

注意欠陥多動性障害（ADHD）研究の最近の動向について

山下 京子

Recent Developments in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) Research

Kyoko YAMASHITA

Abstract

Since special needs education is fully implemented nationwide in Japan in 2007, interest has been growing in developmental disorders. Proper understanding and handling of developmental disorders is regarded as the first step in supporting sufferers of these disorders; however as for AD/HD, there are still many unclear areas and the research is not yet conclusive. To that effect, I have attempted to organize what is clarified in the most recent AD/HD research from a variety of perspectives. Those perspectives include Adult AD/HD, medicinal treatment, genetic approaches, comorbidity, and executive functions. This paper describes the realm of research results and effective support method to AD/HD.

1. は じ め に

特別支援教育が、2007年度より全国で完全実施となった。文部科学省（2003）による「今後の特別支援教育の在り方について（最終報告）のポイント」では、「現状認識」として5点挙げており、そのうち、注意欠陥/多動性障害（ADHD）については、「重度・重複障害のある児童生徒が増加するとともに、LD、ADHD等通常の学級等において指導が行われている児童生徒への対応も課題になるなど、障害のある児童生徒の教育について対象児童生徒数の量的な拡大傾向、対象となる障害種の多様化による質的な複雑化も進行。」として触れられている。また、「基本的方向と取組」の「(1) 特別支援教育の在り方の基本的考え方」において、「特別支援教育とは、従来の特殊教育の対象の障害だけでなく、LD、ADHD、高機能自閉症を含めて障害のある児童生徒の自立や社会参加に向けて、その一人一人の教育的ニーズを把握して、その持てる力を高め、生活や学習上の困難を改善又は克服するために、適切な教育や指導を通じて必要な支援を行うものである。」と述べられており、ADHDは特別支援教育の主たる支援対象であ

ることが伺われる。

特別支援教育が実施されて、学校現場における発達障害に対する関心は高まっているが、その支援プログラムは充分に開発されているとは言えず、教師の経験によるところが大きい。実際、公立小・中学校のスクール・カウンセラー（以下 SC と略）として心理臨床活動を実践する中で、特に小学校教職員へのコンサルテーションで、ADHD を中心に発達障害が話題となり、その対応に苦慮している教職員が少なくないように感じている。また、ADHD 児への支援を検討する場合、学級経営の問題が付随することもしばしばある。

岩瀧・山崎（2009）は、特別支援教育の導入にあたっての現状を振り返り、対象となる発達障害を抱える子どもへの具体的な支援や対応だけでなく、教師に対するサポートの重要性を指摘している。さらに、そのサポートを、特別支援教育よりも先行して導入された SC 制度に期待できるのではないかと提案し、公立小学校教師152名（女性102名、男性50名）を対象に、特別支援教育導入に伴い、教員が困難に感じている点と心理職に期待している役割を調査した。その結果、「障害児教育の不安」が高い教師は低い教師よりも、「教員コンサルテーション」「保護者支援」「心理査定」「児童援助」を心理職に期待し、「学級経営」に困難を感じている教師はそうでない教師よりも「授業補助」「児童援助」を期待していた。

Ohan, Cormier, Hepp, Visser, & Strain（2008）は、オーストラリアのメルボルンの小学校教師140人（そのうち119名が女性、平均年齢42.33歳、教職経験19.76年）を対象に、ADHD に関する知識と、ADHD 児に対する教師の態度と知覚への影響を調べた。その結果、教師は全般的に ADHD に関する適切な知識を持っていて、ADHD の症状や診断の知識には強く、原因や治療の知識は乏しいことがわかった。さらに、ADHD に関する知識が行動や知覚に与える影響について調べるために、教師に例文を提示し、子どもの姿を想像させ、教師自身の反応を求めた。ADHD に関する知識の程度により、教師を高群、平均群、低群に分け、教師の反応を比較したところ、高群と平均群は、低群よりも、専門の診断サービスの必要性を支持し支援を探すなど、より援助的な行動を報告し、行動療法や教育的治療の有効性を知覚していた。一方で、高群と平均群は、低群よりも、ADHD 児が教室でより妨害的であると予言し、管理する能力に自信がないと報告した。また、平均群は、高・低群よりも、薬物療法の利点を知覚していた。

発達障害に対する適切で正しい理解と対応は、支援の第1歩であると考えられるが、発達障害の中でも ADHD に関しては、未だ不明瞭な部分が多くあり、研究途上であると言える。そこで、本稿では現状の整理を行い、有効な支援のあり方について検討を加えたい。

2. 成人と ADHD

ADHD は、専ら児童期の障害ととらえられていた時期もあったが、今日では成人期にまで継続する障害として認められてきている。Stephen & Kevin (2008) は成人の ADHD 診断を概観し、966名の成人を対象とした調査において罹患率2.9% (Faraone & Biederman, 2005)、9,200名の18歳から44歳までの成人を対象にした調査で罹患率4.4% (Kessler, Adler, & Barkley et al., 2006) であり、ADHD ではない成人に比べると、教育水準が低く、無職であったり、別居や離婚をしている傾向が大きいと紹介している。また、ADHD と他の精神障害の共存罹患率が高く、他の臨床障害から ADHD を区別することは、成人の ADHD 診断において最も困難な部分であると指摘している。他の精神病理の様態との鑑別には、衝動的な意思決定、活動や行動を制止すべき時でも制止しにくいこと、指示を注意深く読んだり聞いたりせずに企画や課題を始めること、約束を果たすことが不得意、適切な順序で物事をこなせない、過度のスピードで運転をすることを挙げている。さらに、精神科共存症を持っている ADHD 患者の治療は多様で、薬物療法と心理社会的介入を含む必要があると述べている。

成人の ADHD が、子どもの ADHD に比べ、関心が向けられることが少なかった理由として、他の精神障害の共存罹患率の高さを挙げることができるともかもしれない。子どもを対象にした ADHD の研究において、ADHD の病態の解明が進む中、成人の ADHD に対する関心も高まり、ADHD を持っている成人が、その障害ゆえに現実的に困難な問題に直面していることも取り上げられるようになって来た。

Kessler, Lane, Stang, & Van Brunt (2009) は、成人の ADHD が就労に及ぼす影響を調べるため、2年にわたり、ある企業の従業員の35%から38%に当たる4,140名（2005年実施）と4,423名（2006年実施）を対象に、調査を実施した。そのうち両方の調査に協力した回答者は2,656名であった。ADHD の査定は、WHO の ASRS（成人 ADHD 自己報告尺度）により、病欠、仕事の業績、職場での事故やけがについては HPQ（WHO 健康と仕事業績質問紙）で評定された。その結果、ADHD の罹患率は1.9% (SD=0.4) であり、共存疾患として、うつ、慢性痛障害、不眠、慢性疲労症候群が見受けられた。ADHD と査定された従業員は、仕事の業績が4～5%減少しており、病欠は2.1オッズ比、職場での事故や怪我は2.0オッズ比であった。また、ADHD と連合した労働業績の損失の人的資本コストは、インタビューの前年の ADHD を持つ従業員につき、4,336 US ドルであった。ADHD を持つ従業員のごくわずかが治療中であり、低い治療率と高い人的資本コストを特徴としていた。Kessler らは、ADHD が、職場における治療コスト効果を評価するのに適しているのではないかと提案している。

3. ADHD と薬物療法

このように、ADHD が成人期にまで継続されること、ADHD が日常生活に支障をきたし、治療を必要とする成人が一定の割合で存在することから、ADHD の薬物療法が増加し、関心を集めている。Meijer, Faber, van den Ban, & Tobi (2009) は、児童、青年、成人の ADHD の可能な薬物療法における今日的な問題、すなわち、ADHD の治療ガイドラインでの薬物療法のポジション、薬剤疫学的動向、薬剤使用についての現時点の懸念に関連して論じることを目的として、文献調査を行った。その結果、子どもの ADHD の治療は、必要な時に薬物療法と組み合わせた心理社会的介入からなっていた。子どもの ADHD の治療薬での第 1 選択は、睡眠障害や食欲不振のような副作用がよく知られて報告されているにもかかわらず、中枢神経刺激薬であり、成人の治療では、第 1 に選択される薬物療法として、中枢神経刺激薬が推薦されていた。子どもと成人において、ノルアドレナリン薬のアトモキセチンは補助的に使用されるが、アトモキセチンが子どもの自殺念慮と連結しているかもしれないと警告する文献もあった。また、中枢神経刺激薬とアトモキセチンが心臓血管に悪影響を及ぼすことも報告されていた。

Meijer らの指摘するように、子ども、青年、成人の ADHD の薬物使用の増加は、ひとつには ADHD の過剰診断のサインとして解釈されるだろう。中枢神経刺激薬の頻繁な使用の一方で、子どもの成長や栄養状態への長期的使用の効果についても明らかになっていない現状も忘れてはならないと考えられる。Meijer らは、子どもでも大人でも薬物療法は、ADHD の治療として共通しているけれども、副作用についてはたくさんの疑問点があるし、それらに対応する最良な方法も不明であるとし、中枢神経刺激薬やアトモキセチンで治療される子どもや大人の密接なモニタリングが重要であると指摘している。

Ghuman, Arnold, & Anthony (2008) は、1967年から2007年までに英語で出版された、就学前児の ADHD に関する文献を調査し、就学前児の ADHD 治療へのアプローチを概観している。Ghuman らによると、学童期の ADHD の精神薬理学的研究は250編以上出版されているのとは対照的に、495人以上の就学前児の ADHD を含む精神薬理学的薬剤の使用に関する出版は24編であり、そのうち20編が中枢神経刺激薬の使用に関する報告で、2編は $\alpha 2$ アゴニスト、アトモキセチン、フルオキセチンの使用が各1編であった。また、就学前の ADHD 児への中枢神経刺激薬、特にメチルフェニデート (MPH) の処方に関する研究を概観し、薬剤への反応性はより年長の児童よりも低いことや、興奮や気分の変化など副作用が生じやすいことを挙げ、精神薬理学的介入は、就学前の ADHD 児にみられる衝動性、過活動、不注意といった ADHD の核となる症状を減少させるが、長期的な対人関係を改良するという証拠はほとんどないと述べている。さらに、Ghuman らは、心理社会的介入について概観し、就学前の ADHD 児のみに

特に使用されているわけではないが、親—子相互作用療法（PCIT）（Eyberg, 1988）を多くの研究が使用し、効果を上げていることを見出している。このことから、長期的に行動を改善するためには、心理社会的介入が必要であり、子どもを直接訓練するだけでなく、ポジティブで一貫した育児のスキルを養育者に教えることによって、子どもの適切な制止のコントロールを促進させるのに、就学前の時期は、最適な時期であると述べている。

Ghuman らは、精神薬理学的介入が就学前児の脳の発達に及ぼす影響について情報がなく安全性の問題もあることから、就学前の ADHD 児にはまず心理社会的介入がなされるべきであり、この介入がうまくいかなかったときに、精神薬理学的介入を考慮すべきであると結論している。また、副作用のモニタリングのために、最初の 1, 2 ヶ月は毎週または隔週の継続管理が必要であるし、その後は毎月の定期観察が最適であろうと示唆している。

これまで概観してきたように、幼児はもちろんのこと、児童や青年、成人の薬物療法には慎重な意見が多い。しかしながら、薬物療法が長期的により効果を及ぼすと示唆される研究結果も少なくない。Semrud-Clikeman, Pliszka, & Liotti (2008) は、薬物療法の治療歴のある ADHD 児 (Rx) と受けていない ADHD 児 (TN) の行動と神経心理学的機能を比較するために、9 歳から 15 歳の ADHD/Rx 群 (23 名)、ADHD/TN 群 (16 名)、LD 群 (16 名)、統制群 (39 名) を対象に、学業の達成度、神経心理学的機能、行動を評価した。なお ADHD/Rx 群は、評価の 24 時間前から薬物療法を受けていなかった。その結果、ADHD/Rx 群が ADHD/TN 群よりも、書き、ストループ干渉、注意の測定で有意により成績を示した。また、ADHD/Rx 群は、実行機能、言語ワーキングメモリ、学業で、統制群と同様の成績を収めた。行動的には、ADHD 群は LD 群や統制群に比べ、より気分的に難しく、外在的行動を示し、ADHD/TN 群の評価が最も悪かった。ADHD/Rx 群が薬物療法を受けていない時でもよりよい実行機能と学業成績を示したことは、薬物療法による行動と神経心理学的機能への長期的な影響があることを示唆していると考えられる。したがって、薬物療法を実施する場合は、Meijer らや Ghuman らにおいてすでに指摘されているように、長期にわたって、継続的なモニタリングが必要であるし、モニタリングの結果についての情報収集が期待されていると考えられる。

ADHD の薬物治療として、第 1 に選択される中枢神経刺激薬としては、メチルフェニデート (MPH) が代表的である。しかしながら、MPH が有効であることを示す研究結果は多いものの、その作用機序はほとんど不明である。湯浅 (2008, 2009) は、モデル動物を用いてこの薬物の作用点を解明することにより、疾患の本態を明らかにし分子病態に基づいたより適切な治療法が可能となると考え、一連の研究を行っている。その結果、ドーパミントランスポーター遺伝子ノックアウト (DAT-KO) マウスを ADHD モデルとして解析し、生後発達過程で既に多動を示すことを明らかにした。DAT-KO マウスは、多動と注意欠如の両方の障害を示し、多動は

MPH によって改善することから、有用な ADHD モデル動物であると考えられている。また、MPH の作用標的として大脳皮質のノルエピネフリントランスポーターが関与すること、MPH はモデル動物の注意欠如を改善する上でも有効であることが明らかにされた。さらに、湯浅 (2009) は、臨床における薬剤有効性の評価システムとして、神経心理学的手法による薬効評価法を開発している。こうしたモデル動物を用いた薬剤の作用機序の解明は、ADHD の病態の解明と治療法の開発を促進させると予想され、その成果に大いに期待したい。

4. ADHD の遺伝的アプローチ

大村 (2007) の指摘するように、分子遺伝学研究において、遺伝的アプローチから ADHD に関連する遺伝子を探る研究が精力的に行われ、その結果、カテコールアミン系とセロトニン系の ADHD への強い関与が確認されている。カテコールアミン系のドーパミントランスポーターは、湯浅の研究に示されるように、ADHD 関連遺伝子とされている。大村 (2008) によると、近年の神経科学では、ADHD に見られる行動を引き起こす原因を検討するために、分子生物学の見地から、生物学的な個人差として、ADHD がもつ遺伝子多型 (polymorphism) に注目し、さらに、遺伝子とその表現型である ADHD の関係解明に関して、「中間表現型 (endophenotype)」という概念が介在されている。中間表現型とは、遺伝子と表現型 (ADHD) の間に、遺伝的に規定される生物学的因子 (たとえば、神経心理学検査や行動実験によって測定される実行機能、ニューロイメージングによって測定される脳活動・脳形態・脳代謝など) を想定した概念である (大村, 2008)。

Blum, Chen, Braverman, Comings, Chen, Arcuri, Blum, Downs, Waite, Notaro, Lubar, Williams, Prihoda, Palomo, & Oscar-Berman (2008) によると、分子遺伝学の研究は、ADHD に感受性を媒介する遺伝子をいくつか同定しており、文献上の合意は、「脳報酬カスケード」における機能不全、特にドーパミン系において、低いまたは退行ドーパミン作用性傾向を引き起こす時に、脳が不快な感情を避けるために個人にドーパミンを要求するというものである。このハイリスク遺伝特性は多様な薬物探索行動へと導かれると考えられている。ドーパミン遺伝子や他の「報酬遺伝子」の遺伝的異型が、報酬欠損症候群 (RDS) の重要な共通の決定因であると提案されており、Blum らは、その行動のサブタイプとして ADHD を含むと仮定している。さらに、遺伝子多型の同定による早期診断と DNA に基づいた改変された食品薬の幼児への処方と組み合わせることで、ADHD と連合する行動上の症状を弱くすることができると仮定している。Blum らは、ドーパミンとセロトニン・リリーサーは、嗜癖を含む他の RDS 行動のサブタイプの治療に有益な治療的補助となるかもしれないと結論している。Blum らの仮定に則れ

ば、RDSのサブタイプであるADHDは、成人においては薬物乱用等の外在化問題行動の可能性が高くなると考えられ、ADHDの早期診断だけでなく、成人ADHDの治療も、積極的に行う必要があると考えられる。

報酬系に関する脳内機序については、国里・山口・鈴木（2008）によると、中終脳ドーパミン系（mesotelen-cephalic dopamine system）が重要な役割を果たしており、ドーパミン神経の投射経路である、黒質から背側線条体への投射経路（黒質線条体経路）と腹側被蓋野から前頭前野や側坐核や扁桃体への投射経路（中脳皮質辺縁系経路）が関係する。国里らは、うつ病における報酬系の機能異常が多数報告されてきていると指摘し、うつ病における報酬系の機能障害についての作業仮説を提案している。

うつ病はADHDの代表的な共存症のひとつであり、多くの研究で指摘されてきている（例えば Elia, Ambrosini, & Berrettini, 2008; McIntosh, Kutcher, Binder, Levitt, Fallu, & Rosenbluth, 2009）。セロトニントランスポーター遺伝子多型（5-HTTLPR）には転写活性の低いS型対立遺伝子と高いL型対立遺伝子があり、S型対立遺伝子は不安や抑うつに関連し、L型対立遺伝子と衝動性、ADHDの関連性が示されている（大村, 2007）。この5-HTTLPRについては、Beevers, Wells, Ellis, & McGeary（2009）が非うつ病の健常成人を対象に実験を行い、5-HTTLPRと情緒刺激への注意との関連を明らかにしている。Beeversらによると、転写活性の低いSS型対立遺伝子は、高いLL型対立遺伝子よりも、悲しみ、幸福、恐れ刺激から注意をそらすことがより困難であった。健康な成人を対象とした実験においてこの連合が存在することから、Beeversらは、情動障害の感受性因子を表していると考えている。

Retz, Freitag, Retz-Junginger, Wenzler, Schneider, Kissling, Thome, & Rösler（2008）は、5-HTTLPRと、子ども時代の不幸な環境（例えば家族の経済的地位、学歴、家族葛藤の程度など）と、子ども時代のADHDと生涯続くADHDとの関連を調べている。結果は、LL型対立遺伝子と子ども時代のADHDとの間、子ども時代の心理社会的な不幸とADHDとの間に関連があった。遺伝と環境の相互作用は有意であり、SL型またはSS型で子ども時代の心理社会的環境リスクの高いレベルにあった人は、類似した不幸な環境にあったLL型対立遺伝子に比べると、子ども時代のADHD診断基準に合致していた。この結果は、ADHDの発現において、遺伝と環境が密接にかかわることを示していると考えられる。

Pennington, McGrath, Rosenberg, Barnard, Smith, Willcutt, Friend, DeFries, & Olspn（2009）によれば、今日の遺伝と環境のモデルは、相互作用の方向性について反対の予言を示す2つの理論的モデルに抽出される。ひとつは素質ストレスモデルであり、環境ストレスと結びつく素質（遺伝的脆弱性）が障害された行動傾向を増加させると予言する。このモデルは、障害の遺伝性が高いリスク環境でより高くなることを予想し、行為障害やうつを含むいくつかの精神病理で

例示されてきた。すなわち、環境ストレス（例えば、行為障害における虐待、うつにおけるストレスフルなライフイベント、特別な喪失体験）が遺伝的なリスクと結びつくと、どちらかの要因のみ、または付加的な組み合わせよりも、より障害された行動になる。一方、生物生態学的モデルでは、高められた環境が、基礎にある遺伝的差を実現化させうるが、リスクのある環境は遺伝的差を覆ってしまうと预言する。すなわち、障害の遺伝性が、高められた環境でより高くなると预言する。Pennington らは、精神病理学における遺伝と環境の相互作用を扱った研究では素質ストレスモデルを発見しがちであるけれども、認知能力においては、例外はあるものの生物生態学的モデルを発見しがちであると指摘している。

Pennington らは、ADHD と読みの障害（RD）の共存症を取り上げ、ADHD には素質ストレスモデル、RD には生物生態学的モデルを適用し、平均以上の読みや注意で期待される遺伝子と環境の相互作用について検討した。RD については预言と一致して、平均以上の読みにおいては、より低い両親の教育の存在でより高い遺伝性を見出したが、平均以上の注意では遺伝と環境の相互作用は見られなかった。このことから、RD は、好ましい環境でより遺伝的であるという生物生態学的な遺伝環境相互作用があり、ADHD は、リスクのある環境でより遺伝的であるという素質ストレス相互作用があると結論付けている。

ADHD 関連遺伝子のドーパミントランスポーターについても、遺伝と環境の相互作用があることがわかっている。Laucht, Skowronek, Becker, Schmidt, Esser, Schulze, & Rieschel (2007) は、ドーパミントランスポーター（DAT1）と心理社会的な不幸な要因との相互作用を調べた。その結果、低い親の教育歴、夫婦不和、望まぬ妊娠、親の社会的支援の不足などの不幸な家族要因は、不注意と多動衝動性を生じさせる要因となっていたが、DAT1 は、心理社会的な不運にさらされた時にのみ、効果が見られた。

Altink, Slaats-Willemsse, Rommelse, Buschgens, Fliers, Arias-Vásquez, Xu, Frank, Sergeant, Faraone, & Buitelaar (2009) は、ADHD 児（79名）と統制群（105名）を対象に、母親と父親の喫煙に出生前にさらされることが注意コントロールへ与える効果を検討することと、その効果が両親の遺伝子型により遺伝的に伝えられるのかを検討することを目的とした研究を行っている。注意コントロールは、視覚的連続遂行課題で評価され、ADHD の3つの遺伝的リスク因子が分析に含まれた。その結果、出生前の母親の喫煙有り群は無し群よりも、注意コントロールの成績が悪い傾向があった。また、父親の喫煙自体は注意コントロールとの関連はなかったが、ADHD 児の場合のみ、注意コントロールの成績が有意に低くなった。すなわち、父親の喫煙は、子どもが ADHD であるときのみ、注意コントロールへ強い影響があった。さらに、父親の喫煙と父親のリスク遺伝子の数との間に有意な相関がみられた。

ADHD の遺伝的アプローチの成果は、生物学的個人差を考慮した特別支援教育のプログラム

の開発が必要であることを示唆していると同時に、環境調整の重要性を示していると考えられる。そのためにも、早期に ADHD を診断する必要がある。

5. ADHD の診断と共存症

ADHD の診断は何歳ころから可能となるのだろうか。ADHD の遺伝的アプローチの研究成果からは、遺伝と環境の密接に絡まった相互作用が予想される。また、反抗挑戦性障害（ODD）、行為障害（CD）と ADHD の関連について、共通の遺伝学的影響があるのか、共通の環境の重なりがあるのかという問題も、より適切な治療法を選択する上で重要なことであると考えられる。

Tandon, Si, Belden, & Luby（2009）は、DSM-IVの基準に合う ADHD の就学前児の注意障害が見つけれられるかどうかを調べることを目的に、DSM-IVの ADHD の基準に合致する就学前児（48名）と、ADHD の基準に合わない就学前児（242名）に視覚的注意のテストを実施した。対象児の年齢は、3歳から5歳11か月であり、3、4、5歳児群に分けられた。その結果、4歳児群でのみ、ADHD 群が非 ADHD 群よりも視覚的注意力テストの正確さにおいて劣っていた。このことから、Tandon らは DSM-IV 基準が有用で4歳児には妥当であることを示唆していると解釈している。したがって、3歳や5歳児に有効な基準になるように、DSM-IVの基準の改変が望まれる。

Harvey, Youngwirth, Thakar, & Errazuriz（2009）は、後に ADHD, ODD, CD と診断されるのを予測するための、就学前行動の尺度の検定力を調べている。被験児は ADHD と ODD のマルチメソッド評価を体験した行動上問題のある168人で、3年間毎年追跡された。3歳児の58%が3年後に ADHD と（または）ODD/CD の基準に合致した。3歳児に診断面接と評定尺度を用いると、ADHD の子どもの4分の3、ODD または CD の子どもの3分の2を正確に予告した。結果は、ADHD の早期診断の妥当性を支持した。ただし、早期に多動で不注意な子どもの中の少数は、問題から脱していくので診断には注意が必要であると警告している。

Elia, Ambrosini, & Berrettini（2008）は、6歳から18歳の ADHD 342名を対象に、共存症を調査した。その結果、ADHD と最も優勢な共存疾患診断は、反抗挑戦性障害 ODD（40.6%）であり、他は、小うつ病・気分変調（MDDD）21.6%、般化された不安障害（GAD）15.2%となっていた。不注意型の ADHD（106名）では、MDDD 20.8%、ODD 20.8%、GAD 18.6%、多動型の ADHD（31名）では、ODD 41.9%、GAD 22.2%、MDDD 19.4%、混合型の ADHD（203名）では、ODD 50.7%、MDDD 22.7%、GAD 12.4%であった。ADHD 下位タイプでは、MDDD と GAD はほぼ等しく広がっているが、ODD は、不注意型よりも、混合型や多動型に

有意に多く共通してあらわれていた。

Tuvblad, Zheng, Raine, & Baker (2009) は、9歳から10歳の1,241人の双生児サンプルに基づいて、ADHD, ODD, CD の遺伝的環境的相関を調べている。ADHD, ODD, CD 症状間の共分散を説明するために、外在化行動因子が見出され、遺伝要因 (A) により57%が説明された。共有環境要因 (C) は有意ではなく、非共有 (個人特異的) 環境要因 (E) は19%を説明した。ADHD, ODD, CD 症状の各タイプに独自の遺伝的環境的影響が認められ、これら3タイプが独立した障害で病因論的区別のあることが示唆された。また、ADHD と ODD で遺伝的影響が強っており、このことから、ADHD と ODD の共存症が生じやすくなるのではないかと考えられた。

Rommelse, Altink, Fliers, Martin, Buschgens, Hartman, Buitelaar, Faraone, Sergeant, & Oosterlaan (2009) は、反抗挑戦性行動、不安、自閉傾向、運動協応問題、読みの問題のうち、どの共存疾患の問題が最も ADHD と連合するかを査定することを目的として、238の ADHD 家族 (238名の ADHD, その兄弟姉妹で ADHD の112名, ADHD ではない兄弟姉妹195名) と147の統制家族 (271名の子ども) を対象に、9種類の神経心理学的課題を実施している。対象児の年齢は、5歳から19歳で、各群の平均年齢は、11.5歳から12.0歳の間にあった。その結果、ADHD と共存問題の関連では、ADHD と反抗挑戦性行動、自閉傾向が強く、運動協応問題、不安、読みの問題との間に弱い関連が見られた。また、実行機能 (EF) - 中間表現型と、運動 - 中間表現型は、共存問題のうちの自閉傾向、運動協応、読みの問題で関連があり、兄弟姉妹においても同様に有意な相関があることから、ADHD とこれら共存疾患問題が家族遺伝的な実行機能と運動欠陥を共有している可能性を示唆していた。また、反抗挑戦性行動、不安の共存問題は中間表現型との関連はなく、これらの共存症は、ADHD の EF と運動欠陥から生じるものではないことを示唆している。

Sinzig, Morsch, Bruning, Schmidt, & Lehmkuhl (2008) は、自閉症スペクトラム障害 (ASD) のほぼ半数が、多動、不注意、衝動性の ADHD 症状を示していることから、ADHD 児と、共存症として ADHD のある ASD と、ADHD のない ASD の実行機能を比較した。すなわち、6歳から18歳の ADHD 群 (20名)、ASD で共存症 ADHD あり群 (ASD + 群20名)、なし群 (ASD - 群20名)、定型発達群 (20名) を対象として、抑制、融通性、ワーキングメモリ、プランニング課題から構成される実行機能課題を実施した。その結果、ADHD 群で、抑制とワーキングメモリ課題で明白な欠陥があり、ASD 群では、プランニングと融通性で障害があった。ASD + 群は、ASD - 群よりも抑制でより問題を示したが、ワーキングメモリ課題では差はなかった。

Rommelse らの研究や、Sinzig らの研究は、遺伝子とその表現型である ADHD の間に想定される中間表現型を取り扱っている。これらの研究結果から、共存症の有無による中間表現型の

差があると考えられ、特に ADHD の支援教育プログラムを考える際、共存症の有無は極めて重要な情報となると考えられる。しかしながら、共存症の診断は、他の精神障害の可能性が高くなる青年期や成人期においては、困難になるのではないかと予想される。

McIntosh, Kutcher, Binder, Levitt, Fallu, & Rosenbluth (2009) は、多くの成人患者が一次的症状としてうつを内科医に示している現状と、うつは他の共存症を隠してしまう可能性から、成人の ADHD と共存症（MDD 大うつ病、不安症状、薬物依存）の診断と治療に関して文献調査を行った。その結果、MDD のような他の障害を同時罹患している ADHD を診断するのに、助けとなる情報はほとんどなかった。そこで McIntosh らは、成人の ADHD のスクリーニングと診断に有用な 3 段階のアルゴリズムを提出している。

Sizoo, van den Brink, Gorissen-van Eenige, Koeter, van Wijngaarden-Cremers, & van der Gaag (2009) は、自閉症スペクトラム指数（AQ）が、物質使用障害（SUD）を共存するまたは共存しない自閉症スペクトラム障害（ASD）と ADHD 間の弁別をすることができるかどうかを明らかにするために、ASD（76名）、ADHD（53名）の成人患者129人を対象に、SUD を調査し、平均 AQ スコアを比較した。ADHD の長期間 SUD の割合は60%であり、ASD 群（28%）よりも有意に高かった。ASD 群では、アルコールが最も多く、ADHD 群では、大麻以外の薬物やギャンブルが多かった。トータル AQ スコアと、注意の下位尺度を除く全ての下位尺度で、ASD は ADHD よりも有意に高くなっていた。SUD の有無では、ソーシャルスキルの下位尺度の ASD 群のみに有意な差があり、ASD で SUD 無し群が、ASD で SUD 有り群よりも、ソーシャルスキルのより多くの問題を示していた。

ADHD の共存症の問題は、今後の研究課題となるだろう。最も使用される頻度の高い診断基準である DSM-IV（現在は DSM-IVTR が出ている）も、今後データが積み重なってくるにつれて、より有効なものになるように検討されるであろう。

6. ADHD と実行機能

実行機能とは、脳神経生理学上の概念であり、前頭葉の媒介により思考および行動を管理制御する能力として、その下位機能には、自己制御、プランニング、認知の柔軟性、抑制制御、エラーの探索と修正、ワーキングメモリなどを含むとされている（志波, 2007）。大村（2007）は、ADHD の各症状が、行動制御やワーキングメモリなどの主要な実行機能の弱さによる結果として引き起こされるという考え方が提唱されているとし、実行機能を ADHD の中間表現型として利用するという研究の方向性を指摘している。

Gilden & Marusich (2009) は、ADHD がドーパミン系の異常に連合しており、ドーパミン

の機能不全が、報酬に基づいた学習での、短縮された時間尺度で表現されると考えられることから、ワーキングメモリスシステムの一時的スパンが、一般的に短くなると推測した。Gilden らは、ADHD と診断された成人 8 人と統制群として正常な成人 11 人を対象に、リズムカルな動きに含まれる潜在記憶に焦点を当て、リズムカルな感情が持続される最低限のテンポを測定した。その結果、速いテンポ（60 bpm）で、ADHD 群も統制群も正確で安定した遂行を実行し、リズム感情を産出する潜在的ワーキングメモリのシステムが、両群で 1 秒を超える時間スパンを持っていると解釈された。40 bpm では、正常群では 40 bpm でリズム感情を示し、ADHD 群では潜在記憶システムを利用できなかった。すなわち、ADHD 群では、リズム感情の効果的なスパンは 1.5 秒以下に短縮される。30 bpm では、両群でリズムの潜在的感覚と前の評価の明確な感覚は大いに減少した。

成人 ADHD の共通した特徴として、前もって決定された締め切りにあわせにくい問題や、貧弱な時間感覚を含めた時間管理の欠陥をあげることができる。Pollak, Kroyzer, Yakir, & Friedler (2009) は、成人の ADHD 群（大学生男子 17 名、女子 13 名）と非 ADHD 群（大学生男子 17 名、女子 13 名）を対象として、ADHD の障害のあるワーキングメモリが時間評価の障害になるか、一時的でない刺激への注意が増すと時間評価を損なうことになるかを明らかにするために、ワーキングメモリと一時的でない刺激への注意を操作した展望的時間推計課題を実施した。その結果、統制群と比べ、ADHD 群は時間推計でより大きく、より多様な偏差を示した。さらに、時間推計の絶対値は、一時的でない刺激への注意の配分とワーキングメモリの負荷による影響を受けていた。個人内の時間推計の可変性は部分的にのみ、ワーキングメモリの負荷により説明された。これらの発見は、展望的時間推計における ADHD に関連する欠陥は、一時的でない刺激への特別な注意や、欠陥を生じさせられたワーキングメモリに帰属するものではないことを示唆していた。では ADHD の時間管理のまずさは、どこから生じるのであろうかという疑問が残る。

Karatekin, White, & Bingham (2009) は、若年開始の精神病と ADHD における付随と意図的空間序列学習を比較することを目的に、8 歳から 19 歳の精神病群 29 名、ADHD 群 33 名、健常群 58 名に、連続反応時間 (RT) 課題を実施し、学習を調べるために、手と眼球運動の測定を行った。結果は、無傷な序列—空間学習を示したが、付随学習の間、両臨床群ではより少ない眼球運動期待値を示した。意図的学習では、精神病群のみ健常群と比べ障害を示した。年齢と診断の相互作用はなかった。このように、精神病群は意図的学習の障害にも関わらず、付随学習を比較的維持していた。さらに、両臨床群は、規則性を探す、抽出する、予想することで障害を示したが（そこに規則性があっても無くても）、規則性があったときにその規則性に反応する能力は障害を受けていなかった。すなわち両群に、やがて出現する出来事を探索する、予

想するのに根本的な障害があり、少ない規則性が存在するような場面でさえ、規則性を探索するように期待されたり、教示されないといけないということを示している。精神病群では、付随学習も意図的学習も障害が明白であったが、ADHD 群では、付随学習のみ障害された。その障害は、手動の反応よりも眼球運動でより明らかであったけれども、視覚—空間注意に限られてはいなかった。

Engelhardt, Nigg, Carr, & Ferreira (2008) は、ADHD の認知コントロールの研究が遺伝的に優性な心的表象を積極的に抑制する能力（認知的制止）よりも、運動反応抑制能力（例えば行動制止）を強調していること、ワーキングメモリの欠陥が ADHD で疑われているが、認知的制止との区別は明確ではないことから、成人 ADHD 群115人と ADHD ではない173人を統制群として、間違った解釈の抑制を要求する文章プロセス課題と、ワーキングメモリ課題を実施した。目的は、①ADHD が言語処理において一時的で誤りの解釈を抑制する能力のなさに関連するかどうかを決定すること、②ADHD がワーキングメモリの弱さに関連するかどうかを決定すること、③これらの連合が明確に区別できるか、関連するかを決定することの3点であった。その結果、文の処理課題では、読みの能力の差をコントロールすると、ADHD に認知的制止の欠陥を支持しなかった。ワーキングメモリ課題では、ADHD が妨害からワーキングメモリを守る能力に関連した弱さを示していた。さらに、一時的な誤解を伴う文章を再分析する能力が少なくともワーキングメモリ遂行に部分的に関連していた。

このように、ADHD の実行機能については、多くの研究がなされているが、その結果は一様ではない。その理由のひとつとして、遺伝子多型を実験デザインに入れていないことを挙げることができるかもしれない。大村（2008）の示す、遺伝子多型を考慮したアプローチ、すなわち、遺伝子—中間表現型—表現型の枠組みから ADHD に迫るためには、各専門分野が連携して研究に当たる必要があると思われる。

7. お わ り に

ADHD に関する今日の研究を概観すると、大村（2008）も指摘しているように、分子生物学的アプローチや認知神経学的アプローチなど、多方面から研究されていることがわかる。ADHD における遺伝的影響が大きいことが明らかにされると、教育的効果に対する期待が減少し ADHD のための特別支援教育のプログラム開発が滞ることになったり、遺伝子多型の違いに対する差別や偏見が生じる危険性もある。遺伝子情報が個人情報であることに配慮した上での、異分野の連携による ADHD に対するアプローチがぜひとも必要であろう。

実際の教育場面では、そうした研究の成果を参考にしながらも、島田（2008）のように ADHD

の特性に配慮した授業実践研究を積み重ねていくことが要求されると思われる。また、ADHD が遺伝と環境が複雑に絡み合った結果の発現と考えられることから、早期（幼児期）の対応は非常に重要となる。例えば、近藤・辻元（2008）のように、ADHD 児への絵本の読み聞かせ実践や、岩橋・肥後（2008）による社会的スキルの向上をねらったかわりの実践など、幼児期の ADHD の環境調整やトレーニングなどの心理社会的介入の実践と事例の収集が必要であろう。

特別支援教育は、大学においても実施する必要性に迫られているが、学内支援体制や学生の実態把握からしてまだこれからの状態である場合が多い。まず支援を必要としている学生を抽出することから始めたい。大学生の ADHD に関しては、未だ明らかにされていないことが多いが、成人の ADHD の研究で、社会生活上困難を生じやすいことが報告されていることを考慮し、支援の場を教育から社会へつなぐためにも、大学生の ADHD に関する研究が必要であると考えられる。

文 献

- Altink, M. E., Slaats-Willemse, D. I. E., Rommelse, N. N. J., Buschgens, C. J. M., Fliers, E. A., Arias-Vásquez, A., Xu, X., Frank, B., Sergeant, J. A., Faraone, S. V. and Buitelaar, J. K. 2009 Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *European Child and Adolescent Psychiatry*, **18**, 465–475.
- Beevers, C. G., Wells, T. T., Ellis, A. J. and McGeary, J. E. 2009 Association of the serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with biased attention for emotional stimuli. *Journal of Abnormal Psychology*, **118**, 3, 670–681.
- Blum, K., Chen, A. L.-C., Braverman, E. R., Comings, D. E., Chen, T. J. H., Arcuri, V., Blum, S. H., Downs, B. W., Waite, R. L., Notaro, A., Lubar, J., Williams, L., Prihoda, T. J., Palomo, T. and Oscar-Berman, M. 2008 Attention-deficit-hyperactivity disorder and reward deficiency syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **4**, 5, 893–917.
- Elia, J., Ambrosini, P. and Berrettini, W. 2008 ADHD characteristics: I. Concurrent co-morbidity patterns in children & adolescents. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, **2** (1), 15.
- Engelhardt, P. E., Nigg, J. T., Carr, L. A. and Ferreira, F. 2008 Cognitive inhibition and working memory in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, **117**, 3, 591–605.
- Eyberg, S. M. 1988 Parent-child interaction therapy: integration of traditional and behavioral concerns. *Child and Family Behavior Therapy*, **10**, 33–46.
- Faraone, S. V. and Biederman, J. 2005 What is the prevalence of adult ADHD?: Results of population screen of 966 adults. *Journal of Attention Disorders*, **9**, 2, 384–391.
- Ghuman, J. K., Arnold, L. E. and Anthony, B. J. 2008 Psychopharmacological and other treatments in pre-school children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Current evidence and practice. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **18**, 5, 413–447.
- Gilden, D. V. and Marusich, L. R. 2009 Constriction of time in Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology*, **23**, 2, 265–269.
- Harvey, E. A., Youngwirth, S. D., Thakar, D. A. and Errazuriz, P. A. 2009 Predicting Attention-Deficit/

- Hyperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder from preschool diagnostic assessments. *Journal of Counseling and Clinical Psychology*, **77**, 2, 349-354.
- 岩橋亜侑美・肥後祥治 2008 ADHD が疑われる幼児に対する社会的行動の改善の試み 熊本大学教育学部紀要, 人文科学, **57**, 121-127.
- 岩瀧大樹・山崎洋史 2009 特別支援教育導入における教員の意識研究—期待される教師の役割 東京海洋大学研究報告, **5**, 17-27.
- Karatekin, C., White, T. and Bingham, C. 2009 Incidental and intentional sequence learning in youth-onset psychosis and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Neuropsychology*, **23**, 4, 445-459.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., Farone, S. V., Greenhill, L. L., Howes, M. J., Secnik, K., Spencer, T., Ustun, T. B., Walters, E. E. and Zaslavsky, A. M. 2006 The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *American Journal of Psychiatry*, **163**, 716-723.
- Kessler, R. C., Lane, M., Stang, P. E. and Van Brunt, D. L. 2009 The prevalence and workplace costs of adult attention deficit hyperactivity disorder in a large manufacturing firm. *Psychological Medicine*, **39**, 137-147.
- 近藤文里・辻元千佳子 2008 絵本の読み聞かせに関する基礎研究と ADHD 児教育への応用 (5)—発達障害児への継続的な読み聞かせ実践 滋賀大学教育学部紀要, 教育科学, **58**, 1-15.
- 国里愛彦・山口陽弘・鈴木伸一 2008 うつ病において報酬系の機能は阻害されるか?—うつ病と報酬系に関する認知的神経科学的検討. 群馬大学教育学部紀要 人文・社会科学編, **57**, 219-234.
- Laucht, M., Skowronek, M. H., Becker, K., Schmidt, M. H., Esser, G., Schulze, T. G. & Rieschel, M. 2007 Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of General Psychiatry*, **64**, 5, 585-590.
- McIntosh, D., Kutcher, S., Binder, C., Levitt, A., Fallu, A. and Rosenbluth, M. 2009 Adult ADHD and comorbid depression: a consensus-derived diagnostic algorithm for ADHD. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **5**, 137-150.
- Meijer, W. M., Faber, A., van den Ban, E. and Tobi, H. 2009 Current issues around the pharmacotherapy of ADHD in children and adults. *Pharmacy World and Science*, **31**, 509-516.
- 文部科学省 2003 今後の特別支援教育の在り方について (最終報告) 文部科学省。
- Ohan, J. L., Cormier, N., Hepp, S. L., Visser, T. A. W. and Strain, M. C. 2008 Does knowledge about Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder impact teachers' reported behaviors and perceptions? *School Psychology Quarterly*, **23**, 3, 436-449.
- 大村一史 2008 ニューロイメージングを中間表現型とした ADHD へのアプローチ 山形大学紀要 (教育科学) **14**, 3, 209-225.
- 大村一史 2007 ADHD における衝動性への行動—遺伝的アプローチ 山形大学紀要 (教育科学) **14**, 2, 113-122.
- Pennington, B. F., McGrath, L. M., Rosenberg, J., Barnard, H., Smith, S. D., Willcutt, E. G., Friend, A., DeFries, J. C. and Olson, R. K. 2009 Gene × Environment interactions in reading disability and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Developmental Psychology*, **45**, 1, 77-89.
- Pollak, Y., Kroyzer, N., Yakir, A. and Friedler, M. 2009 Testing possible mechanisms of deficient supra-second time estimation in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Neuropsychology*, **23**, 5, 679-686.
- Retz, W., Freitag, C. M., Retz-Junginger, P., Wenzler, D., Schneider, M., Kissling, C., Thome, J. and Rösler,

- M. 2008 A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Research*, **158**, 2, 123–131.
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Fliers, E. A., Martin, N. C., Buschgens, C. J. M., Hartman, C. A., Buitelaar, J. K., Faraone, S. V., Sergeant, J. A. and Oosterlaan, J. 2009 Comorbid problems in ADHD: degree of association, shared endophenotypes, and formation of distinct subtypes. Implications for a future DSM. *Journal of Child Psychology*, **37**, 793–804.
- Semrud-Clikeman, M., Pliszka, S. and Liotti, M. 2008 Executive functioning in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Combined type with and without a stimulant medication history. *Neuropsychology*, **22**, 3, 329–340.
- 島田悦子 2008 小学校の通常学級における ADHD の特性に配慮した授業づくり 滋賀大学大学院教育学研究科論文集, **11**, 17–29.
- 志波泰子 2007 実行機能と「心の理論」の発達に関連性—創発仮説・表現仮説・メタ表象仮説の検討 京都大学大学院教育学研究科紀要, **53**, 352–365.
- Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H. and Lehmkuhl, G. 2008 Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, **2** (1), 4.
- Sizoo, B. B., van den Brink, W., Gorissen-van Eenige, M., Koeter, M. W., van Wijngaarden-Cremers P. J. M. and van der Gaag, R. J. 2009 Using the Autism-Spectrum Quotient to discriminate Autism Spectrum Disorder from ADHD in adult patients with and without comorbid Substance Use Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **39**, 1291–1297.
- Stephen, V. F. and Kevin, M. A. 2008 Diagnosing and treating attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. *World Psychiatry*, **7**, 3, 131–136.
- Tandon, M., Si, X., Belden, A. and Luby, J. 2009 Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in pre-school children: an investigation of validation based on visual attention performance. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, **19**, 2, 137–146.
- Tuvblad, C., Zheng, M., Raine, A. and Baker, L. A. 2009 A common genetic factor explains the covariation among ADHD ODD and CD symptoms in 9–10 year old boys and girls. *Journal of Abnormal Child Psychology*, **37**, 2, 153–167.
- 湯浅茂樹 2008 発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究 平成19年度精神・神経疾患研究委託費研究報告書 国立精神・神経センター。
- 湯浅茂樹 2009 発達障害の病態解明に基づいた治療法の開発に関する研究 平成20年度精神・神経疾患研究委託費研究報告書 国立精神・神経センター。