

難治性てんかんを伴った脳腫瘍の1例

ながき 永木      しげる 茂\*1・勝盛      かつもり      ひろし 宏\*2・大澤真木子\*3・堀      おおさわまきこ      ほり      ともかつ 智勝\*4

要旨

8歳9カ月時よりてんかん発作（複雑部分発作）を反復し、抗けいれん剤（カルバマゼピン）により一時発作消失したが再発し、知的退行を伴い抗けいれん剤に抵抗性を示した左海馬から扁桃核に及ぶ脳腫瘍（星状細胞腫）の1例を報告した。

腫瘍はCT スキャンにて高信号（石灰化）を呈しMRI（FLAIR）にて高信号を呈した。腫瘍切除によりてんかん発作の改善を認めた。脳腫瘍にてんかんの合併率は30%でみられ抗けいれん剤に抵抗性といわれている。本症例では画像診断（CT，MRI）が有用であり、難治性てんかんの原因検索には、必須の検査と思われた。

（小児科臨床 56：1033，2003）

KEY WORDS ▶ 難治性てんかん，脳腫瘍

はじめに

脳腫瘍の発生頻度は小児，成人合わせて10万人に2.76人<sup>1)</sup>，けいれん疾患の1～5%といわれる<sup>2)3)</sup>。一方，脳腫瘍にてんかんの合併は30%<sup>4)</sup>で小児では20～50%<sup>2)~5)</sup>といわれている。てんかんを伴った脳腫瘍の好発部位は前頭葉，側頭葉，頭頂葉でその組織像は，oligodendroglioma，astrocytoma，ganglioglioma，dysembryoplastic neuroepithelial tumor（DNT）を呈することが多く<sup>3)5)~8)</sup>，てんかんの発作型は部分発作，二次性全般化を伴う部分発作が多いとされている<sup>3)6)9)</sup>。腫瘍の摘出の程度がてんかん発作予

後に直接関与し全摘出可能であれば予後良好という<sup>5)10)11)</sup>。

今回，我々は小児期発症の難治性てんかんに知的退行を伴い頭部CT，MRIにて海馬から扁桃核に及ぶ脳腫瘍を確認し，腫瘍全摘された症例を経験したので報告する。

症 例

症例：13歳10カ月，女児

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：生下時より特記すべき発達の異常は指摘されず，小学校6年生までは学校の成績は中ぐらいであった。8歳9カ月時に日中，口を「ペチャクチャ」動かす，指先で紙

東京女子医科大学 小児科（〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1），\*1：講師，\*2：助手，\*3：教授，\*4：同脳神経外科 教授

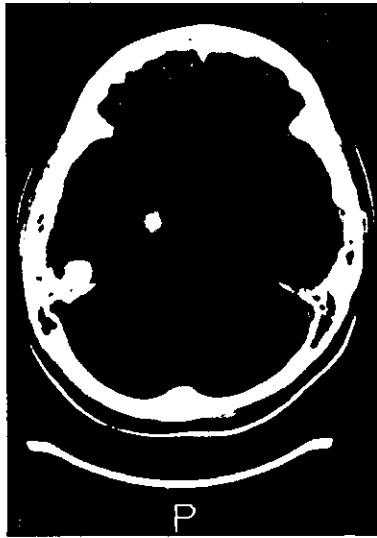


図1a 頭部 CT 画像  
左内側側頭葉に石灰化を認める。

をこねるような動作，食事中箸で茶碗のご飯をこねる，髪の毛を指先でまさぐるなどの automatism が出現。発作出現時間帯は一定していないが昼間に多くみられた。持続時間は30秒～1分で，開眼し意識消失を呈した。発作頻度は月に1～10回程度であった。9歳3カ月時に近医を受診し脳波上，左側頭部に棘波を認めカルバマゼピン (CBZ) の内服が開始となった。CBZ 200mg/日にて一時発作は消失した。同時に頭部 CT にて左内側側頭葉に高信号域 (石灰化) を有することが確認されている (図1a)。しかし，10歳5カ月時に再び同様の発作が1日1回くらいの頻度で出現し CBZ の増量にて再び発作は抑えられたが，11歳2カ月時に30秒～1分くらいの持続時間で口を「ペチャクチャ」した後，顔をこわばらせながら頭頸部を左あるいは右へ向ける発作が週に2～3回の頻度で出現した。時々，尿失禁を伴っていた。脳波では前頭部に棘波がみられた。その後の経過観察では頭部 CT，MRI で石灰化を除き明らかな異常は指摘されなかった。発作に対してはフェノバルビタール (PB) が追加投与されたが発作頻度は変わらず12歳2カ月時に当

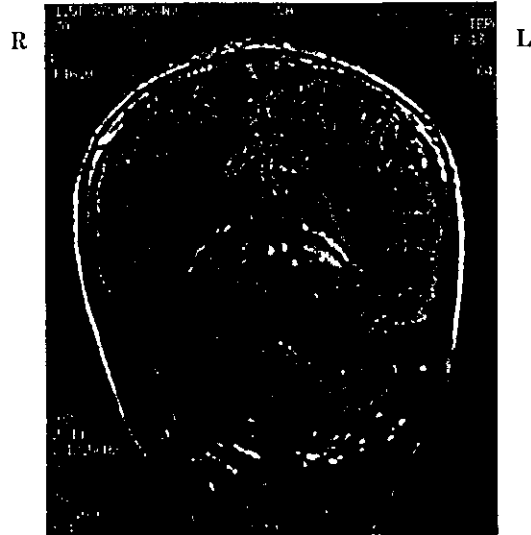


図1b 頭部 MRI (FLAIR) 画像  
CTと同部位 (左扁桃核から海馬にかけ) 高信号を認める。

科紹介となった。

現症：身体所見に特記すべき所見なし。視力，聴力は正常。運動失調なし。明らかな知覚障害なし。深部腱反射は正常。病的反射なし。眼底所見正常。知能面においては質問に対する返答が緩徐。午後に朝食の内容が答えられない，1時間前にみたテレビの内容が答えられないなど記憶力の低下がみられた。

検査所見：血液一般，生化学，尿，ピルビン酸，乳酸，アンモニア，尿中アミノ酸・有機酸検査はすべて正常範囲内であった。髄液所見も正常範囲内であった。抗けいれん剤血中濃度は CBZ 8.7 $\mu$ g/ml，バルプロ酸 (VPA) 54 $\mu$ g/mlであった。

治療経過：外来では VPA，ゾニサミド (ZNA)，クロナゼパム (CPZ) を試みたが発作は抑制されなかった。また，治療中に急性肺炎の所見を呈した。このときの VPA 投与量は1,600mg/日で血中濃度は110 $\mu$ g/ml，血中アンモニアは117 $\mu$ g/dlであった。VPA の副作用と考え VPA は漸減した。なお，L-カルチンは以前より服用していた。13歳2カ月の WISC-R では IQ57で，学校でも発作がみられ，さらに薬の副作用による眠けも

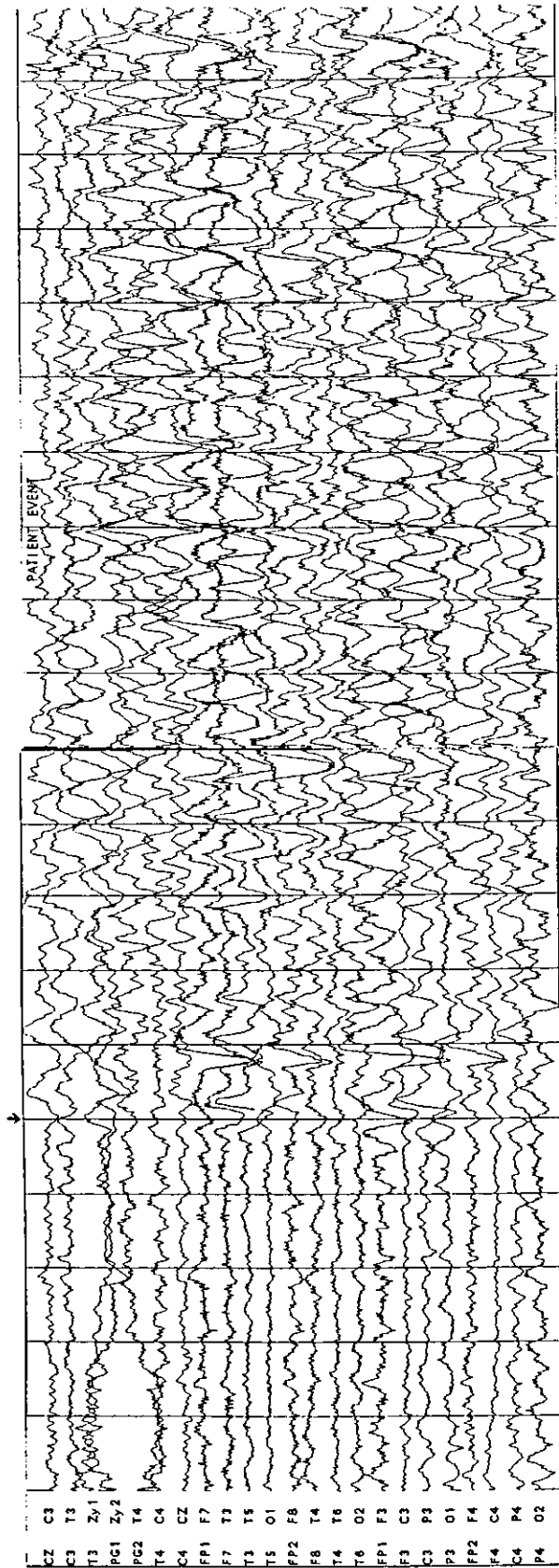


図2 発作時脳波  
 発作時 (→印) より diffuse rhythmic  $\delta$  波を認める. (Zy 1 = Zygomatic ( $\ell$  t), Zy 2 = Zygomatic (rt))

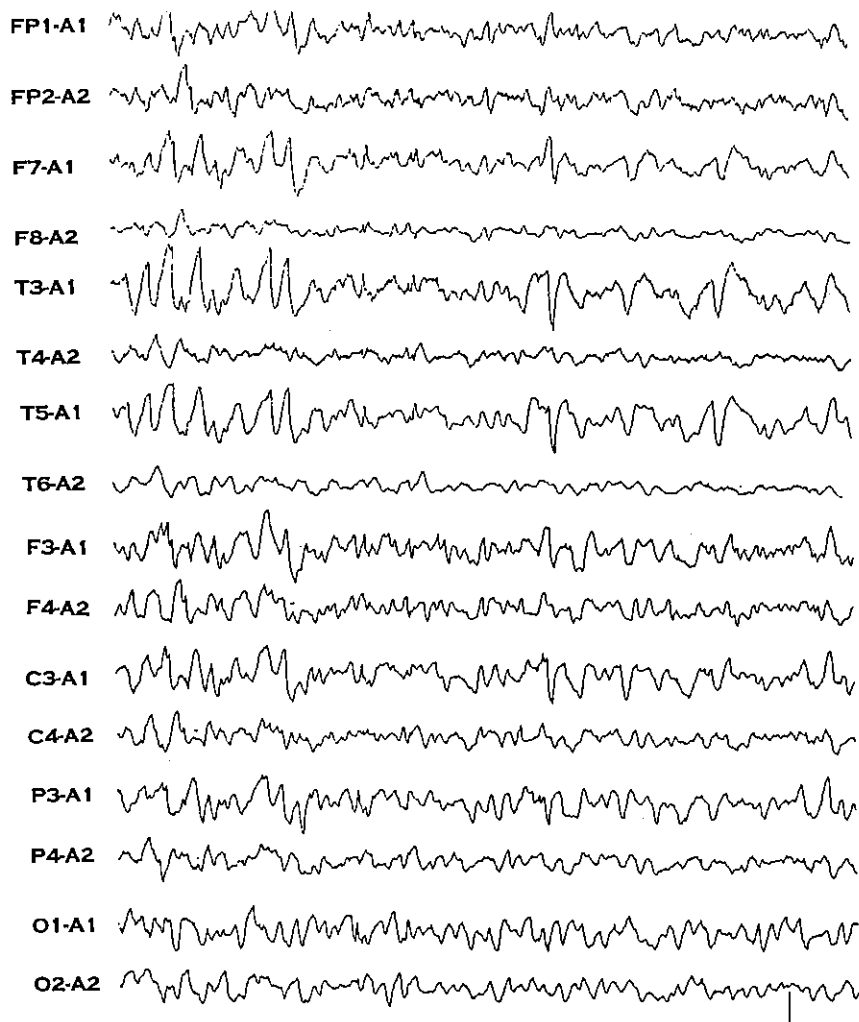


図3 非発作時脳波(覚醒時)  
左半球中心に高振幅徐波を認める。

加わり、授業にはついてゆけなくなった。頭部 CT 上で石灰化を呈した左海馬～扁桃核に MRI (FLAIR) 上高信号域を認めた (図 1b)。発作時脳波は diffuse rhythmic  $\delta$  波で先行部位は認められなかった (図 2)。非発作時の脳波は左半球中心に高振幅徐波がみられた (図 3)。SPECT (single photon emission computed tomography) では左側頭葉に低吸収域を認めた。以上のことより左海馬を中心に病変 (脳腫瘍) が存在し抗けいれん剤での治療に限界を認め当院脳神経外科へ紹介した。13歳 4 カ月時に開頭術を受けその病

理組織所見は石灰化を伴った fibrillary astrocytoma で grade Iであった。術前の発作頻度は週に 2～3 回が、術後には発作は完全に消失し抗けいれん剤の減量も可能となった。

#### 考 察

難治性てんかんの原因の一つに脳腫瘍があり、本経験例は画像診断の重要性を示唆するものであった。8歳 9 カ月時にてんかんで発症したが、脳腫瘍の診断・治療までに 4 年 7 カ月を費やした。てんかん発作初期より頭部

CT 上において左内側側頭葉に石灰化を認めたが CBZ の投与により1年2カ月間でてんかん発作が消失していたために CT のみで経過観察されていた。また、明らかな神経学的異常は初期には認めなかった。11歳10カ月頃よりてんかん発作抑制不能で、知的退行が顕著となり、とりわけ記憶力の減退が著しくなった。一般的には、てんかん発作を伴った脳腫瘍では、焦点性の神経症状を呈することは少ない<sup>3)4)5)10)</sup>とされている。また、てんかん発作から脳腫瘍の診断までの期間は2年~11年ぐらいという<sup>3)</sup>。本例では難治性てんかんに対して抗けいれん剤で治療を続けたことが、その後の知的退行にも影響を及ぼした可能性がある。すなわち発作の反復が海馬硬化を導き神経細胞の壊死をもたらした可能性がある。

脳腫瘍に併発するてんかんの発作型は、部分発作が圧倒的に多いとされている。また、発作時脳波では腫瘍を有する部位に焦点性の徐波を有するとされている。また、発作間歇期においても焦点性徐波、鋭波が多いとされている<sup>5)6)</sup>。

我々の症例も発作時脳波では全般性の律動性δ波がみられた。発作間歇期は左側頭部中心に棘波を認めた。脳腫瘍がてんかんを引き起こす機序には抑制性神経伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) 機能の減弱、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の機能亢進などが考えられるが必ずしも十分に解明されていない。一方、脳腫瘍の切除脳よりグルタミン酸濃度の上昇が報告<sup>11)</sup>されている。

一般的にてんかんを発症する脳腫瘍の組織診断では、oligodendroglioma, astrocytomaが多いとされている。本症例はastrocytomaで石灰化を伴っていた。この石灰化は初期の頭部CTで確認されていた。石灰化を呈する脳腫瘍には craniopharyngioma, oligodendroglioma, ependymoma, ganglioglioma, astrocytoma 等が多く各々

70~80%, 50~60%, 50%, 35%, 20%に石灰化を呈している<sup>12)</sup>。その中でもてんかんを合併している脳腫瘍としては、oligodendroglioma, ganglioglioma, astrocytomaがあげられる。これらの石灰化病変の画像診断ではMRIよりもCTの方がすぐれているとの報告<sup>9)</sup>もある。しかし、一般的には脳腫瘍の画像診断にはCTよりもMRIの有用性が報告されており、MRIにて96~100%診断が可能であると報告<sup>6)12)</sup>している。また、PET (positron emission tomography) では91%診断可能と報告<sup>12)</sup>している。

本症例においてもてんかん発作初期に頭部CT上に石灰化を認めており、MRI (FLAIR) にても確認した。難治性てんかんの原因探索の一つとしてCT, MRIの有用性が示唆された。

てんかんを合併した脳腫瘍には行動異常、学習障害、精神遅滞を伴うことが多く、そのためにも早期診断は重要であり、外科的治療予後とQOLを改善する。外科的治療の目的は、腫瘍を切除しけいれんを抑え脳の発達を改善することである。外科的治療には腫瘍そのものを切除する方法と腫瘍のみならずその周辺のてんかん発作焦点まで切除する方法があり、後者の方がてんかん発作に対して予後良好との報告<sup>9)</sup>もみられる。腫瘍そのものを切除する場合は完全摘出された方がその予後は良好である<sup>4)</sup>。我々の症例もastrocytoma grade Iに対して腫瘍全摘が施行され軽快した。

Morrisらは、けいれん発作年齢、けいれん発作頻度には関係なく、gangliogliomaの切除においては手術が年少時に施行されたとき、てんかん発作の持続時間が短いとき、てんかん発作が二次性全般化を呈しないとき、手術後脳波でてんかん波がみられないとき等はてんかんの予後は良好であると報告<sup>6)</sup>している。

結論としては、難治性てんかんに遭遇した

ときは、その原因の一つに脳腫瘍の存在も考慮し、CT, MRI, SPECT, PET 等により早期診断し必要であれば抗けいれん剤での治療を続けることを中止し外科的治療に変更する必要を考慮しなければならない。

#### 文 献

- 1) Keene DL et al : *Pediatr Neurol* 20 : 198~203, 1999
- 2) Sjörs K et al : *Acta Paediatr* 82 : 66~70, 1993
- 3) Liigant A et al : *Eur Neurol* 45 : 46~51, 2001
- 4) Morris HH et al : *Brain Tumors and Chronic Epilepsy* (eds. Wyllie et al), Lea & Febiger, p.659~666, 1993
- 5) Patel H et al : *J Child Neurol* 15 : 141~145, 2000
- 6) Morris HH et al : *Epilepsia* 39 : 307~313, 1998
- 7) Black P et al : *Brain Tumors* (eds. Kaye et al) Charchill Livingstone, p.191~214, 1995
- 8) Kim SK et al : *Child's Nerv Syst* 17 : 445~452, 2001
- 9) Tampieri D : *Am J Neuroradiol* 12 : 747~755, 1991
- 10) Morris HH et al : *Epilepsia* 34 : 1038~1093, 1993
- 11) Batemam D E et al : *Neurol Res* 10 : 112~114, 1988
- 12) Spencer SS et al : *Magn Reson Imaging* 13 : 1119~1124, 1995

特集 第44回日本小児神経学会総会

イブニング・トーク：Therapeutic orphanからの脱却を目指して—診断・治療ガイドラインの必要性—

I. てんかん重積症と midazolam

大澤真木子<sup>1,3</sup> 金子堅一郎<sup>2,3</sup>

はじめに

てんかん重積症は小児においてよく遭遇する救急状態であり、その治療薬に関する総説やガイドラインもいくつか公表されている。しかし、それらの選択薬剤、選択基準、有効性の評価基準は様々であり、多数症例において前方視的に治療評価を行ったものは少ない。

本邦では解説的に示されている治療ガイドラインはあるが、実際の研究成績によって作成されたものはない。Midazolam (MDL) にも抗けいれん作用があり、一部の成書にはてんかん重積症の治療の標準的治療薬として記載したものもある。本邦では、今回のイブニング・トークで示されたように臨床現場では多く使用されているにも拘わらず、本剤のけいれん発作に対する使用は保険承認適応外であり、臨床報告も少なく、小児における標準的使用法は確立されていない。てんかん重積症に対する効果を評価し、正式に保険承認を得ることは緊急課題である。飯沼会長のご厚意により本課題が取り上げられたことは意義深く、以下に発表内容を記載する。

I 治療ガイドライン導入の必要性について、文献展望と併せて

1. 保険承認適応外使用 off-label use とその問題点  
 適応外使用とは、「[医薬品添付文書に記載されている適応、用法、用量、使用上注意、禁忌]などに基つかない処方形態」をさす。具体的には、①疾患あるいは症状自体に適応の記載がない、②成人に対してのみの適応である、③小児に対する用法、用量、安全性が記載されていない、④小児に対して使用注意または禁忌と記載されている、などであり、⑤処方形態を変更したいいわゆる「院内製剤」も同様に適応外使用である。国内で認可されていない医薬品や試薬等を治療に用いることは適応外使用には当たらないが、臨床には同様の問題を有している。

問題点として、①当該疾患に使用した報告文献が多くはなく、また、症例研究であることが多いため、その有効性が確定していない、もしくは十分なデータがないことが多い、②当該疾患および小児、年齢層ごとの薬用量が確定していない、③当該疾患に対する副作用報告の集積がないなど、実際に使用する上での課題と、④製造物責任法、安全性確保機構、医薬品健康被害補償制度などの既存法令との関連、本来健康保険の適応ではないため、⑤費用負担は誰がするかという課題もある。その有効性と副作用情報だけでなく、適応外であることを本人、保護者に説明し、承諾を得た上で適切に使用されれば、適応外使用自体は医師の裁量の範囲内として容認される。

2. 小児けいれん重積症における適応外使用

現在の臨床現場で一般的に使用され、医師向けの商業誌にも取り上げられることの多い薬剤として、① diazepam、② phenytoin、③ pentobarbital、④ lidocaine、⑤ midazolam、⑥ thiopental が挙げられている。医薬品添付文書に従えば、使用適応記載がある

見出し語 midazolam, てんかん重積症, けいれん重積症, 適応外使用

<sup>1</sup> 東京女子医科大学小児科  
<sup>2</sup> 順天堂大学医学部浦安病院小児科  
<sup>3</sup> 日本小児神経学会理事委員会

連絡先 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1  
 東京女子医科大学小児科 (大澤真木子)  
 E-mail: mosawa@ped.twmu.ac.or.jp  
 (受付日: 2002. 10. 1)

のは、① diazepam と② phenytoin のみであり、③ pentobarbital は製造中止となっている。従って、現実には、多くの医師が意識するとなしに拘わらず、適応外使用を強いられている。また、lidocaine, midazolam ではけいれん重積症については数編の症例研究の報告があるのみである。さらに、その患者背景や有効性の判断基準などは報告により異なり、有効性や安全性について質の高い十分な検討が行われたとはいえないのが実情である。

### 3. 今後の課題

適切な情報をもとに、個々の疾患、症状につき新たに適応を取得することが、その医薬品を臨床で広く、安全かつ有効に使用できる唯一の道である。本来は製薬企業が行う課題ではあるが、諸事情から放置されている。医師の側からのアプローチとして、その薬剤の有効性、安全性に関する質の高いエビデンスを集積するための多施設共同研究や、専門学会など公の機関が関与した治療ガイドラインを作成することが、薬剤を臨床でより適切に使用し、かつ、新規適応の取得を現実にする道である。

(林 北見 東京女子医科大学小児科)

## II 治療の実例—1

北海道立小児総合保健センターでは小児のけいれん重積およびけいれん群発の第1選択薬ないし第2選択薬の治療として、1993年からMDL治療を行っており、現在まで80例以上の多数例につきその有効性を確認している。MDLはdiazepamの2～3倍の強力な抗けいれん作用を有すること、脂溶性が高く速やかに脳内に到達するため速効性であること、半減期が乳幼児で2～3時間と短い持続静注治療が可能のため長時間けいれん抑制効果を維持できること、主要代謝産物にはほとんど生物学的活性がみられないため投与中止後覚醒までの時間が4～5時間と短いこと、呼吸・循環に対する影響が少なく基準投与量の範囲内では人工呼吸管理や昇圧剤の投与を必要としないこと、通常量の持続投与期間中でも日常生活動作が可能など多くの利点を有しており、けいれん重積やけいれん群発の治療薬としてはきわめて優れた薬剤である。さらに、MDLは静脈内投与に加え、筋肉内、直腸内、口腔内、鼻腔内投与など種々の投与経路が利用できるという利点も有する。一方、MDLには他のベンゾジアゼピン系

薬物と同様長期投与により依存性や耐性が出現しやすいこと、他薬剤との間に相互作用が生じることがあるなどの問題点があり、MDL治療に際してはこれらに対する注意および対応が必要である。当センターにおける小児のけいれん重積およびけいれん群発に対するMDL持続静注治療法を以下に示す。

1) 生理的食塩水や5%糖液で1mg/mlに希釈したMDLを最初1回量として0.1～0.3mg/kgを1mg/minの速度で静注し、その後は0.1～0.15mg/kg/hrを基準に持続静注を行い、けいれん抑制が維持されるまで0.05～0.1mg/kg/hrずつ漸増する(max. 0.5mg/kg/hr)。なお、最初のMDL1回量投与により速やかにけいれん重積から脱することができた場合でも再発予防および脳の安静を保つ目的で24時間は持続静注を行う。一方、MDL治療開始後もけいれん重積から脱することができないと判断された場合には速やかに他の治療法に切り替える。

2) MDL持続静注治療中は患者の呼吸、循環状態をモニターする。また、脳波上もけいれんが抑制されていることを確認する。

3) けいれん重積ないしけいれん群発から脱し、その後24時間けいれんの再発がなければMDLを漸減、中止する。漸減方法は2～3時間ごとに0.05mg/kg/hrずつ減量していくが、長期間投与していた場合には減量速度を2～3倍遅らせる。

次に、1993年5月から1997年4月の間にけいれん重積およびけいれん群発に対して施行したMDL持続静注治療成績(脳と発達1998; 30: 290-4)を示す。対象はてんかん9例、髄膜炎・脳炎2例、脳血管障害1例、後天性低酸素性脳症4例の16例で、年齢は1カ月～18歳(平均3歳6カ月)であった。けいれんの型は全身性强直間代発作41機会、複雑部分発作3機会、強直発作3機会、欠神発作1機会の計48機会、このうち重積が41機会、群発が7機会であった。けいれん抑制効果は30分以内に出現し、48機会中41機会(85.4%)に有効で、維持投与量は0.1～0.3mg/kg/hr(平均0.22mg/kg/hr)、投与期間は1～10日(平均4.1日)であった。なお、MDL持続静注治療中にMDLによる呼吸抑制のために人工呼吸管理を要したものはなかった。

最近の特異な脳炎・脳症後てんかんの一群の12歳女児のけいれん重積に対してbarbital大量治療に先



立ってMDL大量持続静注治療を試みた。人工呼吸管理下にMDLを最大1 mg/kg/hrまで増量したが、十分なけいれん抑制効果は得られず、脳波はbarbital大量治療時にみられるようなburst suppressionやcomplete suppressionには至らなかった。このようなMDL大量治療法の有効性についてはさらに検討を要する。

(皆川公夫 北海道立小児総合保健センター小児科)

### Ⅲ 治療の実例—2

新潟市民病院は、新潟市周辺および新潟県北部の人口約120万人をカバーする3次救急病院であり、この地区では最も多くの小児救急疾患を診ている。当院におけるけいれん重積症に対するMDL治療の経験を報告する。

当院小児科において、1997年から2001年までの5年間にMDL静注療法を施行した61例、78機会のけいれん重積症を対象とした。年齢は1カ月から16歳(平均3.26歳)で、男児33例、女児28例であった。けいれんの原疾患は、てんかん25例(症候性局在関連性てんかん19例、特発性全般てんかん4例、Doose症候群2例)、熱性けいれん重積10例、脳炎・脳症16例、髄膜炎3例、その他4例であった。また、けいれん重積は持続型47機会、群発型31機会であった。

MDLは0.1～0.3 mg/kgを静注した後、0.06～0.48 mg/kg/hrで持続静注し、有効であれば6～24時間後より漸減開始した。第1選択薬として18例30機会、第2選択薬として29例31機会、第3選択薬として16例16機会、第4選択薬として1例1機会施行した。

第1選択として28機会(93.3%)、第2選択として25機会(80.6%)、第3選択として12機会(75.0%)、第4選択として1機会(100%)、計50例(81.9%)、66機会(84.6%)でけいれんは消失し有効であった。有効であった66機会中63機会では1分間以内にけいれんは消失した。MDL使用法は静注のみが7機会、静注後持続静注が71機会、持続時間は1～240時間(平均53.4時間)であった。使用量はbolus dose 0.05～0.4 mg/kg(平均0.149 mg/kg)、持続量が0.06～0.6 mg/kg/hr(平均0.171 mg/kg/hr)であったが、有効例66機会だけでみると、bolus dose 0.06～0.3 mg/kg(平均0.143 mg/kg)、

持続量0.06～0.25 mg/kg/hr(平均0.143 mg/kg/hr)であった。有効例のほとんどは、0.3 mg/kg以下の静注でけいれんは消失した。副作用として、1例で興奮状態を、1例で呼吸抑制を認めたが挿管は不要であった。

新生児に対するMDLによる治療を実施した1998年から2001年までの3年間に、当院NICUに入院し、けいれん抑制を目的にMDLを使用した16例につき検討した。原疾患は新生児低酸素性脳症9例、脳出血3例、新生児けいれん2例、化膿性髄膜炎1例、皮質形成異常1例であった。他剤使用后、無効な場合に0.1～0.24 mg/kg/hrで持続静注し、16例中11例(68.7%)で発作消失した。10例は人工呼吸管理中に施行し明らかな副作用を認めなかったが、自発呼吸が弱い例が多い印象を得た。原疾患による予後は、10例がCP+MR、9例がてんかんを合併し重症例が多かったことも有効率が低かった一因と推測される。

MDLは、diazepam、phenytoinでみられるような呼吸循環抑制を心配せずけいれん重積症の治療が行える利点がある。実際、当院小児科で過去5年間にMDL静注で呼吸抑制をきたし人工呼吸器管理を要した例が14例あったがMDLでは1例もなかったのは特筆すべきことである。またバルビツレート療法にいたる例を減少させることができ人工呼吸器管理の頻度を減少できた。当院では、MDLで止まらない場合には速やかにバルビツレート治療などに変更したため、使用量は少ないであった。無効例とした症例でも、さらに増量した場合、有効であった可能性もある。どこまで増量すべきかを判断する基準の決定も、今後必要である。けいれん重積症に対するMDL治療は、安全かつ有効と思われたが、新生児例に関してはさらに検討を要する。

(吉川秀人 新潟市民病院小児科)

### Ⅳ 治療の実例—3

Midazolamを使用した45症例(男27例、女18例)、のべ62回の入院におけるMDL投与機会(以下、機会と略す)を対象とし、投与時年齢、bolus静注量と持続静注量、投与期間ならびに副作用とその対応を調査した。投与時年齢は0.2～18.4歳で平均は3.7歳だった。53機会MDLのbolus静注が行われた。MDL bolus静注の初回投与量は0.15～

0.40 mg/kg で平均では 0.22 mg/kg であった。32 機会では 1 回だけの投与であったが、21 機会では複数回 bolus 静注が繰り返され、1 機会あたりの bolus 総投与量は平均で 0.35 (0.15 ~ 0.90) mg/kg であった。53 機会のうち 42 機会 (79.2%) で有効だった。有効 42 機会のうち 17 機会は複数回投与によって有効となった。この 17 機会中 12 機会では bolus 静注初回投与量が 0.2 mg/kg 以下であった。また、有効 42 機会のうち 13 機会ではその後の持続静注は行われなかった。Bolus 静注が有効だった 42 機会のうち 29 機会でも引き続き持続静注が行われた。持続静注開始量は 0.06 ~ 0.48 mg/kg/hr (平均 0.18 mg/kg/hr) で、12 機会では持続静注開始後に発作が再発し 0.06 ~ 0.42 mg/kg/hr 増量され、最大量は 0.06 ~ 0.60 mg/kg/hr (平均 0.30 mg/kg/hr) となった。この 29 機会のうち 21 機会が有効で有効率は 72.4%、有効機会の最大量は 0.06 ~ 0.60 mg/kg/hr と機会ごとの差が大きく投与量は広く分布した。持続静注の開始後に発作の再発を認め、その後増量し発作抑制が可能となった 9 機会中 7 機会においては開始時 0.24 mg/kg/hr 以下で、0.30 ~ 0.60 mg/kg/hr まで増量し有効となった。持続静注の投与期間は 4 ~ 288 時間 (平均 49.0 時間) で、持続静注の有効機会のうち投与期間が 72 時間以内の機会が 90.5%、24 時間以内で

も 71.4% を占めた。Bolus 静注に引き続き持続静注が行われた他に、他剤で発作が頓挫した 9 機会においても再発予防目的で持続静注が行われた。これらの 9 機会の開始量は 0.09 ~ 0.48 mg/kg/hr (平均 0.21 mg/kg/hr)、最大投与量は 0.09 ~ 0.72 mg/kg/hr (平均 0.29 mg/kg/hr) となった。また、投与期間は 3 ~ 140 時間 (平均 40.0 時間) だった。このうち 5 機会でも発作が反復し、1 機会では増量により発作が頓挫したが残りの 4 機会は無効だった。副作用は bolus 静注では同一症例の 2 機会でも酸素飽和度が低下した。持続静注では 1 機会は減量中に不穏状態を呈し、3 機会 (うち 2 機会は同一症例) では酸素飽和度低下を認めた。複数機会でも酸素飽和度低下をきたした例はいずれも重症心身障害児であった。Bolus 静注の初回投与量と持続静注の開始量の分布の広さ、複数回の bolus 静注と持続静注の増量がないまま他剤に変更されている機会があること、他剤で発作頓挫後にも持続静注が行われていることなどは MDL 治療の混乱を反映している。有効性ととも安全性が高いことから、MDL はけいれん重積時の第一選択となりえる薬剤であるが、今後の課題として、bolus 静注の投与量の上限、持続静注開始の判断基準、開始量と上限、投与期間の指針を定める必要がある。

(浜野晋一郎 埼玉県立小児医療センター神経科)

本論文は平成 14 年度において厚生労働科学研究費補助金 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業) を受け実施した研究成果である。

III. けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント

4. 脳梗塞の診療のポイント

相原正男\*  
Masao Aihara

Key words：脳梗塞，脳浮腫，脳循環

脳梗塞は、さまざまな原因で脳動脈の血流障害が一過性あるいは持続性に起こり、その支配領域の脳組織が虚血性壊死に陥る疾患である。小児期の脳梗塞は成人に比してまれで、その頻度は10万人に約0.2～1.2人であるが、胎生期、周産期を含め、小児のあらゆる時期に発症する。発症機序は、血栓性、塞栓性、血行力学性に分類される。脳梗塞の診断、治療を進めていくうえで、脳虚血に伴う病態生理を概説する。虚血に陥った神経細胞は急速にATPを失い、膜脱分極をきたし、シナプスからグルタミン酸が放出され、Ca<sup>+</sup>チャンネルを通して、細胞内にNa<sup>+</sup>、Ca<sup>+</sup>の流入が起こり細胞性浮腫(cytotoxic edema)を生じる。さらに、発症数時間後に血液脳関門の障害から、血管外へ血漿蛋白が漏出して細胞外液腔の浸透圧が上昇し浮腫が増強する(vasogenic edema)。脳浮腫は発症3～5日ごろが最大で、1週間後まで持続する(急性期)。発症1週以降、脳浮腫は次第に改善し(吸収期)、発症1～3か月までにグリア細胞に置換され瘢痕化する(慢性期)。

【症状・診察所見のポイント】

急激に意識障害、片麻痺、けいれんなどの神経症状を呈する病態をみた場合、まず意識レベル、呼吸、脈拍、血圧、体温などのvital signの把握が重要である。問診で、発作の起こり方(前駆症状なく急激な発症、反復性の発作など)、誘因(過呼吸、感染、脱水、外傷、医療的処置など)、基

礎疾患(心疾患、膠原病、血液疾患、代謝疾患など)を家族、本人、搬送者から聴取し、一般理学的診察を行う。脳梗塞に加え、脳虚血をきたす病因を表1に示す。

脳梗塞急性期の神経学的症候として、意識障害、失語・失行・失書・失算・失読・指失認などの高次脳機能障害、けいれん、1肢または上下肢の協調運動障害や脱力(麻痺)、構音障害、視力・視野障害、知覚障害、失調、めまい、嘔吐、悪心、頭痛などの評価を行う。重症例では、脳浮腫の程度、肺炎、尿路感染などの合併症のチェックも必要である。典型的な神経症状がそろえば、障害された脳動脈(内頸動脈、前・中・後大脳動脈、脳底動脈)の推定が可能である。しかし、多くの成人における血管障害で出現するこれらの臨床症状とは異なり、小児の場合には、しばしばけいれん、発熱、ぐったりしだしたといった非特異的症状を呈するために、脳梗塞の疑いをもつことが容易でないことがしばしば経験される。したがって、問診、診察を通して、脳梗塞を疑うことが肝要である。

【検査の進め方のポイント】

脳梗塞急性期における緊急検査を表2に示す。画像検査を進めていくうえで、CTおよびMRI撮像各シーケンスの特徴を表3に示す。急性期の画像診断は、まず短時間で施行できるCTを行うが、発症6時間以内では変化が認められない。超急性期梗塞(発症1～3時間)の診断には、細胞性浮腫による拡散低下により高信号を呈する拡散強調画像が最も有用な検査法である。さらに、頭蓋内外の動脈の描出にMR angiographyやtrans-

\* 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: maihara@res.yamanashi-med.ac.jp

表 1 脳梗塞、脳虚血をきたす疾患

1) 心臓疾患	先天性心疾患、リウマチ性心疾患、心内膜症、心筋炎、心房粘液腫、心筋症、心筋梗塞、不整脈、弁置換術など
2) 血管形成異常	もやもや病、線維筋性異形成症、神経線維腫症、血管奇形、結節性硬化症、Sturge-Weber 症候群、Down 症候群など
3) 結合織病	弾力線維性偽黄色腫、Ehlers-Dantlos 症候群、Marfan 症候群など
4) 全身の血管・血行異常	循環不全、脱水、血圧低下、高 Na 血症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症 (progeria など)
5) 血管炎	髄膜炎 (結核、インフルエンザ菌、ウイルス)、扁桃炎、静脈洞血栓症、膠原病 (SLE、高安病、結節性動脈周囲炎)、川崎病、アレルギー性紫斑病、大動脈炎症候群、水痘、マイコプラズマ、ムンプス、薬剤性など
6) 血液・凝固異常	ヘモグロビン異常 (鎌状赤血球性貧血など)、多血症、血小板増多症、白血病、DIC、HUS、TTP、高リン脂質抗体症候群、アンチトロンビンⅢ欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など
7) 代謝異常	ミトコンドリア脳筋症 (MELAS など)、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、OTC 欠損症、Menkes 病など
8) 外傷	口腔内損傷 (pencil injury など)、頸部鈍的外傷、脂肪・空気塞栓など
9) 脳血管攣縮	片頭痛、交代性片麻痺、クモ膜下出血後など
10) その他	晩期放射線障害、動脈カテーテル操作、胎盤塞栓、双胎間輸血症候群、薬剤性 (L-アスパラギナーゼなど)

cranial doppler sonography を行う。ついで、治療計画や生命機能予後を推定するため、局所脳血流を SPECT などの脳循環検査で評価する。必要に応じて、脳波、髄液検査、脳血管造影を行う。同時に、脳梗塞の原因となる基礎疾患に対する検査を行うが、その検査項目を表 4 に示す。

【診断・鑑別診断のポイント】

脳梗塞は、誘因、発作の起こり方、基礎疾患などの病歴の聴取、理学的・神経学的所見、動脈支

表 2 脳梗塞急性期における緊急検査

1) 一般血液検査 (血算、電解質、生化学、血糖、凝固系、CRP など)
2) 動脈血ガス分析
3) 髄液検査 (正常 CT を確認して)
4) 胸部 X 線
5) 心電図
6) 頭部 CT
7) 脳波 (けいれん出現あるいは疑いのあるとき)

表 3 脳梗塞における CT, MRI 所見の特徴

CT	脳浮腫が進行するにつれ低吸収域となるが、発症後 12 時間以内は異常は検出できないことが多い。
MRI	拡散強調像 細胞性浮腫によるプロトン拡散の低下により脳梗塞超急性期 (発症後 1~3 時間) の診断に有用。
T <sub>2</sub> 強調像	急性期の診断には必須の撮像シーケンス。正常血流のある動脈内腔は flow void (無信号) のため、閉塞した動脈内腔は flow void の消失が認められる。
FLAIR 法	脳脊髄液の信号を抑制した T <sub>2</sub> 強調像で、皮質や脳室周囲の小梗塞の検出に有用。
プロトン密度強調像	急性期の静脈洞・深部静脈血栓における診断に本法の flow void の消失が有用。
T <sub>1</sub> 強調像	出血や血栓の経時的変化の診断に有用。
造影 T <sub>1</sub> 強調像	梗塞と腫瘍病変の鑑別、側副血流の程度、動脈内腔の精査に有用。

表 4 脳梗塞の基礎疾患に対する検査項目

1) 心疾患	心電図、心エコー検査、CK
2) 血管炎	抗核抗体、抗 DNA 抗体、補体、RA、β <sub>2</sub> ミクログロブリン、フェリチン、各種細菌、ウイルス検査
3) 血液・凝固異常	PT, APTT, TAT, フィブリノーゲン、トロンボテスト、FDP、D ダイマー、プロテイン C、プロテイン S、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、アンチトロンビンⅢ
4) 代謝異常	乳酸・ピルビン酸 (含、髄液)、アミノ酸分析

表 5 脳梗塞の治療

1) 急性期一般的治療
a) 救急処置 気道確保, 酸素マスク, 人工換気, 血圧管理, 輸液療法, 尿道バルーンカテーテル
b) けいれん ジアゼパム, リドカイン (フェニトイン), ミダゾラム, ネンプタールを適宜使用
c) 脳浮腫 10%グリセオール, デキサメサゾン
d) 感染 抗生物質
e) 消化管出血 抗潰瘍薬, 制酸剤
2) 急性期特殊治療
a) 血栓溶解療法 ウロキナーゼ (成人のみ適応で発症 5 日以内に1日 6 万単位を 7 日間点滴静注, 出血性梗塞の合併に注意)
b) 抗凝固・抗血小板療法 ヘパリン (初回 30~50 単位/kg 静注し, 200~500 単位/kg/日で維持, 脳塞栓が適応, 出血の合併に注意), アスピリン (成人では発症 2 日以内に 160~300 mg/日投与して, 再発予防に使用, 小児ではアスピリン 1 ~5 mg/kg/日経口投与), オザクレルナトリウム (成人では発症 3 日以内に 2 次血栓形成阻止の目的で, 160 mg/日を 2 週間点滴静注)
c) 血液粘度亢進の改善 低分子デキストラン (10 ml/kg/日以下を持続点滴, 心負荷, 脳浮腫の助長に注意)
d) 低体温療法 人工呼吸器, 冷却用マットなどを使用して脳温を 33°C まで下降させ, 3 日間維持, 本法は脳梗塞ではスタン ダードな方法ではないが超急性期脳塞栓症で有用性が報告されている。
3) 慢性期治療
a) 抗血小板・抗凝固療法 アスピリン, チクロピジン (3~5 mg/kg/日), ワーファリン (0.1~0.2 mg/kg/日, 心原性に使用される)
b) 脳循環・代謝改善薬 脳血管拡張, 脳代謝改善, 抗血小板作用のある薬剤が使用される。
c) リハビリテーション 理学・作業・言語・心理療法を早期に開始

配領域に一致した病変の広がりや経時的変化を認める画像所見から、ほぼ診断は可能である。鑑別診断には、びまん性に浸潤する脳腫瘍（神経膠腫や悪性リンパ腫など）、病変周囲の浮腫（外傷、脳炎、脳膿瘍など）、脱髄疾患（多発性硬化症、ADEM など）、同じ虚血性疾患ではあるが、膠原病、ミトコンドリア脳筋症、片頭痛などがあげられる。

### 【治療のポイント】

治療は、脳梗塞の原因が明らかな場合は、その基礎疾患の治療を行う。脳梗塞の急性期治療は、全身状態の管理を中心とする救急処置と脳循環改善を目的とする特殊治療（閉塞した脳血管を再開通させる血栓溶解療法、血栓の進展を阻止する抗凝固療法、抗血小板療法、虚血による神経細胞や微小循環の障害を軽減する目的で行われる低体温療法）、さらに再発の予防を目的として慢性期治療を行う（表 5）。臥床期から良性位保持に努め、早期に理学療法、言語療法、作業療法を行う。

III けいれん・意識障害を起こす疾患の診療のポイント

5. もやもや病の診療のポイント

田川 哲三\*  
Tetsuzo Tagawa

Key words: もやもや病, 脳血流, ウィリス動脈輪閉塞症

【症状・診察所見のポイント】

もやもや病（ウィリス動脈輪閉塞症）は、内頸動脈終末部から前・中大脳動脈近位部における原因不明の狭窄・閉塞と、それに伴う脳底部を中心とした異常血管網（もやもや血管）の出現を両側に認める疾患である。発症の好発年齢は2峰性であり、4～5歳をピークとする若年型と30～40歳をピークとする成人型とがみられる<sup>1)</sup>。若年型は脳虚血症状を、成人型では頭蓋内出血の症状で発症することが多い。小児期発症例は一過性脳虚血発作（TIA）で発症することが大部分で、激しい啼泣、熱い食物を食べるなどの過呼吸を伴う動作後に片麻痺、不随意運動、構語障害などの神経症状がみられる。とくに、年齢の低い例では発症時にすでに梗塞に陥っている例もしばしばみられ、予後不良例となる。ときに頭痛のみの訴えもみられ、注意しなければならない。

【検査の進め方のポイント】

病歴・症状より本疾患を疑った場合、当科では脳波、経頭蓋 Doppler 法により1次スクリーニングをしている（図）。脳波上過呼吸負荷で rebuild up 現象がみられればほぼ本症の診断として間違いないが、このときに臨床症状（けいれん、片麻痺など）を伴うことがしばしばあり、注意を要する。必ず主治医など医師が行うべきである。過呼吸直後に酸素を投与すると改善が早い<sup>2)</sup>。MRI や MRA による画像診断に関しては厚生労働省研究班によ

\* 大阪厚生年金病院小児科  
〒553-0003 大阪市福島区福島 4-2-78  
TEL 06-6441-5451 FAX 06-6445-8900  
E-mail: tt8636@fw.okn.gr.jp

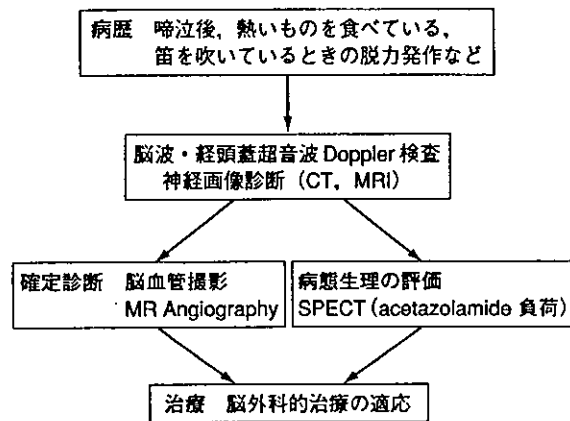


図 小児もやもや病の診断手順

る診断の指針がある（表）。病態診断としては PET や SPECT による脳血流・代謝の測定が重要である。安静時と acetazolamide 負荷時の脳血流量の測定により脳循環予備能を評価することが可能である。本疾患の若年型虚血例ではほとんどの例が脳循環予備能が低下しており、頭蓋内盗血現象がみられることが多い<sup>3)</sup>。最近、本疾患の遺伝子解析が積極的に行われており、将来的に遺伝子診断も可能となるであろう。

【診断・鑑別診断のポイント】

まず詳細な問診をとり本疾患を疑うことから始まる。診断は厚生労働省研究班のウィリス動脈輪閉塞症診断基準の手引きに示すとおりである（表）。小児例では前述のように頭痛のみの例や不随意運動が主症状の例がみられ<sup>4)</sup>、診断が遅れることもある。また、脳波上過呼吸時に高振幅徐波と意識障害を認めたり、けいれん発作が出現したりするの

## 脳波・筋電図の臨床

## 小児誘発脳波の臨床 (4) 前頭葉離断症候群における認知・感情機能の解離

*Dissociation between cognitive and emotional functions in the patients with frontal disconnection syndrome*

青柳 閣郎 相原 正男\* 神谷 裕子  
AOYAGI Kakuro AIHARA Masuo KAMIYA Yuhko

長田美智子 金村 英秋 山城 大  
OSADA Michiko KANEMURA Hideaki YAMASHIRO Dai

岩垂 喜貴 杉田 莞爾\* 中澤 眞平\*\*  
IWADARE Yoshitaka SUGITA Kanzi NAKAZAWA Shinpei

- ・それぞれ異なる白質病変による前頭葉離断症候群児2名において、神経心理学的、電気生理学的検討を行った。
- ・腹側経路が離断した14歳男児と、背側経路が離断した12歳女児を対象に、社会的に不快な画像を提示したときの交感神経皮膚反応(SSR)を計測した。また、ウイスコンシン式カード分類テスト(WCST)も施行した。
- ・腹側経路の離断では、社会的に不快な画像に対してSSRは出現しなかった。背側経路の離断では、WCSTが低成績であった。
- ・前頭葉機能障害では、認知および感情機能を評価する必要がある。情動反応の客観的評価にSSRは臨床的に有用と考えられる。

## KEY WORDS

前頭葉離断症候群、認知機能、情動反応、ウイスコンシン式カード分類テスト、交感神経皮膚反応

## はじめに

前頭葉は知覚した外的刺激および情動に代表される内的欲求の情報を統合し、意思決定や行為を形成するとされている<sup>1)</sup>。それぞれの情報は、異なる伝達経路を経て前頭葉に至ると考えられている。すなわち、外的刺激を伝達する背側経路と、内的欲求を伝達する腹側経路である<sup>2)</sup>。

われわれは、この前頭葉への情報伝達経路のいずれか1つが障害された2症例に対し、認知・感情機能の解離を神経心理学的、電気生理学的に認めたので報告する。

## 対象および方法

## 1. 症 例

症例1は、12歳女児。2歳時、急性巨核芽球性白血病を発症し、6歳時に同種骨髄移植を施行した。その後、中枢神経系での再発を認めたため、メソトレキセートおよびcranial radiationを実施し、現在に至るまで再発を認めていない。しかし、治療後より短期記憶の障害、注意の持続障害、学習障害が出現した。頭部MRI上、両側前頭葉の側脳室前角前方、すなわち前頭葉皮質下白質に、T2強調像およびFLAIR法冠状断像で高信号域を認めた(図1a)。臨床症状、頭部MRI所見などよ

山梨大学医学部小児科学教室 \*講師 \*\*教授

Address/AIHARA M: Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Yamanashi, YAMANASHI 409-3898

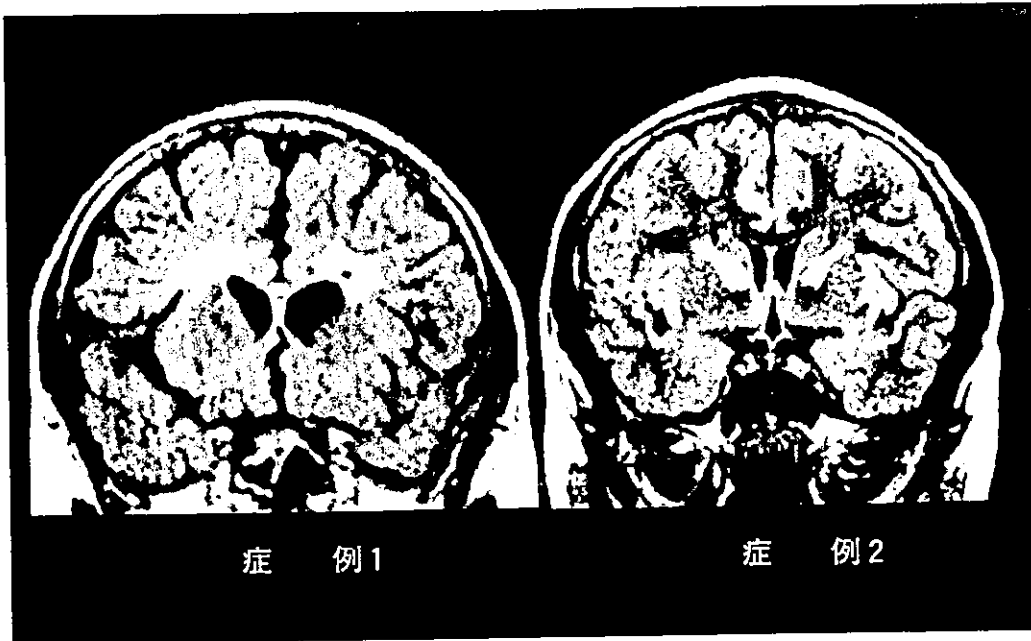


図1 頭部MRI

a: 症例1の頭部MRI, FLAIR法冠状断像, 側脳室前角周囲の前頭葉皮質下白質に高信号域を認める。  
b: 症例2の頭部MRI, FLAIR法冠状断像, 内包前脚, 膝部に高信号域を認める。

り, メソトレキセートおよびcranial radiationによる壊死性白質脳症と診断した。

症例2は14歳男児。6歳時, 顔面に色素沈着が出現し, 近医でACTH不応症と診断されハイドロコルチゾンの補充療法を受けていた。12歳頃より疲れやすい, 集中力がない, 授業中に歩きまわる, 友人や近所の子供に乱暴するといった行動異常が目立つようになり当科を受診した。頭部MRI T2強調像およびFLAIR法冠状断像で両側内包前脚, 膝部に高信号域を認めた(図1b)。副腎不全症状, 白質の脱髄より副腎白質ジストロフィーを疑い, 血漿脂肪酸分画比における極長鎖脂肪酸を測定したところ, その高値から, 副腎白質ジストロフィー症と確定診断した。

## 2. 神経心理学的検討

本症例に対し, 前頭葉機能検査として慶応式ウィスコンシン式カード分類テスト(Wisconsin

card sorting test; WCST)<sup>3)</sup>を施行した。なお, 全般的な認知機能を評価するため, WISC-R (Wechsler intelligence scale for children-revised)もあわせて施行した。

## 3. 神経生理学的検討

情動機能を評価するため, 交感神経皮膚反応(sympathetic skin response; SSR)を測定した。方法は画像を被験者の眼前1mにあるコンピュータディスプレイ上に提示し, このとき生じるSSRを計測した(図2)。SSRの記録は脳波計および誘発電位検査装置(日本光電社製Neuropack 8)を用い, 記録電極は右手掌, 基準電極は右手背より導出して計測した。あらかじめ, 7~13歳の健常小児18名に対してアンケートを行い, 不快, 中性, 快と情動評価された画像を21枚準備した。実際に使用した画像は, モラルに反する画像(図3a), モラルに関連のない画像(図3b)などであ



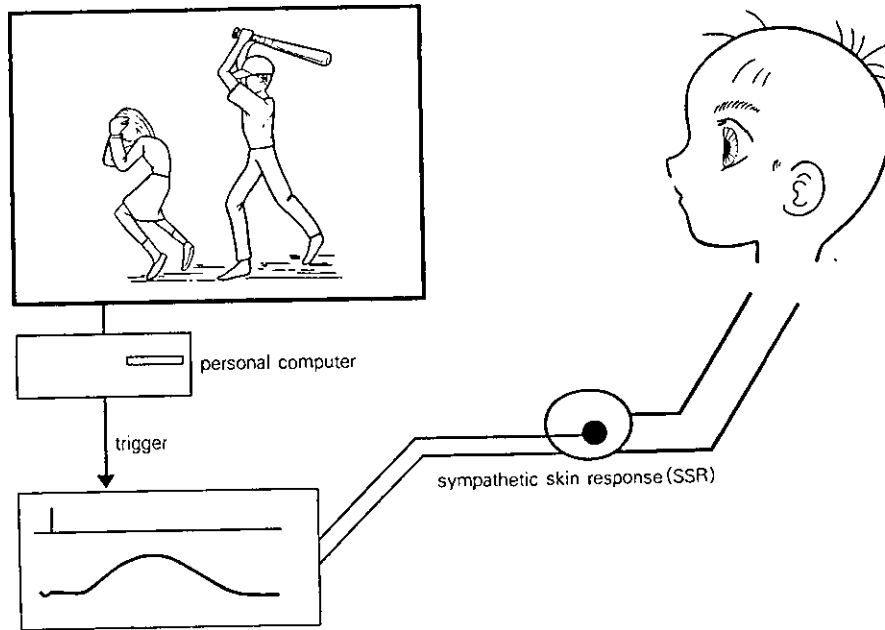


図2 SSR計測の模式図

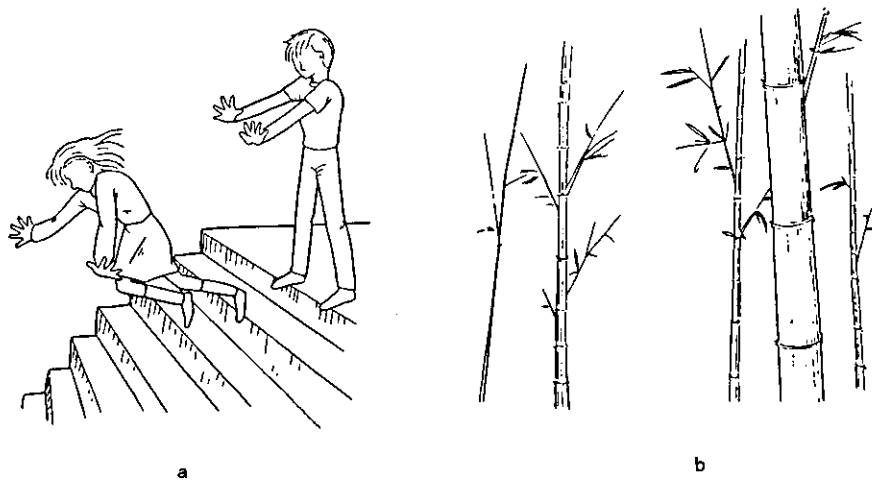


図3 提示画像例  
 a : 反社会的な画像の例.  
 b : 中性的な画像の例.

る。各画像の提示時間は1.5秒で、同時に脳波計と誘発電位検査装置へトリガー信号を出力した。画像提示間隔は10秒とし、画像提示順序は不快、中性、快の属性がランダムになるように設定した。

試行は、画像を注視させるだけの受動的課題を3回行ったあと、画像に対する評価（不快、中性、快）を口述させる能動的課題を行った。

## 結 果

神経心理学的検査結果を示す(表1)。症例1のWCSTは達成数1(同年齢平均値2.46)<sup>1)</sup>と低値、保続数13(同年齢平均値6.70)<sup>1)</sup>と高値であった。WISC-RはFIQ76, VIQ92, PIQ62で主として動作性検査が低成績であった。以上より、症例1は、視覚的短期記憶、継次的処理、カテゴリーのリセットといった認知機能が低下していることが示唆された。これに対し、症例2のWCSTは達成数6(同年齢平均値3.0)<sup>1)</sup>と高値であり、WISC-RもFIQ96, VIQ96, PIQ97と正常知能であった。これらの神経心理学的検査から症例2は認知機能正常と評価された。

次に、SSRの結果を示す。中性画像では症例1、症例2ともにSSRの出現を認めなかった。不快画像を提示した時、症例1は受動的課題でもSSRの出現率は83%と良好で、振幅も最大で2,300 $\mu$ v

表1 神経心理学検査結果

	症例1	症例2
WISC-R		
言語性IQ	92	96
動作性IQ	62	97
総IQ	76	96
Wisconsin card sorting test		
達成数	1	6
保続数	13	0
セット維持困難数	2	0

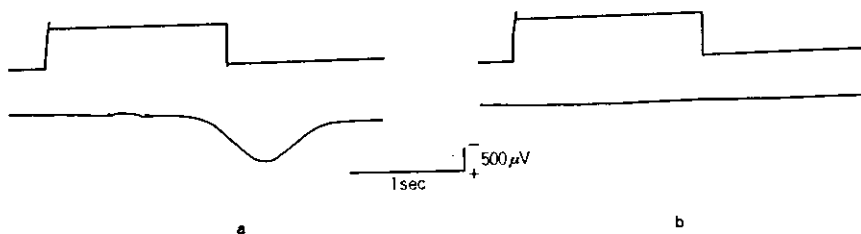


図4 SSR計測例

- a: 症例1におけるSSR計測例。不快な画像に対し、明瞭なSSRが出現している。  
b: 症例2におけるSSR計測例。SSRの出現は認められない。

(平均1,600 $\pm$ 917 $\mu$ v)であった(図4a)。しかし、受動的課題のSSR振幅は試行を重ねる毎に低下した。能動的課題では最大振幅1,700 $\mu$ v(平均1,000 $\pm$ 639 $\mu$ v)の明瞭なSSRの出現を再び認め、試行を重ねても振幅は低下しなかった。一方、症例2は受動的課題では、不快な画像に対するSSRの出現は認められなかった(図4b)。さらに、能動的課題でも、SSRの出現は確認されなかった。

## 考 察

前頭葉は多くの脳部位から神経線維入力を受けて情報を獲得し、それらを統合して行為を形成するとされている<sup>1)</sup>。とくに、視覚刺激に関しては大きく分けて2つの異なる経路が存在するといわれている。一つは、頭頂連合野から前頭前野背外側皮質に至る背側経路で、空間的監視等の外的刺激の処理に関与している。もう一つは、下部側頭葉視覚連合皮質、扁桃核、視床背内側核、内包前脚から前頭葉眼窩面に至る腹側経路であり、情動に代表される内的情報が関与すると考えられている<sup>2)</sup>。

従来より、SSRは遠心路の汗線を支配する無髄C線維の末梢性交感神経活動を反映していると考えられており<sup>3)</sup>、交感神経活動を定量的に評価する方法として、主として自律神経検査として臨床応用されてきた<sup>7)</sup>。一方、SSRに対する中枢神経系の影響は、これまで受動的注意に関して指摘されてきたが<sup>8)</sup>、能動的注意に関する影響が報告さ

れている<sup>10)</sup>。さらに、社会的判断を要する内容などの情動的要素を含む視覚刺激によってSSRが出現することが報告されており<sup>11)</sup>、刺激が不快であるほど振幅、出現率ともに高くなるといわれている<sup>12)</sup>。

背側経路が離断された症例1は、神経心理学的検査における低成績が示すように、外的刺激の認知や情報統合が障害された。その結果、短期記憶障害や保続などの、いわゆる前頭葉機能障害や学習障害をもたらしたものと思われる。しかし、腹側経路は保たれていたため、正常な情動反応と、それに伴うSSRの出現を認めたと考えられる。SSR出現が良好であった症例1においても、受動的課題を反復するごとにSSR振幅は減衰していった。これは、刺激に対するhabituationがおこったためと考えられる<sup>13)</sup>。日常生活においても、ビデオゲームなどで暴力的な描写が反復される環境にあれば、健常小児でもそのような暴力的場面に対する情動反応が低下していく可能性がある。

症例2における不快画像に対するSSR出現の欠如は、内包前脚の脱髄に伴う腹側経路の離断による情動反応の低下を反映しているものと考えられる。驚くべきことに、症例2はSSRが出現しないにもかかわらず、不快な画像は不快と評価していた。本症例は視覚性認知機能をはじめとする知的機能に障害がないため、善悪の判断が可能であったと考えられる。しかし、なぜ行為障害が出現してしまったのだろうか。Damasioは、前頭葉眼窩部・腹内側損傷者に見られる社会的行動障害について、ソマティック・マーカー仮説<sup>(14)(15)</sup>を提唱し

た。ソマティック・マーカーとは、われわれの行動選択に対する重みづけ(bias)であり、脳幹から視床下部、大脳皮質にいたる広い脳領域に、体性感覚マップとして存在しているという。そして、認知された外的刺激に対し体性感覚マップが行動の将来の結果を良い/悪いで情動反応として提示し、意思決定や行動選択を援助するとされる。とくに前頭葉内側眼窩部は外的な認知と、このソマティック・マーカーを結びつける役割を果たしていると考えられている。症例2は、前頭葉と脳幹、辺縁系との連絡が途絶した結果、ソマティック・マーカーすなわち情動反応が出現しないため、行動に対する重みづけが不能となり、反社会的な行為障害が惹き起こされたものと思われる。

今後、行為障害等の症例に対し、通常の神経心理学的検査では検出しにくかった情動機能を、SSRを応用することにより客観的に評価できるものと考えられる。

## 結 語

異なる前頭葉への経路が離断された2症例に対し、神経心理学的検査と視覚的刺激に対するSSRについて検討した。その結果、SSRは腹側経路が関与する情動反応の評価に有用であることが示された。今後、SSRは情動機能の客観的評価法として臨床応用が期待される。

なお、本研究の一部は、(財)てんかん治療研究振興財団の助成金によって行われた。

## 文 献

- 1) Damasio A: The feeling of what happens -body and emotion in the making of consciousness-, Harcourt Brace, New York, 1999.
- 2) Bear DM: Hemispheric specialization and the neurology of emotion. Arch Neurol 40: 195-202, 1983.
- 3) 鹿島晴雄, 加藤元一郎: Wisconsin Card Sorting Test (Keio Version) (KW CST). 脳と精神の医学 6: 209-215, 1995.
- 4) 永田陽子, 五十嵐一枝: 小児における新修正 Wisconsin card sorting test の検討—その1, 小学生健常児の結果について, 小児の精神と神経 32: 123-131, 1992.
- 5) 五十嵐一枝, 永田陽子: 小児における新修正 Wisconsin card sorting test の検討—その3, 健常中学生の結果について, 東京女子医大誌 62: 295-300, 1992.
- 6) 渡辺康公: Sympathetic skin response (SSR) の臨床応用に関する研究 (第1報) ヒトSSRの基礎的性質. 臨床神経 27: 442-448, 1987.
- 7) Shakai BT et al: Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47: 536-542, 1984.

- 8) Knight RT: Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 383: 256-259, 1996.
- 9) Aihara M, Sata Y, Osada M et al: The effects of higher cortical functions on sympathetic skin response. In *Recent advances in human neurophysiology*, Hashimoto I, Kakigi R (eds), p1089-1094, Elsevier, Amsterdam, 1998.
- 10) 長田美智子, 相原正男, 奥山純子ほか: 高次脳機能由来の交感神経皮膚反応. *臨床脳波* 40: 771-775, 1998.
- 11) 長田美智子, 尾崎由基男, 相原正男ほか: 高次脳機能が sympathetic skin response (SSR) に及ぼす影響—持続的に出現する SSR に先立つ準備電位の関与—. *医学検査* 48: 1605-1609, 1999.
- 12) Damasio AR, Tranel D, Damasio H: Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behavioural Brain Research* 41: 81-94, 1990.
- 13) Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM et al: Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiol* 30: 261-273, 1993.
- 14) Damasio AR: *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*. Grosset/Putnam, New York, 1994.
- 15) Damasio AR: The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R soc Lond B Biol Sci* 351: 1413-1420, 1996.