

## 併存障害を伴うADHDへの ストラテラの使用経験

太田豊作  
飯田順三

### はじめに

注意欠如・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を主症状とする発達障害であり、米国では学童において三〜七%の有病率が報告されている。また、ADHDはさまざまな精神疾患が併存することが知られており、ADHDと診断された小児が併存障害を有する割合は、米国では約三分の二、日本では約八〇%とされている。主な併存障害の併存

割合は、米国では反抗挑戦性障害が五〇%、行為(素行)障害が一五〜二〇%、不安障害が二〇〜二五%、気分障害が一五〜二〇%、学習障害が一〇〜二五%とされ、次いでチック障害、排泄障害、睡眠障害、吃音などが挙げられる。日本では反抗挑戦性障害が五四%、行為(素行)障害が一〇%、学習障害が二六%、排泄障害が二〇%、運動能力障害が一〇%、チック障害が九%、強迫性障害が八%、睡眠障害が六%、分離不安障害が六%、過剰不安障害が四%、気分障害が二%と報告されている<sup>(1)</sup>。日米ともに反抗挑戦性

障害と行為（素行）障害の併存は多く、併存割合にもそれほど差がないが、気分障害の併存は米国では多く、日本では少ないという特徴が認められる。

これまでの報告では、ストラテラが ADHD における不注意、多動性、衝動性という中核症状を改善するだけでなく、ADHD 患者の生活の質を高め、睡眠潜時を改善し、終日にわたる効果を示すことが示されている。それに加えて、ADHD の併存障害を悪化させることなく、中核症状を改善することも報告されている。

本稿では、併存障害の中でも比較的併存頻度の高い反抗挑戦性障害、不安障害、気分障害、チック障害に焦点を当て、これらが併存する ADHD へのストラテラによる薬物療法に関する文献展望と使用経験を示す。

### 反抗挑戦性障害

反抗挑戦性障害は、権威のある人物に対する拒絶的、反抗的、挑戦的な行動が繰り返されるパターンを精神障害として定義したものである。ADHD に併存する反抗挑戦性

障害は、ADHD の二次障害として、また、児童の適応、家族の負担を考える上でも重要な併存障害である。薬物療法では、メチルフェニデートが考慮される。この他に、衝動性が目立つ場合にはバルプロ酸やカルバマゼピンなどの抗てんかん薬が選択され、抗精神病薬や炭酸リチウムが使用されることもある。これまでの報告で、ストラテラによる薬物療法に関するものは五つある。

バンクスら (Banks, et al.) は、DSM-IV で ADHD と反抗挑戦性障害の併存と診断された六〜十二歳の児童二二六人を三〜二十八日間のウォッシュアウトの後、二重盲検下でストラテラまたはプラセボに二対一の比で割り付け、Swanson, Nolan and Pelham Rating Scale (SNAP-IV) を用いて八週間の評価を行った。SNAP-IV の二六項目は、不注意の九項目、多動性―衝動性の九項目、反抗性の八項目からなるが、観察期間を通して、不注意、多動性―衝動性、反抗性の有意な改善を認めた<sup>(2)</sup>。

カプランら (Kaplan, et al.) は九八人の児童を対象に二重盲検比較試験を行い、ストラテラ群とプラセボ群を比較

している。ストラテラ群ではプラセボ群に比べADHD-RSの総スコアやコナーズ評価尺度のADHD指標、認知スコア、多動スコアなどは有意に改善したが、反抗性スコアに有意な変化は認めなかった。<sup>(3)</sup> 同様に、ビーダーマンら(Biederman, et al.) は、DSM-IVでADHDと診断された六〜十六歳の児童・青年五十二人を対象とした二重盲検比較試験を行った。一五八人は反抗挑戦性障害を併存していたが、その併存の有無にかかわらずADHD-RSの多動性・衝動性スコア、コナーズ評価尺度のADHD指標、認知スコア、多動スコアなどは改善したが、反抗性スコアについては反抗挑戦性障害の併存例では有意な改善を認めなかった。<sup>(4)</sup>

ニューコーンら(Newcorn, et al.) は、反抗挑戦性障害を併存する八〜十八歳のADHDの児童・青年に対するストラテラの用量依存性の効果を検討している。その結果、反抗挑戦性障害の併存例においてもADHDの中核症状、生活の質を同様に改善するが、反抗挑戦性障害の併存しないADHD群では一・二mg/kg/日から有意な改善がみられ

るのに対し、反抗挑戦性障害の併存するADHD群では一・八mg/kg/日まで使用しないと有意な改善は認められなかった。<sup>(5)</sup>

一方、ストラテラによるADHD患者の再発予防効果に反抗挑戦性障害の併存の有無が与える影響を調べた研究がある。十週間の非盲検試験でADHD症状が寛解した四一六人の六〜十五歳の児童・青年を、ストラテラ継続群とプラセボ投与群に分け、九ヵ月間にわたる追跡を行ったところ、再発に至る日数に有意な違いはみられなかった。

これらの結果から、反抗挑戦性障害の併存例においても、ストラテラは反抗性を悪化させることなく、不注意、多動性、衝動性といった中核症状を改善するといえる。また、その際のストラテラの用量としては、ADHD単独例に比べ反抗挑戦性障害の併存例では高用量が必要となる可能性も示している。

## 反抗挑戦性障害を併存する症例

症例一 小学三年（九歳）の男児

満期産で出生し、始歩および始語は一歳で、二語文は二歳であった。乳幼児健康診査では何も指摘されなかった。歩き始めるとよく迷子になった。二歳から通所した保育所では、友達をすぐに叩き、玩具を投げるなどしてよく物を壊し、これは家でも同様であった。保育所の先生からは「しつけがなっていない」と指摘されたため、本児の問題行動に対して、両親は厳しく叱っていた。小学校に入学後、授業中の離席が目立ち、担任の質問が終わる前に発言することなどした。家では、言いつけを守らないため叱られることが多かった。学年が上がるにつれて、次第に大人に対して反抗的になった。特に三年生になり担任が代わると「うるさいハゲジジイ」など言葉づかいが荒くなった。また、授業に集中しないことが増えていき、同時に担任から注意されるが多くなったため、担任との衝突は繰り返し返された。また、家でも宿題をせず、両親から注意され叱られて

はかんしゃくを起こしたり、「黙つとけ、ボケ」などと言ったりした。級友とも些細なことで喧嘩になり、本児は叩く蹴るの暴力を振るうため、心配した母親とともに「反抗的で暴力を振るう」という主訴で当科初診となった。ADHDと反抗挑戦性障害の併存と診断した。

本児は身長一三四センチメートルで体重が三〇キログラムであったため、ストラテラ服薬開始後、段階的に増量し一日用量を五〇ミリグラムとした。その後、徐々に多動性や衝動性の改善が認められた。また、ストラテラの一日用量を五〇ミリグラムとしてから約六週間後には、注意されて「うるさい」と怒鳴ることはあるが頻度は少なくなり、級友と喧嘩する回数も減少し、日常生活で笑顔がみられることも多くなったという。現在も筆者のもとに通院を継続している。

本症例では、ストラテラによる薬物療法の開始後にADHD症状とともに反抗性も改善傾向を示した。薬物療法以外に、診察時に家族に対して「つい叱りたくなる行動に目がいってしまうが、必ず良いところもある。叱るだけでな

く褒めたり認めたりすることも重要である」などADHDに関する心理教育を行っていたため、家族もそれを意識して実行していた。そのことで本児の自尊心が良好なものとなり、本症例の全体的な症状改善に寄与したのかもしれない。しかし、このような自尊心の変化が生じるまでには時間を要するため、比較的效果の出現が早い薬物療法は必要であり、本症例ではストラテラがADHD症状と反抗性の改善に多大に寄与したと考えている。

## 不安障害

不安障害は主に、パニック障害、恐怖症、社会恐怖、強迫性障害、ストレス障害、全般的な不安障害に分けられる。併存障害に明確な治療ストラテジーが存在する場合は、それをADHD治療に併せて行うことが基本となる。しかし、児童思春期においてストレス障害と強迫性障害にはある程度の治療ストラテジーが存在するが、その他の不安障害に関しては未だ明確なストラテジーが確立されているとはいえない。

不安障害が併存するADHDに対するストラテラの有効性の検討は、ゲラーら(Geller, et al.)が報告している<sup>(7)</sup>。ゲラーらは、全般的な不安障害、分離不安障害、社会恐怖の少なくとも一つを併存する八十七歳のADHDの児童・青年一七六人を対象として、二重盲検下でストラテラ群とプラセボ群に無作為に割り付け、十週間フォローアップした。ストラテラ群とプラセボ群を比較したところ、ADHD-IRSの総スコアの変化量と小児不安評価尺度の総スコアの変化量ともにストラテラ群で有意に改善していた。このことは、ストラテラがADHD症状と不安症状の両方に奏功している可能性を示唆する。

## 気分障害

気分障害には、うつ病性障害、双極性障害、特定不能の気分障害がある。ADHDに併存する気分障害の治療方法は、気分障害本来の治療方法と基本的には同様で、特に双極性障害や大うつ病性障害の治療は薬物療法が中心となる。したがって、双極性障害の併存する患者には気分安定

薬や抗精神病薬、大うつ病性障害の併存する患者には選択的セロトニン再取り込み阻害薬を考慮することとなる。

ADHD に大うつ病を併存している十二〜十八歳の青年一四二人を対象に九週間の二重盲検比較試験を行ったところ、ストラテラ群はプラセボ群に比べて、ADHD-IRS の総スコアが有意に低下した<sup>(8)</sup>。また、ストラテラ群はうつ状態の重症度を表す評価尺度も減少したが、それはプラセボ群に比べ有意ではなかった。

また、七例のケースレポートとしての報告であるが、双極性障害を併存した ADHD にストラテラを使用し、全例で躁状態の出現もなく良好な忍容性が認められ、七例中五例で ADHD 症状の改善が認められたという報告もある<sup>(9)</sup>。

### チック障害

チックは幼児期の後半から児童期に生じやすく、それは不随意的、突発的、急速、反復性、非律動的、常同的な運動または発声のことで、運動性チックと音声チックがある。運動性チックは、瞬きや首をすくめたり、肩を動かす

たり、または跳び上がるといったものである。音声チックは、咳払いや鼻を鳴らしたり、汚言（コプロラリア）などである。複数の運動性チックと一つ以上の音声チックが一年以上続くとトゥレット症候群と診断される。

チック症状に対する薬物療法は、ハロペリドール、ピモジド、リスペリドンといった抗精神病薬の使用が中心となる。ADHD の治療薬の一つであるメチルフェニデートはチック症状を悪化させる可能性があることから ADHD とチック障害の併存例では使用が困難であり、メチルフェニデートの徐放剤であるコンサータの添付文書には運動性チックおよびトゥレット症候群には使用禁忌と記されている。しかし、ADHD とチック障害の併存例でも、チック症状が重度でない場合は ADHD 症状の改善を目的にメチルフェニデートの使用も検討される。また、ADHD とチック障害の併存例に対してはクロニジンの有効性も報告されている。クロニジンは、効果の出現までに六〜八週間と時間が比較的にかかるものの、チック症状だけでなく ADHD 症状に対しても改善効果が期待される。

ADHDにトウレット症候群または慢性運動性チック障害が併存している七十七歳の患者一四八人を対象に十八週間の二重盲検比較試験を行ったところ、ストラテラ群においてADHD-RSの総スコアの有意な改善を認めただけでなく、Yaleチック評価尺度(YGTSS)の総スコアなどにおいてストラテラ群の方がプラセボ群よりも有意に改善していた。<sup>(10)</sup>このことは、ストラテラがチック症状を悪化させず、むしろ改善するとともにADHDの中核症状も改善することを示している。

### トウレット症候群を併存する症例

症例一 小学二年(八歳)の男児

満期産で出生し、一歳で始語、一歳三カ月に始歩がみられた。二語文は二歳二カ月で乳幼児健康診査では何も指摘されなかった。両親と三歳年上の兄との四人暮らしであった。幼稚園ではいつも元気な子と言われた。小学校に入學すると持ち物を玄関に置いていても忘れるような不注意が目立ちだし、授業のノートは黒板の写し忘れや誤字が多

く、机の中は持ち帰るのを忘れたプリントでいっぱいだった。また、授業中にキョロキョロし、椅子に座っていると常に足をバタバタ動かしているなどの多動性が認められた。これらのために、担任や両親から叱られることが多かった。

小学一年の七月から一時的に瞬きを繰り返すことが多くなり、その後肩をすくめる突発的な運動がみられるようになった。冬休みの直前に母親は担任に相談したところ、「家でも学校でも叱り過ぎかもしれませんね。双方で意識して叱り過ぎないようにしましょう」ということになった。小学一年の二月には肩をすくめる運動はみられなくなったが、不注意などところや多動性は変わらず認められた。小学二年になっても不注意などところや多動性は変わらず認められ、担任が代わったこともあり学校で叱られる回数が増えた。小学二年の五月頃から、鼻をすするように鳴らすことが頻回になり、七月からは「アホ、アホ」と汚言(コプロラリア)もみられるようになったため、担任の勧めもあり両親とともに「突然「アホ、アホ」と言い出し、落ち

着きがなく、忘れ物が絶えない」という主訴で八月に当科初診となった。ADHDとトゥレット症候群の併存と診断した。

両親にADHDとトゥレット症候群に関する心理教育を行うとともに、「アホ、アホ」というようにコプロラリアも認められたためチック症状に対するリスペリドンを用いた薬物療法を始めた。リスペリドンを就寝前に一ミリグラム服用とした。その後、鼻を鳴らす音声チックの頻度が増加し、コプロラリアも変化がないため同薬を一・五ミリグラムに増量したが、チック症状の改善も認められず、ADHDの症状である不注意や多動性も改善を認めなかった。また、徐々に眠気が増強しはじめ、嘔気も出現したため九月下旬にリスペリドンによる薬物療法を中止した。

その後休薬期間を設け、十月からはストラテラによる薬物療法を開始した。本児が身長一二六センチメートルで体重が二五キログラムであったため、ストラテラ一〇ミリグラムを一日二回に分けての服用とした。その後同薬を一日用量三〇ミリグラムとして二ヵ月後での評価では、鼻を鳴

らす音声チックはみられるが「アホ、アホ」というコプロラリアは消失し、運動性チックとしての瞬きは時折認められるという状態であった。ADHD症状に関しては、忘れ物が減り、家の食卓では座っていても絶えず足を動かしているが学校では目立たず、叱られる回数は減り授業に支障はなくなっているという状態であった。

本症例での大きな問題点は、チック症状であるコプロラリアが認められており、それが級友など周囲との関係性を悪化させてしまいうすいことと、不注意や多動性が原因で本児が叱られやすくなっていることの二点であった。臨床的には、リスペリドンによって多動性が改善することも経験するため、チック症状の改善を主に期待してリスペリドンによる薬物療法から開始したが、効果がみられず副作用の出現もあったため中止とした。次に、主にADHD症状の改善を期待してストラテラによる薬物療法とした。ADHD症状もチック症状も残存しているものの、両症状ともに改善傾向であり特に問題点として挙げた二点が解消された。



## まとめ

ADHDは多彩な併存障害を伴う発達障害であり、その存在を考慮した上で薬物療法の薬剤選択を行う必要がある。ストラテラは非中枢神経刺激薬であり、これまでのラダム化比較試験の成績から、反抗挑戦性障害、不安障害、気分障害およびチック障害が併存するADHDに対して、これらの併存障害を悪化させることなく、ADHDの中核症状を改善することが示されている。また不安障害やチック障害では、ストラテラにより併存障害の症状が改善することも期待できる。使用経験として、二症例を提示したが両者ともADHDの中核症状だけでなく併存障害の症状も改善した。

今後は日本における使用経験をさらに収集する必要があるが、ストラテラの登場により日本におけるADHD治療の幅が大きく広がったといえるであろう。

## 【引用文献】

- (1) 齊藤万比古、渡部京太編 注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン第三版 じほう 二〇〇八
- (2) Bangs, M. E., Hazell, P., Danckaerts, M. et al.: Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics*, 121, e314-320, 2008.
- (3) Kaplan, S., Heiligenstein, J., West, S. et al.: Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of attention disorders*, 8, 45-52, 2004.
- (4) Biederman, J., Spencer, T. J., Newcorn, J. H. et al.: Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology*, 190, 31-41, 2007.
- (5) Newcorn, J. H., Spencer, T. J., Biederman, J. et al.: Atomoxetine treatment in children and adolescents attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44, 240-248, 2005.

- (9) Hazell, P., Zhang, S., Wolanczyk, T. et al.: Comorbid oppositional defiant disorder and the risk of relapse during 9 months of atomoxetine treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 15, 105-110, 2006.
- (10) Geller, D., Donnelly, C., Lopez, F. et al.: Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46, 1119-1127, 2007.
- (11) The Atomoxetine ADHD and Comorbid MDD Study Group: Bangs, M. E., Ernsie, G. J., Spencer, T. J. et al.: Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 17, 407-420, 2007.
- (12) Hah, M., Chang, K.: Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 15, 996-1004, 2005.
- (13) Allen, A. J., Kurlan, R. M., Gilbert, D. L. et al.: Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*, 65, 1941-1949, 2005.

〔あやた・じやんべ　奈良県立医科大学薬学教育助教授〕  
〔うさだ・じやんべ　奈良県立医科大学薬学部薬理学科教授〕



## 医学情報

## 自閉症（ASD）のカタトニア

心の発達研究所所長 太田 昌孝

## はじめに

カタトニアはかつては統合失調症の一型として、緊張病と呼ばれていた。近年になりカタトニアの概念の見直しがおこり、統合失調症のみならず、“うつ病”や器質性精神障害などの精神医学状態でも起こる症候群と考えられるようになってきている。

自閉症の青年において、動作が遅くなったり、くり返し行動が増えるなどして、動作が止まってしまう現象が時々見られる。無動状態に着目してストップモーションとか、凍り付きと呼ばれたり、意思発動がないことに着目して指示待ち状態と呼ばれたりすることもある。また、部屋の境目で同じ行動を繰り返し続けなくなったり、奇妙なポーズをとり続けたりすることがある。自閉症において、このような動作が遅くなったり止まったりする状態を中心とする異常運動の複合体を、Wing<sup>#1</sup>はカタトニアと呼んだ。

## 1. 自閉症スペクトラム障害（ASD）のカタトニア症状と診断

DSM-IV-TR<sup>#2</sup>の診断基準では、①無動症、②過剰な運動活動性、③極度の拒絶、④姿勢保持などで示される随意運動の奇妙さ、⑤反響言語又は動作、の5項目中2つ以上の項目が当てはまるときにカタトニアと診断できるとしている。これは、ICD-10<sup>#3</sup>の器質性緊張病性障害の基準にほぼ相当する。

ASDでは、もともとカタトニア様の運動症状を併せ持つことが多いので、カタトニアの診断に困難を伴う。そのため、ASDに対する独自の診

断基準が必要と考えられる。

Wingらは、ASDのカタトニアの診断基準として、基本症状としては、運動と言葉の緩慢化、活動を起したり完遂したりすることの困難、他者による身体的なあるいは言語的な促しに依存することの増加、受動性の増加と自発性の低下の4項目を上げている。そして、しばしば伴う症状として昼夜の逆転、パーキンソン症状（振戦、眼球上転、ジストニア、筋肉の異常収縮、奇異な硬直姿勢、凍り付いたような姿勢など）、興奮と不安焦燥、反復的儀式的行動の増加、を上げている。

われわれは、奇妙な状態で止まってしまう特徴に着目し、カタトニアの基本症状を、「思春期青年期になり、動作が途中でそのまま止まったままであったり、奇妙な姿勢を取り続けたりする状態があり、その状態は数分以上続き、一日に何回も出現すること」と定義した。

ASDにおけるカタトニアでは、興奮相が同時に存在することが少ないことが多いので、カタトニア様退行あるいはカタトニアスペクトラムと呼んだ方がよいとする意見もある。

## 2. 合併症の鑑別

カタトニアは、ASDの思春期、青年期において合併してくるうつ病あるいは抑うつ状態の随伴症状であったり、強迫様の症状あるいは強迫性障害が先行しその増悪過程でカタトニアに発展したと思われる例も多い。トゥレット症候群の合併でも出現することがある。ASDのカタトニアは統合失調症のサブタイプでないが、カタトニアにお

いてはその可能性の検討が必要なこともある。

身体医学的合併症としては、抗精神病薬などによるパーキンソン症状との鑑別が最も注意が必要なものである。また、明確な器質障害などの身体疾患の鑑別は必要である。

### 3. ASD中の頻度と発症年齢

児童青年期のASDの症例のなかでのカトニアを有しているかその既往を持つ頻度は、専門クリニックベースでは11.6%~17%となっている。地域ベースのフォローアップでは2.2%~12%とされている。発症年齢については、10歳頃から発症し、15歳~19歳にピークになり、その後徐々に減少して行く。男女比はカトニアのないASDと変わらない。

### 4. カトニアの発症と経過

ASDにおけるカトニアの発症様態は、徐々に動作が緩慢になっていく例が多いが、急速に発症する例もまた存在する。経過としては、急性発症の方が改善がよい。カトニアが増悪を繰り返し長期におよぶこともある。発症前までの生活適応水準に改善しないこともある。

### 5. カトニアの出現を予測するASDの特徴

ASDのカトニアは知能の程度に関わりなく出現し、診断可能であるとされている。WingによるASDの青年期の三つの行動特徴である孤立型、受動型、積極奇異型の内で、受動型に有意に多く出現するという。誘因としては、親しい人との別離、学校や職場でのプレッシャー、失職などがあげられている。

### 6. 治療

治療には心理教育的介入と親や関係者に対する支援と薬物療法を主体とする身体医学的治療とが

ある。重症の場合には入院治療が必要な場合がある。

#### 1) 心理教育

Shah<sup>24</sup>とWingはASDのカトニアに対する心理教育的接近の重要性を強調している。その要点を紹介する。一番に強調されることは、カトニア状態にある人は、適切な自発性をもっていないことである。また、カトニアの強さは一日のうちに変化する特徴を持っていることである。最盛の時は他者からの働きかけは拒否的であり、全く受け付けないといってよい。弱まったとしても、言語による指示が不可能であることが多い。本人が行おうとしていると想定される行動に沿って、体に触れて動きを促すことにより、ゆっくりであるが行動を遂行するのを見守るのが良い場合がある。

活発に関われるように環境設定をする。楽しめることを設定する。運動障害を克服できるように言葉をかけたり、優しく身体的に動きを促すことが基本となろう。カトニアが発症する前に習得された自動的な動きのパターンは始まりを手伝ってもらえれば行うことができる。また、きちんと示された道に沿って歩くことは、何の印もない地面を歩くより容易である。

彼らは何もすることなく座らされているのは不適切である。日々のすべての活動について促しが必要であり、カトニアの発症前に獲得した一連の行動を行うよう励まされるべきである。また、動作を開始し始めると同じくらい、彼らにはいったん始めた行動を止めるのは難しいこともあることに注意しなければならない。

疲労しないよう、活動は監視されるべきである。失禁、ポーズの凍結、摂食の困難、興奮などについて特別に配慮しなければならないこともある。

#### 2) 家族や支援者へのサポート

家族や支援者に対して、カトニアのことをきちんと説明することである。即ち、随意的なコントロール下にある運動ではないことであり、頑固

さやわざとやっている行動ではないと理解することが重要である。また、本人は、非常な不快を感じており、フラストレーションを起こしているということである。注意深い共感的な接近が要請されている。

### 3) 薬物療法

ASDのカタトニアに対する薬物療法は症例報告の段階に止まっており、確定的な治療法はない。大凡の原則を示せば、定型的なカタトニアにおけると同様に、ベンゾジアゼピン系抗不安薬とりわけロラゼパム（商品名ワイパックス）の有効性が指摘されている。また、ASDに合併している障害の種類を標的とする薬物の使用が時に有効なことがある。

抗精神病薬はカタトニア様ディストニア<sup>注5</sup>を引き起こすことがあり、カタトニアであるかの鑑別に困難がある。また、カタトニアを増悪する可能性もある。しかし、抗精神病薬は禁忌とは言え

ず、はっきりと他の合併症が認めず、興奮や不安焦燥がある場合には少量の抗精神病薬（リスペリドン等）にベンゾジアゼピン系抗不安薬を加えるとカタトニアと興奮や不安焦燥に効果があるように思える。生命にかかわるような重度の例においては、電気痙攣療法（ECT）を施行が推奨されているが、異論もある。

### おわりに

著者の長期にわたる症例追跡研究の経験から言えば、誘発要因と言われている抗精神病薬の服用もなく、また、合併症も考えにくく、単独でカタトニアになったとしか思えない例が少なからず存在することから、ASDにおいてカタトニアになりやすい素質を仮定したくなる。カタトニアを持つ自閉症者の生活の質の向上のための働きかけと本態の解明が緊急の課題となっている。

### 参考文献

- ・太田昌孝 自閉症と緊張病（カタトニア） 臨床精神医学 38（6）805-811 2009
- ・著者 ローナ・ウィング（Lorna Wing） 翻訳 久保絃章、清水康夫、佐々木正美 『自閉症スペクトル—親と専門家のためのガイドブック—』 東京書籍 1998

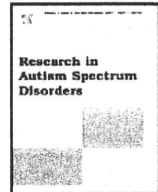
注1：Wing ローナ・ウィング イギリス生まれ。精神遅滞と自閉症スペクトル障害の研究を医学研究機構（MRC）社会精神医学部門をベースに最近まで活動を続け、同診断・評価部門にも所属した。王立精神医学会特別会員。退職した現在も、イギリスの全国自閉症協会の精神医学顧問として教育や研究、臨床活動に活発に携わっている。

注2：DSM-IV-TR アメリカの精神医学の診断統計マニュアル第4版のテキスト改訂版

注3：ICD-10 WHOの国際疾病分類第10版

注4：Shah AMITTA Shah ウィング先生と一緒にカタトニアについての共著がある。

注5：ディストニア 不随意運動の一つで、筋の持続的な収縮による、四肢や体幹をねじるような運動が特徴的である。原因は様々であるが、抗精神病薬の副作用であるパーキンソン症状として起こることがある。



## Impairment of unconscious, but not conscious, gaze-triggered attention orienting in Asperger's disorder

Wataru Sato<sup>a,\*</sup>, Shota Uono<sup>b</sup>, Takashi Okada<sup>c</sup>, Motomi Toichi<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Comparative Study of Cognitive Development (Funded by Benesse Corporation), Primate Research Institute, Kyoto University, Inuyama, Aichi 484-8506, Japan

<sup>b</sup> Department of Cognitive Psychology in Education, Graduate School of Education, Kyoto University, Yoshida-honmachi, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

<sup>c</sup> Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

<sup>d</sup> Faculty of Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 53 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 28 January 2010

Accepted 3 February 2010

#### Keywords:

Attention orienting

Asperger's disorder

Gaze

Pervasive developmental disorder (PDD)

Unconscious processing

Subliminal presentation

### ABSTRACT

Impairment of joint attention represents the core clinical features of pervasive developmental disorders (PDDs), including autism and Asperger's disorder. However, experimental studies reported intact gaze-triggered attentional orienting in PDD. Since all previous studies employed supraliminal presentation of gaze stimuli, we hypothesized that individuals with PDD may be impaired not in conscious but in unconscious gaze-triggered attention shift. We tested the hypothesis in a group of Asperger's disorder ( $N = 12$ ) and age- and gender-matched controls ( $N = 13$ ), using a cueing paradigm with supraliminal and subliminal presentation of gaze cues. Under supraliminal conditions, the gaze cueing effect was evident in both groups. Under subliminal conditions, the Asperger group, unlike the control group, did not show the gaze cueing effect. These results indicate the impairment of unconscious, but not conscious, joint attention in Asperger's disorder, which may underlie some clinical findings of social malfunction in PDD.

© 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Individuals with pervasive developmental disorders (PDDs), including autism and Asperger's disorder, are characterized primarily by qualitative impairments of social interaction (American Psychiatric Association, 2000; Matson, Compton, & Sevin, 1991). One of the most evident features of their social impairment is the deficit in joint attention (Mundy, Sigman, & Kasari, 1994). For example, when the attending physician suddenly averts his gaze to look at environmental objects during a clinical interview, an individual with PDD fails to follow his gaze direction (Okada, Sato, Murai, Kubota, & Toichi, 2003).

In contrast to such obvious clinical evidence of impaired joint attention, several experimental studies have found a normal ability to shift attention with another's gaze reflexively in PDD (Chawarska, Klin, & Volkmar, 2003; Johnson et al., 2005; Kylliäinen & Hietanen, 2004; Okada et al., 2003; Senju, Tojo, Dairoku, & Hasegawa, 2004; Swettenham, Condie, Campbell, Milne, & Coleman, 2003; Vlamings, Stauder, van Son, & Mottron, 2005; for a review see Nation & Penny, 2008). The studies have used Posner's (1980) cueing paradigm to examine joint attention (c.f., Frischen, Bayliss, & Tipper, 2007). For example, Okada et al. (2003) presented a face with eyes directed left or right to individuals with PDD, and to controls with no developmental disorder. Then, a target appeared to the right or left side of the face. The reaction time (RT) to detect the target

\* Corresponding author. Tel.: +81 568 63 0567; fax: +81 568 63 0085.

E-mail address: [sato@pri.kyoto-u.ac.jp](mailto:sato@pri.kyoto-u.ac.jp) (W. Sato).

was shorter at a validly cued location than at an invalidly cued location in both PDD and control participants. These results suggest that computerized experiments using a conventional gaze cueing paradigm cannot reveal the impaired joint attention in PDD.

Experimental social psychological studies have revealed that our social interactions are full of adaptive unconscious processes (Wilson, 2002). A recent study revealed that gaze-triggered attention could even occur unconsciously (Sato, Okada, & Toichi, 2007). Based on these data, we hypothesized it would be unconscious, rather than conscious, gaze-triggered attention shift that is impaired in PDD. Here we tested this hypothesis in a group of Asperger's disorder and age- and gender-matched typically developing controls. We used the same cueing paradigm with supraliminally or subliminally presented gaze cues, as in a previous study (Sato et al., 2007).

## 2. Methods

### 2.1. Participants

The Asperger group (3 females, 9 males; mean  $\pm$  SD age =  $17.2 \pm 6.3$  years) consisted of 11 (2 females, 9 males) with Asperger's disorder and 1 (female) with PDD not otherwise specified (PDD-NOS), who did not satisfy all the diagnostic criteria for Asperger's disorder but exhibited mild symptoms of PDD. The diagnoses, based on the DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000), were made by psychiatrists with expertise in developmental disorders. Neurological and psychiatric problems other than those associated with PDD were ruled out. Participants were taking no medication. The Full-scale IQ, measured by the WAIS-R or WISC-R, of all participants in the Asperger group scored in the normal range (Full-scale IQ =  $106.8 \pm 9.3$ ; Verbal IQ =  $106.4 \pm 13.1$ ; Performance IQ =  $104.2 \pm 10.0$ ). Participants in the control group (3 females, 10 males; mean  $\pm$  SD age =  $19.7 \pm 1.9$  years) were matched for age and gender with the Asperger group. All participants had normal or corrected-to-normal visual acuity. After the procedure and purpose of the study were explained fully and before testing, written informed consent was obtained from the participants or their parents.

### 2.2. Experimental design

The experiment was constructed as a two-factorial mixed randomized-repeated design, with group (Asperger or control) as the randomized factor, and presentation condition (subliminal or supraliminal) as the repeated factor.

### 2.3. Apparatus

The events were controlled by SuperLab Pro 2.0 (Cedrus) and implemented on a Windows computer (MA55J, NEC). The stimuli were presented on a 19-in. CRT monitor (GDM-F400, Sony) with a refresh rate of 100 Hz and a resolution of  $1024 \times 768$  pixels. The participants' responses were recorded using a response box (RB-400, Cedrus).

### 2.4. Stimuli

The gaze cues consisted of schematic faces in which the eye gaze was directed toward either the left or right. Masks were mosaic patterns that covered all of the facial features of the cue stimuli. The cues and masks subtended  $6.5^\circ$  vertically  $\times$   $6.5^\circ$  horizontally. The target was an open circle subtending  $1.0^\circ$  vertically  $\times$   $1.0^\circ$  horizontally. These stimuli consisted of a black line drawing on a white background.

### 2.5. Procedure

The procedure was identical to that of a previous study (Sato et al., 2007). The experiments were conducted individually in a small room. The participant was seated comfortably with her/his head supported by a chin-and-forehead rest located 0.57 m from the screen.

A threshold assessment session was first conducted. The stimulus onset asynchrony (SOA) between the target and mask was manipulated. To assess the upper limit of SOA for subliminal presentation in each participant, blocks of 20 subliminal cue presentation trials, i.e., 10 each for the left and right gaze directions, were prepared. In each trial, after the presentation of a fixation point, i.e., a small black "+" lasting 680 ms, the gaze cue was presented in the center of the monitor, after which the mask was presented in the same location. The presentation time of the mask was adjusted so that the total presentation period of the gaze cue and the mask was 200 ms. The order of gaze direction was randomized. The participant was asked to orally answer the question, "Did you see the gaze? If so, report the direction of the gaze." They were also asked not to guess at answers. The participants responded either "Yes" or "No," and in the case of the former, they then reported the gaze direction that they had seen. Starting with 10 ms, the SOA was prolonged by 10 ms increments. After the participants finished each block, the performance was investigated. If the participant correctly recognized at least 1 of the 20 stimuli, the corresponding SOA was regarded as the lower limit of conscious awareness for the cue for that participant, and an SOA 10 ms shorter than that limit was used in the trial session. The mean ( $\pm$ SD) SOA was as  $19.2 \pm 10.9$  and  $14.7 \pm 7.8$  ms for the Asperger and control groups, respectively (two-tailed *t*-test,  $t(23) = 1.21$ , *n.s.*).

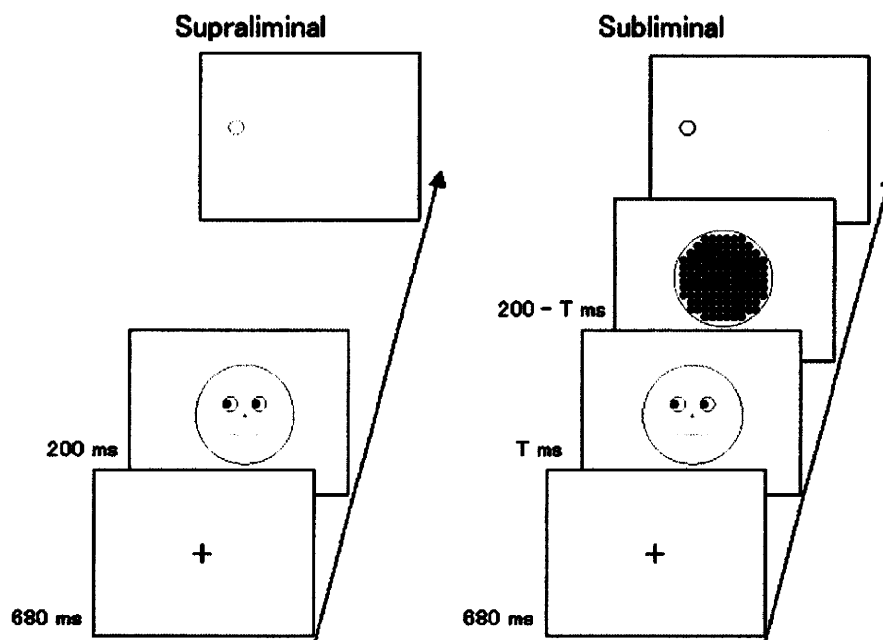


Fig. 1. Illustrations of stimulus presentations. In the subliminal presentation, the presentation time of the gaze cue ( $T$ ) was adjusted for each participant's threshold and the presentation period of the mask was also adjusted so that the total period of the gaze cue and the mask was 200 ms.

The trial session was then conducted. The participant completed a total of 144 trials, presented in two blocks of 72. Each block contained an equal number of valid and invalid trials for each presentation condition. The order of cue validity was randomized within each block. The order of presentation condition was counterbalanced across participants. At the beginning of each block, the participant received 10 practice trials. A short break was interposed after 36 trials in each block, and a longer break was interposed after each block.

For each trial (Fig. 1), a fixation point, i.e., a small black "+", was presented for 680 ms at the center of the screen. The gaze cue was then presented at the same location. Subsequently, a target was presented in either the left or right visual field ( $5.0^\circ$  apart from the center) until a response was made. The participant was instructed to specify as quickly as possible whether the target appeared on the left or right side of the screen by pressing the corresponding key on the switch box using the left or right index finger, respectively.

After the completion of all trials, debriefing was conducted and the participant was asked whether she/he had consciously perceived the gaze cues in the subliminal presentations. We confirmed that none of the participants had consciously perceived the gaze cues in the subliminal presentations.

## 2.6. Data analysis

The median correct reaction time (RT) under each condition was calculated for each participant. The differences in RT between valid and invalid conditions were then calculated as a measure of the gaze cueing effect as in previous studies (e.g., Okada, Sato, & Toichi, 2006). The RT differences were analyzed using a 2 (group: Asperger or control)  $\times$  2 (presentation condition: subliminal or supraliminal) analysis of variance (ANOVA). For significant interactions, follow-up multiple comparisons were conducted for the group factor using  $t$ -tests (two-tailed) with the Bonferroni correction. One-sample  $t$ -tests (two-tailed) were also performed to test for differences from zero with the Bonferroni correction.

Preliminary analyses were conducted for error percentages. The error rates were small ( $<5\%$ ) and there was no evidence of a speed-accuracy trade-off phenomenon. Hence, we report only the RT results.

## 3. Results

The ANOVA for the differences in RT between validly and invalidly cued conditions (Fig. 2) revealed a significant interaction of group  $\times$  presentation condition ( $F(1,23) = 5.90, p < .05$ ). The main effect of presentation condition was also significant ( $F(1,23) = 38.88, p < .001$ ).

Follow-up analyses for the interaction revealed that there was a significant between-group difference in the subliminal condition ( $t(23) = 3.33, p < .001$ ), which indicated a larger RT difference for the control group than for the Asperger group. There was no significant between-group difference in the supraliminal condition ( $t(23) = 1.34, n.s.$ ).



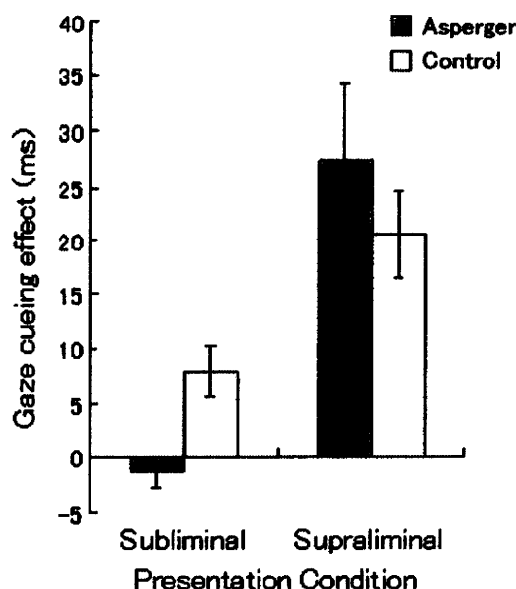


Fig. 2. Mean (with SE) gaze cueing effect (i.e., differences in reaction time between validly and invalidly cued conditions).

Bonferroni-corrected one-sample *t*-tests were performed to test for differences from zero. All conditions differed significantly from zero ( $t_s > 2.87$ ,  $p_s < .05$ ), with the exception of subliminal presentations to the Asperger group ( $t(11) = 0.92$ , *n.s.*).

#### 4. Discussion

Congruent with previous studies that used the supraliminal presentation of gaze cues (Nation & Penny, 2008), we found a gaze cueing effect for both the Asperger and control groups under supraliminal conditions. These data confirm that conscious gaze-triggered attention orienting is not impaired in individuals diagnosed with PDD.

Under subliminal conditions, however, there was a gaze cueing effect in the control group, but not in the Asperger group. The triggering of attention orientation in participants without developmental disorders by the unconscious gaze cue is consistent with previous results (Sato et al., 2007). The impairment in the orienting response triggered by an unconscious gaze cue in Asperger's disorder is a novel finding. This finding seems consistent with previous behavioral studies that have reported impairment in the unconscious processing of facial stimuli in individuals with PDD (e.g., Hall, West, & Szatmari, 2007). The results support the hypothesis that individuals with PDD have impaired unconscious, but not conscious, gaze-triggered attention.

Our results can explain the discrepancy between previous clinical (Mundy et al., 1994) and experimental (Nation & Penny, 2008) findings on joint attention in PDD. Psychophysical studies have shown that, contrary to what intuition might suggest, humans consciously perceive only very restricted areas within the range of areas available for immediate attention (Simons & Rensink, 2005). Consistent with this notion, psychological studies have indicated that social behaviors are heavily influenced by unconscious processing (Wilson, 2002). In particular, previous research has found that gaze-triggered attention orienting occurs unconsciously (Sato et al., 2007). Thus, individuals that exhibit typical developmental milestones have at least two mechanisms to achieve automatic joint attention: conscious processing of the gazes of others that occur within restricted attended areas and unconscious processing of the gazes of others that occur within broader unattended areas. Our results indicate that individuals with PDD have access to only a single conscious mechanism for the achievement of joint attention; therefore, these individuals may fail to show joint attention in relation to individuals outside of the range of conscious attention.

Our finding of impaired unconscious gaze processing in individuals diagnosed with PDD corroborates evidence from neuroscientific literature. A neuroimaging study of typically developing participants reported the involvement of the amygdala in the unconscious processing of gaze (Whalen et al., 2004). A study of patients with unilateral amygdala incisions indicated that the amygdala is involved in gaze-triggered attention orienting (Okada et al., 2008). Considering the neural network from which the amygdala receives visual input, i.e., the subcortical pathway via the pulvinar and superior colliculus (Adolphs, 2002), it is possible that the amygdala processes the information derived from gaze, even before conscious awareness has emerged. Postmortem histopathological (e.g., Schumann & Amaral, 2006) and neuroanatomical imaging (e.g., Schumann et al., 2004) studies have reported a pronounced abnormality of the amygdala in individuals diagnosed with PDD. Neuroimaging studies have reported that these individuals show reduced activity of the amygdala in the processing of gaze (e.g., Baron-Cohen et al., 1999). These data suggest that dysfunction of the amygdala may be the neural background of the impairment of the unconscious gaze-triggered attention orienting in individuals with PDD.

In contrast, the conscious awareness of visual stimuli is implemented in the cortical visual areas (Treisman & Kanwisher, 1998). Neuroimaging studies in normatively developing participants showed the activation of some cortical visual areas, including the superior temporal sulcus (STS) region, in response to supraliminally presented gaze (e.g., Hoffman & Haxby, 2000). A neuroimaging study in individuals with PDD also reported the activation of the STS region in the conscious processing of gaze (Baron-Cohen et al., 1999). These data suggest that the cortical pathways involved in the conscious processing of gaze are not impaired in PDD.

Controversy persists about whether automatic processing can be identified with the absence of consciousness (Tzelgov, 1997). Our results indicate that automatic gaze-triggered attention consists of conscious and unconscious processes, with one dissociable from the other. It has been proposed that automatic processes could derive from either heredity or practice (Hasher & Zacks, 1979). We speculate that individuals with PDD may have innate impairments in the unconscious subcortical system, but can acquire, through practice, the conscious cortical system that allows joint attention.

In summary, our results showed gaze-triggered attentional orienting for both the Asperger and control groups under supraliminal conditions; however, the Asperger group, unlike the control group, did not show the gaze cueing effect under subliminal conditions. These results indicate the impairment of unconscious, but not conscious, joint attention in Asperger's disorder, which may underlie some clinical findings of social malfunction in PDD.

## References

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169–177.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual for mental disorders (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., et al. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience*, 11, 1891–1898.
- Chawarska, K., Klin, A., & Volkmar, F. (2003). Automatic attention cueing through eye movement in 2-year-old children with autism. *Child Development*, 74, 1108–1122.
- Frischen, A., Bayliss, A. P., & Tipper, S. P. (2007). Gaze cueing of attention: Visual attention, social cognition, and individual differences. *Psychological Bulletin*, 133, 694–724.
- Hall, G. B., West, C. D., & Szatmari, P. (2007). Backward masking: Evidence of reduced subcortical amygdala engagement in autism. *Brain and Cognition*, 65, 100–106.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108, 356–388.
- Hoffman, E. A., & Haxby, J. V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nature Neuroscience*, 3, 80–84.
- Johnson, M. H., Griffin, R., Csibra, G., Halit, H., Farroni, T., De Haan, M., et al. (2005). The emergence of the social brain network: Evidence from typical and atypical development. *Development and Psychopathology*, 17, 599–619.
- Kylliäinen, A., & Hietanen, J. K. (2004). Attention orienting by another's gaze direction in children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 435–444.
- Matson, J. L., Compton, L. S., & Sevin, J. A. (1991). Comparison and item analysis of the MESSY for autistic and normal children. *Research in Developmental Disabilities*, 12, 361–369.
- Mundy, P., Sigman, M., & Kasari, C. (1994). The theory of mind and joint-attention deficits in autism. In S. Baron-Cohen & H. Tager-Flusberg (Eds.), *Understanding other minds: Perspectives from autism* (pp. 181–203). New York: Oxford University Press.
- Nation, K., & Penny, S. (2008). Sensitivity to eye gaze in autism: Is it normal? Is it automatic? Is it social? *Development and Psychopathology*, 20, 79–97.
- Okada, T., Sato, W., Murai, T., Kubota, Y., & Toichi, M. (2003). Eye gaze triggers visuospatial attentional shift in individuals with autism. *Psychologia*, 46, 246–254.
- Okada, T., Sato, W., Kubota, Y., Usui, K., Inoue, Y., Murai, T., et al. (2008). Involvement of medial temporal structures in reflexive attentional shift by gaze. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 3, 80–88.
- Okada, T., Sato, W., & Toichi, M. (2006). Right hemispheric dominance in gaze-triggered reflexive shift of attention in humans. *Brain and Cognition*, 62, 128–133.
- Posner, M. I. (1980). Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3–25.
- Sato, W., Okada, T., & Toichi, M. (2007). Attentional shift is triggered by gaze without awareness. *Experimental Brain Research*, 183, 87–94.
- Schumann, C. M., & Amaral, D. G. (2006). Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *Journal of Neuroscience*, 26, 7674–7679.
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., et al. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; hippocampus is enlarged at all ages. *Journal of Neuroscience*, 24, 6392–6401.
- Senju, A., Tojo, Y., Dairoku, H., & Hasegawa, T. (2004). Reflexive orienting in response to eye gaze and an arrow in children with and without autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 445–458.
- Simons, D. J., & Rensink, R. A. (2005). Change blindness: Past, present, and future. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 16–20.
- Swettenham, J., Condie, S., Campbell, R., Milne, E., & Coleman, M. (2003). Does the perception of moving eyes trigger reflexive visual orienting in autism? *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*, 358, 325–334.
- Treisman, A. M., & Kanwisher, N. G. (1998). Perceiving visually presented objects: Recognition, awareness, and modularity. *Current Opinion in Neurobiology*, 8, 218–222.
- Tzelgov, J. (1997). Specifying the relations between automaticity and consciousness: A theoretical note. *Consciousness and Cognition*, 6, 441–451.
- Vlamings, P., Stauder, J. E. A., van Son, I. A. M., & Mottion, L. (2005). Atypical visual orienting to gaze- and arrow-cues in adults with high functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 267–277.
- Whalen, P. J., Kagan, J., Cook, R. G., Davis, F. C., Kim, H., Polis, S., et al. (2004). Human amygdala responsivity to masked fearful eye whites. *Science*, 306, 2061.
- Wilson, T. D. (2002). *Strangers to ourselves: Discovering the adaptive unconscious*. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press.

## 特集：ADHD(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder)をめぐって

岡田 俊\*

### 成人期 AD/HD の診断と治療

児童青年精神医学とその近接領域 51(2)：77—85 (2010)

AD/HD は、児童期のみならず、青年期、さらには成人期まで持続し、患者の社会生活機能を妨げることが認知されるようになった。本稿では、成人における AD/HD の臨床像とその診断について述べた後、併存障害、特に双極性障害と物質使用障害を取り上げ、診断と治療上の留意点について述べた。成人期の AD/HD を対象にした二重盲検試験から、methylphenidate, atomoxetine, bupropion (本邦未発売)、三環系抗うつ薬の有効性が示唆されている。AD/HD は、物質使用障害のリスク因子であり、行為障害や双極性障害などの併存障害があると、そのリスクはさらに高まる。児童期からの methylphenidate 治療は、物質使用障害のリスクを軽減することが明らかとなっているが、成人期の服用では中枢刺激薬の依存リスクが異なる可能性もあり、中枢刺激薬の投与について一層の慎重さが要求される。既に物質使用障害を認める成人には、中枢刺激薬よりも依存リスクのない atomoxetine や bupropion の使用が推奨される。日本においては、成人期の AD/HD に対する治療薬が失われたという現状にあり、早急の対策が不可欠である。

**Key words** : attention-deficit/hyperactivity disorder, methylphenidate, atomoxetine, diagnosis, comorbidity, substance use disorder

#### I. はじめに

注意欠陥／多動性障害 (AD/HD) は、7 歳未満から認められる不注意、多動性—衝動性という行動上の特性によって特徴づけられる発達障害である (American Psychiatric Association, 1994)。典型的には、11 歳頃に多動性が、13 歳頃に衝動性が軽減するが、不注意はしばしば成人期まで持続する。しかし、近年では、多動性—衝動性も、児童期とは異なる臨床症状を呈しながら成人期まで持続することが多いことが知られるようになった。近年の疫学調査によれば、AD/HD の有病率は学童期が約 6 % であるのに対し (Biederman, 1998)、成人期でも 5 % に及ぶことが明らかになった (Biederman et al., 1995)。また、成人期になって診断基準を満たさなくなった者でも、その多くに診断閾値以下の

AD/HD 症状が認められたり、社会生活機能が損なわれていることが報告されている (Biederman et al., 2009)。今日では、DSM-III で残遺型 ADHD に分類されていた成人の AD/HD も、DSM-IV では adult AD/HD として位置づけられるようになり、積極的な臨床的介入と見なされるようになった。

AD/HD のある児童は、家族、仲間、教師との対人関係、学業などに困難を来とし、自尊心が育まれにくい。そのような発達過程における障害は、患者の抱える行動様式を複雑に変容させる。齊藤ら (2008) は、AD/HD に反抗挑戦性障害、行為障害、さらには反社会性パーソナリティ障害に至る外在化障害と、AD/HD に受動攻撃的反抗、不安障害や気分障害、さらには境界性、回避性、依存性、受動攻撃性パーソナリティ障害に至る内在化障害に分け、AD/HD 児童の心理的発達について概念化している。

このことは成人期 AD/HD における介入が、

\*京都大学大学院医学研究科精神医学分野  
e-mail: tksokada@kuhp.kyoto-u.ac.jp

より複雑な医療的支援を必要とすることを意味しているが、小児期と同じく、methylphenidate (MPH) や atomoxetine (ATX) をはじめとするAD/HD治療薬が、学童期のみならず青年期、成人期のAD/HDの中核症状を改善することが明らかにされている。日本でも、成人期のAD/HDに対してMPH速放錠が適応外使用され、その多くは依存形成などの問題を引き起こすことなく使用されてきた。しかし、むしろAD/HDではない者を中心に「リタラー」と俗称されるMPH乱用者の存在が認識され、規制当局はMPH徐放錠の認可と時期を同じくしてMPH速放錠の規制強化を指示するに到った。その結果、MPH速放錠は、日本で適応を取得しているナルコレプシーにしか使用できなくなり、また一方ではMPH徐放錠も児童期におけるAD/HDにしか適応を取得していないことから、成人期のAD/HDに対する治療薬が失われるという事態に至っている。現在、成人期AD/HDに対するATXの第Ⅲ相試験が実施されているが、臨床試験で有効性と安全性が確認され、ATXが成人期AD/HDに対する適応取得するとしても、それまではもうしばらく時間を要すると見込まれる。一部には、MPH乱用者が「軽症うつ病・抑うつ神経症」に対する適応が削除されていないpemolineを不適切な方法で入手しようとする動きもある。本剤は依存性のみならず肝毒性があり、海外では発売中止になっていることを考えると、pemoline乱用者における肝不全による死亡事例の発生が危惧される。また、modafinilもナルコレプシー治療薬として市販されているが、海外においてもAD/HD治療薬としてのシェアが低く、効果も比較的弱く、皮疹等の副作用の報告されていることを考えると、本剤の使用が推奨されるということにはならない。MPHやATXの適応が、成人期のAD/HDまで拡大される、さらには新たな治療選択肢が登場することが望まれる。

本稿ではAD/HDの診断と治療について再考し、現在直面している問題点を明らかにしたい。

## Ⅱ. 成人期におけるAD/HDの診断と併存障害

成人期におけるAD/HDの診断も、不注意、多動性—衝動性によって下される。しかし、成人期になると、その人に求められる社会的要請や生活環境も変化することから、症状の現れ方にも少なからず相違が見られる(Weiss et al., 2004)。例えば、物事を計画的に進められないということは、AD/HD患者の職業上に決定的な打撃を与えることになる。面倒な仕事を先延ばしにしたり、自信が持てないために新たなチャレンジを避ける、興味のあることには集中するが、他のことには注意が散りやすい。頻繁な転職や衝動的な買い物が多かったり、性的逸脱や事故が多いこともある。常に身体のどこかが動いていたり、いつも心の中が落ち着かず、常になにがしかの作業をしていることもある。また、感情の起伏の激しさが顕著なこともある。

Wender (1998) は、多動性(じっとしてられない、くつろげない、常に動き回っている、じっと座って仕事をすることができない、活動をしていないと不快である)、不注意(会話に集中してられない、読み物に集中できない、何度も読み直さないと理解できない、物事を忘れやすい)に加えて、以下の5つのうち少なくとも2つを成人期AD/HDの診断に必要な症状として挙げた。1) 感情の不安定性(気分変動、うつから軽度の高揚感までを変動する)、2) 激しやすさ(かんしゃくをおこす、気が短い、怒りの制御が困難)、3) 感情の揺れ動きやすさ(困惑しやすい、取り乱しやすい、ストレスが加わると参ってしまう、日常的なストレスで混乱しやすい)、4) 順序立てて行動できない(作業を完遂できない、仕事を順序立てて行えない、家事を順序立てて行えない、遅刻したり、物事の優先順位を考えて行動することができない、場当たりの行動をする) 5) 衝動性(熟慮せずに行動する、待てない、思いつきで行動する、文脈を考えない、危険な行動に及ぶ)。Hall-owell らも、成人期AD/HDの臨床特徴をあげ、20項目のうち12項目以上があればAD/HDと