

表1 心の認知神経学的発達 vs ADHD/前頭葉障害

Age	Development of Mind	Symptoms of ADHA	Prefrontal Disorders
1	反応を抑制(遅延反応)	脱抑制	
2~4	↓ 事実から感情を分離(情動を抑制: 動機の形成)	↓ 衝動性	行動抑制 (behavior inhibition) の低下
	↓ 時間知覚(過去を思い出せ, 未来を認識する: 自己認識の形成)	↓ 非言語的表象能力低下 ソーシャルスキルの低下	
5~6	↓ 内言語(言語で行動をコントロールできる: 自由意思の根底)	↓ 言語的表象能力低下 セルフコントロールの低下	作業記憶 (working memory) の低下
7~	↓ 事実を分析し統合(世界を自分の中に取り込む: 概念化)	↓ プランニングの低下	実行機能 (executive function) の低下

る。われわれは行動を遂行する際、その行動が将来にどのような利益(報酬)をもたらすか、あるいは不利益(罰)を受けるか予想して行動を随時調節している。このような行動様式には、他者の行動や自分の過去の経験から学習し、将来の自己をイメージする非言語性作業記憶が必要とされる。この能力から、時間知覚が発達し、自己認識の形成からソーシャルスキルといったものが備わってくる。ADHD児は、この将来のイメージを使えないため、未来に向かって意図した行動がとれず、現在の情動に依存した行動となる。5~6歳頃より言語の内在化によって、言語を用いて思考し、行動を制御できる能力すなわち言語性作業記憶が発達する。その結果、自分自身に対し言語で指示できることで、セルフコントロールが可能となり、自由意思が形成される。また、情動も内在化するため、行動に直接結びつく怒り、恐れといった基本感情は複合化され、二次的な混合感情が意識されるようになる。このように情動が内在化された状況が、将来への動機(motivation)付けられた状態となっていく。ADHD児は、これらの言語・情動の内在化が未熟なため、報酬がなくても自分自身を動機付けて継続的に作業することが困難になる。最後の実行機能は、カオスの状況に

ある外界の事実を、自己の中で分解、分析して再構築することで、世界を自分の中に取り込むことができる能力である。この能力により、ヒトは自身の真実や創造性を獲得する。

ADHDの基本的な障害は、反応抑制機構の障害であるが、反応抑制機構に関連して出現するNo-Go potentialを視覚性持続処理課題で記録した報告がされている。No-Go potentialは、健常者で100%出現するがADHDでは31名中13名(41.9%)しか反応が認められなかった²²⁾。その発生源は、前頭葉連合野でることが判明しているため²³⁾、ADHDの脱抑制は前頭前野の機能障害が原因と考えられる。さらに、われわれが行った記憶誘導性サッケード課題においても、手がかり刺激を反射的にみてしまう割合は、同年齢の健常児が20%であったのに比し、ADHDは42%になり、ワーキング・メモリーを必要とする遅延反応課題の半数は遂行できなかった。つまり、ADHDは、時空間を越えた認知の恩恵に与れないことになる。

注意障害に関しては、前述した視覚弁別課題遂行時の「注意の変動」を調べた報告がなれている²⁴⁾。ADHDでは単一波形P300波が出現する時とまったくみられない時があり、注意の

変動すなわち注意の持続障害が神経生理学的に証明された。われわれも、意識変化の定量化を電気生理学的に検討してきたが、事象関連電位出現の有無と課題前後の脳波周波数解析による意識状態とは密接に関連することを確認している²⁵⁾。

さらに、思考過程を検討したCBTでは、ADHD児は低得点となっていた¹⁶⁾(図6)。さらに、CBT施行中の脳波周波数解析を γ 帯域(30~40 Hz)で測定したところ、健常人で認められた右前頭部から左前頭部・後側頭部へのパワーのシフトは、ADHDでは認められず、右前頭部に固定したままであった(図7)²⁶⁾。これ

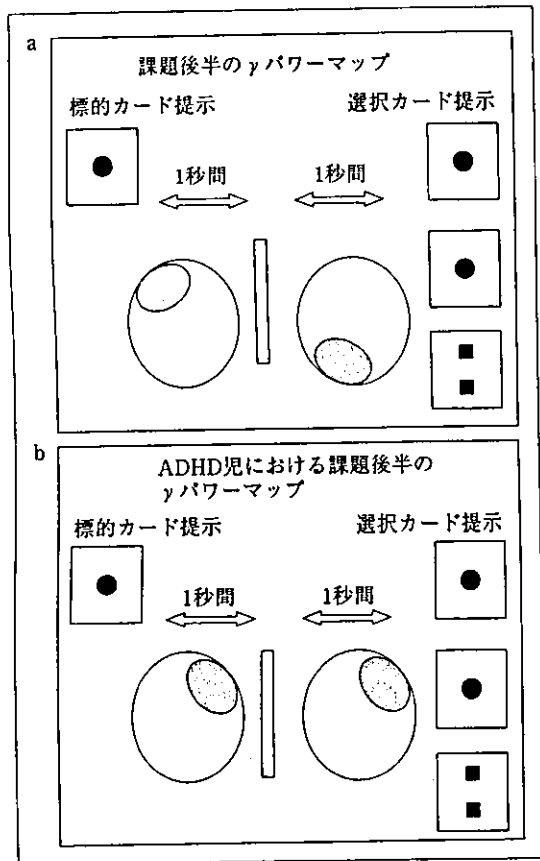


図7 Cognitive bias task 施行中の γ パワーマップ (文献26より引用改変)

a. 健常成人8名の加算平均, b. ADHD 女兒例

らのことから、ADHDの前提条件に影響されない思考は、左前頭葉機能である内的提示の低下、すなわち前提条件の表象(representation)が低下しているためと考えられ、前頭葉機能の側性化障害が存在しているものと考えられる。

前頭葉機能は、知覚した外的刺激と情動に代表される内部信号の情報を統合し、意志決定や行為を形成するとされている²⁷⁾。行為障害や反抗挑戦性障害などのDBDを併存したADHD児において、医療介入後に覚醒性・誘発性評価が決定された情動的内容を含む画像(図8)を呈示した時の交感神経皮膚反応(Sympathetic Skin Response; SSR)を記録した²⁸⁾。DBDの基準を満たさなくなった症例1ではSSRが出現したが、残存した症例2では消失していた(図9)。情動表出反応は、行動選択や意思決定過程に重み信号として重要な役割を担っていることが最近明らかにされてきた²⁹⁾。事実、前頭葉眼窩部と扁桃核離断のため行為障害を認めた児は、画像の情動評価は認知できるにも関わらず、SSRは消失していた³⁰⁾。

おわりに

発達障害が、神経心理学、脳科学により高次脳機能障害として認知されることで、医学、教育、福祉の連携がより密接になり、認知リハビリテーションの開発、医療行為の客観的効果判定が可能になるものと思われる。ひいては、「人の心の発達」を解明する理論の創設に繋がるものと考えられる。

文献

- 1) 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2002.
- 2) 中根允文, 岡崎裕士, 藤原妙子 訳. ICD-10 精神および行動の障害 DCR 研究用診断基準. 医学書院, 東京, 1994.

8 高次脳機能障害としての発達障害

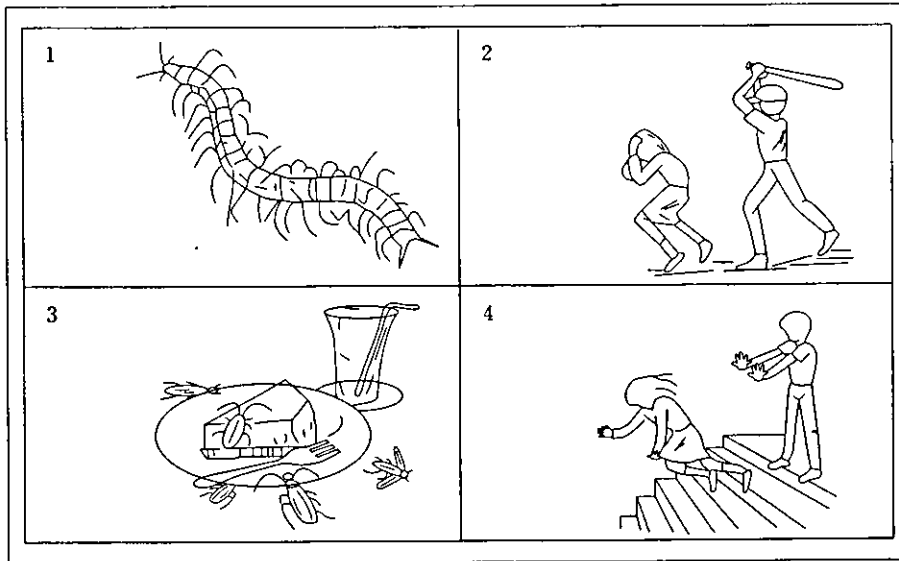


図8 情動評価した視覚刺激画像 (文献28より引用)

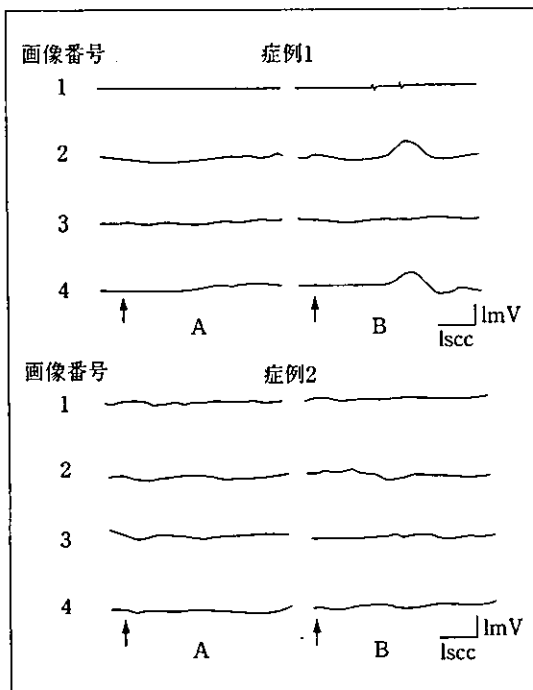


図9 併存障害のあるADHD児におけるSSR (文献28より引用)

A. 受動的応答, B. 能動的応答, 画像番号は図8を参照

- 3) 山鳥 重, 河村 満. 神経心理学の挑戦. 医学書院, 東京, 2000.
- 4) 芋坂直行 編. 脳と意識. 朝倉書店, 東京, 1997.
- 5) 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1報 刺激別視覚性事象関連電位 P300 の発達的变化. 脳と発達 2002; 34: 300-306.
- 6) 佐田佳美, 稲垣真澄, 白根聖子・他. 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 2002; 34: 491-497.
- 7) 加我牧子, 稲垣真澄, 佐田佳美・他. 特異的発達障害と高次脳機能. 臨床脳波 2001; 43: 695-700.
- 8) 加我牧子. 特異的発達障害に対する神経生理学的アプローチ. 臨床神経生理学 2001; 29: 299-305.
- 9) 宇野 彰, 加我牧子, 稲垣真澄. 漢字書字に特異的な障害を示した学習障害児の一例—認知神経科学および神経心理学的分析—. 脳と発達 1995; 27: 395-400.
- 10) 宇野 彰, 加我牧子, 稲垣真澄・他. 視

- 覚的認知障害を伴い特異的な漢字書字障害を呈した学習障害児の一例—認知神経心理学および電気生理学的分析—。脳と発達 1996 ; 28 : 418-423.
- 11) 宮尾益知. 学習障害の大脳生理学—病態解明と神経生理学的アプローチ. 脳と発達 1999 ; 31 : 249-256.
 - 12) Fuster JM. The prefrontal cortex, 3rd ed. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
 - 13) 橋本俊顕. 自閉症の脳内機序(最近の話題). 有馬正高, 橋本俊顕, 編. 発達障害医学の進歩. No. 8. 診断と治療社, 東京, 1996, pp 10-18.
 - 14) Happe F, Ehlers S, Fletcher P, et al. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger Syndrome. Neuroreport 1996 ; 8 : 197-201.
 - 15) Goldberg E, Podell K, Harner R, et al. Cognitive bias, functional cortical geometry, and the frontal lobes : laterality, sex, and handedness. J Cognit Neurosci 1994 ; 6 : 276-296.
 - 16) Aihara M, Aoyagi K, Goldberg E, Nakazawa S. Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left : part I. Neuropsychological study. Brain Dev 2003 ; 25 : 555-559.
 - 17) Shimoyama H, Aihara M, Fukuyama H, et al. Context-dependent reasoning in a cognitive bias task ; part II. SPECT activation study. Brain Dev 2004 ; 26 , in press
 - 18) 青柳閣郎, 相原正男, 金村英秋・他. 自閉性障害および注意欠陥/多動性障害における前頭葉機能の側性化(lateralization)に関する研究. 脳と発達 2002 ; 34 : 409-413.
 - 19) 佐田佳美, 金 樹英, 加我牧子・他. 新たな前頭葉機能検査としての cognitive bias task(CBT)の有用性—近赤外線分光測定法(NIRS)を用いた評価—. 脳と発達 2000 ; 32 : s 145.
 - 20) 相原正男. ADHDを通して心を考える. 第28回 東日本小児科学会 講演集 2003 ; 28-29.
 - 21) Barkley RA(原 仁 訳). ADHDの理論と診断—過去・現在・未来—. 発達障害研究 2003 ; 24 : 357-376.
 - 22) 安原昭博, 吉田由香, 堀あいこ. ADHDにおけるNo-Go Potential. 臨床脳波 2003 ; 45 : 755-758.
 - 23) Sasaki K, Gemba H, Namba A, et al. No-go activity in the frontal association cortex of human subjects. Neurosci Res 1993 ; 18 : 249-252.
 - 24) 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子. AD/HD児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. 臨床脳波 2003 ; 45 : 767-772.
 - 25) 神谷裕子, 相原正男, 島山和男・他. 能動的持続注意課題遂行時における意識変化の定量化に関する研究—体性感覚事象関連電位出現前後の脳波パワースペクトル解析. 脳波と筋電図 1999 ; 27 : 371-379.
 - 26) 神谷裕子, 相原正男, 長田美智子・他. 前頭葉機能の側性化に関する電気生理学的検討. 認知神経科学 2002 ; 3 : 188-191.
 - 27) Damasio AR. Descartes' error : emotion, reason, and the human brain. Grosset/Putnam, New York, 1994.
 - 28) 山城 大, 相原正男, 小野智佳子・他. 併存障害のある注意欠陥/多動性障害児における交感神経皮膚反応の検討. 脳と発達 2004 ; 36 : 49-54.
 - 29) Damasio AR. The feeling of what happens : body and emotion in the making of consciousness. Harcourt Brace, New York, 1999.
 - 30) 青柳閣郎, 相原正男, 神谷裕子・他. 前頭葉離断症候群における認知・感情機能の解離. 臨床脳波 2003 ; 45 : 441-446.

Prader-Wili症候群
と高機能自閉症との
関連

Prader-Wili症候群では小児期以後、言語的コミュニケーションはかなり可能であるが、こだわり行動や自傷行為が強くなって学校生活・社会生活が困難なケースがみられる。このようなケースは高機能自閉症のスペクトルに入ると考えてよい。

(大阪府 F)

A Prader-Wili症候群(PWS)は過食に伴う肥満、低身長、2型糖尿病などの内分泌的異常と、発達遅滞、性格障害などの精神・神経学的異常、小さな手足、アーモンド様の目などの奇形を伴う症候群である。

染色体15番長腕の異常が認められ、間脳・視床下部の障害が病態の中核と考えられている。そのため、視床下部の感情制御中枢などに障害があることにより、パニック症候群を中心とした性格障害などがみられると考えられる。しかし、幼児期では過食以外の性格・行動異常は目立たず、学童期以降よりかんしゃく、頑固、反抗的、攻撃性、盗み(盗食)などの

性格・行動異常が出現し、思春期以降これらが増悪するのが一般的である。

したがって、肥満、低身長、性腺機能不全などの内分泌学的異常に対しては、食事療法や性ホルモン・成長ホルモン補充療法などが確立されているが、現在、本症患者の社会適応を困難にし、本人と家族が最も悩んでいるのは性格・行動障害と思われる。

染色体15番11-13領域に自閉症に関連する遺伝子の存在が分子生物学的観点から推察されており、PWSに広汎性発達障害(pervasive developmental disorder: PDD)を合併した症例報告もなされ、本症と自閉症との関連が指摘されている。しかし、これらの行動障害は、学童期以降に出現すること、幼少児期からの多くの社会的制約や周囲の無理解からくる自己評価の低さに起因すること、なども考えられ、環境要因の関与も否定できない。

一方、自閉症の診断基準、すなわち、①社会的相互作用の質的障害、②言語性・非言語性コミュニケーションや自発的活動の質的障害、③行動や興味のかな制約、

④発症年齢が三歳未満である、の四つと照らし合わせ、PWSの性格・行動異常が幼児期(三歳以前)に認められないかどうか、そしてその行動異常が社会的相互交渉、コミュニケーション、想像力の障害に起因するものかどうかを詳細に検討する必要があると思われる。

PWSの乳幼児期の発達神経科学的問題として、移動運動の発達や言葉の遅れがみられるとともに、二歳頃より過食が明らかになり、六歳頃にかけてPWSの性格特徴が少しずつ認められてくる。PWSの言語発達は遅れるものの、言語能力はその他の能力と比較して高く、計算力は弱いのに対し、読書力は大多数で通常の速度で発達するといわれているが、WISC-Rでの言語性IQと動作性IQの比較では、PWSでは必ずしも言語性能力が高いとはいえない。

他方、PWSでは視覚認知能力が高いと推察されており、WISC-Rの下位項目で積み木模様の得点が高いこと、NEABCで継次処理より同時処理の得点が高いことなどの検討から、PWSは知覚的体制化に優れ、短期記憶を必要とす

る課題に弱いと考えられている。このような神経心理学的特徴は周囲の人々に理解されにくく、「健常者」との思い込みを持ちやすくさせている。

神経心理学的特徴とともに、性格と行動の問題が遺伝学的に決定されるかどうかについては、まだ明らかにされていない。遺伝学的には15番染色体がある種の神経伝達物質の産生、分泌、代謝、結合、再吸収に、また受容体の数や分布に何らかの影響を及ぼしていると考えられており、その作用機序としてセロトニン説、GABA(γ-アミノ酪酸)説、神経ペプチド説などが想定されているが、まだ詳細は不明である。

一方、PWSの性格・行動障害は、児が成長するに従って体験するうちに出現してくる情動と心理的・社会的圧迫の増加、そしてそれらを我慢することが多くなるにつれて増加する可能性が指摘されている。また、PWSで高率に認められる自傷行為は部位・形態が自閉症などでみられるものと異なっており、PWSの行動障害が自閉症と関連しているとは必ずしもいい難い。

これらの点を踏まえて検討すると、PWSの性格・行動問題の類度は知的レベルとは関係ないことが明らかになっていることも考え合わせ、PWS児における知能は正常下限～中等度障害が大半で、個人差は大きい。知能に比べ情緒面・社会性の発達が大幅に遅れる。そして、理解、抽象化、短期記憶などの弱さに固執傾向が加わり、自信を喪失しやすく、そのため衝動的行動、自己防衛による逃避行動、さらに追いつめられて虚言・へりくつや頑迷化、さらに反社会的行動までも引き起こしてしまうと考えられる。

行動障害が遺伝学的に決定されるかについてはまだ不明であり、環境要因を否定しきれない現在、PWSによる性格・行動障害は自閉症スペクトラムには含まれないとするのが妥当と考えられる。しかし、今後行動障害が遺伝学的に決定される(環境要因が否定される)ことが明らかになれば、これらの概念は変化していくことも考えられ、さらなる検討が望まれる。

〔文 献〕

1) Demb HB, Papola P: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34: 539, 1995.

2) 米井敏郎: 小児内科 35 (増刊号): 216, 2003.

3) Holm VA: The Prader-Willi syndrome (Holm VA, Sulzbacher S, Pipes PL, eds), University Park Press, Baltimore, 1981, pp27~44.

4) 大野耕策, 小倉加恵子: Prader-Willi症候群(薬技報二種), 診断と治療社, 2002, pp 67~74.

5) Symons FJ, Butler MG, Sanders MD, et al: Am J Mental Retard 104: 260, 1999.

6) Cassidy SB: J Med Genet 34: 917, 1997.

7) 長谷川知子: 発達障害医学の進歩 15集, 診断と治療社, 2003, p 13.

(山梨大小児科 金村英秋
相原正男)

今月のテーマ **学習障害と神経生理学**



ワーキングメモリーと学習障害

Working memory and learning disabilities

相原 正男*¹ 後藤 裕介 島山 和男
 AIHARA Masuo GOTO Yusuke IYATAKEYAMA Kazuo
 北間 敏弘*¹ 佐藤 悠*¹ 中澤 眞平*²
 KITAMA Toshiharu SATO Yu NAKAZAWA Shinpei

- ・読む、書く、計算するといった学習行為は、継次的統合化が必須であり、前頭葉機能とくにワーキングメモリーが深くかかわっているものと考えられる。
- ・左前頭葉脳梗塞 (Brodmann: 6, 8, 44) に罹患した男児 (14歳) に、各種神経心理学的検査、介在的操作や葛藤内容を含む学習課題、サッケード課題を施行した。
- ・神経心理学的課題結果から、前頭葉とくに左前頭葉機能である文脈依存性理論の低下が認められた。記憶誘導性サッケード課題から、ワーキングメモリーの障害が神経生理学的に裏付けられた。
- ・学習障害の病態生理に、ワーキングメモリーが関与する。

KEY WORDS ■ ■ ■ ワーキングメモリー、学習障害、記憶誘導性サッケード、前頭葉、表象

はじめに

前頭葉は、注意、判断、計画、思考などの認知機能に関わる領域であることが従来からいわれてきた¹⁾。近年、必要な情報を適切に選び (set)、一時的に保持しつつ (short-term memory)、不必要になったら消去する (reset) といった一連の情報処理過程すなわちワーキングメモリー (working memory) が²⁾、前頭葉機能とくに認知・行動の継次的統合化 (temporal integration) に関わっていることが提唱されている。一方、読む、書く、計算するといった学習行為は、継次的統合化が必須である³⁾。そこで、ワーキングメモリーという観点から、学習障害 (learning disabilities; LD) を考えていきたい。

対象と方法

症例は、左前頭葉陳旧性脳梗塞 (Brodmann: 6, 8, 44) に罹患した14歳、右利き男児 (図1)。神経学的所見は正常。神経心理学的検査では、Wechsler intelligence Scale for Children (WISC-R) でFIQ85 (VIQ: 94, PIQ: 79)、Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) は習得度に比し継次処理が有意に低下を認め、Benton 視覚記銘検査は正解数6、誤謬数6であった。Wisconsin Card Sorting Test (WCST) では達成数0、保続数8、セット維持困難数6と前頭葉機能の低下を認めたため、Goldberg が提唱した前頭葉機能の側性化 (lateralization) を検出する神経心理学的検査である Cognitive Bias Task (CBT) を施

山梨大学医学部小児科学教室 *講師 **教授 **第二生理学教室 助教授 **同 教授
 Address/AIHARA M: Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, YAMANASHI 409-3898

0485-1447/04/¥50/頁/JCLS



図1 3D-MRIと Brodmann 図譜

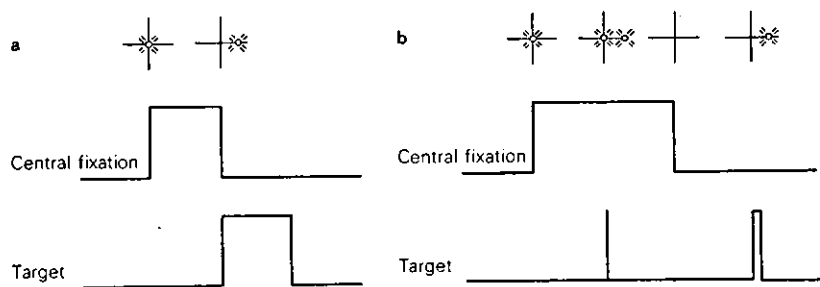


図2 サッケード課題

a. 視覚誘導性サッケード, b. 記憶誘導性サッケード

行したり。右利き、正常男児においては5～6歳で標的カードに依存しない選択(0～5点)をしているが、年齢とともに標的カードへの依存度は高まり、15歳頃成人レベル(25～30点)に達する¹⁾。本症例は13点と同年齢に比し有意に低得点であり、前頭葉機能とくに左前頭葉機能である文脈依存性理論(context-dependent reasoning)の低下を認めた。

そこで、10歳児が通過できる短い漢字系列の想起課題や、「たけるはリンゴを6つ持っていた。かおるは2つ多くリンゴを持っていた。二人でいくつ持っていたか?」といった介在的操作遂行が必要な計算課題、「棒の長さは20cmである。棒の影はさらに60cm長い。影の長さは棒の長さの何倍か?」といった葛藤内容を含む文章課題、「木、森、林」といった形態的に似た文字の再視覚化が必要な文章課題を行った。課題遂行結果から、読解が断片的評価に置き換わったり、想起の保続や

脱抑制などで説明できる思考過程の障害が認められた。

このような背景の本児に、ワーキングメモリーを必須とする記憶誘導性サッケード(memory guided saccade)を施行し、遅延反応課題を行った。本課題では、被験者はコンピューターのモニター中央の注視点を見つめているように指示されている間に、左右20°のいずれかに現れる手がかり刺激(0.05secの持続時間)が出現する。その5秒後(遅延時間)注視点が消えることを合図に、被験者は手がかり刺激がついた位置へ素早く視点を向ける記憶誘導性サッケード課題を行い(図2b)、遅延時間がない視覚誘導性サッケード課題(visual guided saccade)も合わせ施行した(図2a)。

■ ■ ■ 結 果

本症例の眼球運動の記録を図3に示す。視覚誘

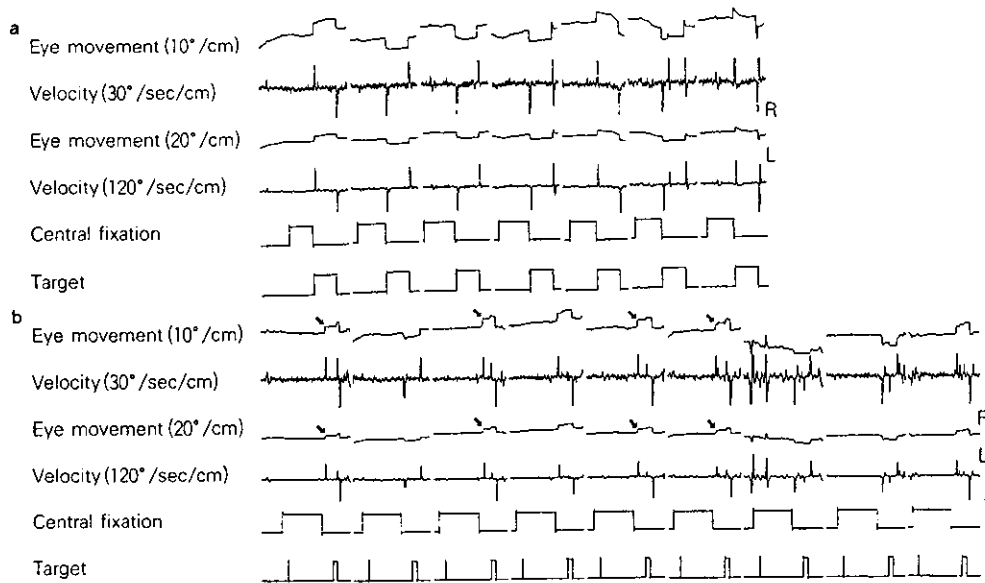


図3 サッケード記録図

a. 視覚誘導性サッケード, b. 記憶誘導性サッケード (矢印は undershoot を示す)

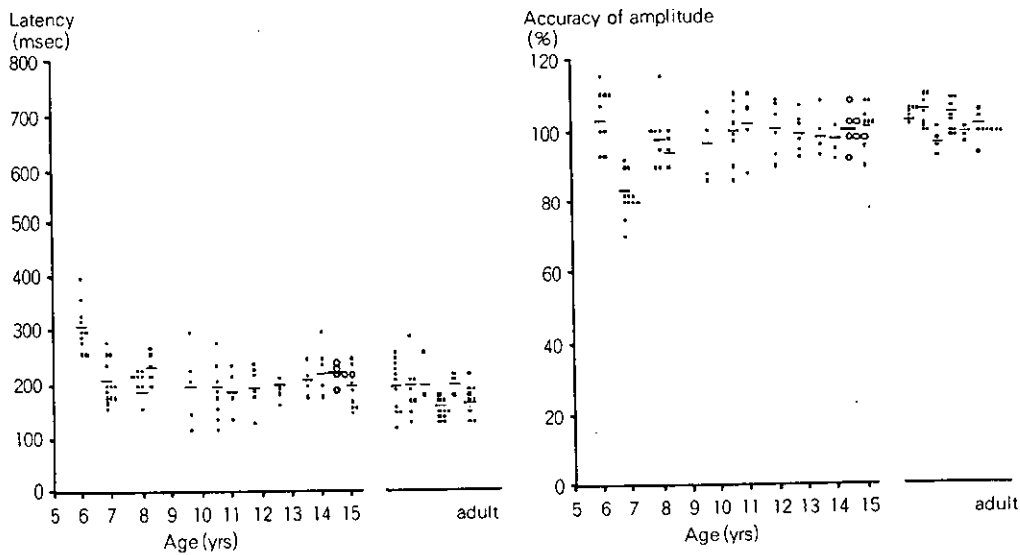


図4 視覚誘導性サッケード

健常児 (●) におけるサッケード潜時と正確さの発達の变化を示す。
症例 (○) は同年齢児と差異はない。

導性サッケード課題では、スムーズなサッケードが記録されているが (図3a)、記憶誘導性サッケード課題では undershoot を認め手がかり刺激再出現で修正を行っている (図3b, 矢印)。視覚

誘導性サッケードの速さすなわち潜時は、正常児ではほぼ8歳頃成人域となり、正確さは10歳頃成人域となる (図4)。本児の視覚誘導性サッケードの潜時、正確性ともに同年齢児と差異はなかつ

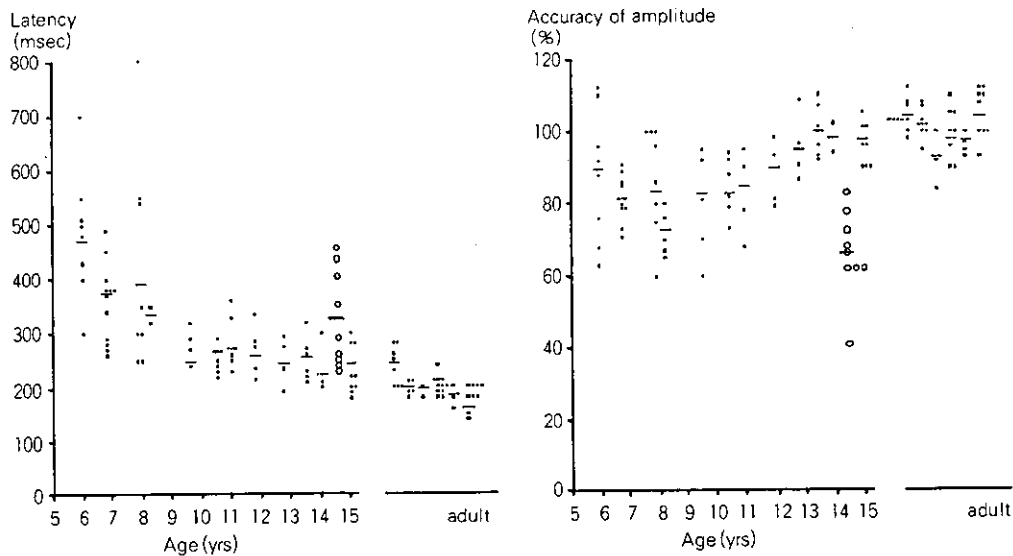


図5 記憶誘導性サッケード

健常児 (●) におけるサッケード潜時と正確さの発達的变化を示す。
症例 (○) は同年齢児に比して著明な潜時延長と振幅低下 (undershoot) を示した。

た。一方、記憶誘導性サッケードの速さすなわち潜時は、正常児ではほぼ14～15歳頃成人域となり、正確さは12～14歳頃成人域となる(図5)。本児の記憶誘導性サッケードの潜時は、320msec(同年齢児の平均; 220msec)と著明に延長し、サッケードの正確さは、65%(同年齢児の平均; 98%)と空間短期記憶の不正確さが認められた。

考 察

■ 前頭葉とくに前頭前野の機能は行動の時系列化に必須であり、能動的注意 (active attention)、短期記憶 (short-term memory) と構え (set; planning) の3つの認知機能によって担われている³⁾。最近、そのプロセスとしてワーキングメモリーという仮説が提唱されている²⁾。前頭葉は系統・個体発生的に最も遅く成長 (growth)⁶⁾、成熟 (maturation)⁷⁾、発達 (development)⁸⁾ する新皮質である。その成長・成熟・発達は生後半年頃から始まり5～10歳でスパートして、20歳頃完成される⁹⁾。

今回のサッケードの実験でも、遅延課題である記憶誘導性サッケード課題では、潜時、正確さともに12～15歳頃成人域となった。遅延反応課題は、典型的なワーキングメモリー課題である¹⁰⁾。その認知処理過程は、手がかり刺激への行動を抑制して、課題の遂行に必要な空間情報を内在化し、その情報を能動的に保持しつつ、その情報にのみ基づく行動を準備し反応する過程といえる。これらの認知処理は、今回行った神経心理学的課題の解決に必須な方略である。したがって、本児が示したさまざまな神経心理学的課題における障害は、ワーキングメモリーに関わる認知情報処理過程の障害として説明可能であることを、今回の電気生理学的所見から裏付けられる。

さらに、本児の標的図形に影響されない思考過程は、左前頭葉機能である内的提示の低下、すなわち標的図形の表象 (representation) が低下しているためと考えられる。ワーキングメモリーの障害を検討するためには、WISCに代表される収束思考 (convergent thinking) による評価ではなく、WCSTやCBTに代表される拡散思考 (diver-

gent thinking) による評価を行い、思考・理論の偏位あるいは障害としてとらえることが重要である。

今後、前頭葉機能障害が想定される前頭葉てん

かん¹¹⁾、注意欠陥/多動性障害 (ADHD)¹²⁾、高機能自閉性障害¹³⁾ における学習障害の病態生理と療育方針に、ワーキングメモリー仮説が応用されることを期待したい。

文 献

- 1) Stuss DT, Benson DF: The frontal lobes. Raven Press, New York, 1986.
- 2) Goldman-Rakic PS: Working memory and the mind. Scientific American 267: 72-79, 1992.
- 3) Fuster JM: The Prefrontal Cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- 4) Goldberg E, Podell K, Harner R et al: Cognitive bias, functional cortical geometry and the frontal lobes: laterality, sex and handedness. J Cognit Neurosci 6: 276-296, 1994.
- 5) Aihara M, Aoyagi K, Goldberg E, Nakazawa S: Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task: part I. Neuropsychological study. Brain Dev 25: 555-559, 2003.
- 6) Kanemura H, Aihara M, Aoki S, Araki T, Nakazawa S: Development of the prefrontal lobe in infants and children: a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. Brain Dev 25: 195-199, 2003.
- 7) Yakovlev PI, Lecours AR: The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In Regional development of the brain in early life, Minkowski A (ed) p3-70, Blackwell, Oxford, 1967.
- 8) Piaget J: The Origins of Intelligence in Children. International Universities Press, New York, 1952.
- 9) Stuss DT, Knight RT: Principles of frontal lobe function. Oxford University Press, New York, 2002.
- 10) Sweeney JA, Mintun MA, Kwee S et al: Positron emission tomography of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. J Neurophysiol 75: 454-468, 1996.
- 11) 相原正男: 前頭葉てんかん児と認知障害. 認知神経科学 2: 130-133, 2000.
- 12) 神谷裕子, 相原正男, 長田美智子ほか: 前頭葉機能の側方性に関する電気生理学的検討 - Cognitive bias task 施行中の脳波周波数解析 -. 認知神経科学 3: 188-191, 2002.
- 13) 青柳閣郎, 相原正男, 金村英秋ほか: 自閉性障害および注意欠陥/多動性障害における前頭葉機能の側性化 (lateralization) に関する研究. 脳と発達 34: 409-413, 2002.

9. 注意欠陥/多動性障害

山梨大学医学部 小児科 相原正男

KEY WORDS ▶ ADHD, 脳科学, 行動抑制, 併存障害, 自己評価

はじめに

注意欠陥/多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD) が、医学、教育、心理学の重要な領域として社会的に注目されるようになって、小児医療機関でも ADHD 児の診療が求められる機会が急速に増えてきている。

ADHD の主症状は、注意が集中できない、落ち着きがない、友達とのトラブルが目立つなどの不注意および多動・衝動性であるが、ADHD 児は問題行動や神経・精神症状が併存して来院することが多く、学校や社会での集団生活に支障をきたす大きな要因となっている。したがって、ADHD の主症状のみの記述では不十分であり、その障害についての病態生理を科学的な検証から理論づけることが、障害の発生理由や症状の説明に役立ち、ひいては「人の心の発達」を解明する理論の開発に繋がるものと考えられる。

1. 生物学的背景(脳科学による解析)

1. 遺伝学的研究

有病率は、学齢期で3～5%と見積られて

いる¹⁾。

男女比は、病型や状況により異なるが、2:1から9:1と圧倒的に男児に多く認められる。双子研究結果では、一卵性双生児における ADHD の一致率は80%以上、二卵性双生児のそれは50%と全体の有病率に比べれば、約10倍ときわめて高く²⁾、さらに ADHD 児の父親の30%、母親の20%は ADHD と報告されている。栄養、中毒、周産期合併症、頭部損傷などの環境要因で説明できるのは1～10%といわれており、ADHD の発現には、明らかに遺伝が大きく関与していると考えられている。

2. 神経生化学・分子生物学的研究

まず、神経伝達物質 (ドパミン、ノルアドレナリンなど) に作用することが知られている中枢神経刺激剤が ADHD 児の行動を改善する臨床的事実がある。これら神経伝達物質が豊富な脳の経路を選択的に破壊された動物で、注意欠陥、多動、学習障害などの症状が認められる。さらに、前頭前野、基底核、辺縁系に多数存在しているドパミン受容体、ドパミントランスポーターの遺伝子変異が報告されている³⁾⁴⁾。ドパミン受容体の遺伝子に

変異があると、ドパミンが受容体に結合できず、また反対に、ドパミントランスポーターの遺伝子に変異があると、効率のよいドパミントランスポーターのため神経終末から放出されたドパミンが、受容体に結合する前に再取り込みされて情報伝達ができなくなってしまう。

ADHD に最も使用されているメチルフェニデートは、ドパミントランスポーターに結合することにより、ドパミンの再取り込みを抑制することでドパミンの作用を促進すると考えられている。

3. 神経生理学的研究

人間の脳の働きを神経解剖学的にとらえることが可能な脳機能イメージングと時間という軸から解析できる電気生理学の進歩により、脳科学が注意、記憶、感情、意識などの領域に踏み込むようになってきてからは、人間の脳の情報処理過程に関する知識が急速に蓄えられてきた。具体的手法としては、局所脳血流を測定する SPECT, ポジトロン CT (PET), 機能的 MRI (f-MRI), 近赤外線分光分析 (NIRS), 事象関連電位 (Event-Related Potential: ERP) や脳波周波数解析 (Event-Related Synchronization: ERS) などである。

SPECT による研究では、ADHD 児54名に知的なストレス作業を負荷したときの脳血流量を測定したところ、65%の ADHD 児で前頭前野の血流量が低下していた⁹⁾。神経細胞のエネルギーである糖の利用に関して ADHD 者25名を対象に PET で調べた研究では、前頭部の活動レベルが低いことが確認され、中枢神経刺激剤の服用後、活動レベルは改善したとしている。

ADHD の基本的な障害は、反応抑制機構の障害であるが、反応抑制機構に関連して出現する No-Go potential を視覚性持続処理課題で記録した報告がなされている。No-Go potential は、健常児で100%出現するが

ADHD 児では31名中13名 (41.9%) しか反応が認められなかった⁹⁾。その発生源は、前頭葉連合野であることが判明しているため、ADHD の脱抑制は前頭前野の機能障害が原因と考えられる。

一方、注意障害に関しては、視覚弁別課題遂行時の「注意の変動」を調べた報告がなされている。ADHD 児では単一波形 P300波が出現するときとまったく見られないときがあり、注意の変動すなわち注意の持続障害が神経生理学的に証明された⁷⁾。意識変化の定量化を電気生理学的に検討した報告では、事象関連電位出現の有無と課題前後の脳波周波数解析による意識状態とは密接に関連することが確認されている⁹⁾。さらに、文脈に依存した思考過程を検討した課題 (cognitive bias task: CBT)⁹⁾¹⁰⁾では、ADHD 児は文脈非依存性思考であった。CBT 施行中の脳波周波数解析を γ 帯域 (30~40Hz) で測定した検討では、健常人で認められた右前頭部から左前頭部・後側頭部へのパワーのシフトは、ADHD 児では認められず、右前頭部に固定したままであった¹¹⁾。これらのことから、ADHD の前提条件に影響されない思考は、左前頭葉機能である内的提示の低下、すなわち前提条件の表象 (representation) が低下しているためと考えられ、前頭葉機能の側性化 (lateralization) 障害が存在しているものと考えられる。

さらに、前頭葉機能は、知覚した外的刺激と情動に代表される内部信号の情報を統合し、意志決定や行為を形成するとされている。行為障害や反抗挑戦性障害などの破壊的行動障害 (Disruptive Behavior Disorders: DBD) を併存した ADHD 児において、医療介入後に覚醒性・誘発性評価が決定された情動的内容を含む画像を呈示したときの交感神経皮膚反応 (Sympathetic Skin Response: SSR) を記録した。DBD の基準を満たさなくなった症例ではSSRが出現したが、残存し

た症例では消失していた¹²⁾。情動表出反応は、行動選択や意思決定過程に重み信号 (bias signal) として重要な役割を担っているため¹³⁾、この反応の欠如は自己認識と実感の解離、共感的理解の低下を意味している。

他の報告も含め現在得られている神経生理学的研究から、ADHD は前頭葉機能の発達障害と考えられる。

II. 疾患概念の変化

20世紀はじめに ADHD と考えられる症例は、すでに報告されている。その後、エノモ脳炎、脳損傷児で注意障害、易刺激性、情緒障害が認められたことから、これらの行動障害と大脳機能障害の関連性が認識されるようになってきた。

1960年代、精神遅滞でも脳性麻痺でもない児童に、認知、概念化、言語、記憶、注意、行動制御、運動機能の障害といった中枢神経機能の偏りのため、学習や行動の障害を呈する一群が認識されるようになり、脳に器質的損傷が証明されないことから、minimal brain dysfunction (MBD) の用語が用いられるようになった。

MBD の概念は、小児の行動障害や学習障害を環境要因からではなく、脳障害という生物学的側面から検討する契機となった。しかし、当時脳機能障害を医学的に証明できないため、人を脳機能不全の烙印をおすことへの抵抗と、MBD 分類で症状をまとめることの困難さ、そのため治療方針が立てにくい等の批判から次第に MBD の診断名は使用されなくなった。

1980年、米国精神医学会は精神障害の診断と分類基準 (DSM-III) で、多動の原因を注意障害に求め、注意欠陥障害 (Attention Deficit Disorder: ADD) という新しい診断概念が提唱された。ここで、不注意、多動、衝動性の三主徴が示され、多動を伴う注意欠陥障害 (ADD-H) と多動を伴わない注意欠

陥障害 (ADD-WO) の下位分類が採用されたが、ADD-WO に関しては多くの専門家間で診断の一致が得にくかった。この指摘を受けて、1987年の DSM-III-R では、ADD の名称が ADHD となったが、下位分類はなくなり三主徴をひとまとめにした単一の症状リストとなった。1994年の DSM-IV では、再び下位項目が採用され、混合型、不注意優勢型、多動・衝動性優勢型の3型に分類された¹⁴⁾。

以後、これらの下位分類に特異的な併存障害や治療薬を検討することとなった。しかし、Barkley は、年齢、性別による補正を行っていない点、複数の大人の意見が一致しなければならない点、診断基準が定性的である点、不注意優勢型は別の障害である点を指摘して、DSM-IVのみにたよる診断に疑問を投げかけている。2000年、診断基準に変更を加えずに解説のみの改定に留めた DSM-IV-Text Revision (DSM-IV-TR) が出版されている。

III. 小児期の徴候

ADHD の診断には、米国精神医学会の DSM-IV (1994年)¹⁵⁾と世界保健機関(WHO)の ICD-10 (1992年) の定義が広く用いられている。DSM-IVの診断基準を示す (表)。

ADHD の基本症状である不注意、多動性、衝動性は、生来の脳機能障害あるいは特性を背景とした行動障害 (特性) と考えられる。さらに、本疾患の脳機能障害 (特性) に起因するものとして、発達性言語障害、発達性協応運動障害、学習障害、チック、睡眠障害、排泄障害などの合併症が10~30%に認められる。ADHD の基本症状が両親、教師、友達を始めとする周囲の人々から理解されないと、二次性障害として反抗挑戦性障害 (約50%)、行為障害 (約10%) などの破壊的行動障害マーチに進展し、さらに対人関係における失敗体験や被叱責体験から、強迫性障害な

表 注意欠陥/多動性障害の診断基準 (DSM-IV) (文献1より引用)

A. (1)か(2)のどちらか:

- (1) 以下の不注意の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6カ月以上続いたことがあり、その程度は不適応的で、発達水準に相応しないもの:

不注意

- (a) 学業、仕事、またはその他の活動において、しばしば綿密に注意することができない、または不注意な過ちをおかす。
 (b) 課題または遊びの活動で注意を持続することがしばしば困難である。
 (c) 直接話しかけられたときにしばしば聞いていないように見える。
 (d) しばしば指示に従えず、学業、用事、または職場での義務をやり遂げることができない(反抗的な行動、または指示を理解できないためではなく)。
 (e) 課題や活動を順序立てることがしばしば困難である。
 (f) (学業や宿題のような)精神的努力の持続を要する課題に従事することをしばしば避ける、嫌う、またはいやいや行う。
 (g) (例えばおもちゃ、学校の宿題、鉛筆、本、道具など)課題や活動に必要なものをしばしばなくす。
 (h) しばしば外からの刺激によって容易に注意をそらされる。
 (i) しばしば毎日の活動を忘れてしまう。
- (2) 以下の多動性-衝動性の症状のうち6つ(またはそれ以上)が少なくとも6カ月以上持続したことがあり、その程度は不適応的で、発達水準の相応しない:

多動性

- (a) しばしば手足をそわそわと動かし、またはいすの上でもじもじする。
 (b) しばしば教室や、その他、座っていることを要求される状況で席を離れる。
 (c) しばしば、不適切な状況で、余計に走り回ったり高い所へ上ったりする(青年または成人では落ち着いた感じの自覚のみに限られるかも知れない)。
 (d) しばしば静かに遊んだり余暇活動につくことができない。
 (e) しばしば“じっとしていない”または、まるで“エンジンで動かされるように”行動する。
 (f) しばしばしゃべりすぎる。

衝動性

- (g) しばしば質問が終わる前に出し抜けて答え始めてしまう。
 (h) しばしば順番を待つことが困難である。
 (i) しばしば他人を妨害し、邪魔する(例えば会話やゲームに干渉する)。

- B. 多動性-衝動性または不注意の症状のいくつかが7歳以前に存在し、障害を引き起こしている。
 C. これらの症状による障害が2つ以上の状況において(例えば学校[または仕事]と家庭)存在する。
 D. 社会的、学業的または職業的機能において、臨床的に著しい障害が存在するという明確な証拠が存在しなければならない。
 E. その症状は広汎性発達障害、精神分裂病、または、その他の精神病性障害の経過中にのみ起こるものではなく、他の精神疾患(例えば気分障害、不安障害、解離性障害、または人格障害)ではうまく説明されない。

▶病型に基づいてコード番号をつけること:

- 314.01 注意欠陥/多動性障害、混合型:
過去6カ月間 A1とA2の基準をともに満たしている場合
 314.00 注意欠陥/多動性障害、不注意優勢型:
過去6カ月間、基準A1を満たすが基準A2を満たさない場合
 314.01 注意欠陥/多動性障害、多動性-衝動性優勢型:
過去6カ月間、基準A2を満たすが基準A1を満たさない場合

コード番号をつける上での注意: (特に青年および成人で) 現在、基準を完全に満たさない症状を持つものには“部分寛解”と特定しておくべきである。

Age (yr)	Development of Mind	Symptoms of ADHD	Prefrontal Lobe Dysfunction
1	反応を抑制 (遅延反応) ↓	脱抑制 ↓	行動抑制 (behavior inhibition) の低下
2~4	事実から感情を分離 (情動を抑制: 動機の形成) ↓ 時間知覚 (過去を思い出せ, 未来を認識する: 自己認識の形成) ↓	衝動性 ↓ 非言語的表象能力低下 ソーシャルスキルの低下 ↓	作業記憶 (working memory) の低下
5~6	内言語 (言語で行動をコントロールできる: 自由意思の根底) ↓	言語的表象能力低下 セルフコントロールの低下 ↓	実行機能 (executive function) の低下
7~	事実を分析し統合 (世界を自分の中に取り込む: 概念化)	プランニングの低下	実行機能 (executive function) の低下

図 心の発達, ADHD の症状と前頭葉機能障害の関係

どの不安障害 (約20%), 抑うつなどの気分障害, 適応障害などの併存障害が生じてくる。

このような ADHD の生物学的背景に起因した基本症状や一部の合併症と, 社会生活や対人関係の悪循環の中で認められる併存障害は, 同時期あるいは経時的に認められるため, ADHD の基本症状が隠されてしまうことが少なくはない。あくまで, 治療の原則は ADHD の基本症状の改善を図ることなので, ADHD の基本症状を習熟しておきたい。

IV. 小児科の役割

ADHD で最終的に問題となってくるのは, 落ち着きのなさなど ADHD の基本症状や学習障害などではなく, 二次性障害の中心である「心」の問題である。ADHD 児は周囲から理解されない存在として, 我々が思っている以上に自己評価 (self-esteem) が低い。したがって, 自己評価を下げないため, 基本症状のコントロール, 安定した感情と学校生活を保障するための対応が必要になってくる。具体的な薬物療法, 行動療法, 環境変容法, 家族・教師への対応, カウンセリング等

は専門書に譲り, 本稿では今までは違った角度から ADHD の特性を小児科の先生方に知って頂くために, 神経心理学的立場から ADHD を考えてみたい (図)。

神経心理学とは, 知覚と認知, 学習と記憶, 言語・感情とコミュニケーション, 理論と思考などの「心の神経メカニズム」のことである。従来から, 神経心理学が人の脳損傷あるいは機能障害によって生じた症状から, 神経学 (脳) と心理学 (心) を統合する役割を担ってきた。近年, ADHD を理解する神経心理学的理論として, Barkley によって提案された行動抑制 (behavior inhibition) と実行機能 (executive function) の障害が, ADHD の病態生理を考えると時の中心モデルとなってきた¹⁴⁾。

発達の順序性からは, まず自己抑制が出現し, 次に実行機能が順次認められてくる。生後数カ月から人は反応を遅らせる能力 (遅延反応) が認められるようになる。これは, 瞬時の情動 (emotion) を抑制することである。もし, 反応を抑制できなければ, 短期的な報酬を求め, 嫌なことから逃げ, 間違った行動を繰り返す, さらに自分の思考を内・外

からの干渉から抑制できない。ADHD の基本症状は、自己抑制機能の発達障害と考えられる。

人は、このように外から入ってくる刺激に対して反応を遅らせることで、進化心理学的立場から長谷川が例えた「認知的贅沢」の恩恵を受けることが可能になる¹⁵⁾。我々は行動を遂行する際、その行動が将来にどのような利益（報酬）をもたらすか、あるいは不利益（罰）を受けるか予想して行動を随時調節している。このような行動様式には、他者の行動や自分の過去の経験から学習し、将来の自己をイメージする非言語性作業記憶が必要とされる。近年、必要な情報を適切に選び（set）、一時的に保持しつつ（short-term memory）、不必要になったら消去する（re-set）といった一連の情報処理過程すなわちワーキング・メモリー（working memory）が、前頭葉機能とくに認知・行動の時間的統合化（temporal integration）に関わっていることが提唱されている¹⁶⁾。

この能力から、時間知覚が発達し、自己認識の形成からソーシャルスキルといったものが備わってくる。ADHD 児は、この将来のイメージを使えないため、未来に向かって意図した行動がとれず、現在の情動に依存した行動となる。5～6歳ごろより言語の内在化によって、言語を用いて思考し、行動を制御できる能力すなわち言語性作業記憶が発達する。その結果、自分自身に対し言語で指示できることで、セルフコントロールが可能となり、自由意思が形成される。また、情動も内在化するため、行動に直接結びつく怒り、恐れといった基本感情は複合化され、二次的な混合感情が意識されるようになる。このように情動が内在化された状況が、将来への動機（motivation）づけられた状態となっていく。ADHD 児は、これらの言語・情動の内在化が未熟なため、報酬がなくても自分自身を動機づけて継続的に作業することが困難に

なる。最後の実行機能は、カオスの状況にある外界の事実を、自己の中で分解、分析して再構築することで世界を自分の中に取り込むことができる能力である。この能力により、人は創造性を獲得する。

このように、人の心の発達を行動抑制と実行機能という視点からとらえると ADHD 児を理解しやすく、さらに脳（とくに前頭葉）機能障害として生物学的見地から捉えることが可能になると考えられる。

文 献

- 1) 米国精神医学会（高橋三郎，大野 裕，染谷俊幸，訳）：DSM-IV，精神疾患の分類・統計マニュアル，医学書院，東京，1996
- 2) Gjone H, Stevenon J, Sundet JM: Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 35: 588~596, 1996
- 3) Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD et al: Association of attention deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet* 56: 993~998, 1995
- 4) LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB et al: Dopamine D4 receptor gene polymorphism associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1: 121~124, 1996
- 5) Amen DG, Carmichael BD: High-resolution brain SEPCT imaging in ADHD. *Ann Clin Psychiatry* 9: 81~86, 1997
- 6) 安原昭博，吉田由香，堀あいこ：ADHD における No-Go Potential. *臨床脳波* 45: 755~758, 2003
- 7) 稲垣真澄，白根聖子，加我牧子：AD/HD児の高次脳機能評価：視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45: 767~772, 2003
- 8) 神谷裕子，相原正男，畠山和男他：能動的注意持続注意課題遂行時における意識変化の定量化に関する検討—体性感覚事象関連電位出現前後の脳波パワースペクトル解析—. *脳波と筋電図* 27: 371~379, 1999
- 9) Aihara M, Aoyagi K, Goldberg E et al: Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left: part I. Neuropsychological study. *Brain Dev* 25: 555~559, 2003
- 10) Shimoyama H, Aihara M, Fukuyama H et al: Context-dependent reasoning in a cognitive bias task: part II. SPECT activa-

- tion study. Brain Dev 26:37~42, 2004
- 11) 神谷裕子, 相原正男, 長田美智子他: 前頭葉機能の側性化に関する電気生理学的検討—Cognitive bias task 施行中の脳波周波数解析—. 認知神経科学 3:188~191, 2002
 - 12) 山城 大, 相原正男, 小野智佳子他: 併存障害のある注意欠陥/多動性障害児における交感神経皮膚反応の検討. 脳と発達 36:49~54, 2004
 - 13) Damasio AR, Tranel D, Damasio H: Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. Behav Brain Res 41:81~94, 1990
 - 14) ラッセル・A・バクーレー (原 仁 訳): ADHD の理論と診断—過去・現在・未来—. 発達障害研究 24:357~376, 2003
 - 15) 長谷川寿一, 長谷川真理子: 進化と人間行動. 東京大学出版会, 2000
 - 16) Fuster MJ: The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Lippincott - Raven, Philadelphia, New York, 2000

推薦図書

- ADHD の解説書: ADHD のすべて. ・ラッセル・A・バクーレー (海輪由香子, 訳) ・ヴォイス
 前頭葉機能の解説書: The executive brain-frontal lobes and the civilized mind- ・Goldberg E ・Oxford

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

鎮静薬—臨床検査における適正使用

金村英秋*
Hideaki Kanemura

相原正男
Masao Aihara

Most Valuable Points

- 1) 小児に安全な鎮静薬は抱水クロラールとトリクロフォスである。
- 2) 追加投与により覚醒遅延などがみられるので、過量投与にならないよう注意する。
- 3) ベンゾジアゼピン系薬剤では、効果、安全性の点からダイアゾepam坐剤もしくはミダゾラムが推奨される。
- 4) 小児患者に鎮静を行う際に重要なことは、どの鎮静薬を用いるかではなく、いかに安全に鎮静を行うかである。

I. 鎮静にあたっての留意点

MRI 検査をはじめとして、日常行う検査にあたって患者の協力を必要とする検査は少なくない。しかし、幼児以下の小児は協力性がなく、なんらかの鎮静、不動化が必要である。しかし、幼児以下の小児では成人と比較して上気道閉塞をきたしやすいうえに、呼吸器系のトラブルが多く、鎮静にあたってのリスクも大きい。このため、北米ではMRIなど、より深い鎮静を必要とする検査にあたっては小児麻酔科医が管理することが増えてきているが、日本では麻酔科医が不足していることもあり、ほとんどの場合で各科担当医によって行われているのが現状である。そのためにも、鎮静

Key words : 鎮静, 呼吸抑制, 気道閉塞

* 山梨大学医学部小児科

(〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110)

TEL 055-273-9606 FAX 055-273-6745

E-mail : ykimu@yamanashi.ac.jp

薬について小児科医が熟知しておくことが重要である。ただし、小児患者に鎮静を行う際に重要なことは、どの鎮静薬を用いるかではなく、いかに安全に鎮静を行うかである。このことを十分踏まえ、本稿では鎮静にあたっての注意・留意すべき点についてまず述べたうえで、鎮静薬の使用法および、小児の鎮静に用いられるそれぞれの薬剤に関して、その作用機序、有効性、副作用、安全性などについて述べる。

II. 鎮静にあたってのガイドライン

薬剤の選択は、一般に効果発現の速さと持続時間および安全性によりなされる。検査時の催眠には短時間作用型の鎮静薬がよいが、とくに安全性が要求されることは異論のないところである。しかし、Kaplan¹⁾は、小児での鎮静時の危険性について検討し、薬剤の種類いかにかわらず、すべての種類の鎮静薬は推奨される量を用いたとしても問題を起す可能性があることや、基礎疾患はなくとも1~5歳の小児で最も危険性が高い点、合併症の原因で最もよく発生するのが、呼吸抑制、気道閉塞、無呼吸である点、合併症の発生頻度は多数の薬剤を併用(3剤以上)したときが高い点などを指摘している。このような危険性を十分考慮したうえで鎮静に当たる必要がある。米國小児科学会は1992年に鎮静のガイドラインを出している²⁾。このガイドラインでは鎮静のレベルを示すとともに、小児患者に鎮静を行うときの重要な点について述べている。一方、米国麻酔科学会では、非麻酔科による鎮静・鎮痛時のガイドラインを1995年に初版を発表し、2002年に最新版に改訂した³⁾。それには、15項目(患者評価、処置前準備、モニ

ター、モニターの記録、患者をモニターすべき人員、トレーニング、緊急用品の装備、酸素補助、鎮静薬と鎮痛薬との併用、鎮静・鎮痛薬の静脈投与、麻酔導入薬、静脈ライン、拮抗薬、回復室、サポート)にわたって、解説および推奨が示されている。これらは絶対的なものではないが、鎮静に際して小児科医として心得ておくべきである。

III. 小児の鎮静に使用される主な薬剤

1. 抱水クロラール (chloral hydrate, エスクレ[®] 坐剤 250・500 mg)

通常使用量：30～50 mg/kg (～75 mg/kg)
最大 1.5 g

比較的安全な睡眠薬、抗けいれん薬として小児科領域でも古くから用いられ、検査時の睡眠薬として頻用されている。粉末も存在するが、通常は坐剤を使用する。消化管からの吸収は速やかで、肝でアルコール脱水素酵素により trichloroethanol に分解され、これが抱水クロラールとともに中枢神経系に抑制的に働く。すなわち、投与直後の作用は抱水クロラールによるもので、その後の作用は trichloroethanol によるものとされている。坐剤の効果発現は数分後から 10 分前後であり、効果は 30 分から 1 時間以上続く。新生児はさらに長い。自然睡眠に近いという特徴があり、REM 睡眠は抑制しない。したがって、脳波や SPECT などの脳機能検査にも適している。呼吸への影響は基本的に少ないが、すでに上気道閉塞がある患者への投与は慎重を要する (可能であれば避けたほうがよい)。過量投与あるいは追加投与により覚醒遅延をきたすことがあり、さらに死亡例も報告されているので⁴⁾、坐薬が排出された際の追加投与には注意が必要である。尿中へ排泄され、少量の代謝産物が便中へ排泄される。薬剤相互作用として、バルビタール系薬剤やフェノチアジン系薬剤などの作用を増強させることが知られている。また、アシドーシスや新生児高ビリルビン血症発現に注意を要する。その他の副作用としては、嘔吐、過敏症状 (発疹、痒痒感)、興奮、多動がある。ポルフィリン症、ゼラチン過敏症では禁忌である。

2. トリクロロエチルリン酸ナトリウム (trichloroethanol sodium, トリクロロール[®] シロップ)

通常使用量：20～80 mg/kg (～100 mg/kg)
最大 20 ml (2000 mg)

検査時の睡眠薬として頻用されている。生体内で trichloroethanol とリン酸に加水分解され、抱水クロラールと同様に trichloroethanol による睡眠作用を現す。したがって、効果、副作用ともに抱水クロラールとほとんど同じである。経口投与なので、作用発現時間は遅い。ポルフィリン症では禁忌である。

3. ベンゾジアゼピン系薬剤

神経細胞膜表面の γアミノ酪酸 (GABA) 受容体に作用して、神経細胞の活動を抑制する。そのため脳波、SPECT などでの検査には不適である。

1) ジアゼパム (diazepam, セルシン[®], ダイアップ[®] 坐剤)

通常使用量：0.1～0.3 mg/kg (静注)
0.2～0.5 mg/kg (坐剤)

ライン確保の必要性がなく、副作用的にも安全な坐剤が使用しやすい。静注は血管痛があり、呼吸抑制をきたす場合がある。作用持続は比較的長く (2～6 時間)、蓄積作用もある。効果発現は個体差が大きいために単独での使用は少ない。腸肝循環や肝臓での活性代謝産物 (オキサゼパム) の生成により、投与 6～8 時間後に再鎮静が生じうる。肝機能障害がある患児では注意が必要である。新生児では半減期が長く、また保存料であるベンジルアルコールのビリルビン遊離作用が新生児黄疸を増悪させることがあるので、原則として使用しないほうがよい。坐薬と併用すると呼吸停止をきたししやすい。拮抗薬にはフルマゼニール (アネキセート[®]) がある。

2) ミダゾラム (midazolam, ドルミカム[®])

通常使用量：0.025～0.15 mg/kg (静注)

作用時間は比較的短く (1～2 時間)、調節性に富む。活性代謝産物もなく、遷延や蓄積の心配が少ない。また水溶性であるため、血管痛がなく、希釈しても白濁しない。麻薬と併用すると無呼吸を起こしやすい。