

## 注意欠陥／多動性障害の病態解明に関する研究動向について

加戸 陽子 ・ 松田 真正 ・ 眞田 敏\*

近年、注意欠陥／多動性障害 (AD／HD) への関心が高まり、病態解明を目的とした様々な報告が行われている。本論文では、まずAD／HDの概念の変遷を整理し、ついで、神経生理学、脳機能画像研究、神経心理学および分子生物学の領域における最近の研究の動向を概観し、AD／HDの病態と臨床症状との関連について考察した。SPECTやfMRIを用いた研究で前頭葉の低灌流や同部の反応性の低下などが報告されており、実行機能の障害との関連が指摘されている。また、分子生物学的研究では候補遺伝子として主にドーパミン受容体遺伝子 (DRD4) やドーパミントランスポーター遺伝子 (DAT1) が挙げられ、ドーパミン関連の障害に関する報告が数多くみられ、注意の障害や多動などの臨床症状との関連が指摘されている。また、その他の候補遺伝子に関する知見も数多く報告されており、今後臨床症状との対応の検討が望まれる。

Keywords : AD / HD (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder), neuroimaging, neurophysiology neuropsychology, molecularbiology

### 1. はじめに

注意欠陥／多動性障害 (Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder: AD / HD) とは注意の持続や衝動性の制御の困難、多動性を主要症状とする発達障害である。有病率は報告により2～7%と幅があるが、小児の約2～3%と推定され、男児に多いのが特徴で、男女比は4～6：1と言われている<sup>1)</sup>。また、2000年に発行されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 4th ed Text Revision: DSM-IV-TR<sup>2)</sup>では学童の3～7%、男女比は2～9：1との報告がなされている。7歳未満で不注意や多動といった症状が発現するとされているが、集団活動において秩序が求められる場面が増える就学後には、その症状が顕著となり気付かれることも多い。これまでのところ、直接的原因は不明であり、何らかの中樞神経機能障害が背景にあると推測されている。

日常および学校生活場面において問題として挙げられる行動は軽率な間違いや注意集中困難、注意散漫、周囲の刺激によって容易に注意がそれる、じっとしていることが求められる状況において動き回る、集団行動がとれない、課題遂行困難、身の周りの物をしばしばなくす、宿題を忘れる、順番が守れないなど種々である。こうした問題行動の程度や様相は各個人および個人を取り巻く環境によって様々であり、そのことがより一層周囲からの症状の理解を困難にさせている現状にある。これまで国内外において神経生理学、神経心理学や分子生物学など様々な領域からAD／HDの病態把握を目的とした研究がなされており、予想される責任病巣・症状発現に関与する領域や神経機構についての様々な可能性が指摘されている。そこで本論文では各種領域からの報告を概観し、本障害の病態解明に関する最近の研究動向を整理することを目的とした。

---

兵庫教育大学大学院連合学校教育学研究科 博士課程

\*岡山大学教育学部障害児教育講座 700-8530 岡山市津島中3-1-1

Current Research Findings on AD/HD

Yoko KADO, Shinsho MATSUDA and Satoshi SANADA\*

The Joint of Graduate School (Ph. D. Program) in Science School Education, Hyogo University of Teacher Education. Department of Special Education, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1 Tsushima-naka, Okayama 700-8530

\*Department of Education for Handicapped Children, Faculty of Education, Okayama University, 3-1-1, Tsushima-naka, Okayama 700-8530.

## 2. 概念の歴史の変遷

1918年のエコモノ脳炎の流行により脳炎に罹患した子どもの多くに後遺症として多動性、注意集中困難、衝動性などの特徴がみられ、脳損傷行動症候群 (brain damage behavioral syndrome) として報告され、こうした行動特徴と脳損傷との関連についての検討がなされてきた<sup>3), 4)</sup>。1947年にStraussら<sup>5)</sup>は脳損傷のある子どもに知覚、思考、行動上の障害がみられることを報告し、脳損傷と行動障害との関連性について記載した。その後、1959年にPasamanickら<sup>6)</sup>は出生前および周生期における脳損傷の程度が軽度の場合に、その残遺症状として多動性、衝動性、多動性などが行動面での問題および学習の障害として生じるとの考えから、微細脳損傷 (minimal cerebral damage) と記載し、この概念が次第に定着し微細脳損傷 (minimal brain damage: MBD) へと発展していった。

微細脳損傷 (MBD) とは、知的障害を伴わないものの、行動障害や知覚、認知、言語といった面において障害があるために学習障害を呈するという子どもの状態をさし、心理的・環境的要因のみならず、生物学的な側面からの把握を試み、特に中枢神経の微細な損傷や機能不全と関連づけて、より効果的な治療教育の方針をうちたてることを意図してつくりあげられた疾病概念であった<sup>7)</sup>。この概念は脳障害が客観的に証明できない症例をも含む用語であった。しかし、1962年に開かれた小児神経学者のシンポジウムにおいて脳の器質的損傷が証明されないにもかかわらず、“damage” という用語を用いることは、治らないものという印象を与えてしまい、不適切であるとして、微細脳機能不全 (minimal brain dysfunction: MBD) の用語が用いられるようになった。MBDの概念は子どもの問題行動や学習の障害を脳障害という生物学的観点によって小児の行動、学習に着目することに貢献したが、その概念が含む臨床症状は広汎であり、かつ曖昧なものであったことから、診断名の乱用や混乱を来し、批判されるようになった<sup>8)</sup>。このような状況下でMBDとして包括的に捉えられていた症状の内、行動面での問題に関するものが1968年の米国精神医学会の精神疾患の分類と診断の手引第2改訂版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 2nd ed: DSM-II)<sup>9)</sup>では「児童期障害の多動性反応」 (hyperkinetic reaction of childhood disorder)、1977年の世界保健機構 (WHO) の国際疾病分類第9改訂版 (International Classification of Disease, 9th ed: ICD-9)<sup>10)</sup>では「児童期の多動症候群」 (hyperkinetic syndrome of childhood) として記載され、多動という面を前面

に出した分類がなされた。その後の改訂として、1980年のDSM-III<sup>11)</sup>では多動の面が後退し、不注意の面が前面に出された注意欠陥障害 (attention deficit disorder: ADD) とされ、多動を伴う型、伴わない型および注意欠陥残遺型の3型に分類された。知的障害に関しては重度・最重度を除外項目としている。1987年のDSM-III-R<sup>12)</sup>では再び多動にも焦点が当てられ、名称をADHDへと変更し、広汎性発達障害の除外項目が設けられた。また、知能とは別の行動の次元のみで定義し、診断するとの観点から軽度～中等度の知的障害との重複を認めた。さらに、3型に分けて記載されていたものを一括して扱い、DSM-IIIの多動を伴わないADDは「分類不能のADD」として扱われることとなった。1992年のICD-10<sup>13)</sup>では、不注意も中心的特徴であることを認めつつも、「まだ受け入れられていない心理学的過程の知識を含んでいる」など<sup>14)</sup>を理由として、多動性障害の名称を用いた。1994年のDSM-IV<sup>15)</sup>では名称はそのままであるが混合型、不注意優勢型、多動性—衝動性優勢型の3型に分類され、不注意または多動性—衝動性の基準を満たさない場合の特定不能のAD/HDの分類カテゴリーが設けられた。

以上のように現在に至るまで継続的に診断基準の改訂が重ねられてきた。DSM-IVについては就学前や思春期以降での適用が十分でないことや女兒の場合にその臨床症状の程度が強く示されない場合が多いといった性差の問題、3型の内、不注意優勢型に関しては他の2つの型とは病態が異なるものが含まれている可能性の指摘がなされており<sup>16), 17), 18)</sup>、今後更なる改訂がなされるものと考えられる。

## 3. 神経生理学的研究および画像検査による研究

### 1) 脳波

脳波は周波数により $\delta$ 、 $\theta$ 、 $\alpha$ および $\beta$ 波に分類され、小児期には $\theta \sim \alpha$ 波が律動的に出現するが、この周波数は年齢と共に増加し後頭部優位に出現するようになり、 $\delta$ 波などの徐波は減少する。そこで、律動波の周波数、頭皮上の分布、徐波の程度などにより発達段階の評価が可能であるが、通常の視察による脳波では不正確なため、客観的な評価法としてスペクトル分析および脳波トポグラフィーがよく用いられている。前者は種々の周波数成分を含む脳波を高速フーリエ変換により低周波数から高周波数の各帯域別に解析し、パワースペクトルを作成する方法で、簡便であるが空間的変化を把握しがたいため、頭皮上の多くの部位について各帯域ごとのパワースペクトルの高低を等高線表示し、局所的変化を評価できる後者が併用されることが多い。

1992年にMannら<sup>19)</sup>は25例のAD／HD児の脳波トポグラフィーを行い、広汎性ながら前頭部優位に $\theta$ 帯域のパワー値の上昇を認めたと報告しており、Clarkeら<sup>20)</sup>も同法を用い、AD／HD児は健常児に比し $\theta$ 帯域のパワー値上昇および $\alpha$ ・ $\beta$ 帯域のパワー値低下を認め、サブタイプ別の検討では不注意優勢型と混合型では成績が異なり、前者の成績は健常者のそれに近いものであったと報告し注目された。しかし、同じClarkeら<sup>21)</sup>は多数のAD／HD男児を対象とした研究から、 $\theta$ 帯域のパワー値上昇および $\beta$ 帯域パワー値低下を認める群と、 $\delta$ 帯域のパワー値上昇および $\beta$ 帯域のパワー値低下を認める群を認めたが、このサブグループは診断上のカテゴリーとは一致していなかったと報告している。また同成績より、Clarkeら<sup>22)</sup>はAD／HDの病態により皮質性の覚醒レベル低下群と中枢神経系の発達遅延群に分けられ、後者は発達過程で同障害を脱して健常成人のレベルに達する可能性が高いと記載し、今後、サブグループの再編や予後の判定への臨床応用が期待されている。

## 2) 磁気共鳴イメージング

磁気共鳴イメージング (magnetic resonance imaging, MRI) は主として生体内に含まれる水素の原子核 (プロトン) の分布状態を画像化したもので、測定原理は、プロトンが強力な磁場内で一定の方向に整列し、この状態で特定の周波数の電波をあてると向きを変え、さらに電波を止めると電波を放出しながら元の状態に戻る性質を利用したものである。この放出された電波を測定することで主に水の水素の分布状態を把握し画像のコントラストが得られる。

MRIによるAD／HDを対象とした研究で、Aylwardら<sup>23)</sup>は左側淡蒼球、Berquinら<sup>24)</sup>は小脳虫部と後下小葉、Baumgardnerら<sup>25)</sup>は脳梁前部、Castellanosら<sup>26)</sup>は右側前頭前野、Stewartら<sup>27)</sup>は前頭前野および前運動野、Hesslingerら<sup>28)</sup>は前頭眼窩部が、各々健常対照群の同じ部位と比較して体積が小さいことを報告しており、病態を検討する上で重要な所見と考えられ、これらの部位が障害の直接的責任病巣または二次的影響を受けている部位であることが示唆される。

## 3) 機能的MRI

機能的MRI (functional MRI, fMRI) もMRIと同様に、プロトンの信号を利用するが、画像のコントラストの情報源として酸化血色素 (oxyhemoglobin, HbO<sub>2</sub>) を利用する。脳の活動でHbO<sub>2</sub>が増加すると磁化率が低下し信号が変化するため、その部位が

画像上描出される。瞬時の変化も測定し得るので、刺激や課題遂行による脳活動部位の検討に適した検査法である。

fMRIを用いた研究として、Bushら<sup>29)</sup>は、計数型ストウープ課題により健常成人において観察される帯状回前部の賦活効果がAD／HD成人では認められず、AD／HDの主因として帯状回前部認知系の機能不全が推測されるとし、注目されている。また、Rubiaら<sup>30)</sup>は、スクリーンの信号にタッピングを同調させる運動性同調課題、および視覚情報に基づき予定していた反応動作を抑制するストップ課題による検討を、12歳～18歳のAD／HD者と対照群で行った。その結果、AD／HD者では両課題による賦活効果は右前頭前野内側面で乏しく、さらにストップ課題では前頭前野下部と左尾状核においても賦活効果が乏しかったと報告しており、AD／HDにおける前頭葉機能低下説を支持するものである。その後、Rubiaら<sup>31)</sup>は、同じ測定法と同じ課題により12歳～40歳の健常者を、思春期・青年期群と成人群に分けて検討し、両課題による前頭前野の賦活効果はいずれも有意な年齢効果を認めたと報告し、AD／HDにおける前頭葉機能低下の病因として発達不全が考えられるとしている。

## 4) PETおよびSPECT

Positron emission tomography, PETはポジトロンをトレーサーとして、X線CTと同様の方法を用いて局所脳血流、脳代謝、神経伝達物質などの断層像を得る方法である。血流量の測定には<sup>15</sup>O標準水(H<sub>2</sub><sup>15</sup>O)、脳代謝の測定には<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (18FDG)、ドーパミンの測定には<sup>18</sup>fluoro-DOPAなどが用いられる。Single photon emission computed tomography, SPECTは<sup>133</sup>Xe、<sup>125</sup>I、<sup>99m</sup>Tcなどの $\gamma$ 線放射性同位元素をトレーサーとし、局所脳血流の断層像を得る方法である。

1998年および1999年にErnstらは、<sup>18</sup>fluoro-DOPAを用いたPETによるAD／HD児・者のシナプス前ドーパミン機能に関する一連の研究成果を報告<sup>32), 33)</sup>し、その中で、成人では左前頭前野、小児では右中脳において異常が認められ、中脳による注意および運動の調節機構の病因論的重要性を強調している。

SPECTによるAD／HDの検討でSiegら<sup>34)</sup>は、脳血流に左右差を認め、右前頭葉 側頭葉が低灌流であったと報告し、Amenら<sup>35)</sup>は、AD／HD児・者の多くは集中課題により前頭前野の血流低下が認められたと報告している。また、Boongら<sup>36)</sup>は40例のAD／HD児と年齢、性、IQを一致させた17例の健常児の脳血流の比較から、AD／HDにおいて右前

頭前野外側部, 右側頭中部, 両側前頭前野眼窩部および両側小脳皮質の低灌流を報告し, 前頭前野以外にも辺縁系, 体性感覚野や小脳にも機能不全がおよんでいる可能性を示した。

#### 4. 神経心理学的研究

注意障害をもつ子どもの行動特徴と前頭葉に損傷を受けた成人患者にみられる行動の類似性から, 1980年にMattes<sup>37)</sup>は前頭葉の機能不全が多動障害を引き起こす原因となっているとする仮説を提起した。本仮説は今日まで神経心理学をはじめとした様々な研究領域において検討され, 仮説を支持する報告<sup>38), 39)</sup>が多くなされている。前頭葉の機能には未解明な部分が残されているが, 前頭葉に損傷がある場合, IQの低下はみられないものの, 高次脳機能が障害され日常生活において支障を来すことがある。このため, 神経心理学の領域において, 知能検査のみでは詳細な情報を得ることが難しい前頭葉の機能に対し, 神経心理学的検査による様々な検討が試みられている。

AD/HDに関しては, 前頭葉が関連する各種機能の中でも特に実行機能の障害との関連についての検討が多くなされている<sup>40), 41)</sup>。実行機能とは発動性もしくは目標の設定と行動の開始, 計画の立案, 目標へ向けての計画の遂行, 効果的な行動の遂行のための自己検討もしくは自己制御などの能力が含まれ, 目的をもった一連の活動を有効に行う上で必要な機能であり, 目的に基づく行為が実際にどのように行われるかによって評価されるものである<sup>42)</sup>。しかし, その概念は機能の複雑さ故に研究者間で見解が未だ十分には一致していない。1997年にBarkleyはAD/HDの臨床症状と実行機能の障害とを関連づける認知モデルを提唱して以来, この方面の研究者から注目を集めている。この実行機能を支えていく上で必要とされる機能の中で, ワーキングメモリ(言語的・非言語的), プランニング, 情動・動機付け・覚醒の調節, 行動抑制がAD/HDにおいて障害されていると指摘している<sup>43)</sup>。

Shueら<sup>44)</sup>は8~12歳のAD/HDおよび対照群に対し, ワーキングメモリ課題の系列対応づけ課題(Trail Making Test), やウイスコンシンカード分類テスト(Wisconsin Card Sorting Test: WCST), 行動抑制課題のGo/No-Go課題などを実施した。ワーキングメモリは実行機能の中核的構成要素であり, 一時的に貯えられた情報を目的や作業過程に応じた操作を行って処理し, 不必要となった情報を新たな情報に置き換えることによって思考や推論など高度の認知機能処理を行う中心的役割を担っている。行

動抑制は刺激によって生じやすい反応を遅らせたり, 抑制する機能であり, 実行機能を形成するための基礎となるものであるとされる。課題を実施した結果, WCSTでは対照群に比し, 誤りを指摘されたにも関わらず同様の不適切な反応を繰り返す保続および非保続の誤り, 運動制御課題では抑制困難が著しかったと報告した。このような困難の複合はAD/HDがプランニングや抑制制御などの前頭葉が関連する包括的な障害であることを指摘した。プランニングは創造性や柔軟性に関連しており, ある問題解決のための方法や手順などについて分析し計画を立て, 目的へ向けて自分の立てた計画に沿って行動しながらその過程をフィードバックしてモニタリングしつつ計画の修正を随時行うものである。特にWCSTでは対照群よりも2年の遅れを示したことから, AD/HDではそうした機能の成熟の遅れが推測される。また, Seidmanら<sup>41)</sup>は9~22歳までのAD/HDおよび対照群を15歳以上とそれ未満の2群に分類し, WCSTや行動抑制課題のストゥループ課題などを実施した結果, AD/HDでは両年齢群において障害が示された。またSeidmanら<sup>45)</sup>は翌年, 19~59歳の成人のAD/HDを対象としてストゥループ課題, WCSTや行動抑制課題の連続遂行課題(Continuous Performance Test: CPT)などの課題を実施した結果, 実行機能や注意の障害が示され, 成人期においても機能不全が持続していることを明らかにした。

上記各研究はAD/HDを一括して扱った報告であり, 以下では, サブタイプに分けての研究について述べる。AD/HDの認知モデルについて, Barkley自身そのモデルは混合型, 多動性-衝動性優勢型には十分であるが, 不注意優勢型にみられる不注意は行動抑制や自己制御の問題から生じるものでなく, 焦点の当て方や選択的注意の問題により生じると推測し, 必ずしも適用しないと述べている<sup>43)</sup>。各子どもより詳細な認知特性を把握する上でサブタイプ別に各々の特性をより明確にすることは治療教育を考える上でより有益である。サブタイプ別の検討では, Barkleyら<sup>46)</sup>は多動を伴うADDと伴わないADD, 学習障害および対照群を対象として, CPT, ストゥループ課題やWCSTなどを実施し, 多動を伴わない型では, 認識速度が緩慢であり, 知覚-運動の速度および過程の問題を有することを指摘した。Houghtonら<sup>47)</sup>はWCSTやプランニング課題のロンドン塔課題などを行った結果, 混合型では保続や反応抑制に関する誤りが認められ, 行動抑制やワーキングメモリの障害を指摘した。Smithら<sup>48)</sup>は, 衝動型や混合型のAD/HD児を対象としてAD/HDの側

頭葉における時間の推移に関する能力の問題に着目し、時間識別課題や時間見積り課題などを課した結果、衝動性や注意過程の問題を生じ、時間感覚の知覚の障害を指摘した。

上述のAD／HDに対する実行機能課題の検討報告から行動抑制やプランニングなど、種々の実行機能の障害が指摘された。こうした実行機能の障害が計画性のなさ、見通しをもつことの困難さ、一貫性を欠いた思いつきの行動などの臨床症状を生じ、社会的に受容されやすい行動の実行、対人関係の構築を困難にしている。これは本人が予測できない場面や柔軟な対応を求められる場面において顕著となっているものと考えられる。このような問題行動は本人の気質によるものとみなされやすく、その結果、叱責などの対応がなされる場合が少なくない。上述の病態を理解し、それに応じた対応を行っていくことが重要であり、同領域の研究成果をふまえた啓発活動の重要性が指摘できる。

## 5. 分子生物学的研究

AD／HDでは、神経伝達物質の生合成をコントロールする遺伝子に変異があるのではないかという推測がなされ、多くの研究者はAD／HDは複数の遺伝子が関与している「多遺伝子性疾患」の可能性を強調している。その候補遺伝子として主に11番(11 p 15.5)染色体に位置するドーパミンD4受容体遺伝子(DRD4)<sup>49), 50), 51)</sup>や5番(5 p 15.3)染色体に位置するドーパミントランスポーター遺伝子(DAT1)<sup>52), 53), 54), 55)</sup>、16番(16 q 12.2)染色体に位置するノルアドレナリントランスポーター遺伝子(NET1)<sup>56), 57)</sup>、9番(9 q 34)染色体に位置するドーパミンβ水酸化酵素(DBH)<sup>54), 58)</sup>が挙げられている。

ドーパミンは脳の特定の領域にあるニューロンから分泌され、注意や他の感情や運動に関わるニューロンの働きの調節をする神経伝達物質で、その受容体は脳基底核や辺縁系に存在し、前者は運動機能、後者は情動などの認知機能に関与する。受容体D1～5の5型が知られ、D3～5は辺縁系などに限局し、D4は海馬や前頭葉皮質に多い<sup>59)</sup>。ドーパミン受容体の遺伝子に変異が生じた場合、立体構造が変化し、ドーパミンに対する感受性が失われ、放出されたドーパミンが結合できなくなると考えられている<sup>60)</sup>。DRD4は新奇希求性の人格特性との関連についての報告<sup>61)</sup>を契機としてAD／HDとの関連性についての研究がなされるようになった<sup>62)</sup>。近年LaHosteら<sup>49)</sup>は39名の混合型のAD／HDと対照群を比較した結果、DRD4の7回の反復配列多型がAD／HDの子ど

もに多く認められたと報告した。彼らはDRD4と関連する新奇希求性は心理学的には易興奮性や衝動的行動などとみなされるものであり、それらがAD／HDにみられる行動特徴と類似していると述べた。Holmesら<sup>50)</sup>は67名の行為障害を呈するAD／HD児を対象として、候補遺伝子領域と疾患との連鎖をみる伝達不平衡テスト(TDT)による検討を行った結果、対照群に比してAD／HDにはDRD4が多く認められたとの報告を行った。このようにDRD4とAD／HDとの関連を支持する報告は多数みうけられる<sup>51)</sup>が、一方でその関与を否定する報告<sup>62), 63)</sup>もある。

ドーパミントランスポーターは神経伝達物質を放出する側のニューロンの表面から突出し、使われなかったドーパミンを再利用するために再び取り込む役割を担っているものである。ドーパミントランスポーターの遺伝子に変異が生じると、非常に効率的なドーパミントランスポーターができてしまい、ドーパミンが放出されてもドーパミン受容体に結合する前に取り除かれてしまう可能性が指摘されている。また、ドーパミン受容体の遺伝子に変異が生じた場合、立体構造が変化し、ドーパミンに対する感受性が失われ、放出されたドーパミンと結合できなくなると考えられている<sup>60)</sup>。メチルフェニデートなどドーパミントランスポーターの阻害薬による治療効果があることからドーパミン作働性ニューロン系の異常が示唆され<sup>59)</sup>、DAT1も候補遺伝子として挙げられている。Cookら<sup>52)</sup>は49名のAD／HD児を対象として患児に伝達された対立遺伝子の中から疾患関連遺伝子を特定するハプロイド相対危険率テスト(HRRテスト)による検討を行い、DAT1との間に強い関連性が認められたとの報告を行った。Waldmanら<sup>53)</sup>はTDTにより、DAT1の10回の反復配列多型の数の増加が認められたことを報告した。さらにサブタイプおよび症状の程度に関する検討も行った結果、特に混合型および多動性-衝動性優勢型が挙げられ、また、症状の程度との関連の強さも認められたとの報告を行った。彼らはDAT1が不注意という症状よりも多動性-衝動性の症状に強く関係するものであり、AD／HDの有無だけでなく、症状の程度にも影響をおよぼすものであることを示唆した。そのほかにもDAT1とAD／HDとの関連を示唆する報告<sup>54), 55)</sup>が多くみとめられる。

ノルアドレナリンは実行機能の中の注意の調整や衝動の抑制を行う上で重要な役割を担っていることからAD／HDの症状との関連が指摘されている<sup>56), 57)</sup>。しかし、Barrら<sup>64)</sup>は122家族及びAD／HD発端者を通してAD／HDとみなされた子ども155人を対

象としてTDTによる検討を行ったが、NET1遺伝子がAD/HDの主な要因であることを支持するような結果は得られなかったと報告している。

DBHに関連する遺伝子の第5イントロンに位置する制限酵素TaqIの多型との関連を示唆する報告<sup>54), 58)</sup>もなされている。制限酵素とは、DNAの中の特定の塩基配列を認識し、その部位を切断する機能をもつものである。しかしWiggら<sup>65)</sup>がAD/HD児を抱える117家族を対象としてTDTによる検討を行ったが著しい結果は得られなかったと報告している。

その他にも6番(6q13)染色体に位置するセロトニン受容体(5-HT<sub>1B</sub>)<sup>66), 67)</sup>、17番(17q11.1-q12)染色体に位置するセロトニントランスポーター遺伝子(5-HTT)<sup>68), 69)</sup>、4番(4p16.1-p15.3)染色体に位置するドーパミン受容体遺伝子DRD5<sup>60)</sup>などが挙げられており、AD/HDに関する分子生物学的研究による一定の見解は得られていない状況にあり、更なる研究が期待される。

また、AD/HDにおける候補遺伝子として2番(2q24)<sup>70)</sup>および16番(16p13)<sup>70), 71)</sup>染色体との関連も推測されている。これらの染色体領域は自閉症の病態に関連する候補遺伝子としても指摘されており、広汎性発達障害<sup>72)</sup>、中でもアスペルガー症候群<sup>73), 74)</sup>とAD/HDの臨床症状に類似性を有することの背景に共通の遺伝子の障害が存在することが推測され、今後更なる検討が期待される。

## 6. おわりに

AD/HDの病態解明に関する神経生理学、脳機能画像研究、神経心理学および分子生物学などの領域の研究を概観した。その結果、前頭葉、辺縁系や線条体を中心とする中枢神経系の機能不全およびそれらの領域や神経機構に関連した実行機能の障害が指摘されている。神経心理学および分子生物学の領域ではサブタイプに分けた検討も行われており、それらの成果をふまえ、個人の特性に配慮した支援体制などの環境作りを行うことが重要と思われた。また、広汎性発達障害、中でもアスペルガー症候群との鑑別の困難さが指摘されているが、これらの障害も含め、臨床的特徴のみならず神経生物学的知見も考慮した新しい障害分類が必要と思われた。

## 文献

- 1) 宮本信也 (2000) 通常学級にいる軽度発達障害児への理解と対応—注意欠陥多動性障害・学習障害・知的障害—, 発達障害研究21, 262-269.
- 2) American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders (4th ed Text Revision) DSM-IV-TR) American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 3) Hohman LB (1922) Post-encephalitic behavior disorders in children, Johns Hopkins Hosp Bull 33, 372-375
- 4) Ebaugh FG (1923) Neuropsychiatric sequelae of acute epidemic encephalitis in children, Am J Dis Child 25, 89-97.
- 5) Strauss AA, Lehtinen LE (1947) Psychopathology and education in the brain injured child, Grune and Stratton, New York.
- 6) Pasamanick B, Knoblock H (1959) Syndrome of minimal cerebral damage in infancy, JAMA 170, 1384-1387.
- 7) 長畑正道 (1985) 脳器質的症候群, 新小児医学大系, 第14巻B, 小児精神医学II (小林登, 多田啓也, 藪内百治 編), 中山書店, 東京, 187-220.
- 8) 橋本俊顕, 福田邦明, 森健治 (2002) II 注意欠陥多動障害 (ADHD) 概論—歴史的背景, 小児科診療 6, 927-932.
- 9) American Psychiatric Association (1968) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (2nd ed). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 10) World Health Organization (1977) The ICD-9 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research, World Health Organization, Geneva.
- 11) American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 12) American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed. Revised). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 13) World Health Organization (1993) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research, World Health Organization, Geneva.

- 14) World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines, World Health Organization, Geneva.
- 15) American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- 16) Milich R, Balentine AC, Lynam DR (2001) ADHD combined type and ADHD predominantly inattentive type are distinct and unrelated disorders, *Clinical Psychology: Science and Practice* 8, 463-488.
- 17) Barkley RA (2001) The inattentive type of ADHD as a distinct disorder: What remains to be done, *Clinical Psychology: Science and Practice* 8, 489-493.
- 18) Barkley RA (2003) Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children, *Brain & Development* 25, 77-83.
- 19) Mann CA, Zimmerman AW, Miller CA, et al (1992) Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications, *Pediatr Neurol* 8, 30-36.
- 20) Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, et al (1998) EEG analysis in attention-deficit/hyperactivity disorder: a comparative study of two subtypes, *Psychiatry Research* 81, 19-29.
- 21) Clarke AR, Barry RJ, MacCarthy R, et al (2002) EEG evidence for a new conceptualization of attention deficit hyperactivity disorder, *Clinical Neurophysiology* 113, 1036-1044.
- 22) Clarke AR, Barry RJ, MacCarthy R, et al (2003) EEG activity in girls with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Clin Neurophysiol* 114, 319-328.
- 23) Alyward EH, Reiss AL, Reader MJ, et al (1996) Basal ganglia volumes in children with attention-deficit hyperactivity disorder, *J Child Neurol* 11, 112-115.
- 24) Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK, et al (1998) Cerebellum in attention-deficit-hyperactivity disorder: a morphometric MRI study, *Neurology* 50, 1087-1093.
- 25) Baumgardner TL, Singer HS, Denckla MB, et al (1996) Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder, *Neurology* 47, 477-482.
- 26) Castellanos FX, Giedd JN, Marsh WL, et al (1996) Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder, *Arch Gen Psychiatry* 53, 607-616.
- 27) Stewart H, Cooper KL, Kates WR, et al (2002) Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder, *Society of Biological Psychiatry* 52, 785-794.
- 28) Hesslinger B, Tebartz van Elst L, Thiel T, et al (2002) Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder, *Neuroscience Letters* 328, 319-321.
- 29) Bush G, Frazier JA, Rauch SL, et al (1999) Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting stroop, *Society of Biological Psychiatry* 45, 1542-1552.
- 30) Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al (1999) Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: A study with functional MRI, *Am J Psychiatry* 156, 891-896.
- 31) Rubia K, Overmeyer S, Taylor E, et al (2000) Functional frontalization with age : mapping neurodevelopmental trajectories with fMRI, *Neuroscience and Behavioral Reviews* 24, 13-19.
- 32) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al (1998) DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [Fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study, *The Journal of Neuroscience* 18, 5901-5907.
- 33) Ernst M, Zametkin AJ, Matochik JA, et al (1999) High Midbrain [18F] DOPA accumulation in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Am J Psychiatry* 156, 1209-1215.
- 34) Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, et al (1995) SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder, *Clin Nucl Med* 20, 55-60.
- 35) Amen DG, Carmichael BD (1997) High-resolution brain SPECT imaging in ADHD, *Ann Clin Psychiatry* 9, 81-86.
- 36) Boong NK, Jae SL, Min SS, et al (2002) Regional cerebral perfusion abnormalities in attention deficit/hyperactivity disorder. Statistical parametric mapping analysis, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252, 219-225.
- 37) Mattes JA (1980) The Role of Frontal Lobe

- Dysfunction in Childhood Hyperkinesia, *Comprehensive Psychiatry* 21, 358-369.
- 38) Chelune GJ, Ferguson W, Koon R, et al (1986) Frontal lobe disinhibition in attention deficit disorder, *Child Psychiatry and Human Development* 16, 221-234.
- 39) Boucugnani LL, Jones RW (1989) Behaviors analogous to frontal lobe dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Archives of Clinical Neuropsychology* 4, 161-173.
- 40) Pineda D, Ardila A, Rosselli M, et al (1998) Executive dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder, *Intern. J. Neuroscience* 96, 177-196.
- 41) Seidman LJ, Biederman J, Faraone SV, et al (1997) Toward defining a neuropsychology of attention deficit-hyperactivity disorder: Performance of children and adolescents from a large clinically referred sample, *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 65, 150-160.
- 42) Lezak MD (1982) The problem of assessing executive functions, *International Journal of Psychology* 17, 281-297.
- 43) Barkley RA (1997) Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD, *Psychological Bulletin* 121, 65-94.
- 44) Shue KL, Douglas VI (1992) Attention deficit hyperactivity disorder and the frontal lobe syndrome, *Brain and Cognition* 20, 104-124.
- 45) Seidman LJ, Biederman J, Weber W, et al (1998) Neuropsychological function in adults with attention deficit hyperactivity disorder, *Biol Psychiatry* 44, 260-268.
- 46) Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ (1992) Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report, *Journal of Abnormal Child Psychology* 20, 163-188
- 47) Houghton S, Douglas G, West J, et al (1999) Differential patterns of executive function in children with attention-deficit hyperactivity disorder according to gender and subtype, *J Child Neurol* 14, 801-805.
- 48) Smith A, Taylor E, Rogers JW, et al (2002) Evidence for a pure time perception deficit in children with ADHD, *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 43, 529-542.
- 49) LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, et al (1996) Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder, *Molecular Psychiatry* 1, 121-124.
- 50) Holmes J, Payton A, Barrett J, et al (2002) Association of DRD4 in children with ADHD and comorbid conduct disorder, *American Journal of Med Genet* 114, 150-153.
- 51) Rowe DC, Stever C, Giedinghagen LN, et al (1998) Dopamine DRD4 receptor polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder, *Molecular Psychiatry* 3, 419-426.
- 52) Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, et al (1995) Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene, *Am J Hum Genet* 56, 993-998.
- 53) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, et al (1998) Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: Heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity, *Am J Hum Genet* 63, 1767-1776.
- 54) Daly G, Hawi Z, Fitzgerald M, et al (1999) Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder: preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children, *Molecular Psychiatry* 4, 192-196.
- 55) Barr CL, Xu C, Kroft J, et al (2001) Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder, *Biol Psychiatry* 49, 333-339.
- 56) 飯田順三 (2002) ADHDの生物学, *精神科治療学* 17, 27-33.
- 57) Levy F, Farruw M (2001) Working memory in ADHD: Prefrontal / parietal connections, *Current Drug Targets* 2, 347-352.
- 58) Roman T, Schmitz M, Polanczyk GV, et al (2002) Further evidence for the association between attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine- $\beta$ -hydroxylase gene, *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 114, 154-158.
- 59) 桃井真里子 (1999) 脳の発達障害, わかる脳と神経, 羊土社, 98-105.
- 60) Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, et al (2000) Dopamine genes and ADHD, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 24, 21-25.



- 61) Benjamin J, Li L, Patterson C, et al (1996) Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking, *Nature Genet* 12, 81-84.
- 62) Castellanos FX, Lau E, Tayebi N, et al (1998) Lack of an association between a dopamine-4 receptor polymorphism and attention deficit/hyperactivity disorder: genetic and brain morphometric analyses, *Molecular Psychiatry* 3, 431-434.
- 63) Mill JS, Caspi A, McClay J, et al (2002) The dopamine D4 receptor and the hyperactivity phenotype: a developmental-epidemiological study, *Molecular Psychiatry* 7, 383-391.
- 64) Barr CL, et al (2002) The norepinephrine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder, *American Journal of Medical Genetics* 114, 255-259.
- 65) Wigg K, Zai G, Schachar R, et al (2002) Attention deficit hyperactivity disorder and the gene for dopamine Beta-hydroxylase, *American Journal of Psychiatry* 159,1046-1048.
- 66) Hawi Z, Dring M, Kirley A, et al (2002) Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) : a potential susceptibility locus at the 5-HT 1B receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample, *Molecular Psychiatry* 7, 718-725.
- 67) Quist JF, Barr CL, Schachar R, et al (2003) The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder, *Molecular Psychiatry* 8, 98-102.
- 68) Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders, *Molecular Psychiatry* 6, 235-238.
- 69) Retz W, Thome J, Blocher D, et al (2002) Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism, *Neuroscience Letters* 319, 133-136.
- 70) Fisher SE, Francks C, Mcraiken JT (2002) A genomewide scan for loci involved in attention deficit/hyperactivity disorder. *Am J Hum Genet* 70, 1183-1196.
- 71) Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, et al (2002) Genetic linkage of attention deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 71, 959-963.
- 72) Clark T, Feehan C, Tinline C, et al (1999) Autistic symptoms in children with attention deficit-hyperactivity disorder, *European Child & Adolescent Psychiatry* 8, 50-55.
- 73) 齋藤万比古 (2002) 注意欠陥多動性障害 (ADHD) 注意欠陥多動性障害と併存障害, *小児科診療* 65, 96-964.
- 74) 迎美由紀, 川崎千里 (2002) より正確な鑑別診断をめざして, *実践障害児教育* 350, 17-21.