

小児における視性ミスマッチ陰性電位の
年齢的变化と臨床上の有用性について

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

富尾 則子

2013 年

指導教員 湊上 達夫

小児における視性ミスマッチ陰性電位の
年齢的变化と臨床上の有用性について

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

富尾 則子

2013 年

指導教員 湊上 達夫

目 次

① 概要	1 頁
② 緒言	3 頁
③ 対象と方法	7 頁
④ 結果	12 頁
⑤ 考察	15 頁
⑥ 結語	24 頁
⑦ 謝辞	26 頁
⑧ 表	27 頁
⑨ 図	31 頁
⑩ 図説	41 頁
⑪ 引用文献	43 頁
⑫ 研究業績	47 頁

概要

事象関連電位の1つであるミスマッチ陰性電位は、無意識に聴覚の変化により生じる電位とされている。近年、視覚刺激等その他のモダリティについても研究されている。視性ミスマッチ陰性電位の潜時について、小児期の年齢発達にともなう変化や各年齢での基準的な潜時については報告されていない。

本研究は、107名の2歳から27歳の健常者に対して視性ミスマッチ陰性電位を測定し、潜時の年齢別発達的变化を検討した。さらに、精神遅滞、学習障害、自閉性障害、注意欠如・多動性障害の児に対して視性ミスマッチ陰性電位の潜時を測定した。そして、精神遅滞児と健常児との潜時の比較検討を行い、臨床上的有用性について検討した。

その結果、健常者群の2歳から3歳の視性ミスマッチ陰性電位潜時の平均値は

394 msec で、加齢にともなって 16 歳頃まで短縮し、以後一定となり成人レベルに達した。疾患群では、学習障害、自閉性障害および注意欠如・多動性障害群では健常群との間に視性ミスマッチ陰性電位潜時の差はみられなかったが、精神遅滞群で、健常群に比較し、特に学童期以降で有意な視性ミスマッチ陰性電位潜時の延長が認められた。

今回の結果から、視覚認知機能において一部の精神遅滞児では、前認知に関与する感覚記憶過程の成熟障害が存在すると推察された。

緒言

人間にとって同時にすべての感覚器を用いて、そこから得られる情報に注意を向けることは不可能である。非常に高いレベルの過程でシフトやスイッチのシステムによりうまく統制され、注意・意識の焦点をどこに置くか優先順位が決定されている。突然、ある種の刺激の変化が発生した時に注意・意識のスイッチを入れ始めるため、あるいは目新しいものや非常に重要な情報かどうか、無意識から意識化することがある。このような場合に、その時の注意・意識の焦点の外で自動的に刺激の変化を弁別するためのメカニズムが存在しなければならない¹⁾。このような前認知的な感覚記憶の機能について、Näätänenら²⁾は、精神生理学的手法を用いて聴覚自動探知システムがミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) に反映されることを発見し、多くの

研究者が聴性ミスマッチ陰性電位 (auditory mismatch negativity:AMMN) という事象関連電位 (event related potential:ERP) を研究してきた。

ERPは、脳が感覚刺激を処理する過程を反映する電位といわれている。ERPにはP300やMMNをはじめとする多くの成分が見出されており、P300についてはすでに臨床面でも評価が確立されている³⁾。P300は、標的刺激が呈示されたときにボタンを押すなど、被検者が能動的に課題を遂行したときに生ずる刺激後約300msecにみられる陽性電位であるが、MMNは、短期記憶に関連する自動的、かつ前認知的な感覚過程を反映する一種の定位反応と考えられ、低頻度刺激の波形から高頻度刺激の波形を差し引いて得られる、聴覚刺激を用いた場合、刺激後約200msecにみられる陰性電位である。

MMNの測定方法は、出現頻度の高い高頻

度刺激と頻度の低い低頻度刺激をランダムに短い刺激間隔で呈示する。このようにすると、高頻度刺激は感覚刺激として一時的に保存される。そこに次の刺激が呈示されると、高頻度刺激との照合が行われ、高頻度刺激とは異なる低頻度刺激が与えられた場合には、それが自動的に検出される³⁾。MMNは、頻回発生した聴覚事象の感覚記憶痕跡(memory trace)と逸脱事象(deviant event)との前注意的な比較過程を反映するといわれている。これは、MMN反応の記憶痕跡説(memory trace theory)と呼ばれており、今日多く受け入れられている⁴⁾

これまで確証のあるMMN反応は聴覚モダリティに限られ、視覚モダリティ、体性感覚モダリティの報告はいまだに少ない。しかし、Talesら⁵⁾は、注意の焦点外で繰り返される視覚モダリティで生じる誘発電位が聴覚MMNと同様に存在する

と報告し、Alhoら⁶⁾は、視性ミスマッチ陰性電位 (visual mismatch negativity: VMMN) が存在するのであれば、その顕在化は弁別刺激の変化によって誘発される AMMN より閾値が高いであろうと述べている。

MMN は、刺激に対して特別な課題を必要とせずに誘発できるので、新生児、小児や認知機能障害のある患者等で認知機能を評価するのに有用と考えられている⁷⁾。そこで、VMMN が小児における認知機能の評価に利用可能かどうかを検討するため本研究を計画した。

本研究ではまず、幼児期から成人まで健常者の VMMN を測定し、小児期における各年齢の波形と潜時の発達的变化の特徴および潜時の成人レベルに達する時期について検討し考察する。さらに、精神遅滞、注意欠如・多動性障害、学習障害、自閉性障害の児を対象として VMMN の潜時

を測定し、健常群と比較検討し、VMMNの臨床応用の可能性について検討する。

対象と方法

対象

対象は、日本大学医学部附属板橋病院小児科外来を受診した、重篤な全身性疾患の既往がない、中枢神経系疾患以外の急性疾患で受診し回復後に測定を行った、2歳～27歳までの健常者107名（男性55名、女性52名）と、また、同外来に通院中の精神遅滞（mental retardation：MR）の患者29名（年齢：1歳～17歳）（男性17名、女性12名）、学習障害（learning disorder：LD）の患者20名（年齢：5歳～15歳）（男性16名、女性4名）、自閉性障害（autistic disorder）の患者6名（アスペルガー障害2名を含む）（年齢：4歳～12歳）（男性5名、女性1名）、注意欠如・多動性障害

(attention-deficit/hyperactivity disorder:AD/HD) の患者 18 名 (年齢: 3 歳 ~ 12 歳) (男性 17 名、女性 1 名) についても同様に測定した。

なお、各疾患の診断は DSM-IV⁸⁾ の診断基準に従い、MR の児は、WISC-R、田中-ビネー式および津守・稲毛式乳幼児精神発達診断検査で知能指数 (intelligence quotient: IQ) あるいは発達指数 (developmental quotient: DQ) が 70 以下の患者とした。また、対象となる MR 児の重症度は、DSM-IV⁸⁾ の知的機能障害の水準を反映する重症度に基づき、重症あるいは重度のため判定不能 (IQ レベル 20 ~ 25 以下) が 5 例、中等度 (IQ レベル 35 ~ 40 から 50 ~ 55) が 9 例、軽度が 15 例 (IQ レベル 50 ~ 55 からおよそ 70) であった。対象者の視覚障害に関しては、保護者からその有無を確認し、矯正不能な視覚障害者は除外し、近視や遠視など

は、眼鏡による矯正後に測定した。

すべての研究対象者またはその保護者に研究内容を説明し了承を得た。また精神遅滞児に関する検討においては、日本大学医学部附属板橋病院における臨床研究審査委員会の承認（RK-130111-6）を得ている。

方法と手順

検査は薄暗い電氣的防護室で行い、視覚刺激に特別な注意を払わせないために被験者に入室時から音楽や童話などを聞かせながら、呈示刺激が映し出されるモニターの前に置かれた椅子に被験者は座り、電極をつけ、頭をもたせかけた状態で行った。

呈示刺激は $8.0 \times 6.8 \text{ cm}$ の楕円形で、高頻度刺激は、上半分が白で下半分が黒、低頻度刺激は、上半分が黒で下半分が白である（Fig. 1）。この2種類のうち一つ

を、視角 $4.6 \times 3.9^\circ$ (幅 × 高) で被験者の眼前 1m にあるモニターに呈示した。刺激間隔は 1 秒間、各呈示時間は 100 msec、刺激頻度は高頻度刺激 : 低頻度刺激 = 9 : 1 でランダムに呈示した。

記録と解析法

加算回数は、高頻度刺激 450 回、低頻度刺激 50 回とした。Ag/AgCl 電極を用い誘導部位は、国際 10-20 法にて頭皮上の前頭正中部 (Fz)、中心正中部 (Cz)、頭頂正中部 (Pz) と後頭正中部 (Oz) とし、基準電極を両側耳朶連結として導出した。また VMMN 波形は、Oz では最も鮮明に検出されるが、 α 波の混入が多く、この為 VMMN 潜時の検討部位は頭頂正中部 (Pz) を選択した。

増幅器は日本電気三栄 BIOTOP 6R-12 にて低周波フィルタ 0.5 Hz、高周波フィルタ 60 Hz で記録した。分析時間は、刺激開

始前 16.8 msec から刺激後 700 msec までとし、日本電気三栄シグナル・プロセッサー 7T18 にて加算を行った。眼球運動や筋電図などの $100 \mu V$ を越えるアーチファクトは自動的にキャンセルし加算より除いた。

MMN 波形は、低頻度刺激の加算波形から高頻度刺激の加算波形を引算した波形として求めた。波形はなだらかな陰性波であり、この頂点潜時を測定した。

統計学的解析は、年齢と潜時の関係については、Non-linear regression 分析を行い、正常群と MR 群の潜時については、Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney U) test により 2 群間の比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計パッケージは、Stata ver. 8.2 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA) を用いた。

結果

1. VMMN 波形

健常成人 10 名の VMMN の grand average (総加算平均) を示す (Fig. 2)。上段の波形は、低頻度刺激で得られた波形を太い線で、高頻度刺激で得られた波形を細い線で示している。下段の波形は、低頻度刺激で得られた ERP から高頻度刺激で得られた ERP を差し引いた波形で、矢印で示した陰性波が VMMN である。また、3 人の健常男児の VMMN の波形をに示す (Fig. 3)。それぞれ 5 歳、9 歳と 13 歳の典型的と考えられる波形で、これらの波形は類似しており、VMMN 潜時は年齢が上がる短縮していた。

2. 健常児の年齢発達変化

健常児の各年齢における VMMN 潜時の平均値と標準偏差を Table 1 に示す。性別による VMMN 潜時の有意差は認められなか

った ($p=0.68$)。2-3歳のVMMN潜時は $394 \pm 58 \text{ msec}$ (平均 \pm 標準偏差)であり、16歳頃まで年齢増加とともに短縮し、その後一定となった。16-17歳のVMMN潜時は $273 \pm 32 \text{ msec}$ 、18歳以上では $275 \pm 44 \text{ msec}$ であった。健常児のVMMNの結果を回帰分析し、以下に示す二次回帰曲線が統計学的に有意に示された。 $Y=428.0218 - 12.92369X + 0.2851152X^2$ ($R^2=0.33$, $p<0.001$)、 X は年齢 (Years)、 Y はVMMN潜時 (msec)である。これから得られた各年齢の95%信頼区間と標準推定値をFig. 4に示す。

3. 各疾患群のVMMN潜時

健常児のVMMN潜時の年齢別95%信頼区間と標準偏差を示す二次回帰曲線に各疾患 (MR、AD/HD、LD、自閉性障害) のVMMN潜時を点で示したものをFig. 5~Fig. 8に示す。各群のVMMN潜時の平均値と標準偏差をTable 2に示す。健常群と比較し、

MR では有意差を認めたが他の群では有意差は認められなかった。

MR 児は、Fig. 5 に示すように 29 例中 7 例 (24%) で VMMN 潜時が正常の 95% 信頼区間より延長していた。また、この 7 例は全例 7 歳以上であった。

4. 健常児と MR 児の VMMN 潜時の比較

健常群と MR 群を比較すると、MR 群では有意に VMMN 潜時が延長していた (Table 3)。さらに、このことから健常群と MR 群の年齢をマッチングさせ、7 歳未満の就学前の群と 7 歳以降の群 (7 歳以上 20 歳未満) の 2 群に分類し、両群を比較した。7 歳未満では、健常群 (20 例) と MR 群 (11 名) では VMMN 潜時に有意な差はみられなかったが、7 歳以上では、健常群 (75 例) と MR 群 (18 名) では、健常群平均潜時 323.6 ± 49.0 (msec) と MR 群平均潜時 372.9 ± 83.4 (msec) であり、有意 ($p < 0.05$) に MR

群で VMMN 潜時の延長が認められた (Table 4) (Fig. 9)。

MR 児における知的レベル (DQ および IQ 値) と VMMN 潜時との間には、有意な関連性はみられなかった。

考 察

MMN は、これまでの研究でもすでに確立されている事象関連電位のひとつである^{2,7,9)}。被検者が課題を遂行する必要なく、年齢制限なく行うことができる。それゆえにこれまで AMMN は多数の報告がなされてきた。

VMMN については 1990 年の Cammann の報告¹⁰⁾が最も早くなされたものの一つである。VMMN の波形については、Tanaka ら¹¹⁾は新生児の妊娠週数と VMMN 潜時の変化について報告している。今回検討した VMMN の波形 (Fig. 3) は、Tanaka らの新生児の VMMN と AMMN 波形¹¹⁾と江尻らの小児の

AMMN の波形¹²⁾ に類似していた。Tales
ら⁵⁾も、VMMN 波形が AMMN 波形に類似して
いると述べている。また、AMMN の波形に
ついては年齢による波形の変化は認めら
れなかったと報告されている¹²⁾。これら
の報告から、視覚刺激と聴覚刺激の MMN
の波形は類似し、年齢による波形の変化
は認められない事が推察される。

まず、今回の研究に用いた視覚刺激に
ついて、高頻度刺激と低頻度刺激の強度
が同じであることに留意した。視覚刺激
には、色や形などさまざまな要素が含ま
れている。このため視覚上同じ刺激強度
で高頻度刺激と低頻度刺激として呈示画
像を変化させるため、色や形の変化では、
刺激強度が一定にならないと考えられた。
そこで、Ramachandran¹³⁾の視覚初期注意
過程の研究で用いられていた画像を参考
に視覚刺激を作成した。これは、8.0×
6.8cm のラグビーボールに似た形を上下

半分ずつ白黒にしたもので、これを上下反転させることで、高頻度刺激と低頻度刺激の視覚刺激の強度を保つようにした (Fig. 1)。

VMMN 潜時について本研究では、2歳から年齢増加とともに短縮し、16歳頃に成人レベルに達し一定となった。二次回帰曲線が有意に示されたように、成人をすぎてもなお加齢とともに短縮するのではなく、ある一定の年齢で成人レベルに達する事を意味する。小児の事象関連電位の発達的变化については様々な報告があるが、多くは聴覚刺激を用いている。MMN や他の事象関連電位における成人レベルに達する年齢についての報告を検討すると、聴覚刺激の P300 では、Fuchigami ら¹⁴⁾は 16～17歳、Barajas¹⁵⁾は 15歳までと報告し、三次元聴覚刺激を用いた誘発電位では、Yamamori ら¹⁷⁾は 7歳、AMMN では、江尻ら¹²⁾は 7歳と報告している。

また、視覚刺激を用いた ERP に関しては、Okubo らの視運動性事象関連電位は 30 歳¹⁷⁾、Horimoto らの、色刺激による VMMN では 7～13 歳で成人レベルに達すると報告されている¹⁸⁾。

このように ERP は、刺激方法や条件の違いにより潜時が成人レベルに達する年齢が異なる。今回の結果でも、小児から青年期にかけて加齢による潜時の短縮が認められていた。江尻ら¹²⁾は AMMN の示す前認知的な感覚記憶機能の発達はより若年で成熟し、P300 が示すようなさらに高次の意識的な認知機能はそれよりも遅れて成人レベルに達するものと推測している。

MR 児を対象とする事象関連電位については、さまざまな研究が報告されている。聴覚運動性誘発電位、視覚運動性事象関連電位、聴覚刺激の P300、視覚刺激の P300 において、健常群と比較し MR 群は潜時が

延長したと報告されている^{16, 17, 19-21)}。
AMMN について江尻ら¹²⁾は、2～15歳までのMR児33例の検討で、MR児の30%に潜時の延長がみられたと報告している。また、稲垣ら²²⁾は7～25歳の重度のMR児10例において純音刺激によるAMMNの検討を行い、AMMN潜時が健常児に比較し有意に延長したと報告している。一方、5～8歳の言語発達遅滞を伴う年少のMR児12例に対するAMMNでは、健常群と比べMMN振幅が有意に減少したが、潜時には有意差を認めなかったとの報告²³⁾もある。

ERPの振幅と年齢との関連性について、Fuchigamiら¹⁴⁾のERPの検討で、小児の場合N100, N200, P300の振幅と年齢との間に有意な関連性は認めず、同年齢間においても各個体における振幅の差異が大きいという報告から、本研究では振幅による比較検討は行わなかった。

VMMNにおけるMR児の検討については、

Horimoto ら¹⁸⁾は、成人群、7～13歳の健常小児群、9～15歳の小児MR群（FIQ 52～70）を対象とした色刺激によるVMMNの検討を行い、小児MR群では、VMMN波形が二峰性となり、潜時の同定が困難であったと述べている。今回の検討では、健常群と比較しMR群では有意にVMMN潜時が延長していた。さらに詳細に検討した結果、就学以前ではMR児のVMMN潜時は、健常児群と有意差を認めなかった。その反面、学童期以降では、健常児群と比較し有意な潜時の延長を認めていた。このことは、AMMNにおける稲垣ら²²⁾の検討で7歳以降の年長児のMR群で潜時の延長がみられたこと、またHolopainenら²³⁾の5～8歳の年少MR児では健常児との有意差が認められなかったことに一致する結果であった。

以上より、VMMNが前認知的感覚記憶過程を反映するという説からみると、MR児

が学童期以降になるとその成熟障害がより顕著になってくると考えることができる。

MMN からみた認知機能の発達変化は、AMMN は 7 歳頃¹²⁾に成人レベルに達するのに比較し、VMMN では 16 歳頃に成人レベルに達する。これは、VMMN の成熟が AMMN より遅いと考えられ、聴覚と視覚の認知機能の成熟過程が異なると推察する。

VMMN の起源については、Okubo ら²⁴⁾が、正常児 10 名に対して本研究と同じ視覚刺激を用いて記録した VMMN を、双極子推定法 (DT 法) を用い、さらに三次元 MRI 上に重ね発生源を検討したところ、VMMN 波形の 1 番目の陽性波 (P1) が頭頂葉、1 番目の陰性波 (N1) が後頭葉の視覚領野、2 番目の陽性波 (P2) が前頭葉を発生源と考えられた。このように VMMN の起源は、視覚認知処理過程におけるモダリティ特異的皮質の存在する後頭部、後側頭部に位

置るといわれている^{5, 6, 25)}。Horimoto
ら¹⁸⁾は、健常小児群では、同部位にVMMN
の最大振幅を認めるが、小児MR群では、
むしろ中心部に最大振幅を認め、MR児で
は前認知的な視覚認知過程における成熟
異常や、視覚認知の起源の異常も考えら
れると報告している。

また、今回の研究で、MR児においてVMMN
潜時と知的レベル(DQ, IQ値)との相関は
認められなかったことについては、知能
発達検査で評価される、運動を含めた社
会性や言語などの能動的な脳内情報処理
過程の発達と、MMN潜時が反映するといわ
れる前認知的な感覚過程という脳内の情
報処理過程の発達は、それぞれ別のプロ
セスを経て成熟すると考えられ、VMMN潜
時が必ずしも知的レベルを反映するもの
ではないと推測される。今回の検討にお
いて、MR群で健常児の95%信頼区間より
潜時の延長を認めた症例の詳細は、IQレ

ベルについては、判定不能の重症例 1 例、中等度 3 例、軽度 3 例の 7 例で、合併症については、てんかん合併例が 3 例、ミトコンドリア病や脳梁欠損など脳内器質的疾患合併例 2 例、合併症のない MR 症例は 3 例であった。MR は症状の一つであり、知的レベル以外の因子が、VMMN 潜時の延長に関与している可能性が考えられる。P300^{20, 21, 26)}のような能動的課題を用いて測定した ERP の方が、知的レベルの客観的評価法には適していると考えられた。

今回の研究上の限界は、まず、移動が自立している低年齢の児や多動性のある児に行う場合に座位保持に協力的である必要があること、次に健常群、各疾患群それぞれ各年齢の症例数が少ないことである。症例数を増やして更に基準値の精度を高めたい。そして、将来の研究の課題としては、臨床的応用では、特に認知機能障害が関係すると思われる発達障害

を含めた患児で VMMN から病態の把握などに役立つのではないかと考える。また、同一患者での加齢や発達による VMMN の変化と本人の認知機能の発達状態を比較することで臨床上の判断の目安になることも考えられる。

結語

VMMN 検査は非侵襲的な検査で、被験者にボタンを押す等の標的刺激を弁別する特別な課題遂行の必要がなく測定可能であることから、新生児や小児にも有用な検査と考えられる。

精神遅滞児の VMMN 潜時の延長は、視覚認知過程における前認知的感覚過程の成熟異常が主体と考えられ、そのため、学童期以降で成熟過程の未熟性により健常児との差がより顕在化してくると考えられた。

今後は、更に VMMN を測定し詳細に検討

することで、より視覚認知機能における
前認知的感覚過程の客観的な評価法とな
りうると考えられ臨床上有用である。

謝 辞

本研究の機会を与えてくださり、終始親身な御指導、御鞭撻を賜りました日本大学医学部小児科学系小児科分野准教授の
淵上達夫博士に謹んで感謝の意を表します。また、本研究を行うにあたり、親身な御指導、貴重な御助言を賜りました、
日本大学医学部総合医学研究所（元小児科助教授）の大久保修博士、日本大学医学部小児科学系小児科分野前主任教授の
麦島秀雄博士に心から感謝申し上げます。
本研究をまとめるにあたり、ご協力いただきました日本大学医学部小児科学系小児科分野の皆様
に深く感謝申し上げます。

Table 1. The mean VMMN latencies of each age group in normal subjects at Pz

Age (years)	n	mean (msec)	SD (msec)
2-3	5	394	58
4-5	9	377	85
6-7	16	341	52
8-9	14	340	37
10-11	16	350	41
12-13	15	303	50
14-15	12	314	48
16-17	7	273	32
18<	13	275	44

Pz: electrode placement code of midline parietal
SD: standard deviation

Table 2. The mean VMMN latency in normal subjects and in each disorder groups

Subject category (n)	mean VMMN latency (msec)	SD (msec)
Normal (107)	327.1	54.5
MR (29)	373.3	70.5
AD/HD (18)	350.0	75.8
LD (20)	335.5	83.2
Autistic Disorder (6)	441.8	79.1

MR: mental retardation
AD/HD: attention-deficit/ hyperactivity disorder
LD: learning disorder
SD: standard deviation

Table 3. The mean VMMN latency in the normal subjects ,and in the subjects with mental retardation

		Normal n=107	MR n=29	P value*
Age (years)	mean (SD)	11.4(5.8)	9.0(4.8)	0.07
Sex	n (%)			0.49
	Female	52(49)	12(41)	
	Male	55(51)	17(59)	
VMMN Latency (msec)				
	mean(SD)	327.1(54.5)	373.3(70.5)	0.007

MR: mental retardation

SD: standard deviation

*: Wilcoxon rank-sum test for age and VMMN latency. Chi-square test for sex.

Table 4. VMMN latencies in the normal subjects and in the MR subjects under 20 years stratified age group (under 7 years and 7 years and over.)

		Normal n=95	MR n=29	P value
<7 years	n	20	11	
	VMMN latency (msec) mean (SD)	372.5(44.5)	374.0(46.0)	0.93
7 years ≤	n	75	18	
	VMMN latency (msec) mean (SD)	323.6(49.0)	372.9(83.4)	0.04

MR: mental retardation
SD: standard deviation
*: Wilcoxon rank-sum test

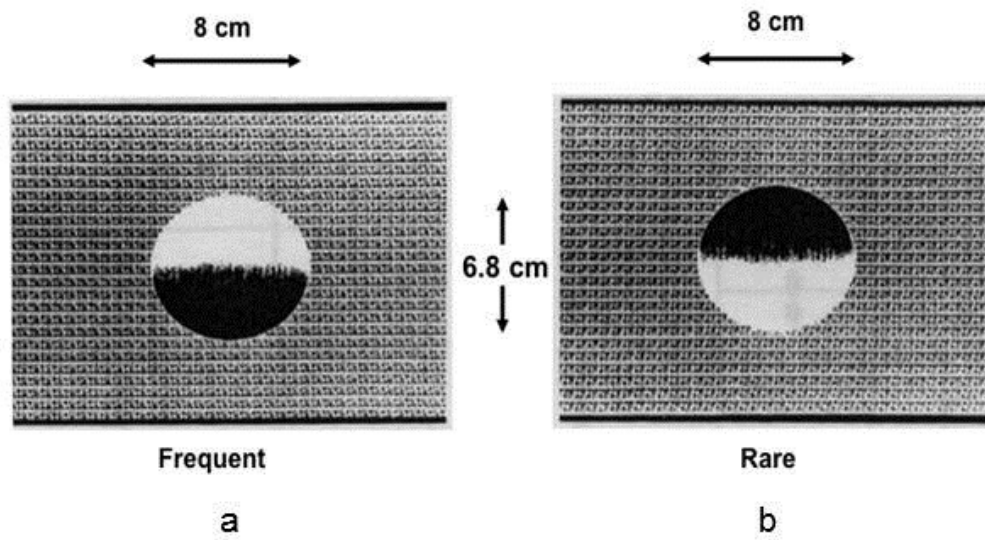


Figure 1. Two patterns of the frequent and rare stimulus.

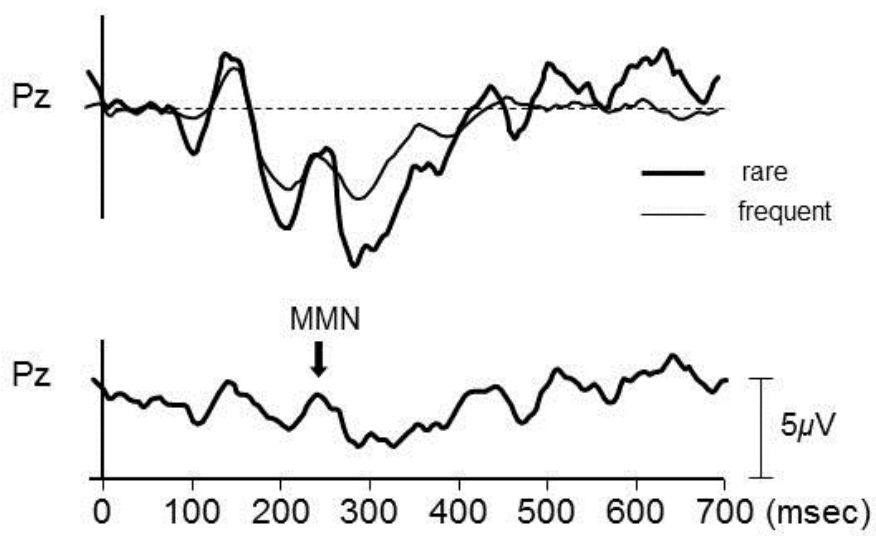


Figure 2: Grand average waveforms of 10 adult subjects.

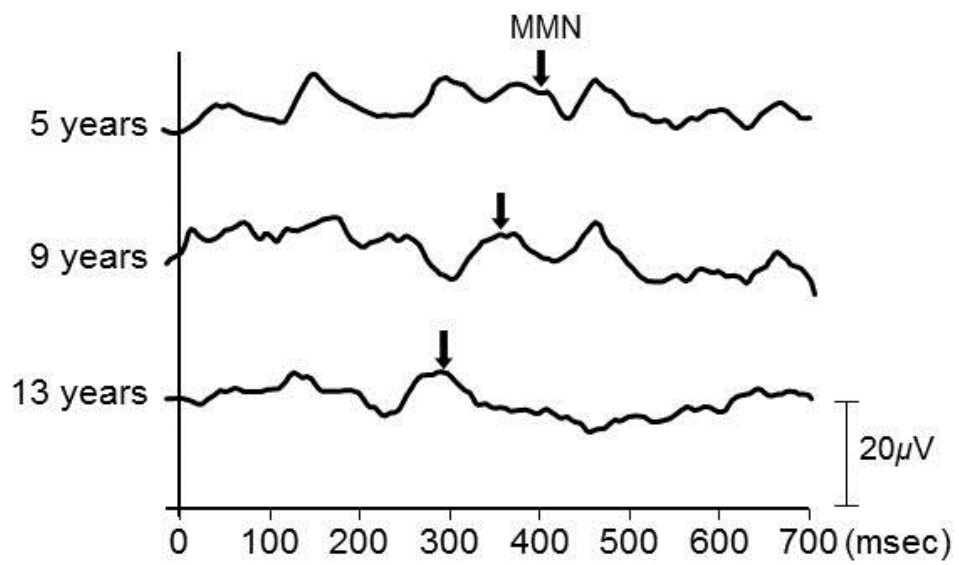


Figure 3: Typical differential waveforms of three normal subjects of different ages (5,9 and 13 years)

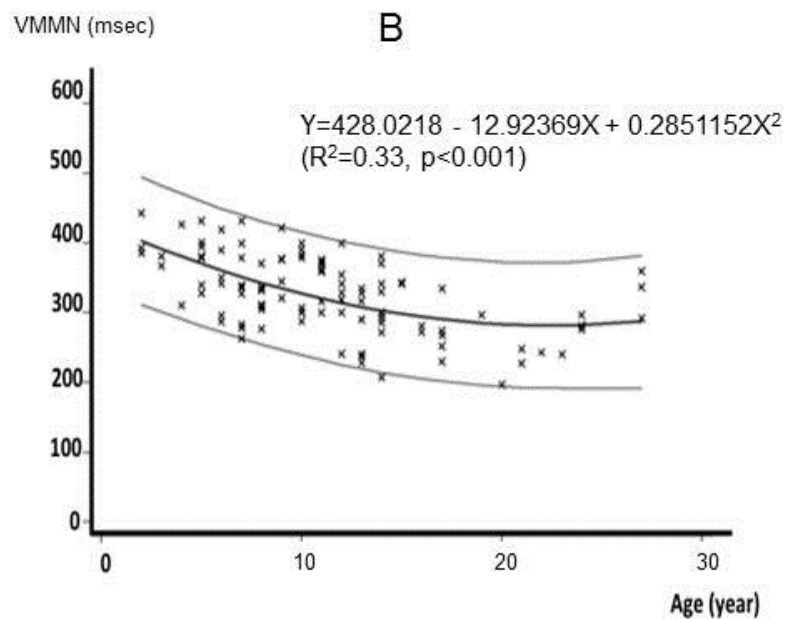
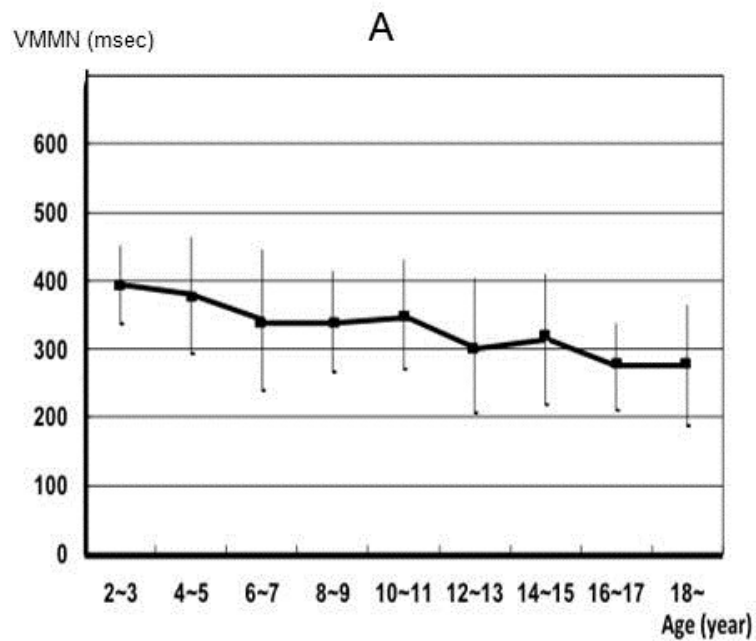


Figure 4: Age-related changes in the latency of visual mismatch negativity, VMMN. A) Dynamics of the changes; means and standard deviations are shown. B) Nonlinear regression analysis performed to examine the maturational effect on VMMN in normal subjects. The predicted 95% confidence interval is also shown.

MR (Mental Retardation)

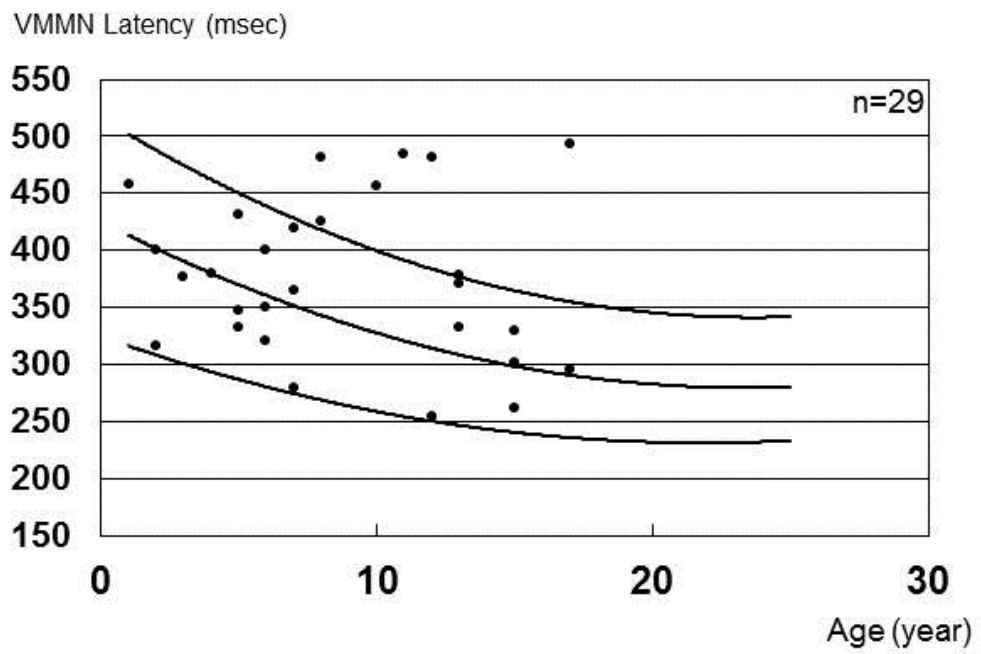


Figure 5

AD/HD
(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)

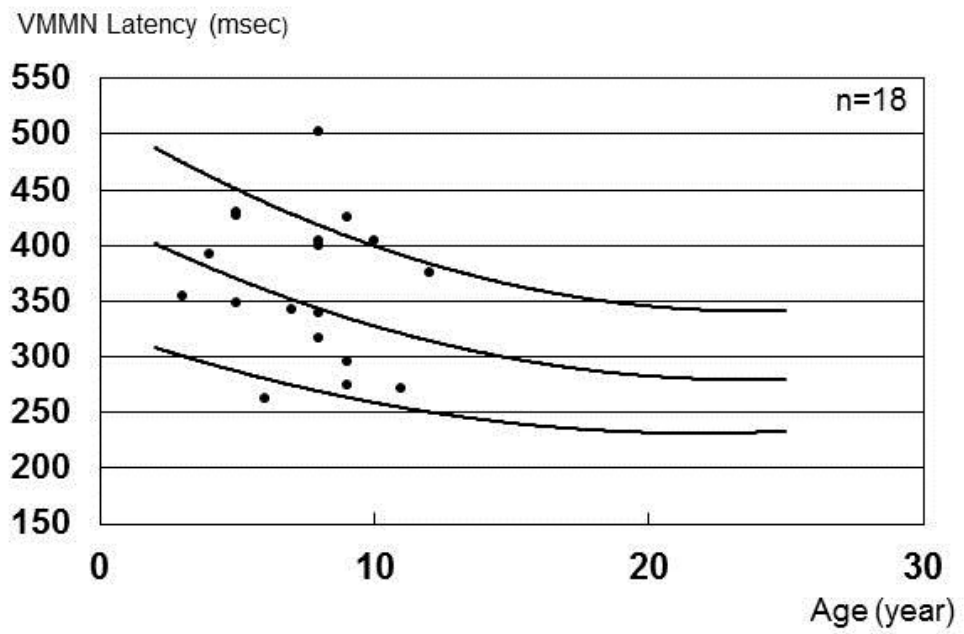


Figure 6

LD (Learning Disorder)

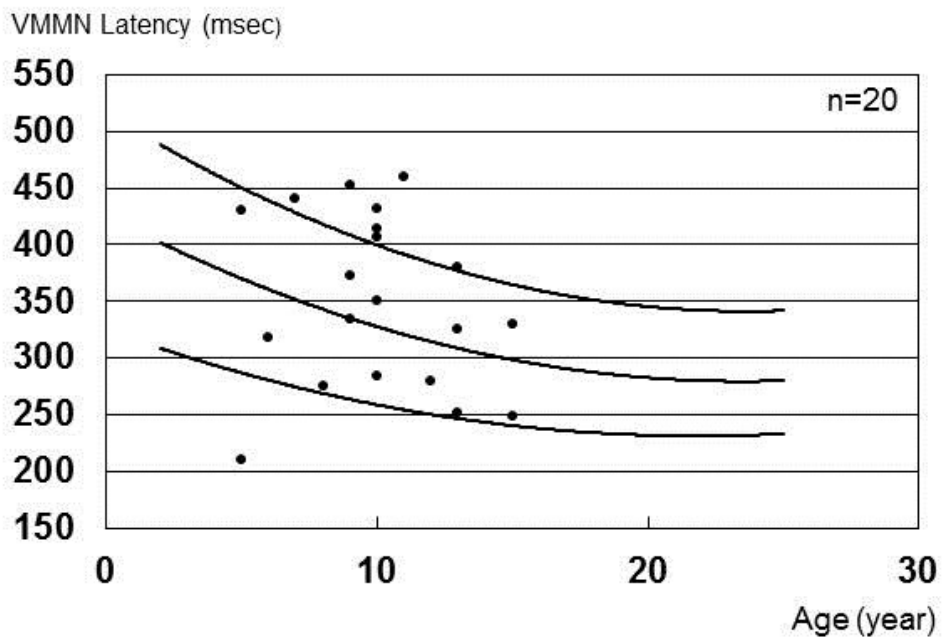


Figure 7

Autistic Disorder

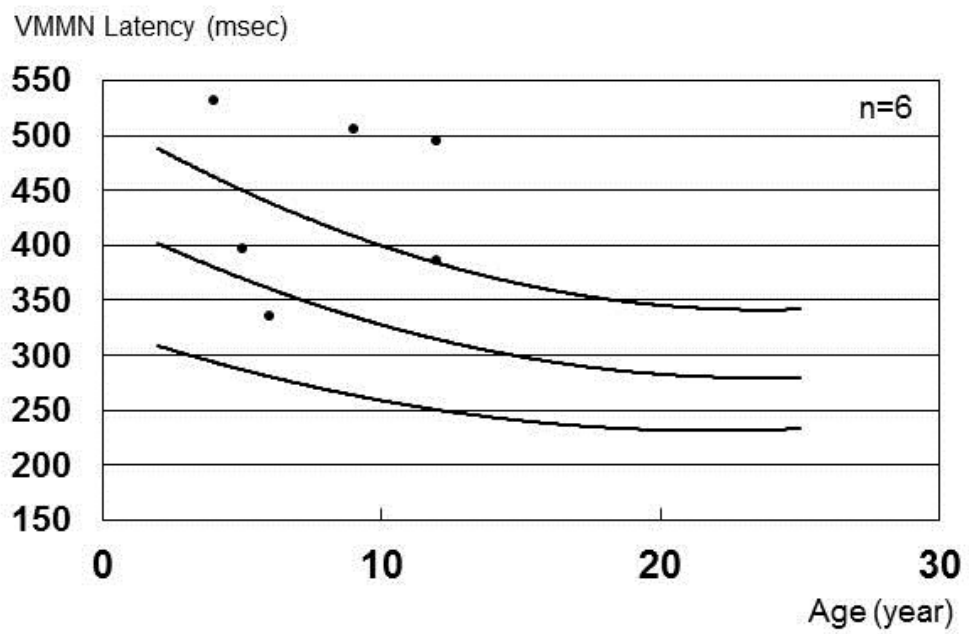


Figure 8

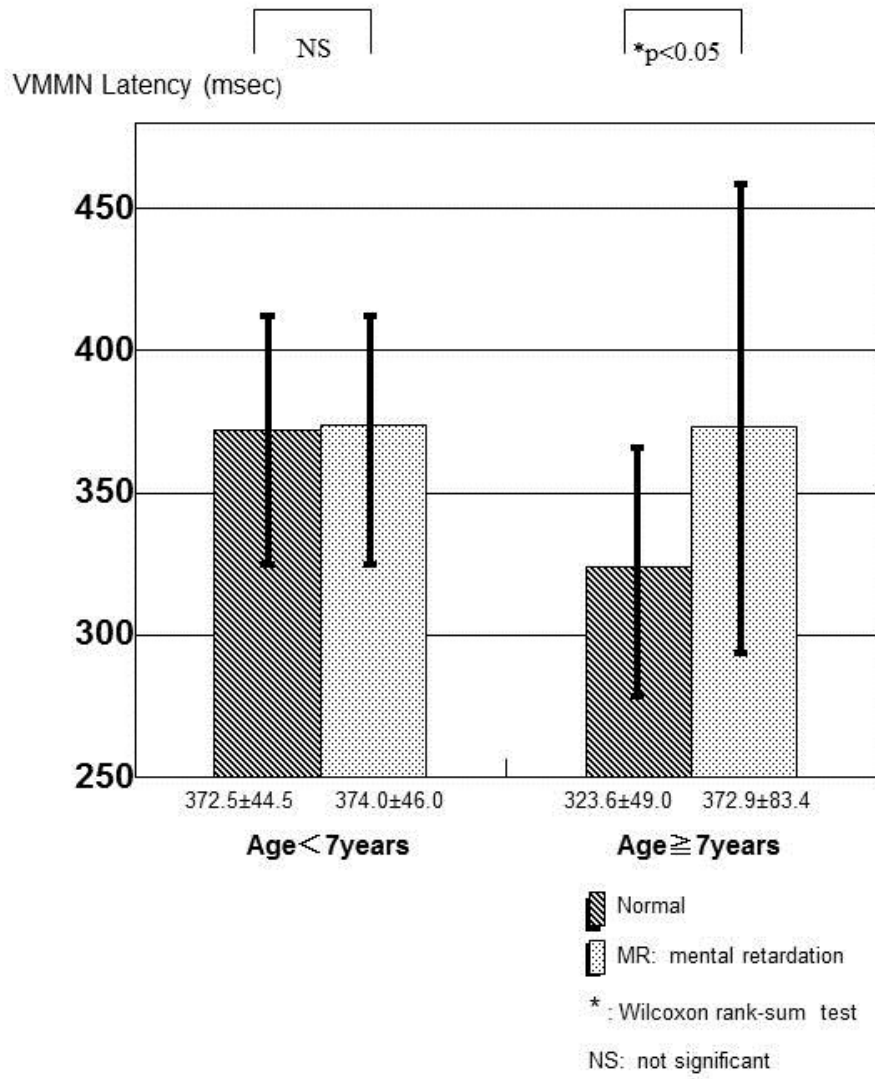


Figure 9

図 説

Figure 1

Ramachandran の視覚初期注意過程の論文¹³⁾を参考に作成した呈示刺激である。a:高頻度刺激と b:低頻度刺激を示す。

Figure 2

10名の健常成人に施行したVMMNのgrand average。上段は、高頻度刺激で得られた波形を細い線、低頻度刺激で得られた波形を太い線で示している。下段は、低頻度刺激のERP波形から高頻度刺激のERP波形を差し引いて得られたVMMN波形で、矢印で示した陰性波をVMMNとし、その潜時をVMMN潜時とした。

Figure 3

5歳、9歳、13歳の健常男児のVMMN波形。矢印はVMMNを示す。

Figure 4

上段は、Table2で示した健常群における各年齢のVMMN潜時の平均と標準偏差。

下段は、正常群の年齢別 VMMN 潜時を回帰分析し得られた二次回帰曲線 ($Y=428.0218 - 12.92369X + 0.2851152X^2$ ($R^2=0.33$, $p<0.001$), X : 年齢(Years)、 Y : VMMN 潜時(msec)) と、そこから得られた各年齢における VMMN 潜時の 95%信頼区間と標準推定値。

Figure 5

Fig. 4 の健常群 VMMN95%信頼区間と標準推定値のグラフに精神遅滞 (MR) 群 (n=29) の VMMN 潜時を点で示す。

Figure 6

Fig. 4 の健常群 VMMN95%信頼区間と標準推定値のグラフに注意欠如・多動性障害 (AD/HD) 群 (n=18) の VMMN 潜時を点で示す。

Figure 7

Fig. 4 の健常群 VMMN95%信頼区間と標準推定値のグラフに学習障害 (LD) 群 (n=20) の VMMN 潜時を点で示す。

Figure 8

Fig. 4 の健常群 VMMN95%信頼区間と標準推定値のグラフに自閉性障害 (Autistic disorder) 群 (n=6) の VMMN 潜時を点で示す。

Figure 9

年齢をマッチングさせた健常群 (斜線) と MR 群 (点線) を 7 歳未満の群と 7 歳以降の群 (7 歳以上 20 歳未満) の 2 群に分類し、両群を比較すると、7 才未満では VMMN 潜時に有意な差はみられず、7 歳以降では、有意 ($p < 0.05$) に MR 群で VMMN 潜時の延長が認められた。

文献

1. Tales A, Troscianko T, Wicock GK, Newton P, Butler S: Age-related changes in the preattentive detection of visual change. *Neuro Report*, 13:969-972, 2002.
2. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S: Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol*, 42:313-329, 1992.
3. 古賀良彦: 聴覚 MMN と視覚 MMN, *Clin Neurosci*, 18:153-155, 2000.
4. 矢部博興 : Mismatch negativity の反映する感覚記憶の研究とその臨床的意義, *精神誌*, 106:1-16, 2004.
5. Tales A, Newton P, Troscianko T, Butler S: Mismatch negativity in the visual modality. *NeuroReport*, 10:3363-3367, 1999.
6. Alho K, Woods DL, Algazi A, and Näätänen R: Intermodal selective attention. 2. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 82:356-368, 1992.
7. Näätänen R: The mismatch negativity. In Näätänen R. *Attention and brain function*. pp.136-200, Laurence Erlbaum Associates, New Jersey, 1992.
8. 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸訳, DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引, American Psychiatric Association, pp.49-73, 医学書院, 東京, 2002.
9. Näätänen R, Simpson M, Loveless NE: Stimulus deviance and evoked potentials. *Biol Psychol*, 14:53-98, 1982.

10. Camman R: Is there a mismatch negativity (MMN) in the visual modality? *Behav Brain Sci*, 13:234-235, 1990.
11. Tanaka M, Okubo O, Fuchigami T, Harada K: A study of mismatch negativity in newborns. *Pediatr Int*, 43:281-286, 2001.
12. 江尻和夫, 大久保修, 大国真彦: The study of Mismatch Negativity, *脳と発達*, 24:565-570, 1992.
13. Ramachandran VS: Visual Perception in People and Machines, In: A. Blake, T. Troscianko, editors. *AI and the Eye*. pp. 21-77, John Wiley & Sons Inc, New York, 1990.
14. Fuchigami T, Okubo O, Fujita Y, Okuni M, Noguchi Y, Yamada T: Auditory event related potential and reaction time in children evaluation of cognitive development, *Develop Med Child Neurol*, 35:230-237, 1993.
15. Barajas JJ: The effects of age on human P3 latency. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 476:157-160, 1991.
16. Yamamori H, Okubo O, Harada K: Brain evoked potentials of 3-D auditory stimuli. *Pediatr Int*, 44:420-426, 2002.
17. Okubo O, Fuchigami T, Fujita Y, Kohira R, Noguchi Y, Izumi H, Takahashi S, and Harada K: The study of visuo-motor event-related potentials. In: Ogura C, Koga Y, Shimokochi M (eds). *Recent Advances in Event-related Brain Potential Research*. pp. 763-769, Elsevier Science. Amsterdam, 1996.
18. Horimoto R, Inagami M, Yano T, Sata Y, Kaga M: Mismatch negativity of the color modality during a selective attention task to auditory stimuli in children with mental retardation.

- Brain Dev, 24:703-709, 2002.
19. 宮坂周, 大久保修, 大国真彦: Optokinetic evoked potential. 脳波と筋電図, 19:383-390, 1991.
 20. Zurrón M, Díaz F: Auditory Event-related potentials in mentally retarded subjects during active and passive oddball experiments. Biol Psychiatry, 41:201-208, 1997.
 21. 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価—第2報 精神遅滞児における視覚性事象関連電位 P300—, 脳と発達, 34:491-497, 2002.
 22. 稲垣真澄, 加我牧子, 宇野彰, 平野悟, 小沢浩: 重症心身障害児の聴覚認知に関する研究: 語音刺激に対する mismatch negativity の検討, 脳と発達, 28:156-162, 1996.
 23. Holopainen IE, Korpilahti P, Juottonen K, Lanq H, Sillanpää M: Abnormal frequency mismatch negativity in mentally retarded children and in children with developmental dysphasia, J child Neurol, 13:178-183, 1998.
 24. 大久保修, 瀧上達夫, 藤田之彦, 小平隆太郎, 野口幸男, 原田研介: 双極子推定法による VMMN の発生源の検討, 臨神生, 29:123, 2001.
 25. Kemner C, Verbaten MN, Cuperus JM, Camfferman G, van Engeland H: Visual and somatosensory event-related potentials in autistic children and three different control groups, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 92:225-237, 1994.
 26. 瀧上達夫: 事象関連電位からみた小児の認知発達, 日大医誌,

70:174-178, 2011.

研 究 業 績

富尾 則子 (旧姓 羽尾)

1	発表	① 一般発表	49	
		② 特別発表	2	
2	論文	① 原著論文	5	(共 5)
		② 症例報告	2	(共 2)
		③ 総説	2	(共 2)
3	著書		なし	

以 上

1 発表

① 一般発表

1. 羽尾則子, 佐野仁彦, 似鳥嘉一, 浦上達彦, 津田正彦, 大和田操, 原田研介: 小児期発症の Crohn 病の一例 食事療法と管理を中心に, 第 403 回日本大学医学会例会, 東京, 1996 年 12 月
2. 羽尾則子, 黒森由紀, 山崎弘貴, 山森裕之, 野口幸男, 瀧上達夫, 大久保修, 原田研介: Tumor-like lesion を MRI で認めた多発性硬化症の一例, 第 455 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 1997 年 2 月
3. 羽尾則子, 渡辺健一, 遠藤晃彦, 嶋田優美, 湊通嘉, 高田昌亮: 脊椎肋骨異形成症の一例, 第 461 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 1997 年 10 月
4. 羽尾則子, 鈴木孝, 臼井弘人, 七野浩之, 島田俊明, 陳基明, 麦島秀雄: 2 回の末梢血肝細胞移植が著効した脊髄原発の Yolk sac tumor の 1 例, 第 467 回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 1998 年 6 月
5. 羽尾則子, 村田由香, 宮下理夫, 宇佐美等, 梁茂雄, 関塚俊之, 橋爪秀夫: 先天性表皮水疱症の一例, 第 91 回日本小児科学会静岡地方会, 静岡, 1998 年 11 月
6. 増田邦男, 八木弘明, 羽尾則子: Harlequin ichthyosis の一例, 日本皮膚科学会静岡地方会第 64 回例会, 静岡, 1999 年 7 月
7. 宮下理夫, 羽尾則子, 小出有香, 梁茂雄: 耳穴式体温計の検討 (第 2 報) 有熱者、年齢別、耳道の状況における問題点, 第 46 回日本小児保健学会, 札幌, 1999 年 10 月
8. 菅原祐之, 伊藤昌弘, 佐藤裕美子, 羽尾則子, 金子慎一, 水沢備一, 三沢正弘, 大塚正弘, 関一郎: 頸部リンパ節生検後に上肢筋力低下をきたした亜急性壊死性リンパ節炎の一例, 第 484 回日本小児学会東京都地方会, 東

京，2000年5月

9. 三沢正弘，佐藤裕美子，菅原祐之，羽尾則子，金子慎一，水沢備一，伊藤昌弘，大塚正弘，関一郎：心後遺症をきたした不全型川崎病の臨床経過，検査所見の検討，第103回日本小児科学会，和歌山，2000年4月
10. 江畑亮太，青木美佳，羽尾則子，金子慎一，水沢備一，伊藤昌弘，三沢正弘，大塚正弘，関一郎：心肺止をきたした中枢性睡眠時無呼吸症候群の一例，第492回日本小児科学会東京都地方会，東京，2001年6月
11. 青木美佳，江畑亮太，羽尾則子，金子慎一，水沢備一，伊藤昌弘，三沢正弘，大塚正弘，関一郎：乳様突起炎により骨破壊をきたした1歳男児例，第492回日本小児科学会東京都地方会，東京，2001年6月
12. 羽尾則子，江畑亮太，青木美佳，金子慎一，水沢備一，伊藤昌弘，三沢正弘，大塚正弘，関一郎：脳梗塞を合併した血管性紫斑病の一例，第492回日本小児科学会東京都地方会，東京，2001年6月
13. 大久保修，加藤麻衣子，羽尾則子，堀切千賀子，山森裕之，野口幸男，瀧上達夫，藤田之彦，原田研介：ことば刺激の事象関連電位，第43回日本小児神経学会総会，岡山，2001年6月
14. 羽尾則子，堀切千賀子，山森裕之，山崎弘貴，野口幸男，小平隆太郎，藤田之彦，大久保修，原田研介：小児急性脳症における重症化因子の検討，第43回日本小児神経学会総会，岡山，2001年6月
15. 松村昌治，羽尾則子，堀切千賀子，野口幸男，小平隆太郎，藤田之彦，瀧上達夫，大久保修：無熱性痙攣で発症した出血性ラクナの一乳児例，第36回日本小児神経学会関東地方会，横浜，2002年3月
16. 羽根田祥子，遠藤あゆみ，福原淳示，原中美矢子，羽尾則子，野口幸男，小平隆太郎，藤田之彦，大久保修：ヒトパルボ B19 の先行感染が発症契機と考えられた急性脊髄炎の1例，第36回日本小児神経学会関東地方会，横

浜, 2002年3月

17. 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 藤田之彦, 渕上達夫, 大久保修, 原田研介: 點頭てんかんにおける抗カルジオリピン抗体の経年的検討, 第105回日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
18. 齊藤宏, 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 細野茂春, 渕上達夫, 藤田之彦, 湊通嘉, 大久保修, 原田研介: 早期産の既往がある学習障害児の特徴の検討, 第105回日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
19. 堀切千賀子, 大久保修, 渕上達夫, 小平隆太郎, 野口幸男, 山崎弘貴, 羽尾則子, 藤田之彦, 原田研介: 音声によることば刺激の事象関連電位の検討, 第105回日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
20. 大久保修, 堀切千賀子, 羽尾則子, 山崎弘貴, 渕上達夫, 藤田之彦, 原田研介: 聴覚認知に使用することば刺激の基礎的研究, 第105回日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
21. 江上美矢子, 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 藤田之彦, 大久保修, 原田研介: Anorexia nervosa 様症状を呈した7男児例の検討, 第105回日本小児科学会, 名古屋, 2002年4月
22. 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 藤田之彦, 渕上達夫, 大久保修: 多発性硬化症における障害部位と知能検査の検討, 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
23. 大久保修, 堀切千賀子, 羽尾則子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 渕上達夫, 藤田之彦, 原田研介: ことば刺激の事象関連電位の発生源はどこか?, 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
24. 堀切千賀子, 大久保修, 羽尾則子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 渕上達夫, 藤田之彦, 原田研介: 視運動性事象関連電位とVMMNとの発生源の比較, 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月

25. 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 藤田之彦, 瀧上達夫, 大久保修: 小児神経疾患における抗カルジオリピン抗体の推移, 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
26. 藤田之彦, 羽尾則子, 野口幸男, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 熊坂一成, 西村淳, 道弘成実, 内海康文, 大久保修: てんかん児及び重症心身障害児・者における血清ビオチン、ビオチニダーゼ、ビオチン結合 IgG に関する検討, 第44回日本小児神経学会総会, 仙台, 2002年6月
27. 宮地利佳, 松村昌治, 羽尾則子, 野口幸男, 小平隆太郎, 藤田之彦, 大久保修: 腹部 CT 所見を経時的に観察し得た蛋白漏出性胃腸症の1例, 第503回日本小児科学会東京都地方会, 東京, 2002年6月
28. 水村玲子, 小高美奈子, 吉川香代, 羽尾則子, 堀切千賀子, 小平隆太郎, 藤田之彦, 大久保修: 全前脳胞症に大田原症候群を発症した一例, 第37回日本小児神経学会関東地方会, 千葉, 2002年9月
29. 吉川香代, 水村玲子, 大橋理恵, 斎藤宏, 羽尾則子, 小平隆太郎, 藤田之彦, 大久保修, 北住映二: Down 症候群に点頭てんかんを合併し治療中小脳梗塞を認めた一例, 第37回日本小児神経学会関東地方会, 千葉, 2002年9月
30. 藤田之彦, 羽尾則子, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 大久保修, 原田研介: 脳室周囲に小嚢胞を呈するてんかん例の検討, 第36回日本てんかん学会&第4回アジア太平洋てんかん組織(AOCO), 軽井沢, 2002年9月
31. 羽尾則子, 藤田之彦, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 大久保修, 原田研介: 年齢依存性てんかん性脳症における抗カルジオリピン抗体の検討, 第36回日本てんかん学会&第4回アジア太平洋てんかん組織(AOCO), 軽井沢, 2002年9月
32. 羽尾則子, 堀切千賀子, 山崎弘貴, 野口幸男, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 藤

- 田之彦，大久保修，原田研介：小児急性脳症の DIC スコアによる評価，第 33 回日本小児感染症学会，宇部，2002 年 11 月
33. 岡田剛，羽尾則子，藤田之彦，湊通嘉，岡田知雄，大久保修，原田研介，熊坂一成：閉鎖病棟における医療従事者へのインフルエンザワクチンの接種 周産期センターおよび小児病棟での試み，第 34 回日本小児感染症学会，札幌，2002 年 11 月
34. 堀切千賀子，大久保修，関口真一，羽尾則子，小平隆太郎，瀧上達夫，藤田之彦，原田研介：視覚認知障害児における視運動性事象関連電位の検討，第 32 回日本臨床神経生理学会，福島，2002 年 11 月
35. 羽尾則子，大久保修，堀切千賀子，山崎弘貴，野口幸男，藤田之彦，瀧上達夫，原田研介：視性 MMN における小児の正常値と臨床応用について，第 32 回日本臨床神経生理学会，福島，2002 年 11 月
36. 小高美奈子，宮地利佳，冨尾則子，小平隆太郎，藤田之彦，稲毛康司，清水達也：ドレナージが有効であった肺化膿症の 2 例，第 509 回日本小児科学会東京都地方会，東京，2003 年 2 月
37. 藤田之彦，羽尾則子，堀切千賀子，小平隆太郎，瀧上達夫，湊通嘉，大久保修，原田研介：MRI 上脳室周囲に小嚢胞を有する症例の検討，第 106 回日本小児科学会，福岡，2003 年 4 月
38. 小平隆太郎，羽尾則子，堀切千賀子，藤田之彦，瀧上達夫，大久保修，原田研介，泉裕之，西村淳，内海康文：虐待又は不振な外傷を受けた小児の検討，第 106 回日本小児科学会，福岡，2003 年 4 月
39. 堀切千賀子，羽尾則子，小平隆太郎，藤田之彦，大久保修：fMRI (機能的磁気共鳴画像) で見た小児の神経学的ソフトサイン，第 106 回日本小児科学会，福岡，2003 年 4 月
40. 大久保修，羽尾則子，堀切千賀子，山崎弘貴，野口幸男，藤田之彦，瀧上

- 達夫，原田研介：ことばの弁別課題は、脳のどの部位で行われるか？第 106 回日本小児科学会，福岡，2003 年 4 月
41. 吉川香代，羽尾則子，堀切千賀子，小平隆太郎，大久保修，原田研介：過去 29 年間に当院小児科で経験した化膿性髄膜炎の検討，第 106 回日本小児科学会，福岡，2003 年 4 月
 42. 海老原舞，河内十郎，大久保修，堀切千賀子，羽尾則子，山崎弘貴，野口幸男，小平隆太郎，藤田之彦，瀧上達夫，原田研介：ことばの弁別課題における ERP と f-MRI の相似，第 45 回日本小児神経学会総会，福岡，2003 年 5 月
 43. 大久保修，堀切千賀子，海老原舞，羽尾則子，山崎弘貴，野口幸男，小平隆太郎，藤田之彦，瀧上達夫，原田研介：譜読み課題における f-MRI の検討，第 45 回日本小児神経学会総会，福岡，2003 年 5 月
 44. 藤田之彦，冨尾則子，堀切千賀子，藤田ひろ子，小平隆太郎，瀧上達夫，大久保修，原田研介：小児期発症てんかん患者の骨代謝に関する検討抗てんかん薬とビタミン K2 の骨密度と骨マーカー，第 45 回日本小児神経学会総会，福岡，2003 年 5 月
 45. 宮地利佳，冨尾則子，堀切千賀子，小平隆太郎，藤田之彦，大久保修，原田研介：蛋白漏出性胃腸症と難治性下痢症における腹部 X 線 CT 検査の有用性，第 39 回日本小児放射線学会，東京，2003 年 6 月
 46. 藤田之彦，冨尾則子，堀切千賀子，西村淳，小平隆太郎，瀧上達夫，大久保修，原田研介：軽度低体温療法を施行したインフルエンザ脳症，第 39 回日本小児放射線学会，東京，2003 年 6 月
 47. 藤田之彦，遠藤あゆみ，冨尾則子，劉美成，小平隆太郎，大久保修，原田研介：點頭てんかんにおける 2',5'-oligoadenylate synthetase(2-5AS)活性値の意義，第 40 回日本てんかん学会，金沢，2006 年 9 月

48. 藤田之彦, 遠藤あゆみ, 石井和嘉子, 冨尾則子, 荒川千賀子, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 麦島秀雄: Topiramate の臨床効果と体組成、安静時エネルギー消費に与える影響に関する検討, 第 51 回日本小児神経学会総会, 米子, 2009 年 5 月
49. 佐藤菜穂, 高橋桃子, 笹川彩, 太田菜美子, 佐久間祐衣, 鈴木涼子, 加藤のぞみ, 遠藤あゆみ, 冨尾則子, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 藤田之彦, 麦島秀雄: 当院小児科発達専門外来における SST 課題の検討 行動変容からみたトークンの効果, 第 3 回日本小児心身医学会関東甲信越地方会, 東京, 2012 年 3 月

② 特別発表

1. 冨尾則子, 藤田之彦, 遠藤あゆみ, 荒川千賀子, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 大久保修, 原田研介: 點頭てんかんにおける抗カルジオリピン抗体測定の有
用性, 第 40 回日本てんかん学会, 金沢, 2006 年 9 月
2. 冨尾則子, 高橋桃子, 藤田之彦, 瀧上達夫: 「支援者への支援」の実践—
発達障がいのある方等の支援者が燃え尽きない QOL 向上を一医療分野から,
第 1 回現代 QOL 学会, 東京, 2013 年 8 月

2 論文

① 原著論文

1. 羽尾則子, 大塚正弘, 金子慎一, 水沢備一, 伊藤昌弘, 三沢正弘, 関一郎:
当院における腸重積症の腹部単純 X 線写真の検討, 小児科臨床, 55:
355-358, 2002
2. 藤田之彦, 羽尾則子, 野口幸男, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 大久保修, 原田
研介: インフルエンザ脳症に対する軽度低体温療法の治療成績, 小児感染
免疫, 14:337-343, 2002

3. 江上美矢子, 藤田之彦, 大久保修, 冨尾則子, 荒川千賀子, 野口幸男, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 原田研介: 神経性食欲不振症様症状を呈した男児例の検討, 日本小児科学会雑誌, 108:988-992, 2004.
4. Tomio N, Fuchigami T, Fujita Y, Okubo O, Mugishima H : Developmental Changes of Visual Mismatch Negativity, Neurophysiology, 44 (2): 138-143, 2012
5. 冨尾則子, 瀧上達夫, 藤田之彦, 大久保修, 麦島秀雄: 精神遅滞児における視性ミスマッチ陰性電位の有用性について, 日大医学雑誌, 71:418-423, 2012

② 症例報告

1. 羽尾則子, 渡辺健一, 遠藤晃彦, 嶋田優美, 湊通嘉, 高田昌亮, 高橋滋, 原田研介: 全前脳胞症を合併した脊椎肋骨異形成症の一例, 日本未熟児新生児学会雑誌, 11 : 65-69, 1999.
2. 小平隆太郎, 羽尾則子, 山崎弘貴, 野口幸男, 瀧上達夫, 藤田之彦, 大久保修, 原田研介: 定量的脳血流 SPECT が有用であった突発性発疹後脳症の一例, 日大医学雑誌, 60:471-472, 2001

③ 総説

1. 羽尾則子, 小出有香, 宇佐美等, 梁茂雄, 八木弘明, 橋爪秀夫: 目で見ると小児科 先天性表皮水疱症, 小児科, 42:761-762, 2001
2. 冨尾則子, 瀧上達夫: [疑問解決小児の診かた] 疾患別の診療 精神・心理学的疾患 吃音への対処法を教えてください, 小児内科, 43 増刊:852-854, 2011