

図11・国府台病院児童精神科における新規外来患者数の推移

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児科における注意欠陥多動性障害に対する診断・治療ガイドライン作成に関する研究

分担研究者 山下 裕史朗 久留米大学医学部小児科講師

研究要旨

わが国における小児科医のための注意欠陥多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder）に対する診断・治療ガイドライン作成をめざして、1）世界各国における診断・治療ガイドラインの実態調査、2）診断に有用な診断スケールについての検討、3）治療、特に薬物治療以外の社会心理学的治療法について、地域での実践の試みと、その経験にもとづいた診断・治療ガイドラインに盛り込むべき内容の検討を行なった。

A. 研究背景・目的

注意欠陥多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder 以下 ADHD）は、一般学童の約3%に認められる、最も多い神経生物学的疾患である（山下、日本LD学会）。わが国のADHDの診断・治療ガイドラインは児童精神科医を中心とする研究班がまとめたものが、平成15年8月に出版されたが、小児科医、特に開業医などプライマリーケア医を対象にしたガイドラインは全くない。平成15年度に分担研究者の山下に課せられた課題は、1）諸外国（北米、ヨーロッパ、アジア、オセアニア）のADHDの診断・治療ガイドラインの実態調査を行なうこと、2）診断に有用な診断スケールについての検討、3）治療、特に薬物療法以外の社会心理学的治療法について、地域での実践の試みと、その経験にもとづいて、診断・治療ガイドラインに盛り込むべき内容の検討、以上3点である。

B. 研究方法

1) 諸外国のガイドラインの実態調査：すでに学術論文に掲載されたガイドラインについては文献検索による。そのほかの国の情報に関しては、2003年のCHADD(Children and adults with ADD)国際会議、2003および2004年のForum ADHD – Asia Pacific Perspectivesでの各国代表

への聞き取り調査およびアンケート調査による。2004年3月にForum ADHD – Asia Pacific Perspectivesで行なったアンケート調査用紙を示す（表1）

2) 診断スケール：わが国で標準化の有無について調査し、特にADHDの診断に有用なものは何か、わが国には導入されていないが、今後導入を検討すべきスケールに関しても検討する。調査方法は1)と同じである。

3) 非薬物的治療に関する地域での実践の試み：福岡県久留米市における「スクールカウンセラー活用事業」における事例検討による。

C. 結果

1) 諸外国のガイドライン

A.北米：米国小児科学会、児童思春期精神医学会による診断・治療ガイドラインがすでにある。米国小児科学会のガイドラインの要点を以下に示す。
①プライマリーケア医はADHDを慢性疾患として認識し、治療プログラムを確立すべきである、
②医師は家族や学校と連携して治療目標を立てる、
③医師は適宜、中枢神経刺激薬もしくは行動変容療法、または両方の併用を勧める、
④治療効果がない場合、診断、治療内容、治療遵守、併存症の有無などについて再評価すること、
⑤定期的な効果と副作用のモニタリング、フォローアップを行

なう。(Pediatrics 108: 1033-1044, 2001) この5点はわが国での小児科医のためのガイドライン作成においても基本事項となりうるが、日本の小児科医の ADHD に対する認識が米国と比べて遅れている点や、薬物療法や行動変容療法へのなじみのなさなどを十分考慮しなければいけない。

B.ヨーロッパ：ヨーロッパ共通のガイドラインを作成しており、まもなく出版される予定である。オランダなど独自のガイドラインをすでに持つ国もある。ヨーロッパ Forum ADHD がすでにあり、定期的な会議が開催されている。

C.アジア・オセアニア：アンケートを回収できた国は、韓国、中国、台湾、フィリッピン、シンガポール、タイ、インド、ニュージーランド、オーストラリアの9か国である。このうち、診断・治療ガイドラインをすでに作成している国は、オーストラリアとニュージーランドだけである。この2か国は、小児科と児童精神科医の同意のもとガイドラインが作成されていた。ニュージーランドのガイドライン冊子(図1)は、厚生省(Ministry of Health)が2001年に出版しており、website で閲覧可能である(<http://www.moh.govt.nz>)。ADHD の診断とケアプランのアルゴリズムが冊子にはさみこんである(図2)。

現在、ガイドラインを検討中の国は、韓国、中国、フィリッピン、タイ、インドである。

D.国際ガイドライン：9か国の ADHD 研究者から構成される Global ADHD working group による2回の会議の結果、国際的なガイドラインが作成されつつあることが、2004年の Forum ADHD - Asia Pacific Perspectives で Cornelio Banaag 教授(フィリッピン)、Ken Whiting 医師(オーストラリア)によって示された。プライマリーケア小児科医を主な対象に作られており、併存症の有無・内容によって、治療を選択するアルゴリズムが作成されている。各国それぞれの現状の違いがあるので、各国の現状にもとづいてアルゴリズムを利用することを勧めている。治療の大まかな枠組みを示す意味があり、欧州の雑誌に6月に掲載される予定である。掲載後も、各国の専門家の意見を聞いて、修正を加えていくことが考えられて

いる。この国際ガイドラインは、すでにある北米やオセアニアのガイドラインとあわせて、わが国の小児科医のための診断・治療ガイドライン作成に大いに役立つ可能性が高い。わが国のガイドラインを作成した場合、冊子および website での公表が必要であり、本研究班の立ち上げるホームページに掲載することが望ましい。その場合、国際ガイドラインなど諸外国のガイドラインが掲載されているホームページともリンクさせることが望ましい。日本で診断・治療を受ける外国人小児も多いからである。ニュージーランドのガイドライン作成のメンバーは、開業医を含む小児科医、児童精神科医、親の会代表、厚生省関係者、心理関係者などで構成されており、本研究班の小児科医のガイドライン作成にあたっては、親の会代表や小児科一般開業医、厚生労働省関係者、心理専門家などの意見を広く聞いて反映させることが必要であろう。

2) 診断スケール

チェックリストには、broad-band checklist と ADHD 診断のための特異的なものがある。前者には、わが国でもすでに標準化されている小児行動チェックリスト Child Behaviour Checklist (CBCL)がある。後者には、DSM-IV 診断基準をもとにしたスケールとして ADHD Rating IV (Du Paul)があり、日本でも標準化されている。Conners rating scale (親、教師用)や SNAP-IV、診断に用いる K-SADS-PL は韓国では標準化されているが、わが国ではまだである。2003年の Forum ADHD - Asia Pacific Perspectives では、Swanson らの Swan スケールが紹介された。この Swan に関しては今後検討の余地がある。現在、わが国では標準化されている ADHD 特異的な Rating scale は SNAP-IV ひとつだけという現状である。ADHD は実行機能に障害があると考えられているが、Rating scale で実行機能に焦点をあてて作成されている質問紙は、Brown ADD Scale である。このスケールは、1996年に思春期児、成人用が発売され、その後3~12歳(3~7歳用と8~12歳用)が発売されている。標準化に向けては、copy right

の取得、翻訳など検討が必要であり、現在出版社と交渉中である。アジア諸国においても各国における Rating scale 標準化という共通の問題がある。

3) 非薬物的治療に関する地域での実践の試み:

福岡県久留米市の「スクールカウンセラー (SC) 活用事業」は、平成 15 年 4 月にスタートし、5 校の小学校に 3 名の発達障害に詳しい SC を派遣、軽度発達障害児を含む学校不適応児童の支援を行っている。SC は担任からまず相談を受ける。授業参観後、担任や保護者と話しあい、環境調整や行動療法を用いた対応を行う。さらに必要な場合にリエゾンドクター (小児神経科医 1 名) に学校訪問を依頼する。リエゾンドクターは、学校で授業参観、教師や保護者との面接した後、最後に SC を含めたチームで話し合いをもつ。必要に応じて、保護者に医療機関受診を勧める。

昨年 11 月の日本 LD 学会では自主シンポジウムを開催した。まず松本良一 (久留米市教育委員会) が、SC 活用事業の目的と概要を紹介した。江崎明子 (久留米市立小教諭) は、ADHD 児の担任として奮闘の様子、SC と出会ってからの対応や気持ちの変化について話し、向笠章子 (北筑後教育事務所) は、SC として担任や保護者などどのようなかわりを持ち、行動変容療法を具体的にどのように実践したかを紹介した。また WHO の ICF モデルを用いて、ADHD の子どもとその家族、学校など環境因子調整の重要性を説明した。山下は、リエゾン医師として学校訪問する意義、診断までの経過を話し、米国 Buffalo 市の公立学校 4 校への介入プログラム (School Wide Program) や夏期 ADHD 治療プログラムにおける行動療法の効果について紹介した。SC 活用事業は、平成 16 年度に SC を 5 名に増員し、対象校を 7 校に拡大、リエゾンドクターも一名増員する (児童精神科医)。

SC 活用事業を通じた経験から、ガイドラインを作成する場合に盛り込むべき内容を考察してみる。久留米市の試みは、SC を小学校に導入し、SC が学校と保護者とのコーディネーター役も勤め、リエゾンドクターと連携をとるという 1 つのモデルである。どの地域でもこのようなシステム

がとれるとは限らない。文部科学省は、平成 19 年までにすべての小中学校に特別支援教育コーディネーターを置くことを目標にしている。特別支援教育コーディネーターが、気になる子どものコンサルテーションを医師などの専門家に行なう場合、将来的には小児科医などの校医の役割が大きくなると考える。プライマリーケア医へのガイドラインの中に、ADHD の診断・治療の基本が具体的に示されており、プライマリーケア医が理解しておく必要がある。校内のサポートチームと特別支援コーディネーターと学校医が、ガイドラインにそって対応を行い、そこでうまくいかなければ、発達障害専門医師、教育センターの専門家チームにコンサルテーションという流れが考えられる。どの時点で発達障害専門医師に紹介すべきか、紹介にもっていくコツ (保護者が子どもの問題を自覚しているか、否かで受診への態度が異なるため) がガイドラインに含まれるべきであろう。文部科学省も、平成 16 年 1 月に ADHD, LD, 高機能自閉症児など軽度発達障害児への対応ガイドラインを発表した。文部科学省や、すでに発表されている児童精神科医によるガイドライン、研究班が作成する小児科医のためのガイドラインとのすり合わせも必要であろう。

最後に、治療に関するガイドラインの中で、エビデンスにもとづく薬物療法は重要な位置を占める。わが国では off label ではあるが、莫大なエビデンスがあり、ほとんどの専門家が治療に使用してきた methylphenidate に関する詳細な記載も必要である。Methylphenidate に関するメディアの無責任な報道が患児と家族を苦しめている状況は早急に改善すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 特別支援教育からの LD への対応—特別支援教育コーディネーターの役割とその養成—日本 LD 学会第 12 回大会論文集 47-53, 2003
2. 軽度発達障害の児童に対する支援—医師、スクールカウンセラー、学校の連携—日本 LD 学会第 12 回大会論文集 149-154, 2003
3. 山下裕史朗 久留米市保健福祉環境事務所の

「就学前の気になるお子様の相談」の現状. チャイルドヘルス 2004年2月号

2.学会発表

1. 通常学級に在籍する ADHD 症状をもつ学童の実態調査 第 45 回第日本小児神経学会 福岡, 2003年5月

2. ADHD in Japan: From the standpoint of a child neurologist. Presented at Forum ADHD: Asian Perspective Bangkok, February 10-11, 2003

3. 第 30 回日本小児臨床薬理学会シンポジウム 小児精神神経疾患・心身症の薬物療法: ADHD の薬物療法 大阪, 2003年9月

4. 第 13 回日本臨床精神神経学会シンポジウム ADHD の薬物療法 弘前, 2003年10月

5. School Interventions in Kurume city, Japan. Presented at CHADD, Denver Oct 29, 2003

6. 特別支援教育コーディネーターの役割とその養成: 診療機関および地域の支援ネットワークの一員という立場から. 日本LD学会第 12 回大会シンポジウム, 宗像 2003年12月

軽度発達障害の児童に対する支援—医師、スクールカウンセラー、学校の連携—日本LD学会第 12 回大シンポジウム, 宗像 2003年12月

7. Current Report from Japan. Presented at Forum ADHD: Asian Perspective Singapore, March 18-19, 2004

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児科におけるADHD診断基準および治療の評価尺度についての検討、
学校との連携について

分担研究者 小枝達也 鳥取大学教育地域科学部 教授

研究要旨： ADHDと高機能広汎性発達障害との差異を検出する診断補助ツールの開発を目的として、比喩皮肉文テスト（MSST）の音声提示が可能なCD-ROMを作成した。健常児36名を対象にCD-ROM版MSSTを実施した結果、先行研究による結果よりも正答率が不良であった。改良すべき点として、①問題文が音声で読み上げられた後、自動的に解答例の画面に切り替わるが、その画面にも問題文を小さく表示し、問題文を確かめることができるように配慮する、②テストに入る前に簡単な例題を示し、検査のやり方が理解できていることを確かめる。の2点が挙げられた。以上を考慮してさらに改良を重ねる予定である。

研究協力者
今泉 敏 広島県立保健福祉大学教授
安立多恵子 鳥取大学医学研究科生命科学
専攻
葛西和美 鳥取大学教育学研究科障害児
教育専攻

A. 研究目的

ADHDの診断に際しては、その他の発達障害との鑑別が必要になるが、とくに広汎性発達障害との鑑別診断が重要となっている。DSM-IVには、ADHDと診断する際に、その症状が「広汎性発達障害ではうまく説明されない」ことを条件として掲げているからである。しかし、幼児期から学童期、とくに小学校低学年までの時期にADHDと知的な遅れのない広汎性発達障害を的確に鑑別することが困難な場合がある。適応状態のよい高機能広汎性発達障害（高機能自閉症やアスペルガー障害）では、小学校入学前後にその特徴であるこだわりが軽減し、落ち着きのなさや衝動性のみが目立つからであろう。

そこで本研究では、行動を観察し、行動に関する問診だけでは見えてこない、ADHDと高機能広

汎性発達障害との差異を検出する診断補助ツールの開発を目的とした。

B. 研究方法

ADHDと高機能広汎性発達障害との差異を検出することを目的とした診断補助ツールとして着目したのが、高機能広汎性発達障害児に認められる心の理論障害である¹⁾。相手の意図を読むことに障害を呈するこのグループでは、比喩や暗喩、皮肉といった複雑な表現の理解力が劣ることが示されている。一方、ADHDではこうした表現に惑わされることがない。この差を検出することが、両者の鑑別になるのではないかと考えられる。

この着想から開発されたのが「比喩皮肉文テスト；Metaphoric Sarcastic Scenario Test; MSST」である（資料参照）。MSSTは比喩文課題5つ、皮肉文課題5つの合計10課題で構成されている。また、皮肉文課題には、皮肉られたことを褒められたと勘違いした解答を1つ挿入してある。先行研究²⁾により、MSSTによりADHDと高機能広汎性発達障害では、比喩文と皮肉文の誤り方のパターンに違いがあることが示されている。しかし、両者をこのMSSTにて判別するまでの感度は得られ

ていない。

そこで、本研究ではMSSTを音声提示にて行い、皮肉表現をより皮肉らしく聞かせ、両者の差異をいっそうきわだたせることができないかと考えた。また、MSSTの結果の集約や点数化を簡便にするために、パーソナルコンピュータ上にて操作が可能な形態を目指したCD-ROMを作成した。

このCD-ROM版MSSTを健常児36名に対して実施し、比喩文正答率 (MSSTM)、皮肉文正答率MSSTS)、皮肉を褒められたと勘違いしなかった率 (Escape)、総得点 (MSSTT) の4つを指標として検討した。

C. 結果

対象とした健常児の年齢分布、男女人数、WISC-IIIでのFIQ、VIQ、PIQを示す。

年齢	8.8 ± 1.0、(7~10歳)
男女	16:20
FIQ	108.5 ± 13.0、(89-151)
VIQ	109.9 ± 13.9、(82-157)
PIQ	105.4 ± 13.7、(75-135)

() 内は最小と最大

以下にCD-ROM 版MSSTの結果を示す。

MSSTM	2.7 ± 1.7、(0-5)
MSSTS	1.9 ± 1.9、(0-5)
Escape	2.8 ± 1.9、(0-5)
MSSTT	4.6 ± 3.1、(0-10)

() 内は最小と最大

先行研究²⁾では、音声刺激を行わず、問題用紙を被験者に読ませて行うという形式を取っている。この先行研究の結果を以下に示すが、明らかに今回作成したCD-ROM版MSSTによる正答率は不良であった。

先行研究におけるMSSTの結果を以下に示す²⁾。

MSSTM	4.1 ± 1.2
MSSTS	3.3 ± 1.7
Escape	4.2 ± 1.2
MSSTT	7.4 ± 2.5

D. 考察

今回作成したCD-ROM版MSSTでは、健常児における正答率が不良であった。その理由としては、

- ① 問題文が音声で読み上げられた後、自動的に解答例の画面に切り替わるため、今回の研究で対象とした年齢では、ワーキングメモリに負荷がかかりすぎた。
- ② 例題がなかったため、どのように答えたらよいか不確かなまま、検査が実施された。の2点が考えられた。

そこで、改良すべき点として、

- ① 問題文が音声で読み上げられた後、自動的に解答例の画面に切り替わるが、その画面にも問題文を小さく表示する。それにより、問題文を確かめることができるように配慮する。
- ② テストに入る前に簡単な例題を示し、検査のやり方が理解できていることを確かめる。の2点を上げることができた。

E. 結語

音声提示が可能なCD-ROM版MSSTを作成した。しかし、問題用紙にて行った先行研究結果に比べて、健常児群での正答率が不良であったため、改良の余地があることが判明した。ADHDと高機能広汎性発達障害との鑑別に効力を発揮できるようなものにするために、改良を重ねる予定である。

F. 文献

- 1 Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a "theory of mind"? Cognition, 1985;21:37-46.
- 2 Adachi T, Koeda T, Hirabayashi S, et al. The metaphor and sarcasm scenario test: a new instrument to help differentiate high functioning pervasive developmental disorder from attention deficit/hyperactivity disorder. Brain and Dev, in press

資料 比喩皮肉文テスト (MSST)

次の1)～20)の文を読んで、その答えとして一番よいと思うものに○をつけましょう。

- 1) 隣のお姉さんは、いつもきれいにお化粧をして出かけます。それを見た私の弟は、「お姉さんはお化粧で化けることができるんだね。」と言いました。
弟は隣のお姉さんのことを
ア) お花けになったと思いました。
イ) たぬきに化けたと思いました。
ウ) 嫌いになりました。
エ) 別人のようになったと思いました。
オ) わかりません。
- 2) お母さんが家に帰ってみると、脱ぎすてられた次郎の洋服が部屋中に散らばっていました。それを見てお母さんは「次郎はいつもきちんとしているわ。」と言いました。
お母さんは次郎のことを
ア) きちんとしている子供だと思っています。
イ) だらしないと思っています。
ウ) 弟の子だと思っています。
エ) お風呂に入ったと思っています。
オ) わかりません。
- 3) サッカーをやらせたら、この学校で太郎の右に出る人はいません。
太郎は
ア) サッカーが一番じょうずです。
イ) サッカーが一番へたです。
ウ) みんなの右側にすわっています。
エ) サッカーをしようと思いました。
オ) わかりません。
- 4) 今日は家族みんなでレストランに行きました。太郎と次郎は食事中も大はしゃぎでした。すると隣の席のおばさんが「たいそうおとなしいお子さん達ですこと。」と言いました。
おばさんは太郎と次郎のことを
ア) 行儀が悪いと言っています。
イ) おとなしいと言っています。
ウ) かわいいと言っています。
エ) 子供だと言っています。
オ) わかりません。
- 5) 警察官は「犯人をしばらく泳がせておこう。」と言いました。
警察官は犯人を
ア) 海に連れて行って泳がせようとしています。
イ) 友達だと思っています。
ウ) 自由にさせようとしています。
エ) プールに行こうと誘っています。
オ) わかりません。

- 6) 三郎の部屋は紙くずだらけで、すわる場所もない状態でした。その部屋に入ったとき花子は「いつもきれいにしているのね。」と言いました。
花子は三郎の部屋を
- ア) 明るいと感っています。
 - イ) 狭いと感っています。
 - ウ) 散らかっていると感っています。
 - エ) きれいだと感っています。
 - オ) わかりません。
- 7) 五郎はリレー競技でいつも一番になります。太郎は五郎がごぼう抜きするのを見て「ほら、五郎くんはまるでチーターだ!」と叫びました。
太郎は五郎のことを
- ア) チーターだったと言っています。
 - イ) ハンサムだと言っています。
 - ウ) 足がとても速いと言っています。
 - エ) ごぼうを抜いていると言っています。
 - オ) わかりません。
- 8) おじいさんの家の庭は草ぼうぼうでした。庭に入ってきたおばあさんは「まあなんてきれいな庭なこと!」と言いました。
おばあさんはおじいさんの庭を
- ア) きれいだと感っています。
 - イ) 美人だと感っています。
 - ウ) 荒れはてしていると感っています。
 - エ) 広いと感っています。
 - オ) わかりません。
- 9) おばあさんは、私の赤いホッペを見て「リンゴみたい。食べちゃおうかしら。」と言いました。
私はこう感いました。
- ア) おばあさんはリンゴが好きです。
 - イ) おばあさんはリンゴを食べたがっています。
 - ウ) おばあさんは私のホッペを食べたがっています。
 - エ) おばあさんは私をかわいいと感っています。
 - オ) わかりません。
- 10) 清子は、ボロボロになって穴のあいている私のクツを見て、「ずいぶんと素敵なクツですね。」と言いました。
清子は私のクツを
- ア) 新しいと感っています。
 - イ) 素敵だと感っています。
 - ウ) みすぼらしいと感っています。
 - エ) 涼しそうだと感っています。
 - オ) わかりません。

分担研究報告書

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 児の神経生理学的評価の指標

視覚性単一波形 P300

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所 知的障害部長

研究要旨 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 児の治療における視覚認知・注意機能の変化を客観的に評価するために、6～11歳のAD/HD児11例、精神遅滞 (MR) 児12例および健常児14例に対して視覚性オドボール課題による事象関連電位 P300 検査を行い、単一波形での P300 (ss-P300)を含めて評価した。AD/HD 児では P300 頂点潜時が遅く振幅は小さい傾向があったが、有意差は認められなかった。MR 児では ss-P300 潜時のばらつきが大きいのに対し、AD/HD 児は振幅のばらつきが大きく、健常群や MR 児に比べて有意に ss-P300 出現率が低かった。このことから AD/HD 児は視覚認知機能や選択的注意力よりも、一般的注意力に問題がある可能性が考えられた。単一波形 P300 に注目した解析は、AD/HD 児の視覚認知機能、注意機能の他覚的評価に有用であり、薬剤治療等による有効性の定量評価にも役立つものと思われる。

A. 研究目的

注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorders; AD/HD) の治療効果を評価する指標として、家族や教師によるチェックリスト方式の行動評価のみではなく、他覚的かつ定量的な評価法を確立することが必要と思われる。本年度私たちは、漢字や図形を用いた視覚性オドボール課題による事象関連電位検査を AD/HD 単独例について行い、視覚認知機能の客観的評価の可能性について検討することを目的とした。とくに、課題施行中の‘注意力の変動’に着目し、加算平均前の単一波形 (single sweep P300) の解析も加えて検討した。その際、先の報告⁹⁾で加算 P300 パターンの特徴と発達的变化を明らかにできた精神遅滞 (MR) 児の解析も加えて健常児とともに比較したので報告する。

B. 研究対象と方法

注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) 児のうち、読字困難など明らかな学習障害 (LD) を合併しない年齢 9.0 ± 1.4 歳 (平均 \pm 標準偏差, 以下同じ) の 11 例 (うち女児は 3 例) を対象とした。全例 DSM-IV の診断基準をみたし、不注意優勢型 1 例を含むが他の 10 例はすべて混合型であり、WISC-III または WISC-R による FIQ は全例で 75 以上 (95.5 ± 16.2) であった。11 例中 6 例はメチ

ルフェニデート、2 例はカルバマゼピンを内服中であったが、検査の 24 時間以上前から内服を中止していた。

対照群として、ほぼ同年齢の健常児 14 例 (9.0 ± 1.8 歳) と精神遅滞 (MR) 児 12 例 (年齢; 9.1 ± 1.7 歳, FIQ; 63.5 ± 5.9) を検討した。MR 児はいずれも原因不明の全般的知的発達障害児であった。MR 児のうち 2 例は軽度の多動傾向を示した。全例末梢視聴覚系の機能異常は認められず、利き手は右であった。なお、検査にあたって被験者と親権者のすべてにその内容を説明し、同意を得た。

事象関連電位検査は視覚性オドボール課題を用いた。弁別刺激は先行研究と同じ既知漢字、未知漢字、無意味複雑平面図形の 3 種類とし、刺激条件 (提示確率, 刺激間隔, 提示時間)、記録条件 (記録機器, 電極部, 分析時間, バンドパスフィルター, 加算回数) や P300 解析基準 (同定方法, 潜時計測, 振幅計測) も同一とした。これらの解析に加えて、標的刺激 10 回加算における 1 回施行毎の単一波形 (single sweep; ss) についても検討した。すなわち、単一波形 P300 (ss-P300) のピーク潜時, 振幅の測定は Miyazaki らの報告を参考として加算 P300 波形と同様に行った。とくに基線から頂点までの振幅が $10 \mu\text{V}$ 以上とならない場合は ss-P300 非出現とみなして、

課題施行中の ss-P300 出現率も算出した。各個人における課題施行中の ss-P300 波形、例えば出現率 100% の場合は 10 本の波形についてその潜時、振幅それぞれの標準偏差 (SD) を求めて、'ばらつき'の指標として各群間で比較した。また、標的刺激に対する反応時間、誤反応率 (非標的刺激への反応回数)、無反応率 (標的刺激への無反応回数) を記録し、行動学的指標とした。反応時間についても同様に、課題施行中の各個人における反応時間の SD を求めてばらつき度として評価した。なお、いずれの課題も施行前に数回の練習を行い、理解を得た上で開始した。そして課題間には 15 分程度の休憩を設け、集中して課題が施行できるよう工夫した。

健常児における検討で視覚性 P300 は頭頂部優位に出現することが確認されているため、3 群間の比較には頭頂部 P300 の各パラメータを用いた。統計学的検討には Stat View ver4.5 (Abacus Co., Ltd.) を用いて分散分析 (One-factor ANOVA) を行い、有意差が得られたとき下位検定 (Fisher's PLSD) を行った。

C. 結果

1. 加算平均 P300

AD/HD 群における P300 振幅の頭皮上分布は、既知漢字課題や平面図形課題では健常群と同様に頭頂部優位であったが、未知漢字課題では前頭部の振幅が頭頂部よりも高かった (図 1)。一方、P300 潜時は健常群、AD/HD 群、MR 群の順に延長する傾向があり、MR 群は既知漢字課題では他の 2 群と比較し有意 ($p < 0.01$) に延長していた。しかし AD/HD 群と健常群の間に有意差は認めなかった (表 1)。P300 振幅は健常群、AD/HD 群、MR 群の順に小さくなる傾向があり、MR 群は未知漢字、平面図形課題で健常群と比較し有意差 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$) を認めたが、AD/HD 群は未知漢字課題でのみ有意に ($p < 0.01$) 低下していた。

健常児にみられる P300 潜時パターン、すなわち既知漢字、未知漢字、平面図形の順に潜時が延長するパターンは今回対象の AD/HD 児においても認められた。また、課題刺激の違いによる P300 振幅の違いについて比較したところ、健常児と MR 児の間にはパターンの違いを認めたが、AD/HD 児は健常児と同じパターンであった。

2. 単一波形 P300 (ss-P300)

ss-P300 の出現率は健常例で 3 課題とも 93% 以

上であったが、AD/HD 群では 72~81% であり、有意に (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$) 低かった (表 2)。ss-P300 の潜時および振幅の平均についても各群で比較したが、加算平均 P300 で得られた傾向と大きな違いはなかった。

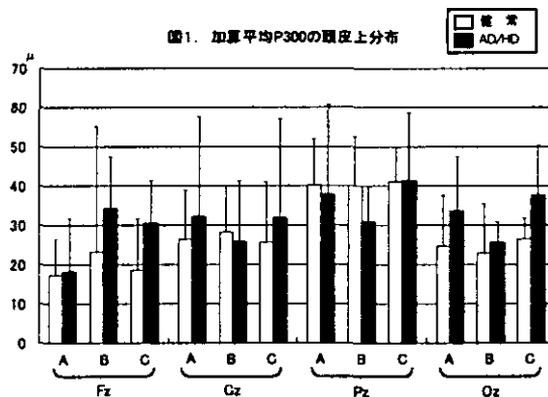


表 1 課題別加算平均 P300 潜時と振幅 (Pz)

	既知漢字			未知漢字			平面図形		
	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control
潜時	561.18 (64.26)	676.93 (115.53)	550.75 (107.93)	615.64 (82.03)	638.33 (64.72)	598.25 (56.23)	650.80 (67.74)	637.27 (100.19)	609.82 (63.67)
振幅	34.75 (15.31)	30.90 (10.76)	42.99 (13.16)	26.68 (8.94)	27.14 (9.32)	40.73 (13.69)	34.88 (18.70)	21.68 (10.44)	45.14 (13.92)

平均値 (標準偏差) *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

各課題において ss-P300 が出現している場合の潜時を比較したところ MR 群でもっともばらつきしており、既知漢字課題では健常群との間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた (表 3)。しかし、AD/HD 群では健常群と明らかな違いはなかった。一方、ss-P300 振幅のばらつきは AD/HD 群でやや大きい傾向を認めたが有意差はなかった。MR 群は健常群よりも振幅のばらつきが小さい傾向を示し、平面図形課題で有意差 (ともに $p < 0.05$) を認めた。

表 2 ss-P300 各パラメータ (Pz)

	既知漢字			未知漢字			平面図形		
	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control
出現率	80.03 (13.92)	90.00 (14.77)	95.00 (10.21)	72.73 (19.02)	85.83 (12.40)	93.33 (7.78)	81.03 (15.64)	84.55 (12.93)	94.55 (3.22)
潜時	571.18 (51.04)	662.45 (95.86)	555.45 (106.53)	628.65 (82.86)	646.13 (73.10)	585.07 (53.47)	670.38 (63.02)	660.97 (75.77)	628.65 (56.16)
振幅	55.25 (17.67)	32.94 (9.84)	61.52 (19.11)	46.45 (11.14)	48.25 (10.95)	59.86 (13.76)	57.07 (17.43)	44.81 (11.29)	64.49 (12.85)

平均値 (標準偏差) ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

表3 ss-P300のばらつき

	既知漢字			未知漢字			平面図形		
	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control
潜時のばらつき	58.69 (26.13)	72.66 (24.24)	48.10 (14.51)	58.90 (29.29)	75.20 (23.30)	65.51 (18.03)	60.65 (11.30)	68.11 (28.40)	59.21 (19.52)
振幅のばらつき	22.50 (7.03)	19.01 (3.51)	21.05 (7.43)	19.37 (6.54)	20.52 (6.57)	22.42 (8.68)	25.72 (10.83)	16.42 (7.28)	24.59 (7.54)

平均値(標準偏差) $n=10$

3.行動学的指標(表4)

キー押し反応時間は健常群に比べ疾患群で遅

く、AD/HD群は健常群に比べて未知漢字の弁別が有意に遅かった($p<0.05$)。反応時間のばらつきはAD/HD群で大きい傾向があり、既知漢字課題では健常群との間に有意差($p<0.01$)を認めた。誤反応率は健常群、MR群、AD/HD群の順に高くなる傾向があったが、明らかな有意差はなかった。一方、AD/HD群は未知漢字の見過ごしが多く、健常群との間に有意差($p<0.01$)を認めた。MR群は平面図形課題の無反応率が著しく高かった。なお、対象例全てにおいて既知漢字のペア二つとも正しく音読でき意味を知っていた。

表4 行動学的指標

	既知漢字			未知漢字			平面図形		
	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control	AD/HD	MR	control
反応時間(msec)	671.45 (90.29)	638.05 (89.44)	608.16 (96.97)	836.45 (112.74)	649.16 (102.67)	599.54 (85.98)	736.10 (71.34)	740.25 (117.51)	676.05 (80.29)
反応時間のばらつき (variability index, msec)	132.88 (46.78)	108.08 (26.38)	84.24 (29.14)	108.11 (20.28)	107.38 (30.69)	91.38 (17.38)	110.51 (24.25)	93.90 (32.15)	103.14 (15.98)
誤反応率	2.06 (3.81)	1.25 (2.04)	0.75 (0.75)	0.90 (0.94)	0.83 (1.35)	0.10 (0.24)	3.02 (2.94)	1.57 (3.33)	1.55 (2.54)
無反応率	2.82 (2.52)	2.86 (2.91)	1.35 (2.91)	3.38 (2.44)	1.78 (2.91)	0.59 (0.53)	3.07 (2.85)	6.68 (5.78)	1.79 (1.98)

平均値(標準偏差) $n=10$, $n=10$, $n=10$

D. 考察

AD/HDについては事象関連電位による多くの研究が行われており、P300に関する報告がとくに多い。しかし聴覚課題を用いた研究に比較すると視覚課題によるものは少ない。今まで報告された視覚性P300の所見は表5のようにまとめられる。すなわち、P300振幅に関してはHolcombの報告以来、健常児よりも低下しているという記載が多いが⁹⁾⁻¹¹⁾、有意差はないとする研究者もあり¹²⁾⁻¹⁴⁾、一定していない。しかし、P300潜時は健常例と差はないとする報告が比較的多い。本研究においては、AD/HD群はすべての課題でss-P300の出現率が低い特徴を示した。P300振幅は健常群と有意差を認めなかったが、

ss-P300の出現率が最も低い未知漢字課題では、振幅が有意に小さく、分布も前頭部優位であった。また、この課題でパフォーマンスが最も悪かった。Lazzaroらは成人および12から15歳のAD/HD男児17例に聴覚性オドボール課題を施行し、その加算P300と単一波形P300について検討している。その結果、我々と同様に加算P300振幅と潜時には対照群との間に有意差を認めなかった。ついで単一波形のばらつきを検討したところ、P300振幅のばらつきがAD/HDで有意に高かったという。視覚課題を用いた単一波形の検討は今までにみあたらず、ssP300出現率の低さを振幅ゼロと置きかえて考えると、AD/HDでは視覚P300でも振幅のばらつきが大きいことが本研究で示されたとも考えられる。

‘注意’にはさまざまな側面があることが知られ、Berlyneは注意機能を7つに分類している。その中で、一般的注意(general attention)はどんな刺激に対しても同時に対応するような過程を示し、選択的注意(selective attention)とは同時に与えられた多くの情報からあるものだけを取り出す過程、と考えられている。オドボールのように比較的簡単な弁別課題によるP300の発生過程には、これらのうち選択的注意が主に関与しているが、今回のAD/HD児は単一波形において正常なP300波が出現するときとまったく見られないときがあった。これは、正常な選択的注意が働くときと働かないときのばらつきが大きいこと、すなわち「できる時」と「できない時」の乖離が著しいことを示唆している。つまり、選択的注意そのものよりも、その背景にある‘一般的注意’の障害ないし注意コントロールの基本メカニズムの異常により課題施行中のばらつきが現れているとも考えられた。

AD/HDについては、パフォーマンスにおける誤反応(=お手つきのエラー)が多いことや、Go/No-Go課題におけるN2電位の異常から、前頭葉における抑制機能の障害の可能性も示されている。本研究において、AD/HD群は未知漢字課題でもっともss-P300出現率が低く、P300分布も前頭部優位であった。これは未知漢字課題では標的・非標的の違いがもっとも小さい範囲にとどまる(「東」への四画目の横棒の領域)ため、AD/HD群にとってはむしろGo/No-Go課題に類似した状態になり、パフォーマンスも悪い結果となったのではないかと推察される。

一方、MR群は先の報告と同様にすべての課題

で P300 振幅が小さい特徴を示した。P300 潜時は遅く、課題間の潜時差は明らかでなかったが、既知漢字課題では ss-P300 の潜時のばらつきが大きく、その平均振幅は健常群と有意差を認めなかった。つまり、MR 群では ss-P300 の振幅のばらつきは小さく、潜時のばらつきがむしろ大きい傾向を認めた。これらの点は注意機能に関して MR が AD/HD と根本的に異なる病態であることを示す結果であろう。MR 群は知的発達年齢に相関した P300 潜時を示すが、既知漢字課題においては比較的早いピーク潜時で ss-P300 が出現することもあった。その潜時のばらつきを補正すると、P300 振幅も健常群との間に有意差を認められなくなることから、MR 群にとっていずれの刺激も図形として認知されることおよび脳内で情報処理を遂行する時間差が生じることが相まって ssP300 潜時のズレとして表されたとも考えられる。

加算平均法は事象関連電位の検討において信号/ノイズ比をあげるとともに有意な波形を明らかにするための伝統的な手法である。しかしながら、単一施行毎のばらつきに関する情報が失われてしまう欠点もある。そこで注意・状態が変動しやすい小児などを対象に単一波形の解析が行われてきている。最近では Heinrich らが 9~15 歳の AD/HD 24 例と対照群に対して聴覚的な選択注意課題を施行し、単一波形事象関連電位の周波数解析(wavelet networks analysis)を行っている。課題施行中の時間経過と振幅・パフォーマンスの変化について検討したところ、Nc については AD/HD で高いばらつきが確認されたと報告している。彼らの検討では我々の結果と異なり P300 についての有意差は確認されなかったが、課題内容や刺激モダリティによる影響も考慮すべきであろう。

このように、事象関連電位検査では加算平均波形のみならずその単一波形を詳細に解析することが AD/HD など発達障害児の‘一般的注意力’の評価に有用な方法であると考えられ、治療薬物による変化なども併せて今後さらに検討するべきであろう。

E. 結論

AD/HD の視覚認知機能の評価に視覚性 P300 は有用であり、単一波形 P300 の解析は AD/HD の注意力についての特徴を抽出し、他覚的かつ

定量的な評価が可能であると考えられる。今後薬物治療の効果判定への応用が期待できる。

共同研究者

稲垣真澄, 白根聖子, 小穴信吾, 山口奈緒子

F. 論文発表

1. Kaga K, Kaga M, Tamai F, Shindo M: Auditory agnosia in children after herpes encephalitis. *Acta Otolaryngol* 123: 232-235, 2003.
2. Hatori T, Inagaki M, Shirane S, Kaga M: Developmental Changes of Auditory P300; Difference Between Two Stimuli Conditions, Non-verbal Sound and Verbal Sound. *Seisin Hoken Kenkyu* 49: 159-167, 2003.
3. 佐々木匡子, 稲垣真澄, 加我牧子: 言語性意味理解障害児にみられた事象関連電位 N400 の異常について. *脳と発達* 35; 167-170, 2003.
4. 稲垣真澄, 白根聖子, 加我牧子: AD/HD 児の高次脳機能評価: 視覚性弁別課題による検討. *臨床脳波* 45: 767-772, 2003.
5. 白根聖子, 稲垣真澄, 加我牧子: AD/HD への神経生理学的アプローチ. *日本小児科学会雑誌* 108: 2004 印刷中
6. 白根聖子, 稲垣真澄, 佐田佳美, 加我牧子: 漢字および図形に対する認知機能評価. 第 3 報 注意欠陥/多動性障害児の視覚性 P300 の特徴. *脳と発達* 36: 2004.印刷中

G. 研究発表

1. 1) Kaga M, Inagaki M, Hatori T, Shirane S: Developmental change of N400 topography and findings in developmental disorders. The 27th International Congress of Clinical Neurophysiology, San Francisco, 2003.9.16-20.
2. Inagaki M, Hatori T, Shirane S, Kaga M: Auditory cognition of children with pervasive developmental disorders. The 27th International Congress of Clinical Neurophysiology, San Francisco, 2003.9.16-20.
3. Hatori T, Inagaki M, Shirane S, Kaga M: Developmental change of auditory P300 to verbal and non verbal sound in children. The 27th International Congress of Clinical Neurophysiology, San Francisco, 2003.9.16-20.

H. 知的所有権の取得状況

なし

表 5 ADHDの視覚性P300所見サマリー (既報告)

対象(年齢)	診断基準	課題	刺激内容	標的刺激(%)	非標的刺激(%)	P300潜時	P300振幅	パフォーマンス	文献No.	発表年
8-12歳45例、 読字困難24 例、対照16例	DSM-III	oddball	文字/単語	アルファベットの DSM(17%)	アルファベットの RSC(68%)と①難 意味記号②3文 字単語(それぞ れ17%)	疾患3群は遅 い、ADHDは検 査施行中次第に 遅くなる	疾患群は低い、 P3 effectは ADHDで小さい	疾患群はRT遅 い	6)	1985
6-8歳12例、対 照12例	DSM-III R	oddball (①②分 類③④順 番課題)	①写真、 ②単語、 ③図形、 ④数字	①②果物以外、 ③④大きさの順 番がばらばらの とき(30%)	①②果物、③④ 大きさの順番に 並んでいるとき (70%)	有意差なし	有意に低い、読 字による振幅の 増大は対照群で 大きい	誤反応率↑、無 反応率↑	7)	1992
5-7歳36例、 対照35例	DSM-III	SA task (モダリ ティ)	音/模様	85dBの1000Hz クリック音 /18.1lxのチェッ クボードボタン (25%)	75dB/1.61lxの 同左(85%)	有意差なし	聴覚注意条件で は低い、視覚で は有意差なし	視覚注意条件で はRT遅く、エラ ー率↑	10)	1994
6-15歳17例、 対照39例	DSM-III R	oddball	文字	アルファベットの H (20%)	アルファベットの S(80%)	有意差なし、(イ ミプラミン有効例 は無効例より短 し)	有意差なし	記載なし	11)	1996
7-13歳18例、 対照18例	DSM-III R	SA task (色)	図形	右または左向き の斜線入り長方 形(20%)	標的と同じで入 れ替え(80%)	検討していない	頭頂部で低い が、正答のみで 加算すると差が なくなる	正答率↑エラー 率↑	9)	1997
8-12歳15例、 対照16例	DSM-III R	CRT	図形/位 置	画面の左/右の 飛行機の絵(約 67%)	画面の左/右の 人の絵(約33%)	両手押し条件で 早期成分が早く 後期成分が遅い	後頭部で低下、 頭頂部で差な し	全エラー率↑、 両手押し条件で RTのばらつき大 きい	18)	2000
7-13歳14例、 対照14例	DSM-III R	CRT①簡 単②困難 課題	色/図形	①青の長方形 (50%) ②先行刺 激と同じ色の長 方形(50%)	紫、赤、緑の長 方形と間に1つ ずつ提示される 白いprobe刺激	検討していない	課題の困難度 による振幅変化 がない	正答率↑	20)	2000
6-9歳17例、 対照17例	DSM-III R とDSM-IV	two-CRT	図形	アライグマの絵 (25%)、ヘラジカ の絵(75%)	両手でそれぞれ ボタン押し	対照と有意差な し	有意差なし、P3 effectは小さい	RTのばらつき、 無反応率、尚早 反応が有意に高 い	12)	2000
7-11歳24例、 対照24例	DSM-IV	SA task (色)	図形	赤か青の ○(25%)	一部欠けた ○(85%)	対照と有意差な し	低下、分布の偏 り	正答率↑、誤反 応率↑	8)	2001

SA: selective attention, CRT: choice reaction task, RT: reaction time

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
分担研究報告書

小児期てんかんにおける注意欠陥・多動性障害およびその他の行動障害についての検討
－ てんかん包括的治療の立場から－

分担研究者 林 北見 （東京女子医科大学小児科 講師）
研究協力者 石井かやの （同 助手） 猪子 香代 （同非常勤講師）
小国 弘量 （同 助教授） 大澤真木子 （同 教授）

研究要旨

注意欠陥・多動性障害（以下 ADHD）は学童期では数%の頻度で見られる疾患であるが、その経過中に多様な併存障害をきたすことが知られている。主に注目されるのは反抗挑戦性障害や行為障害、チック障害などであるが、てんかでないし脳波異常の合併にも注目されている。小児てんかんは小児期においては ADHD 同様に頻度の高い疾患である。てんかん発作の抑制が治療の主目標ではあるが、薬剤の影響、発作自体、あるいは脳波異常との関連において、合併する精神心理学的障害にも注意が払われている。この ADHD とてんかんと関連についての研究には様々なアプローチがあり、結果と解釈にも様々な立場があるように見受けられる。てんかん自体が単一疾患ではなく、薬剤の影響、発作頻度、脳波異常の型、程度など、多様な要因が影響しあっていることもその一因であろう。

我々は、てんかん診療の専門施設として、多くの小児期てんかん患者を診療しており、学習障害や認知の問題について検討してきた。本研究班における分担研究として、てんかん患者に認められる行動障害について、ADHD を主な症候として検討を行うこととした。本年度はてんかんと ADHD との関連についての論文を収集し、その概要を整理し、問題点を抽出した。また、次年度に行う調査研究計画を策定した。

(1) はじめに

注意欠陥・多動性障害（以下 ADHD）は学童期では数%の頻度で認められ、日常生活の中で深刻な適応障害を来す可能性のある疾患である。またその経過中に反抗挑戦性障害、行為障害、チック障害などの多様な併存障害を来すことが知られており、ADHD にたいする治療、対応だけでなく、それらの併存障害の診断、治療も大きな課題となる。

一方、てんかんは人口の1%程度に認められ、同様に小児期に頻度の高い疾患であるが、発作治療だけでなく、学習障害や認知障害、行動障害などの合併も社会生活上の大きな課題となっている。この点において、てんかんと ADHD

には共通の側面があり、それぞれの立場から両者の合併（comorbidity）についての検討が行われている。

てんかんにおける ADHD の合併頻度についてはいくつかの研究があり、8%から77%という幅広いデータが報告されている。その理由として

(1) 対象とするてんかん自体の多様性、と
(2) ADHD の診断根拠の多様性、とが考えられる。てんかんにおいて、その基礎疾患自体が多様であり、合併する神経障害とその程度も多様である。また、発作頻度や発作型によって発作後の生活への影響も異なり、欠神発作では直後からほぼ発作前の状態に回復するのに対して、全身性けいれんでは数時間にわたってもう

ろう状態が続くこともありうる。その他、治療に用いられる薬剤の影響(フェノバルビタールによる認知障害など)、脳波異常(睡眠時に連続する棘徐波複合など)などの要因が相互に影響しあって、てんかんをもつ小児における神経心理学的問題を多様なものとしていると考えられる。従って、どのような症例を対象としているかによって、ADHDの合併頻度や下位分類の割合も異なることが予想される。

他方、ADHDの診断根拠については、現在ではDSM-IVの操作的診断基準がその標準として採用されているが、独自の基準を用いている報告も多い。このように、てんかんとADHDの関連には検討すべき問題がまだ多く残されていると思われる。

我々は、てんかん診療の専門施設として、多くの小児期てんかん患者を診療しており、学習障害や認知の問題について検討してきた。本研究班における分担研究として、てんかん患者に認められる行動障害について、ADHDを主な症候として検討を行うこととした。本年度はてんかんとADHDとの関連についての論文を収集し、その概要を整理し、問題点を抽出した。また、次年度に行う調査研究の計画を策定した。

(2) 文献検討

1. てんかんから見た ADHD

てんかん患者における行動障害の合併については古くから報告がある。疫学的大規模調査から検討したMcDermot(1995)の報告では、保護者への質問紙法で反社会性、多動、不安/うつ傾向などの行動障害を心疾患群、対照群と比較して、てんかん群で有意に高率で、特に多動性、依存性の項目で高かった、としている。この報告は17,110名を対象として行われたNational Health Interview Studyから抽出したものであり、この対象のてんかん頻度は一般的なてんかんの疫学調査と一致している。その点で価値のあるデータであるが、一方で、てんかん自体の要因と行動障害との関連については分析ができていないのが欠点である。また、

ADHDの診断は行われていない。

Semrud-Clikeman(1999)はてんかん(複雑部分発作)、てんかん+ADHD、ADHD、正常対照の4群に対してcontinuous performance test(CPT)を用いて注意集中機能を検討し、てんかん+ADHD群で最も低い結果であった。合併しないてんかん群でも対照と比較して低値であり、てんかん自体で注意機能の障害を来しうるとしている。ADHDの診断はDSM-III-Rを用いている。

てんかんに合併したADHDに関する最近の論文では、Dunn(2003)による専門クリニックおよび大学病院外来に通院中の「発達障害、知的障害」のない175名の(M:F=90:85)小児を対象とした報告がある。調査方法は保護者に対する質問紙形式であり、ADHDの診断はDSM-IVによらず、その内容に相当するChild Symptom Inventory-4によって診断と病型分類を行っている。対象てんかん小児(12歳未満)の37%、青年(12歳以上)の25%に臨床的レベルでADHDと診断されている。てんかん発作型では欠伸発作、複雑部分発作と比較して、全般性けいれんで複合型の比率が高い傾向を示したが、統計的には有意差を認めていない。てんかん源性の局在による差はなく、ADHDとの関連が推定されている前頭領に頻度が高い傾向は見られなかった。結論として、てんかん群では一般集団と比較してADHDの頻度は高く、性差がなく、不注意型が多いことが特徴であるとしている。

Ostrom(2002)は、「特発性、または潜因性」(一部を除いて知能正常範囲)てんかん児51名と年齢を一致させた対照群48名に対して、神経生理学的手法を用いて注意機能を検査した。対照群と比較して、てんかん群においてgo-no-go試験でのエラーと注意持続を要する作業で脱反応を多く認めた。しかし、てんかん自体に関連する諸要因との関連は見られず、学業上に問題のあること、家族のてんかん診断に対する不適応という因子が注意機能の低下に関連した。薬剤治療との関連も認めなかった。

この報告では ADHD の診断には触れておらず、DSM-IV の診断基準に合致する症例の割合や、異常の頻度には直接的な言及はない。

Williams(1998)は 79 名の明らかな知的障害のない小児てんかん児に対して認知機能を検査し、この中で 11 名は ADHD と診断され、その他の症例でも言語記憶、視覚記憶試験の中で注意機能に関する項目で有意に低かったとしている。

McDermott の論文を除く 4 つの論文では、明らかな知的障害などの「合併症のない」てんかん児を対象としている。しかし、検査手法が異なり、かつ共通の診断基準に依っていないために厳密な比較は困難である。また、Oostrom はてんかん群で知的には正常だが学業や行動上の課題を有する症例の比率が高いことを述べており、要因を別にすれば Dunn らと同じ結果とも言える。

2. ADHD から見たてんかん。

Ishii (2003)は DSM-Ⅳ(脳)の診断基準を満たす 68 名の ADHD 児について併存障害と頻度を検討している。てんかんの合併は知的障害の 2 名を含む 5 名 (7.3%) であり、反抗挑戦性障害、不安障害と同程度の頻度を報告している。

Holtman (2003)は DSM-Ⅳ(脳)の診断基準を満たし、てんかん発作を有していない 483 名の ADHD 児に対して脳波検査を施行した。てんかん性異常波の一つである Roland 棘波を認める頻度は対照群と比較して高い、としている。同様に、Richer (2002)は後方視的に DSM-IV の診断基準を満たし、てんかん発作の既往のない 347 名の小児に対して覚醒時脳波記録を行い、全般性棘徐波、局在性棘波などのてんかん性異常波の頻度が過去の正常対象における頻度と比較して高いと報告している。Hemmer (2001)は 234 名の合併症のない小児においててんかん性脳波異常の頻度が高く、かつ、てんかん性異常波を有する群で methylphenidate 治療中の発作出現頻度が高いことを報告している。

反対に、Deputy (2002)は DSM-IV の診断基

準を満たす 476 名の小児に覚醒時脳波記録を行い、過去の正常対照における頻度と比較し、てんかん性異常波の頻度は高いが、正常対照群で行っていない光刺激賦活法によって検出されたものを除外すると、統計的には差を認めていない。また、Williams(2001)は ADHD の診断後 4 年間追跡してけいれん発作の新たな出現を検討し、脳性麻痺など神経学的合併症のない例ではてんかん合併の頻度は高くない、としている。

以上のように、てんかんと ADHD とは相互に何らかの関連を認めるという報告と、否定的なものがある。また、関連を認めるにしても、それが「concurrent 偶然」か「successive 因果関係のある」合併か、その背景、原因については結論が得られていない。

(3) 小児てんかん患者を対象とした調査計画
文献展望の結果を踏まえ、小児てんかん患者を対象として、ADHD を含む行動障害の合併とその関連要因について調査を行う。初年度は対象について、知的障害や基礎疾患の有無による選択を行わず、敢えて多様なてんかん群を対象とする。

方法は保護者に対する質問紙法を採用し、ADHD とそれ以外の行動障害を検討するために「子どもの行動チェックリスト (Achenbach による Childhood Behavior checklist : CBCL)、井澗による標準化日本語版」、ADHD のスクリーニングと状態像の評価のために「ADHD-RS IV (家庭版)、山崎による標準化日本語版」を用いる予定である。CBCL については、Dunn、Gross-Tsur、Williams とも評価に使用しており、相互に比較可能であるために有用と考えられる。ADHD-RS については簡便なスケールであり、日本人に対して標準化されたものであるため、経時的な評価に有用であるが、著作権の問題が解決しておらず、実際に使用できるかどうかは不明である。同様のスケールは Conners や前述の CSI などがあるが、いずれも標準化された日本語版がないため、多数例に対する調査法と

しては不適當であろう。

てんかんについては、てんかん症候群分類、てんかん発作型や脳波異常の有無などのてんかん自体に関わる要因、脳画像検査や知能検査など基礎疾患に関わる要因について検討する。

質問紙法によって問題ありとされた症例に対して2次調査を行い、行動障害の有無について診断する。構造化面接によってDSM-IVに従った診断と病型分類を行い、知能検査、高次神経機能検査によってさらに詳細な検討を行う。

次年度以降は、さらに神経生理学的検査手法を導入し、前方視的に調査を進めることも検討している。

文献

1. A population-based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. McDermott S et al. J Epilepsy 1995;8:110-118
2. Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. Semrud-Clikeman M et al. Epilepsia 1999;40:211-215
3. ADHD and epilepsy in childhood. Dunn DW et al. Dev Med Child Neurol 2003;45:50-54
4. Attention deficits are not characteristic of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. Ostrom KJ et al. Epilepsia 2002;43:301-310
5. Neuropsychological patterns in pediatric epilepsy. Williams J et al. Seizure 1998;7:223-228
6. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. Ishii T et al. Psychiat Clin Neurosci 2003;57:457-463
7. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. Holtmann M et al. Epilepsia 2003;44:1241-1244
8. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Richer LP et al. Pediatr Neurol 2002; 26 :125-129
9. Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. Hemmer SA et al. Pediatr Neurol 2001;24:99-102
10. Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Deputy SR Clin Pediatr 2002; 41:737
11. Seizure occurrence in children diagnosed with ADHD. Williams J et al. Clin Pediatr 2001; 40:221-224

研究計画書（案）

1. 課題名：小児期てんかんにおけるADHD等の行動障害についての検討 - てんかん包括的治療の立場から -

2. 実施者：林北見（東京女子医科大学小児科講師）、石井かやの（同助手）、猪子香代（同非常勤講師）、小国弘量（同助教授）、大澤真木子（同教授）

3. 実施（研究）事項等の概要

てんかん治療においては発作の抑制に主眼が置かれるが、てんかん発作を有する小児においては同時に学習障害や行動障害などの神経心理学的課題を有することも多い。それらによる日常生活での障害を予防、改善することもてんかん治療の重要な課題である。文献的にも小児期てんかんに注意欠陥・多動性障害（ADHD）を合併する頻度は一般人口のそれと比較して高いことが報告されている。てんかん包括的治療の立場から、特にADHDあるいは類似する行動障害について、その頻度、基礎疾患、てんかん分類との関連等を評価する。さらに、家庭、学校での対応策について検討する。評価法として、子どもの行動全般にわたる3種の質問紙に、保護者の同意を得た上で回答を記入していただき、統計的に処理する。

4. 実施（研究）事項等の対象及び実施場所

当科外来通院中のてんかん患児。年齢は4歳から15歳とし、基礎疾患、知能、言語機能レベルは問わないが、独立歩行を条件とし重度重複障害児は除く。東京女子医科大学小児科外来、および小児科病棟において保護者に質問紙を配布し、回収する。

5. 方法

一次評価

依頼方法：外来にて主治医から口頭で家族に本研究の目的意義と期待される効果を説明し依頼をし、封筒に入れた調査依頼セットを渡す。口頭で説明する際には、別紙1に沿って行う。調査依頼セットには以下の書式を準備する。

- ・説明書（調査の趣旨と内容）
- ・インフォームドコンセント（IC）記入用紙
- ・日常生活に於ける行動に関する質問用紙
- ・返信用封筒

主治医はセットを渡した方のID番号を控える。調査用紙の回収は郵送を原則とす

るが、次回来院時に直接持参も可能とする。家族には、説明書を読んでいただき、承諾が得られれば、検査へのICに署名し、調査票に記入後に返信用封筒による郵送を依頼する。また、結果の通知方法の選択（文書を郵送、文書を外来受診時に手渡し）をしていただく。

調査内容： 「ADHD RS（家庭版） 山崎」
「子どもの行動チェックリスト 井潤」
「学校への不安尺度 猪子」

を用いて行動全般の評価を行う。

分析：日本人小児において標準化されたスコアに基づいて各質問紙の点数評価を行う。関連要因として、基礎疾患（頭部画像、血液検査等）、てんかん症候群診断、てんかん発作型、発作頻度、罹病期間、脳波、薬剤等について検討する。

結果通知：外来主治医に評価結果を電子カルテ上で文書にて伝える。返信希望家族に結果を文書で伝える。（郵送／外来受診時）

事後対応：結果が正常範囲であれば、外来主治医に一任する。結果に逸脱があれば、二次評価のために専門外来受診を計画する。事後対応を受けるか否かは家族の希望に任せる。

・二次評価

対象：井潤らによって年齢層毎に標準化されたCBCLのカットオフポイント、山崎によって標準化されたADHD-RSのカットオフポイントを基準とし、それを逸脱した症例を二次評価の対象とする。

評価：臨床診断について構造化面接を行い、DSM-Ⅳを診断基準とし、以下の検査を併用してADHD、自閉症、知的障害、その他を判定する。

- ・IQ（WISC-III/WIPCI）測定
- ・K-ABC
- ・高次神経機能検査（主に前頭葉機能検査）

面接の場面で生活上の問題点の評価を行う。

対応：二次評価での対応は「評価」を目標とする。問題行動に対する実際の対応は、家族の希望に応じて当科専門外来、心理外来受診、または他院紹介など行う。

6. 本課題実施の医学的・医療的意義

本課題に関連する論文は、諸外国において数編が報告されている。ADHDにおける併存障害としてのてんかんの頻度等に関する報告は日本においても散見されるが、てんかん分類や背景因子等を詳細に分析し、てんかん治療の立場から行われた研究は少ない。てんかんは多様な基礎病態に関連して起こる疾病であり、個人個人の要因に応じた包括的治療が必要である。本研究によって得られた知見は、てんかん診療の現場において、薬剤治