

知的能力の退行を呈したダウン症候群事例の オッドボール逆転課題時における事象関連脳電位

池田 一成

(東京学芸大学附属特殊教育研究施設)

要 旨：ダウン症候群には成年早期に知的能力の退行を示す者が見出される。その成因には脳の器質的変性、ストレスによる心理反応等の諸説がある。本報告では成年早期に退行を呈したダウン症候群事例に対しオッドボール逆転課題を適用し、退行の鑑別を可能にする指標を探索した。ダウン症候群事例は成年早期に退行の徴候を示した4名と退行の見られない5名であった。2刺激の一方は1800 Hz 純音、もう一方は合成母音/e/とした。2音の一方を標準刺激（確率86%）、もう一方を逸脱刺激（14%）として提示し、セッション間で両音の出現確率を逆転させた。刺激提示中、ビデオ視聴を課した。退行事例のうち2名は非退行事例と同様の陰性電位パターンを示し、残り2名の陰性電位パターンに異常が認められた。退行事例によりオッドボール逆転課題時の電位パターンに差異が生じたため、ダウン症候群が呈する退行現象の背景に異なる脳状態を想定する。

Key Words：ダウン症候群、退行、アルツハイマー病、事象関連電位、陰性電位

I. はじめに

ダウン症候群の成人においては健常者と比較し早期に老化の兆候が出現し、それに脳の器質的変性が随伴することが報告されている。すなわち、アルツハイマー病の脳に見られる神経原繊維変化や老人斑は30歳以降のダウン症候群においても見出され、加齢とともに増加する（高嶋ら、1998）。一方、やはり30歳前後より、うつ病様の症状から知的能力の低下へいたる、「退行」現象を示す者がダウン症候群に出現してくる（菅野、1997）。「退行」の主症状として動作緩慢や表情の乏しさ、対人関係の不能、興味喪失、易興奮性、睡眠障害、失禁などが報告されている。これらの症状は痴呆の前駆症状とも重複するので、「退行」が先に述べた脳の器質的変性に基づき生じるとすれば、同様の症状を示す全事例においてアルツハイマー病様の変化が脳に見出されるはずである。しかしながら、事例によっては急激な「退行」の本態が脳の器質的変性というよりうつ病、あるいはストレスによる抑うつ状態に帰される場合が見出される（菅野、1997）。このような事例では「退行」の症状が部分的にまたは完全に改善するので、たとえ「退行」の症状が痴呆の前駆症状と

重複するとしても、両者を同一視することはできない。したがって、「退行」を示す事例に対し、その症状が脳の器質的変性に基づくものであるか否かを鑑別することが臨床診断上重要になる。残念ながら、菅野（1997）によれば、現存の諸心理テストによる知的能力の測定のみでは上記の鑑別を充分におこなうことが困難であるという。

本報告ではダウン症候群に見られる「退行」の鑑別診断を可能とする指標として、脳波、特に事象関連脳電位（event-related brain potential 略して ERP）の利用を追究する。ERPはある事象の開始時点で複数の背景脳波をそろえ加算し、さらに除算して平均化した電位である。ERPのうち、ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity 略して MMN）は聴覚皮質における表象間の差異の検出を反映するとされ、聴覚刺激に注意を向けずとも出現する（Näätänen, 1992）。通常、MMNは頭皮上電極の前頭・中央部に優位に出現する。しかし、大脳の前頭葉を損傷した患者では同振幅が著しく減少することが報告されている（Alho et al., 1994）。

一方、ダウン症候群に痴呆症状が出現する過程において、早期に顕著であるのは人格や行動

の変容といった前頭葉変性症様の徴候であり、アルツハイマー病に特徴的な記憶障害が顕著になるのはむしろ後期のことであるという (Holland et al., 2000)。この事実から、Holland et al. (2000) はダウン症候群で痴呆が進行する過程において前頭葉機能が最初に冒されるといふモデルを提案している。Holland et al. (2000) が仮定するようにダウン症候群の早期老化において前頭葉の障害が生じているとすれば、Alho et al. (1994) の知見より MMN の減衰が生じるであろうと予想できる。

本報告ではダウン症候群において「退行」の徴候を示す事例(退行事例)および「退行」を示さない事例(非退行事例)からオッドボール逆転課題時の ERP を測定し、前者において ERP の出現に異常が生じるか検討する。オッドボール逆転課題とは、2 刺激オッドボール課題のセッション間で標準刺激と逸脱刺激を逆転させる手続きである。2 刺激として純音と複合音を用いた場合、オッドボール逆転課題のセッション間において逸脱刺激に対する陰性電位の大きさが異なり、反応パターンの非対称が報告されている (Nordby et al., 1994; 池田ら, 1999)。この陰性電位は MMN を含有していると考えられるので、退行事例に前頭葉機能の障害が生じているとすれば、反応パターンの非対称に何らかの異常が見出されると期待できる。

II. 方 法

対象者

ダウン症候群で 18 歳以上の養護学校高等部修了者 9 名が参加した。そのうち退行事例が 4 名(女性 2 名, 男性 2 名)、非退行事例が 5 名(女性 3 名, 男性 2 名)であった。いずれも聴覚障害の既往がない事例である。まず退行事例 4 名について詳細を記述し、次に非退行事例 5 名について述べる。

事例 1 は 32 歳女性である。田中ビネー検査(他の事例についても本検査を適用)による精神年齢(MA)は 2 歳 4 月であった。18 歳時の MA は 4 歳 11 月で、養護学校高等部在学時には自発的発話が見られたが、その後年々活動性が低下した。現在、自発的発話はほとんどなく、周囲のなすがままに動いている。なお、18 歳時より失禁が見られ出した。

事例 2 も 32 歳の女性であり、MA は 2 歳 0

月であった。18 歳時の MA は 3 歳 8 月であったが、学卒後、年齢の増加につれ意欲が低くなり動きが遅くなった。皮膚は年齢のわりに張りがなく、老化の徴候を示す。唐突な行動があり、他者へ暴力をふるうことがある。また夜通し覚醒していることがある。事例 3 は 45 歳男性であり、MA は 4 歳 3 月であった。23 歳時の MA は 5 歳 8 月、32 歳時の MA は 4 歳 5 月であった。学卒後に就労したが、20 歳時に痛風に罹患すると同時に、従来の明朗な性格から陰気で無口な状態に変化した。加えて ADL が遅くなった。施設入所後の状態は安定している。事例 4 は 30 歳の男性(MA 5 歳 6 月)である。17 歳時の MA は 7 歳 4 月であった。学齢期において動作は遅かったが、他者に対し慣れればよく会話をした。24 歳時に独語や体を揺らす行動、作業の中断が顕著になった。診察を受けたところ頸椎脱臼が明らかになり、手術をうけた。その後、自己へひきこもる如き状態は軽減したが持続している。非退行事例の詳細は次の通りである。事例 5 は男性、18 歳、MA 2 歳 11 月、17 歳時の MA は 2 歳 8 月で測定誤差内にある。事例 6 は女性、35 歳、MA 5 歳 2 月であり、18 歳時の MA は 6 歳 6 月であった。事例 7 は男性、33 歳、MA 4 歳 4 月で 18 歳時の MA は 4 歳 10 月であった。事例 8 は女性、24 歳、MA 5 歳 4 月であり、18 歳時の MA 4 歳 3 月より増加しているのは測定誤差によると思われる。事例 9 は女性、31 歳、MA 5 歳 8 月で 19 歳時の MA は 6 歳 8 月であった。事例 6 と 9 では若年時と比べ MA にして 1 歳以上の低下が見られるものの、退行現象の特徴的徴候(菅野, 1997)を示さなかったため、非退行事例として扱う。

刺激

聴覚刺激として 1800 Hz 純音並びに合成母音 /e/ を用いた。/e/ 音を構成する各フォルマントは第 1 (F1)、第 2 (F2)、第 3 (F3)、第 4 フォルマント (F4) の順に 450 Hz, 1940 Hz, 2540 Hz, 3500 Hz とし、基本周波数 (F0) を 105 Hz に設定した (Näätänen et al., 1997)。純音と合成音の両者とも持続 400 ms、音の立ち上がり立ち下がり 10 ms であった。刺激は対象者の背後約 1.5 m に置かれたスピーカより、音圧約 70 dB (A) SPL で提示された(音圧は対象者の頭部位置で測定)。

手続き

本検討では刺激を提示する手続きとして、セッション間において標準刺激と逸脱刺激を逆転させる、オッドボール逆転課題を採用した。すなわち、各対象者につき第1セッションにおいて純音と合成母音のうち一方を標準刺激（確率 86 %）、他方を逸脱刺激（確率 14 %）として提示し、第2セッションにおいて両刺激間の出現確率を逆転させた。刺激間隔を 600 ms、1セッションにつき 703 試行とした。そのうち、最初の3試行においては標準刺激のみを提示した。聴覚刺激から対象者の注意をそらせるため、ビデオテープの視聴を課した。ビデオ視聴に際し、ビデオ・デッキからの音圧を 40 dB (A) SPL 未満に調整した。

生理指標の記録

脳波の導出部位は国際 10-20 法の Fz, Cz, Pz であった。基準電極は右耳朶とした。加えて、右眼周囲の電極より眼球電図 (EOG) を記録した。脳波の時定数を 0.3 s、高域遮断周波数を 30 Hz とし、EOG の時定数を 1.5 s、高域遮断周波数を 86 Hz とした。刺激提示前 50 ms と提示後 400 ms の記録区間をサンプリング周波数 1000 Hz で A/D 変換したのち、試行の加算平均をおこなった。その際、各セッションにおける最初の3試行は加算処理から除外した。さらに脳波が 100 μ V、または EOG が 150 μ V を超えた試行は加算処理から除外した。電位を分析する際の基線は刺激提示前 50 ms 間の平均とした。標準刺激と逸脱刺激の差異により出現する電位を評価するため、各対象者につき逸脱刺激に対する平均電位から標準刺激に対するそれを差引き、差波形を算出した。

III. 結果

非退行事例

非退行事例5名の前頭部 (Fz) より導出した総平均波形を Fig.1 に示す (他の図においても導出部位は Fz)。総平均波形の潜時 50–300 ms 区間に注目すると、標準刺激に比べ逸脱刺激に対しより大きな陰性電位が生じている (Fig. 1 左, 中)。さらに標準刺激と逸脱刺激の組み合わせを検討すると、複合音の逸脱刺激に対する

陰性電位 (Fig. 1 中) は純音の逸脱刺激に対する陰性電位 (Fig. 1 左) より顕著に大きくなった。この傾向は逸脱刺激の電位から標準刺激の電位を引いた平均差波形に明らかである (Fig. 1 右)。Fig. 2 は非退行各事例の差波形を示している。図から全ての事例において、複合音逸脱刺激に対する陰性電位が純音逸脱刺激に対する陰性電位より大きくなっていることがわかる。

退行事例

退行事例各人の平均波形を Fig. 3 から 6 に示す。非退行事例の反応パターン、すなわち複合音逸脱刺激に対する陰性電位が純音逸脱刺激に対する陰性電位より大きくなるというパターンに一致したのは事例3と4であった (Fig. 5 と 6)。一方、事例1と2においては複合音逸脱刺激に対する陰性電位が純音逸脱刺激に対するそれより小さくなり、非退行事例とは逆の反応パターンになった (Fig. 3 と 4)。

IV. 考察

オッドボール逆転課題を実施した結果、非退行事例における陰性電位は母音逸脱刺激に対する場合が純音逸脱刺激に対する場合より大きくなった (Fig. 1 と 2)。この非対称な反応パターンは健常成人を対象とした先行研究の結果と一致する (Nordby et al., 1994; 池田ら, 1999)。したがって、退行の徴候を示さないダウン症候群においては健常者と同様に純音と複合音との差異に関連する処理が機能していると考えられる。一方、退行事例のうち2事例については非退行事例と同様の反応パターンであったが (Fig. 5 と 6)、残る2事例において上記とは異なるパターンを示した (Fig. 3 と 4)。以下、退行事例間に生じた結果の不一致について、ダウン症候群における「退行」を鑑別する観点から考察する。

非退行事例とは異なる反応パターンを示した事例1と2は MA が2歳代であるのに対し、非退行事例と一致する反応パターンを示した事例3と4の MA はそれより高く4歳代と5歳代であった。知的障害児・者において MMN を測定した知見によれば、知的障害児・者は健常児・者と比較し MMN の振幅が著しく減衰するという (Holopainen et al., 1998; Ikeda et al., 2000)。したがって、事例1と2に陰性電

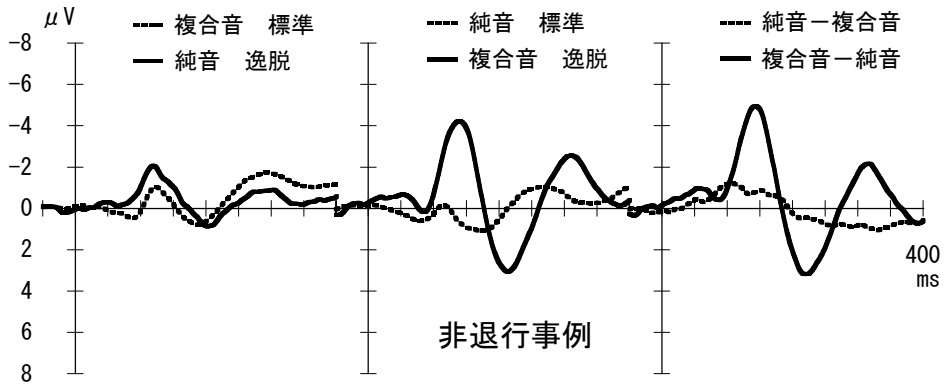


Fig. 1 各刺激対に対する非退行事例5名の総平均波形（左と中）および総平均差波形（右）

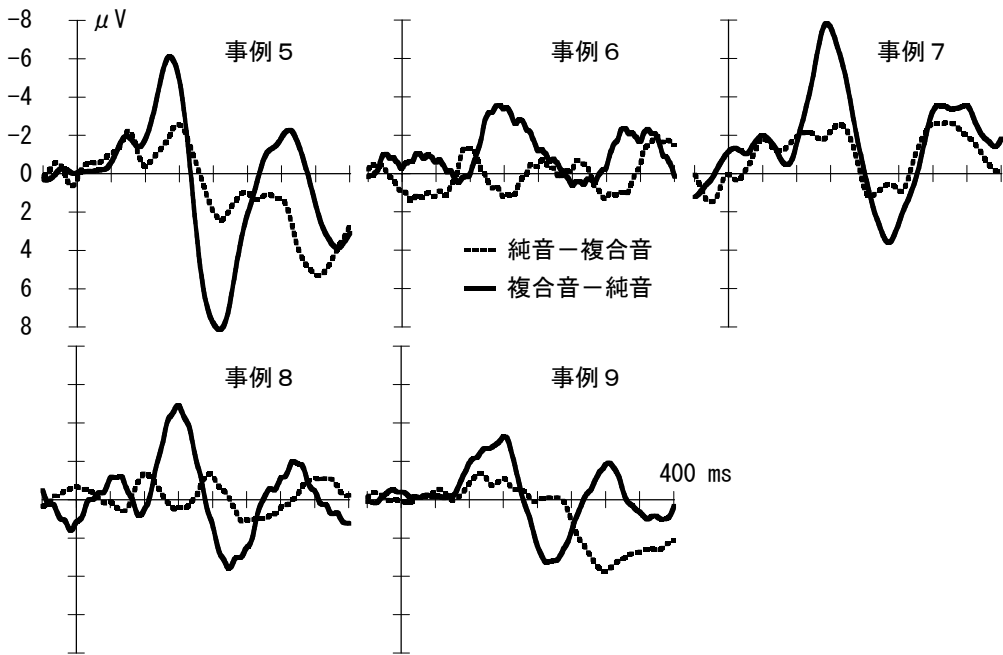


Fig. 2 非退行各事例（事例5 - 6）における平均差波形

位の振幅減衰にともなう反応パターン異常が生じたからといって、そのことが両事例の「退行」にともなう脳機能低下を表しているとは限らない。なぜなら、母音逸脱刺激に対する陰性電位の減衰は単に両事例の知能水準に規定された可能性があるためである。しかしながら、単に知能水準が陰性電位の減衰を規定したとすると、母音逸脱刺激に対してだけでなく、純音逸脱刺激に対しても陰性電位の減衰が生じるはずである。くわえて、非退行事例のうち事例5のMAは2歳代を示している。それにもか

かわらず、事例5のセッション間における陰性電位パターンはほかの非退行事例と一致している。ダウン症候群以外でMA2歳代の知的障害者を対象にした我々の知見においても、非退行事例の反応パターンと一致する結果が得られている。したがって、MA2歳代の知的障害者において母音逸脱刺激に対する陰性電位の減衰が一般に存在するとはいえない。以上の理由により、事例1と2において母音逸脱刺激に対し生じた陰性差波形の減衰は知能水準から独立した事象であり、両事例の「退行」に密接

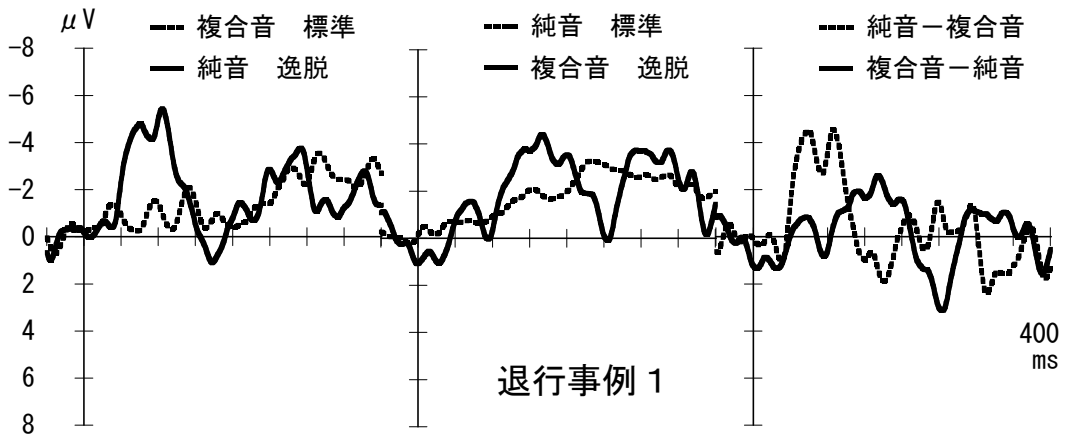


Fig. 3 各刺激対に対する退行事例 1 の平均波形 (左と中) および平均差波形 (右)

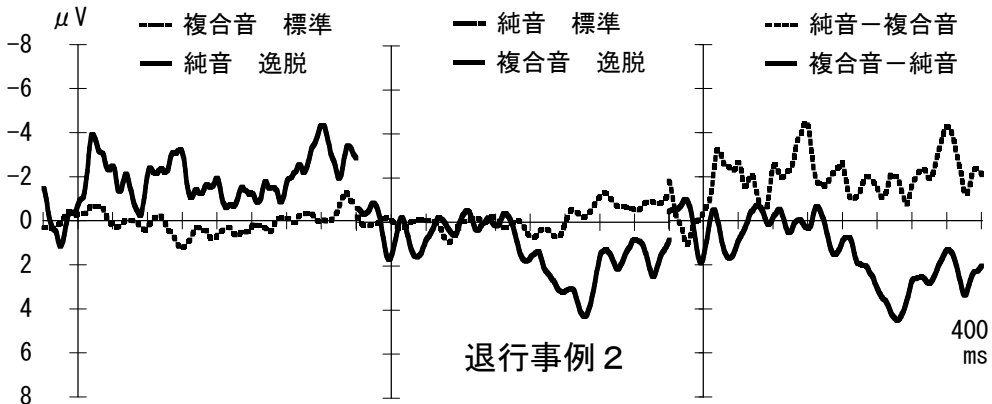


Fig. 4 各刺激対に対する退行事例 2 の平均波形および平均差波形

に関係していると本報告は考える。

Holland et al. (2000) のモデルによれば、ダウン症候群ではアルツハイマー病の典型的症状が出現するに先立ち、前頭葉機能の顕著な低下が生じるという。したがって、ダウン症候群における「退行」の鑑別診断を ERP によりおこなうためには、脳における器質的变化を ERP によって単に検出できるだけでなく、痴呆の過程における初期状態（前頭葉の機能低下）とより後期の状態（アルツハイマー病に典型的な記憶機能の低下）とを弁別できることが要求される。アルツハイマー病初期の患者を対象に MMN を測定した知見によれば、刺激音の周波数変化によって誘発される MMN は、刺激間隔が 1 s 程度と短い場合、健常者との間に差異を見出しがたい (Gaeta et al., 1999; Pekkonen, 2000)。この知見は脳の前頭葉を損傷した患者において MMN 振幅が減衰するという事実

(Alho et al., 1994) と対照的である。本報告で採用した刺激間隔 (600 ms) はアルツハイマー病患者を対象にした研究 (Gaeta et al., 1999; Pekkonen, 2000) のそれと比較し十分に短い。したがって、事例 1 と 2 においてアルツハイマー病に特有の機能障害のみが存在していたとすれば、MMN の出現パターンは上記の 2 事例と非退行事例の間で同様であったはずである。しかしながら、実際には事例 1 と 2 において母音逸脱刺激に対し陰性電位の振幅が減衰したため、アルツハイマー病に特有の機能障害とは異なる脳機能障害が存在したことが推測される。事例 1 と 2 には自発性や意欲の低下といった前頭葉変性症様の徴候 (Holland et al., 2000; 田邊, 2000) があつた。よって上記の退行事例に存在する脳機能障害の一候補として、アルツハイマー病特有の機能障害から区別される前頭葉障害が考えられる。

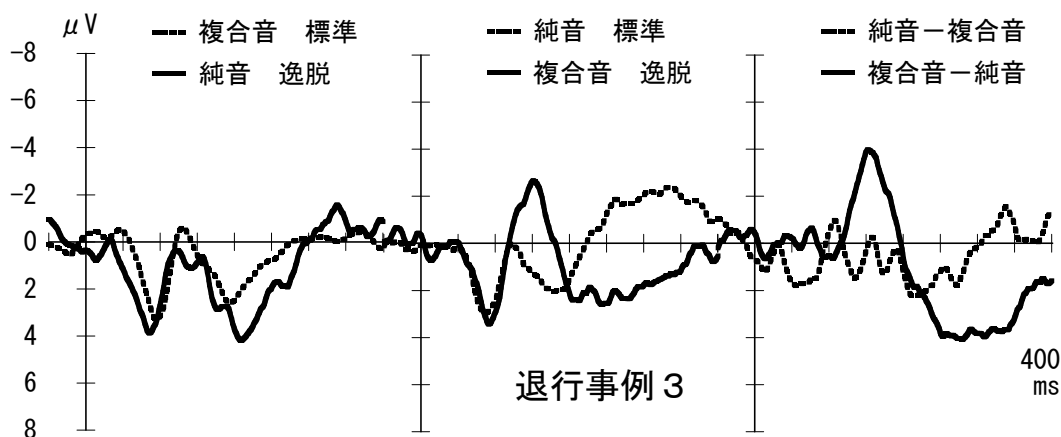


Fig. 5 各刺激対に対する退行事例3の平均波形および平均差波形

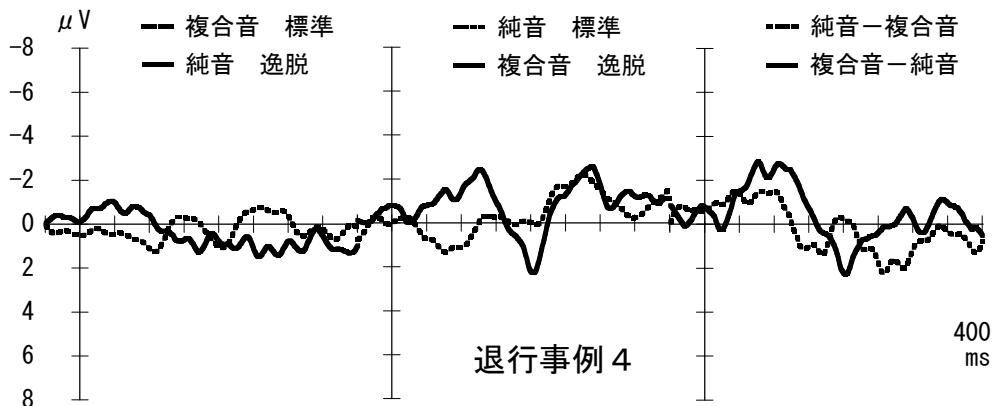


Fig. 6 各刺激対に対する退行事例4の平均波形および平均差波形

ただし、本報告のように標準刺激として純音、逸脱刺激として複合音を用いた際に誘発される陰性電位はMMN以外のERPを含んでいる可能性がある (Kazmerski et al., 1997; Nordby et al., 1994)。Nordby et al. (1994) は純音標準刺激に対する複合音逸脱刺激によって高振幅の陰性電位が出現することを確認し、それがMMNのみでなくN1電位の増強やN2b電位を含有すると解釈している。N2bは刺激に対する注意に関連したERPであり、同じく注意に関連する陽性電位であるP3とともに出現する (Näätänen, 1992)。確かにKazmerski et al. (1997) や Nordby et al. (1994) の結果と一致して、本報告の非退行事例において陰性電位に続く陽性電位が出現している (Fig. 1と2)。ゆえに退行事例における陰性電位の減衰はMMNにのみ起因するといえないことになる。Kazmerski et al. (1997)

は初期のアルツハイマー病が疑われる患者らに健常者と同様のN2bとP3が出現したことから、アルツハイマー病の初期において注意の切りかえに関与する前頭葉の機構は障害されていないと結論した。この結論を逆に考えれば、前頭葉の障害が注意機構の不全をもたらした場合、N2bの出現が困難になるはずである。したがって、母音逸脱刺激に対する陰性電位がMMNに加え少なくともN2bを含有したとしても、その減衰は退行事例に存在する前頭葉障害の指標となりうるはずである。

以上の考察で次の問題には解答を与えることができなかった。第1に母音逸脱刺激に対する陰性電位がN1の増強を含んでいる場合、退行事例の脳機能とどのように関係するかという問題がある。第2にMMNやN2bの減衰を前頭葉障害と結びつけることができたとしても、退行事例1と2が示した純音逸脱刺激に対

する陰性電位の出現を説明できないという問題がある。前頭葉障害により逸脱刺激の処理に不全があるならば、逸脱刺激の種類を問わず陰性電位が減衰するはずである。実際の結果は、刺激間の差異検出や刺激への注意といった機能の不全というより、機能の著しい変容というほうが近い。

文献

- 1) Alho, K., Woods, D. L., Algazi, A., Knight, R. T., & Näätänen, R. (1994) Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91, 353-362.
- 2) Gaeta, H., Friedman, D., Ritter, W., & Cheng, J. (1999) Changes in sensitivity to stimulus deviance in Alzheimer's disease: an ERP perspective. *Neuroreport*, 10, 281-287.
- 3) Holland, A. J., Hon, J., Huppert, A., & Stevens, F. (2000) Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 44, 138-146.
- 4) Holopainen, I. E., Korpilahti, P., Juottonen, K., Lang, H., & Sillanpää, M. (1998) Abnormal frequency mismatch negativity in mentally retarded children and in children with developmental dysphasia. *Journal of Child Neurology*, 13, 178-183.
- 5) 池田一成・林安紀子・菅野敦 (1999) ミスマッチ陰性電位に現れる自動的聴覚処理の非対称性 日本心理学会第 63 回大会発表論文集, 350.
- 6) Ikeda, K., Okuzumi, H., Hayashi, A., Hashimoto, S., & Kanno, A. (2000) Automatic auditory processing and event-related brain potentials in persons with mental retardation. *Perceptual and Motor Skills*, 91, 1145-1150.
- 7) 菅野敦 (1997) ダウン症候群の早期老化：早期老化と青年期・成人期に現れる急激「退行」 特殊教育学研究, 34(4), 69-75.
- 8) Kazmerski, V. A., Fiedman, D., & Ritter, W. (1997) Mismatch negativity during attend and ignore conditions in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 42, 382-402.
- 9) Näätänen, R. (1992) Attention and brain function. Hillsdale: Erlbaum.
- 10) Näätänen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., Cheour, M., Huottilainen, M., Iivonen, A., Vainio, M., Alku, P., Ilmoniemi, R. J., Luuk, A., Allik, J., Sinkkonen, J., & Alho, K. (1997) Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385, 432-434.
- 11) Nordby, H., Hammerborg, D., Roth, W. T., & Hugdahl, K. (1994) ERPs for infrequent omissions and inclusions of stimulus elements. *Psychophysiology*, 31, 544-552.
- 12) Pekkonen, E. (2000) Mismatch negativity in aging and in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Audiology and Neuro-Otology*, 5, 216-224.
- 13) 高嶋幸男・荒井康裕・岡明・元永耕三・小野寺一清 (1998) ダウン症候群と脳の老化神経研究の進歩, 42, 844-853.
- 14) 田邊敬貴 (2000) 痴呆の症候学 医学書院.