波による病変部位を推定可能か、また汎用性について検討し、ALDの早期診断と発症部位の推定に貢献しうるかどうか検討することにした。さらに造血幹細胞移植後長期間観察しえた症例について、発症前の神経学的症状、MRI病変の有無、神経心理学的神経生理学的評価と治療の長期予後について検討し、造血幹細胞移植の意義についても検討する。

#### B. 研究方法

脳波の解析は、造血幹細胞移植治療前後の神経生理・心理評価のために当院に紹介された5~21歳の小児ALD23例を対象とした。うちわけは前頭(F)型4例、後頭(O)型11例、未発症(A)型8例とした。解析対象とした頭皮上脳波

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）時と、ルーチン脳波検査で実施されている安静閉眼時における、4カ所の電極（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、デルタ波、シータ波、アルファ波、ベータ波、ガンマ波（2-45Hz）の周波数帯域毎にフーリエ解析を行い、含有量を求めた。特にデルタ波の含有量は電極の脳表前部（FzとCz）と後部（PzとOz）に分けて分析した。眼球運動や体動などのアーティファクトが混入している脳波は除外した。

さらに造血幹細胞移植実施後5年以上の経過が判明している15症例を対象として、各症例については神経学的所見の有無のほかWechsler式知能検査や各種認知機能検査を用いた神経心理学的検査、聴性脳幹反応や視覚誘発電位、体性感覚電位、各種事象関連電位などの神経生理学的検査により児の認知機能を評価した。この結果を、症例の治療前の神経学的所見およびMRI異常の有無と比較した。

（倫理面への配慮）臨床検査の実施については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、検査について説明し、同意を得たうえで実施した。研究内容についてはいずれも研究施設内倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

1) 既発症例の脳波のデルタ波含有量は、前頭型では課題中にFz, Czにより多く認められた。後頭型では課題中および閉眼時に共通してPz, Ozにより多く認められた。

未発症型では前頭型疑いの症例3例のうち1例は、課題中および安静閉眼時でFz, Czにデルタ波含有量が多く認められ、2例では前頭部と後頭部の両方にデルタ波の分布が認められた。前頭部と後頭部の両方にデルタ波が認められた2例について、後頭部に認められたデルタ波は視覚野由来のアルファ波の影響を受けている可能性があるため、開眼時と閉眼時とでアルファ波含有量を比較した。後頭部のアルファ波含有量は開眼によって減弱し典型的なアルファブロッキングが認められた。これと同様に、後頭部のデルタ波含有量も開眼によって減弱が認められた。

未発症例で後頭型疑いの症例3例では、課題中

および閉眼時のいずれでもPz, Ozでデルタ含有量が多く認められた。この3例のうち2例で、アルファ波含有量を開眼時と閉眼時と比較したところ、いずれも開眼によって後頭部のアルファ含有量は減弱しアルファブロッキングが認められた。しかしながら、後頭部のデルタ波含有量は開眼による影響を受けなかった。3例のうち残り1例について、治療後2年6か月後と4年6か月後とで、デルタ含有量を比較したところ、課題中および閉眼時とともに、分布は変わらずに、4年6か月後のほうが2年6か月後よりもデルタ波含有量が低下していた。未発症型で8例中2例では、この2例中1例では課題中も閉眼時もデルタ波含有量が認められず、残り1例では閉眼時のみでデルタ波含有量が後頭部型に似たパターンを示した。

2) 造血幹細胞移植後、5年以上長期に観察できた症例は15例であった。評価時年齢は12歳0か月から31歳1か月、平均（±標準偏差）は19歳7か月（±4歳9か月）、骨髄移植時年齢は9歳10か月（±4歳7か月）、観察期間は5年0か月から20年6か月で、平均9年7か月（±4年9か月）であった。

15例のうち造血幹細胞移植後に紹介を受けた方が4名あり、当科初診時に1) 軽度知的障害、2) 中等度知的障害+下肢優位の両側四肢麻痺+視覚障害、3) 知的障害+視覚認知障害+聴覚認知障害、4) 中枢性視覚障害+知的障害がみられていた。このうち2)の症例は治療後10年をすぎて足底の知覚低下から始まる副腎白質ミエロパチーを発症した。当科初診時に未治療であった12例のうち神経心理学的検査、神経生理学的検査に明らかな異常を認めなかった症例は2例であり、10例はなんらかの異常が確認された。家族歴や副腎不全症状から神経学的には無症状のALD（発症前男児）と診断されていた症例が8例あったがMRIの変化を待って「造血幹細胞移植に至った方が5名、MRIに所見が認められない状態で造血幹細胞移植を受けた方は3名であった。

診断施設における初診時にすでに神経学的症状が明らかであった6症例のうち造血幹細胞移植後、3例は疾患の進行停止あるいは症状の進行

がみられたが発達に伴う改善と考えられる所見が得られた。

また3例は重症心身障害となりこのうち1例は、治療後10年経過後、他合併症のため死去された。

ALD診断時に診断施設で神経症状がないと考えられていた7例では、術後も認知機能は保たれていた。ただし術前に神経心理学的検査、神経生理学的検査ともに明らかな異常を認めなかった症例は1例であり、他の6例では術後の観察時にも変化は基本的に残存するものの、明らかな悪化はなくむしろ改善がみられるものが多かった。ただし1例では斜視の進行と痙攣発作がみられ、なお詳細な経過観察が必要である。治療前にMRIに異常がなかった3症例は、治療後も認知機能の低下はなく通常の学校生活、職業生活を送っている。

#### D. 考察

前頭型の発症例は例数が少ないため、課題中と閉眼時でのデルタ波含有量の分布の比較については症例数を増やして今後検討する必要がある。後頭型疑い例は課題中と閉眼時でも同様の分布を示したことから、一般臨床脳波検査でもデルタ波の含有量が適応できる可能性が示唆された。

未発症例の前頭型疑いの症例では、課題中は前頭部と後頭部の両方にデルタ波が認められたが、開眼により後頭部のデルタ波含有量のみが減弱したことから、後頭部のデルタ波は視覚野のアルファ波の影響を受けたものと考えられた。閉眼時では後頭部のデルタ波は、後頭部のアルファ波の影響を受けやすいことを考慮すると、閉眼時と同時に開眼時の脳波も解析対象として、アルファ波の影響を除く必要がある。未発症例の後頭型疑いの症例についても同様に、開眼時と閉眼時でのデルタ波含有量を比較し、開眼時に認められたデルタ波のみを発症部位の推定のため活用できると考えられる。未発症例の後頭型疑いのうち1例では、治療後年数を経過するとデルタ波含有量が低下していたことから、未発症ではあるものの、治療の効果を推測する一指標となるのではないかと考えられる。

頭皮上脳波のデルタ波含有量とその分布は、早期診断と局在性の推定に有用である可能性が示され、かつ一般脳波検査を用いて抽出できるため汎用性があると期待できる。今後は、未発症例での治療前後の病態評価についても指標として使えるかどうかを検討する必要がある。

造血幹細胞移植後5年以上経過し、認知機能の評価が可能であった小児ALD15症例の検討で神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、今回の症例でも治療前の認知機能正常といえたのは1名のみであり事実上発症していた可能性も高い。発症前に神経学的所見をとらえられていなかった症例では治療後も基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。これらの症例ではその他の面でも明らかな進行が起こった症例はなかった。また造血幹細胞移植を実施する時点でのMRI所見は必ずしも確実に評価できないが、MRIに異常がなかった3症例については神経心理学的所見は認められたものの日常生活の困難は一切なく、治療後も認知機能の低下は見られず通常の学校生活、職業生活を送っており、早期診断、早期治療の有用性が改めて確認された。

#### E. 結論

安静閉眼時における脳波を使って、デルタ波の出現とその部位をしらべることにより未発症型の臨床型を推測できる可能性が示され、ALDの早期の発症部位の推定に役立つ可能性がある。造血幹細胞移植後長期に観察しえた15症例の検討から神経学的に無症状とされていた症例も、治療前すでに神経心理学的異常、神経生理学的異常が高率に見られ、事実上発症している症例も多いのではないかと推察された。発症前に粗大な神経学的所見がない症例、特にMRI異常がみられなかった症例では治療後に、基本的な認知機能は維持または改善されることが明らかとなった。一例のみ小児大脳型ALDの進行は停止し安定している症例で、治療後10年以上に副腎ミエロパチーが発症した症例があった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Furushima W, Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Inagaki M. Auditory agnosia as a clinical symptom of childhood adrenoleukodystrophy. *Brain Dev* 2015;37:690-7.
2. Yasumira A, Kokubo N, Yamamoto H, Yasumura Y, Nakagawa E, Kaga M, Hiraki K, Inagaki M: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev* 2014;36:97-106.
3. Inoue Y, Ito K, Kita Y, Inagaki M, Kaga M, Swanson JM. 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 Dev* 2014;36:700-6.
4. Kaga M, Inagaki M, Ohta R. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. *Brain Dev* 2014;36:284-6.
5. Yamamoto A, Ide S, Honzawa S, Masuyama T, Iwasaki Y, Kaga M. The usefulness of low-dose oral contraceptive in the treatment of women of reproductive age with severe motor and intellectual disabilities: Five case reports. *J Nursing Care* 2014;3:197. doi: 10.4172/2167-1168.1000197
6. Kaga M: Neurophysiological Markers of Language Development. James D Wright ed. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*, Second Edition, 2015;708-13.
7. Suzuki K, Kobayashi T, Moriyama K, Kaga M, Hiratani M, Watanabe K, Yamashita Y, Inagaki M. Development and Evaluation of a Parenting Resilience Elements Questionnaire (PREQ) Measuring Resiliency in Rearing Children with Developmental Disorders. *PLOS ONE* 10(12):DOI:10.1371/journal.pone.0143946 Dec 3, 2015.
8. Suzuki K, Kita Y, Kaga M, Takehara K, Misago C, Inagaki M. The Association between Children's Behavior and Parenting of Caregivers: A Longitudinal Study in Japan. *Frontiers in Public Health* 2016;4:17. doi: 10.3389/fpubh.2016.00017.
9. 小林朋佳, 稲垣真澄, 山崎広子, 北洋輔, 加我牧子, 岡明: 視覚誘発電位を用いた大細胞系機能評価と読字能力の関連性. *脳と発達* 2014;46(6):424-8.
10. 中村雅子, 加我牧子, 稲垣真澄: 発達性読み書き障害児における漢字書字訓練 意味情報を付加する聴覚法の有用性. *精神保健研究* 2015;61:81-6.
11. 山本晃子, 井手秀平, 岩崎裕治, 加我牧子, 有馬正高: 遷延する paroxysmal sympathetic hyperactivity を呈した小児例. *脳と発達* 2016;48:127-31.
12. 山崎広子, 柴玉珠, 関根久恵, 岩淵一馬, 稲垣真澄, 加我牧子: 臨床報告 国府台病院眼科における知的障害者 専門外来: 開設後10年の状況. *臨眼* 2016;70(10):1565-70.
13. 加我牧子: ランドー・クレフナー症候群. *臨床精神医学* 2015;44:255-8.
14. 加我牧子: 発達性読み書き障害 (Dyslexia) 診断と治療の進歩: 医療からのアプローチ 先人の歩みから. *脳と発達* 2015;47:25-8.
15. 野口ひとみ, 加我牧子: Landau-Kleffner 症候群. *小児内科* 2015;47:1595-9.
16. 加我牧子, 森山花鈴: 自殺に関する概況と子

どもの自殺をめぐって 希死年慮のある子ども  
どもの小児神経科外来での対応の経験を含  
めて．社会と倫理 2016;31:133-46.

17. 加我牧子：ランドー・クレフナー症候群  
(Landau-Kleffner syndrome; LKS) の特徴と  
診療の実際．新薬と臨床 2017;66(1): 80-4.
18. 山本晃子，加我牧子．聴覚誘発電位  
(ABR, MLR, SVR, OAE)．加我牧子，相原正男，  
稲垣真澄編．小児の臨床神経生理 - ベッドサ  
イドで役立つ見方・考え方 - 診断と治療社  
東京，2015;60-6.
19. 加我牧子．N400．加我牧子，相原正男，稲垣  
真澄編．愉しく学ぼう 小児の臨床神経生理  
- ベッドサイドで役立つ見方・考え方 - 診  
断と治療社 東京，2015;114.
20. 井上祐紀，加我牧子．各論 事象関連電位  
NoGo 電位．加我牧子，相原正男，稲垣真澄編．  
小児の臨床神経生理 - ベッドサイドで役立つ  
見方・考え方 - 診断と治療社 東京，  
2015;115-8.
21. 加我牧子．知的障害．社会福祉学習双書編集  
委員会編：社会福祉学習双書 2016 第 14 巻  
医学一般 人体の構造と機能及び疾病保健  
医療サービス．社会福祉法人全国社会福祉協  
議会 東京，2016;132-5.

## (2) 学会発表

### (国外)

1. Kaga M, Yamamoto A, Arai Y, Murata K,  
Inagaki M:  
Otoacoustic emission, auditory brainstem  
response and mismatch negativity in  
two patients with Pelizaeus-Merzbacher  
disease. 24<sup>th</sup> Biennial Symposium of  
International Evoked Response  
Audiometry Study Group, Korea, May,  
2015.
2. Kaga M, Nakamura M, Furushima W,  
Gunji A, Sakihara K, Inagaki M: Auditory

function in patients with  
adrenoleukodystrophy. 11<sup>th</sup> European  
Paediatric Neurology Society Congress,  
Wien, Austria, May, 2015.

3. Kaga M, Nakamura M, Gunji A, Sakihara  
K, Inagaki M, Suzuki M:  
Forty nine-years follow-up of a patient  
with Landau-kleffner syndrome.  
14<sup>th</sup> International Child Neurology  
Congress 2016 at Amsterdam RAI  
Convention Center in Amsterdam, the  
Netherlands May, 2016.
4. Kaga M Inagaki M, Oana S: Evaluation of  
the cognitive function in the middle aged  
Down syndrome with severe intellectual  
disabilities.  
2016 IASSIDD 15<sup>th</sup> World Congress,  
Melbourne, Australia, August, 2016.

### (国内)

1. 中村雅子，加我牧子，鈴木聖子，古島わか  
な，軍司敦子，稲垣真澄，加我君孝．小児  
型副腎白質ジストロフィー  
(Adrenoleukodystrophy, ALD) の聴覚機  
能．第 19 回認知神経科学会学術集会 2014  
年 7 月 (東京)
2. 加我牧子．小児の誘発脳波 聴覚誘発電位を  
中心に．  
第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会・  
達人に学ぶ 2014 年 11 月 (福岡)
5. 加我牧子．小児副腎白質ジストロフィー症の  
早期診断と治療予後をめぐって  
ロレンツオを救うには? ．第 29 回桐仁  
会講演会 2017 年 1 月 (東京)
6. 知的財産権の出願・登録状況  
1. 特許取得 なし  
2. 実用新案登録 なし  
3. その他 なし

