

Conventional EEG findings of patients with Asperger's disorder

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7642

アスペルガー障害患者の脳波研究

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学
(旧講座名：神経精神医学教室)
(主任：越野好文教授)

中 谷 英 夫

自閉性障害の脳波は、突発性異常波の出現、 α 波の周波数が速いこと、徐波の混入により特徴づけられる。しかし、自閉性障害と同じく広汎性発達障害に位置づけられるアスペルガー障害 (Asperger's disorder, AS) の脳波研究は少ない。本研究ではAS患者の脳波を視察的に検討し背景脳波および突発性異常波の特徴を調べた。12～31歳のAS患者23人 (AS群) と、年齢と性を一致させた健常対照者23人 (対照群) の脳波とについて盲検的に視察判定し、 α 波の量、周波数、振幅、分布、連続性および安定性、 θ 波の量および局在性の有無、 β 波および δ 波の量、過呼吸賦活および間歇光刺激賦活への反応、突発性異常波の有無および年齢別に設けた8段階の基準に従った総合判定について比較した。それぞれの項目について以下の結果が得られた。対照群に比べAS群の脳波では θ 波の混入が有意に多くまた、広汎に出現していた。AS群では過呼吸賦活によるビルドアップ (脳波の徐波化と振幅の増大) 出現までの時間が短い傾向にあり、またビッグビルドアップ (顕著な徐波化) はAS群にのみみられた。 α 波の諸性状、 β 波および δ 波の量については両群間に有意差は認められなかった。間歇光刺激賦活による光賦動の有無に有意差はみられなかった。突発性異常波はAS群にのみみられたが有意差は認められなかった。総合判定に有意差は認められなかった。AS群で θ 波が多く広汎性に出現することは大脳皮質機能のなんらかの脆弱性の存在を、そしてビルドアップ出現までの時間が短いことは過呼吸による二酸化炭素分圧の低下への過敏な反応性を示唆する。

Key words Asperger's disorder, electroencephalography, slow waves, hyperventilation

Asperger¹⁾が報告した「自閉性精神病質」の概念は、Wing²⁾により「アスペルガー症候群」として英語圏に広まった。アメリカ精神医学会の精神疾患の分類と診断の手引き第4版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV³⁾) ではアスペルガー障害 (Asperger's disorder, AS) として広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder, PDD) の中に位置づけられている。同じくPDDに分類される自閉性障害は対人的相互反応における質的な障害、意思伝達の質的な障害、行動、興味、および活動の限定された反復的で常同的な様式をもつことが特徴であるのに対し、ASは対人相互反応の障害や反復的で常同的な行動様式を有するが、認知の発達や言語発達に遅れがないものと定義されている。

ASでは青年期あるいは成人期に精神病症状や抑うつ症状などを認め精神科受診にいたる場合があり⁴⁾、他の精神障害と誤診されることもある⁵⁾。ASの有病率は人口1万人あたり2.5人程度と見積もられており⁶⁾、比較的まれな精神障害であるが、一般の精神科臨床においても適切な評価が求められる。

ASを含めたPDDに関する研究報告は近年著しく増加し、遺伝学、疫学、認知心理学などさまざまな角度からその病態生理の解明に向けた努力がなされており⁷⁾、中でもMRIを用いた形態画像⁸⁾、機能的MRIを用いた機能画像⁹⁾などの研究が盛んに

なされている。しかし、これらの画像検査は大規模な設備を要し、体動を許されない被検者の負担は大きく、MRIを除き一般の臨床において行われるものではない。

脳波は脳機能を評価する検査法であるが、大がかりな設備がいらず、一般臨床において広く行われている。空間分解能は十分でないが、時間分解能に優れ、被検者への侵襲性は小さく、またわれわれの経験では8、9歳になれば多少の筋電図は混入するものの多くのPDD児に施行可能である。脳波はてんかんやせん妄に限らず、脳の器質的な障害が疑われれば必須の検査であり、また自閉性障害は青年期にてんかん発作を併発することがあるので、一般の臨床においてPDDが疑われたならば施行を検討する必要がある。

ところで、PDDの脳波についての報告は少なく、特に背景脳波に注目した報告は視察的検討^{10)~14)}と定量解析による検討^{15)~24)}に限られる。

このうち視察的検討による従来の報告を概観すると、Dorenbaumら¹⁰⁾は17人の自閉性障害 (1～14歳) を対象に5人に異常を認め、うち3人に具体的な内容は記されていないが律動異常があったと述べ、Hermelinら¹¹⁾は17人の自閉性障害 (5～15歳) を対照群と比較し α 百分率 (一定の記録時間に対する α 波の出現している時間の百分率) に有意差がなかったと述べ、

平成17年11月1日受付、平成17年12月2日受理

Abbreviations: AS, Asperger's disorder; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition; PDD, pervasive developmental disorder

Table 1. Grades of global impression in each age group

	12-13 yrs	14-15 yrs	16-17 yrs	18 yrs-
Within normal limits	Occipital dominant 7-8 Hz wave Seldom 5-7 Hz wave	Occipital dominant 9 Hz wave Sporadic 5-7 Hz wave		
Within broad normal limits	Occipital dominant 7-10 Hz wave Parietal, occipital dominant sporadic 4-6 Hz wave	Occipital dominant 7-8 Hz wave Seldom 5-7 Hz wave	Occipital dominant 9 Hz wave Sporadic 5-7 Hz wave	8-9 Hz alpha wave, poor organization Sporadic low amplitude theta waves
Within very broad normal limits	Occipital, parietal dominant 5-7 Hz wave Sporadic 4-6 Hz wave	Occipital dominant 7-10 Hz wave Parietal, occipital dominant sporadic 4-6 Hz wave	Occipital dominant 7-8 Hz wave Seldom 5-7 Hz wave	Train of few low amplitude theta waves Poor organization throughout
Minimally abnormal record	Occipital dominant 4-6 Hz wave Parietal dominant 7-8 Hz wave	Occipital, parietal dominant 5-7 Hz wave Sporadic 4-6 Hz wave	Occipital dominant 7-10 Hz wave Parietal, occipital dominant sporadic 4-6 Hz wave	8-9 Hz wave as background activity Short train of low-medium amplitude theta waves No paroxysmal waves
Slightly abnormal record	Frontal, parietal dominant 4-6 Hz wave Sporadic 2-3 Hz wave	Occipital dominant 4-6 Hz wave Parietal dominant 7-8 Hz wave	Occipital, parietal dominant 5-7 Hz wave Sporadic 4-6 Hz wave	6-8 Hz wave as background activity Continuous low-medium amplitude theta waves, occasional 2-3 Hz delta waves Some intermixed paroxysmal waves
Moderately abnormal record	Diffuse 4-7 Hz wave Sporadic 2-3 Hz wave	Frontal, parietal dominant 4-6 Hz wave Sporadic 2-3 Hz wave	Occipital dominant 4-6 Hz wave Parietal dominant 7-8 Hz wave	Large amounts of theta waves Admixture of delta bursts Prominent paroxysmal waves
Abnormal record	Diffuse 3-6 Hz wave Sporadic 9-12 Hz wave	Diffuse 4-7 Hz wave Sporadic 2-3 Hz wave	Frontal, parietal dominant 4-6 Hz wave Sporadic 2-3 Hz wave	Predominant theta waves Marked admixture of delta waves
Very abnormal record	No background activity	No background activity	No background activity	No background activity

Table 3. Levels of Theta, Delta, and Beta activity of AS patients and controls

EEG waves	Estimation		Number of patients	Number of controls
Theta activity	Amount	None	2	1
		Small	5	13
		Considerable	10	8
		Large	6	1
	Localization	(+)	7	14
		(-)	14	5
Delta activity	Amount	None	22	23
		Small	0	0
		Considerable	1	0
		Large	0	0
Beta activity	Amount	None	0	0
		Small	13	13
		Considerable	6	9
		Large	4	1

四宮ら¹²⁾は160人の自閉性障害(1~24歳)の335記録を正常群、精神遅滞群と比較し、自閉性障害の脳波の基礎律動の周波数は加齢とともに増加し、正常群や精神遅滞群の周波数よりも速く、また徐波の混入は差がなかったと述べ、Tsaiら¹³⁾は40人の自閉性障害(4歳以上)において16人に異常を認め、その内容は棘波、棘徐波複合の他に徐波であったと述べ、そしてTsaiら¹⁴⁾は100人の自閉性障害(平均6歳)において43人に異常を認め、うち26%は徐波異常であったと述べている。これらはいずれも自閉性障害を対象としており、かつ知的障害を併せ持つ者が多く含まれているが、 α 波の出現量には問題がないが、周波数が速い、徐波の混入の程度は結果が分かれる、と要約できる。しかし知的障害のない高機能自閉性障害やASを対象とした検討は見当たらない。われわれは日常の臨床においてASの脳波を判読する際、自閉性障害と異なり突発性異常波は少ないが、背景脳波の微細な異常を認めることが多いという印象を抱いていた。

背景脳波の検討は、対象とした疾患の病態生理を考察する際に有用である^{25) 26)}。今回の報告の目的はASおよび健常対照者の脳波を視察的に判定し、突発性異常波だけでなく、背景脳波を詳細に調べ、両者に違いがあるかどうかを検討することである。

対象および方法

1. 対象

1997年1月1日から2004年12月31日までに金沢大学医学部

Table 2. Alpha rhythms of AS patients and controls

Alpha rhythm	Estimation	Number of patients	Number of controls
Amount	0	0	0
	0~25%	0	1
	25~50%	4	2
	50~75%	10	11
	75~100%	9	9
Frequency	<8Hz	0	0
	8~9Hz	1	0
	9~10Hz	8	7
	10~11Hz	12	15
	11~12Hz	2	0
	12 Hz~	0	1
Amplitude	Low	1	1
	Medium	17	20
	High	5	2
Distribution	Occ., Pariet., Cent.	4	4
	Diffuse, Occ. Dom. (+)	19	19
	Diffuse, Occ. Dom. (-)	0	0
Continuity	Poor	1	1
	Moderate	17	18
	Good	5	4
Stability	Poor	5	8
	Fair	10	8
	Good	8	7

AS, Asperger's disorder. Occ, Occipital; Pariet, Parietal; Cent, Central; Occ. Dom, Occipital Dominancy.

附属病院神経科精神科を初診し、DSM-IVによりASと診断され脳波検査を受けた者の中から、薬物を服用していない、12歳以上である、身体疾患および他の精神疾患を有していない者を抽出し、対象とした(AS群)。また精神疾患および身体疾患がなく、薬物を服用していない年齢と性を一致させたボランティアを対照群とした。特に年齢については年齢の増加に伴う脳波の発達の影響があるため厳密に一致させた。12歳以上とした理由は、学童期の脳波を視察的に判定した場合、正常か異常かの判断が成人と異なり困難であると考えたこと、および対照群としてのボランティアに同意を得ることが、学童期の場合に十分できるかどうか不確かであったことである。AS群の脳波記録は通常の診察の中で診察医が必要と判断してとられたものであり、検査の同意は口頭で得た。対照群では検査内容を説明した上で、20歳以上の場合は本人から、20歳未満の場合は本人と保護者から文書により同意を取得した。

II. 脳波の記録方法

脳波記録は国際脳波学会の標準法(10-20電極法)に従って16電極を装着し、耳朵を不関電極とする基準電極導出と双極導出により得られた。金沢大学医学部附属病院検査部における脳波記録のモニタージュは、基準電極導出、3種類の双極導出、および基準電極導出と双極導出を組み合わせたものをこの順序で用いている。今回は、数回の開閉瞼と3分間の過呼吸賦活を含む基準電極導出記録および3, 6, 10, 15, 20Hzの間歇光刺激を含む双極導出記録の部分を判定の対象とした。過呼吸賦活においては、被検者の傍で観察し適切な速度の呼吸が行われるよう指示した。間歇光刺激には眼前25cmに設置したストロボスコープによる輝度5023cd/m²の白色点滅刺激を用いた。また被検者の覚醒状態が保たれるように努めた。

脳波記録は紙出力と同時に保存用光磁気ディスクに収録された。このディスクから同一の臨床検査技師が紙上に再出力した。次に、判定に関わらなかった共同研究者の1人が上述の部分を切り取り、AS群と対照群を合わせて無作為に通し番号を付け、年齢と性のみを記載した。この記録を著者と上述した共同研究者とは別の共同研究者との2人が後述の判定基準に従って別々に判定し、判定が不一致の項目は2人が対等の立場で意見を述べ、判定を一致させた。すべての判定の記入が終了してから、いずれの群に属するかが明らかにされた。

III. 脳波の判定方法

越野ら²⁵⁾を参考に、安静覚醒時の記録を次の項目について判定した。

1. α 活動の諸性状

- 1) 後頭部 α 活動の出現量： α 波百分率(ある一定の記録時間のうちの α 波が出現している時間の百分率)として「0~25%」, 「25~50%」, 「50~75%」, 「75~100%」の4段階に分けた。
- 2) 後頭部 α 活動の周波数：記録全体を通していろいろの部位で計測し、最も多くみられた周波数を8Hz未満から12Hz以上まで1Hzごとの6段階に分けた。
- 3) 後頭部 α 活動の振幅：記録全体を通していろいろの部位で計測し、30 μ V未満を「低振幅」、30~50 μ Vを「中等振幅」、50 μ V以上を「高振幅」とした。
- 4) α 活動の分布：基準電極導出記録で検討し、「頭頂部から後方、または後頭部のみに出現するもの」、「広汎性に出現するが後方優位性を認めるもの」、「広汎性に出現し後方優位性を認めないもの」の3群に分けた。

Table 4. Responses to activation methods

Activation method	Response	Estimation	Number of patients	Number of controls
Hyperventilation	Buildup	(+)	15	9
		(-)	8	14
	Large buildup	(+)	5	0
		(-)	10	9
Photic stimulation	Photic driving	(+)	2	5
		(-)	20	18
		Unclear	1	0

Table 5. Comparison of EEG findings between AS patients and controls

EEG finding	Number of patients	Number of controls
Within normal limits	4	9
Within broad normal limits	12	10
Within very broad normal limits	5	3
Minimally abnormal record	1	1
Slightly abnormal record	1	0
Moderately abnormal record	0	0
Abnormal record	0	0
Very abnormal record	0	0

5) α 活動の連続性: α 活動が約1~3秒間連続して出現する場合を「中等度」とし、それより持続的に出現する場合を「良好」、持続が1秒以下の場合を「不良」とした。

6) α 活動の安定性: α 活動の漸増漸減の程度と規則正しさより、漸増漸減が高度でなく、規則正しい場合に「安定」、漸増漸減が高度でしかも不規則なものを「不安定」、高度で規則的なものあるいは軽度で不規則なものを「やや不安定」とした。

2. β 活動, θ 活動および δ 活動の量

β 活動の出現量は4段階に分けた。「なし」は β 活動が認められないもの、「少量」は α 活動の切れ目にごく短く、2~3個続いて出現する程度のもの、「中等量」ははっきりした律動をなし、数個連続するもの、「多量」はさらに高度で振幅も高く、記録時間の20~30%を占めるものとした。

θ 活動の出現量も4段階に分けた。「なし」は θ 活動の認められないもの、「少量」は不規則な低振幅の θ 波が単発的に認められるもの、「中等量」は数個連続して出現する場合あるいは単発的でも背景脳波より高振幅の θ 活動あるいは律動的な明瞭な形の θ 活動を認めるものであり「多量」はさらに高度の θ

活動が出現するものとした。

θ 活動についてはその局在性も判定した。いずれかの領域に局限した θ 波を認める場合に「局在性あり」とした。

δ 活動も4段階に分けた。「なし」は δ 活動を認めないもの、「少量」は不規則な低振幅の δ 波が散発するもの、「中等量」は背景脳波と同振幅あるいはやや高振幅で明瞭な形の δ 波であり、連続して出現することもあるがその時は3個までのもの、「多量」はさらに高度な δ 活動を示すものとした。

3. 過呼吸賦活

3分間の過呼吸賦活によるビルドアップ(脳波の徐波化と振幅の増大)の有無を検討した。ビルドアップを認めた場合にはビッグビルドアップ(顕著な徐波化)であるかどうかを調べ、またビルドアップ出現までの時間と過呼吸終了後の徐波の持続やリビルドアップも調べた。

4. 間歇光刺激賦活

光駆動の有無を検討した。

5. 突発性異常波

棘波、鋭波、棘徐波複合などの突発性異常波の有無を検討した。

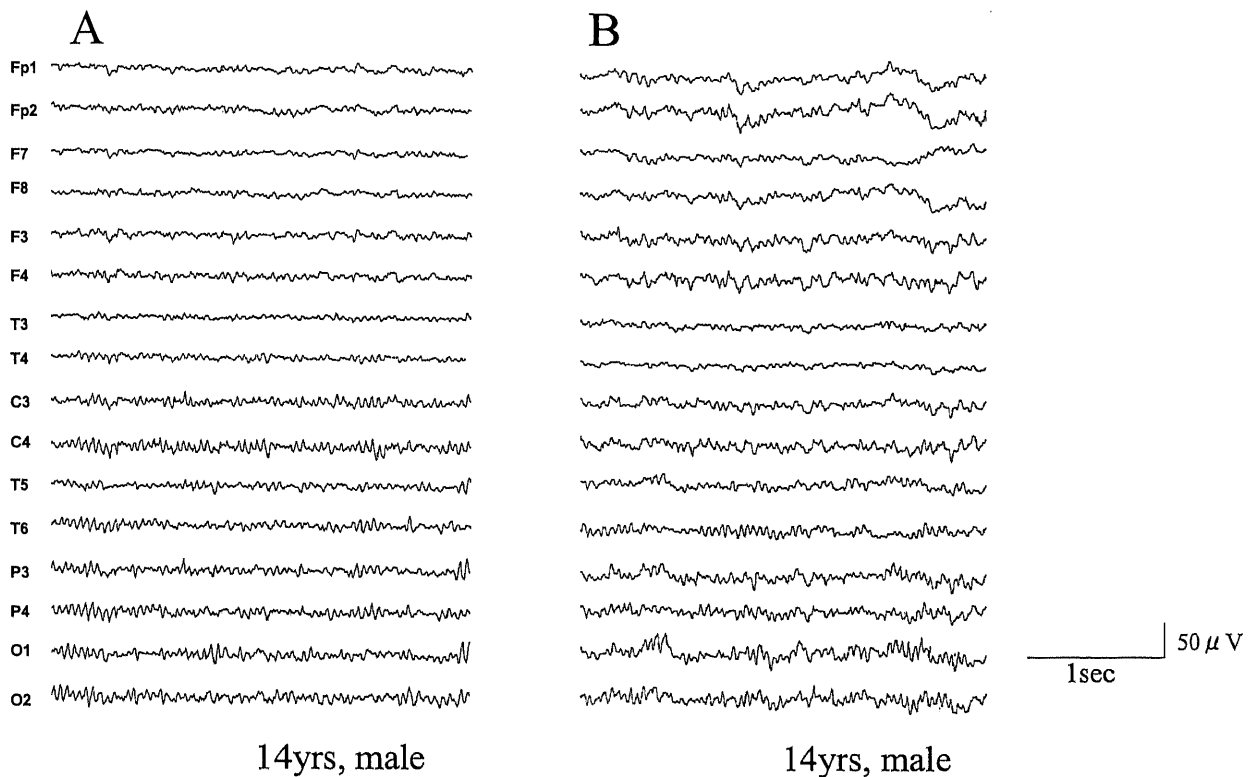


Fig. 1. A typical EEG recordings in the control and AS patient. (A) EEG recording from a control participant. Note a regular alpha activity. (B) EEG recording from a patient with AS. Note an intermix of theta activity.

6. 総合判定 (表1)

総合判定は、18歳以上の場合は越野ら²⁵⁾の成人の判定基準に従った。この基準は正常範囲内記録から高度な異常まで8段階に分けられ、境界線の判定を使わない。18歳未満の判定基準は便宜的に自ら作成した。12～13歳、14～15歳、16～17歳の2歳ごとの3つに区分し、有馬²⁷⁾の報告を元に12～13歳の基準をまず設け、14～15歳では1段階、16～17歳では2段階、異常方向にずらす操作を行った。この操作は機械的であり、十分な根拠に基づくものではない。従って、12歳から17歳までの総合判定は単なる段階付けにすぎず、臨床的な正常、あるいは異常の判定にはつながらない。

Ⅳ. 知能指数と利き手

AS群にて知能検査が行われていれば、その値を用いた。対照群には知能検査は行っていない。利き手については診療録に記載があればそれを採用し、対照群では亀山ら²⁸⁾による質問紙を用いて調べた。

Ⅴ. 統計解析

統計処理は、 θ 波の局在性の有無、各賦活法に対する反応の有無および突発性異常波の有無の両群間の比率の差についてはFisher's exact test、3段階以上に分けた判定項目や時間の比較にはMann-Whitney testを用いた。いずれも危険率5%未満を統計学的有意差ありとした。

成 績

Ⅰ. 対象者背景

対象期間中に8,486人が当科を初診しており、うち67人がASと診断されていた。このうち29人が脳波検査を受けていた。

除外基準を満たす23人をAS群とした。従って、年齢と性を一致させた対照群も23人である。男性19人、女性4人、年齢の中央値は14歳(12～31歳)であった。判定の対象とした脳波の記録時間は基準電極導出(AS群、中央値865秒、範囲405～1210秒；対照群、830秒、630～1055秒)と双極導出(AS群、中央値290秒、範囲195～490秒；対照群、250秒、185～490秒)のいずれも両群間に有意差がなかった。知能検査が行われたAS群の20人において、全IQの中央値は99(範囲76～118)であった。また、知能検査を受けていない3人も普通学級に在籍しており、知能の大きな障害はないと考えた。利き手はAS群が右利き12人、左利き1人、不明が10人であり、対照群は右利き22人、左利き1人であった。

なお、AS群の1人(脳波施行時19歳)が8歳時に全身けいれん発作を1回認め、16歳までカルバマゼピンを服用し、また、中学生のときに向精神薬(内容不詳)を数回服用したことがあるという。残りの22人および対照群の全例は向精神薬の服用歴がなかった。

Ⅱ. 脳波所見

1. α 活動の諸性状(表2)

後頭部 α 活動の出現量、周波数および振幅、 α 活動の連続性と安定性について、両群間に有意差はみられなかった。

2. β 活動、 θ 活動および δ 活動の量(表3)

θ 活動の出現量はAS群において有意に多かった($p=0.049$)。また、AS群では θ 活動の局在性が認められない、つまり θ 波が広汎性に出現している例が有意に多かった($p=0.006$)。

β 活動および δ 活動の出現量について両群間に有意差はみられなかった。

3. 過呼吸賦活 (表4)

ビッグビルドアップの出現について両群間に有意差はみられなかったものの、AS群は5人、対照群はなしとAS群に多い傾向にあった ($p=0.118$)。過呼吸開始からビルドアップ出現までの時間 (AS群, 中央値60秒, 範囲30~160秒: 対照群, 120秒, 60~160秒) はAS群の方が早い傾向にあった ($p=0.083$)。

4. 光刺激賦活 (表4)

光駆動の有無について両群間に有意差はみられなかった。

5. 突発性異常波

AS群の1人に多棘・徐波複合とそれに続く数個の連続した θ 波が観察されたが、この他に突発性異常波は認められなかった。

6. 総合判定 (表5)

両群間に有意差はみられなかった。なお、今回の判定基準にて異常と判定されたのは、AS群では少量の δ 波のためごく軽度の異常とされた1人、多棘・徐波複合と数個連続した θ 波のため軽度の異常とされた1人、対照群ではビルドアップの左右差のためごく軽度の異常とされた1人であった。

AS群および対照群の典型的な脳波記録の一例を図1に示した。対照群の記録では整然とした α 波が出現しており (図1A)、AS群の記録では多量の θ 波の混入を認める (図1B)。

考 察

今回の結果は、AS群では θ 波が有意に多く、広汎性に出現する、過呼吸賦活にてビルドアップ出現までの時間が短い傾向にあり、また有意差はなかったがビッグビルドアップはAS群のみに認められた、突発性異常波はAS群の1人だけにみられた、 α 波の諸性状、 β 波および δ 波の量は両群に差がなかった、と要約される。

基礎律動における徐波は種々の程度の脳機能低下を表すものと考えられ、広汎性に出現する徐波はある程度の脳機能障害が脳全体、あるいは脳全体の機能に影響を及ぼす神経核あるいは神経路に何らかの機能障害があることを示唆している²⁹⁾。

θ 波の増加は種々の精神疾患で認められる³⁰⁾。脳波の定量解析で統合失調症、強迫性障害、社会恐怖、アルコール依存、アルツハイマー病などで θ 帯域パワーが局所的に有意に高いことが報告されている^{31)~35)}。発達障害においては小児、青年および成人の注意欠陥/多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) 患者と正常対照との比較で前頭、頭頂部で θ 帯域の絶対パワーが有意に高かったとする報告³⁶⁾、成人のADHD患者では非ADHD患者 (不適応反応、不安症状、抑うつ症状など) および正常対照よりも θ 帯域の絶対パワーが有意に高かったとする報告³⁷⁾、小児の読字障害患者では正常対照と比べ前頭部での低周波数 θ 帯域のパワーと後頭部での高周波数 θ 帯域のパワー値が有意に高かったとする報告³⁸⁾などがある。従って精神疾患における θ 波の増加はある疾患に特異的なものではないが、何らかの脳機能障害の存在を推測させる所見である。

徐波の発現はコリン作動性神経の活動と深く関連していることが知られており³⁹⁾、アルコール依存やアルツハイマー病における徐波の増加はコリン作動性機能の変化と関連付けて論じられている^{34) 35)}。Perryら⁴⁰⁾は、死後脳を用い大脳皮質および前脳基底部のコリン作動性活動を調べ、自閉症患者では正常対照者やダウン症候群あるいは他の精神遅滞者と比較してムスカリン作動性およびニコチン作動性のアセチルコリン受容体結合能

が低く、統合失調症やアルツハイマー病における所見と類似していると報告している。Perryら⁴⁰⁾の研究対象はIQ20から50の高機能でない自閉性障害であるが、同じPDDに位置づけられるASにおいても同様の生化学的異常が存在するかもしれない。

種々の脳波賦活法により、安静時の記録では不明であるか軽度しか存在しない脳波異常があらわになる⁴¹⁾。過呼吸賦活では3分間の過呼吸によりビッグビルドアップを示し、左右差を認めれば臨床的に異常と考えられる^{41) 42)}。この徐波の出現は二酸化炭素分圧の低下に対する血管性あるいは代謝性の反応の不安定さを表していると考えられる⁴²⁾。今回の検討ではビルドアップよりも過呼吸賦活への反応の過敏性をより強く表わしているビッグビルドアップは、有意差を認めなかったがAS群にのみ認められた。またビルドアップ出現までの時間がAS群で短い傾向の認められたことも過呼吸賦活への反応が過敏であったことを示している。これらはASの病態生理を何らかの形で反映している可能性がある。過呼吸賦活によるビルドアップは低血糖状態でも出現しやすくなる⁴²⁾が、今回は検査施行前の摂食の状態は確認しておらず、その関与は不明である。

自閉性障害においててんかん性異常波は38.1~43%にみられる^{43)~45)}。一方、てんかんのない者におけるてんかん性異常波の頻度は小児では2.2~3.5%、成人では0.2~0.5%である⁴⁶⁾。今回のAS群では1人 (4%) にてんかん性異常波を認め、健常者における出現率に近い値である。ASは自閉性障害の軽症型とみなせるので、今後は高機能自閉性障害と比較検討が必要である。

AS群の α 波の諸性状は視察的には対照群と異ならなかった。これは α 波の発生機構に障害がないことを示唆するが、視察判定の限界のために異常が捉えられなかった可能性は否定できない。 α パワー密度がASではなく高機能自閉性障害で頭頂部で大きかったとする報告²⁹⁾がある。

今回の報告の問題点は、第一にASの診断妥当性についてである。青年期以降に医療機関を初めて受診した場合、幼児期の言語発達についての養育者の記憶があいまいなことがあるが、今回、言語発達の著しい問題がなく、3, 4歳のときに簡単な会話が可能であったことから、自閉性障害ではなくASと診断した例が含まれている。彼らが高機能自閉性障害である可能性は否定できない。しかし、養育者の記憶があいまいであっても、言語発達に大きな問題を感じたことがなく、保育所や幼稚園に入った時に簡単な会話ができていたと述べられたならば、自閉性障害と診断することは困難であろう。第二に、脳波の発達の問題がある。脳波像は年齢に伴い変化し、学童後期から青年期、成人の脳波を同等に扱うことはできない。このため今回の調査では、AS群と年齢を厳密に一致させた対照群を設け、また2歳きざみで年代を分けた判定基準を作成した。第三に、対象患者選択バイアスがある可能性を否定できない。脳波検査は器質的要因や脳の発達の程度を検討するために欠かせないものであり、日常の臨床においてASも含めPDDと診断された患者にはなるべく施行するようにしている。しかしながらASと診断されても脳波検査を行えなかった例がある。その理由としては検査の同意が得られなかった、検査日に受診できなかったなどの他、安静を保つことが困難であった例がある。脳波検査が行えた例とは症候の特徴に差異があるかもしれないが、十分に検討できなかった。最後に、対象者数の問題がある。ASは人口1万人あたり2.5人と比較的小さい疾患であり多数例を集めることは容易ではない。今回の我々の対象者数は23人であり過去の

ASや高機能PDDを対象とした報告の症例数と遜色なく、また結果も統計学的に適切な手法で得られたものではあるにしても、その結果の解釈には慎重となるべきであろう。

結 論

AS患者23人の脳波と健常対照者の脳波とを視察的に比較し、AS患者の脳波の特徴を検討し、以下の所見を得た。

1. AS群では θ 波が有意に多く、広汎性に出現していた。
2. 過呼吸賦活にてビルドアップ出現までの時間が短い傾向にあり、また有意差はなかったがビッグビルドアップはAS群のみに認められた。
3. 突発性異常波はAS群の1人だけにみられた。
4. α 波の諸性状、 β 波および δ 波の量は両群に差がなかった。
5. このことから、ASにおいてなんらかの脳の機能障害の存在が示唆される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜りました越野好文教授に心から感謝の意を表します。また、研究の緒から稿の仕上げまで直接のご指導をいただいた棟居俊夫先生に深く感謝いたします。ご助言をいただいた金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学の諸先生方、さらに脳波の記録と再出力を手伝って下さった金沢大学医学部附属病院検査部の南部裕子さんと中川度樹さん、ならびに脳波検査を受けることを承諾して下さったボランティアの皆様にお礼申し上げます。

文 献

- 1) Asperger H. Die 'autistischen Psychopathen' im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkrankh 117: 76-136, 1944 (託摩武元訳. 小児期の自閉的精神病質. 児童青年精医と近接領域 34: 180-197および282-301, 1993)
- 2) Wing L. Asperger's syndrome: A clinical account. Psychol Med 11: 115-129, 1981
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, p75-77 American Psychiatric Association, Washington. D. C., 1994
- 4) 藤川英昭, 小林隆児, 古賀靖彦, 村田豊久, 大学入学後に精神病的破綻をきたし、抑うつ、自殺企図を示した19歳のAsperger症候群の1例. 児童青年精医と近接領域 28: 217-225, 1987
- 5) 福田真也, 人格障害と広汎性発達障害の関連について: 始めは人格障害と思われたAsperger症候群の2症例の検討から. 臨精医 28: 1541-1548, 1999
- 6) Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: An update. J Autism Dev Disord 33: 365-382, 2003
- 7) Volkmar FR, Lord C, Bailey A, Schultz RT, Klin A. Autism and pervasive developmental disorders. J Child Psychol Psychiatry 45: 135-170, 2004
- 8) Lotspeich LJ, Kwon H, Schumann CM, Fryer SL, Goodlin-Jones BL, Buonocore MH, Lammers CR, Amaral DG, Reiss AL. Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. Arch Gen Psychiatry 61: 291-298, 2004
- 9) Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, Skudlarski P, Lacadie C, Cohen DJ, Gore JC. Abnormal ventral temporal cortical activity during face

discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. Arch Gen Psychiatry 57: 331-340, 2000

- 10) Dorenbaum D, Mencil E, Blume WT, Fisman S. EEG findings and language patterns in autistic children: Clinical correlation. Can J Psychiatry 32: 31-34, 1987
- 11) Hermelin B, O'Connor N. Measures of the occipital alpha rhythm in normal, subnormal and autistic children. Br J Psychiatry 114: 603-610, 1968
- 12) 四宮美恵子, 川崎葉子, 横田圭司, 丹羽真一, 自閉症における脳波基礎律動の発達. 臨脳波 37: 173-179, 1995
- 13) Tsai L, Stewart MA. Handedness and EEG correlation in autistic children. Biol Psychiatry 17, 595-598, 1982
- 14) Tsai LY, Tsai MC, August GJ. Implication of EEG diagnoses in the subclassification of infantile autism. J Autism Dev Disord 15: 339-344, 1985
- 15) Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M, Kaye H. Computerized EEG analyses of autistic children. J Autism Dev Disord 16: 169-187, 1986
- 16) Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, Mottron L, Godbout R. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. Clin Neurophysiol 115: 1368-1373, 2004
- 17) Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, Lewy A, Castelleo P. Subgroup of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. J Abnorm Child Psychol 23: 569-583, 1995
- 18) 村瀬寛, 宇田川友子, 河合健彦, 河野貴子, 林雅次, 山崎晃資, 自閉症の発達に伴う脳波背景活動の変化について: 発達障害を伴わない精神科疾患, および自閉症以外の発達障害との比較研究. 臨脳波 32: 291-295, 1990
- 19) 仲本なつ恵, 宮尾益和. 自閉症における脳波解析. 臨脳波 42: 90-92, 2000
- 20) 小川昭之, 杉山明夫, 石和俊, 鈴木正義, 中下誠郎, 早期幼児自閉症脳波の左右差の発達特性. 脳と神 34: 981-988, 1982
- 21) 太田昌孝, 栗田広, 神保真也, 自閉症児の覚醒時脳波. 臨脳波 19: 239-246, 1977
- 22) 清水康夫, 丹羽真一, 太田昌孝, 栗田広, 斎藤陽, 幼児自閉症の覚醒時脳波: α 波の定量的解析. 精神誌 84, 545-558, 1982
- 23) Small JG. EEG and neurophysiological studies of early infantile autism. Biol Psychiatry 10: 385-397, 1975
- 24) Sutton SK, Burnette CP, Mundy PC, Meyer J, Vaughan A, Sanders C, Yale M. Resting cortical brain activity and social behavior in higher functioning children with autism. J Child Psychol Psychiatry 46, 211-222, 2005
- 25) 越野好文, 平松博, 山口成良, 伊崎公徳, 遅発性ジスキネジア患者の脳波所見. 脳波と筋電図 11: 131-141, 1983
- 26) 大森晶夫, 越野好文, 村田哲人, 村田一郎, 堀江端, 坪川みゆき, 浜田敏彦, 宮越基, 伊崎公徳, 高齢精神分裂病者の視察脳波所見. 臨脳波 34: 817-821, 1992
- 27) 有馬正高, 正常小児脳波. 小児診療 24, 333-343: 1961
- 28) 亀山知道, 丹羽真一, 平松謙一, 斎藤治, 精神分裂病および躁うつ病患者の利き手と利き眼. 精神医 23: 1271-1274,

1981

- 29) 大熊輝雄. 臨床脳波学, 第4版, p131, 医学書院, 東京, 1991
- 30) Small JG. Psychiatric disorders and EEG. In E Niedermeyer, FL Silva (eds), *Electroencephalography: basic principles, clinical applications, and related fields*, 4th ed, p603-620, Williams & Wilkins, Maryland 1999
- 31) 岡田吉郎, 島崎正次, 四宮雅博, 精神分裂病者の脳波基礎活動. 精神医39: 371-380, 1997
- 32) Karadag F, Oguzhanoglu NK, Kurt T, Oguzhanoglu A, Atesci F, Ozdel O. Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. *Int J Neurosci* 113: 833-847, 2003
- 33) Sachs G, Anderer P, Dantendorfer K, Saletu B. EEG mapping in patient with social phobia. *Psychiatry Res* 131: 237-247, 2004
- 34) Rangaswamy M, Porjesz B, Chorlian DB, Choi K, Jones KA, Wang K, Rohrbaugh J, O'Connor S, Kuperman S, Reich T, Begleiter H. Theta power in the EEG of Alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 607-615, 2003
- 35) Wada Y, Nanbu Y, Jiang ZY, Koshino Y, Yamaguchi N, Hashimoto T. Electroencephalographic abnormalities in patients with presenile dementia of the Alzheimer type: Quantitative analysis at rest and during photic stimulation. *Biol Psychiatry* 41: 217-225, 1997
- 36) Bresnahan SM, Anderson JW, Barry RJ. Age-related changes in quantitative EEG in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 46: 1690-1697, 1999
- 37) Bresnahan SM, Barry RJ. Specificity of quantitative EEG analysis in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 112: 133-144, 2002
- 38) Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Schwaiger J, Rohm D, Gruber W, Hutzler F. Theta band power changes in normal and dyslexic children. *Clin Neurophysiol* 112: 1174-1185, 2001
- 39) Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes de Silva FH, Mesulam MM. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76: 481-508, 1990
- 40) Perry EK, Lee ML, Martin-Ruiz CM, Court JA, Volsen SG, Merrit J, Folly E, Iversen PE, Bauman ML, Perry RH, Wenk GL. Cholinergic activity in autism: Abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *Am J Psychiatry* 158: 1058-1066, 2001
- 41) 大熊輝雄. 臨床脳波学, 第4版, p43-44, 医学書院, 東京, 1991
- 42) Hughes JR. *EEG in Clinical Practice*, 2nd ed, Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994 (越野好文訳, 脳波プラクティス, p57-58, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 1998)
- 43) 橋本俊顕, 佐々木征行, 須貝研司, 花岡繁, 福永道郎, 加藤武治, 自閉症の脳波. 臨脳波41: 718-722, 1999
- 44) Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev* 17: 169-174, 1995
- 45) Hrdlicka M, Komarek V, Propper L, Kulisek R, Zumrova A, Faladova L, Havlovicova M, Sedlacek Z, Blatny M, Urbanek T. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 13: 209-213, 2004
- 46) Walczak TS, Jayakar P. Interictal EEG. In J Engel, TA Pedley (eds), *Epilepsy: a comprehensive textbook*, 1st ed, p834-835, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1998

Conventional EEG findings of patients with Asperger's disorder, Hideo Nakatani, Department of Psychiatry and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640— J. Jusen Med Soc., **114**, 103 – 111 (2005)

Key words Asperger's disorder, electroencephalography, slow waves, hyperventilation

Abstract

Although some EEG abnormalities among patients with autistic disorder, such as paroxysmal abnormalities, high frequency of basal alpha activity, and admixture of slow waves, have been reported, there have been few EEG studies of patients with Asperger's disorder (AS). The present study was performed to investigate the conventional EEG findings in patients with AS, and to compare the data with those of a control group. The EEG recordings of 23 patients with AS and 23 control subjects (matched according to age and sex) were evaluated in a blind manner. The items examined were amount, frequency, amplitude, distribution, continuity and stability of alpha rhythm, amount and localization of theta rhythm, amount of beta and delta rhythm, response to activation (hyperventilation and intermittent photic stimulation), existence of paroxysmal abnormalities, and global impression. The EEG findings in the AS group and control group were as follows: Theta activities were more frequent in the AS group compared to controls, and they were not localized in the AS group. The buildup of slow waves in response to hyperventilation tended to appear earlier in the AS group and a big buildup appeared in only the AS group. There were no significant differences in the features of alpha rhythm, amounts of beta and delta rhythm, or the response to photic stimulation. Paroxysmal activity was found in only one participant in the AS group. There were no significant differences in the grade of global impression. These findings regarding theta rhythm were considered signs of vulnerability in brain activity, and the findings regarding slow wave buildup suggested hypersensitivity to hypocapnea induced by hyperventilation.