

表2 運動神経伝導速度所見

Date of Exam.	Nerve	MCV (m/sec)	CMAP (mV) Dist/Prox	DL (msec)
Aug. 4, 2000	Rt. Median	導出不能		
	Rt. Ulnar			
	Rt. Tibial			
	Lt. Median	導出不能		
	Lt. Ulnar			
	Lt. Tibial			
Sep. 7, 2000	Rt. Median	14.08	0.44/0.75	39.2
	Rt. Ulnar	3.78	1.40/1.01	31.4
	Rt. Tibial	6.19	0.13/0.16	63.0
	Lt. Median	6.03	0.14/0.70	29.7
	Lt. Ulnar	3.75	0.90/0.72	29.4
	Lt. Tibial	8.42	0.15/0.16	48.2

た。治療開始71日目には手をつないで歩けるようになった。末梢神経伝導速度は、治療開始65日目で、低下しているものの導出可能になった(表2)。髄液蛋白は、治療開始63日目には111mg/dlに低下した。プレドニゾロンは投与開始36日目より漸減。経過良好にて12mg隔日投与の段階で10月18日(入院77日目)に退院した。退院後の経過も良好で、治療開始100日目には独歩可能になった。深部腱反射は、治療開始128日目ごろから認められるようになった。現在、発症以前とほぼ同等の日常生活が可能となっている。

## 考 察

本症例では、発症から治療開始までに約3カ月を要した。その理由として、患児は重度の精神運動発達遅滞を基礎にもつ発達障害児であったため、患児からの意思伝達による症状聴取が困難であり、発症当初「歩かないのか」それとも「歩けないのか」を区別することが難しかった。しかし、神経学的所見から末梢性のニューロパチーが疑われ、検査所見も含めCIDPの診断基準(“probable CIDP”)<sup>2)</sup>を満たすニューロパチーと診断した。

本邦におけるCIDPの有病率は、人口10

万人あたり1~1.5と推定されており<sup>3)</sup>、新生児、乳児を含めたあらゆる年齢層にみられると報告されている<sup>1)4)5)</sup>。しかしながら本邦では、15歳以下の小児についてCIDPの報告は少ない<sup>6)~19)</sup>。これについては、1991年に米国神経学アカデミーにてCIDPの診断基準が提唱されるまでは疾患概念が不明瞭であったため、CIDPの患者が見過ごされてきた可能性が指摘されている<sup>15)</sup>。

CIDPは運動、感覚系の末梢神経に起こる慢性進行性あるいは再発性の脱髄性多発根神経炎で、脱髄の機序は不明な点も多いが、免疫学的異常と考えられている<sup>20)</sup>。このため本症例に対しては副腎皮質ステロイド療法や免疫抑制剤の投与、免疫グロブリン大量投与など、免疫状態の適正化が治療法として試みられている。本症例では副腎皮質ステロイドが奏効し、ステロイド減量中に症状の再発は認められなかった。報告されている小児の治療例については、15症例中ステロイド(パルス療法を含む)療法が10例、 $\gamma$ グロブリン療法が2例、血漿交換療法が1例、自然軽快が1例であり、ステロイド療法を選択した症例が多かった(表3)。 $\gamma$ グロブリン療法、血漿交換療法の症例についても当初はステロイド

表3 本邦における CIDP の報告例

報告者	報告年度	性	発症年齢	基礎疾患	治療内容	ステロイド反応性	MAG	SGPG	GM 1	GD 1 b
須貝ら	1986	男	2歳	なし	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
目崎ら	1988	女	14歳	なし	血漿交換療法	無	—	—	—	—
酒井ら	1989	女	12歳	—	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
松岡ら	1989	男	11歳	なし	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
山本ら	1989	女	12歳	—	なし(自然軽快)	無	—	—	—	—
熊沢ら	1989	男	13歳	—	—	—	—	—	—	—
Takuら	1990	女	8歳	なし	γグロブリン	無	—	—	—	—
馬場ら	1992	男	12歳	遺伝性運動ニューロパチー	γグロブリン	無	—	—	—	—
若井ら	1992	女	13歳	—	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
渡辺ら	1993	女	11歳	なし	プレドニゾロン	有	—	—	陰性	陰性
小林ら	1993	男	11歳	なし	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
小林ら	1993	女	5歳	—	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
青戸ら	1997	女	8歳	—	プレドニゾロン	有	×800	—	—	—
青戸ら	1997	男	7歳	—	プレドニゾロン	有	—	—	—	—
青戸ら	1997	女	12歳	—	プレドニゾロン	有	—	—	0.228	0.207
本症例	2002	男	11歳	重度精神運動発達遅滞	プレドニゾロン	有	陰性	陰性	陰性	陰性

注 — : 報告なし

療法が選択されている。このように小児 CIDP の治療について、現時点では副腎皮質ステロイド療法が主体となっている。しかし、CIDP は病状も経過も症例ごとに様々で、各治療法の効果も完全とはいえず、副作用、費用の問題もあることから、症例ごとに適切な治療法の選択が必要であろう。

近年、脱髄性末梢神経疾患において、髄鞘に対する抗体が各種検出され、病態解明の手掛かりとして注目されている。そのひとつに血清抗 GM<sub>1</sub> 抗体がある。末梢神経の髄鞘は、主に蛋白質と脂質から構成されている。脂質の主体性分であるガングリオシドは主として GM<sub>1</sub> および GD<sub>1a</sub> から構成されており、その GM<sub>1</sub> に対する抗体が M 蛋白血症にともなうニューロパチーや、運動神経障害を主体とするニューロパチーで認められることが報告されている<sup>21)22)</sup>。CIDP に関しては、抗 GM<sub>1</sub> 抗体が検出された報告が散見されては

いるが、運動ニューロン疾患や多巣性運動ニューロパチー例と比べ陽性頻度は低い<sup>23)</sup>。本症例においても、抗 GM<sub>1</sub> 抗体は陰性であった。

最近では、ガングリオシド抗体以外の酸性糖脂質に対する血清中の自己抗体が注目されている。ひとつは myelin-associated glycoprotein (MAG) であり、もうひとつは sulfoglucuronosyl paragloboside (SGPG) である。MAG が中枢神経系にも多量に含まれるのに対し、SGPG は末梢神経に特異的な糖脂質であり、多発神経炎患者の血中抗体の標的抗原である可能性が議論されている。SGPG は強い免疫原性を持ち、末梢神経炎の標的になり得るため、抗 SGPG 抗体陽性の症例ではステロイド治療抵抗性を呈する例もある<sup>24)</sup>。本症例では MAG、抗 SGPG 抗体とも陰性であり、ステロイド治療奏効との関連性も示唆された。

## 結 語

CIDP の11歳男児例を報告した。本症例はステロイド内服治療が奏効した。小児期発症の CIDP の報告を比較し、ステロイド反応性は本症例も含めた14例中13例 (92.9%) に認められた。患児は多発小奇形と重度精神運動発達遅滞を基礎にもっており、他覚的な神経学的所見の重要性をあらためて考えさせる貴重な症例と思われた。

## 文 献

- 1) Dyck PJ et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50: 621~637, 1975
- 2) Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 41: 617~618, 1991
- 3) 馬場正之: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - multifocal demyelinating neuropathy -. *脳神経* 44: 709~718, 1992
- 4) McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 110: 1617~1630, 1987
- 5) Prineas JW, McLeod JG: Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 27: 427~458, 1976
- 6) 若井周治: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy の1女児例. *臨床小児医学* 40: 181~184, 1992.
- 7) 須貝研司: 慢性再発性多発神経炎. *小児科* 27: 1367~1379, 1986
- 8) 目崎高広: 血漿交換療法が劇的な効果を示した慢性再発性多発神経炎. *神経内科* 29: 167~171, 1988
- 9) 酒井規雄: 慢性脱髄性脳脊髄末梢神経炎. *神経内科* 30: 30~37, 1989
- 10) 松岡幸彦: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy の臨床特徴. *神経内科* 31: 1~7, 1989
- 11) 山本辰紀: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy における腓腹神経の組織学的所見. *神経内科* 31: 8~14, 1989
- 12) 熊沢和彦: 慢性再発性・進行性多発根神経炎の自律神経障害. *臨床神経* 29: 994~999, 1989
- 13) Taku T, Tamura T, Miike T: Ganmaglobulin therapy in a case of chronic relapsing dysimmune polyneuropathy. *Brain Dev* 12: 247~249, 1990
- 14) 馬場正之: 小児の慢性炎症性脱髄性根神経炎 (CIDP): 遺伝性ニューロパチーとの症候学的類似点とその臨床的問題点. ニューロパチーの臨床と病態に関する研究班平成3年度研究報告書, p.121~124, 1992
- 15) 小林由美子: 慢性炎症性脱髄性根神経炎 (CIDP) の1小児例. *東女医大誌* 63(臨時増刊): 285~292, 1993
- 16) 永富文子: 乳児期発症の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの1例. *日本内科学会雑誌* 88: 704~706, 1999
- 17) 織田雅也: 著明な onion bulb 様の病理変化を呈し遺伝性末梢神経障害に類似した慢性再発性脱髄性多発根神経炎の若年発症例. *脳神経* 51: 1075~1079, 1999
- 18) 渡辺幸恵: 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎を合併した多発性硬化症. *脳と発達* 25: 70~75, 1993
- 19) 青戸和子: 小児期発症の慢性脱髄性多発ニューロパチーの長期治療における臨床的検討. *北里医学* 27: 45~51, 1997
- 20) Dyck PJ, Prineas J, Pollard J: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. In *peripheral neuropathy*, 3rd ed, ed by Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, et al, W.B. Saunders, Philadelphia, p.1498~1571, 1993
- 21) Pestronk A, Chaudhry V, Feldman E L: Lower motor neuron syndromes defined by patterns of weakness, nerve conduction abnormalities, and high titers of antiglycolipid antibodies. *Annals of Neurology* 27: 316, 1990
- 22) Sadiq S A, Thomas F P, Kilidireas K: The spectrum of neurologic disease associated with anti-GM1 antibodies. *Neurology* 40: 1067, 1990
- 23) 西尾建資, 梶 龍児: 抗 GM1 ガングリオシド抗体と神経系. *診断と治療* 81: 715~719, 1993
- 24) 山脇正永, 水澤英洋: 硫酸化グルクロン酸含有糖脂質 (SGPG) と末梢神経疾患. *脳の科学* 20: 1129~1134, 1998

# 知能の発達

阿部敏明

ABE Toshiaki/保健医療・福祉施設あしかがの森 あしかがの森足利病院

知能とは、初回または複数回の直面した場面において、中枢神経系への情報の蓄積と蓄積されている記憶の回想、引き出しをし、適切な対応をとることであると考えられることから、現在考えられている記憶の分類、機序、責任中枢、関連する神経系の年齢に伴う成熟と障害を検討するとともに、それぞれの記憶がどのように知能の進歩に関与するのかを人の胎児期から検討した。また、記憶と知能の進歩は、遺伝的制御と環境的因子に規定されていることを略述した。

## 知能の定義

ブリタニカ国際大百科事典によると、「知能(intelligence)とは、さまざまな環境内の状況下でその環境へ適応することであり、環境を変え新しい環境を見出すことも含み、より有効に事態に対処するために自己変革を伴い、知覚認知、学習、記憶、推理、問題解決などの過程が関与する」と記載されている<sup>1)</sup>。この記載は、多くの研究者に基本的には受け入れられる内容であるが、知能には種々の研究者、研究領域の数と同じ数の多様な定義があるので、本章では、より生物・医学的な定義に基づき考える。

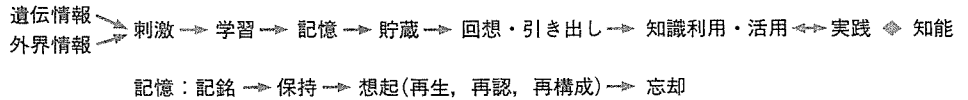
リンパ球は種々の抗原刺激情報に応じて抗体を産生し、この過程がリンパ球に記憶され遺伝情報として保存され続ける。同様な刺激を再度受けると、記憶された情報に応じて取捨選択しな

がら適切な抗体を産生する。この抗体産生過程は、広い意味では細胞の獲得された知能ともいえる。ほかの遺伝情報発現の例として、卵細胞や精原細胞の場合には、遺伝情報が遺伝的に伝達され記憶されており、生体形成に必要な機能を発揮するための情報が順次引き出されながら発生が進む。神経組織をつくるために必要な記憶された遺伝情報も発現されるが、神経組織は胎生期から発生・成長する際に周囲からの刺激を受け、脳が記憶(memory)として貯蔵するので、非常に多くの記憶が脳内に広く存在することになる<sup>2)</sup>。これらの記憶のなかから必要な情報(知識; knowledge)を引き出し、有効に活用し実践する能力が知能である。すなわち、表1に示すように、人は遺伝的に受け継いだ情報と、外界からの刺激による情報を取り入れながら学習し(learning)、記憶として蓄積・貯蔵し、そのなかから知識として取り出し、その状況に合わせて適切に活用し、実践

### Key words

知能  
記憶  
遺伝的制御  
環境因子  
責任中枢  
知能障害

表1 知能と記憶の成り立ち



しながら生存している。知能とは、この引き出す過程以降の機能と考えられる。また、その時まで記憶されていない新しい刺激や情報に遭遇した時には、それらを取捨選択し、記憶として保存する一方、貯蔵された記憶のなかで最も適切に対応できる情報を取り出し、新しい情報と照合しながら解釈対処する能力も知能であり、人の発達には知能の発達の積み重ねである。

## 知能と記憶

蓄積された記憶を整理して知識とし、運用することによって知能が発揮されることが考えられるので、知能の発達には記憶とその蓄積が先行することになる。遺伝的に獲得され、プログラムに従って順次発現される情報も、発現段階で周囲の環境からの刺激により修飾される。たとえば、神経系は外胚葉を原基として発生するが、その開始はまず中胚葉からの働きかけに応じて神経細胞への分化が始まり、グリア細胞は1, 2型アストログリア、オリゴデンドログリアに、オリゴデンドログリアはオリゴデンドログリアにそれぞれ分化するが、Greenらが示しているように、オリゴデンドログリアを視神経抽出液とともに培養すると、1型アストログ

リアに分化する<sup>3)</sup>。このように、本来持つ記憶の発現は、環境からの刺激に応じて修飾されて発生する。このような遺伝的に受け継がれた記憶とともに、新しく修飾された記憶が脳内で蓄積され、知能の発達が推進される。現在までに示されてきている記憶の過程は、表1に示すように多くの段階を経る。

## 記憶の種類

記憶はSquireによると、表2に示すように感覚記憶、短期および作動記憶、長期記憶の3つに大きく分類される<sup>4)</sup>。

### 1. 感覚記憶

感覚器官へのすべての刺激は感覚記憶(sensory memory)にまず保存される。すなわち、視覚、聴覚、知覚(触覚、温痛覚)、味覚、嗅覚、体性感覚器官などへの刺激はそれぞれの感覚器官に保持され、感覚情報貯蔵(sensory information store; SIS)に貯蔵されるので、保持される情報はかなり多い。しかし、視覚では1秒間弱、聴覚では約4秒間の短い期間のみ保持され、Buchel & Fristonによると、注意されることによりその記憶は短期記憶(short term memory; STM)に転送

される<sup>5)</sup>。新しく初めて遭遇する刺激は注意されるものとされないものに分かれ、注意されない刺激は消失する。注意されるもの、されないものは刺激を受けた時の状況や感情によっても影響される。転送先の短期記憶をする組織の容量は小さいので、感覚記憶から転送された時に多くの記憶が保持されずに消失される。視覚刺激は目に入るもの(明暗も含む)、聴覚刺激は耳に聞こえるもの(単純な振動も含む)である。書かれた文字の音読には、文字刺激が言葉としての音声的な形態に変換されるという。すなわち、文字で書かれた言葉は視覚情報刺激として記憶され、その記憶が既存の音として聞こえる言葉の記憶と照合され、変換される。子どもたちの経験する視覚および聴覚情報が認識できるのは、知識として蓄積された感覚記憶を含む高次機能の効果によるといわれており、これらの記憶の蓄積は知能発達の大きな要因を占める。人は、胎児、新生児期にも多くの感覚刺激に曝され、海馬は新生児期にはすでに機能しているので、音や環境からの刺激の蓄積が始まる。しかし、上位中枢が未熟なので蓄積されない部分が多く、知能発達は限局的と考えられる。

## 2. 短期記憶(STM)

Millerによって、STMの容量は $7 \pm 2$ (5~9)しかないということが示された<sup>6)</sup>。7±2という数はマジカルナンバーと呼ばれ、7語以下を注意して聞くと、個人差はあるが約20秒間の短時間のみ保持される記憶であり、STMの情報は200msで壊れ、時間の経過とともに失われる。STMはchunking(チャンク化)することにより強化される<sup>7)</sup>。また、このSTMをさらに長く記憶する場合には、何度もその刺激を受けること、または反復して想起することが必要であり、この行為をリハーサルといい、維持および緻密化リハーサルに分類される。STMは維持リハーサルによって維持され、緻密化リハーサルによって長期記憶(long term memory; LTM)に転送される。STMを蓄える貯蔵庫を短期記憶貯蔵(short term store; STS)と呼ぶ。

最近では、STMを発展させた作動記憶(working memory)があり、短期的な情報の保存と認知的な情報処理を行い作業記憶とも呼ばれ、数秒から数分の記憶である。その容量には個人差があり、その容量の差によって個人の行為が変わるが、知能の発揮に重要な役割を占める。Baddeleyは作動記憶を中央制御系、視空間スケッチパッド、音韻ループおよびこれら3系を統合したエピソード・バッファー(episodic buffer)に分類した<sup>8)</sup>。中央制御系は作業記憶内部の視空間スケッチパッド、音韻ループを制御し、長期記憶との間

表2 記憶の分類

- a. 感覚記憶(感覚記憶貯蔵)
  - 視覚
  - 聴覚
  - 触覚
  - その他の感覚
- b. 短期記憶(短期記憶貯蔵)
  - リハーサル
- c. 作動記憶(作業記憶)
  - 中央制御系
  - 音韻ループ
  - 視空間スケッチパッド
  - エピソードバッファー
- d. 長期記憶(長期記憶貯蔵)
  - d1. 陳述記憶(宣言的記憶)
    - d1.1 エピソード(生活)記憶
    - d1.2 意味記憶
  - d2. 非陳述記憶(非宣言的記憶)
    - d2.1 手続き記憶
    - d2.2 プライミング記憶
- e. その他
  - e1. 自伝的記憶
  - e2. 展望的記憶
  - e3. 回想的記憶

(文献4より改変引用)

で情報のやりとりをするシステム、音韻ループは聴覚的な情報を保存し、言語を理解、推論を行うための音韻情報を保存するシステム<sup>9)</sup>、視空間スケッチパッドは視覚的な情報を保存し、視覚的・空間的なイメージを操作したり、保存したりするシステムをいう<sup>10)</sup>。胎児期から始まる母親の声、脈音や乳幼児期の母親などからの同じ刺激(音韻ループ、視空間スケッチパッド)の反復がリハーサルに相当し、記憶を増やすといわれ、生後1ヵ月の記憶が重要である。Rypmaらによると、老化に伴う変化では中心制御系の低下が起きるが、他の2項目の変化は少なく言語

能は低下しないという<sup>11)</sup>。

## 3. 長期記憶(LTM)

LTMは長期間保持される記憶であり、長期記憶貯蔵(long term store; LTS)に蓄えられる。忘却しない限り、死ぬまで保持される。この記憶の活用が知能の表現に当たるので、蓄積に伴って知能の発達を進める大きな要因を占める。長期記憶は図1に示すように、陳述(宣言的)記憶と非陳述(非宣言的)記憶に分類され、陳述記憶は意味(semantic)記憶とエピソード記憶に分類される。意味記憶は言語による表現ができ、勉強して身に付く言葉の意味や概念の記憶であり、数分から数年の記憶である。エピソード記憶は自己の体験したことや出来事についての生活の記憶であり、短時間に起きた事柄の記憶である。非陳述(非宣言的)記憶は言葉で表現できない記憶であり、手続き(procedural)記憶・プライミング記憶に分類される。手続き記憶は体で覚え、物事を行う時の手続きについての記憶であり、数分から数年の記憶である。先行する事柄が後続する事柄に影響を与える状況をプライミングの効果といい、プライミング記憶はそのような状況の記憶を指す。以上の分類とは異なった分類として、自伝的記憶(自分自身に関する事柄についての記憶)、展望的記憶(将来行う行動についての記憶)、回想的記憶(過去の出来事についての記憶)がある<sup>12)</sup>。

LTMの忘却は、エビングハウス(H. Ebbinghaus)の忘却曲線によって表され、エピソード記憶は忘却しやす

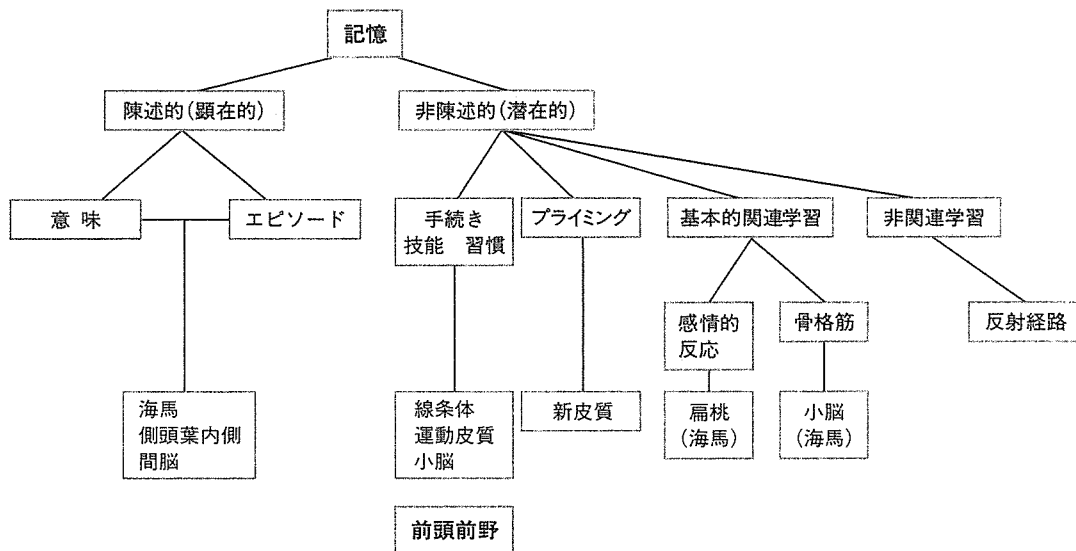


図1 長期記憶  
(文献12より引用改変)

く、手続記憶は忘却しにくい。忘却の機序は、経過時間とともに失われる減衰、他の記憶と影響しあうことによって失われる干渉などがあると考えられている。LTMに関するFletcherらの最近の研究は、種々の課題を与える前後の脳機能の変化を非侵襲的な機能的神経画像の変化(fMRI, PET, 光トポグラフィ)としてとらえ、記憶の機序の解明を進めており、従来の生理実験の成績に再検討が加えられている<sup>13)</sup>。また、Hauserの報告によると、乳児期から就学前までは認知と行動との乖離が存在する<sup>14)</sup>が、今後は記憶内部での両者の関連も明らかになると考えられる。

### 記憶の責任中枢

Lismanによると、記憶は神経化学分野では、神経細胞内における記憶蛋白質のリン酸化に基づく普遍的な生化学的現象である<sup>15)</sup>。一方、生理心理学領域では、記憶には階層があるといわれ、Tulvingによるモデルでは、手続記憶、プライミング記憶、意味記憶、STM、エピソード記憶の順に、生命の維持などの原始的な記憶から高度の記憶になる<sup>16)</sup>といわれているが、知能発達はこれらの順番に従う責任中枢の成熟に左右される。これらの記憶の責任中枢は、脳障害の症状とその病理的局在とから推定されてきていた。

しかし、最近では前記したように、課題を与えた時の脳機能の変化を機能的神経画像で示す研究によって進められており、多くの新しい知見が得られてきている。これらによると側頭葉内側(海馬、内嗅皮質または嗅皮質周囲)、前視床核、乳頭体、乳頭視床路、視床前核、脳弓、前頭前野皮質(前頭下面、Broca皮質)などが関与しており、これらの部位の障害において記憶の障害が起き、

- ①障害発生の直前の記憶が障害される、
- ②時間的に離れた記憶は障害されにくい、
- ③新しい情報を学習する力は障害される、
- ④最近得た情報は回復されないが、以前に得た情報は免れる、

ことなどが示されている<sup>17)</sup>。情報の保持、登録、想起、思い出し、再収集などには前頭葉が関与していると考えられている<sup>18)</sup>。知的記憶は側頭葉下側面にあり、手続き記憶は小脳、基底核、補足運動野、海馬、反射経路などである。作業記憶では、音韻(phonologic)記憶は前頭前野皮質、Broca領域周辺、Wernicke領域周辺にあり、視覚空間(spatial)記憶は前頭前野皮質、視覚関連領域にあり、リハーサルや操作される情報を扱うことなどが報告されている<sup>19)</sup>。

## 知能障害と記憶

知能は種々の記憶を取り出して適切に利用することであると考えると、知能の障害は記憶の蓄積障害(記憶する事象の受容障害、感覚-短期-作業-長期記憶や遺伝的に規定された記憶の上位中枢への転送障害)および責任中枢の機能障害(蓄積記憶の操作障害、想起・回想障害、実行障害など)によって起きていると考えられ、特に操作や実行は脳全体の活動を必要とする。

遺伝的に障害が起きることは、Eleyら、Daleらにより認知機能遅滞遺伝因子<sup>20)</sup>、言語発達遅延遺伝因子<sup>21)</sup>の存在が示されている。Francisらによる胎児の母体ストレス・行動による非遺伝性遺伝の報告もある<sup>22)</sup>。最近、統合失調症の際に、LTMの意味処理を司る前頭前野、側頭葉内側の構造の破壊作用を持つ1q42上のアレルDISC1/TRAXが証明され、記憶の遺

伝子の一部が示された<sup>23)</sup>。しかし、局所的な異常や障害は、脳の可塑性<sup>24)</sup>によって機能代償が起きるので、障害が軽減されるといわれる。視覚障害者は視覚から得られる刺激がないので、視覚から得る記憶は得られないが、聴覚や触覚を通して視覚現象を理解し、記憶を形成できる。しかし、総合的に活動することが困難になる場合が多い。

Shaywitzによると、Dyslexia(発達性読み書き障害)は語音判別、音韻と文字の結びつき、聴覚性の短期記憶、文字記憶、文字の構成要素に異常があるといわれている<sup>25)</sup>。Happeらは、自閉性障害やADHD(注意欠陥・多動性障害)では記憶の中央制御の障害であると報告している<sup>26)</sup>。自閉症児は「目が合わない」特徴があるが、機序は不明である。Doherty-Sneddonらによると、視線回避(gaze aversion)は知能発達の一段階を示し、会話中に一瞬相手から目をそらすように眼球が動く現象で、3歳半頃から出現し、8歳で成人と同様に難しい課題に接する機会の増加とともに回避の出現は増加する。視線回避の障害は右前頭前野、前頭極の機能停止を伴うという<sup>27)</sup>。

Satzらにより大脳半球分化の個体発生に検討<sup>28)</sup>が加えられたが、DeLongらによると幼少時の脳の障害は記憶障害を起こすが、右脳と左脳でその障害の程度が異なり、その後の知能発達に大きな影響を持つ例<sup>29)</sup>、Vargha-Khademらによる海馬障害でも学業は十分に可能な例<sup>30)</sup>、出生時の出血により右大脳全体の萎縮変性を起こした患児が左片麻痺、感情不安定、攻

撃性、てんかんなどを示すが、身障学級で学べる知能の発達を示せる場合(自験例)など多くの報告があり、成熟過程の脳障害の可塑性によって知能発達の予後の推定を困難にしている。

## 知能の測定

知能の測定は種々の教育、行政の現場で実施され、人々のレベル判定に利用されている。子どもの発達の代表的研究者であるIllingworthは、人の発達理論に基づいた考え方が測定法の基本となると述べている<sup>31)</sup>。従来の心理学的方法は、テストの項目を同じ重さで評点し、数量化して分析に用いていた。近年の子どもの発達や知能の評価には粗大運動機能、注意深さ、反応性、周囲への興味などの評点しにくい項目や、音声や泣き声の特徴、さらに正常の発達と正常範囲の発達の評価も追加され、臨床現場で実施できる方法も行われるようになってきた。しかし、心理学者と小児医学者とでは、評価とその結果を用いた知能予測に関して不一致な点もみられる。

一方、測定法が妥当なものであったとしても、テストを受ける側の状況(健康状態、精神状況、周囲の環境など)に応じて、その評価には大きな差が生じることが知られるようになり、知能指数(intelligence quotient; IQ)の評価を問題視する人もいる。人の知能は多様性を持つので、その評価には多方面からの検討が必要であるが、複雑で項目が多すぎることは、研究や調



査には適しても実用には適さないことにより、現在は従来から用いられてきた方法が現実には用いられている。このIQに対して、情動指数(emotional intelligence quotient; EQ)や社会生活指数(social life quotient)が注目を集めるようになってきている。これらの指数間で相関する場合も相関しない場合もあるので、それぞれの使用目的を十分に考慮して活用することが重要である。

a) 知能発達の理論には、Gesellの成熟優位説とWatsonの環境優位説とがあるが、Piagetの4段階発達による考え方は、人間と環境の相互作用によって発達するとする説である<sup>32)</sup>。

4段階とは、

- ① 感覚運動(sensorimotor)時期：2歳まで、行動(action)、反射(reflex)、協調運動(coordination movement)、情報(information)を表し始める時期、
- ② 前操作(preoperational)時期：2～7歳、言語、知的想像的、認知を示し始める時期、
- ③ 具体的操作(concrete operational)時期：7～12歳、会話技術、論理的理性が進む時期、
- ④ 形式的操作(formal operational)時期：12歳以後、重要な考え(critical thinking)、技能、抽象概念が発達する時期、

である。この考えに基づき知能の発達の評価がされるが、理論に偏りすぎているために目前の子どもたちの発達にそぐわない点があること、この考えの基準を聞き、両親などが必要以上に

子どもの発達を心配する結果を招くこと、子どもの脳の発達は段階や部位の個人差が大きいことなどから、現在は採用されなくなっているが、知能発達に関するひとつの考え方としては重要な提示である。

b) 最近では、実際の子どもたちの発達を観察し、それぞれの年齢幅に合わせた知能の判定法が用いられている。乳幼児期では、知能の表出は運動機能、言語機能、精神機能などが一体となっているので、これらを総合的に評価する方法が用いられている。欧米では、WISC-R、Denver screening testの測定が該当し、わが国では遠城寺式乳幼児分析的発達検査法、津守一稻毛式、新版K式発達検査法、ITPAなどが広く利用され、知能テストは田中一Binet心理テストなどが利用されてきているが、最近では生活するうえでの行動評価、ADL(activities of daily living; 日常生活動作)や感情(emotional)評価などが用いられる。しかし、知能の発達は、知能を構成する多くの因子ごとの発達が、一人の人のなかで直線的ではなく、その程度も因子ごとに同じではないこと、他の人とのそれらの発達の違いも大きいこと、これらの方法による平均的な評価は、その後の成長発達の評価に当てはまらない場合もあること、知能テストの場合には16歳以上の機能評価ができないこと(評価表最高年齢が16歳)、人の知能は一生伸び続けることを表現できないこと、固定された評価点数によってその人の全体像を評価されてしまうことが起きる弊害が出ること、などに

よって、その利用法は限られている。

一方、最近のテストは、統計的な分布に基づいたIQを採用してこれらの欠点を補う努力が試みられている。言語能力、視空間技能、解析可能な技能、反応時間、刺激を認知するに要する時間などを区別して評価し、因子分析を用いて解析をする。しかし、これらの方法によっても知能の一部のみの判定であり、測定できない多くの知能があるといわれている。一方、わが国では、就学時、知的障害、発達障害の程度の評価時などに種々の方法が広く使用され、実際の医療、教育の現場においても活用されているとともに、相互の共通の言語の一部としても利用されている。特に、知的障害者などの場合には16歳の機能には到達できない場合が多く、検査の範囲内での評価が可能なので、生涯を通じた機能評価や作業・教育効果などを評価する場合には有用な方法である。

## 神経系の発達

知能の発達は、それを司る神経系発達に依存している<sup>33)</sup>。妊娠3週頃に中胚葉の刺激によって外胚葉から神経系の発生が開始され、神経板、神経管—神経堤を経て、神経管から6層の分裂能のある神経細胞からなる大脳皮質、神経細胞の移動、定着した後に軸索の伸展、周囲の組織からのシグナルやchemical messengerによる軸索の終点決定などを通して形成されていく。胎生7～11ヵ月頃に大脳、小脳など

の中樞神経系の構築が形成される。神経細胞は生後にも分裂をし続け、成長は止まることなく、死ぬまで絶えることのない刺激への学習、記憶に順応するために、その結合を常に新生している。

このような新生や成長は、遺伝的にプログラムされた細胞内の記憶とともに、周囲からの刺激によって成熟・修飾されながら進行する。胎児脳は血液脳関門が未完成なので、臍帯血から必要な栄養を転送されるとともに、胎児の体内で合成された物質を利用して成長し、また母体の心音、声、腸雑音などの音刺激を受け続ける。出生後は母体外の刺激に応じて神経系の発達が進むが、その部位や発達する速度、特に局所のおよび個体差によって spurt の時期が異なっているので、同一に記載することは困難である。脳の発達では、大脳は3～6歳に前頭部、6～13歳前頭から後方へと成長の spurt が起きる。また、10代から成人へと成長するにつれ、脳構造の変化に応じて脳活性の中心は扁桃から前頭葉へと移行する。すなわち、思春期までは大脳辺縁系優位であり、その後は大脳皮質優位に変わるので、記憶の蓄積・制御が大脳皮質によって行われるようになり、それまでの蓄積を基礎に知能の発現も大きく変わってくる。また、小脳は成人に至るまで成熟を続けることが示されているので、手続き記憶は蓄積され続けることを示す。Jonesの研究では、それらの刺激を記憶として適切に脳内で貯蔵し続け、神経細胞間の軸索や樹状突起による連絡網、棘(spine)の増

加<sup>34)</sup>を背景にして、その記憶の活用によって知能の発達が進むことになる。

## 知能の発達

知能は多くの部分から形成されているので、その発達はその構成要素をもとに考え、さらに、全体像を考えると妥当であると思われる。以下に記載した機能と構造の変化は、統計的、実験的に示されたものであり、絶対的なものではないが、おおよその傾向を示している。

Mesulam も示すように、ある現象に関して生じた視覚、聴覚、体性感覚刺激は感覚記憶から作業記憶(前頭前野)へと運ばれるが、不必要な一部は失われた後に LTM へと変えられる<sup>35)</sup>。Van Hoesen らは、知能の発現には情動の関与が大きく、海馬で始められた記憶の強化は大脳皮質の適切な部位へと広げられるという<sup>36)</sup>。この過程はすべての刺激に対し進められ、記憶され、知能の発達を導く。

ヒトでは生後数ヶ月間では視覚、聴覚、体性感覚、触覚の効果機能は機能できるが、中枢神経系のなかでは独立して発達し、相互の有機的連携が不完全である。母親の声を聞いてその指示に従うには、母親の声の聞き取り、内容の理解、了承、指示に従う、動作開始などの過程の記憶の蓄積、回想、実践が必要であり、2～4ヶ月頃の中脳上丘、1歳頃の前頭前野の統合機能の成熟後になるといわれている。

言語発達は、出生時には頻度の多い

刺激音である母親の声の音韻の聞き取り記憶を開始、生後2～3ヶ月頃に聴覚の LTM による言語音と雑音との聞き分けの機能を始める。6～7ヶ月に自分で音を発し、喃語が始まる。言語発達は、外的内的な記憶の意識下・上のリハーサルによる LTM の貯蔵に依存する。

新生児は前述のような脳の記憶と、その機能的な連携ができる前には、視覚感覚記憶のみで高次機能ではできない。1ヶ月頃の両眼視、一次視覚皮質の神経細胞成熟に伴い優位眼の決定、距離、深度の認知などの形成後に視覚の統合が進む。

運動機能は、胎児期から始まる四肢運動のための運動野・感覚野、生後1～5ヶ月頃で体性感覚を制御する部位などの成熟が進むが、この機能は前頭葉運動野皮質成熟を示し、発達のマイルストーンは3ヶ月に頸座、6ヶ月寝返り、7ヶ月座位、ハイハイ、処女歩行は12ヶ月頃である。この時期の記憶は、手続き記憶が多いと考えられるので、小脳、視床が重要な機能を発揮する。Rovee-Collierによると、Piagetの感覚運動期に相当する幼児期までの一時期の記憶は忘れ去られるという<sup>37)</sup>。また、Meltzoffによると、幼児期に貯蔵され続けた記憶は学童期には想起できるが、成人では想起できなくなり、これは幼児期健忘<sup>38)</sup>といわれる。この現象は、幼児期の陳述記憶は想起できないが、体で記憶する運動などの手続き記憶は忘却されずに蓄積は続けられ、想起できるので、知能として発揮できることを示すと考えられ

る。

## 環境の影響

以上に記載したように、知能は周囲の環境からの刺激を取捨選択しながら記憶として脳内に蓄積することによって形成される。最近のわが国の環境は大きな変貌を遂げつつあるので、知能の発達も以前とは異なってきていることが考えられる。記憶される対象が環境の変化に応じて変化が生じ、野外や野原における自然とのふれ合いによる経験が減り、エレクトロニクス(テレビやコンピュータ、ゲームソフト)などは幼児期から接触、使用が可能である。現在の人を取り巻く環境で大きな影響を与えると考えられる最も大きなものは、テレビとビデオである。アメリカ小児科学会では、2001年にテレビと子供の発達に関して見解を発表した<sup>39)</sup>。テレビを見ることによって、子どものリハーサルによる記憶蓄積、回想、引き出しを基本とする正常な知能発達(情緒、読み、書き、話すなど)が阻害され、反社会的な行動をとるようになるので、2歳以前はできるだけ見せないようにすること、および見せる場合にも一日あたりの見せる時間を制限することなどである。Zimmermanらは、テレビを見ることによって、早すぎる場面展開によって適切な記憶の蓄積ができず、認知機能に影響が出ることなどを主張している<sup>40)</sup>。新しい知識や技能の獲得、知能発達にはテレビは有用な手段であるが、早すぎる場面展開、

受身的な吸収、実践や練習をしないで獲得したと考える短絡思考、スポーツ不参加による人間関係形成の欠如などによって、広い知能に基づく人間形成には不十分であるとして、利用法を十分に考慮する必要がある<sup>41)</sup>。

## おわりに

知能発達は記憶の発達を基礎に進む。遺伝的に組み込まれた記憶に、周囲からの注意によって選択された刺激によって起きる感覚記憶—短期記憶—作業記憶—長期記憶の蓄積をもとに回想、引き出し、応用、修正によって発揮される知能が発達する。感覚記憶が機能を発揮するためには、感覚器とその上位中枢の成熟が必要であり、上位中枢も中枢神経系の発達成熟なくして機能は発揮できない。大脳辺縁系から大脳皮質への神経機能の主座の年齢に伴う移行が起きる。これらの発達は個人差があるとともに、機能器官に特異的なspurtの時期がある。このような複雑な機構をもとに知能発達が起きているが、記憶の中枢神経系内の局在と機能発現の解明は新しい神経画像を駆使して長足の進歩を遂げつつあり、日進月歩の領域といえる。2006年の日本小児神経学会などにおいても本領域の多くの研究発表があり、この領域は医学の新しい分野を開きつつあり、臨床医学への応用が可能になる日も近いと考えられる。

## ●文献

1) フランク・B. ギブニー(編):ブリタ

ニカ国際大百科事典 第4版. TBSブリタニカ, 東京, 1996

- 2) Gilbert SF: *Developmental Biology*. 4th ed. Sinauer Associates, Sunderland, MA, 1994
- 3) Green EJ, Greenough WT, Schlumpf BE: *Brain Res* 264: 233-240, 1983
- 4) Squire LR, Zola-Morgan S: *Trends Neurosci* 11: 170-175, 1988
- 5) Buchel C, Friston KJ: *Cereb Cortex* 7: 768-778, 1997
- 6) Miller GA: *Annu Rev Psychol* 50: 1-19, 1999
- 7) Burtis PJ: *J Exp Child Psychol* 34: 387-413, 1982
- 8) Baddeley A, Wilson BA: *Neuropsychologia* 40: 1737-1743, 2002
- 9) Blumstein S, Cooper WE: *Cortex* 10: 146-158, 1974
- 10) Baker SC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ: *Cereb Cortex* 6: 612-619, 1996
- 11) Rypma B, Prabhakaran V, Desmond JE, Gabrieli JD: *Psychol Aging* 16: 371-384, 2001
- 12) Thompson RF, Kim JJ: *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13438-13444, 1996
- 13) Fletcher PC, Henson RN: *Brain* 124: 849-881, 2001
- 14) Hauser MD: *Ann NY Acad Sci* 1001: 79-103, 2003
- 15) Lisman JE: *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 3055-3057, 1985
- 16) Schacter DL, Tulving E (eds): *Memory Systems 1994*. Cambridge, MA, MIT Press, 1994
- 17) Budson AE, Price BH: *N Engl J Med* 352: 692-699, 2005
- 18) Simons JS, Owen AM, Fletcher PC, Burgess PW: *Neuropsychologia* 43: 1774-1783, 2005
- 19) Baker SC, Rogers RD, Owen AM et al: *Neuropsychologia* 34: 515-526, 1996
- 20) Eley, TC, Bishop DV, Dale PS et al: *Dev Psychol* 35: 1122-1131,

- 1999
- 21) Dale, PS, Simonoff E, Bishop DV et al : Nat Neurosci 1 : 324-328, 1998
- 22) Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ : Science 286 : 1155-1158, 1999
- 23) Cannon TD, Hennah W, van Erp TG et al : Arch Gen Psychiatry 62 : 1205-1213, 2005
- 24) Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR : Science 146 : 610-619, 1964
- 25) Shaywitz SE, Shaywitz BA : Biol Psychiatry 57 : 1301-1309, 2005
- 26) Happe F, Booth R, Charlton R, Hughes C : Brain Cogn 61 : 25-39, 2006
- 27) Doherty-Sneddon G, Phelps FG : Mem Cognit 33 : 727-733, 2005
- 28) Satz P, Strauss E, Whitaker H : Brain Lang 38 : 596-614, 1990
- 29) DeLong GR, Heinz ER : Ann Neurol 42 : 11-17, 1997
- 30) Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE et al : Science 277 : 376-380, 1997
- 31) Illingworth RS : The Development of the Infant and Young Child. 8th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983
- 32) Piaget J : Bull Menninger Clin 26 : 120-128, 1962
- 33) Siegel GJ et al (eds) : Basic Neurochemistry : Molecular, Cellular, and Medical Aspects. 7th ed. Elsevier Academic Press, USA, 2006
- 34) Jones TA, Klintsova AY, Kilman VL et al : Neurobiol Learn Mem 68 : 13-20, 1997
- 35) Mesulam MM : Brain 121 : 1013-1052, 1998
- 36) Van Hoesen GW, Augustinack JC, Dierking J et al : Ann NY Acad Sci 911 : 254-274, 2000
- 37) Rovee - Collier C : Psychol Rev 104 : 467-498, 1997
- 38) Meltzoff AN : J Exp Child Psychol 59 : 497-515, 1995
- 39) American Academy of Pediatrics. Committee on Public Education : Pediatrics 107 : 423-426, 2001
- 40) Zimmerman FJ, Christakis DA : Arch Pediatr Adolesc Med 159 : 619-625, 2005
- 41) Sprafkin J, Kelly E, Gadow KD : J Dev Behav Pediatr 8 : 149-153, 1987

HK テレビプログラムに「ER 救急救命室」という番組があり、好評で長く続いています。その一つのストーリーの中で「セロトニン症候群」が出てきていました。ある意識障害の患者が ER に飛び込んできて、担当医（卒業直前の医学生でしたが）が指導医への相談や十分な検査をせずに、精神障害の一症状であると診断し、SSRI（セロトニン再取り込み阻害薬、画面ではデプロメール®）を静注し、患者を死に至らせました。患者がアンフェタミンを常用していたことが駆けつけた家族の証言からわかり、医療事故としての問題が生じるというストーリーでした。アメリカにおける医学生の臨床実習では、かなりの診療行為が指導医の監督下におかれながらも、直接の指示なしに実施できるようになっています。もちろん初めて行う診療行為は、手取り足取りの指導がされることになっています。また医学生の診療行為に医療上の問題がおきた場合には、すべて指導医の責任になりますので、この場合にも指導医の責任が問われることになったというストーリーでした。私は初めて本症候群を知るところとなりましたが、本症例の場合には、アンフェタミンと SSRI の併用によって発症した場合です。

■ カ月前に世界中の多くの医師が目を通して NEJM（New England Journal of Medicine, March 17, 2005）に、セロトニン症候群の総説が載っており、その中で「セロトニン症候群」を知らないで、種々の薬を投与し医療上の問題をおこした場合には、その医師の知識不足によると手厳しく述べられています。小児科や

小児神経学を専門にしている医師にも、学会の時に聞いてみると知らない医師が多くおりました。アメリカでは一般向けのテレビ番組の中に出てくる知識を、多くの日本の医師が知らないことを示していました。専門領域の点から、SSRI を使用する機会の多い精神科関連の治療法が記載されている成書には記載されておりましたので、さすがに精神科領域の医師は知っている人が多くおりました。現在のように医学医療が専門化・高度化している中で、自分の専門領域の多くの情報を日常的に取り入れながら、進歩についていく必要がありますので、専門から外れた分野までカバーすることが不十分になるのは確かです。しかし、情報過多の世の中ではありますが、できるだけ注意や努力をはらい、他領域での必須な知識を補う心がけが必要であると思われます。

■ 近は、発達障害に基づく知的障害や行動障害の子どもたちに、向精神薬、抗うつ・不安薬が使われるようになってきています。これまでは、問題行動のある子どもたちや成長した人は、精神科関連病棟や重心・知的障害者施設に収容され、主として精神科医によって治療されてきました。そのため、小児科医がこれらの障害児に接する機会がほとんどなかったもので、これらの関連薬は使用していませんでした。しかし最近になって、小児科の一般外来にも多動・自閉・精神障害児などが相談や治療に来るようになり、セロトニン症候群をおこす可能性のある向精神薬、抗うつ・不安薬を使用するようになっていきますので、小児科医も知っておかなければならない症候群の

一つになっていると言ってよいでしょう。一方、ER番組のような状況を生み出す環境、すなわち、低年齢層の人々への覚醒剤使用の浸透などが、日本にもおきてきはじめている状況があり、このような事例はおきる可能性があります。もし訴訟になった場合には、一般的に評価の高い雑誌であるNEJMの記載は判決に非常に大きな影響をもつと考えられるからです。

**本**症候群の示す症状は、神経生理学者が実験動物に種々の薬を投与して、同一の症状をおこすことができておりましたので、基礎研究者にはよく知られていた現象でした。しかし、1960年Oates & Sjoerdsmaによって最初の症例が報告されました。さらに本症の疾患criteriaも1991年Sternbachによって示され、疾患概念が確立し臨床医も知るようになってきました。さらに最近になって、セロトニン再取り込み阻害薬が開発され、うつ病の患者に多く使用され始めましたので、臨床の場でも本症候群症例が増加してきました。これまでの症例報告や研究から、多くの薬で本症候群がおこされることが判明し、本症をおこす薬は多岐にわたっています。日常的に使用される鎮咳薬であるメジコン<sup>®</sup>、眠気を防ぐアンフェタミンなども本症候群をおこしますが、売薬（かぜ薬を含む）の構成薬の中にも含まれておりますので、本症候群の疑いがある患者の病歴聴取に際して、これらの原因薬の摂取の有無を聞かなければなりません。また、本症候群をおこす原因物質は服薬している薬のみではなく、セロトニンを体内で合成するアミノ酸のトリプトファンを健康食品として摂取している場合にもあるので、さらに注意が必要になります。かぜ薬や健康食品などの場合には、患児・者やその保護者は、セロ

トニン症候群をおこす原因物質を摂取しているとは考えていないので、意識的にそれらの内容を問診の時に質問しないと、摂取の有無はわからないこととなります。もちろんセロトニン症候群を知らない医師は質問できないし、知っている医師でも十分な配慮をほらわれない場合には、見過ごしてしまうことになり、危険性のある薬の投与を行って医療事故をおこすことにもなりかねません。これらの薬や食品を摂取している人すべてに症状が出るわけではありませんが、症状には軽重があり、軽い症状の見過ごしが多いとの指摘もありますので、医師としては知識をもって自己防衛する必要があります。

**ま**た広汎性発達障害児（者）、とくに自閉症児（者）では血小板中のセロトニン含量が多く、セロトニントランスポーター遺伝子のポリモルフィズムを示す症例報告が多くありますので、遺伝的にセロトニンの代謝系が正常の人と異なっていると考えられます。広汎性発達障害児（者）は問題行動を示すことが多いため、本症をおこす可能性のある一次的、二次的薬物が投与されますので、細心の注意をはらうことが肝要になります。私たちは自閉症をもつDown症候群の患者にリスパダール<sup>®</sup>とバルプロ酸-Naを投与して、本症を発症した症例を経験しました。経験したときには、十分な知識を持ち合せていたとはいえませんでした。早期に中止を含めた治療をすることによって大事には至りませんでした。今後は、自閉症児（者）などにおける本症の経験が増加する可能性があると考えられます。しかし、自閉症の病態生理は十分に解明されてはいませんし、また、セロトニン症候群の病態や発症機序は不確かです。更なる検討が必要です。

## &lt;症例報告&gt;

Risperidone投与中にセロトニン症候群を発症したと思われる  
自閉性障害を伴うDown症候群の1例

保健医療・福祉施設あしかがの森 あしかがの森足利病院\*

岡田 剛<sup>1</sup>・西村 淳<sup>1</sup>  
道廣 成実<sup>1</sup>・椎原 弘章<sup>1</sup>  
原澤 孝夫<sup>1</sup>・岸岡 博文<sup>2</sup>  
阿部 敏明<sup>1</sup>

## はじめに

近年、脳のセロトニン機能を高める薬剤による治療が有効性を示す種々の疾患が報告されているが、使用される薬剤や食物によって中枢神経系や自律神経系等の機能の異常な亢進症状を示す症例が存在し、セロトニン症候群として報告<sup>1)</sup>されている。私たちはvalproate-NAおよびrisperidoneの投与によってセロトニン症候群を発症したと思われるDown症候群の1例を経験したので報告する。

## I 症例提示

【症例】57歳 (S23.10.08出生) 女性

主訴：傾眠，悪寒戦慄，低体温・高熱

既往歴：出生時に顔貌によりDown症候群と考えられていた。出生歴，発達歴などの詳細は父母の死亡などにより不明。てんかんなどのけいれん性疾患の既往(-)，聴覚障害，および視覚障害を指摘されていた。

現病歴：父母の死後は親戚によって養育されていた。特徴的な顔貌によりDown症候群が

疑われており，重度の知的障害，言語遅滞，自閉性障害，粗暴行為，夜間睡眠障害などの問題行動を示していた。

平成14年11月1日より某知的障害者厚生施設において生活をしていましたが，問題行動（徘徊，不安症状，場所を選ばずに全裸になる，室内排尿排便，便をこねて床に擦り付ける），夜間睡眠障害（中途覚醒し大声で叫ぶ）などがみられたため，近医によりベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与されていたが十分な改善が得られなかった。

平成16年12月15日より当院外来を受診したので，問題行動を起こす原因を検索した。染色体の検査によるDown症候群（47XX，+21[28]/46，XX[2]）の確定，心機能検査による心奇形はなかったが，大動脈弁の石灰化，軽度の大動脈弁と僧帽弁および三尖弁の閉鎖不全を認めた。心機能は良好，眼科医およびVEP検査異常による視覚障害，ABR検査異常による右高度難聴，左聴覚障害，頭部MRI画像（写真1）異常所見（小脳・脳幹には大きな異常は認められなかったが，広範な大脳白

\*：〒326-0011 栃木県足利市大沼田町615

1：小児科 2：内科

質の脱落，脳梁菲薄化，左右側脳室の拡大，左側脳室後角優位の拡大，海馬周囲脳室の拡大を認めた）が明らかになった。これらをもとに本症例の知的および行動障害が中枢神経系の器質的障害に基づくものであること，およびrisperidoneの本症例での問題行動に対する有効性を付き添いの看護師に説明し，同意を得た後に前医によって投与されていた薬剤を中止するとともにrisperidone 0.5mgの夜間就眠前投与を開始した。

Risperidone投与開始後睡眠障害が改善され始めたが，投与2日後の12月17日に椅子に腰掛けていたところ突然前方に倒れ，閉眼，顔面蒼白で全身性強直性けいれん発作を30秒間起こした。10分後に意識を戻し生活支援員に伴われ独歩で当院外来を受診した。薬の副作用によるけいれん発作であろうといわれ，risperidoneの投与を一時中止した。

同年12月22日，頭部CTスキャンでは明らかな脳梗塞像は認められなかったが，前記の頭部MRI画像異常およびEEG検査により律動異常およびてんかん発作波（図1）が認められたため，けいれん発作はてんかん性と考えvalproate-NA（以下VPA）の投与を300mgから開始した。問題行動に対してはrisperidone 0.15mgを再投与し，その後0.25mgへと漸増した。

平成17年3月13日からrisperidoneを0.5mgまで徐々に増量した。てんかん発作は起きず，投与20日目ごろからは目的にあった行動や活動が活発になってきた。睡眠障害も改善され，排便排尿は便器に座ってできるようになり，便をこねる行為や入浴時の大声の発声はなくなり，名前を大声で呼ぶと「はい」と返事をし，「せんせい」と明瞭に言葉を発するようになった。

しかし，同年3月14日ごろから，朝起床時に全身の細かい悪寒様の震えおよび動作のぎこちなさを示すようになった。錐体外路症状と考えbiperiden投与を1mgで開始し，VPAを

400mgに増量し経過を観察した。全身の悪寒様の震えは一時改善された。

同年4月6日，インフルエンザの流行があり，利用施設内で下痢症の流行が起きていたところ，本症例が全身の悪寒様の震え，ふらつき症状を示し，平熱36～37℃から33℃となり傾眠傾向が生じたので，急患として来院した。血液検査でALT 40U/L，CK 266IU/L，血糖 142mg/dL，WBC 2000/ $\mu$ L，CRP 0.28mg/dL，鼻汁インフルエンザウイルス抗原ではA(-)，B(-)を示したのでbiperidenを中止し，risperidoneを0.25mgへと減量し経過を観察した。

同年4月12日，朝起床時から全身の細かい悪寒様の震えおよび動作のぎこちなさ，顔色不良，食欲の低下，嘔吐，傾眠傾向を示した。午後から体温39℃へと上昇し，白色ではない下痢を1回起こした。Acetaminophenを投与したが解熱しなかったので来院し，急性胃腸炎，脱水症の診断の下，治療目的で入院した。

**入院時主要身体所見：**Down症候群に特徴的な身体徴候（低身長，特徴的なしかし，歴年齢に比し老化した顔貌，手指短小，猿線，左第4，5指奇形と脛側弓状紋など）を示した。身長137cm，体重30kg，血圧95/77mmHg，脈拍71/分，刺激によって覚醒する傾眠傾向，悪寒様の震え，顔色不良を示した。

甲状腺腫(-)，心肺所見；呼吸音正常，機能性心雑音以外異常なし，腹部所見；肝脾腫大なし，腸雑音亢進(+)，神経学的所見；深部腱反射は亢進，温痛知覚は軽度鈍麻，ミオクローヌス，失調は認めなかった。眼球；両側角膜白濁，左眼球萎縮(+)

**入院時主要検査所見：**血液および生化学検査；WBC 5500/ $\mu$ L，RBC 381万/ $\mu$ L，Hb 12.9g/dL，Ht 37.7%，Plt 9.3万/ $\mu$ L，ALT 48IU/L，AST 31IU/L，LDH 171IU，CK 74IU，Na 135mEq/L，K 3.6mEq/L，Cl 100mEq/L，BUN 19.6ng/dL，Cre 0.51ng/dL，CRP 10mg/dL，胸部X線検査；心陰影正常，



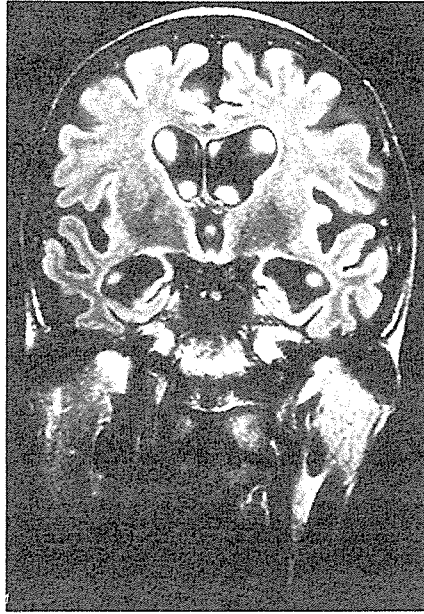


写真1 頭部MRI

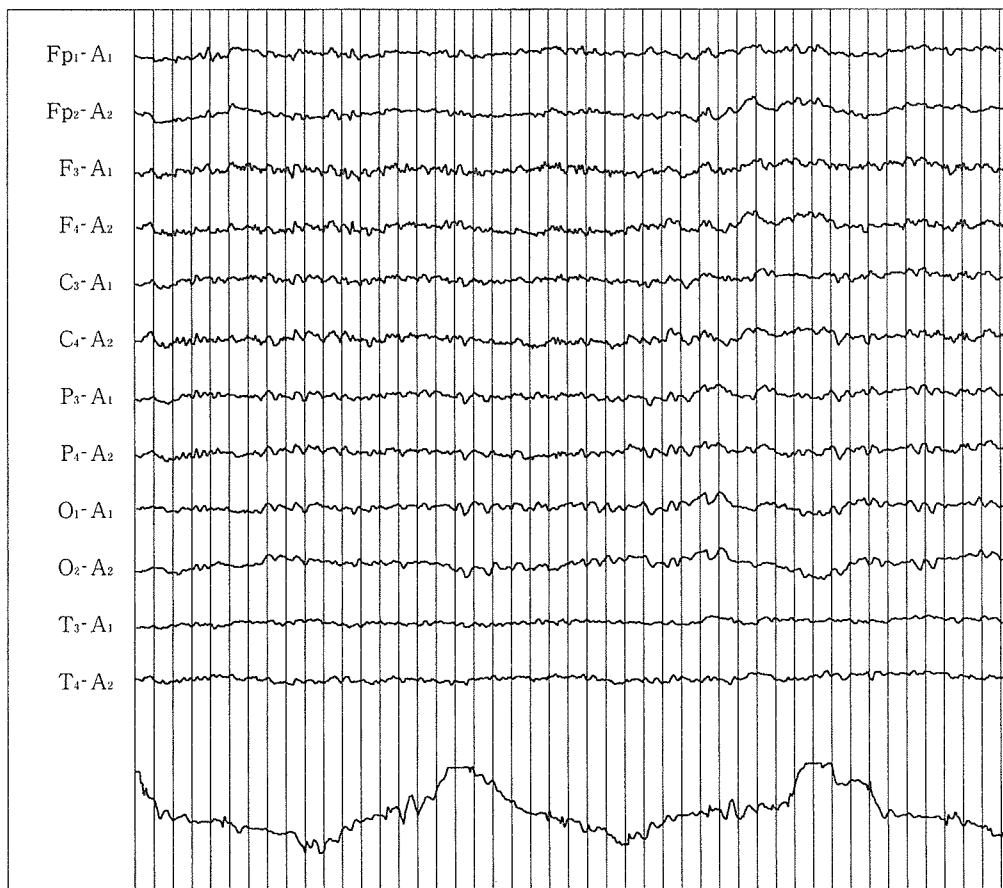


図1 脳波

肺炎，気管支炎像なし，頭部CT；出血，梗塞の所見なし。

**入院後経過：**入院後risperidoneの投与および食物の経口摂取を中止し，補液および抗菌薬を点滴静注したところ入院翌日には解熱し下痢症状，傾眠傾向の改善が認められた。しかし徘徊，発声，多動などを含む問題行動が激しくなり，入院2日目からrisperidone 0.25mg, VPA 400mgの投与を再開した。他の入院患者の安静保持が困難となるため入院4日目に退院した。

**退院後の経過：**退院後は外来においてrisperidone 0.15mg, VPA 300mgまで減量した。てんかん発作の抑制が認められたが問題行動の改善が不十分であったので，risperidoneを0.4mgまで増量したところ食欲は従来とは変わらないが，傾眠傾向を示したので0.3mgへと再減量した。現在も問題行動はみられており，経過を観察中である。

## II 考 察

Risperidoneは非定型抗精神薬であり，中枢性5-hydrotryptamine-2とドーパミンレセプターの拮抗薬でありセロトニン作動およびドーパミン拮抗作用として効果を発揮し，副作用の錐体外路症状が少なく陰性症状に強い効果を示すことが知られており<sup>2)</sup>，近年は，自閉症を初めとした種々の疾患の問題行動改善の治療にも用いられてきている。また，睡眠障害に対しても睡眠の質や持続に有効性のあることなどの報告<sup>3)</sup>もみられている。本症例においても自閉性障害，種々の問題行動や睡眠障害に対してrisperidoneの少量投与により改善がみられた。しかし投与開始後てんかん発作を引き起こしたので，抗てんかん薬としてVPAを用いた。同時にrisperidoneの増量も行ったところ発熱，傾眠傾向，悪寒様の震え，下痢といった多彩な症状を呈した。risperidoneを中止した後は速やかに症状が軽快した。

セロトニン症候群はInselら<sup>1)</sup>による第1例報

告以来種々のセロトニン作動性の薬剤によって起きる症例が報告され，Sternbach<sup>4)</sup>，Radomski<sup>5)</sup>らによって診断のためのcriteriaが示された。その臨床像は精神状態異常（興奮，錯乱，意識障害，昏睡），神経筋（腱反射亢進，誘発性および自発性クロナス，過緊張，けいれん，悪寒，筋強剛），自律神経機能障害（頻脈，散瞳，発汗，腸雑音亢進，下痢），その他（チアノーゼ，DIC，ミオグロビン尿症），血清CKの上昇など多彩である<sup>6)</sup>。Radomskiら<sup>5)</sup>はこれらを大症状，小症状に分け，大症状4または大症状3と小症状2以上で診断できるとしている。本症例ではぎこちなさの神経筋症状，悪寒戦慄，低体温および発熱などの自律神経症状，けいれん発作および血清CK軽度上昇を伴っていたので大症状を4項目以上示しており，臨床経過も24時間以内で改善しているのでセロトニン症候群に相当すると考えられる。本症例と類似の症状を示す疾患として悪性症候群がある。しかし精神状態の変化が強いといった臨床症状や血清CK値が高値でないこと，投与中止後速やかに症状が軽快したことから最終的にセロトニン症候群と診断した。

本症例の場合にはrisperidone投与中にけいれん発作が出現し，VPAの併用によって多彩な症状を示したためセロトニン症候群と診断された。これまでのセロトニン症候群の報告によると，セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などの抗うつ薬はセロトニン受容体(5-HT<sub>1A</sub>)においてセロトニン再取り込みを阻害して脳内セロトニンを上昇させ，セロトニン症候群を発症する<sup>4)</sup>。また他のセロトニン作動性の機能を持つ種々の薬剤によっても発症することが知られている<sup>5)</sup>。抗けいれん薬も近年静穏作用が認められてきており，その作用機序としてセロトニンの脳細胞外濃度を上昇させることによってセロトニン作動性にその作用を発揮することが示唆されている<sup>7)8)</sup>。近年risperidoneをセロトニン作動薬に併用する場合に本

症が発症する報告<sup>9)</sup>が増加している。本症例ではVPAにrisperidoneを併用しその量を0.5mgへと増量したところ症状が発現し、0.3mg以下では発症しなかったことから、セロトニン症候群は投与量依存性に発症する場合があることが示された。

Down症候群では自閉症、行動異常、てんかんや痴呆症の合併が多く、向精神薬や抗てんかん薬を投与される頻度が高い。また、小児自閉症のてんかん合併率は約30%と言われており、最近わが国においても非定型向精神薬や抗うつ薬が、抗てんかん薬を使用する小児自閉症患者や知的障害者(児)の問題行動に投与されるようになった<sup>8)</sup>ので、Boyerら<sup>10)</sup>が述べているように本症候群への知識を十分持ち、慎重に投与することが肝要であると考えられる。

#### 文 献

- 1) Insel, T.R., Roy, B.F., Cohen, R.M. et al. : Possible development of the serotonin syndrome in man, *Am. J. Psychiatry* **139**, 954~955, 1982. (最初の症例)
- 2) 岩本泰行, 山脇成人 : 向精神薬による悪性症候群とセロトニン症候群 : 鑑別診断と治療の要点, *臨床精神医学* **32**, 521~528, 2003.
- 3) Yamashita, H. et al. : Effect of risperidone on sleep in schizophrenia : a comparison with haloperidol, *Psychiatry Res.* **109**, 137~142, 2002.
- 4) Sternbach, H. : The serotonin syndrome, *Am. J. Psychiatry* **148**, 705~713, 1991. (criteria)
- 5) Radomski, J.W. et al. : An exploratory approach to the serotonin syndrome : an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria, *Med. Hypotheses* **55**, 218~224, 2005.
- 6) McIntosh, D. : A mild case of serotonin syndrome, *Can. J. Psychiatry* **45**, 571~572, 2000.
- 7) Southam, E. et al. : Lamotrigine inhibits monoamine uptake *in vitro* and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats, *Eur. J. Pharmacol.* **358**, 19~24, 1998.
- 8) Biggs, C.S. et al. : Regional effects of sodium valproate on extracellular concentrations of 5-hydroxytryptamine, dopamine, and their metabolites in the rat brain : an *in vivo* microdialysis study, *J. Neurochem.* **59**, 1702~1708, 1992.
- 9) Hamilton, S. & Malone, K. : Serotonin syndrome treatment with paroxetine and risperidone, *J. Clin. Psychopharmacol.* **20**, 103~105, 2000. (Risperidoneによる)
- 10) Boyer, E.W., Shannon, M. : The serotonin syndrome, *N. Engl. J. Med.* **352**, 1112~1120, 2005. (最新の論文)

# 知的障害をもつ広汎性発達障害児・者の新しい診断スケールに関する研究

阿部敏明<sup>(1)</sup> Kraijer DW<sup>(2)</sup> 樋口幸子<sup>(3)</sup> 原 隆<sup>(3)</sup>  
尾内雅子<sup>(4)</sup> 池澤泰典<sup>(5)</sup>

(1)あしかがの森足利病院, 帝京大学 (2) Groningen 大学 (3) 国立重度知的障害者総合施設のぞみの園  
(4) 群馬大学教育学部附属養護学校 (5) 東京福祉大学

## はじめに

近年わが国における健康管理、環境衛生などの整備により人びとの平均寿命が延び、知的障害者の寿命も延長してきており、老齢に至るまで健康に年齢を重ねている。医療福祉の立場からの支援を実施するに当たりこれらの知的障害をもつ人びとが自己実現をするためには併せもつ種々の障害に応じた支援の方法や手段を考慮する必要性が生じる。特に広汎性発達障害を伴う場合にはその障害の特性から日常生活や教育・実習・作業の場における適切な支援を実施することが不可欠である。しかし、多くの知的障害者・児が成人に至るまでに広汎性発達障害の有無の検討がされていないので、その適切な支援が実施されているとは考え難い。

近年、発達障害児の療育が進められるようになり、自閉症を含む発達障害疾患が早期に診断され、小児期にDSM-IV<sup>1)</sup> またはICD-10<sup>2)</sup> に基づいて医学的に診断され、その後の療育が進められるようになってきた。また、これまでに種々の評価スケール<sup>3)4)5)6)</sup>が開発され実際に使用されているが、これらは主として乳幼児を対象としたものであり、成人を対象としたものは今日に至るまで提出されてきていないために、成人の評価にもこれらの幼少児用のスケールが利用されている。そのため適切な評価を行う際に困難を生じる場合があり、より適切な成人用のスケールの開発が待たれている。

このたび、オランダで開発され主としてヨーロッパでの利用が進み、高い評価を得ている知的障害児・者（含む重度）用の広汎性発達障害の評価スケール（PDD-MRS、