

注意欠陥多動性障害 (ADHD) をめぐる動向： 新たな研究法の確立に向けて

麦 島 剛

要約 注意欠陥多動性障害 (ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を主症状とし、生物学的要因が土台となって発現すると考えられる発達障害である。この障害はてんかんの約20%に併発され、この場合、発作の制御により ADHD 症状が改善し、患者自身の自尊感情が上昇する。このように ADHD 症状には心理・社会的要因との相関があり、行動療法など、ADHD 児やその親に対する心理・社会的アプローチが有用である。いっぽうで中枢刺激薬などによる薬物療法が有効である。現在、前頭前野や大脳基底核の dopamine 機能異常を中心として、ADHD の神経基盤が議論されている。また、最近、noradrenaline 再取込み作用の阻害が ADHD 症状を緩和することが示され、この作用をもつ薬剤による治療が米国で開始された。Noradrenaline は注意機能に深く関与しており、今後の研究の展開が望まれる。神経基盤の研究においては動物モデルの開発が重要であり、現在、SHR をはじめとするモデルが示されている。新しいモデルとしててんかんモデル動物である EL マウスが有用かもしれず、新たな可能性が期待される。さらに、従来の ADHD 動物モデル研究ではおもにその多動性が着目されていたが、不注意や衝動性という認知機能をも十分に議論する必要がある。その試みとして、筆者はオペラント学習理論に基づいた行動指標を開発中である。これにより、さらに本質的な ADHD の神経基盤の解明が進み、新薬開発に有用となる可能性がある。さらには、動物モデルにおいて (弁別刺激) 反応強化随伴性と ADHD 症状との関係が議論できることになり、より効果的な行動療法の開発へとつながると考えられる。

キーワード ADHD てんかん dopamine noradrenaline EL マウス オペラント学習

1. はじめに (症状と診断)

注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を主症状とする発達障害の一つである。アメリカ精神医学会の『診断と統計の手引き・第4版 (DSM-IV)』においては、不注意と多動性に関する項目がそれぞれ9項目設け

られ、少なくとも6ヶ月以上、不注意あるいは多動性の項目のうち6つ以上が持続し、これが7歳までに発現し、その結果、大きな苦痛や不全をもたらす、という診断基準が示されている²⁾。この ADHD は5~10歳ごろに最も目立ってくる症候群である。知能の低下が見られる場合は ADHD に含まれないいっぽう、しばしば

学習障害 (learning disability: LD) を併発する。

DSM-IV は、ADHD を以下の3つの型に下位分類している¹⁾。1) 不注意優勢型。不注意のみがみられ、多動が伴わないのが特徴である。急激な感情変化は少ないが、気が散りやすく、一つのことを完成させるのが苦手であり、物忘れが激しい。引っ込み思案のために仲間から無視されたり、いじめの対象になることも多く、自己評価の低下が認められ、不登校に陥ることもある。2) 注意欠陥障害 (attention deficit disorder: ADD) とよばれることもある²⁾。多動-衝動性優勢型。落ち着きがなく動き回ったり、考えなしの行動をしたりなど、幼少期に多動性・衝動性が目立つ。成長とともに不注意が発現して下記の混合型に移行すると考えられる³⁾。3) 混合型。不注意と多動性・衝動性の双方ともに認められ、ADHD の中核となる群であると考えられる。不注意が顕著であり、学校では行動上の問題が目立ち、仲間関係をつくるのが苦手である。ちょっとしたことでイライラしてかっとなりやすい。環境によっては他罰的な面が目立ち、思春期以降に行為障害や非行等の社会的問題を起こすこともある。いっぽう、DSM-IV はこのような行動特徴を主な基準にしており、病因は基準としていない。生物学的病因に関しては今までに、胎生期から生後1歳半までの脳の構造的、機能的な発達異常が考えられてきた。しかしまだ十分には解明されていない。最近になって、神経化学や神経生理学や分子生物学の手法を用いた生物学的病因の検討がさらに盛んになっている。また、親の養育態度やその他の環境要因など、心理・社会的要因が症状に関係する³⁰⁾。

ADHD の児童期での出現率は3~7.5%⁹⁾、3

~10%⁷⁾とされ、ある程度の幅がある。ADHD の症状のうち、多動は比較的早期に消失するが、衝動性や注意欠陥は長く持続する⁹⁾。ADHD 児のうち、3分の1から3分の2は明らかな症状が持続したまま成人するので、一般人口全体におけるADHDの出現率は、1~6%になるとみられる⁴⁰⁾。いずれにしても、性別、年齢、経済水準などが果たしてADHD出現率とどのような関係があるかについてもあまりはっきりしない部分が多い。これは、ADHDの出現率の計算が、誰が何を問われ、そこにどんな情報が結びついたのかによって変化するためだとされている²⁷⁾。いっぽう、性差については女兒よりも男児のほうが高い発現率を示すことが広く認められている。

2. 反抗挑戦性障害 (oppositional defiant disorder: ODD) との関係

DSM-IV において、ODD は以下のように定義されている²⁾。少なくとも6ヶ月間持続する拒否的、反抗的、あるいは挑戦的な行動様式として、次の8項目のうち4つ以上が存在するものをODDと診断する。1)しばしばかんしゃくを起こす。2)しばしば大人と口論になる。3)しばしば大人の要求または規則に従うことに積極的に反抗または拒否する。4)しばしば故意に他人を苛立たせる。5)しばしば自分の失敗や無作法な振る舞いを他人のせいにする。6)しばしば神経過敏または他人からイライラさせられやすい。7)しばしば怒り、腹をたてる。8)しばしば意地悪で執念深い。さらに、世界保健機関による国際疾病分類・第10版 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th edition: ICD-10) では、他の精神障害の経過中に生じる

ものと、行為障害や反社会性人格障害の基準を満たすもの、つまり法律や人権を犯すようなより重大な反社会性をもつものはODDから除外している⁴¹⁾。

このような反社会的な行動異常が見られる場合は行為障害であると診断される。DSM-IVでは、他人に対するいじめ・脅迫・威嚇など、15の項目を掲げ、このうち3つ以上を有する場合を行為障害としている。

以上のような発達障害はADHDに併発されることが多い。ADHDの過半数にODDが見られ、30%に行為障害が見られるとされる⁴⁾。ODDおよび行為障害の原因については、ADHDと同様、遺伝的および胎生期から出産後にかけての脳へのダメージなどによる生物学的要因、気質要因、家庭での養育態度や学校その他の環境などの心理・社会的要因が関与すると考えられる。また、ODDをもつADHD児が年長になって行為障害となる例が多く見られる。ADHD、ODD、行為障害に共通する生物学的要因が考えられるとともに、ADHDゆえの育て難さによる養育上の問題が行為障害への進行を促しているとも考えられ、そのような症例も多く見られる⁴²⁾。ODDや行為障害をもつ子どもが引き起こした非行については、その教育的・法的処遇をめぐる、これらの発達障害が考慮されるようになりつつある。例えば、非行少年に対する心理学的評価については、集団知能検査のIQに比して言語表現・文章表現が稚拙である、口頭での指示が伝わりにくい、社会性や共感性に乏しい、動作緩慢、注意散漫であるなどの傾向がある場合にODDの可能性があることが示されている。非行少年の10~20人に1人はこうした傾向があり、その中にADHD等が含まれるとされる²⁶⁾。しかし、体系的な研究や実践はまだ充

実していない。少年の人権や非行防止のために、いっそうの展開が期待される。

3. てんかんとの関係

てんかん発作は、突然生じる、同期性かつ過剰な脳の神経細胞の発射による。この発射が脳のどのような部分にあってどのような広がり方をするのかによって、運動、知覚、自律神経、精神的な症状などの出現の有無やその症状構成が決まることになる。このようなてんかん発作は、突然出現し、ある時間の後にはその病的な状態が消失するという推移をたどる⁴³⁾。てんかんおよびその発作の型については、国際てんかん連盟の国際分類案（1981）による分類が知られている。発作は、まず、一側の半球に局限した神経細胞の興奮に基づく部分発作か、両側半球が巻き込まれて生じる全般発作かに分類される¹⁰⁾。

てんかんは、ADHDをはじめとする注意や行動における困難との高い併発性を示す³⁰⁾。てんかん患者のADHD発症については、これまでに多くの疫学的研究が行われている。総じて、てんかん患者のうち少なくとも20%はADHDの特徴を示すとみられる³⁶⁾。さらにHoare & Mann (1994) は、behavior rating scaleを62人のてんかんの子どもと91人の糖尿病の子どもに実施して、自尊感情 (self esteem) と行動適応について比較した¹⁵⁾。その結果、明らかに、てんかんの子どもは糖尿病の子どもより行動が乱れ、自尊感情が低いことが示された。これらの子どもに対する教師の評価では、てんかんの子どもはそうでない子どもよりも集中力や心的過程 (mental processing) が不足し敏捷さに欠けると判断された⁶⁾。さらに、てんかんの子どもがもつ多動や不注意が、結果として学業成績の低

下をもたらしていることも多く報告されている^{16,19)}。いっぽうで、発作の制御が十分にできている場合は、教師による評価が上昇する。Aman et al. (1992) は、発作の制御ができていて、知能が平均かそれ以上の6～12歳の子どもに対する Conner's behavior rating scale を実施し、この結果、教師は普通または優秀であると評価したことを示した¹⁾。

また、発作の型や脳波学的知見や発作制御の程度といった指標と ADHD 症状との相関について、いくつかの検討例がある。指標によっては ADHD 症状との相関が見られないとする報告もあるが、相関を認める報告も多い。例えば、3 Hz spike-and-wave 群は不規則群よりも衝動性・反応速度・注意保留において良好な結果を示すことや³⁴⁾、部分てんかん患者のほうが全般てんかん患者よりも注意力テストの得点が良いこと¹³⁾が報告されている。ただし発作制御の程度と行動上の困難との相関について、明らかではないとする報告もある。方法論の統一や患者群の統一を行った上で、さらなる検討が期待される。いっぽう、ADHD 症状には心理・社会的要因や睡眠の効率のよさなども重要な役割をもつと考えられるので、これらも、ADHD 症状と発作型などとの関連を検討する際に考慮する必要がある³¹⁾。いずれにしても、てんかん患者における ADHD 症状の高い併発性は、臨床上の留意点の一つとなっている。

4. ADHD への心理・社会的アプローチ

先に述べたように、ADHD には、生物学的要因の上に心理・社会的要因が関与している。これらの相互作用の結果として現在の状態像が生じていると理解される。養育環境が良好であれば、薬物療法がなくとも症状はそれなりに乗り

表1 ADHD の治療法⁽²⁴⁾を改変)

1. 薬物療法
2. 心理・社会的アプローチ
1) 刺激の統制(環境の構造化)
2) 治療教育的プログラム
①専門職による療育(言語療法、感覚統合療法)
②学校教育(チームティーチング、特殊教育など[身体運動、ムーブメント、認知・学習指導])
3) 心理療法(行動療法[ソーシャルスキルトレーニング、行動改善プログラム、常識的なしつけを含む]、カウンセリング、遊戯療法)

越えられ、子どもの良い側面が自然に引き出されることは、臨床的にしばしば経験される²⁴⁾。いっぽうで、不適切な対応による ADHD 基本症状の未克服は対人関係を破綻させることにつながり、不安関連等の心身症状を併発させる場合がある。また、ODD や行為障害へと進行する可能性もある。そこで、薬物療法と心理・社会的アプローチを総合した取り組みが有用である(表1)。

心理・社会的アプローチのうち、刺激の統制とは、刺激を整理して場面の意味や指示を明確にするなど、構造化した環境を用意することである。これは幼児期や重症例では不可欠である。

また、行動療法は、連合学習理論およびオペラント学習理論に基づき、刺激と反応を制御して、適応的行動への変容を導く技法である。一般的に、どの年齢の ADHD 児にも適用しやすい治療教育である。例えば、オペラント学習理論を応用した親訓練法(parent training)がある³⁾。この技法では、言葉やトークンを正負の強化子(または罰)として用いて、子どもの適応的行動の生起率を上昇させる。これを親が実施する必要があるので、1週間を1ステップとして、専門家が親を指導する。この技法は極めて重要であるとされている²¹⁾。

また、ADHD 児は過去の経験から得た課題解決の方法を記憶し、記憶内容を心的表象に変換

する力を十分にはもっていないと考えられる。このため、タイミングよく親などが課題に対処する方法や、課題の終了や達成させるための保証などの援助が重要である³⁰⁾。

また一般的に、家庭でも療育的指導を行なっていくよう、親に対して以下の3つのような指導と助言が必要となる。1) ADHDは乳幼児期からの親の育て方に起因しないが、その後、親が子どもの障害を受容できないことにより、問題を悪化させることがある。したがって、親の不安や罪責感を軽減し、子に対する叱責にはほとんど効果がないことを理解してもらう。2) ADHD児の日常における刺激統制の工夫について援助する。例えば、勉強中は無用な外来刺激を減らすなどの工夫を提案する。3) 子が課題を投げ出した際には、親が声をかけて課題や目標を思い出させるいっぽう、大事なことは本人自身が気づいて再開できるように工夫してもらう。このため、褒めることと適切なヒントには効果があることを理解してもらう。

なお、これらの助言の他、薬物療法を行なったほうが良い場合の適切な助言と、薬物療法への親の同意も重要となる。

ADHD児も小学校高学年になると、自分の状態を他の児童と比較することができるようになるため、劣等感をもちやすくなる。さらに、幼児期から、周囲の大人から禁止や叱責を受け、自己評価が低下している子どもが多い。この自己評価の低さや自信のなさに関して、子ども自身に対し、技法にこだわり過ぎない心理療法的アプローチが不可欠とされる。

5. 治療薬の進展

薬物療法は、米国を中心に早くからその効果が実証されてきた。大規模な研究において、薬

物療法がADHDの中核症状を改善させ、攻撃性や対人関係にも良好な効果があり、さらに、心理・社会的アプローチを併用した場合のほうが低用量でも効果を維持できて³⁷⁾、行動療法は薬物療法を併用すると効果の幅が広がること³⁹⁾が示されている。

現在のADHD治療薬の中心は、中枢刺激薬である。最近では、SSRIやNRIや α_2 作動薬などの有効性も明らかになりつつあり、新しい局面を迎えつつある。

中枢刺激薬は、多動や集中困難が目立つ場合に適応となるが、衝動性が高い場合はかえって症状を悪化させることもある¹⁷⁾。米国などでは広く用いられているが、欧州を中心に一般的ではない国もある。日本では、methylphenidateとpemolineが処方されるが、ふつうは前者が用いられている。MethylphenidateはADHD児の70~80%に効果が認められているが、残り20~30%は中枢刺激薬に反応しないとされる。有効例のうち約半数が著効、残り半数に軽度な有効性が認められる。Methylphenidateは短期作用型薬剤なので、学校生活等で集中力を要する時間帯に十分な有効血中濃度を維持できるように服用する必要がある。これに対してpemolineは血中半減期がmethylphenidateの1.5倍以上あるので、投与回数が1日1回でよい。いっぽう、投与量はmethylphenidateの3~4倍を要し、長期間投与による肝障害の危険もある。

近年、米国でSSRIがADHD治療薬として用いられ始めた。この薬剤は新しいタイプの抗うつ薬として開発され、うつに対する第一選択薬としての地位を急速に確立してきた。これらの薬剤は5-HTトランスポーターを選択的に阻害することにより中枢5-HT活性を高めて、副

作用の少ない優れた抗うつ作用を発揮する。いっぽう、SSRI は薬効が現れるまで1、2週間かかることが一般的である。SSRI の中には衝動性の改善作用を併せ持つものがあることが報告され始めている。今後の進展が期待できる。

α_2 作動薬である clonidine は降圧剤として用いられる薬剤であるが、不安の低減や統合失調症陰性症状の緩和のため使用されることがあり³²⁾、ADHD への効果も認められている。

米国において、当初は抗うつ薬として開発された atomoxetine が2002年、初の ADHD 治療薬として認可された。この薬剤は、強い norepinephrine (NA) 再取り込み阻害作用をもつ。Weiss et al., (2005) は、8～12歳の ADHD 児に対して atomoxetine (101名) または偽薬 (52名) を1日1回7週間処方し、両群の間で各種の行動評価尺度の得点に違いが見られるかどうか検討した³⁸⁾。その結果、ADHDRS-Teacher: Inv total score, CGI severity score, CGI improvement score, Conners Global Index-Teacher, Conners Parent Rating Scale-Revised のうち、cognitive problem subscale, hyperactivity subscale, ADHD index において、明らかに有意な薬効が認められた。さらに、ODD を併発した ADHD 例 (7～13歳) においても、atomoxetine (53名) または偽薬 (45名) による薬効についての報告がある¹⁸⁾。この報告では、ADHD-RS-IV-Parent: Inv や Conners Parent Rating Scale (Subscale を含む) による行動評価によって薬効を検討している。その結果、atomoxetine 群において偽薬群よりも、総合得点をはじめ、不注意・多動/衝動性・認知機能の項目に関して症状が明らかに有意に改善された。その一方で、反抗性については優位な違いが見られなかった。この研究では、短期

間での薬効を検討しているため、今後、反抗性への効果をはじめとして、もっと長い期間での検討が必要となろう。これら以外には、atomoxetine が成人の ADHD 症状を緩和した報告例もある¹²⁾。以上のことより、atomoxetine は methylphenidate のように1日複数回服用しなくても効果を発揮する点、中枢刺激薬が全ての ADHD 児に効果を呈するわけではない点、atomoxetine には中枢刺激作用がなく安全性が高い点、SSRI よりも NRI のほうが服用期間開始から薬効の発現が早い点など、他の薬剤にはなかった利点を有する。これらの研究は2005年に多く報告されており、今後の展開が大きく期待される。

6. 神経基盤とモデル動物研究

脳波学的検討では、ADHD 児の35～95%に何らかの脳波異常が報告されている¹⁷⁾。また、上述したように、ADHD はてんかんと併発することもしばしば見られる。てんかんの症状が見られなくても、経過によってはてんかん波に移行する可能性がある異常脳波が ADHD 児の30～50%に報告されている。

CT や NMR-CT などによる報告では、前頭前野、小脳虫部、尾状核、淡蒼球が多動性障害において有意に縮小していると報告されている⁸⁾。前頭前野は行動の編集に関係し、大脳基底核は反射的な反応を抑えて、皮質が注意深く行動するのを助けるはたらきをもつ³⁾。これらのはたらきの不全が ADHD 症状の主要な神経基盤の一つであろうと考えられる。

神経メカニズムについては多くの検討が行なわれてきたが、今のところ、全てを満足に説明する理論は確立されていない。いっぽう、上述の methylphenidate をはじめとする薬物療法

の有用性が認められてきており、臨床的事実からも生物学的背景が示唆されている。さらに、動物実験による知見より、詳細な神経基盤の研究が試みられている。

近年、ADHD に関する臨床的重要性が大きくなるにつれ、この動物モデル研究が試みられており、いくつかのモデルと理論が提唱されている。とくに齧歯類は遺伝的に系統化されており、扱いが容易で、神経生物学的な特徴がよく解明されている点で有利である。このうち、高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) は、現在最も適切なモデルとして考えられている²⁹⁾。以下に、SHR を中心にモデル動物研究を概観し、それらの研究などから明らかになった ADHD の神経基盤と今後の可能性について述べる。

SHR は本態性高血圧症のモデルとして広く用いられてきた系統であり、Wistar Kyoto (WKY) ラットに由来する。この系統は注意の持続が阻害されているが、脅威のない新奇事態では、感覚系の問題や運動の衝動性や多動性を伴わない。しかし、強化子が稀な場合はこれらが顕著になる特徴をもつ²⁸⁾。また、行動の易変性や反応を再び噛み合わせることの不全が見られ、コントロール動物に比べて有意に誤りをおかす。このような特徴は ADHD の症状に類似しているといえる。また、SHR は前頭前野や後頭葉や海馬をはじめとする脳の体積がコントロール系統に比べて小さいという、ADHD に似た神経病理を呈する。また、各種の神経伝達物質の異常が dopamine (DA) を中心に議論されている。いっぽうで、SHR 以外にもいくつかのモデル動物が提唱されている。SHR と同様、交配による系統としては WKY 多動性ラットなどが議論されている。さらに、神経毒やノックアウト

技術を用いて、特定の神経機能を損傷した動物モデルも開発されている。前者として DAT-KO マウスが挙げられる。このモデルは、DA トランスポーター (DAT) を阻害された動物である。また後者の神経毒によるモデルとしては、6-OHDA 損傷ラットによる知見がある。このモデルでは衝動性は見られないが、弁別課題における学習の障害と多動性が認められ、これらの行動異常は methylphenidate や *d*-amphetamine により改善される。

これらに加え、てんかんモデル動物である EL マウスが新たな知見をもたらす可能性がある。EL マウスは突発性てんかんのモデルであり、発作誘発性のあるマウスを交配して確立された系統である。てんかんモデルとしての妥当性は電気生理学的研究からも確かめられている³⁵⁾。この系統は日常的に高い運動量を示すことが知られている。また新奇環境への運動量の馴化が生じにくく、シャトルボックス試験ではコントロール動物よりも早く明所へ移動し、明所での滞在時間も永いことが報告されている²²⁾。さらに、この系統の高架式十字迷路での行動に対する SSRI の薬効も検討されている²⁵⁾。てんかんと ADHD の併発率は決して低くはなく、脳波学的にも両者の関連が示唆されていることや、EL マウスの示す行動特性には ADHD 併発性てんかん患者のそれに類似する点も多いことから、ADHD モデル動物としての可能性が期待される。

Methylphenidate などの中枢刺激薬は神経終末での DA と NA の放出を促進させる作用を有する^{3,17)}。この結果、とくに低下している前頭前野を賦活すると考えられている。これにより、ADHD 児の注意機能や行動抑制を上昇させる。しかし、そもそもなぜ DA 系や NA 系を賦

活する薬物が多動や不注意などを改善するのか。現在、この説明には二つの有力な仮説がある。一つは、DAT の過剰仮説である。中枢刺激薬が、過剰に働く DAT を正常化して、受容体における DA の作用時間を延長する、という理論である。もう一つは、D₄機能の不全が中枢刺激薬により改善されるという考え方である。この D₄受容体は、注意の集中や持続に関与する部位に多く分布するとされている。また、遺伝子レベルの研究では、ADHD に関与すると見られる特定遺伝子の大半が catecholamine 信号系の成分をコード化することや、これらには DAT、NA トランスポーター (NET)、D₄受容体、D₅受容体、DA β -hydroxylase、SNAP-25 (神経伝達物質放出を促進させる作用をもつ) が含まれることが示されている²⁰⁾。

このように、ADHD における神経伝達物質の研究は、DA を中心として展開されてきた。脳内には中脳辺縁路、中脳皮質路、黒質線条体路の3つの主要な DA 系が知られ、このうち中脳辺縁路は報酬系としての機能が議論されてきた。この系の不全により、適切な行動の強化の不全や先行して強化された行動の消去の不全が生じ、その結果、嫌悪の遅延、慣れた環境での多動性、衝動性、注意の持続の不全、行動易変性の亢進などの ADHD 症状を発現させる可能性がある²⁰⁾。中脳皮質路は、運動の制御や行動抑制や注意や作動記憶をはじめとする実行機能の多様性において重要な役割を演じている回路を調整している。前頭前野の回路を調整する DA 神経の不全は、注意に関する反応の不全を引き起こす。黒質線条体路が調整する皮質-線条体-視床-皮質回路の不全は、運動機能と非陳述記憶形成の障害を生じさせるかもしれない。また、これらの不全は、発達の遅延、不器用さ、神経学的

な「微細な兆候 (soft sign)」を引き起こす可能性がある²⁰⁾。臨床的には、ADHD 児の20~30%に運動能力障害 (不器用児)が見られる¹⁴⁾。上述した過剰仮説などにおいて重要な DAT はシナプス前の終末に存在し、放出した DA を回収、再取り込みする。DAT は上述の DA 主要3経路をはじめとするすべての DA 神経に存在する。しかし、その密度は部位によって異なっている。被殻、側坐核には高密度に存在し、これらの部位や黒質では DAT が DA による信号の強度や持続時間を決めている主要因であると考えられる。その他の部位では、DAT の比 (例えば前頭前野での DAT/D₄) は低く、この不均衡により、代謝や拡散や他のトランスポーターによる DA の除去が生じている可能性がある¹¹⁾。また、DAT による DA 放出の制御も部位ごとに異なる。線条体では DA 除去が DAT の第一の機能であるが、黒質では DAT は細胞外 DA の除去と放出の両方を制御することで DA 濃度を調整している。このような、部位により異なる DAT 機能は、ADHD 治療薬の薬理作用と一致している。Methylphenidate も amphetamine も前頭前野と大脳基底核の細胞外 DA 濃度を上昇させるが、amphetamine は黒質の DA 放出の引き金になるのに対し、methylphenidate はトランスポーターを遮断するのかもしれない²⁰⁾。

DA と同様、NA の機能も ADHD において重要視されてきている。上述のように中枢刺激薬は NA への作用を併せ持つと考えられている。中枢刺激薬が NA 代謝物である MHPG の尿排泄を変化させることも報告されている。さらに DAT は DA 単独で働いているわけではない。

注意の持続は DA 系のほか、青斑核から前頭前野への NA 系の投射によっても制御されて

いる。SHR では、 α_2 自己受容体による制御が弱く、その結果、とくに NA の放出率が上昇しているという、たくさんの証拠がある。これは NA 系の過剰活動と考えられ、とくに高い覚醒状態において青斑核が刺激されているときに生じると考えられる。また、交感神経終末からの NA 放出の増加は高血圧の進展を引き起こし得る。総じて、前頭前野での NA 放出の調節が障害されることにより、ADHD 様の症状が引き起こされる可能性がある²⁸⁾。この臨床的証左として、 α_2 作動薬 clonidine が ADHD に有効なこと³²⁾がある。

NET の阻害剤である atomoxetine が多動性よりも不注意に対してさらなる効果をもつことは、NA 系がもつ注意機能と ADHD との関連を示唆している。いっぽう、atomoxetine により阻害された NET は前頭前野の DA 濃度を上昇させることによって ADHD 症状を緩和するとする説²⁰⁾もある。NET 不完全変異マウスでは前頭前野の DA は明らかなたらきを見せない²³⁾。また、amphetamine により前頭前野において NA 神経から DA が放出されるとの報告もある³³⁾。これらは、NET が前頭前野における DA 運搬路として働いているという考えを支持している。いずれにしても、ADHD における NA 系の注意機能の重要性には変わりはない。

また、catecholamine 以外にも、5-HT や glutamate の関与が SHR を用いた検討などで示唆されている。臨床的にも、上述のように、非中枢刺激性の ADHD 治療薬として SSRI が用いられるようになりつつある。今後のさらなる検討が望まれる。

7. ADHD の心理学的モデル

ここでは、おもに Barkley (1998) が提唱する心理学的モデルを紹介する³⁾。

ADHD における行動抑制やセルフコントロールの欠如によって、以下の4つの実行機能の破綻がもたらされる。1) 非言語的作動記憶。この不全により、時間観念の減少、物事を留め置けない、過去の想起の欠如、将来に対する深い考慮の欠如がもたらされる。2) 自己管理された発話の内的投射。この不全により、規則に支配された行動が不足したり、自己指導や自己問答が貧困になる。3) 気分・動機づけ。この不全により、全ての感情を人前に表し、気分や動機づけを自制できなくなる。4) 再構築。この不全により、行動を分析して新しい行動を作り出す能力に限界が生じる。また問題解決能力が欠如する。

幼いころは、実行機能は外界に向けて行なわれるが、健常児では成長するにつれ、これを内的に投射するようになる。この結果、6歳まではひっきりなしに発せられる明瞭な独り言は、小学生になるとつぶやきに変わり、10歳ごろまでに消失する。実行機能が内的投射された後は、自己管理発話が「メタ規則」を構築する。しかし、ADHD 児では内的投射が阻害され、その結果、外界へさらすことが抑制されず、メタ規則の構築が見られない。そのため、4つの実行機能について、上述のような様々な支障が生じる。したがって、ADHD 児にとっては、まずは4つの実行機能を内面に向けて行なうことが大切となる。これが可能になるような構造化された環境が、心理学的アプローチとして必要であると考えられる。

8. 今後の展望

ADHDの診断基準が1994年に明示されて以来、わが国でもこの症状を訴えて医療機関や教育相談機関を訪ねる例が一貫して増加している¹⁷⁾。また、この発達障害の神経基盤についての研究が最近とみに盛んになってきた。この一環として、モデル動物の開発は非常に有用であり、得られる知見は示唆に富んでいる。

しかしながら、モデル開発において、ADHD児がもつ心理学的側面のうち、おもに多動性が議論されている傾向がある。これに比べ、不注意や衝動性の障害についての動物行動モデルは多くはない。今後、非中枢刺激性治療薬の開発が主流となる展開が予測され、その標的となる症状は多動性もさることながら、むしろ不注意や衝動性、つまり認知機能の不全となろう。したがって、この面を包含して、行動薬理学的妥当性の高いモデル動物を開発することが急務となる。筆者は現在、衝動性を中心とした認知面における妥当性を追究するため、オペラント学習の理論に基づく実験法の開発に着手している。さらに、オペラント学習理論を動物モデル研究に導入することによって反応強化随伴性や三項随伴性とADHDとの関係が議論でき、より有効な行動療法の開発へとつながる可能性がある。

いずれにしても、ADHD児における症状の軽減は、ADHD児自身の自尊感情を高め、人間関係の充実につながる。これにより、ADHD児(者)の長期的なQOLが上昇すると考えられる。いっそう優れた薬物療法・心理社会的アプローチ方法の開発が期待される。

9. 引用文献

- 1) Aman MG, Werry JS, Turbott SH. (1992) Behavior of children with seizures. Comparison with norms and effect of seizure type. *J Nerv Ment Dis.* **180**, 124-9.
- 2) American Psychiatric Association. (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). Washington D. C.: American Psychiatric Association.
- 3) Barkley RA. (1998) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Sci Am.* **279**, 66-71.
- 4) Barkley RA. (1990) A critique of current diagnostic criteria for attention deficit hyperactivity disorder: clinical and research implications. *J Dev Behav Pediatr.* **11**, 343-52.
- 5) Barkley RA, DuPaul GJ, McMurray MB. (1990) Comprehensive evaluation of attention deficit disorder with and without hyperactivity as defined by research criteria. *J Consult Clin Psychol.* **58**, 775-89.
- 6) Bennett-Levy J, Stores G. (1984) The nature of cognitive dysfunction in school-children with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl.* **99**, 79-82.
- 7) Caballero J, Nahata MC. (2003) Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther.* **25**, 3065-83.
- 8) Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, Hamburger SD, Vaituzis AC, Dickstein DP, Sarfatti SE, Vauss YC, Snell JW, Lange N, Kaysen D, Krain AL, Ritchie GF, Rajapakse JC, Rapoport JL. (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* **53**, 607-16.

- 9) Castellanos FX, Tannock R. (2002) Neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder: The research for endophenotypes. *Nat Rev Neurosci.* **3**, 617-28.
- 10) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* **30**, 389-99.
- 11) De La Garza R, Madras BK. (2000) [(3) H] PNU-101958, a D(4) dopamine receptor probe, accumulates in prefrontal cortex and hippocampus of non-human primate brain. *Synapse.* **37**, 232-44.
- 12) Faraone SV, Biederman J, Spencer T, Michelson D, Adler L, Reimherr F, Glatt SJ. (2005) Efficacy of atomoxetine in adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a drug-placebo response curve analysis. *Behav Brain Funct.* **1**, 16.
- 13) Giordani B, Berent S, Sackellares JC, Rourke D, Seidenberg M, O'Leary DS, Dreifuss FE, Boll TJ. (1985) Intelligence test performance of patients with partial and generalized seizures. *Epilepsia.* **26**, 37-42.
- 14) 平谷美智夫 (2001) ADHD の臨床像：小児科学. In ADHD 臨床ハンドブック (中根晃編) Pp.36-51. 東京: 金剛出版.
- 15) Hoare P, Mann H. (1994) Self-esteem and behavioural adjustment in children with epilepsy and children with diabetes. *J Psychosom Res.* **38**, 859-69.
- 16) Holdsworth L, Whitmore K. (1974) A study of children with epilepsy attending ordinary schools. II: Information and attitudes held by their teachers. *Dev Med Child Neurol.* **16**, 759-65.
- 17) 市川宏伸 (2000) 多動性障害 (注意欠陥多動性障害) の臨床と生物学的背景. 精神医学. **42**, 676-87.
- 18) Kaplan S, Heiligenstein J, West S, Busner J, Harder D, Dittmann R, Casat C, Wernicke JF. (2004) Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord.* **8**, 45-52.
- 19) Kinney RO, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Sarwar M, Holahan JM. (1990) Epilepsy in children with attention deficit disorder: cognitive, behavioral, and neuroanatomic indices. *Pediatr Neurol.* **6**, 31-7.
- 20) Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. (2005) The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* **57**, 1397-409.
- 21) 松浦理英子 (2001) アメリカにおける ADHD 治療. In ADHD 臨床ハンドブック (中根晃編) Pp.107-19. 東京: 金剛出版.
- 22) McFadyen-Leussis MP, Heinrichs SC. (2005) Seizure-prone EL/Suz mice exhibit physical and motor delays and heightened locomotor activity in response to novelty during development. *Epilepsy Behav.* **6**, 312-9.
- 23) Moron JA, Brockington A, Wise RA, Rocha BA, Hope BT. (2002) Dopamine uptake through the norepinephrine

- transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter: evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci.* **22**, 389-95.
- 24) 中島洋子 (2001) ADHD の治療. In ADHD 臨床ハンドブック (中根晃編) Pp.86-106. 東京: 金剛出版.
- 25) Nakamoto Y, Mugishima G, Sato M, Nakayama S, Takamatsu Y, Ikeda K, Yoshii M (2005) Anticonvulsant and anxiolytic actions of fluoxetine (SSRI) in epileptic EL mice. *Soc Neurosci Abstr.* **31**, 1015.2.
- 26) 小栗正幸 (2000) LD・ADHD と少年非行. 犯罪と非行. **123**, 205-22.
- 27) Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. (2002) The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* **8**, 162-70.
- 28) Russell VA, Sagvolden T, Johansen EB. (2005) Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct.* **1**, 9.
- 29) Sagvolden T, Russell VA, Aase H, Johansen EB, Farshbaf M. (2005) Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry.* **57**, 1239-47.
- 30) 佐藤喜一郎 (2001) ADHD の臨床像: 精神医学. In ADHD 臨床ハンドブック (中根晃編) Pp.11-35. 東京: 金剛出版.
- 31) Schubert R. (2005) Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol.* **32**, 1-10.
- 32) 榛葉俊一 (1994) 分裂病の病態と中枢ノルアドレナリン. 神経精神薬理. **16**, 511-28.
- 33) Shoblock JR, Maisonneuve IM, Glick SD. (2004) Differential interactions of desipramine with amphetamine and methamphetamine: evidence that amphetamine releases dopamine from noradrenergic neurons in the medial prefrontal cortex. *Neurochem Res.* **29**, 1437-42.
- 34) Stores G, Hart J, Piran N. (1978) Inattentiveness in schoolchildren with epilepsy. *Epilepsia.* **19**, 169-75.
- 35) Suzuki J, Nakamoto Y. (1977) Seizure patterns and electroencephalograms of EL mouse. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **43**, 299-311.
- 36) Tan M, Appleton R. (2005) Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Arch Dis Child.* **90**, 57-9.
- 37) Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Elliott GR, Hechtman L, Jensen PS, Hinshaw SP, March JS, Newcorn JH, Swanson JM, Cantwell DP. (2001) Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **40**, 188-96.
- 38) Weiss M, Tannock R, Kratochvil C, Dunn D, Velez-Borras J, Thomason C, Tamura R, Kelsey D, Stevens L, Allen AJ. (2005) A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* **44**, 647-55.

- 39) Wells KC, Pelham WE, Kotkin RA, Hoza B, Abikoff HB, Abramowitz A, Arnold LE, Cantwell DP, Conners CK, Del Carmen R, Elliott G, Greenhill LL, Hechtman L, Hibbs E, Hinshaw SP, Jensen PS, March JS, Swanson JM, Schiller E. (2000) Psychosocial treatment strategies in the MTA study: rationale, methods, and critical issues in design and implementation. *J Abnorm Child Psychol.* **28**, 483-505.
- 40) Wender PH, Wolf LE, Wasserstein J. (2001) Adults with ADHD. An overview. *Ann N Y Acad Sci.* **931**, 1-16.
- 41) World Health Organization. (1990) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Geneva: World Health Organization.
- 42) 山田佐登留 (2001) ADHDの行動合併症. In ADHD臨床ハンドブック (中根晃編) *Pp.* 74-85. 東京: 金剛出版.
- 43) 山内俊雄 (1987) てんかんの診断と治療. *精神科治療学.* **2**, 511-20.