

を示す人がいる。頻度は少ないものの成人後も重症なチックを有する場合があること、比較的重症であると極期が遅くてむしろ成人してから徐々に軽快していく可能性のあることをあらかじめ確認しておく。

こうして治療を行い、成人までにチックや併発症が生活に支障をきたさなくなったら、再燃時の対応について相談をしたうえでひとまず治療終了できよう。

成人期にも治療を継続する必要が認められたら、一つの節目として治療の標的や目標を再確認するとよいだろう。チックが中等度以上で薬物療法を行っていても、安定した状態が続いたら早期に漸減中止を目指す場合もあれば、持続する重症なチックに対して薬物の調整を含めてより積極的な治療を推進しなくてはならない場合もある。特に後者の場合には、大学を含めた

教育機関、就労支援機関、職場などとの連携をしばしば要し、精神障害者保健福祉手帳などの制度の活用を検討することもある。更に、強迫症状をはじめとする併発症の問題が大きい場合には、精神医学的アプローチがより重要となる。成人期に担当医を引き継ぐ際には OCD に詳しい精神科医も一つの候補になるのかもしれない。

おわりに

TS の追跡研究から、小児期にチックが重症であると青年期・成人期にチックが重症になるとの報告もあるが¹²⁾、チックの予後予測はいまだ難しい。どのような場合に成人期も積極的な治療を要するのか、どうしたらその経過を改善できるのか、神経生物学的な観点からの検討を深めると同時に、生涯発達の観点からより幅広い治療や支援の充実を目指す必要がある。

■ 文 献

- 1) 金生由紀子：トゥレット障害—「不随意」と「随意」の間—。精神の脳科学(加藤忠史編)；p35-69，東京大学出版会，2008。
- 2) Leckman JF, et al: Premonitory urges in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 150: 98-102, 1993.
- 3) Leckman JF, et al: "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 151: 675-680, 1994.
- 4) Spencer TJ, et al: Impact of tic disorders on ADHD outcome across the life cycle: findings from a large group of adults with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 158: 611-617, 2001.
- 5) Greimel E, et al: Attentional functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorder. *J Neural Transm* 115: 191-200, 2008.
- 6) 金生由紀子：AD/HD とトゥレット症候群。精神科治療学 17: 139-147, 2002。
- 7) Kano Y, et al: Rage attacks and aggressive symptoms in Japanese adolescents with Tourette syndrome. *CNS Spectr* 13: 325-332, 2008。
- 8) Rickards H, Robertson M: A controlled study of psychopathology and associated symptoms in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry* 4: 64-68, 2003。
- 9) 桑原 斉，金生由紀子：発達障害としてのチック障害。発達障害医学の進歩 18: 19-28, 2006。
- 10) 山中奈緒子，星加明德：トゥレット障害小児 83 例の臨床的検討。小児の精神と神経 45: 331-339, 2005。
- 11) Ohta M, Kano Y: Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev* 25(Suppl 1): S32-S36, 2003。
- 12) Bloch MH, et al: Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 160: 65-69, 2006。
- 13) Altman G, et al: Children with Tourette disorder: a follow-up study in adulthood. *J Nerv Ment Dis* 197: 305-310, 2009。
- 14) 金生由紀子：チック障害・トゥレット障害。精神科治療学 23(増刊号): 223-228, 2008。
- 15) Allen AJ, et al: Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65: 1941-1949, 2005。

〈教育講演〉

飯田 順三*

広汎性発達障害と児童思春期統合失調症**

児童青年精神医学とその近接領域 50(3); 273—278 (2009)

I. はじめに

Kanner (1943) が早期幼児自閉症を提唱して以後、自閉症と統合失調症の異同が議論となり、混乱していたが、Kolvin (1971) の研究や Rutter (1972) の言語認知障害説を経て、1980年に発表された DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) にて自閉症は発達障害と定義され統合失調症とは明確に区別されることとなった。このように一旦問題は解決されたかにもえたが、近年アスペルガー症候群が脚光を浴びるに従ってこの問題は再び浮上することとなった。これまでは自閉症といえば Kanner 型の自閉症、いわゆる自閉症の中核群しか念頭になかったのであるが、1994年に発表された DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) で初めてアスペルガー障害が登場した。このアスペルガー障害という概念が飛躍的に発達障害の概念を拡大することとなった。これまでは違和感を覚えながらも統合失調症としていた症例を発達障害の視点で捉えなおすと見事にアスペルガー障害に合致する症例に遭遇する機会が増加してきたのである。

しかしそうなると今度は逆にアスペルガー障害の過剰診断の可能性が出現してきた。乳幼児期における発達上の問題が認められることが発達障害と診断する大前提であるが、アスペルガー障害のような場合には乳幼児期には行動上の問題が目立たず、思春期以後になって問題化し

てくることが多い。そのため乳幼児期の詳細な情報が得られず、現在の症状のみで診断することとなる。縦断的な視点を持っていないために、発達障害であれば乳幼児期からの問題であり、統合失調症であればある時点から発病するというきわめて明解な鑑別方法を用いることが困難となっている。

さらに状況を混乱させていることに自閉症スペクトラムや統合失調症スペクトラムという概念である。アスペルガー症候群や特定不能の広汎性発達障害といわれるものと統合失調質パーソナリティ障害や統合失調型パーソナリティ障害と診断されるものに重なりがみられることがある。実際 DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) にはそれらを区別するのは非常に困難であると記載されている。われわれは同じものを視点の違いによってあるときは発達障害として捉え、あるときは統合失調症スペクトラムとして捉えているのであろうか。現在考えられている広汎性発達障害 (pervasive developmental disorder: PDD) と児童思春期統合失調症の関連性や鑑別について精神病理学的、生物学的の両面から検討してみる。

II. 児童期発症統合失調症 (childhood-onset schizophrenia: COS) と広汎性発達障害 (PDD) の関連性と鑑別

1. 症例提示

約10年前の症例であるが、筆者自身が当初統合失調症と診断し、その後広汎性発達障害に診断を訂正した症例を提示する。児童期であれば統合失調症と広汎性発達障害の鑑別は容易では

*奈良県立医科大学医学部看護学科

**2008年11月6日、広島国際会議場において開催された第49回日本児童青年精神医学会総会教育講演である。

ないかと一般的に思われるが、必ずしもそうではない場合もある。

症例 A 12歳 女児 (小学6年生)

主訴：机の壁に頭を打ちつける、両親への暴力、被害的言動

家族歴：祖父母、両親と本児の5人暮らし。一人っ子。父は統合失調症、母は知的障害。

発達歴：満期正常分娩。2660gにて出生。定額3カ月、始歩14カ月、始語12カ月。親の後追いは不明、視線は合った。1.5歳、3.5歳健診では特に異常は指摘されなかった。

現病歴：小学校入学後、成績は中の上で内向的で友人は少なく、ほとんど一人で過ごしていた。小学6年1学期中頃より母の髪を引っ張ったり、父の頭を叩くようになった。小学4年の通知簿に行動が遅いと書かれたのは母が何をすることも遅いからだと思腹が立つ。教室でクラスの子が「アホ」と言う、皆が私をかまにくる、教師にも腹が立つ、と訴えた。また突然昔の嫌なことを思い出していららし、机に頭をぶつけた。成績も低下し、字も雑になった。見られているようにも感じ、2学期には家で暴れるようになった。初診時話し方は紋切り型で、標準語であり、単調な感じで表情も乏しかった。幻聴は否定し、心因となる出来事も見当たらなかった。

脳波検査：全般性徐波化が著明であった。

鈴木・ビネー知能検査：IQ 95。数唱はよくできるが、推理する課題は苦手で抽象語の定義や類似点をあげる課題も困難で能力に偏りがあった。

SCT (文章完成テスト)：周囲はがさがさしていたり、ごちゃごちゃ言ってきたりと侵襲的なものとして感じられている。両親に対して依存したいが侵襲されることへの不安があり、安定した関係がもちにくいと推察される。

ロールシャッハテスト：紋切り型で常同的、同じ反応の繰り返し、色彩に対する反応は非常に乏しい。

経過：当初は統合失調症様状態と診断し、チオリダジン20 mgを処方した。その後も頻回に家

庭内暴力が続き、警察沙汰になったためカルバマゼピン200 mgを追加したところ暴力は軽減した。中学2年に膠原病になり不安が亢進し、手を噛む自傷行為が増悪した。短大入学後も友人ができないこと、実習がうまくできないことで悩み、時折自傷行為がみられた。また服薬を中断して症状が増悪し、友人をたたいたり、ノートを破る、机に頭をぶつけるなどの行為が出現した。

短大2年時の就職活動で面接がうまくいかず、就職が決まらなかった。短大卒業後、障害者職業センターに相談に行き、高機能広汎性発達障害の診断書により職業訓練を受け、就職が決まり、市場で働くこととなった。

本症例では当初注察念慮や理解不能の暴力、自傷行為、紋切り型で常同的な反応、父親の遺伝負因などから統合失調症圏と診断した。明確な病的体験は見られず、統合失調症と確定診断するには疑問が残ったが、児童期発症統合失調症(COS)では潜在性発症が多く、陰性症状が中心で、幻覚が明確でなく、妄想が一過性で発展性が乏しいという特徴があった。その頃は発達障害という概念もまだ一般化されていなかった。しかし短大生の頃には高機能広汎性発達障害(PDD)であろうと診断を訂正した。

2. PDDの症状とCOSの病前徴候

近年、COSの病前徴候としてさまざまな症状が取り上げられている。神経学的ソフトサインや運動機能障害などの運動機能に関する問題や会話/言語の障害、認知障害や読字障害、書字障害などの学習障害、低いIQや学業成績の低下、また注意機能障害などもあり、さらに対人関係の障害を含む社会機能障害なども病前徴候として挙げられている。しかしこれらの多くはまさにPDDの症状でもある。つまりCOSの病前徴候はPDDの症状でもあるのである。

そこでCOSの発症前に存在するPDD症状が特殊なCOSのリスク要因となるかを明らかにするために、NIMH研究の一環として全米規模でリクルートした症例が調べられた。Sporn

ら(2004)は75名のCOSのうち19名(25%)が過去にPDD(自閉症1名, アスペルガー障害2名, PDDNOS16名)の診断を受けていたことを見出し, PDD併存群と非併存群を比較した。その結果, 発症年齢, IQ, 薬物の反応性, 家族負因, 脳容量, 候補遺伝子群では有意差はみられなかった。つまりCOSの病前のPDD症状はCOS発症のリスク要因として付加的に作用するという仮説は否定され, 重篤な早期の神経発達障害を反映する非特異的なマーカーであると結論づけられた。

このようにCOSの乳幼児期の早期徴候に注目するとPDDと症状が重なる部分がみられる。DSM-IVでは過去にPDDの診断があっても1カ月以上著明な幻覚や妄想があれば統合失調症を追加診断できる。しかし一般的にPDDに統合失調症が併存するのは2~3%程度であろうとされている。安易に併存症例とせず丁寧な観察して鑑別する必要があるであろう。そのためには今後乳幼児期の神経発達障害について精査し, 特に模倣や共同注意などについて差異を検討しなければならない。また脳画像研究や遺伝子研究を進めることも重要である。さらに診断があいまいになり, さまざまなものが混在してきたPDDNOS群についての研究も必要となるであろう。

Ⅲ. 思春期発症統合失調症 (adolescent onset schizophrenia: AOS) と PDD の関連性と鑑別

1. 思春期の PDD の特徴

PDD児も心の理論を通過すると, 他人との違いに気づくようになり他者からみた自分という観点が成立する。そうなるとこれまでのいじめ体験も重なり, 被害的に考えることが多くなり, 被害関係念慮から妄想にまで発展することもある。また自閉的ファンタジーへの没頭により独語や空笑がみられることもあり, こだわりが強迫症状類似の形を呈するようになる。さらに解離症状を呈したり, 過去の記憶が鮮明に想起されパニック症状を呈するタイムスリップ現象が妄想と混同されることもある。平山ら(2006)

の報告によると青年期以降のPDDの初診時に認められた症状として, 抑うつ状態, 不安・焦燥感, パニック発作, ひきこもり, 睡眠障害などがみられ, 幻覚や妄想も18.4%に認められた。つまり思春期以降のPDDでは統合失調症様症状が多くみられるのである。しかしPDDに統合失調症が併存する頻度は概ね2~3%であり, PDDの呈する幻覚や妄想はストレスに対する一過性, 反応性の精神病状態と考えられる。

2. AOS と PDD の鑑別

1) 症状による鑑別

石井(2004)はPDDの妄想が統合失調症の妄想と異なる点として①着想は発病という文脈で捉えるよりもむしろ, 生育歴上のこだわり史とも云える遍歴の延長線上にある。②PDDの人にしばしばみられる相対的な価値判断の困難さや思考の柔軟さの不足による。③奇妙な着想と思い込みに基づく習慣をさしたる契機もなく唐突に放棄すると述べている。

自我の差異によって思春期発症統合失調症(AOS)とPDDを鑑別することもできる。広沢ら(2008)によるとAOSの場合自我の成立不全を核とする自我障害であり, その際の自我とはいわゆる健常者のもつ自我構造を基本に考えられるものである。一方PDDは自我そのものが健常者や統合失調症患者の発達とは, そもそも異なった経過を辿っており, 健常者とは異質な自我であると考えられる。つまり統合失調症患者では健常者と同じように間主観性の形成と関連しながら自我が成立していくが, PDD患者では間主観性とは別様の自我構造を形成していくと推測される。この異質な自我のためにPDDでは, 作為体験, 思考伝播, 思考吹入, 自我漏洩体験などの自我障害はまれである。

2) 評価尺度による鑑別

①自閉性スペクトル指数日本版(AQ-J)

英国のBaron-Cohenら(2001)によって開発された50項目からなる正常知能成人を対象とした自記式質問票であり高機能PDDのスクリーニング尺度としての機能がある。栗田ら(2003)

により日本版の信頼性と妥当性も検討されており、高機能 PDD のカットオフは32点とされている。

②日本自閉症協会版広汎性発達障害評定尺度 (PARS)

幼児期から成人期のいずれの年齢段階でも対応可能で、あらゆる認知発達水準の PDD 者の行動を捉え得る尺度である。専門医以外の臨床家がスクリーニングとして用いることができる。神尾ら (2006) により思春期から成人期を対象にした場合の信頼性と妥当性が検証されている。57項目から成り、思春期成人期項目のカットオフは20点とされている。

3) 脳画像研究による差異の検討

脳画像所見による PDD と統合失調症の最も異なる点は脳体積の変化である。PDD では生後数年の間に前頭葉、頭頂葉、側頭葉の白質が増大し、児童期以後は徐々に健常群と差がなくなる (Hazlett et al., 2005)。統合失調症では全脳体積は病前より減少し、発病後も減少するといわれている。

前頭葉の機能障害については PDD も統合失調症も SPECT にて前頭葉の血流低下が報告されている。社会性の障害に関する部位については PDD では mirror neuron system が存在するとされる右下前頭回で活性が低下しており、心の理論が関与する部位とされる上側頭溝でも血流の低下が報告されている。また表情認知課題において扁桃体で賦活低下し、顔の認知課題において紡錘状回で賦活低下がみられた。Pinkham ら (2008) によると妄想のある統合失調症群で PDD 群と同様に前頭葉、扁桃体、紡錘状回における賦活の低下が認められ、PDD と統合失調症の社会性の障害が一部共通の生物学的基盤をもつことが明らかにされた。

IV. 自閉症スペクトラム (アスペルガー障害) と統合失調症スペクトラム (シゾイドパーソナリティ障害)

1. DSM 診断

アスペルガー障害はシゾイドパーソナリティ

障害と診断されるものとは重なりがみられることがある。どちらの障害も対人関係を確立できない社会生活技能の障害に力点が置かれている。DSM-IVによる診断項目上の大きな違いはシゾイドパーソナリティ障害では活動の狭まり、反復的、ないし常同的な振る舞いについては言及がない点である。しかしシゾイドパーソナリティ障害でもある事柄へと限定された興味、ないしは強迫様振る舞いが認められる事例は少なくない。実際 DSM-IV-TR においてシゾイドパーソナリティ障害を持つ人を自閉性障害の軽症型やアスペルガー障害を持つ人と区別するのは非常に困難であると述べられている。

両者の鑑別が困難であるエピソードとして、日本を代表する児童精神科医である杉山 (2008) はこれまでシゾイドとよばれていたものの大半は実は高機能広汎性発達障害であると述べ、かたや日本を代表する精神病理学者である加藤 (2008) はアスペルガー障害の中心病態はパーソナリティ障害の病理にかかわる II 軸障害に位置づけるべきであると述べている。

2. Wolffによる児童期シゾイドパーソナリティ

英国の児童精神科医 Wolff ら (1980) は行為障害や登校拒否、選択緘黙、多動、情緒障害などの主訴をもつ子どもたち (平均年齢10歳前後) の中の特徴的な臨床像をもつ一群に注目した。そしてその子どもたちがシゾイドパーソナリティと状態像が似ていたため、児童期シゾイドパーソナリティであると考えた。彼女が挙げた診断的特徴は①対人的孤立、②共感性の欠如と情緒的な無関心、③時に猜疑的になりやすい敏感さ、④心的構えの硬さ、特に特殊な興味への没頭、⑤普通でない奇妙なコミュニケーション様式、⑥異常なファンタジーと現実の混同である。これらの特徴にあてはまる児童期シゾイドパーソナリティを22歳時と27歳時の2回、追跡調査を行い、その結果上記の特徴は成人後にも認められ大部分の症例が DSM-IIIの統合失調型パーソナリティ障害に該当した。彼女は自験例が Asperger (1944) が記述したものと酷似してい

ることに驚いている。病態の本体は特定の時期に始まる病気ではなく、生涯続く本質的には変わらないパーソナリティであることを踏まえ児童期におけるシゾイドパーソナリティと呼ぶと述べている。

3. Asperger の自閉性精神病質

Wolff が自分の症例をシゾイドパーソナリティとした上で Asperger の記述と酷似していたことに驚いているが、それでは Asperger の報告したものはどのようなものであったのであろうか。彼の記述によると①眼差しが物や人に向かわず、注意の喚起と生き生きした接触を示すことがない、②不自然な調子で滑稽で嘲笑を誘うようなことば (アンダース・ザイン)、③独特の思考と体験様式で、自己流で関心は狭い視野に限られている (自明性の障害)、④非常に不器用で、日常生活の基本的習慣が覚えられず、硬く滑らかでない運動で、身体図式を持ち合わせていない、⑤自分勝手な行動のために集団適応が困難となる、⑥欲動と感情の起伏に異常な推移があり、人格に調和的に織り込まれていず、過敏と鈍感が表裏になっていると記されている。

Asperger は最も重要な特徴として社会性の確立の困難性を強調した。また統合失調症は外的・社会的世界との接触を徐々に失っていくが、本疾患では最初から周り自分自身との間に隔絶があり、統合失調症のような活発な内的異常体験と進行性の人格解体がないことを強調した。さらに彼の示した疾患概念は Kretschmer のいうシゾイドに類似していると述べている。

このようにみえてくると元となる Asperger がシゾイドに類似していると記載しているのであるからパーソナリティ障害と鑑別するのが困難であるはずである。しかし当時は現在のような発達障害という概念がなかったため、ある時期に発病するものでなく、進行性でもなく生涯続くものはパーソナリティ障害の範疇に入れざるを得なかったのかもしれない。関係性という観点から鑑別するとシゾイドパーソナリティ障害

は関係性を恐れ、アスペルガー障害は関係性に無頓着であるといえるかもしれない。

いずれにせよ診断に際して PDD を念頭に置いておくことが患者にとって有用でなければならない。発達障害の概念を取り入れることでその患者を理解し、患者自身も自己理解、自己受容につながる事が大事である。また周囲の理解により、折り合いながら共生する道を探ることが支援の目標となる。患者が社会の中で生きやすくなる事が何よりも大切なのである。

文 献

- American Psychiatric Association (1980): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd ed.* Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (1994): *Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV.* Washington D.C., American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2000): *Quick reference to the diagnostic criteria from DSM-IV-TR.* Washington, D.C., American Psychiatric Association.
- Asperger, H. (1944): Die "Autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **117**, 76-136.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R. T. et al. (2001): The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, **31**, 5-17.
- Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G. et al. (2005): Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: Birth through age 2 years. *Archives of General Psychiatry*, **62**, 1366-1376.
- 平山照美, 亀岡智美, 木村美加他 (2006): 青年・成人期の広汎性発達障害支援における課題—大阪府こころの健康総合センターでの取り組みより—。第47回日本児童青年精神医学会総会抄録集, pp. 273.

- 広沢郁子, 広沢正孝, 市川宏伸(2008): 小児統合失調症とアスペルガー症候群. *精神科治療学*, **23**, 155-163.
- 石井卓 (2004): アスペルガー症候群: 統合失調症との鑑別. *精神科治療学*, **19**, 1069-1075.
- 神尾陽子, 行廣隆次, 安達潤他(2006): 思春期から成人期における広汎性発達障害の行動チェックリスト. *精神医学*, **48**, 495-505.
- Kanner, L. (1943): Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child*, **2**, 217-250.
- 加藤敏 (2008): 成人期のアスペルガー症候群 (障害) とシゾイドパーソナリティ障害, および統合失調病質 (Kretschmer). *精神医学*, **50**, 669-679.
- Kolvin, I. (1971): Studies in childhood psychosis: I. Diagnostic criteria and classification. *British Journal of Psychiatry*, **118**, 381-395.
- 栗田広, 長田洋和, 小山智典他(2003): 自閉性スペクトル指数日本版 (AQ-J) の信頼性と妥当性. *臨床精神医学*, **32**, 1235-1240.
- Pinkham, A. E., Hopfinger J. B., Pelphrey, K. A. et al. (2008): Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophrenia Research*, **99**, 164-175.
- Rutter, M. (1972): Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Child Schizophrenia*, **2**, 315-337.
- Sporn, A. L., Addington, A. M., Gogtay, N. et al. (2004): Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: Comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biological Psychiatry*, **55**, 989-994.
- 杉山登志郎(2008): 成人期のアスペルガー症候群. *精神医学*, **50**, 653-659.
- Wolff, S. & Chick, J. (1980): Schizoid personality in childhood: A controlled follow-up study. *Psychological Medicine*, **10**, 85-100.

まうことを助長する危険性もあり、注意が必要である。裏ではますます「悪しき自分」を受け入れてもらえないといった不満が募り、自傷していることもある。そのため、治療者は自傷行為のケースの中に潜む「悪しき自分」に常に目を向けていることが必要となるのである。単に叱りとばすだけでは、彼らを突き放すことになり反治療的になるのだが、叱ることでお互いが真剣に向かい合い、存在を確かめ合い、そのことで治療が進展することも時に経験される。

V. おわりに

自傷行為の中にある「自己の存在」を認めてほしいという無意識的願望に焦点を当て、論を進めた。最近、こういったケースが増えてきているのは、この社会が子どもたちをとっても大切に扱っているように見えて、その実、子どもたちの存在（意思）をないがしろにしていることに対する子どもたちからのメッセージであるのかもしれない。

文 献

- J. ラプランシュ, J. B. ポンタリス (1977):
Vocabulaire de la psychanalyse. 精神分析用語辞典. 村上仁 (監訳). 東京, みすず書房.

S 4-3. 衝動性と攻撃性の生物学

根来 秀樹

奈良県立医科大学精神医学教室
(現: 奈良教育大学障害児医学分野)

飯田 順三

奈良県立医科大学医学部看護学科

I. はじめに

攻撃性は生物にとっては、生存や生殖に必要な行動である場合が多いが、人間が攻撃性を表出しすぎることは社会的に受け入れられない。また攻撃性が自己に向いた場合、自傷行為として表れることになる。攻撃性と衝動性は深く関連しており、衝動性とは自分にとって悪い結果になる可能性のある行動を、あまり深く考えずに行ってしまうという行動特性をいう。最近、衝動性や攻撃性を「キレル」ということばで表す場合も多く、社会的にも注目を集めている。

一方、近年、衝動性や攻撃性の生物学的背景が注目されている。本シンポジウムの演者のセッションでは「衝動性や攻撃性」に関する生物学的研究を紹介したいと思う。

II. 衝動性の解剖学

怒りは視床下部を中心として扁桃体などが関与した神経回路によって生み出され、その抑制には前頭前野が主に関与していると言われている。fMRI の研究では前頭前野は扁桃体、線条体、視床とネットワークを作り、情動反応の調節に深くかかわっていることが証明されている (Davidson et al., 1999; Price et al., 1996)。つまり前頭前野の働きが弱いと衝動性がコントロールしにくいということになる。前頭前野は背側前頭前野と腹側前頭前野に分けられ、後者が特に扁桃体の活動を抑制していると言われている。後者はさらに前頭葉眼窩部と前頭葉腹内側部に分けられる。前頭前野が何らかの原因で特異的に損傷された場合、運動麻痺や言語障害

はほとんど認められないのに衝動性が高まる症例がいくつか報告されている。それらの中でもっとも有名な症例を次項で述べることにする。

Ⅲ. 症例：Phineas Gage

この症例は1868年、Harlow によって初めて紹介されたが、のちに Damasio らによって1994年 Science 誌上に再び紹介されたため非常に有名になった (Harlow, 1868; Damasio et al., 1994)。

Gage は1848年当時25歳の男性であった。彼はバーリントン鉄道 (ニューイングランド) の鉄道建設主任で、非常に優秀で優しく勤勉であったという。仕事は新しい鉄道のレールを敷くときに、土地を平らにし、じゃまな岩を爆破させることであった。彼は岩などに穴を開け、そこに爆薬をしかけ、砂をかけ、それを鉄の棒で奥に押し込め最後に起爆させるのであった。

ある日、補助員がまだ砂をかけていないのに Gage は直接、鉄の棒で爆薬を突いてしまったため、爆薬が爆発し鉄の棒(太さ3 cm, 長さ109 cm)が Gage の左頬から脳内を通して頭のてっぺんまで突き抜けた。その棒はそのまま数ヤード離れたところまで飛んだという。驚くべきことに、彼は数分間意識を失っていたものの、その後は同僚の助けをかりて歩けるくらいだった。その後感染症などはあったものの、2カ月で完全に回復した。運動機能、言語機能には全く問題がなかったため、すぐに仕事に復職したものの、事故前と違って、彼は無礼できまぐれで衝動的な人間になっていた。仲間の中には「Gage was no longer Gage」, つまり「Gage はもはや Gage ではない」と嘆く者もいたらしい。

保存してあった彼の頭蓋骨をコンピュータを使って、詳細に分析したのが Damasio らである。それによると、前頭葉、その中でも特に腹側前頭前野が主な損傷部だったという。このような特異的に前頭葉のみが損傷を受けた場合、運動機能や言語機能には問題なく、衝動性の亢進や脱抑制などの問題のみが生じることがあ

て、その後も似たような症例がいくつか報告されている。また自殺企図者の死後脳研究でも腹側前頭前野の容量減少が報告されている (Drevets, 2000; Mann, 2003)。

Ⅳ. セロトニンと衝動性

セロトニン作動性ニューロンがヒトの攻撃性を抑制するという研究がいくつも出ている。またどうやらセロトニン放出の抑制が攻撃や暴行、放火、殺人、児童虐待と関係するらしい (Lidberg et al., 1984; Lidberg, 1985; Virkkunen et al., 1989)。実際には脳内のセロトニンを直接計るのは難しいので、セロトニン代謝産物である 5-HIAA を脳脊髄液を採取して計ることで、脳内のセロトニンレベルを推測する方法が一般的である。自殺を含めた攻撃性、衝動行為と脳脊髄液中の 5-HIAA の低下が関係している (Brown et al., 1986)。

Higley らによるアカゲザルの研究は、サルを彼らの脳脊髄液中の 5-HIAA のレベルで①最も高い群、②二番目に高い群、③三番目に高い群、④最も低い群と4つのグループに分けた。すると④の群は、彼らより明らかに年上で、体も大きい動物に対しても攻撃しやすかったという (Higley et al., 1996)。また④のサルは普通のアカゲザルならしないような7m以上の高さでの木から木への飛び移りをしていたり、明らかに勝てないであろう戦いも積極的にやる傾向があった。また同じく Higley らは若いアカゲザルを4年間にわたり追跡調査すると④のサルはそのような危険な行為や命にかかわるような戦いをするために、4年間で多くが死んでいたのに、①の群はすべて生きていたという。また④、③、②、①の順に死んだサルが多かった。このことからサルにおいてもセロトニンレベルの低さは衝動性に大きくかかわっていることがわかる。

他の神経伝達物質では衝動性とドーパミンとの関係が ADHD を中心として研究が進んでいる。またガンマアミノ酪酸 (GABA) が注目されている。これはマウスやラットの攻撃行動が

GABA 受容体拮抗薬や GABA 合成酵素阻害薬投与により抑制されること (Poshivalov, 1981; Shekhar et al., 1987) などから関係性が示唆される。

V. アンドロゲンと衝動性

霊長類の研究では出生前のアンドロゲン曝露が攻撃行動を増加させるという多くの報告がある。アンドロゲンの中ではテストステロンの生理活性がもっとも強い。ヒトでも多くの過去の研究が男性のテストステロンの血中レベルと攻撃性に正の相関を示している。また4462人の米軍退役軍人の調査で、テストステロンの血中レベルが高い群は婦女暴行や反社会的活動の前科が多く、思春期に両親、教師、クラスメートとの問題を多く抱えていたことがわかっている (Dabbs, 1990)。

VI. 衝動性と事象関連電位

事象関連電位 (event-related potential: ERP) は誘発電位の内の一種で、簡単に言うと検査を受ける人の覚醒レベルや認知機能を反映して変動する成分で、認知機能の客観的指標となる可能性があると言われている特別な脳波である。

ERP には課題によってさまざまなものが知られており、P300, MMN, Nd などがある。P300は認知の最終段階に出現するとされる。また外的情報の弁別に関して、注意を向けていない意識野に出現する予期せぬ刺激の弁別 (無意識的な自動処理) と、注意を向けている意識野の刺激弁別 (意識的な統御処理) とに対応する異なる電位の存在が明らかにされてきた。前者にはミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) が、negative difference wave (Nd) と呼ばれる陰性電位が相当する。

VII. ADHD の ERP

子どもの ADHD の ERP を筆者らは研究した。ADHD 児群32名と年齢、性、IQ をマッチさせた健常児群12名について P300, MMN, Nd

を測定し検討したが、P300に関しては前頭部 (Fz), 中心部 (Cz), 頭頂部 (Pz) のすべての領域で、MMN, Nd に関しては頭頂部で有意に低振幅であった (Ito et al., 2003)。

このことから ADHD においては能動的な刺激選択過程と選択的注意の維持過程だけではなく、自動的かつ前認知的な処理機能においても何らかの障害が存在することが示唆された。後半部分をわかりやすく言うと、例えば集中して聞かなければならない授業時に、通常は隣の人が本をめくる音や外の雑音などが耳からは入ってきてても脳のフィルターが働いて自動的に処理されるため、授業に集中できるが、ADHD の子どもたちはその機能が弱いと推測される。

筆者らは小児で見られた ERP の異常が成人の ADHD にも継続して観察されるかどうかを調べた。すると P300 と Nd の異常は子どもと同様、大人の ADHD でも観察された。しかし MMN は、潜時、振幅とも成人の ADHD 群と健常群で有意差はなかった (Negoro et al., 2005)。MMN は衝動性の指標となる可能性も報告されている。臨床的には成人の ADHD の症状は不注意の症状が中心であり、衝動性については小学校高学年や中学生以降に軽快するケースが多いので、小児で見られた MMN の異常が大人では見られなくなることと衝動性が改善することとは関連性があるかもしれない。

VIII. ADHD の衝動性と MMN

筆者らは

①多動性-衝動性優勢型および混合型 ADHD 群について

ADHD-RS の多動性・衝動性サブスケール (多動性や衝動性の指標) と ERP の各成分との相関関係

②不注意優勢型 ADHD 群について

ADHD-RS の不注意サブスケール (不注意の指標) と ERP の各成分との相関関係を統計処理した (澤田ら, 2006)。

その結果、

1)多動性-衝動性優勢群および混合型 ADHD

群において、ADHD-RS 多動性・衝動性サブスケールのスコアが高くなるにつれて、MMN の潜時が延長し、振幅が低下した。

- 2) 不注意優勢型 ADHD 群において、ADHD-RS 不注意サブスケールのスコアが高くなるにつれて、P300の潜時が延長した。
- 3) Nd については、ADHD-RS との相関関係は認められなかった。ADHD 児で多動性・衝動性が強くなるほど、MMN の潜時が延長し、振幅が低下することから、多動性・衝動性が強い ADHD 児では、先行刺激を手がかりに出来にくいため刺激に対する感受性が亢進しており、刺激に対する不安も強く、そのことが衝動性にも関連していることが示唆された。

IX. 広汎性発達障害の衝動性と MMN

多動や衝動性の強い広汎性発達障害 (PDD) においても、① ADHD-RS と MMN の振幅において、負の相関が強く認められた。② ADHD-RS と MMN の潜時において、有意性がある程度であるが、正の相関が認められた (Sawada et al., 2008)。つまり PDD においても、多動や衝動性が強ければ強いほど、MMN の振幅が有意に低下し、潜時が延長している傾向にあった。このことにより、MMN は ADHD のみならず多動や衝動性の強い PDD の多動や衝動性の重症度を測る指標ともなりうるかもしれない。

X. ADHD に対する OROS[®]-methylphenidate (コンサータ[®]) の治療効果について (事象関連電位 (ERPs) を用いての検討)

筆者らは 4 例ではあるが、コンサータ投与前には P300 と MMN に異常があった ADHD の症例について、投与後には症状の改善とともに、P300 と MMN のデータが健常児群の範囲まで改善した症例を経験し、報告した。今後は症例数を増やして、統計学的処理を行いたいと考えている。

XI. ADHD の NIRS による前頭葉の評価

NIRS (near-infrared spectroscopy) は、非侵襲的な近赤外線散乱光を用い、ヘモグロビン濃度を測定することで、主に大脳皮質における脳血流量の変化を知ることができる技術であり、小型かつ安価で、ランニングコストが低廉である。筆者らは日立メディコ社、光トポグラフィ装置 ETG100 を用いている。課題遂行時の酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) を測ることにより、前頭領域の血流変化を知ることができる。自験例ではあるが筆者らは Stroop 課題遂行時に健常児に比べ、ADHD 児では血流の増加が見られないことを確認している。

XII. まとめ

- ① 扁桃体に抑制をかけている前頭前野 (腹側前頭前野) が衝動性の制御にかかわっている可能性がある。
- ② セロトニン作動性ニューロンは攻撃性を抑制している可能性がある。またドーパミンや GABA など他の神経伝達物質が攻撃性に関与している可能性も示唆されている。
- ③ アンドロゲンが攻撃行動に関与している可能性がある。
- ④ ADHD や PDD では MMN によって衝動性が評価できる可能性がある。

文 献

- Brown, G. L. & Goodwin, F. K. (1986): Cerebrospinal fluid correlates of suicide attempts and aggression. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 487, 175-188.
- Dabbs, J. M. Jr. (1990): Age and seasonal variation in serum testosterone concentration among men. *Chronobiology International*, 7, 245-249.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R. et al. (1994): The return of Phineas Gage: Clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264 (5162), 1102-1105.
- Davidson, R. J. & Irwin, W. (1999): The functional

- neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Sciences*, **3**, 11-21.
- Drevets, W. C. (2000): Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, **48**, 813-829.
- Harlow, J. M. (1868): Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Bulletin of the Massachusetts Medical Society*, **2**, 327.
- Higley, J. D., Mehlman, P. T., Higley, S. B. et al. (1996): Excessive mortality in young free-ranging male nonhuman primates with low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations. *Archives of General Psychiatry*, **53**, 537-543.
- Ito, N., Iida, J., Iwasaka H. et al. (2003): Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry*, **44** supplement, 101-111.
- Lidberg, P., Dahlström, A. & Ahlman, H. (1984): Is 5-HT a mediator in the motor control of the feline pylorus? *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **19**, 321-328.
- Lidberg, P. (1985): On the role of substance P and serotonin in the pyloric motor control. An experimental study in cat and rat. *Acta Physiologica Scandinavica. Supplementum*, **538**, 1-69.
- Mann, J. J. (2003): Neurobiology of suicidal behaviour. *Nature Reviews. Neuroscience*, **4**, 819-828.
- Negoro, H., Kyo, M., Onishi, T. et al. (2005): Event-related potentials in adults with attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Nara Medical Association*, **56**, 127-135.
- Poshivalov, V. P. (1981): Pharmacological analysis of social behaviour of isolated mice. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, **14** Suppl 1, 53-59.
- Price, J. L., Carmichael, S. T. & Drevets, W. C. (1996): Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Progress in Brain Research*, **107**, 523-536.
- 澤田将幸, 飯田順三, 根来秀樹他 (2006): 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の衝動性と mismatch negativity (MMN). *精神科治療学*, **21**, 987-991.
- Sawada, M., Negoro, H., Iida, J. et al. (2008): Pervasive developmental disorder with attention deficit hyperactivity disorder-like symptoms and mismatch negativity. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **62**, 479-481.
- Shekhar, A., DiMicco, J. A. (1987): Defense reaction elicited by injection of GABA antagonists and synthesis inhibitors into the posterior hypothalamus in rats. *Neuropharmacology*, **26**, 407-417.
- Virkkunen, M., De Jong, J., Bartko, J. et al. (1989): Psychobiological concomitants of history of suicide attempts among violent offenders and impulsive fire setters. *Archives of General Psychiatry*, **46**, 604-606.

S 4-4. 自傷行為への対応

松本 俊彦

国立精神・神経センター精神保健研究所
自殺予防総合対策センター自殺実態分析室長

1. はじめに

自傷行為は、いまや学校保健における主要な課題である。筆者らの調査によれば、約3,000人の中高生のうち、男子の7.5%、女子の12.1%に、刃物で故意に自らの身体を切った経験が認められ (Matsumoto et al., 2008), 中学・高校の養護教諭の98~99%に自傷をする生徒に対応した経験が認められた (松本ら, 2007)。

学校における自傷行為への対応の最前線にいるのは、おそらくはスクールカウンセラーではなく養護教諭である。なぜなら若年者は身体に損傷を負い、傷の手当てを求めて保健室を訪れるからである。だが、対応は容易ではない。そのことは、約7割の養護教諭が、「(自傷をする生徒に) どう対応してよいか分からなかった」と回答していることから明らかである (松本ら, 2007)。

本稿では、さまざまな援助場面のなかでも、特に学校保健の現場を想定して、自傷行為をどう理解し、どう対応したらよいかについて、筆者なりの考えを整理してみたい。

ADHD の神経生物学的病態と衝動性との関連について

飯田順三*

KEY WORDS

- ・ ADHD
- ・ 衝動性
- ・ 実行機能障害
- ・ 報酬系の機能障害
- ・ 事象関連電位

SUMMARY

ADHD は不注意、多動、衝動性の行動の障害を特徴とする疾患であり、その神経生物学的基盤として実行機能障害と報酬系の機能障害が存在し、その両者を並列した皮質—線条体—視床—皮質回路 (CSTC 回路) の病態モデルが提唱されている。また ADHD ではドパミン神経の機能低下が示唆されていて、そのことが実行機能障害や報酬系の機能障害と関連していると考えられる。さらに衝動性の指標として事象関連電位が注目されていて、MMN や N2 成分がその候補として取りあげられている。

はじめに

近年、注意欠如・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD) 研究の進歩には特筆すべきものがある。ADHD の生物学的基盤について神経心理学、神経解剖学、神経化学、神経生理学、神経薬理学、遺伝学などの見地から研究がすすんでいる。特に MRI や positron emission tomography (PET) などを用いた画像研究の治験が集積しつつある。ADHD は不注意、多動、衝動性の行動の障害を特徴とする幼児・児童期に発症する障害である。そして ADHD はまず行動の抑制が障害されており、普通ならばこの行動抑制のもとで形成される実行機能が障害されていると考えられている¹⁾。実行機能とは、① 反応を一時的に抑止し、適切な時間・事態に反応するために留保しておく能力、② 一連の行為を適切に並べるなどの方略的プランニング、③ 重要な外来情報を処理して記憶として蓄えておく作業などを含む課題の心的表象化、④ 将来予想される事態を

心的表象として形成する能力などがあげられる。ADHD ではこれらの機能が障害されているため、課題に合わない反応を抑制できず、目標に合った反応を選択し、実行することができない。また慣れない複雑な協調運動の連鎖を実行できず、目標に合った運動を持続できず、情報を感知することに鈍感で、中断した行動を再開する能力に欠け、イメージにもとづく行動の制御ができない可能性が高い。つまり実行機能障害と衝動性は密接に関係しているのである。

ADHD の衝動性は DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders)-IV-TR の診断基準では「質問が終わらないうちに出し抜けて答える」「順番を待つのが苦手である」「他人を妨害し邪魔する」の3つの項目がある。ここでの衝動性とは平易に言えば「こらえ性のなさ」「がまんのなさ」であるが、ストレス耐性の低さと行動抑制の難しさと理解することもできる。こうした意味での衝動性は多動性よりも加齢による推移が少なく、青年期以降にも転職の多さや衝動買いのような形

で残っていくことが多い。また衝動性は動的な方向へ向かうとはかぎらない。嫌になるとすぐに投げ出してしまうこと、気に入るとそのものから離れられないことなどを衝動コントロールのまずさの現われと考えることもできる。

1. 形態的脳画像研究

形態的脳画像研究において、小児 ADHD 患児を対象とした脳画像研究 21 報をメタ解析した結果が報告された²⁾。この 21 報では ADHD 群 565 名、対照群 583 名で平均年齢はおのこの 11.0 (9.08~14.6) 歳、11.3 (9.3~14.8) 歳であった。測定は 1.5 テスラの MRI で行われた。その結果、3 試験以上で脳容積に有意な差がみられたのは、小脳虫部、脳梁膨大部、小脳、尾状核で 2 試験では前頭前野、前頭葉であり、ADHD 群が対照群より有意に脳容積の低下がみられた。小脳は運動調節、感情調節、計画、ワーキングメモリーなど ADHD に関係深い機能を担う領域である。前頭前野は注意持続、ワーキングメモリー、抑制機能など実行機能を構成する認知機能に関与している。尾状核などの基底核は運動機能、実行機能、モチベーションに関与している。

また Seidman ら³⁾は成人 ADHD 患者 24 名と健常対照者 18 名の脳容積を測定し、その結果 ADHD 患者は背外側前頭皮質と前部帯状回が有意に小さく、また皮質全体の灰白質も有意に小さい結果であった。前部帯状回は注意調節、反応抑制、感情調節、自己モニタリング、覚醒調節、認知対象の決定、モチベーション、報酬などに関与している。小児期の形態的異常が成人期にも続いていることが示された。

上述の各脳領域は機能関連や繊維結合が認められるため、ADHD の病態生理をネットワーク障害の視点で考える研究者もいる。Ashtari ら⁴⁾は前頭葉—小脳間の白質異常を diffusion tensor imaging (DTI) を用いて報告し、Casey ら⁵⁾も同様の手法で前頭前野—尾状核間の白質異常を報告している。

つまり実行機能と関連する前頭前野、前部帯状回、線条体、小脳の異常が報告されている。

2. 機能的脳画像研究

機能的脳画像研究では実行機能課題遂行時に fMRI や PET で測定した神経活性を健常被験者を対照に ADHD 患者について検討した 16 試験のメタ解析した結果が報告されている⁶⁾。その結果、前頭皮質—線条体および前頭皮質—頭頂野の神経回路の活性が有意に低下していた。なかでも前頭前野の機能不全は広域にわたり、前部帯状回皮質、背外側前頭皮質、下前頭皮質、眼窩前頭皮質で活性が低く、また基底核や頭頂皮質でも有意な低下がみられた。

Schulz ら⁷⁾は GO/NOGO 課題を行い、fMRI で前頭前野活性を評価したところ、非寛解群と寛解群で結果が異なり、寛解群は健常対照者により近いと報告している。また Tamm ら⁸⁾は抑制能力を負荷する課題を用いて fMRI による活性を測定したところ、健常対照群に比較して ADHD 群は有意に前部帯状回の活性が低下していた。Fallgatter ら⁹⁾も GO/NOGO 課題を用いて前部帯状回の活性が低下していたことを報告した。カウンティング・ストループ課題を実施した際の fMRI による脳活性においても ADHD 患者は健常対照者よりも有意に前部帯状回の活性が低下していた。

ADHD の治療薬としてメチルフェニデート (MPH) が有効であるが、MPH の投与前後での脳活性が検討されている。Schweitzer ら¹⁰⁾によると成人 ADHD にワーキングメモリー課題を実施し、前頭前野の活性低下、前部帯状回皮質から眼窩前頭皮質の活性低下と線条体の活性低下が認められた。

つまり機能的脳画像研究においても、前頭前野、前部帯状回皮質、背外側前頭前野皮質、眼窩前頭皮質、線条体などの実行機能と関連する部位の異常が報告されている。

3. 報酬系の機能障害

ADHD の実行機能障害については従来より指摘されている。最近はそれに加えて報酬系の機能障害が指摘されるようになった。報酬系回路の異常は心理学的には報酬の強化が低下し、報酬を魅力的に感じる効果が持続せず、遅い報酬を徐々に待てなくなり、衝動的に代替の報酬を選択することや報酬を得るまでの主観的な時間を短

縮するために注意を他のものに逸らす、あるいは気を紛らわせるための代償行為を行うことである。つまり報酬系の機能障害も衝動性と関連しているのである。

そこで ADHD の報酬系機能に関する画像研究がみられるようになった。Scheres ら¹¹⁾は 12~17 歳の ADHD 患者 11 名と健常対照群 11 名に報酬の期待を与える課題を実施し、そのときの腹側線条体（側坐核）の活性化を fMRI を用いて検討した。その結果、ADHD 患者では報酬期待時の側坐核の活性が健常群より有意に低下していた。また Volkow ら¹²⁾は ADHD と健常な児童に対して正解すれば報酬を与えるという報酬を課した算数課題を実施した。低用量の MPH の経口投与において、健常な児童の線条体の細胞外ドパミン濃度に変化がなかったのに、ADHD 群では明らかな細胞外ドパミン濃度の増加が認められた。またこの算数課題に応じた MPH による細胞外ドパミン濃度の増加に比例してモチベーションが高まることが報告されている。すなわち MPH による報酬系が関与したモチベーションの増進作用が臨床効果を考えるうえで重要であることが示唆されている。また報酬系の機能の亢進は、実行機能の改善や維持にも関与している可能性が考えられる。そこで Sonuga-Barke¹³⁾はこれまでの神経解剖学的研究から実行機能障害と報酬強化障害を並列した「皮質—線条体—視床—皮質回路（CSTC 回路）」の病態モデルを提唱した。さらに岡田¹⁴⁾は小脳を加えた ADHD の病態モデルを呈示した(図 1)。

4. 低ドパミン仮説

Forssberg ら¹⁵⁾は ADHD ではドパミン神経の機能低下があることを報告している。14~15 歳の ADHD 患者 8 名と 14~16 歳の健常対照者 6 名を対象にドパミン神経前シナプス機能を PET を用いて L-[¹¹C]-dopa により測定した。その結果 ADHD 群はさまざまな脳部位においてドパミンの生合成が低下していることが認められた。

また Volkow ら¹⁶⁾によって ADHD と健常な成人の脳内ドパミンの活動を調べるために [¹¹C] raclopride を用いた PET による脳画像解析が行われた。メチルフェニデート 0.5 mg/kg の静脈内投与後に [¹¹C] raclopride を投与することにより脳内の細胞外ドパミン濃度の動態が検討された。その結果、ADHD 群の尾状核

における細胞外ドパミン濃度の増加作用が健常群よりも有意に弱かった。このように ADHD ではドパミン神経系の機能的な異常の存在が認められた。さらには、この ADHD 群の尾状核におけるドパミンの反応減弱は臨床的な不注意症状と相関していることが示唆された。このように ADHD の生物学的基盤としてドパミン放出の減少、あるいはドパミン合成の低下があるため、シナプス間隙のドパミン濃度が慢性的に減少した状態となり、結果として後シナプスへの伝達低下が生じていると考えられる。ドパミンの再取り込み阻害作用を有するメチルフェニデートが ADHD の諸症状に効果的な理由がここにあると考えられる。

ドパミンは脳内に 4 つの主要な経路が存在するが、側座核に投射する中脳辺縁系ドパミン経路は報酬系の機能と強く関連しており、中脳皮質と背外側前頭前野に投射する中脳皮質ドパミン経路は実行機能と強く関連していると考えられる。そのためドパミンの低下が実行機能障害や報酬系の機能障害の要因となっていると考えられる。また黒質線条体ドパミン経路が多動と衝動性の両方に関連する有力な候補であるという説もある。このようにドパミンの低下が実行機能障害と報酬系の機能障害を誘導し、それにより衝動性が亢進するという場合と、直接黒質線条体ドパミン経路に関与して衝動性が亢進する場合は考えられる。

5. 事象関連電位

ADHD の認知や注意の障害に注目して神経生理学的研究がされてきたが、近年事象関連電位の研究がされている。これまで P300 の障害が ADHD における認知障害の指標となることが指摘されている。最近はそれに加えて注意関連電位が注目されている。意識的・能動的な注意機能を反映する成分（意識的な統御処理）で、選択的注意の指標と考えられる Negative difference (Nd) と注意を向けていない意識野に出現する予期せぬ刺激の弁別（無意識的な自動処理）を反映する mismatch negativity (MMN) が検討されている。Ito ら¹⁷⁾は ADHD 群と健常対照群との比較で ADHD 群は Nd や MMN の振幅が有意に低下していることを報告した。

また Negoro ら¹⁸⁾は虐待や愛着障害などの環境要因で

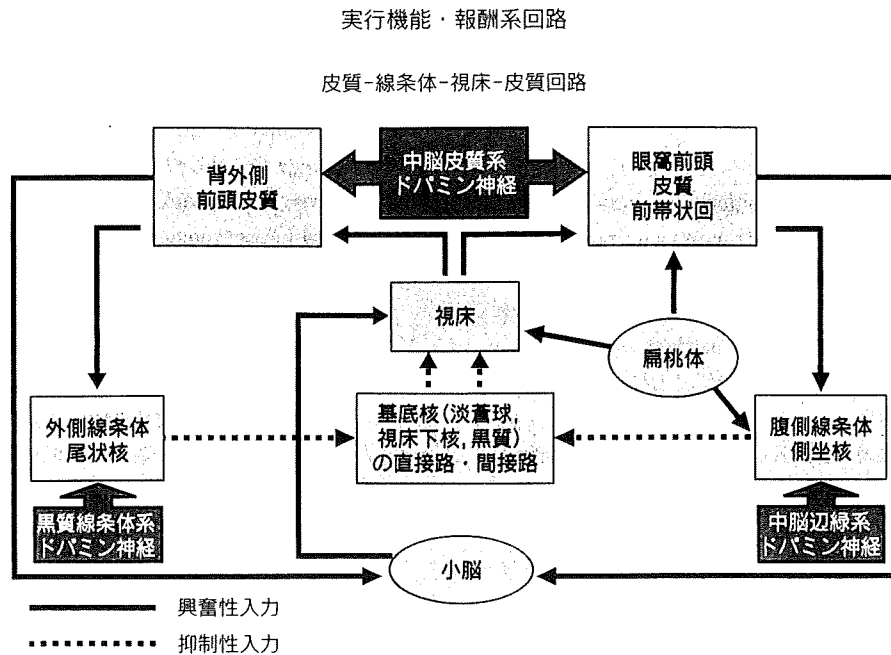


図 1. ADHD における実行機能と報酬系回路 (Sonuga-Barke EJ *et al.*, 2003¹³⁾, 岡田俊, 2008¹⁴⁾より改変引用)

みられる ADHD 様の症状をもつ患児と本来の ADHD 患児の事象関連電位を検討した。その結果、環境要因で生じた ADHD 様の症状をもつ患児には ADHD 患児でみられる事象関連電位の異常が認められなかった。このことから虐待などの環境要因でみられる ADHD 様症状と ADHD を鑑別する指標として事象関連電位が有用である可能性が示唆された。さらに澤田ら¹⁹⁾は衝動性と MMN の関係を報告している。ADHD 児では ADHD の重症度の指標となる ADHD-RS の多動・衝動性サブスケールのスコアと MMN の潜時が正の相関を示し、MMN の振幅が負の相関を示した。つまり ADHD 児では衝動性が強いほど MMN の潜時が延長し、振幅が低下することがみられ、MMN が衝動性の指標となる可能性が示唆された。これは ADHD 児が先行刺激を手がかりにできにくいため、刺激に対する感受性が亢進していて、刺激に対する不安も強く、そのことが衝動性と関連しているのではないかと推測される。

ADHD では反応抑制の困難がみられ、反応抑制機能の評価に GO-NOGO 課題や持続処理課題 (continuous performance test : CPT) が用いられる。それらの課題で NOGO 刺激提示後約 200 ミリ秒に惹起する陰性電位

が N2 で前頭部優位に分布し NOGO 電位ともよばれている。ADHD 群は健常対照群にくらべて NOGO 電位の出現率が低下し、振幅が低下しているとの報告²⁰⁾がある。ADHD では反応抑制機能に異常があること、つまり衝動性を事象関連電位により客観的に呈示できることが示唆されている。

おわりに

近年、児童精神医学の分野では発達障害に関する相談が急増していて、研究の面でも ADHD や広汎性発達障害に関するものが増えてきている。ADHD に関しては神経解剖学的知見より病態の神経生物学的基盤として実行機能障害と報酬系の機能障害が示唆されている。その両者の障害により不注意、多動、衝動性という行動上の問題が生まれると考えられる。しかし、ADHD は不注意型と多動衝動性型に区別されるのであるから ADHD の衝動性は不注意と同じ病因ではない可能性がある。メチルフェニデートが有効であることから低ドパミン仮説は有力であるが、決定的になっているわけではない。メチルフェニデートやアトモキセチンなどの薬物がどの症状に有効であるかも検討する課題である。まだまだ

ADHD の病態については不明なことが多い。



文 献

- 1) Barkley RA : Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* **121** : 65-94, 1997
- 2) Valera EM, Faraone SV, Murray KE *et al* : Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **61** : 1361-1369, 2007
- 3) Seidman LJ, Valera EM, Markris *et al* : Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* **60** : 1071-1078, 2006
- 4) Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL *et al* : Attention-deficit/hyperactivity disorder : a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* **57** : 448-455, 2005
- 5) Casey BJ, Epstein JN, Buhle J *et al* : Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* **164** : 1729-1736, 2007
- 6) Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX *et al* : The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* **47** : 1051-1062, 2006
- 7) Schulz KP, Newcorn JH, Fan J *et al* : Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44** : 47-54, 2005
- 8) Tamm L, Menon V, Ringel J *et al* : Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **43** : 1430-1437, 2004
- 9) Fallgatter AJ, Ehlis AC, Seifert J *et al* : Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol* **115** : 973-981, 2004
- 10) Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB *et al* : A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD : alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology* **28** : 967-973, 2003
- 11) Scheres A, Milham MP, Kuntson B *et al* : Ventral striatal hypo-responsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **61** : 720-724, 2007
- 12) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS *et al* : Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* **161** : 1173-1180, 2004
- 13) Sonuga-Barke EJ : The dual pathway model of ADHD : an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* **27** : 593-604, 2003
- 14) 岡田俊 : AD/HD の神経生物学的基盤と薬物療法のターゲット. *臨床精神薬理* **11** : 597-608, 2008
- 15) Forssberg H, Fernell E, Waters S *et al* : Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Funct* **2** : 40-48, 2006
- 16) Volkow ND, Wang GJ, Newcorn J *et al* : Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* **64** : 932-940, 2007
- 17) Ito N, Iida J, Iwasaka H *et al* : Study of Event-Related Potentials in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Jap J Child Adolesc Psychiatry* **44** : S101-S111, 2003
- 18) Negoro H, Iida J, Iwasaka H *et al* : Can Event-Related Potentials (ERPs) be Useful for Differential Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD)? *Jap J Child Adolesc Psychiatry* **47** : S15-S25, 2006
- 19) 澤田将幸, 飯田順三, 根来秀樹ほか : 注意欠陥/多動性障害(AD/HD)の衝動性と mismatch negativity (MMN). *精神科治療学* **21** : 987-991, 2005
- 20) Dimoska A, Johnstone SJ, Barry RJ *et al* : Inhibitory motor control in children with attention-deficit hyperactivity disorder : event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biol Psychiatry* **54** : 1345-1354, 2003

〈研究資料〉

太田 豊作*, 根来 秀樹**, 飯田 順三***, 浦谷 光裕****
相原 加苗**, 岸本 年史**

年長同胞が幼児期の年少広汎性発達障害児に及ぼす影響（予備的研究）

児童青年精神医学とその近接領域 50(3); 318—325 (2009)

広汎性発達障害児の発達に影響を与えるのは、専門的な治療的介入だけでなく、家族機能などの環境要因もまたそうである。これまで、障害児が同胞に与える影響は報告されているが、逆に同胞が障害児の発達に与える影響を検討した報告は著者が検索した中では存在しない。同胞が広汎性発達障害児の発達に与える影響を検討することは、彼らをとりにくく環境を考える上でも、彼らの認知発達・言語発達を考える上でも重要である。本研究では、年長同胞が広汎性発達障害児である場合より年長同胞が健常児を含む非発達障害児である場合の方が広汎性発達障害である年少同胞の発達指数が上昇するという仮説をたてて検証した。

対象は、年長同胞を持つ広汎性発達障害の幼児24症例である。対象を年長同胞が広汎性発達障害児である同胞 PDD 群と年長同胞が非発達障害児である同胞非発達障害群に分け、新版 K 式発達検査2001の認知・適応発達指数、言語・社会発達指数、全領域発達指数という3つの発達指数の推移について比較検討を行なった。その結果、統計学的に3つの発達指数の推移が同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の違いによるとはいえなかった。

今回の仮説は、支持されなかった。このことから、広汎性発達障害児の幼児期の発達は、年長同胞の性質という環境要因からの影響をそれほど受けないとも推測できた。今後、さらに社会性の広がる年齢における検証等が必要である。

Key words : developmental quotient, environmental factor, New Kyoto Scale of Psychological Development 2001, pervasive developmental disorders (PDD), siblings

I. はじめに

広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders; 以下 PDD とする) は、アメリカ精神医学会の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (以下 DSM-IV-TR とする; American Psychiatric Association, 2000) によれば、①対人的相互反応における質的な障害、②コミュニケーション

の質的な障害、③行動、興味および活動の限定された反復的で常同的な様式という3つの領域を満たす発達障害とされる。PDD の下位分類には、自閉性障害、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified; 以下 PDDNOS とする) が含まれる。PDD 児への介入において、確立された方法はないものの、より早期からの適切なアプローチの重要性が指摘されている (Baranek, 1999; Gresham et al., 1998; Langdell, 1978; Mars et al., 1998; Muddy et al., 1997; Prizant et al., 1998)。本邦においても、Kobayashi ら (1992) が早期介入により

*大阪市中央児童相談所 (現・奈良県立医科大学精神医学教室)

e-mail: toyosaku@naramed-u.ac.jp

**奈良県立医科大学精神医学教室

***奈良県立医科大学医学部看護学科

****東大阪市療育センター

自閉症児の社会適応が良好になることを報告している。

PDD 児の発達に影響を与えうる要因としては専門的な治療的介入も重要であるが、家族機能などの環境要因もやはり彼らの発達に影響を与える。これまで、障害児の存在が同胞の心理的問題や行動面の問題に対して負の影響を与えたとする報告 (Ferrari, 1984; Harvey et al., 1984) のように、障害児が同胞に与える影響は検討されている。本邦においても、軽度発達障害の同胞を調査し、同胞に不登校や分離不安などがみられることから同胞の適応に影響を与える可能性が考えられるとする報告 (浅井ら, 2004) が認められる。しかし、逆に同胞が障害児の発達に及ぼす影響を検討した報告は著者が検索した中では存在しない。同胞が PDD 児の発達に及ぼす影響を検討することは、PDD 児をとりまく環境を考える上でも重要であるし、PDD 児の認知発達・言語発達を考える上でも重要であると考えられる。

今回われわれは、幼児の発達を評価する尺度として、本邦の臨床現場で比較的広く用いられている新版 K 式発達検査 2001 (以下新 K 式 2001 とする) に注目した。年少同胞に対して行なった新 K 式 2001 の発達指数 (developmental quotient; 以下 DQ とする) を用いて、その年少同胞である PDD 児の幼児期の発達が、年長同胞が PDD 児であることと、年長同胞が健常児を含む非発達障害児であることで違いがあるのかを検討する。本研究の仮説は、「年長同胞が PDD 児である場合より年長同胞が非発達障害児である場合の方が PDD である年少同胞の DQ が上昇する」ということである。

II. 対象と方法

1. 対象 (表 1)

対象は東大阪市療育センター内診療所に通院中の PDD と診断された症例のうち、兄・姉のいわゆる年長同胞を持つ 24 症例 (男児 20 人, 女児 4 人) で、初回新 K 式 2001 実施時年齢は、1 歳 9 カ月 (月齢 21 カ月) から 4 歳 9 カ月 (月齢 57

カ月) までの平均 38.4 カ月の幼児期にある症例である。診断は、初診時に経験ある児童精神科医が母子同室で対象の行動および対人的な反応を観察し、続いて親面接で対象の乳幼児期の発達・行動特徴などを聴取し、それらを総合し DSM-IV-TR に基づいて行なった。そして、彼らの診断の内訳は精神遅滞を伴った自閉性障害が 11 名、精神遅滞を伴わない自閉性障害が 6 名、アスペルガー障害が 1 名、PDDNOS が 6 名である。また、彼らのうち 19 名は知的障害児通園施設または保育園 (所) への通園 (所) をしており、残り 5 名はそのような集団参加は行なっていなかった。対象 1 名に対して複数の年長同胞が存在する場合もあったため年長同胞は男児が 19 名、女児が 8 名の全 27 名である。全症例を、彼らの年長同胞が PDD と診断される群 (以下同胞 PDD 群)、彼らの年長同胞が PDD を含めた発達障害と診断されない群 (以下同胞非発達障害群) に分けた。

同胞 PDD 群 (表 1) は男児 10 名、女児 2 名であり、これら対象の診断内訳は精神遅滞を伴った自閉性障害 5 名、精神遅滞を伴わない自閉性障害 4 名、アスペルガー障害 1 名、PDDNOS 2 名であった。この群の年長同胞は男児 13 名、女児 1 名、平均月齢 82.3 カ月 (対象の初回新 K 式 2001 実施時) であった。同胞非発達障害群 (表 1) は男児 10 名、女児 2 名であり、これら対象の診断内訳は精神遅滞を伴った自閉性障害 6 名、精神遅滞を伴わない自閉性障害 2 名、PDDNOS 4 名であった。この群の年長同胞は男児 6 名、女児 7 名、平均月齢 74.8 カ月 (対象の初回新 K 式 2001 実施時) であった。2 群間の性差、診断、集団参加の有無、年長同胞の性差・月齢に有意差はなかった。なお、同胞 PDD 群の年長同胞の診断内訳は表 1 のように精神遅滞を伴った自閉性障害 6 名、精神遅滞を伴わない自閉性障害 3 名、アスペルガー障害 1 名、PDDNOS 2 名であった。

年長同胞以外の家庭環境に関する状況であるが、家族構成としては祖父母などの同居や対象より年少の同胞は一人も存在せず、父親・母親・

表1 対象児の性別, 検査時の月齢, 診断名及び年長同胞のプロフィール

	全体		同胞 PDD 群		同胞 非発達障害群	
	対象	年長同胞	対象	年長同胞 (PDD 児)	対象	年長同胞 (非発達 障害児)
性別						
Male	20	19	10	13	10	6
Female	4	8	2	1	2	7
初回検査時平均月齢						
平均	38.4	78.7	38.4	82.3	38.4	74.8
SD	9.1	28.1	6.6	29.3	11.3	27.3
2回目検査時平均月齢						
平均	49.8		49.3		50.3	
SD	7.9		6.3		9.4	
診断						
Autistic Disorder, MR(+)	11		5	6	6	
Autistic Disorder, MR(-)	6		4	3	2	
Asperger's Disorder	1		1	1	0	
PDDNOS	6		2	2	4	
集団参加の有無						
有	19		10		9	
無	5		2		3	

MR(+)は, 精神遅滞の併存を示し, MR(-)は精神遅滞の併存がないことを示す。

PDDNOS: Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified

集団参加とは, 知的障害児通園施設または保育園(所)への通園(所)をさす。

年長同胞(1~2名)・対象の全員で4~5人での同居であった。また, 母親はすべて専業主婦であり, 新K式2001の初回実施と2回目の間で妊娠や出産を行なっておらず, 父親は会社員または自営業で未就労者はいなかった。両親とも, 精神疾患または慢性の身体疾患への罹患はなかった。そして, これらの家庭環境は新K式2001の初回実施と2回目の間で変化はなかった。以上のことからすべての対象で家庭環境に関しては大きな差がないと考え検討を行なった。

2. 尺度

新K式2001は, 新生児から成人までを検査対

象と考えて標準化されており, 個別の発達検査の中でも乳幼児に施行できるものの1つとして広く用いられている。0カ月相当から成人まで延べ328個の検査項目が含まれている。検査項目は大きく3つの下位領域に分けられ, それは, ①姿勢・運動領域と, ②認知・適応領域と, ③言語・社会領域である。3下位領域で素点に対応する発達月齢(developmental age; 以下DAとする)が求められるほか, これらを統合した全領域でもDAが求められる。DQは, 各DAの暦月齢(chronological age; 以下CAとする)に対する百分率で算出される。これにより, 姿勢・運動DQ, 認知・適応DQ, 言語・社会DQ,