

ともに指数関数的に減少, 10歳代後半から20歳代前半に最低値に固定することを示した。

ヒトのプテリジン代謝, また, 末梢血単核球のGCH-1活性の発達過程は, McGeerら¹³⁾の終末部TH活性の経年齢変化と同様の傾向を示す⁵⁾。TH活性の日内変動は終末部のみで認められる。

本症の臨床経過, PSGの結果は, McGeerら¹³⁾の終末部TH活性の経年齢変化と日内変動を低レベルでフォローすることで説明ができ, 本症がDAニューロン終末部の非進行性TH欠損に起因することが示唆される。

striosomeはSNcに投射するGABA系ニューロンを有し, この回路はげっ歯類で胎生期に成熟レベルに達するとされる⁵⁾。人間においてもこの系が最も早期に発達すると考えられる。臨床症例の検索から, D₁受容体直接路および大脳基底核下行性出力路は小児期早期に6歳までに, D₂受容体間接路, 大脳基底核上行性出力路は遅れて10歳代中頃に, 成熟レベルに達することが示唆される⁵⁾。したがって, 瀨川病の病態は以下のように考えられる。

胎生期後期から乳児期早期, striosome-SNc回路上の終末部TH活性低下は, この時期促進系として働くGABAニューロンを介し, SNcのDA神経の形態的発達に障害をもたらす。

小児期, 6歳以前, 腹側部に存在するD₁受容体上の終末部THの低下は直接路を介し下行性出力路を脱抑制し, 網様体脊髄路を抑制, 姿勢ジストニアを発現させる。

10歳以後に発症する姿勢振戦, 動作性ジストニア型にみる症状の優位罹患側がSCMと四肢で同側であることは, 主病変が線条体, または, その下流に位置することを示唆する。これら全てがL-Dopaで改善すること, D₂受容体が本症病態に関与していないことから, この病態に視床下核(STN)へD₁受容体を介し投射するNS DAニューロン終末部TH活性低下が関与, 下行性出力路の促進障害により動作ジストニアを, 10歳以後に発達する上行路を介し振戦, 部分および分節ジストニア, 全身性筋固縮を発現させると説明できる⁵⁾。

これは, 線条体直接路を介する病態は低活性障害, STNを介する病態は高活性障害であることを示す。また, 終末部の病変は, striosome-SNc回路を介する病態を除くと, 形態障害はもたらされず, 中枢神経系にも影響を与えない。

これが特異な臨床経過とL-Dopaが疾病経過に関係なく奏効することにつながる。

瀨川病にみるL-Dopa反応性低身長 of the 病態には灰白隆起漏斗路のD₄受容体が関与していると考えられる。D₄受容体はD₂ファミリーに属すが, D₂ファミリーの中で最も早期に発達する。DA D₁受容体は, DA受容体の中で早期に発達する。したがって, プテリジン代謝により生成されるTHは, 早期に発達するDA受容体に投射するNS DAニューロン終末部に現れるといえる。

5HTの低下は, 抗重力筋緊張低下とともに, atoniaのREM期への限局発現を阻害, 脚橋被蓋核(PPN)の活性を低下させる。これは, SNcおよび腹側被蓋野(VTA) DA活性低下を来し, 大脳基底核-視床-皮質路を介し, パーキンソニズム, 前頭葉障害による知能・精神障害を発現させる。OCDは, 5HT低活性とともにDAニューロン活性低下がDA受容体過感受性を伴い, 非運動系大脳基底核-視床皮質回路を介しもたらした眼窩前頭皮質の障害に起因する。また, この病態の併発はPD様のDopa誘発性ジスキネジア, [¹⁸F]dopa PETの異常にもつながる⁶⁾。

女性優位の性差の発現は, 末梢血単核球のGCH-1活性が男性で高値であること, 浸透率が男性(38%)に比し, 女性(87%)が有意に高いことで説明されている⁵⁾。しかし, DAニューロンは遺伝子に規制された性差を持つことも考慮しなければならない⁵⁾。

診 断

姿勢ジストニア型の典型例の診断は臨床徴候から比較的容易であるが, 動作ジストニア型, 特に成人発症例には補助診断が必要となることがある。確定診断は遺伝子検索であるが, 生化学的に明らかな所見が認められる症例の40%で遺伝子が見出されていない。したがって, 生化学的検索が必要となる。末梢有核球GCH-1活性測定は最も確信があるが, 手技的に複雑である。それゆえに髄液ネオプテリン・ピオプテリンの低値をみるのが最も有用な診断法といえる。

鑑別診断には, 歩行障害, 四肢のいずれかにジストニアを有する小児神経疾患のすべてが対象となるが, 痙性対麻痺と誤診されることが多い。その他, Duchenne型筋ジストロフィー, 心因反応, またヒステリーと誤診されること

もある。しかし、これらの疾患の鑑別は臨床的に可能である。

小児期発症全身性捻転ジストニア DYT 1 は軸捻転を呈する。これは、SCM と四肢筋の優位罹患側が同側であることに起因、それが対側の姿勢ジストニア型とは臨床的に鑑別できる⁵⁾。しかし、動作ジストニア型の徴候では、それが同側であり、種々の原因に起因する部分あるいは分節ジストニアとの鑑別が必要となる。病歴聴取、前記生化学的検査の他、l-Dopa の試験的投与も必要である。

瀬川病以外の DRD には、劣性遺伝性プテリジン代謝異常症、劣性遺伝性 TH 欠損症および JP があげられる。

劣性遺伝性プテリジン代謝異常症には、GCH-1 欠損症、PTPS 欠損症、sepiapterin reductase (SPR) 欠損症、dihydropterin reductase (DHPR) 欠損症がある。全例、TH 欠損とともに高度の TPH 欠損を有し、5 HT 活性低下に起因する徴候から鑑別できるが、TH 活性低下に起因する DA 活性低下の病態は瀬川病と同一であり、TH 欠損が前景を占める症例では、髄液プテリジン代謝産物の検索、遺伝子検索による鑑別が必要となる。

劣性遺伝性 TH 欠損症は 11 p 15.5 に遺伝子座を有し、

多くは NA 欠損に起因する徴候を伴い、脳症と診断される病像を呈する⁶⁾。しかし、劣性遺伝性 DYT 5 に分類されるように、終末部 TH 欠損の症状が前景を呈する例がある。鑑別診断には遺伝子検索、髄液プテリジンおよびカテコラミン代謝産物の検索が必要となる。

JP は小児期に DRD の徴候で発症する。特に、*PARKIN* 遺伝子に起因する劣性遺伝性 JP (PARK 2) は、10 歳代に日内変動を伴う姿勢ジストニアで発症、ロコモーションが保たれており、瀬川病との鑑別が必要となる。確定診断には遺伝子検索、髄液プテリジン代謝産物の測定があるが、PARK 2 では衝動性眼球運動が保たれていることも鑑別上、重要な徴候となる。

一方、成人発症瀬川病、特に高齢者に発症する姿勢振戦を伴う全身性筋固縮は PD との鑑別が必要となる。確定診断には遺伝子検査であるが、^[18F]dopa PET scan および ^[11C]N-spiperone PET scan に異常は認められないこと、臨床的に運動過剰型障害であり、膠性固縮、歯車振戦を欠き、SCM と四肢筋優位罹患側が同側であることから、鑑別が可能である。家族聴取も重要となる。

文 献

- 1) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol.* 1976; 14: 215-33.
- 2) 藤田 繁, 新宅治夫. 著明な日内変動を伴う遺伝性進行性ジストニア (HPD: 瀬川病) の病因とプテリジン代謝異常. *市立釧路医誌.* 1990; 2: 64-7.
- 3) Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, et al. CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism. *Adv Neurol.* 1993; 60: 562-7.
- 4) Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet.* 1994; 8: 236-42.
- 5) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol.* 2003; 54: S32-45.
- 6) Segawa M. Dopa responsive dystonia. In: Weiner WJ, Tolosa E, editors. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier; in press.
- 7) Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, et al. Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT 5). *Neurology.* 2007; 68: 1039-44.
- 8) Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol.* 1994; 35: 396-402.
- 9) Hornykiewicz O. Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia: comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: Segawa M, Nomura Y, editors. *Age-related dopamine-dependent disorders.* Monogr Neural Sci. vol 14. Basel: Karger; 1995. p. 101-8.
- 10) Furukawa Y, Nygaard TG, Güttlich M, et al. Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology.* 1999; 53: 1032-41.
- 11) Furukawa Y, Kapatos G, Haycock JW, et al. Brain biopterin and tyrosine hydroxylase in asymptomatic dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol.* 2002; 51: 637-41.
- 12) Hirano M, Tamaru Y, Ito H, et al. Mutant GTP cyclohydrolase I mRNA levels contribute to dopa-responsive dystonia onset. *Ann Neurol.* 1996; 40: 796-8.
- 13) McGeer EG, McGeer PL. Some characteristics of brain tyrosine hydroxylase. In: Mandel J, editor. *New concepts in neurotransmitter regulation.* New York-London: Plenum; 1973. p. 53-68.



小児の歩行機能異常

Walking Abnormalities in Children

瀬川 昌也*

Masaya Segawa*

Abstract

Walking is a spontaneous movement termed locomotion that is promoted by activation of antigravity muscles by serotonergic (5HT) neurons. Development of antigravity activity follows 3 developmental epochs of the sleep-wake (S-W) cycle and is modulated by particular 5HT neurons in each epoch. Activation of antigravity activities occurs in the first epoch (around the age of 3 to 4 months) as restriction of atonia in rapid eye movement (REM) stage and development of circadian S-W cycle. These activities strengthen in the second epoch, with modulation of day-time sleep and induction of crawling around the age of 8 months and induction of walking by 1 year. Around the age of 1 year 6 months, absence of guarded walking and interlimb coordination is observed along with modulation of day-time sleep to once in the afternoon. Bipedal walking in upright position occurs in the third epoch, with development of a biphasic S-W cycle by the age of 4-5 years. Patients with infantile autism (IA), Rett syndrome (RTT), or Tourette syndrome (TS) show failure in the development of the first, second, or third epoch, respectively. Patients with IA fail to develop interlimb coordination; those with RTT, crawling and walking; and those with TS, walking in upright posture. Basic pathophysiology underlying these condition is failure in restricting atonia in REM stage; this induces dysfunction of the pedunculopontine nucleus and consequently dys- or hypofunction of the dopamine (DA) neurons. DA hypofunction in the developing brain, associated with compensatory upward regulation of the DA receptors causes psychobehavioral disorders in infancy (IA), failure in synaptogenesis in the frontal cortex and functional development of the motor and associate cortexes in late infancy through the basal ganglia (RTT), and failure in functional development of the prefrontal cortex through the basal ganglia (TS). Further, locomotion failure in early childhood causes failure in development of functional specialization of the cortex through the spinal stepping generator-fastigial nucleus-thalamus-cortex pathway. Early detection of locomotion failure and early adjustment of this condition through environmental factors can prevent the development of higher cortical dysfunction.

Key words : locomotion, antigravity activities, serotonergic neuron, dopaminergic neuron, higher cortical function, age dependency

はじめに

歩行は、中枢のロコモーション駆動系および姿勢維持系に制御される自発性の移動運動、ロコモーションであり、その基本型は乳児期のはいはいと言える。これらはヒトのみが可能な移動運動であり、発達過程の特定の

月・年齢をエポックとして発達することから、ヒトの高次脳機能の発達との関連が示唆される。

本稿では、ロコモーションと姿勢維持系の神経機構に基づき、臨床神経学の立場から、ヒトのロコモーションが特定のエポックをもって発達する機序を解説する。さらに、ヒトのロコモーションをその発達の特定のエポックが障害される疾患の病態と対比し、各エポックにおけ

* 瀬川小児神経学クリニック [〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-8] Segawa Neurological Clinic for Children, 2-8 Kanda-Surugadai, Chiyoda-Ku, Tokyo 101-0062, Japan

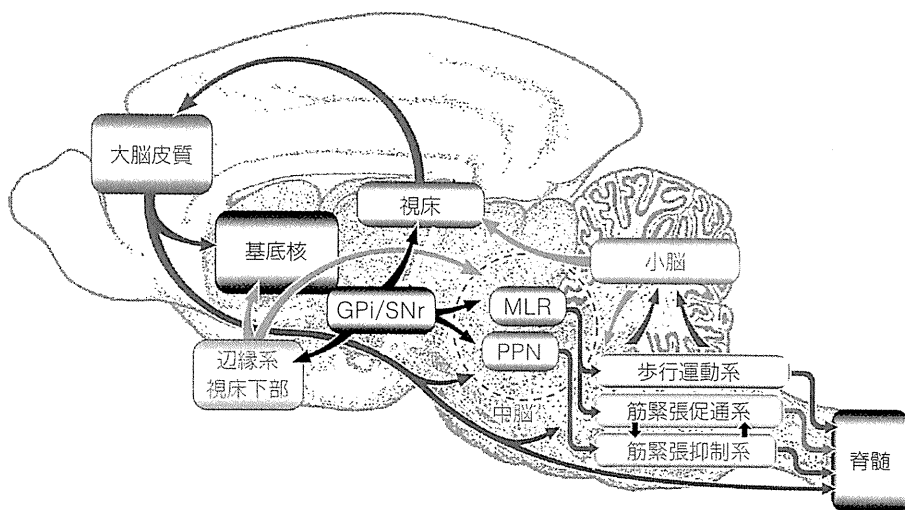


Fig. 1 ロコモーションと姿勢維持系の中核機構

GPI: globus pallidus (淡蒼球内節), SNr: substantia nigra pars reticulata (黒質網様部), MLR: mesencephalic locomotion region (中脳ロコモーション領域), PPN: pedunculopontine nucleus (脚橋被蓋核), (文献2より一部改変)

るロコモーションの障害をもたらす異常を述べるとともに、ロコモーションが各エポックでいかなる機序で高次脳機能を発現、発達させるかを解説し、加えて、ロコモーション異常例の高次脳機能障害の治療およびその発症予防とともに、ヒトの脳を人間の脳として発達させる指針を述べる。

I. ロコモーションの神経機構とその発達

ロコモーションの発現には姿勢制御が欠かせない。ロコモーションと姿勢制御は、大脳、大脳基底核、小脳を上位レベル、視床下部、中脳、脳幹を中位レベル、脊髄、末梢神経を下位レベルとする3つのレベルの神経系が関与する^{1,2)}。主な制御系は中位レベルで、これには視床下部ロコモーション領域、中脳ロコモーション領域 (mid-brain locomotion region: MLR) と脚橋被蓋核 (pedunculopontine nucleus: PPN) が含まれる。MLR と PPN は橋の橋中心被蓋腹側部 (ventro tegmental field: VTF) と橋中心被蓋背側部 (dorsal tegmental field: DTF) へ投射、それぞれ伸筋群の筋緊張亢進と脱力に関与するとともに、下位レベルの神経系、脊髄にある脊髄歩行駆動系 (spinal stepping generator: SSG) に投射している (Fig. 1)。SSG は、上腕分節と腰仙分節に中枢を持つ回路で、モノアミン系網様脊髄路を介す姿勢維持系の入力 [Miller らの原図ではノルアドレナリン (noradrenaline: NA) 神経系となっているが、セロトニン神経系、さらに、MLR, PPN からの入力もある] が腰仙部に入ることにより、2つの中枢間に律動性神経伝達が誘発され、歩行を発現させる³⁾ (Fig. 2)。

また、SSG の2つの中枢には、上肢また下肢伸筋の固

有受容器からの緊張性入力があり、これらの活性化も SSG を駆動させる³⁾。一方、小脳深部核の1つである室頂核は、MLR と同様の機序でロコモーションを駆動するとともに、SSG からの入力も受け、それを視床を介し、大脳へ伝達する⁴⁾ (Fig. 3)。

ロコモーションの発達過程がいかなる神経機構の発達過程を反映しているかは、上記機構の原始反射と姿勢反射の発達過程と対応することで示される。これを Milani-Comparetti⁵⁾ の図 (Fig. 4) に合わせ、解説する。

歩行関連の動きとして最初に認められるのは、生後2カ月までにみられる automatic step である。これは、この月齢に存在する下肢伸筋の支持反射が受動的に立位をとらせることで活性化し、固有感覚受容器を介し、SSG に tonic な入力を与え、step を駆動したと考えられる。これは、SSG がすでにこの月齢に機能し得る状態にまで発達していることを示す。

抗重力筋の活動は、4カ月で顎定が可能になることで認められるが、この月齢は覚醒の時間帯が昼間に集中し、睡眠・覚醒 (sleep-wake: S-W) のサーカディアン・リズムが形成され、atonia が REM 期に限局される月齢であり、抗重力筋を制御する脳幹アミン系神経系、特にセロトニン (5-hydroxytryptamine: 5-HT) 神経系が活性化したことに起因する。

さらに、この月齢で非対称性緊張性頸反射 (asymmetrical tonic neck reflex: ATNR) が消失する。ATNR は大脳基底核線条体に障害のある症例にみる軸捻転に擬せられる。この消失は大脳基底核が機能的に発達し、大脳皮質からの入力がこの年齢で既に発達している線条体直接路を活性化、大脳基底核下降性出力路を抑制、網様脊髄路を脱抑制する機構が発現したことを示す。

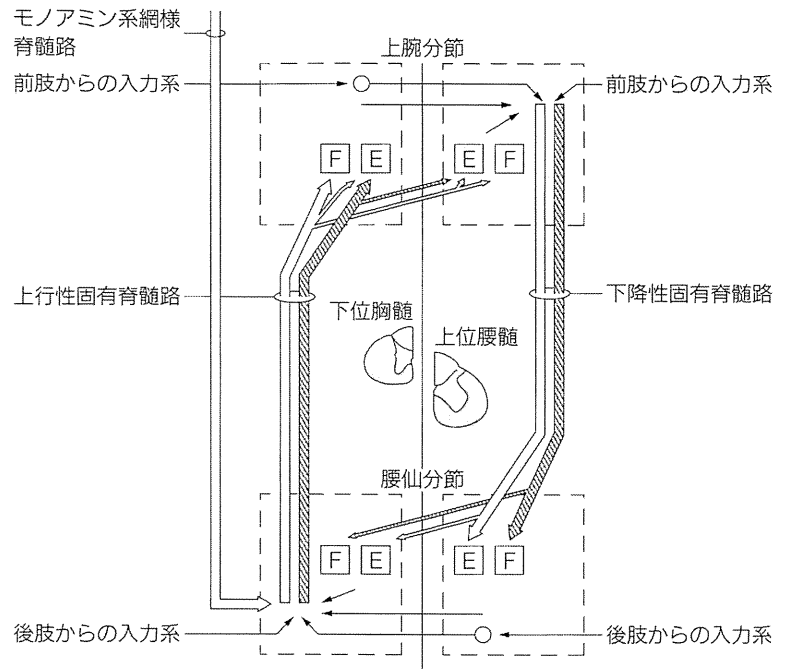


Fig. 2

脊髄歩行駆動系，破線四角[]：一肢を制御する分節性反射系，白矢印⇓：促進系，斜線矢印⇓：抑制系，破線四角内の短い矢印：介在ニューロン，F：屈筋を制御する反射系，E：伸筋を制御する反射系，脊髄断面図は脊髄内の回路の分布を示す。(文献3より一部改変)

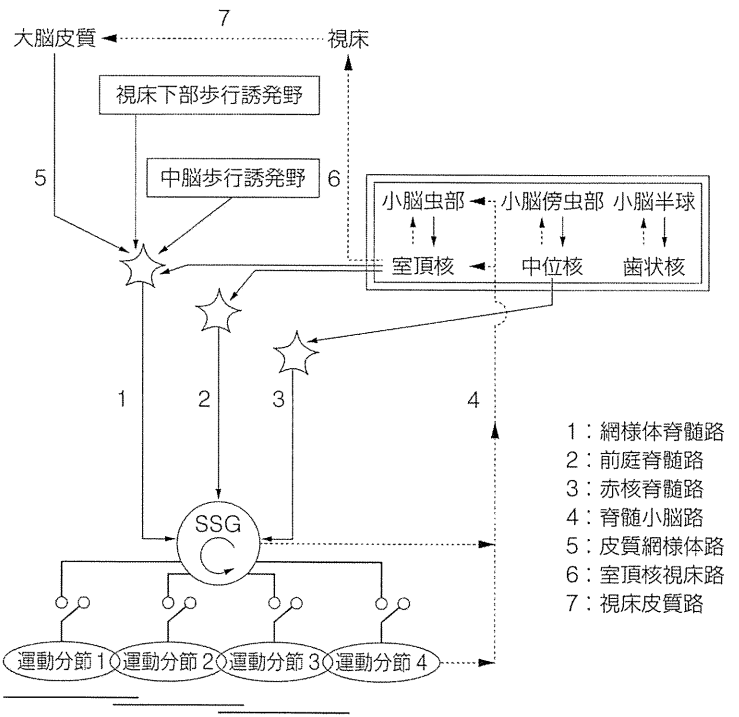


Fig. 3

歩行運動の発動・制御に関わる中脳深部核 (文献1より引用，一部改変)

これでロコモーションのプロトタイプといえる寝返りが可能になる。したがって，ATNRの消失は，ロコモーション，姿勢維持に関与する大脳基底核が機能的に発達したことを示すものと理解できる。しかし，この月齢での寝返りは，下肢先行の意図的寝返りが主体である。これは，姿勢反射では「derotation」として表される。

6～8カ月にみられる対称性緊張性頸反射 (symmet-

rical tonic neck reflex : STNR) は，頸部の随意的また受動的背屈と屈曲が，それぞれ躯幹筋 (抗重力筋) と下肢伸筋の緊張と腕力を制御する神経系，すなわちVTFとDTFを個々に活性化したことで説明できる。これは，これらの神経系は既に活動を開始しているが，これらを制御，統制する上位機構が発達していないことを示唆する。8カ月でこの機構が形成されると，四つ這い

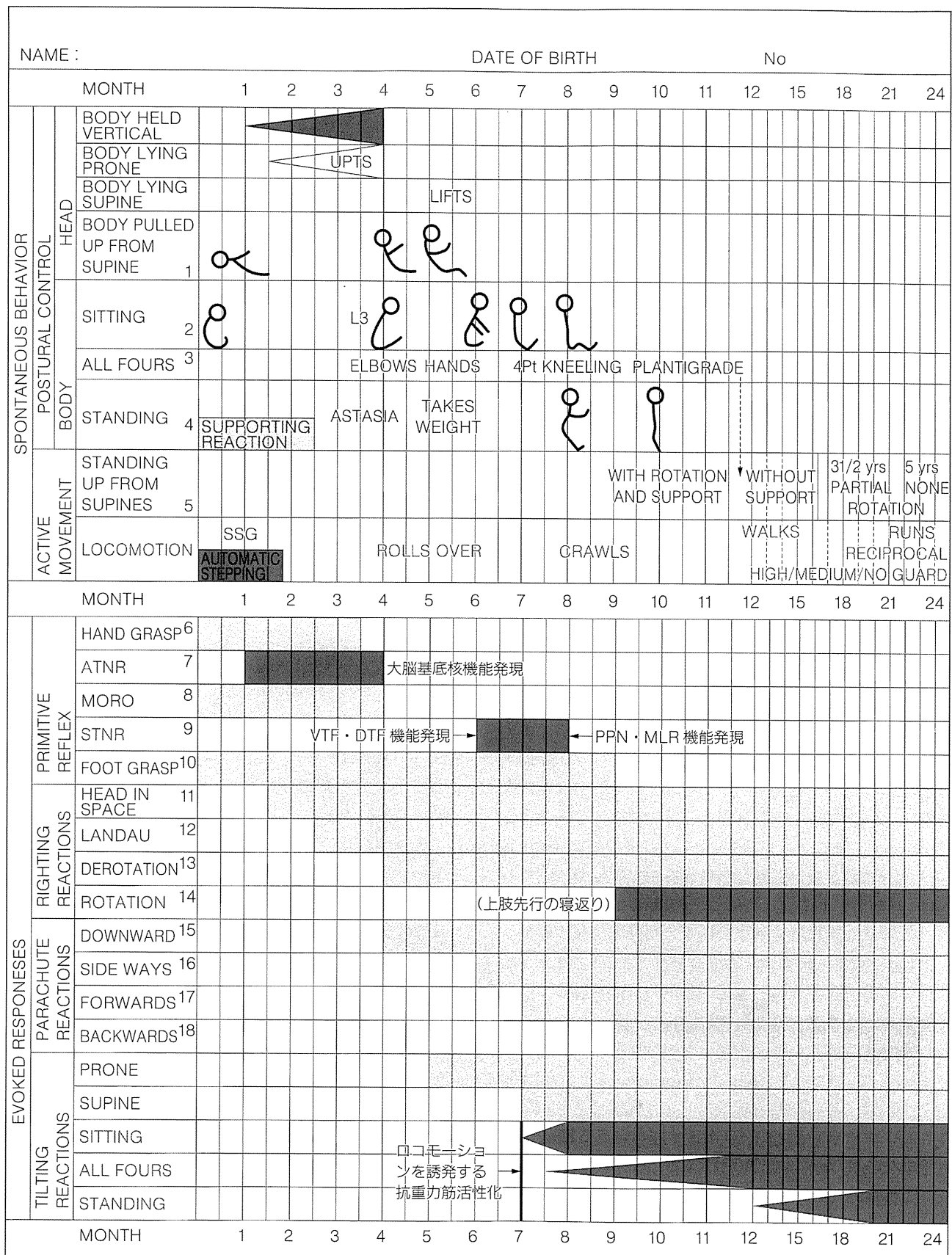


Fig. 4
原始反射・姿勢反射の経月・年齢変化 (文献5より引用, 一部改変)

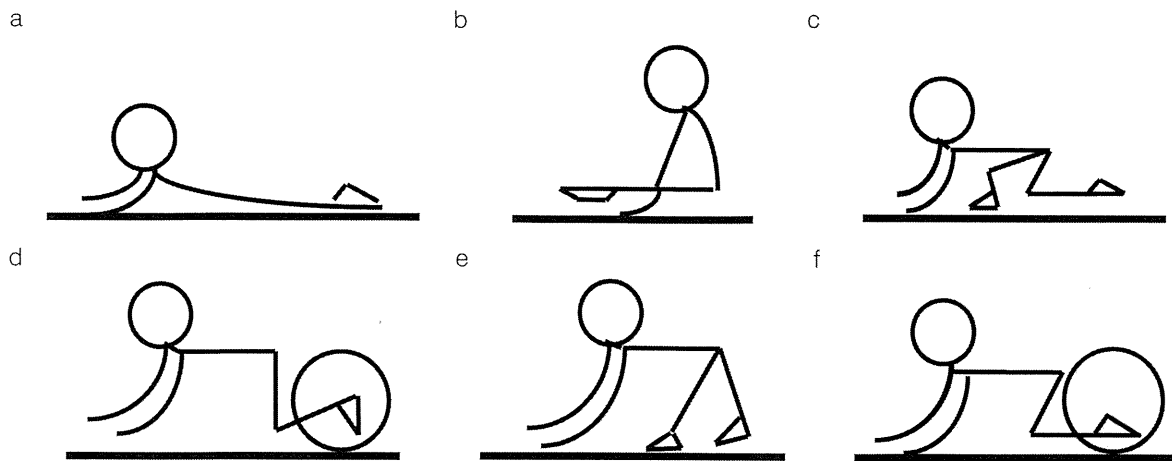


Fig. 5 乳児期に認められる「四つ這い」の型

位をとることが可能になる。これは、MLR および PPN からの VTF および DTF への入力形成されたことによると考えられる。さらに、VTF と DTF に加え、MLR からの歩行運動系の脊髄への投射系が発達すると、既に活動が可能となっている SSG への tonic な入力となり、はいはいの発現につながる。この時期に姿勢反射の「rotation」が出てくることは、上肢先行の自発性の寝返りが可能になったことを示す。

はいはいおよび乳児期の移動運動には Fig. 5 に示す種々のパターンがあるが、a は抗重力筋が発達せず、上肢の随意運動で前進、b も同様、c は上下肢の協調運動が成立せず、下肢を意図的に動かして前進するパターン、d は尖足、あるいは手指を立てることにより下肢、上肢の固有感覚器からの入力を SSG に入れて進むパターンである。中枢ロコモーション、姿勢維持系に支配される自発運動としてのはいはいは、f、すなわち手掌を床につけ手指を前方に伸ばし、足背を床につけたはいはいである。e は、f の後を取ることもあるが、f ができない場合、d と同じ機序で進むはいはいでもある。はいはいが可能になるとともに、座位、四足位、立位での立て直し反射が順次出てくるが、これは、はいはいをすることがより高次の姿勢制御系、抗重力筋の発達に関与している可能性を示す。

歩行開始は、四肢位での立て直し反射が完成し、立位での立て直し反射が出現する時点である。さらに、後者の月齢を追った発達とともに、歩行姿勢が high guard、medium guard と進み、立位での立て直し反射の完全発達とともに、no guard となり、二足歩行が確立される。すなわち、はいはいと同様に二足歩行そのものも姿勢維持系の発達に関与するといえる。その後、幼児期後期、遅くとも学童期前期までに上下肢協調運動のとれた直立

二足歩行が可能となるが、その中間点のチェックポイントはのちに述べる歩行障害を示す疾患との対比から、3歳で三輪車のペダルを踏めること（膝を上げた歩行が可能となることを示す）、階段を交互に下りることができること（立位保持系の発達を示す）が指標となる。

II. ロコモーション発達障害と高次脳機能障害

ロコモーションは、乳児期後半、8カ月のfのパターンのはいはい、1歳6カ月のno guardの二足歩行、4～5歳での直立二足歩行の3つのエポックをもって発達する。これらのロコモーションがヒトのみにみられる移動運動であることは、ロコモーションの発達にみる各エポックが、ヒトの高次脳機能の発達に重要な役割を持つ可能性を示唆する。これは、各エポックの発達に異常を示す遺伝的あるいは素因的疾患の病態を検索することで推察できる。それらに自閉症、レット症候群（Rett syndrome：RTT）、トゥレット症候群（Tourette syndrome：TS）がある。

興味深いことは、ロコモーションの発達の各エポックは、S-Wリズムの発達にみる3つのエポックと一致する。すなわち、先に述べた4カ月でのサーカディアン・リズムの形成（第1エポック）に続き、昼間睡眠の制御が始まり、8カ月は昼寝が午前1回、午後1回に、1歳6カ月は昼寝が午後1回に収斂する時点（第2エポック）、4～5歳は昼夜の明暗の区別に一致した二相性のS-Wリズムが形成される年齢（第3エポック）である。さらに、ここに挙げた3疾患は、それぞれS-Wリズム発達の第1、第2、第3エポックの異常を有する（Table 1）。これは、S-Wリズムの各エポックが特定の5-HT神経系に制御されていることを示し、それぞれの障害は、特定

Table 1 発達性神経・精神疾患の S-W リズムとロコモーション—推定される発症年齢

	S-W リズム発達障害	ロコモーション		異常発現時期
		はいはい	歩行	
自閉症	第1エポックの発達障害 サーカディアン・リズム 発達障害	異常 屈筋優位の姿勢	異常 上肢協調運動不全	<生後4カ月
レット症候群	第2エポックの発達障害 昼間睡眠残存	異常 屈筋優位の姿勢 前進不可に近い	異常 上肢協調運動を欠く rocking でのみ前進可	乳児期中期・後期
トゥレット症候群	第3エポックの発達障害 昼夜のリズムに一致した 二相性 S-W リズム障害	正常	直立二足歩行不全	幼児期

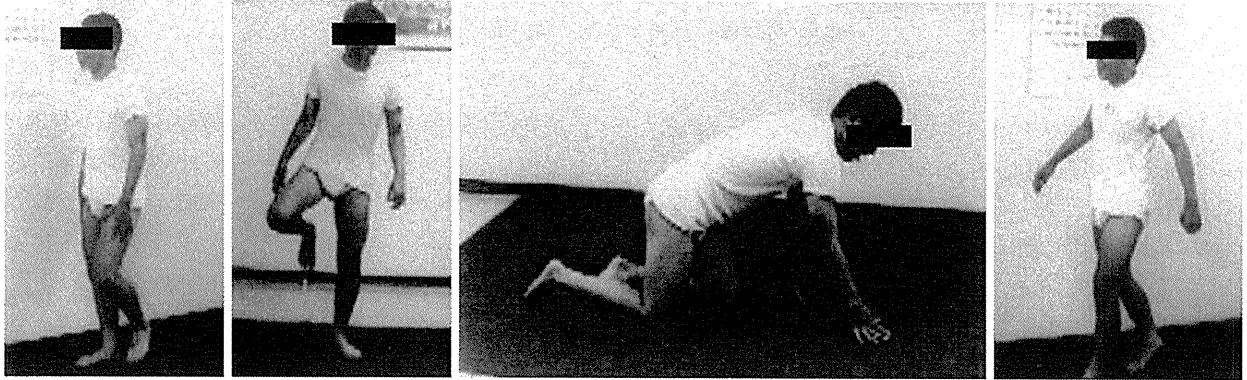


Fig. 6 自閉症の歩行障害

の精神・神経症状，すなわち高次脳機能の障害を発現することが示唆されている⁶⁾。

ロコモーション異常との関連は，これらの疾患のポリグラフでREM (rapid eye movement) 期 atonia の NREM (non REM) 期への漏出が認められることで理解できる。これは，抗重力筋を制御する5-HTニューロンの活性低下を示唆する所見である。すなわち，REM 期 atonia の NREM 期への漏出 (atonic NREM) は，REM 期 atonia を制御する PPN の活性を変調させ，PPN による黒質および腹側被蓋野のドーパミン (dopamine: DA) 活性化の障害をもたらす⁷⁾ ことによる。これは，さらに，臨床神経学的検査では胸鎖乳突筋 (sternocleidomastoideus: SCM) と四肢筋で優位罹患側を異にする筋強剛性緊張異常を呈すことから黒質線条体，DA 神経系の活性低下が示唆される。

S-W リズム各エポックの異常が，固有の5-HT神経系の異常に起因，特異的な精神・神経症状を発現する⁸⁾ ことを考えると，ロコモーションの発達障害によるDA活性低下も，その異常発現のエポックに応じ，特異的なDAが活性を落とし，それぞれ特異的な徴候を発現させることが示唆される。また，脳の発達過程のDA活性の低下

は，容易に代償性DA受容体の上向き修正を発現するため，主徴候にはDA活性低下とともにDA受容体過感受性の発現によるものが含まれる。

自閉症では，はいはい，歩行は可能であるが，はいはいは手指を床に立て，足関節，足趾を背屈させる姿勢 (Fig. 5 d) をとる，また，歩行は上下肢協調運動を欠くが，尖足歩行をすると協調運動が現れる (Fig. 6)。これは，固有感覚受容器を介すSSGの活性化で移動運動を行っていることを示し，SSGへの網様脊髄路からの入力を欠くことを示す⁹⁾。自閉症では，早期のDA活性低下に起因する受容体過感受性が，多動，常同行動，また，5-HT活性低下に伴うことにより，甘えの反面，無視されたと感じる時の他傷や自傷行為につながる。自閉症ではさらに，被命や真似による閉眼・閉口不可，また，上肢回内回外運動は不可で，バイバイのような形になるなど，口部顔面失行，肢節運動失行を示す。また，病理学的に室頂核の異常 (早期に空胞化，成人年齢で萎縮) がみられる⁹⁾。自閉症児の歩行異常を訓練により正常にすると，これらの失行は改善され，それが5歳以前であれば知能指数も改善する。これは，SSGを正常に活性化することが Fig. 3 に示した脊髄-室頂核回路，室頂核-視床回路

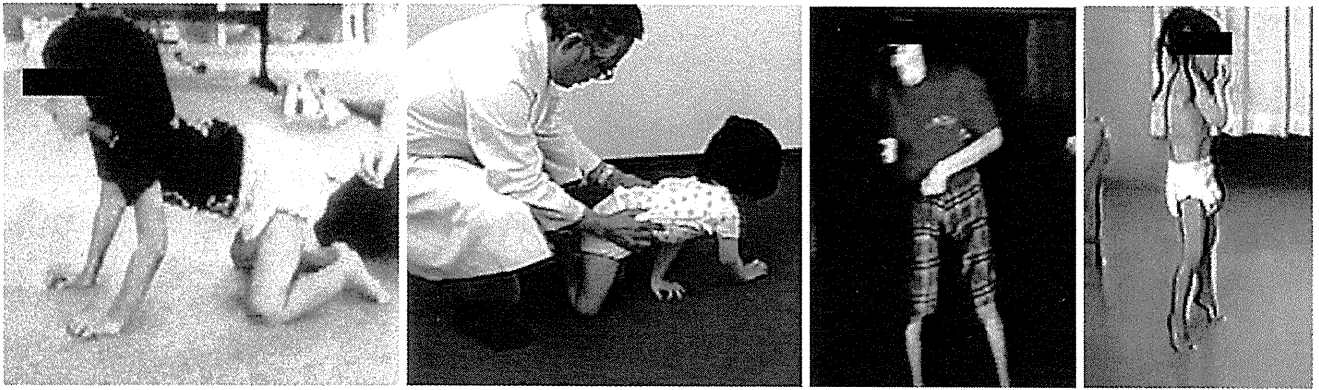


Fig. 7 レット症候群のロコモーション

を介し、大脳の活性化、部位別機能分化の発現につながると考えられる。注目すべきは、部位別機能分化発現とともに、atonia の NREM 期への漏出がなくなることで、この過程にも抗重力筋の活性化が関与していることが示唆される。Mori ら⁴⁾は、訓練により直立二足歩行を可能にしたニホンザルを機能的 MRI で検索、室頂核-視床-大脳補足運動野の活性の上昇を認め、二足歩行がこの回路を活性化することを示唆している。これは、幼児期早期に no guard で上下肢協調運動を示す二足歩行が可能になった時点で、室頂核が歩行に関与するようになることを示唆する。

RTT は、4 カ月から 1 歳 3~6 カ月にかけて、昼寝を午後 1 回に制御する S-W リズム発達の第 2 エポックを制御する 5-HT ニューロンが障害されるが、抗重力筋活性が高度に低下、Fig. 5 d の肢位の四つ這い位はとれるが、はいはい、すなわち、前進は不可、歩行は両足を左右に広げ、躯幹を左右に振ること (rocking) により前進する。しかし、尖足位をとる症例では、rocking がなく歩行が可能である¹⁰⁾ (Fig. 7)。したがって、RTT のロコモーションの障害は、自閉症と同様に、SSG へ入力する抗重力筋を活性化する 5-HT ニューロンの高度の障害によることが示唆される。神経組織化学的検索から、RTT の黒質では、チロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase : TH) 活性が著明に低下するが、グリア細胞の浸潤がない。これは、一側 PPN を薬理的に障害、片側にパーキンソニズムを発現させたニホンザルの黒質病変¹¹⁾と類似しており、RTT の黒質 DA 活性低下が atonic NREM に起因した PPN 活性低下による可能性を支持する。さらに、RTT では、30 歳を超えると、パーキンソン病の症状を呈すること、また 1 例ではあるが、幼少時よりロコモーションを訓練、32 歳で死亡した患者はパーキンソン症状を示さず、その剖検脳の黒質には TH 活性低下が認められな

かった。これも、乳児期後期でのロコモーションの異常、抗重力筋の異常がパーキンソン病に類似した黒質 DA 活性の低下につながることを示唆する。さらに、この DA 活性低下は、前頭葉のシナプス形成を障害し、前頭葉がより小さい脳の発現につながるとともに、大脳基底核を介し、補足運動野を障害、これによる上肢の合目的的使用の消失は、他側上肢の運動を阻害する反抗運動を出現させる。これが左右上肢の位置関係が固定した特異な上肢常同運動の発現につながる。

TS は、6 歳をピークに発症、1 年を越えて持続する 2 種以上の単純運動チックと少なくとも 1 種の音声チックから成る慢性多発性単純チックと、10 歳頃より発症する衝動が先行する複雑チックと強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder : OCD) から成る。単純チックは思春期から 20 歳前半で自然寛解するが、複雑チック、OCD は永続、慢性化する。単純チックは、発症年齢と経過から、幼児期早期に高活性を呈し、経年論的に、指数関数的に減少、10 歳代後半に底値に固定する黒質線条体 DA ニューロン終末部 TH の経年齢変化が早期に発現したことに起因することで説明できる¹²⁾。一方、複雑チックは、4~5 歳で形成される二相性 S-W リズム、直立二足歩行に関与する 5-HT ニューロンの活性低下に起因、後者に起因する atonic NREM による DA 活性低下が、5-HT 活性低下とともに眼窩前頭皮質と前帯状回へ投射する非運動系大脳基底核-視床-皮質路を障害、続発した DA 受容体過感受性が視床-皮質路を脱抑制し、これらの前頭前野の領域を変調させたことに起因すると考えられる¹¹⁾。眼窩前頭皮質と帯状回の異常が視床-皮質路の脱抑制による可能性は、PET (positron emission tomography) から示唆されている¹³⁾。事実、TS の患者を幼児期から小学校低学年の年齢の間にロコモーションをしっかりと行わせ、日中の活動レベルを充実させ、二相

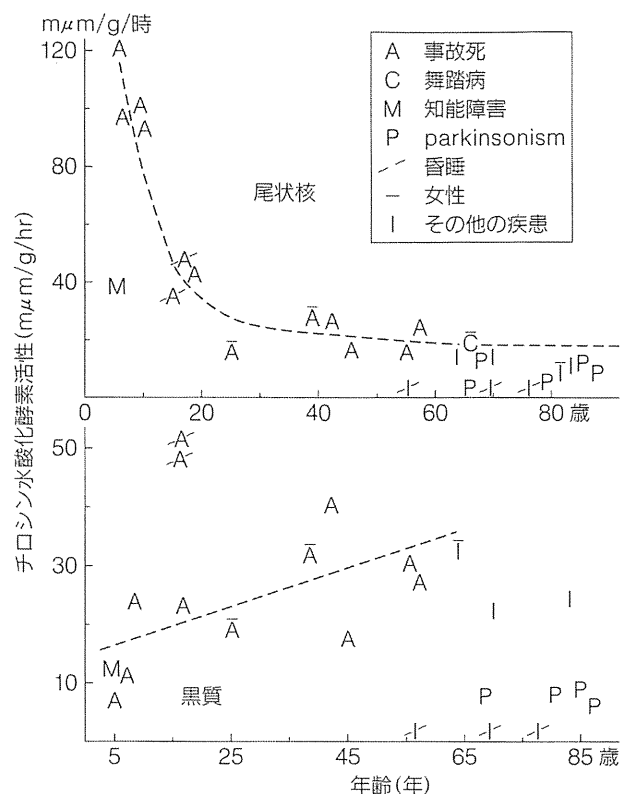


Fig. 8

線条体および黒質のチロシン水酸化酵素活性の経年齢変化 (文献 15 より一部改変)

性の S-W リズムを確立することにより、複雑チックおよび OCD の軽減、さらに、発症阻止が可能となる。

一方、自閉症では、10 歳過ぎより前頭葉に発作波が発現し、14 歳以後、てんかん発作を発症する。これらの症例には atonic NREM があり、この年齢まで持続した受容体過感受性を伴った DA 低活性が併発、大脳基底核上行性出力路を介し、視床-皮質路を脱抑制し、前頭葉に発作波を発現させたと説明できる。事実、自閉症患者にロコモーションをよくやらせることにより発作波発現の軽減、また、それを抑えることが可能である¹⁴⁾。

III. 考 察

McGeer ら¹⁵⁾ は、黒質および線条体の TH 活性の経年齢変化から黒質 DA ニューロンの経年齢変化を検索、終末部 TH は幼児期早期に高い活性を呈すが、年齢とともに指数関数的に急速に減少、10 歳代後半から 20 歳代前半で底値に達し、固定すること、一方、黒質の TH は、小児期は低値を示すが、漸増することを示した (Fig. 8)。終末部 TH 活性の変化は、プテリジン代謝の経年齢変化に対応、また、TH 欠損症の神経組織学的検索から TH

代謝の発達も同様の傾向を示し、終末部 TH の経年齢的変動に關与することが示唆される。プテリジン代謝の律速酵素、GTP シクロヒドロラーゼ 1 の優性遺伝性欠損による瀨川病の臨床経過からみると、終末部 TH は幼・小児期の DA 伝達の主役を成し、10 歳代後半、特に 20 歳代には、その伝達の役割を終えることが示唆される¹⁶⁾。また、その終末部 TH また DA の異常は、ロコモーションの異常を伴わず、さらに、神経系の形態異常、また、高次脳機能の障害をきたさないことが示されている。一方、劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (PARK2) で黒質 DA 低下による症状が 10 歳代、特にその後半からみられるようになることから、黒質の DA は、10 歳代、特にその後半から DA 伝達の主役を成し、その異常は受容体の変調、また、投射神経系の形態、高次脳機能発達障害をもたらすと考えられる。

本項に提示した 3 疾患の病態において、黒質および腹側被蓋野の DA の発達は抗重力筋およびロコモーションの発達に依存し、そこで活性化される DA はロコモーション発達のエポックにより異なり、それぞれ特異的な高次脳機能の発達に關与することを示唆した。

すなわち、乳児期早期の抗重力筋活性化およびロコモーション (はいはい) により活性化される DA ニューロンは、情緒、単純行動に關与する脳幹、辺縁系の発達に、幼児期前期にははいはいおよび二足歩行により活性化される DA ニューロンは、前頭葉シナプス形成、大脳基底核を介し補足運動野の活性化に、幼児期後期に発達する直立二足歩行により活性化される DA ニューロンは、非運動性 (おそらくは運動性も含めて) 大脳基底核-視床-皮質路を介し前頭前野の神経機構の発達に關与するといえる。一方、幼児期前期には、no guard による直立二足歩行を可能にするレベルの抗重力筋活性化による SSG の活性化は、脊髄室頂核路-室頂核-視床-皮質路を介し、大脳の部位別機能分化の発達に關与する。

しかし、抗重力筋活動およびロコモーションとも 5-HT ニューロンに制御され、ロコモーション発達の各エポックでのその活性の良否は、S-W リズムの発達の各エポックの発達の良否に依存する。Koh ら¹⁷⁾ は、5-HT ニューロンには発達に關与する軸索があり、それは発達に關与する臨界齢を過ぎると枝切りされることを示している。DA ニューロンにも同様のことがあるか否かは明らかにされていない。

各エポックが順次の上位神経系の活性化に關与することは動物実験から示唆される。

自閉症の各徴候は、ラットの隔離実験、あるいは 5-HT および DA 障害実験で認められる。これは、ラットの傍

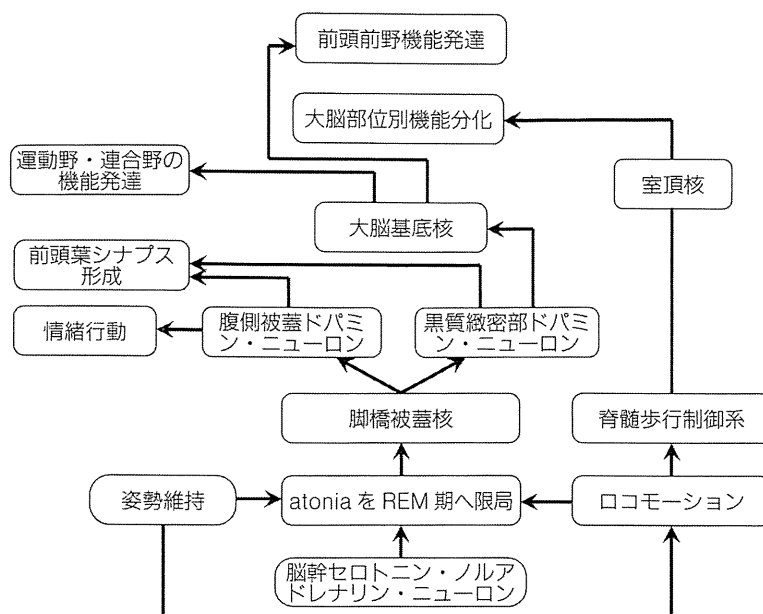


Fig. 9 ロコモーションによる脳機能の発達

脊柱筋が抗重力筋になっていないこと、自閉症の病態が抗重力筋の活性化する生後4カ月以前に発症することと相容れる。さらに、ラットにみられる異常は親や集団に入れることで改善するが⁹⁾、これも自閉症の病因となる5-HTニューロンの活性低下が親の育て方の強化で改善することと相容れる。

RTTは、MeCP2遺伝子操作により実験動物がつけられているが、MeCP2を欠くマウスは、類似の徴候を示すものの、完全には一致していない。ただし、興味深いのは、この実験動物は早期に豊満環境に置くことで改善することである。RTTの後天的小頭症の病因となる脳全体のシナプス形成異常は、6カ月頃に主役を成すNAニューロンの活性低下に起因すると考えられる⁹⁾が、動物実験にみるNAニューロンによる小頭症も豊満環境でのみ改善する¹⁰⁾。RTTの発症するS-Wリズム第2エポックでの昼間睡眠の制御にも豊満環境が必要であり、それに親以外の成人の関わりが重要とされている。これは、このエポックでは単種感覚運動連合に加え、多種感覚運動連合が発達する時期であることとも関連するといえる。また、これに関与する連合野の発達に、大脳基底核を介したDAニューロンが重要な役割を持つことが知られている。さらに興味深いのは、RTTの小児は、口を閉じてものを噛むこと、rhythmic chewingができず噛み切る動きのみを示すことである。これは、6カ月頃に始まる離乳食ができていないことによると考えられる。離乳食が始まる時期は食餌が覚醒刺激となる時期である。Mohriらは、口を閉じて噛むrhythmic chewing

は、5-HTの活性化につながることを示している¹⁰⁾。これは、正常小児では離乳食開始による5-HTの活性化が、抗重力筋の更なる活性化をもたらし、ロコモーション、はいはいの発現につながる可能性がある。したがって、RTTは、rhythmic chewingができず、噛み切る噛み方しかできない動物レベルで止まっているといえ、げっ歯モデルはそのレベルまでのモデルであるといえる。正しいはいはい、直立二足歩行確立後は、ヒトのみが持つ発達過程であり、正常の発達過程の評価を神経学的に正確、詳細に行うこと、病的症例、特に特定の発症年齢を持つ発達性精神・神経疾患との厳密な対比が必要といえる。

まとめ

はいはい、直立二足歩行、昼夜の区別に一致した二相性S-Wリズムは、ヒトのみができる移動および生活行動、ロコモーションであり、ともにエポックをもって発達する。ロコモーションの発達は、睡眠機能の発達による抗重力筋の発達に裏打ちされるが、S-Wリズム発達のエポックで抗重力筋を活性化する5-HTニューロンは、PPNを介し、それぞれ固有のDA神経系を活性化することが示唆される。すなわち、乳児期早期のそれは情緒の制御、乳児期後期には前頭葉シナプス形成および大脳基底核を介し、運動野および連合野の発達に、幼児期後期には同じく大脳基底核を介し、前頭前野の機能発達に関与すると考えられる。

また、直立二足歩行の確立は、幼児期早期に小脳深部核の室頂核を介し、大脳部位別機能分化をもたらすことが示された (Fig. 9)。したがって、S-W リズムおよびロコモーション発達の各エポックの障害は、それぞれ固有の精神・神経症状を発現、高次脳機能の発達障害を起こす。この病因となる 5-HT ニューロンの活性の良否は、環境の良否に左右される。したがって、各エポックで異常を見出したとき、早急に環境要因を修正・強化し、それを正すことにより、疾病の発症の阻止や軽減が可能となる。さらに、育児に際し、各エポックを十分適切な環境要因により正しく発達させることは、ヒトの脳を人間の脳として発達させるために必須のことといえる。

文 献

- 1) 森 茂美: 姿勢制御と歩行. 脳神経科学 (伊藤正男 監修, 金澤一郎, 篠田義一, 廣川信隆, 御子柴克彦, 宮下保司編), 東京, 三輪書店, 2003, pp488-498
- 2) 高草木 薫, 奥村利勝, 小山純正: 運動機能から見た哺乳類の睡眠制御メカニズム. 細胞工学 27(5): 2-9, 2008
- 3) Miller S, van der Burg J: The function of long propriospinal pathways in the co-ordination of quadrupedal stepping in the cat. Control of posture and locomotion. Advances in behavioral biology, vol. 7. Stein RB, Pearson KG, Smith RS, Redford JB (eds), New York, Plenum Press, 1973, pp561-577
- 4) Mori S, Nakajima K, Mori F, Matsuyama K: Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. Prog Brain Res 143: 341-351, 2004
- 5) Milani-Comparetti A, Gidoni EA: Routine developmental examination in normal and retarded children. Dev Med Child Neurol 9: 631-638, 1967
- 6) Segawa M: Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. Sleep Biol Rhythms 4: 4-15, 2006
- 7) 瀬川昌也: 睡眠要素の発達と脳の発達. 神経内科 71: 123-130, 2009
- 8) Segawa M, Nomura Y: Pathophysiology of Autism: Evaluation of sleep and locomotion. Autism: A neurological disorder of early brain development. International Review of Child Neurology Series (ICNA). Tuchman R, Rapin I (eds), London, Mac Keith Press, 2006, pp248-264
- 9) Kemper TL, Bauman M: Neuropathology of infantile autism. J Neuropathol Exp Neurol 57: 645-652, 1998
- 10) Segawa M: Discussant--pathophysiologies of Rett syndrome. Brain Dev 23: S218-S223, 2001
- 11) Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, Nambu A, Inase M, et al: Excitotoxic lesions of the pedunculo-pontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. Neurosci Lett 226: 111-114, 1997
- 12) Segawa M: Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. Brain Dev 25: S62-S69, 2003
- 13) Braun AR, Randolph C, Stoetter B, Mohr E, Cox C, et al: The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. Neuropsychopharmacology 13: 151-168, 1995
- 14) Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M: Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration. Brain Dev: 2010 [Epub ahead of print].
- 15) McGeer EG, McGeer PL: Some characteristics of brain tyrosine hydroxylase. In: New Concepts in Neurotransmitter Regulation. Mandel J (ed), New York-London, Plenum, 1973, pp53-68
- 16) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). Ann Neurol 54: S32-S45, 2003
- 17) Koh T, Nakazawa M, Kani K, Maeda T: Investigations of origins of serotonergic projection to developing rat visual cortex: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. Brain Res Bull 27: 675-684, 1991
- 18) Brenner E, Mirmiran M, Uylings HB, Van der Gugten J: Impaired growth of the cerebral cortex of rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine under different environmental conditions. Neurosci Lett 42: 13-17, 1983
- 19) Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H: Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. Pain 118: 35-42, 2005

いわゆる熱せん妄の病態

くぼた まさや
久保田 雅也*

要旨 熱せん妄の発症機序は不明であるが、この病態には小児の発達期における睡眠、覚醒、自己意識、感覚受容、自他の区別などに関する系の機能的変容が関与していると考えられる。幻視や後頭部優位の高振幅徐波は、視覚連合野や α 律動形成にかかわる系の障害を示唆、睡眠脳波でのCAP (continuous alternating pattern) 構造は睡眠の不安定性を示唆、覚醒障害としての夢中遊行からの類推では脳内に機能的に覚醒と睡眠が混在する状態が想定され、デフォルト状態の脳という観点からみると、自己意識に関与する系と感覚情報の受容や処理にかかわる系の遮断が病態に関与する可能性が考えられた。

はじめに

いわゆる熱せん妄とは発熱に伴って一過性の知覚、認知、行動の異常が数分から数時間にわたって出現する意識障害（意識変容）である。高橋ら¹⁾によると小児期の熱せん妄発症頻度は熱性けいれんを上回り、1~5歳に多く認めるとされるが、その発症機序は不明である。ネルソン小児科学にも載っておらず日本人に多いかどうかとも不確かである。中枢神経系感染症、とくに脳炎/脳症の初期症状との鑑別が問題となるが、脳波、神経画像、臨床像の検討はあまり多くはない。熱せん妄自体は良性の経過をたどり深く検討されることがないのが現状である。しかしこの病態には小児の発達期における睡眠、覚醒、自己意識、感覚受容、自他の区別などに関する系の機能的変容が関与していると考えられる。

今回、インフルエンザ感染などに伴う熱せん妄の自験例7例の臨床経過、脳波、SPECT、視覚誘発電位を検討し、脳梁膨大部病変を伴った

脳症の1例とあわせ病態につき文献的に考察したので報告する。

I 症例検討

1. 症例

症例の概要を表に示す。7例中症例7を除く6例はインフルエンザ感染に伴う熱せん妄の患者である。全例周産期に異常はなく、精神運動発達に問題はなかった。熱せん妄持続時間は症例1が間欠的に3時間以上であった以外はすべて2~10分である。全例38.5℃以上の発熱に伴い、症状発現は症例2の発熱から3日目を除くとすべて24時間以内であった。症例7は約30分のけいれん持続後の意識レベルが改善した24時間後に起こった。せん妄症状の内容としては視覚性幻覚ととれるものが多く、意味不明の表出性言語の異常、恐怖などの情動変化、意識変容、終了後の記憶の欠如があげられる。幻聴の訴えはなかった。疎通性の悪さは聴覚認知の問題というよりも感覚の種類によらない了解そのものの問題のように思われた。てんかんの家族歴、既往歴を有する者はいなかった。使

* 国立成育医療研究センター神経内科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

表 熱せん妄を呈した7例の症状と検査所見

症例	年齢/性	診 断	せん妄症状	脳波所見	治 療	SPECT
1	4歳男児	FD, Flu A	天井を見つめ話しかけに 応じず興奮、意味不明の 言動	O-dom. Delta wave, CAP diffuse delta wave at FD	(-)	ND
2	9歳男児	FD, Flu A	全裸で踊る、意味不明の 言動	O-dom. Delta wave	リレンザ後	ND
3	7歳男児	FD, Flu A	空の洗面器を探ったり 何もない空中を手探り したりした。	O-dom. Delta wave	タミフル後	ND
4	7歳女児	FD, Flu A	天井を指差して笑う、 意味不明の言動	O-dom. Delta wave, CAP	タミフル後 アセトアミノフェン後	ND
5	8歳男児	FD, Flu A	何かある、痛い、蛇が いると叫ぶ。	O-dom. Delta wave, CAP	タミフル前	ND
6	7歳女児	FD, Flu A	おびえ、ひかりがまぶ しい、意味不明の言動	O-dom. Delta wave	(-)	Lt. O-dom. low rCBF
7	3歳女児	FD, FC, Flu A (-)	何もないのにあのニン ジンとって、お人形 だっこしてと言う。	O-dom. Delta wave	(-)	Lt. O-dom. low rCBF

CAP : continuous alternating pattern, ND : not done, FD : febrile delirium, FC : febrile convulsion, O-dom. : occipital-dominant, rCBF : regional cerebral blood flow

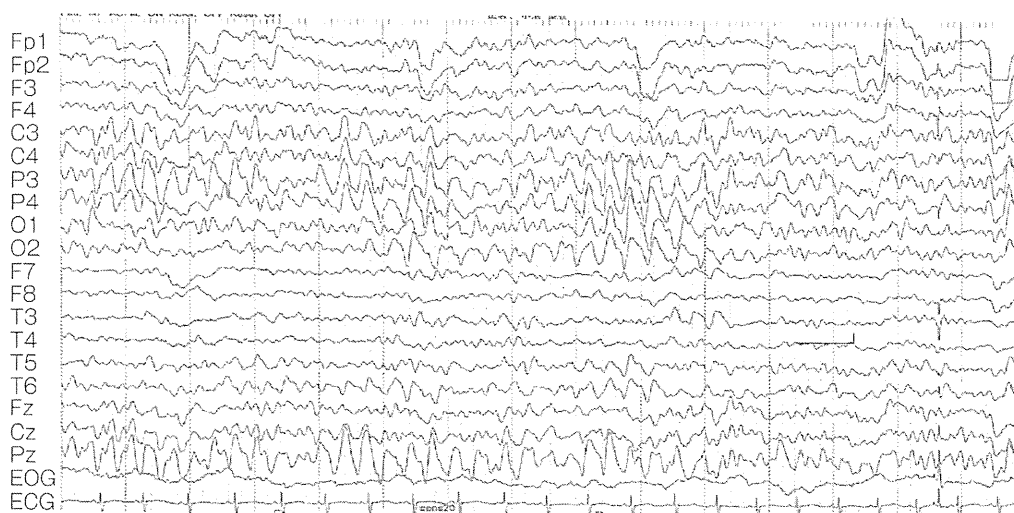


図1 症例6の熱せん妄後の脳波
後頭頭頂部優位のδ波を認める。

用された薬剤にとくに共通性はない。全例頭部MRIに異常を認めなかった。

2. 脳波

初回の脳波検査は全例熱せん妄のエピソードから12時間以内に施行した。図1に症例6の

覚醒閉眼時の脳波を示す。後頭頭頂部優位の2-3 Hzのδ波を認め、一部はθ波でありα領域の活動はほとんど認めず。これらの異常な基礎波は2週間以内に正常な後頭部優位のα律動に回復した。図2-aは症例4の熱せん妄直

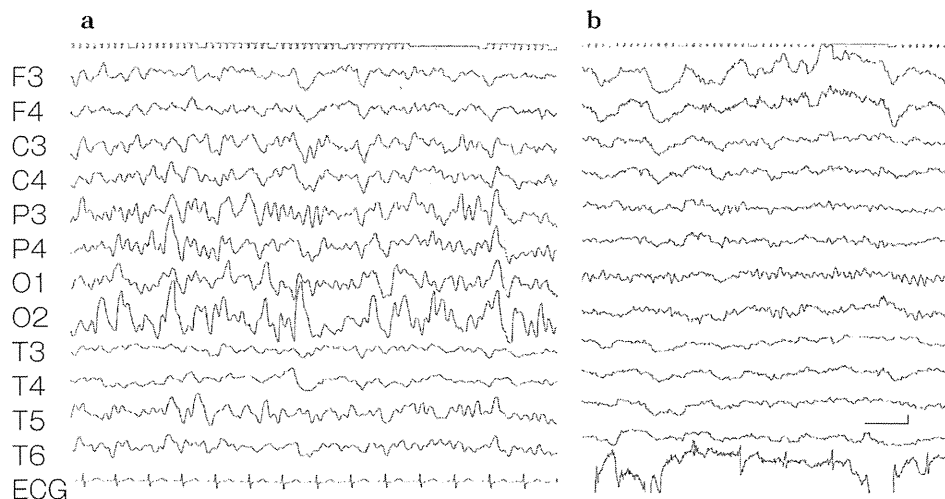


図2 症例4の熱せん妄直後 (a), および2週間後の覚醒脳波 (b)
後頭部優位の δ 波 (a) とその正常化 (b) を認める.

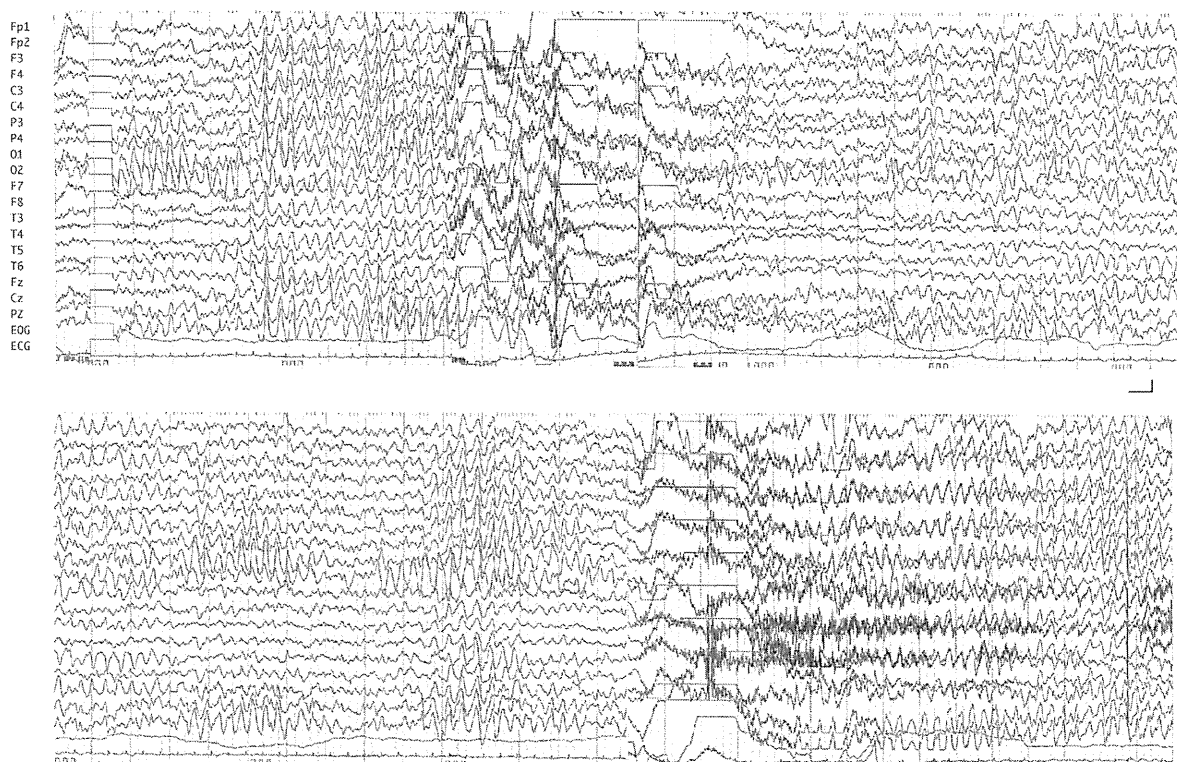


図3 症例1の熱せん妄 (意味不明の言動) の最中の脳波
後頭部優位の δ 波の全般化を認める.

後の覚醒時脳波である。後頭頭頂部優位の不規則高振幅 δ 波および θ 波を認め、 α 領域の活動はほとんど認めず。2週間後の脳波では後頭部優位の α 律動に回復した (図2-b)。7例とも2週間以内に覚醒閉眼時の基礎波は正常化した。

図3に症例1の熱せん妄 (意味不明の言動) の際の脳波を示す。後頭部優位の δ 波および比較的規則性のあるびまん性 δ 波を認めた。図4に症例4の熱せん妄直後の睡眠時脳波を示す。非典型的ではあるが Terzano ら²⁾の唱える

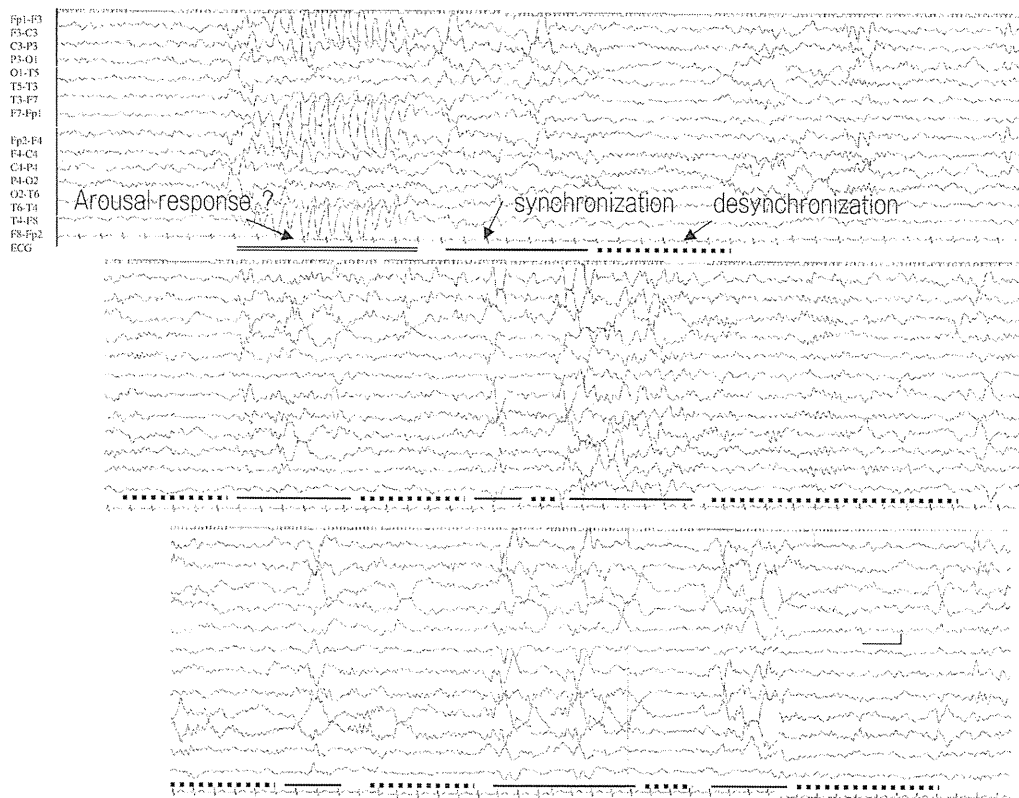


図4 症例4の熱せん妄直後のnonREM睡眠におけるCAP (continuous alternating pattern) 構造
同期 (直線)-非同期 (点線) の繰り返しを認める。

CAP (continuous alternating pattern) と類似した同期-脱同期 (synchronization-desynchronization) を繰り返す脳波パターンを認めた。このCAPパターンは7例中3例で発症12時間以内の睡眠脳波で認めた。てんかん性の脳波異常は全例で認めなかった。

3. SPECT (single photon emission CT, ECD)

覚醒時SPECTを施行した2例 (症例6: 発症4日目, 症例7: 発症6日目) では後頭部視覚連合野の血流低下 (eZISによる) を左側優位に認めた (図5)。両者ともに血流低下部位は頭頂後頭溝 (矢印) にかかるように認める。

4. 視覚誘発電位 (visual evoked potentials : VEP)

3例 (症例4~6) で発症24時間以内にflash VEPを記録した。全例でP100潜時の延長は認めなかった。

5. 脳梁膨大部病変を伴った脳症³⁾例の症状

発達歴に問題のない9歳男児で、39.8℃の発熱、咽頭発赤で経過をみていたが、36時間後から家族が誰かわからなくなり、意味不明の言動が出現し、3日目にも発熱、見当識障害が続き当院に紹介受診の上入院となった。神経学的所見としては、局所徴候はなく意思疎通は断続的に可能だが、視線が時に合わず、虚空をみつめ、場所に関する見当識障害が強く、意味不明な返答が多く、不穏になった (JCS I-3)。

入院時脳波と頭部MRIを図6に示す。脳波は前頭中心部優位にθ律動がみられた。頭部MRIでは脳梁膨大部と右視床の一部に拡散強調画像で高信号を認め、ステロイドパルス療法を1クール施行した。実際にはない物体のことをいうこともあったが、症状は徐々に改善し第8病日には消失、脳波、MRIも正常化した。入院前日から約4日間の記憶はなかった。

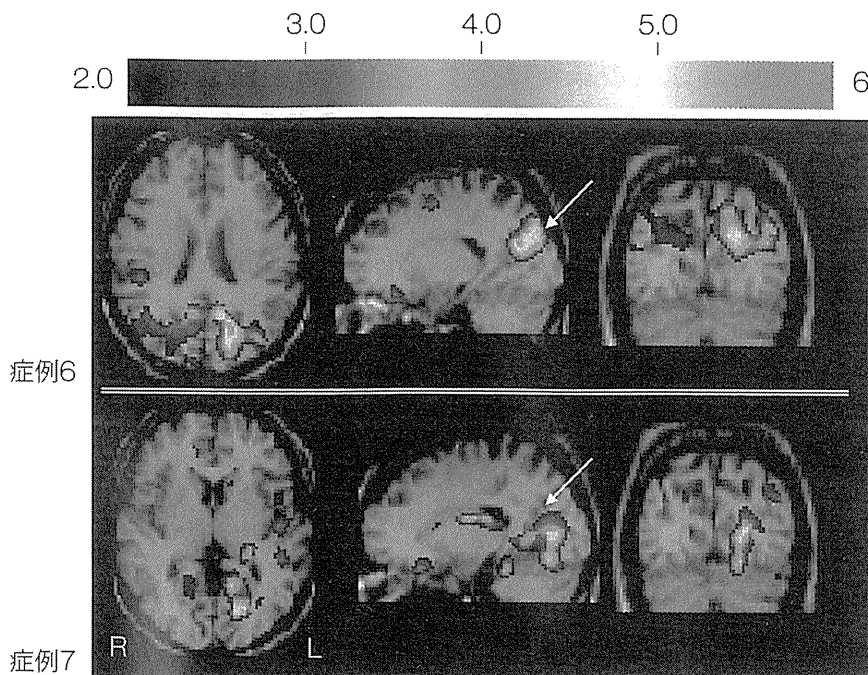


図5 症例6, 7における発症4日目および6日目のSPECTにおける相対的血流低下部位 (eZIS)
後頭部視覚連合野の血流低下を左優位に認める. 矢印: 頭頂後頭溝

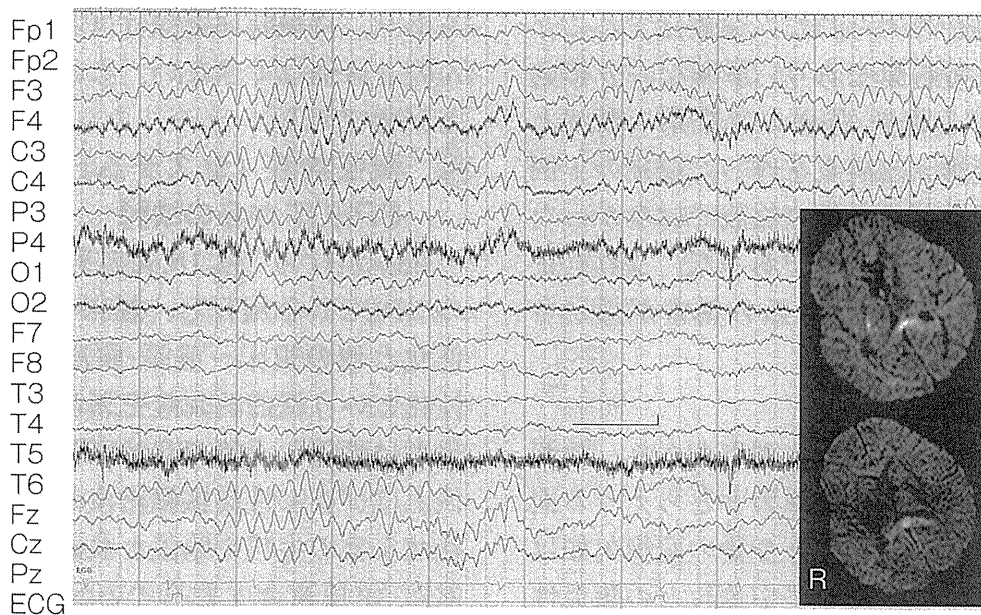


図6 脳梁膨大部病変を有する脳症9歳男児の入院時見当識障害の強かった時の脳波および頭部MRI

Ⅱ 熱せん妄の病態

1. 覚醒時脳波所見

熱せん妄の病態を決定する脳内責任部位につ

いては確定していないが、視覚性幻覚を伴いや
すいこと、脳波上の後頭部優位の徐波の存在、
今回のSPECTでの血流低下部位などから、視
覚関連皮質を含むシステムが病変に含まれる可
能性が高いといえる。また、症状は一過性であ

ることから機能的病変であることが考えられる。せん妄直後を含む12時間以内の脳波は全例後頭部優位の δ - θ 領域の徐波を示し、正常な α 律動は認めなかった。脳磁図による検討では α 律動の皮質電流源は頭頂-後頭溝周辺（楔前部皮質を含む）に集まり、一次視覚皮質（鳥距溝）には多くないとされる⁴⁾。このことから一次視覚皮質よりも高次の視覚認知を担う視覚連合野に機能的病変があった可能性がある。VEPのP100潜時に異常を認めなかったこともこれを支持する。

これまで報告された熱せん妄中もしくは熱せん妄後早期の脳波所見の報告は今回の結果と同様、後頭部優位の徐波が顕著であることとそれが早ければ数日以内に正常化するというものである⁵⁾⁶⁾。1例でせん妄時（意味不明の言動）の脳波がとらえられたが高振幅徐波が断続的に全般化し、後頭部から前方への病的過程の波及をみている可能性が考えられた。全般化することはあってもごく短時間であり、単調な δ - θ 律動が長持間持続する脳炎/脳症の急性期の脳波とは異なる。脳梁膨大部病変を伴った脳症の1例の脳波はとくに後頭部優位の徐波ではなかったが、断続する θ 律動が特徴であった。これも正常の α 律動形成にかかわる系の異常が想定される。

2. 睡眠時脳波所見

全例で軽度の意識レベルの変容があり、睡眠とも覚醒ともつかない覚醒障害ととらえうる面がある。情動変化があることや後の記憶欠如は睡眠随伴症としての夜驚や夢中遊行との類似性を思わせる。夜驚や夢中遊行はノンレム睡眠（とくに徐波睡眠）に発現しやすく、病態としては覚醒障害と考えられる。小児では夜驚と夢中遊行を合併することが多い。今回3例の睡眠脳波で増加を認めたCAP構造は正常でもみられるが、夜驚、夢中遊行などのnon-REM parasomnia（睡眠随伴症）、断眠、不眠、閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea syn-

drome: OSAS）などで増加する^{7)~9)}。Terzanoら²⁾の典型的CAP構造は同期-脱同期からなるが、これらはmicroarousal（微細な覚醒）と考えられ、この増加は睡眠の不安定性を示唆する¹⁰⁾。症例が少なく結論は出せないが、熱せん妄の背景に深睡眠から覚醒への移行過程や睡眠の微細構造に異常がある可能性がある。

3. 視覚性幻覚

症例の視覚性幻覚を詳しくみると、ある実体が歪んでみえる視覚変容よりも、何も視覚対象はないのに恐怖などの情動を伴って「見えている」と訴えることが多い。つまりillusion（錯覚）よりもhallucination（幻覚）が主体である。また、意味不明の言動がみられたことから、正常の視覚認知、言語理解から発語の過程を通過していない可能性がある。脳梁膨大部病変を伴った脳症の1例では場所の見当識障害が著明であったが、高次視覚認知の問題ととれる症状もあり、持続時間を除けば基本的な症候は熱せん妄と区別はできない。これはこれまでの報告と同様である。

4. 責任病変（システム）—夢中遊行の際のSPECTからの検討—

Bassettiら¹¹⁾は16歳の男子で夢中遊行の際のSPECTを施行し、視床-後部帯状回系の活性化と他の視床~前頭-頭頂連合皮質系の不活性化という機能的乖離を報告している。この時患者は恐怖の表情で意味不明の言葉を発し、脳波上はびまん性高振幅徐波がみられた。今回の熱せん妄の症状や脳波と共通する部分である。前頭-頭頂連合皮質系の不活性化は深睡眠では正常にみられるものでこの意味では患者は眠っているのであるが、同じく正常の深睡眠中に低活性である視床-後部帯状回系¹²⁾の選択的活性化（覚醒）が起こり、2つの系に乖離が生じている。この患者の脳の一部は眠り、一部は起きている特異な状態である。熱せん妄においても睡眠とも覚醒ともつかない状態は、夢中遊行に類似した脳内での状態乖離が起こっている可能性

がある。

5. 後部帯状回, 前頭連合野, デフォルト状態の脳

後部帯状回は背側と腹側に分かれ, 背側は身体の定位に (visuospatial self-monitoring), 腹側はある事象が情動性か非情動性かの選択にかかわり, 前部帯状回と連携して自己に関連したものかどうか (self-reflection) の評価を行うとする説がある¹³⁾. 意識をそのレベル (覚醒度) と内容 (感覚を介した「いま」, 「ここに」という時間空間的意識, visual awareness など) に分類して考えたときに後部帯状皮質は楔前部皮質, 後部脳梁膨大部皮質とともに後者に強く関与する系とされる¹²⁾.

またこの部位は前頭葉内側系 (前頭連合野) とともに「デフォルト状態の脳」 (default mode of the brain) を形成する部位でもある¹⁴⁾. 「デフォルト状態の脳」はある課題遂行時にはその活性を減じ, むしろ安静覚醒時で何の課題も課されていないときに活性が高くなるという特異な状態を示す. 前頭葉内側系 (前頭連合野) と頭頂葉内側系 (後部帯状皮質, 楔前部皮質, 後部脳梁膨大部皮質) がこの default mode network を形成する. 頭頂葉内側系の3つの部位はヒトの皮質の中で安静覚醒閉眼時の糖代謝率がもっとも高い部位である¹⁵⁾. 安静時何の意図や行為がなくとも何ごとかを行っている部位とされる. 安静覚醒閉眼で出現し, 開眼すると消失する α 律動の発生部位もこの default mode network に含まれる.

Default mode network はエピソード記憶の処理や自己意識 (self-awareness), 内省, mentalizing など外界からの感覚情報によらない自己定位に関与する. 小児 (7~9 歳) では成人に比較し, default mode network の中の前頭葉系と頭頂葉系の機能的結合 (後部脳梁膨大部皮質と内側前頭前野など) が未熟とされる¹⁶⁾. これは8歳過ぎから前頭前野の体積が急に増加するという報告とも関連するかもしれない¹⁷⁾.

今回の症例 6, 7 の SPECT で血流低下のみられた部位は, 脳梁膨大部後部で default mode network の一部に含まれる. 脳梁膨大部病変を伴った脳症の1例も病変は脳梁膨大部にとどまらず周囲の皮質 (後部帯状皮質, 楔前部皮質, 後部脳梁膨大部皮質) が含まれる可能性が高い. MRI 上の変化のなかった7例も症状や脳波から病変に楔前部皮質などが含まれると思われる. もともとシステムとして未熟な default mode network の中で頭頂葉内側系が機能低下に陥り, 自己意識の混乱, visual awareness の低下による幻視, 前頭連合野からの抑制も低下し, 見当識障害, 情動不安定, 統制のなくなった発語につながった可能性がある. つまり熱せん妄では自己意識 (自己定位) に関与する系と感覚情報の受容や処理にかかわる系の遮断が病態に関与する可能性が考えられる. 熱せん妄自体が10歳を過ぎると少なくなることは, この系の発達と密接に関連すると思われる. この現象にはヒトの意識 (consciousness), 注意 (attention), 気づき (awareness, これが意識と訳されることもある) の違いと相互の関係の発達が深くかかわっている.

今後, 脳波 (とくに高周波振動), fMRI, SPECT, MEG などでの病態解析が望まれる.

文献

- 1) 高橋 寛ほか: 小児期高熱せん妄に関する調査—特に熱性けいれんとの関係について—. 小児科臨床 1996; 49: 263-266
- 2) Terzano MG et al: Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep. Sleep Med 2001; 2: 537-553
- 3) Tada H et al: Clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion. Neurology 2004; 63: 1854-1858
- 4) Hari R et al: Magnetoencephalographic cortical rhythms. Int J Psychophysiol 1997; 26: 51-62
- 5) Onoe S, Nishigaki T: EEG spectral analysis in children with febrile delirium. Brain Dev 2004; 26: 513-518

- 6) Okumura A et al : Delirious behavior in children with influenza : its clinical features and EEG findings. Brain Dev 2005 ; 27 : 271-274
- 7) Zucconi M et al : Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias : the role of arousal instability. J Clin Neurophysiol 1995 ; 12 : 147-154
- 8) Guilleminault C, Stoohs R : Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea. J Sleep Res 1995 ; 4 : 117-124
- 9) Guilleminault C et al : Non-REM-sleep instability in recurrent sleepwalking in pre-pubertal children. Sleep Med 2005 ; 6 : 515-521
- 10) Halász P et al : The nature of arousal in sleep. J Sleep Res 2004 ; 13 : 1-23
- 11) Bassetti C et al : SPECT during sleepwalking. Lancet 2000 ; 356 (9228) : 484-485
- 12) Vogt BA, Laureys S : Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices : cytology and components of the neural network correlates of consciousness. Prog Brain Res 2005 ; 150 : 205-217
- 13) Vogt BA, Vogt L, Laureys S : Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. Neuroimage 2006 ; 29 : 452-466
- 14) Raichle ME et al : A default mode of brain function. Proc Natl Acad Sci USA 2001 ; 98 : 676-682
- 15) Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME : Searching for a baseline : functional imaging and the resting human brain. Nat Rev Neurosci 2001 ; 2 : 685-694
- 16) Fair DA et al : The maturing architecture of the brain's default network. Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 4028-4032
- 17) Kanemura H et al : Development of the prefrontal lobe in infants and children : a three-dimensional magnetic resonance volumetric study. Brain Dev 2003 ; 25 : 195-199



← お知らせ →

第 45 回 日本小児腎臓病学会

会 期 : 2010 年 7 月 2 日 (金)・3 日 (土)
会 長 : 竹村 司 (近畿大学医学部小児科)
会 場 : 大阪国際会議場 (グランキューブ大阪)
参 加 費 : 一般 (後期臨床研修医を含む) 14,000 円
 初期臨床研修医 5,000 円 (要 身分証を提示)
 学生 (大学院生は含まず) 無料 (要 学生証を提示)

学会HP : <http://www2.convention.co.jp/45jspn/>

連絡・問合せ先 :

第 45 回日本小児腎臓病学会学術集会 運営準備室
日本コンベンションサービス株式会社 (内) 担当 : 仁木
〒 541-0042 大阪府中央区今橋 4-4-7 京阪神不動産淀屋橋ビル 2 階
TEL 06-6221-5933 FAX 06-6221-5938
E-mail : 45jspn@convention.co.jp