

診断できると述べている (Hallowell et al., 1994)。しかし、いかなる診断基準においても、7歳以前から症状が存在すること、すなわち児童期からAD/HDであったことが求められるが、成人期になってからの受診では、就学前のエピソードを把握しにくい。就学前の状況を把握するためには、親の問診から得られた生育歴や、保育園や幼稚園における記録が役立つことが多い。

成人期AD/HDのもう一つの特徴は、多くの併存障害が存在することである。前述したように、外在化障害として、しばしば反抗挑戦性障害や行為障害を併存することは広く知られている。その他にも、気分障害（うつ病性障害、気分変調症、双極性障害）が19～37%，不安障害が25～50%，物質使用障害が32～53%，パーソナリティ障害が10～28%に認められるという (Roy-Bryne et al., 1997; Troller, 1999; Biederman et al., 1993; Hornig, 1998)。これらの併存障害は、患者の社会生活上の困難を増幅させ、さらなる二次障害を引き起こす。

### III. AD/HDと気分障害の併存と鑑別

現在、児童精神医学における最も重要なトピックのひとつは、小児期発症双極性障害とAD/HDの鑑別と併存をめぐる問題である。この理由は、小児期発症双極性障害の臨床症状が非定型的であり、気分変動よりも不機嫌、焦燥、易刺激性などの情動面での変化やそれに伴う破壊的行動が前景にたち、AD/HDとの症状学的な類似点が認められること、またAD/HD児童のうち双極性障害との併存例は3分の1に及ぶと報告されているからである。(Findling et al., 2002)。

米国では、小児期発症双極性障害の診断が拡大する一方で、初期の報告から程なくして過剰診断への警鐘も鳴らされ、双極性障害の診断にあたっては気分症状の存在に着目することの重要性が指摘されてきた (Kasanin, 1931)。しかし、現在では、不機嫌のみを主徴とし、気分症状を伴わない子どもの双極性障害の存在が議論

されている。そのようななか、近年では子どもの双極性障害の存在に否定的な見解を示す研究者もあり、ADHDに対する中枢刺激薬の早期からの積極的投与が医原性に気分変動を産み出し「双極性障害」と診断されているという懸念、さらには、ADHDに新規抗精神病薬を使用できるよう、双極性障害の診断を拡大し、両者の併存を強調するインセンティブが働いたという懸念まで表明されたために、子どもの双極性障害の存在はさらに混沌としたものになった。

しかし、米国の児童精神科医が、子どもの双極性障害について何ら検証することなく盲信してきたわけではない (Geller et al., 2008)。実際、Gellerらの調査によれば、双極性障害の児童の第一度親族では、28.2%に双極I型障害を伴い、対照群やADHD群よりも有意に多かったことを報告している。また、Gellerらの別の研究では、双極I型障害と診断された児童を8年間追跡すると、その44.4%に躁病エピソードが、35.2%に物質使用障害が併存していた。また、Lewinsohnら (2000) の追跡調査でも、半数強の子どもが24歳まで双極性障害と診断されたといい、子どもの双極性障害は成人期の双極性障害と関連した病態と見なしうる。しかし、同時に全例が成人期に双極性障害と診断されていないことにも留意しなければならない。

小児期発症双極性障害の長期転帰は、まだ十分に明らかになっていないが、これまでの報告から見ると、気分変動が目立たなくなる一群から気分の変動が寛徐になり、躁病相とうつ病相が明確になるケースまで幅があるようである。後者は明確な気分変動がある以上、AD/HDに双極性障害が併存する可能性を念頭に置きさえすれば、成人期における診断は容易であるが、前者の場合に診断は容易ではない。双極性障害がスペクトラムとして拡大し、軽症の気分変動があるケースでは境界性パーソナリティ障害との類同性があると考えられていることと照らし合わせると、情緒不安定性の顕著なAD/HDの成人期患者に遭遇した場合には、パーソナリティ障害の可能性とともに双極性障害の可能性を

念頭に置く必要があるだろう。

#### IV. 物質使用障害のリスク因子としてのAD/HD

Schubiner らは、物質乱用治療施設の入所者201人のうち24%にAD/HDの診断基準を、3分の2が行為障害の診断基準を満たすことを報告した(Schubiner et al., 2000)。しかし、Levin らのcocaine依存症者の調査では、AD/HD症状がある者は21%に及ぶが、児童期からAD/HDの臨床症状があったと確認される者はその半数に過ぎなかったとして、AD/HDの併存率を調べる場合に慎重を要することに注意喚起している(Levin et al., 1998)。ただし、この点を考慮しても、アルコールを含めた依存性物質の物質使用障害の患者におけるAD/HDの併存率は15~25%の間であると推定されている(Wilens, 1998)。

Biederman らの研究によれば、AD/HDがある青年120人とAD/HDがない青年120人の物質使用障害の併存率はともに15%であったが、4年間の追跡を行ったところ、AD/HD群の方が物質使用障害に至るまでの期間が有意に短い(1.2年対3.0年;  $p < 0.01$ )ことが明らかになった(Biederman et al., 1997)。Wilens らは、AD/HDがある青年120人とAD/HDのない青年268人を比較し、物質使用障害の平均発症年齢がAD/HD群では19歳、非AD/HD群では22歳であり、AD/HD群の方が早期に物質使用障害を併存すること、さらに、成人期における物質使用障害の併存率を調べると、AD/HD群が48%、非AD/HD群が30%であり、AD/HD群では物質使用障害が高頻度に併存することを示した(Wilens et al., 1997)。また、行為障害や双極性障害を併存するAD/HD患者では、AD/HD単独の患者に比べて、物質使用障害の頻度が高く、また早期に発症することも明らかになっている(Wilens, 2004)。

さらに、AD/HDに併存した物質使用障害は長期に持続すること(非AD/HD群の平均95.9カ月に対し133.1カ月)(Wilens et al., 1998)、アルコールから依存性物質へ、依存性物質の中

でも依存性の強いものへと早期に移行し、依存性の弱い物質へと戻ることが少ないと明らかにされている(Biederman et al., 1998)。

これらのエビデンスからみて、AD/HDは物質使用障害のリスク要因であり、双極性障害や行為障害などの併存症は、物質使用障害のリスクを高めることが明らかになっている。しかし、AD/HDの臨床症状を自己治療するために、薬物乱用を開始するのか、その他の心理社会的問題が依存リスクを高めるのかについては明らかでない。物質乱用の動機を調べたHorner らの調査では、AD/HDの有無にかかわらず、多幸感を得ることが最大の動機となっていることから、依存性物質のもつ向精神作用に着目する必要がある(Horner et al., 1997)。

#### V. 成人期AD/HDにおいて中枢刺激薬がもたらす依存リスク

MPHをはじめとする中枢刺激薬は、側坐核を含む報酬系を刺激することから依存性を有する薬剤である。かつては、児童期における中枢刺激薬の投与が、将来における物質使用障害のリスクを高めるのではないかとの懸念があった(Klein et al., 2002)。Biederman らは、薬物治療を受けたAD/HDの児童56人、薬物療法を受けていないAD/HDの児童19人、健常の児童137人を比較し、物質使用障害の有病率を調べた。その結果、対照群に比べて治療を受けていないAD/HDの児童は、物質使用障害の有病率が有意に高かったが(オッズ比6.3)、薬物療法を受けたAD/HDの児童は、薬物療法を受けていない児童に比べて物質使用障害の有病率が有意に低かった(オッズ比0.15)(Biederman et al., 1999)。このことから、児童期における中枢刺激薬の投与は、将来の物質使用障害の発症に対して保護的に働くことが明らかになっている。しかし、既に成人したAD/HD患者に対する中枢刺激薬の投与がもたらす依存リスクはまだ十分に明らかでない。動物実験の結果によれば、中枢刺激薬に曝露される年齢によって、依存リスクが異なる可能性も示唆される(Andersen et al.,

2002)。成人期になると併存症や二次障害の併存も頻度を増すことを考慮すると、成人期における中枢刺激薬の投与には、より慎重さを要求されることになる。

近年の研究からは、投与方法による薬物動態の違いが依存リスクを決定づけることが知られている(Huss et al., 2002)。すなわち、同じMPHであっても静脈内投与あるいは吸引のように、急速な血中濃度上昇が多幸感を引き起こす場合には薬剤への渴望も引き起こされやすい。しかし、経口剤では血中濃度上昇が緩やかなため、依存リスクは低くなる(Volkow et al., 1995)。さらに、MPH徐放錠の場合には、血中濃度の立ち上がりがさらに緩やかであり、また血中濃度も緩やかな上昇カーブを描くように製剤設計されており、主観的にも効果の実感や多幸感が得られにくい剤型となっている。さらに、錠剤の粉碎等が行えないことから内服以外での服用を防ぐことができるという点で安全性が高い。しかし、既に何らかの薬剤に対する依存が認められる場合にはMPHの依存リスクを考え、ATXやbupropion(本邦未発売)、三環系抗うつ薬による薬物療法が推奨される(Wilens, 2004)。

## VI. 成人期AD/HDに対する薬物療法のエビデンス

速放性MPHの有効性は、7つのプラセボ対照二重盲検比較試験で示されている(Wender, et al., 1985; Spencer et al., 1995; Bouffard et al., 2003; Kooij et al., 2004; Boonstra et al., 2005; Spencer et al., 2005; Turner et al., 2005)。その結果、AD/HDの臨床症状(Spencer et al., 1995; Kooij et al., 2004; Spencer et al., 2005)だけでなく、認知機能(Bouffard et al., 2003; Boonstra et al., 2005; Turner et al., 2005)、心理社会的状況(Spencer et al., 1995; Kooij et al., 2004)が改善することが示唆されている。

Wenderら(1985)は、AD/HDの成人37人を対象に、5週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(MPHの用量は43.2mg/日)。その

結果、医師の評価した臨床全般改善度に基づくと、中等度から著明な改善を認めた患者の割合がプラセボ群は11%に対し、MPH群は11%であった。不安、不眠などの副作用が約30%に認められ、うち1人は顕著(-4.54kg)な体重減少が認められたという。

Spencerら(1995)は、AD/HDの成人23人を対象に、7週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(MPHの用量は30mg/日、60mg/日、90mg/日)。その結果、医師の評価した臨床全般改善度に基づくと、著明な改善が投与1週後から30週まで持続し、その臨床効果も用量依存性が認められた。副作用として、食欲低下、不眠、不安、心拍数のわずかな増大、体重減少が認められた。

Bouffardら(2003)は、AD/HDの成人を対象にしたプラセボ対照二重盲検比較試験を行った。MPHの用量は最初の2週間は30mg/日、その後の2週間は45mg/日であった。その結果、不安や抑鬱の軽減、持続遂行検査の成績の向上が認められた。副作用として、頭痛、食欲低下、不眠が認められた。

Kooijiら(2004)は、AD/HDの成人45人を対象に、3週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(MPHの用量は0.9mg/kg/日)。その結果、ADHD-RS、臨床全般改善度において、プラセボの奏効率7%に対し、MPH群は38%であった。副作用として、食欲低下が22%(プラセボ群では4%)に認められた。

Boonstraら(2005)は、AD/HDの成人24人を対象に、単回投与によるプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(MPHの用量は30mg)。その結果、ワーキングメモリーや注意に改善が認められた。

Spencerら(2005)は、AD/HDの成人43人を対象に、3週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(MPHの用量は0.1mg/kg/日)。その結果、持続遂行検査の反応抑制に改善がみられた。

Turnerら(2005)は、AD/HDの成人142人を対象に、6週間のプラセボ対照二重盲検比較

試験を行った(MPH の用量は3.3 mg/kg/日)。その結果、30%以上の症状が改善が認められた割合は、プラセボ群の19%に対して、MPH 群は76%であった。副作用として、食欲低下が27%(プラセボ群は7%), 口渴が35%(プラセボ群0%), 気分変動が30%(プラセボ群が5%)に認められた。

徐放性 MPH に関するエビデンスは、まだ数少ない。Stein は、徐放性 MPH(18–54 mg/日)について9カ月間のオープン試験を青年264人と成人136人に実施しているが、85%で著明な効果、または良好な効果が得られたと報告しており、アドヒアラランスも良好であった(Stein, 2003)。

上記のように、成人期 AD/HD 対する MPH の有効性は確立している。近年、行われたメタアナリシスでも MPH の有効性が再確認されている(Faraone et al., 2004)。また、AD/HD 症状の改善には用量依存性が認められたが、適正用量を超えた使用では、それ以上の効果は得られないことが明らかになっている(Greenhill et al., 2002)。

ATX に関しては、2つの二重盲検比較試験(Spencer et al., 1998; Michelson et al., 2003)が実施されている。

Spencer ら(1998)は、AD/HD の成人22人を対象に、3週間のプラセボ対照二重盲検比較試験を行った(ATX の用量は76 mg/日)。その結果、ADHD-RS のスコアが30%以上改善した割合は、プラセボ群の10%に対して、ATX 群は52%であった。ATX 群では、ストループテストの成績も改善した。副作用として、不眠が ATX 群の13.6%に認められた。

米国とカナダの31施設で行われた大規模の二重盲検比較試験(n=280,256)が行われている(Michelson et al., 2003)。試験実施期間は10週間であり、ATX の用量は120 mg/日を目標とした。Conner's Adult ADHD Rating Scale(CAARS)において顕著な改善が認められた割合は、観察者評価で28%対18%，患者評価で19%対12%であり、臨床効果は多動や衝動性よ

りも不注意での改善が顕著であった。また、臨床全般改善度もプラセボ群に比べて有意に改善していた。副作用としては、口渴21%，不眠21%，吐気12%，食欲不振12%，性欲減退7%，勃起障害10%，めまい6%，心拍数増加，血圧上昇，躁動が認められた。なお、AD/HD の成人を対象に、ATX 長期の有効性と安全性を比較した臨床試験は行われていない。

その他の薬剤では、プラセボとの二重盲検によるエビデンスが bupropion (Wilens et al., 2001; Kuperman et al., 2001), 三環系抗うつ薬の desipramine (Wilens et al., 1996) に対して得られている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬の有効性を示すエビデンスはほとんどなく(Wender et al., 2001), 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の vanlafaxine のエビデンスも、うつとの併存例に限られている(Hornig-Rohan et al., 2002)。

## VII. まとめ

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。しかし、成人期の AD/HD は、発達過程における影響に加え、さまざまな併存障害を伴う。とりわけ、双極性障害の併存、物質依存の併存は臨床的にも重要である。

成人期の AD/HD に対しては、二重盲検試験の結果から、MPH, ATX, bupropion, 三環系抗うつ薬の有効性が示唆され、臨床症状のみならず、実行機能障害などの神経心理学的所見を改善することも明らかにされている。中枢刺激薬の AD/HD 患者に対する投与では、児童期からの MPH 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、動物実験では、児童と成人で中枢刺激薬による依存リスクが異なることが示唆されている。したがって、成人期における中枢刺激薬の投与には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 ATX や bupropion の使用が推奨される。

## 文 獻

- American Psychiatric Association (1994): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)*, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Andersen, S. L., Arvanitogiannis, A., Pliakas, A. M. et al. (2002): Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nature Neuroscience*, 5, 13-14.
- Biederman, J. (1998): Attention-deficit/hyperactivity disorder: A life-span perspective. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 7), 4-16.
- Biederman, J., Wilens, T. E., Mick, E. et al. (1998): Does attention-deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 44, 269-273.
- Biederman, J., Farone, S. V., Spencer, T. et al. (1993): Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1792-1798.
- Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. (2009): Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder: Impact of remission definition and symptom type. *American Journal of Psychiatry*, 157, 816-818.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E. et al. (1995): Psychoactive substance use disorders in adults with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): Effects of ADHD and psychiatric comorbidity. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1652-1658.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E. et al. (1997): Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Findings from a four-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 21-29.
- Biederman, J., Wilens, T., Mick, E. et al. (1999): Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*, 104(2), e20.
- Bouffard, R., Hechtman, L., Minde, K. et al. (2003): The efficacy of 2 different dosages of methylphenidate in treating adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 546-554.
- Boonstra, A. M., Kooij, J. J. S., Oosterlaan, J. et al. (2005): Does methylphenidate improve inhibition and other cognitive abilities in adults with childhood-onset ADHD? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27, 278-298.
- Faraone, S. V., Spencer, T., Aleardi, M. et al. (2004): Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating the attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 24-29.
- Findling, R. L., Kowatch, R. A., Post, R. M. (2002): *Pediatric bipolar disorder: A handbook for clinicians*. London, Martin Dunitz. (十一元三監訳, 岡田俊訳 (2008) : 児童青年期の双極性障害: 臨床ハンドブック. 東京, 東京書籍.)
- Geller, B. & DelBello, M. P. (2008): *Treatment of bipolar disorder in children and adolescents*. New York, Guilford.
- Greenhill, L. L., Pliszka, S. & Dulcan, M. K. (2002): Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 26S-49S.
- Hallowell, E. M. & Ratey, J. (1994): *Driven to distraction: Recognizing and coping attention with attention deficit disorder from childhood through adulthood*. New York, Pantheon Books.
- Horner, B. R. & Scheibe, K. E. (1997): Prevalence and implications of attention-deficit hyperactivity disorder among adolescents in treatment for substance abuse. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 36, 30-36.
- Hornig, M. (1998): Addressing comorbidity in adults with attention-deficit/ hyperactivity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl. 7), 69-75.
- Hornig-Rohan, M. & Amsterdam, J. (2002): Venlafaxine versus stimulant therapy in patients with dual diagnosis Add and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*

- etry, 26, 585-589.
- Huss, M. & Lehmkuhl, U. (2002): Methylphenidate and substance abuse: A review of pharmacology, animal, and clinical studies. *Journal of Attention Disorders*, 6(Suppl. 1), S65-71.
- Kasanin, J. (1931): The affective psychosis in children. *American Journal of Psychiatry*, 10, 897-926.
- Klein, R. G. & Mannuzza, S. (2002): Stimulant sensitization in children. *Journal of Attention Disorders*, 6(Suppl): 61-64.
- Kooij, J. J. S., Burger, H., Boonstra, A. M. et al. (2004): Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychological Medicine*, 34, 973-982.
- Kuperman, S., Perry, P. J., Gaffney, G. R. et al. (2001): Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Annals of Clinical Psychiatry*, 13, 129-134.
- Levin, F. R., Evans, S. M. & Kleber, H. D. (1998): Prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder among cocaine abusers seeking treatment. *Drug and Alcohol Dependence*, 52, 15-25,
- Lewinsohn, P. M., Klein, D. N. & Seeley, J. R. (2000): Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disorders*, 2, 281-293.
- Michelson, D., Adler, L., Spencer, T. et al. (2003): Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biological Psychiatry*, 53, 112-120.
- Roy-Bryne, P., Scheele, L., Brinkley, J. et al. (1997): Adult attention deficit hyperactivity disorder: Assessment guideline based on clinical presentation in a specific clinic. *Comprehensive Psychiatry*, 28, 133-140.
- 齊藤万比古, 渡部京太 (2008) : 注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン. 東京, じほうう.
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Milberger, S. et al. (2000): Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 244-251.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. et al. (1998): Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 693-695.
- Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. et al. (2005): A large double-blind randomized clinical trial of methylphenidate in the treatment of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 456-463.
- Spencer, T., Wilens, T. & Biederman, J. (1995): A double-blind, crossover comparison of methylphenidate and placebo in adults with childhood-onset attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 52, 434-443.
- Stein, M. (2003): Multisite community open label study of concerta in adolescents and adults with ADHD. 50th Anniversary Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Miami, USA.
- Troller, J. (1999) Attention deficit disorder in adults: Conceptual and clinical issues. *Medical Journal of Australia*, 171, 421-425.
- Turner, D. C., Blackwell, A. D., Downson, J. H. et al. (2005): Neurocognitive effects of methylphenidate in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology*, 178, 286-295.
- Volkow, N. D., Ding, Y. S., Fowler, J. S. et al. (1995): Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Archives of General Psychiatry*, 52, 456-463.
- Weiss, M. D. & Weiss, J. R. (2004): A guide to the treatment of adults with ADHD. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl. 3), 27-37.
- Wender, P. H. (1998): *Attention-deficit hyperactivity disorder in adults*. New York, Oxford University Press.
- Wender, P. H., Reimherr, F. W., Wood, D. et al. (1985): A controlled study of methylphenidate in the treatment of attention deficit disorder, residual type, in adults. *American Journal of Psychiatry*,

- try, 142, 547-552.
- Wender, P. H., Wolf, L. E. & Wasserstein, J. (2001): Adults with ADHD: An overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 931, 1-16.
- Wilens, T. E. (1998): AOD use and attention deficit/hyperactivity disorder. *Alcohol Health and Research World*, 22, 127-130.
- Wilens, T. E. (2004): Impact on ADHD and its treatment on substance abuse in adults. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(Suppl), 38-45.
- Wilens, T. E., Biederman, J., Mick, E. et al. (1997): Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is associated with early onset substance use disorders. *Journal of Nervous and Mental Disorders*, 185, 475-482.
- Wilens, T. E., Biederman, J. & Mick, E. (1998): Does ADHD affect the course of substance abuse? Findings from a sample of adults with and without ADHD. *American Journal on Addictions*, 7, 156-163.
- Wilens, T. E., Biederman, T., Prince, J. et al. (1996): Six-week double-blind, placebo controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Psychiatry*, 153, 1147-1153.
- Wilens, T. E., Spencer, T. J., Biederman, J. et al. (2001): A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 158, 282-288.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ADULT AD/HD

Takashi OKADA, M.D., Ph.D.

*Department of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine*

Recent studies have revealed that attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) can persist from childhood through adolescence and into adulthood, impairing social functioning of the patients for much of their lives. This paper reviews the clinical picture and diagnostic criteria of adult AD/HD, and the diagnosis and treatment for comorbidities with AD/HD, especially bipolar disorder and substance use disorder. Double-blind studies suggest efficacy of methylphenidate, atomoxetine, bupropion and tricyclic antidepressants for improving AD/HD symptoms in adults. However, AD/HD is regarded as a risk factor for substance use disorder, and comorbidities such as conduct and bipolar disorders further enhance this risk. Although it is known that the use of methylphenidate in children is capable of reducing future risk of substance abuse, the

possibility of the dependency risk being different in adults indicates the need for particular caution in administering methylphenidate in adults. Hence, the use of agents with low dependency risk such as atomoxetine and bupropion is indicated for AD/HD adults with a history of substance abuse in place of central stimulants. And in Japan, we are currently faced with the additional problem of absence of approved medication for adult AD/HD — a situation that must be resolved as soon as possible.

### Author's Address:

T. Okada

Department of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine  
54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo, Kyoto  
606-8507, JAPAN

## 〈展望〉

木村 記子\*, 岡田 俊\*

### ADHD とてんかんの併存例における診断と治療

児童青年精神医学とその近接領域 51(2): 148-163 (2010)

注意欠陥／多動性障害(ADHD)とてんかんは高率に併存するが、疫学的特徴や臨床像はADHD単独例と異なるプロフィールを示すことが知られている。特にいくつかのてんかんではADHD症状が認められやすく、発作とADHD症状とが関連し、発作や脳波異常に対する治療がADHD症状の改善につながったという報告もある。一方、発作コントロールが不良なてんかん患者ではADHD治療薬の使用が発作頻度を増悪させる危険性があること、phenobarbitalを始めとする一部の抗てんかん薬ではADHD症状を増悪させる可能性があることが知られている。したがって、両者の併存例においては、ADHD症状を増悪させない抗てんかん薬を使用し、まず十分な発作のコントロールを行うこと、なおもADHD症状が残存する場合には、ADHD治療薬を併用することが望まれる。なお、ADHD症状は、多くの場合においててんかん発作の出現よりも先行することが知られている。ADHD治療薬投与以前に脳波を実施することは、鑑別診断だけではなく、その後のてんかん発作出現のリスクを知る上でも重要である。本稿では、これまでの文献的報告を展望し、加えて自験例を踏まえて両者の併存例における診断と治療上の留意点について述べた。

**Key words:** antiepileptic drugs, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), comorbidity, epilepsy, methylphenidate

#### I. はじめに

注意欠陥／多動性障害(ADHD)は、不注意、多動性一衝動性という行動上の特徴によって診断され(American Psychiatric Association, 2000)，遺伝負因に加え、環境要因、周産期のトラブルや感染などが関与する神経生物学的な障害である(Faraone et al., 2005; Neuman et al., 2007)。

ADHDには、てんかん(Holdsworth et al., 1974; Hoare et al., 1991; Ounsted, 1995; Dunn et al., 2003)や脳波異常(Klinkerfuss et al., 1965; Capute et al., 1968; Satterfield et al., 1974; Matsuura et al., 1993)を高率に併存することが知られており、その近縁性を探ることはADHDとてんかんの神経生物学的病態をつ

なぐ鍵となりうる。抗てんかん薬を投与することがADHDの中核症状の改善に役立つこともある一方で(Schubert, 2005; Pressler et al., 2005; Binnie, 1993)，ADHD治療薬であるmethylphenidate(MPH)(Gross-Tsur et al., 1997; Hemmer et al., 2001)やatomoxetine(ATX)(Kashani et al., 2007; Hernandez et al., 2005)が、けいれん閾値を低下させるとの指摘もあることから、両者の異同を明らかにするとともに、併存例の治療に対する臨床的指針を得ることも重要であろう。

そこで、本稿では、ADHDとてんかんの併存例について、その疫学的特徴と臨床像、てんかんの発作型や重症度・脳波異常との関係性、治療薬に対する反応性と長期経過に及ぼす影響などについて先行する知見を概説し、自験例を含めて検討を加えたい。

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

## II. ADHD とてんかんの併存例の疫学的特徴

### 1. 併存例の有病率

ADHD 単独の有病率は学童期では 3~7% と考えられており (American Psychiatric Association, 2000), 一方, てんかん単独では人口の 0.5~1% にみられ, 小児期と老年期に多く, 20~40代には最も少ない (Bauman, 1982; Goodbridge et al., 1983)。

てんかんの児童において ADHD 症状が認められる割合は, 少なくとも 20% (Gross-Tsur et al., 1997), 多くの報告で 30~40% (Hempel et al., 1995; Semrud-Clikeman et al., 1999; Hoare et al., 1994; Thome-Souza et al., 2004; Dunn et al., 2005; Hermann et al., 2007) と非常に高率であり, 就学前, 学童期のてんかん児において ADHD は男女ともに最もよく認められる併存症である (Thome-Souza et al., 2004)。

1988年のアメリカの National Health Interview Survey による大規模調査では, 5~17歳のてんかん児 121人のうち, 多動がみられたものは 28.1% で, てんかんのないコントロール群 3950人中 4.9% と比べ 5.7 倍認められ, 衝動性においては 6~17歳のてんかん児 118人のうち多動がみられたものは 39% で, コントロール群 11042人中 11% と比べ 3.5 倍認められた。これらの知見は, てんかんの児童に ADHD が高率に併存することを示している。

### 2. 併存例における性差

ADHD は男児に 2.5~5.1 倍多く認められるが (American Psychiatric Association, 2000), Dunn ら (2003) による大規模な研究においては, ADHD とてんかんの併存はむしろ女児に多

く認められる傾向があり, その比率は女児は男児の 1.4 倍であった。

### 3. 併存例の ADHD 下位分類

ADHD 単独例では, 混合型が約 80% と一番多くの割合を占め, 不注意優勢型は 10~15%, 多動性一衝動性優勢型は 5% と少ない (Rappley, 2005; Polanczyk et al., 2007)。

Dunn ら (2003) は, 少なくとも 6 カ月よりも以前にてんかんと診断された 9~14 歳の男女 175 人を対象に大規模研究を行っているが, そのうち ADHD の併存は 38%, なかでも不注意優勢型が 24% を占め, 混合型が 11%, 多動性一衝動性優勢型 2% であった。また, 男女別で見ると, 男児では 32%, 女児では 44% が ADHD と診断され, 男児, 女児ともに不注意型が最も多く認められた。また Hermann ら (2007) は, 過去 1 年以内にてんかんと診断された 8~18 歳の 75 人の患者を対象とした調査を行ったところ, ADHD の併存率は 31% であり, 62 人の健常な同年代の第一親等の従兄をコントロール群とした場合の 6% と比べて優位に高く, 不注意優勢型が 52%, 多動性 17%, 混合型 13%, 特定不能の ADHD が 17% であった。これらの知見は, 通常は混合型が多いことに対し, 併存例では不注意型が多いことを示唆している。

### 4. 併存例のてんかん型と脳波異常

Hesdorffer ら (2004) は, 不注意優勢型の ADHD の小児においては, 誘因のはっきりしない発作が起こる確率が 2.5 倍高くなることを報告しており, 不注意型の ADHD がてんかんの危険因子となることを述べた。

また, 多くの研究で ADHD 児には高率に脳

表 1 ADHD 単独例とてんかん併存例に見られる特徴の異同

	ADHD 単独	てんかん併存例
有病率	学童期の 3~7%	てんかん患者の 30~40%
性差	男児に多い (男:女=2.5~5.1:1)	女児に多い (男:女=1:1.4)
ADHD 下位分類	混合型が 80%	不注意型が 50% 超

波異常が認められることも示され(Klinkerfuss et al., 1965; Capute et al., 1968; Satterfield et al., 1974; Matsuura et al., 1993), 脳波異常がある ADHD 児では適応が不良で、行動上の問題を伴いやすいとも報告されている (Richer et al., 2002)。その頻度については 5~60% とかなりの幅があるが、いずれにしても健常なコントロール群においては 2~3 % 程度 (Eeg-Olofsson, 1971; Petersén et al., 1971; Papathophilou et al., 1976) であることと比較して高率である。例えば、Richer ら (2002) が行っている研究では、脳波が得られた 347 人の ADHD の患者のうち 6 % の 21 人に脳波異常を認め、コントロールとした 3726 人の健常な学童期の小児では 3.5 % であったことに比べて有意に多かったが、21 人中 6 人においては多呼吸や光刺激で賦活されることで発作波が出現していた。また、脳波異常を認めた 21 人中、発作への進展がみられたのは 14 % にあたる 3 人であった。わが国では、安原ら (2008) が、ADHD にみられる脳波異常に関する報告を行っており、ADHD の患者 336 例のうち、47 % に発作波が認められ、てんかんを併存する ADHD 群では 100 % に発作波が認められたが、てんかん発作を認めない ADHD でも 39 % に認められた。また、これらの発作波は自然に改善し、15 歳を超えると消失する傾向があると報告している。

### III. てんかんと ADHD 症状の関連性

#### 1. 縦断経過から示唆される因果関係

Sherman ら (2007) の報告によると、若年発症、長期罹患、発作が頻回、難治である小児てんかん患者では 60 % 以上に ADHD を認めたが、発症間もないてんかん患者においても 31 % と健常児よりもはるかに高い確率で ADHD の併存が認められた (Jones et al., 2007; Hermann et al., 2007)。このことは、てんかん発作の反復などに伴う器質的な変化が ADHD の併存をもたらすのではないことを示唆している。

むしろ、てんかん児に見られる ADHD は、多くの場合てんかんの発症よりも先行して認めら

表 2 ADHD とてんかんとの関連性

- ADHD は、てんかん発作の発現よりも先行することが多い
- てんかん発作と ADHD 症状が関連し、発作のコントロールで ADHD が改善するとの報告がある
- 欠神発作、複雑部分発作における不注意症状の報告があるが、てんかんに付随した症状か、併存なのか判断が難しい
- 脳波異常では、Rolandic spikes、棘徐波複合との関連が示唆される

れていることが報告されている (Hesdorffer et al., 2004; Jones et al., 2007; Austin et al., 2001)。Austin ら (2001) は、てんかんを発症した小児が初回の発作出現よりも前に不注意症状が認められた割合について調べたところ、てんかんをもたない同胞と比較して 2.4 倍多かった。このことはてんかんと ADHD の背景に共通した神経生物学的な異常が存在する可能性を示唆している。

ADHD の一部には周産期異常の関連があることが示唆されていることから、Hermann ら (2007) は、てんかん児における ADHD 併存群と非併存群について、それぞれ先行する妊娠、出産に関連した要因について検討している。しかし、その結果、両群に差はみられなかったという。

#### 2. 特定のてんかんと ADHD は関連するか

てんかんの発作型の違い、症候性か否か、焦点の部位、てんかんの重症度や多剤療法など、これまでにさまざまな要因についての検討がなされている (Ounsted, 1955; Erba et al., 1977; Stores et al., 1978; Whitman et al., 1982; Camfield et al., 1984; Hermann et al., 1989; Aldenkamp et al., 1990; Hempel et al., 1995; Espie et al., 1999)。また、Hempel ら (1995) は、様々な種類のてんかんにおいて衝動性、多動性が認められる可能性を示している。

##### 1) てんかんの発作型の違い

全般てんかん

全般てんかんにおいて不注意症状が多く認め

られることが報告されている (Trimble et al., 1981; Dunn et al., 2003; Hempel et al., 1995; Parisi et al., 2009)。Dodrillら (1978) は全般てんかんでは注意の分配や維持よりも、むしろ選択性に障害があることを示し、Loiseauら (1983) は欠神てんかんにおいては注意の維持に問題が生じやすいと述べている。

また小児欠神てんかんは薬剤に対する反応は比較的良好であり、知能も正常である一方、視覚的な持続集中、言語性、非言語性の注意、記憶の困難が伴いやすく (Levav et al., 2002; Loiseau et al., 1983; Henkin et al., 2005; Pavone et al., 2001; Høie et al., 2006; Nolan et al., 2004)，長期に及んで発作コントロールが不良であると、学習面や社会性の困難が持続しやすいとされている (Caplan et al., 2008; Wirrell et al., 1997)。欠神発作は ADHD の不注意症状と良く似た症状を呈することから鑑別診断としても重要であるが、小児欠神てんかんには特に不注意に関連した ADHD が併存しやすいこともいわれている (Dunn et al., 2003; Caplan et al., 2008; Loiseau et al., 1983)。Caplanら (2008) によれば、小児欠神てんかんの 61% に ADHD を含む精神医学的な併存症が存在しており、その中でも ADHD が 26% と最も多くを占めていた。

#### 部分てんかん

複雑部分発作も、欠神発作と同様に ADHD との鑑別診断として重要であると同時に ADHD が伴いやすく、また、Semrud-Clikemanら (1999) は複雑部分発作を認める小児には、ADHD の併存に関係なく注意に関する問題が伴いやすいことを示している。

前頭葉てんかんと ADHD の併存に関する報告は多く、発作間欠期において衝動性や脱抑制、興奮や苛立ち、情動不安なども見られることが報告されている (Delgado-Escueta et al., 1991; Powell et al., 1997)。特に結節性硬化症の前頭葉の病変による前頭葉てんかんに ADHD がよく併存することが報告されているが (Prather et al., 2004; D'Agati et al., 2009)，脳病変を伴

わない前頭葉てんかんにおいても約 67% と多くの場合に ADHD の症状を伴い、これらは必ずしも発作コントロールにより ADHD の症状も改善するとは限らない (Prévest et al., 2006)。また、前頭葉てんかんは、主に注意に関する障害や、協調運動の機能障害と関連していると考えられており (Shulman, 2000; Sinclair et al., 2004)，前頭葉を巻き込んだてんかん発作をもつ小児、成人における注意障害や集中困難については多くの報告がある (Boone et al., 1988; Helmstaedter et al., 1996, 1998)。

前頭葉てんかん患者における認知機能については、他のてんかんと比較した報告がされている。側頭葉てんかんと前頭葉てんかんとを比較した研究からは、注意や行動上の問題は前頭葉てんかんにより関連性が認められ、側頭葉てんかんは主に記憶と言語に関する機能障害と関連していた (Shulman, 2000; Sinclair et al., 2004; Hepworth et al., 2002; Jambaque et al., 1993; Mabbott et al., 2003)。また、Helmstaedter ら (1996) は前頭葉てんかんでは側頭葉てんかんよりも実行機能障害が認められやすく、Hernandez ら (2002) は前頭葉てんかんは側頭葉てんかん、特発性全般性てんかんの患者よりも協調運動障害と順序だてた行動に障害が認められやすいと報告している。Prévest ら (2006) は前頭葉てんかん、側頭葉てんかん、欠神てんかんとの比較を行い、前頭葉てんかんは他のてんかんよりも注意、衝動性のコントロール、作働記憶に関する障害が認められやすいことを示している。

#### 2) てんかんの重症度

高頻度発作、多剤併用治療、長期罹患など、てんかんの重症度に関連した要因が認知機能を低下させやすいことがいわれている (Høie et al., 2005; Shulman, 2000; Espie et al., 1999)。Hermann ら (1989) は、101人の ADHD とてんかんの併存例において調べたところ、発作型との関連は見いだせなかったが、多剤療法とともに、発作の重症度と ADHD 症状の重症度の間に関連性があることを示した。また、Dunn ら

(1997b)の研究でも、発作が難治で多剤療法が必要であったてんかん児においてADHDなど行動上の問題が持続する傾向にあった。

### 3. 特定の脳波異常とADHDは関連するか

#### 1) Rolandic spikes

Rolandic spikesは中心・側頭部に棘波を伴う小児良性てんかん(BECTS)の神経学的指標である。BECTSは特発性局在関連てんかんに分類され、多くは思春期までに発作が自然消失することが特徴であり、幼少期から思春期の男児に好発する。神経学的予後は一般的に良好であるが、発作の活動期に多動、注意障害、言語課題における学習障害、視覚運動障害などが認められやすいことが知られている。

Rolandic spikesは健康な小児においても1.5~2%程度にみられ、必ずしもてんかん源性を持たず、その後てんかん発作を認める頻度は10%以下とされている(Luders et al., 1987)。Holtmannら(2003, 2006)は、発作症状を認めないADHD児におけるRolandic spikesの出現頻度を調べ、その出現頻度は5.6%と高率で、しかもRolandic spikesを認めたADHD児はRolandic spikesを呈さないADHD児と比較して多動性、衝動性が顕著であった。また、Rolandic spikesを認めた場合にはADHD発症の年齢が低く、その後にてんかん発作が出現する頻度が高い傾向も示された。これらのことから、Rolandic spikesは併存例において、ADHD、てんかん、どちらもの経過を予測する為の重要な指標となる可能性があると述べている。また、Binnie(1993), Pintonら(2006), Northcottら(2006)はRolandic spikesの出現と不注意症状の出現が関連していることを報告している。

#### 2) 棘徐波複合

棘徐波複合は認知機能の低下に影響することが報告されている(Stores et al., 1978; Richer et al., 2002; Schubert, 2005)。先に述べた欠神てんかんは脳波上に全般性の3Hzの棘徐波複合を認めることが特徴である。それ以外でも、

徐波睡眠時に持続性棘徐波を示すてんかんには、不注意、多動を伴いやすいことが指摘されている(Batista et al., 2007; Wirrell et al., 2005; Stores, 1990)。また、Aartsら(1984)は明らかな臨床症状を伴わないとてんかん性の発作波においても一過性の認知障害(transient cognitive impairment)が伴っていることを明らかにし、不注意症状との関連性が報告されている。これらの状態は発作波が高頻度にみられている患者の約50%に見られ、特に全般性の3Hzの棘徐波複合出現時に最も認められやすかった。

### 4. 脳波異常の改善はADHDを改善させるか

通常、てんかん治療において、脳波上に発作波を認めてても臨床上発作が見られていないければ発作波に対する治療は行われない。しかし、最近では発作波自体が様々な機序で認知行動面に影響している可能性も示唆されており、発作波に対する治療を行うことで行動面も改善したという報告もある(Pressler et al., 2005; Binnie 1993)。

## IV. 併存例におけるADHD治療薬への反応性

### 1. 中枢刺激薬

MPHは、ドバミントランスポーターにノルエピネフリントランスポーターよりも10倍強い親和性を示すモノアミン再取り込み阻害薬である。MPHは、ADHDとてんかんの併存例においてもADHD症状に対して70~77%の効果が示すことが報告されている(Gross-Tsur et al., 1997; Gucuyener et al., 2003)。しかし、MPHにより、けいれん発作が誘発される可能性も指摘されている(Gross-Tsur et al., 1997; Hemmer et al., 2001)。

しかし、多数例研究の結果はMPHによるけいれん誘発リスクの存在を必ずしも支持していない。McBrideら(1986)によれば、20人の小児のてんかん患者と3人の脳波異常を認める患者にMPHを投与し、4年間の追跡を行ったところ、てんかん発作の出現には全く影響しなか

表3 併存例における薬物反応性

ADHD 治療薬	てんかん発作誘発の報告はあるが、因果関係は不明確 発作コントロール不良例ではてんかん発作の悪化の報告がある
抗てんかん薬	barbiturate, benzodiazapine, topiramate : ADHD 症状の悪化 特に phenobarbital では多動、注意力低下、知能低下、学習困難 carbamazepine, lamotrigine : ADHD 症状の改善 valproate : ADHD 症状を悪化させない

ったという。また、Gucuyener ら (2003) は、てんかんのある児童・青年と脳波異常のみの児童・青年に MPH を投与し、いずれの群においても発作の増悪や、新たな発作の誘発は見られず、経過中に脳波所見が改善もしくは正常化した例も見られたと報告している。さらに、Feldman ら (1989) の報告でも、てんかん患者に10週間 MPH を投与したが、発作、脳波のいずれにおいても増悪した例は認められなかった。

一方では、Gross-Tsur ら (1997) は、30人のてんかん患者に対し、4カ月間の MPH 投与を行ったところ、開始以前から発作の認められなかつた25人においては全例無症状のまま経過した。しかし、活動性のてんかん発作を認めていた5人の患者のうち3人において発作の頻度が増えたことから、抗てんかん薬によっても発作コントロールが不良な場合に MPH を使用する際には注意が必要であるとしている。

これらの結果は、てんかんに併存する ADHD においても、通常は発作頻度を増悪させず、ADHD 症状を改善することができるが、発作コントロールが不良な例ではリスクがあり、まず発作のコントロールを優先すべきであることを示唆している。

しかし、前述したように ADHD の出現はてんかんの出現に先行することが多いことから、ADHD の診断の時点で、MPH 治療中のてんかん発作出現のリスクを見しうるかが重要にな

る。Hemmer ら (2001) は MPH で治療中の234人の ADHD の小児の脳波所見を解析し、脳波異常のある30人のうち3人 (10%) に発作が見られたと報告している。また、脳波異常を認めなかつた児での発作の出現は0.6%であったが、Rolandic spikes を認める児童では16.7%と非常に高率であった。著者らは、MPH 投与後の発作出現は脳波所見によって予測可能と結論づけている。

また、MPH には複数の抗てんかん薬に対する相互作用があり、phenobarbital, primidone, phenytoin, ethosuximide, phenytoin の血中濃度を上昇させるが (Tan et al., 2005; Markowitz et al., 1999), carbamazepine との併用での MPH の血中濃度が低下することが報告されている (Schaller, 1999)。

## 2. 非中枢刺激薬

ATX は、ノルエピネフリントランスポーターに強い親和性を示し、再取り込みを阻害する ADHD 治療薬である。Hernandez ら (2005) は 17人中の1人において治療2週間目にてんかん発作の増加を認めたとしており、Kashani ら (2007) は ATX の過剰投与によりてんかん発作が誘発された1例を報告している。

ATX の対照試験および非対照試験31件（うち6件は成人）の解析結果が報告されている (Wernicke et al., 2007)。対象には、ATX 群 (n=5083), プラセボ群 (n=1141), MPH 群 (n=523) の小児、および ATX 群 (n=748), プラセボ群 (n=266) の成人が含まれた。そのうち、ATX を服用した小児12人(0.2%), 成人1人(0.1%)に痙攣が認められた。しかし、対照試験における ATX 群 (1/1614), プラセボ群 (0/849) および MPH 群 (0/523) のけいれん発作発現率には有意差は認められていない。

また、小児母集団サンプル (n=133440) および抽出した各サブグループ(非 ADHD 患者 n=127778[うち精神疾患併存 n=5127], ADHD 患者 n=34727 [うち ADHD 薬物治療歴なし n=5748, ADHD 薬物治療歴あり n=28979]) にお

けるけいれん発作の発現率を調べたところ、統計学的な有意差は認められなかったが、ADHD 薬物治療歴のない ADHD 患者においてのみけいれん発作の発現率が上昇した。そのリスクは ATX を第一選択薬とした患者数の差による可能性が示唆された (McAfee et al., 2008)。

6～17歳のてんかんを併存する ADHD 患者 17例に対し12週間 ATX を投与した非盲検試験では、うち 1 名において 2 週間後にてんかん発作の発現頻度の増加を認めている (Hernandez et al., 2005)。しかし、ATX を 4～141 週間服用したてんかんを併存する ADHD 患者 27人の後方視的なカルテ調査ではけいれん発作の増加や悪化による atomoxetine の投与中止は確認されていない (Torres et al., 2006)。

なお、ATX と他の抗てんかん薬との相互作用は特に報告されていない (Kanner et al., 2008)。

#### V. 併存例における抗てんかん薬への反応性

抗てんかん薬のなかには、薬剤性の認知機能障害や行動異常が惹起される可能性があることが報告されている。しかし、ADHD とてんかんの併存例に限定して、抗てんかん薬がもたらす副作用を検討した報告はみられない。

#### 1. Phenobarbital

Phenobarbital は、抗てんかん薬のなかで最も高頻度に ADHD 様の症状を引き起こすことが指摘されている (Domizio et al., 1993; Burd et al., 1987; Wolf et al., 1978; Camfield et al., 1979; Meador et al., 1990; Riva et al., 1996; Aldenkamp et al., 1994)。Vining ら (1987) も、phenobarbital と valproate の認知、行動への影響について 21人の患者において二重盲検下で比較したところ、valproate 投与群では認知行動面での改善が認められたのに対して、phenobarbital 投与群での両親による行動面での評価は有意に低く、また投与前よりもさらに多動傾向を示していた。しかし、Mitchell ら (1987) は、部分てんかんと診断されたばかり

の 39人の小児に対する carbamazepine と phenobarbital 治療における精神、行動面に対する影響について投薬開始時、6カ月後、12カ月後において比較したが、両群に有意差を認めていない。

また phenobarbital は、ADHD 症状に留まらず、知能低下や学習困難を伴い (Loring et al., 2004)，その影響は不可逆的である可能性が指摘されている。薬剤中止後 3～5 年間追跡した調査でも学習困難の持続が報告されており (Sulzbacher et al., 1999)，特に長期使用に至るとその後の学習面に大きく影響を及ぼす可能性があることが指摘されている (Farwell et al., 1990)。また、Calandre ら (1990) は、phenobarbital もしくは valproate で治療されている 64 人のてんかん患者と、60人のてんかんではない対照群をウェクスラー知能検査で評価したところ、phenobarbital 投与群では全検査知能、動作性知能が対照群と比較して優位に低く、9～12 カ月後の再評価においては対照群と valproate 治療群では全検査知能、動作性知能が向上していたのに対して phenobarbital 治療群では上昇が見られなかった。

#### 2. その他の抗てんかん薬

その他の抗てんかん薬の影響は総じて報告が少ないが、古くから使用されている barbiturate や benzodiazapine は小児に焦燥や多動、攻撃性などが生じる可能性があることが知られており (Glauser, 2004; Loring et al., 2004; Meador et al., 2001), topiramate (Martin et al., 1999a; Burton et al., 1997; Aldenkamp et al., 2000; Lee et al., 2003; Shorvon 1996) は ADHD を悪化させる可能性が報告されている。逆に carbamazepine, lamotrigine は ADHD 症状に対しても改善効果がある可能性が指摘されている。

#### VI. 併存例に認められやすいその他の併存障害

ADHD とてんかんの併存例を対象に、その他の精神疾患の併存率を調べた研究では、学習障

害や反抗挑戦性障害が多く見られることが報告されている。

Hermann ら(2007)によると、てんかん児が、てんかんの診断を受ける以前に学校において学習面での支援を受けていた率は、ADHD を併存しない群は30.8%であったのに対して ADHD を併存した群では65.2%と有意に多かった。また、てんかんに ADHD を併存した群、併存しない群、てんかんではない対照群において知能、言語機能、言語記憶、実行機能、運動機能においてそれぞれ比較したところ、知能は ADHD を併存した群で有意に低く、言語機能、言語記憶では差はみられず、実行機能と運動機能では ADHD を併存した群は併存しない群や対照群と比較して有意に低く、さらに ADHD を併存しない群はコントロール群よりも有意に低かった。さらに精神疾患の併存について、てんかんに ADHD を併存した群、併存しない群、コントロール群において、うつ病性障害、不安障害、チック、精神病性障害では差はなかったが、反抗挑戦性障害は ADHD 併存群において ADHD 非併存群に比べ有意に多く認められた。

## VII. 臨床ガイドライン（試案）

以上の知見をもとに、著者らが考える臨床上の指針について提言したい。

ADHD とてんかんは高率に併存することが知られている。ADHD 治療薬がてんかん発作を誘発する可能性がわずかながら指摘されており、とりわけ発作コントロールの悪い場合にはてんかん発作が増悪するリスクが高まること、また発作コントロールが ADHD の改善にもつながる可能性があることから、まずは発作のコントロールを行うことが重要になる。

治療薬の選択においては、ADHD 症状を悪化させる可能性のある phenobarbital を始めとする barbiturate, benzodiazepine, topiramate はできる限り避け、ADHD に対する治療効果も示唆される carbamazepine もしくは lamotrigine、複数の研究で ADHD 症状を悪化させないことが明らかになっている valproate

を使用することが望ましい。そのうえで、MPH や ATX を使用すれば、通常、てんかん発作を悪化させることはないと考えられる。ただし、carbamazepine 使用時には MPH の血中濃度が上昇しにくいという報告があるので注意を要する。

問題となるのは、てんかんの出現よりも ADHD 症状は先行することが多く、単独の ADHD として ADHD 治療薬を投与した場合に、てんかん発作が出現しても薬剤誘発性の要因であるのか、自然経過であるのかが鑑別困難であるという点である。またその際、ADHD 児に予め脳波をとることが有用である可能性も出てくる。

Kaufmann ら (2009) によれば、てんかん発作を認めない ADHD 患者や脳波異常をみとめない場合においては ADHD 治療開始前に脳波の確認をする必要はないという。しかし、鑑別診断の目的はいまでもなく、本稿でみたように、特定の脳波異常が ADHD に関与していたり、その治療を行うことで ADHD の臨床症状を改善する可能性があることなどを考慮すれば、ADHD 患者においても可能な限り脳波所見を得ることが望ましいと考えられる。

以下に、carbamazepine によるてんかん発作のコントロールが併存する ADHD の改善にも有効であった自験例を提示し、併存例の治療について検討を加えた。

## VIII. 自験例の提示

**症例：初診時 6 歳 女児**

**診断：前頭葉てんかん、ADHD（混合型）**

**生育歴、生活歴：周産期に異常なし。家族歴に特記すべきことなし。**

**初語は 1 歳半。その他、発達指標に異常なし。右利き。**

**既往歴：特になし**

**現病歴：**

5 歳の時、脱力したように倒れ、ぼーっとしていたエピソードが 1 回見られた。6 歳時、買い物中に突然座り込み、床をなでながら呼名反応

が消失する状態が30秒ほど続いた。その後、眼球右方偏位させ、右手または左手で床をなでたり叩いたり強く握り締めたりする発作や、食事中に口をモグモグさせながら体を前傾させて無反応になる発作などが出たため受診となる。

#### てんかんの経過：

初診時の非発作時の脳波では右後側頭部に棘波を認め、発作は1回30秒から1分程度で、頻度は1日に50回に達することもあった。発作後の意識回復は速やかであり、発作は複雑身振り自動症と考えられた。後のfluorodeoxyglucose (FDG)-PET, flumazenil(FMZ)-PETで右前頭葉に集積低下部位を確認し、MRIでも同部位にT2強調画像・FLAIR画像で高信号域を認め、右前頭葉皮質異形成をてんかん焦点とする難治性前頭葉てんかんと診断された。

発作は治療抵抗性であったことから小児科病棟において長期入院治療を要した。Zonisamide, phenitoin, lidocaine, clobazam, phenobarbitalは使用したが無効のため中止、valproateは薬疹のため中止、diazepam, clonazepam, midazolamでは投与後から異常な興奮状態が出現し、不眠もみられため中止とした。また、carbamazepineに関しては治療初期に使用したが無効であったため一時中止していた。しかし、期間をあけて再度投与したところ効果が認められ、最終的に発作は消失した。

#### ADHDの経過：

初診時の様子は落ち着きのなさや衝動的な振る舞いが顕著であった。両親によるとこれらのADHD症状は幼少期から認められていた。入院時においても、病棟内を猛スピードで走り回ったり、危険な行動が目立っていたが、発作頻度が多くなり、抗てんかん薬の種類や投与量が増えると、むしろ眠気が強くぼーっとしていることが多くなった。しかし、diazepam, clonazepam, midazolam投与時においては逆に病室内を暴れ回ったり、両親に暴力をふるうような興奮状態が見られ、不眠も伴った。

最終的にcarbamazepineにて発作コントロ

ールが可能になると、ADHD症状は明らかな改善傾向を示した。学校では学習課題や活動にも集中して取り組めるようになり、友達との関係も良好とのことであった。また、診察時においても終始落ち着いた様子が観えた。

#### 考察：

この症例は難治性の前頭葉てんかんにADHDを併存していた。ADHD症状は発作コントロールが不良な時期においては、発作そのものや、発作による睡眠の障害、抗てんかん薬の影響も大きいと考えられた。しかし、ADHD症状はてんかん発作出現よりも先行して認められていたことから、前頭葉の病変が両疾患に共通した病因となっていた可能性が示唆された。

治療においては、抗てんかん薬による発作コントロールに伴い、併存するADHD症状も改善傾向を示したことからcarbamazepineのADHDに対する有効性も示された。このことは両疾患の併存例においては、まずてんかんのコントロールを十分に行い、その後にADHD症状を改めて評価し、ADHD治療薬の使用の要否を判断することが重要であることを支持していると思われた。また一方で、diazepam, clonazepam, midazolamといずれもbenzodiazapineで興奮状態が惹起されたが、benzodiazapineはbarbiturateとともに行動に異常を伴う副作用が起きやすいことが知られており、ADHDとてんかんの併存例においても使用の際には十分な注意が必要であると考えられた。

#### IX. おわりに

本稿では、ADHDとてんかんの併存について、先行報告をもとに考察を加え、あわせて自験例をもとに検討を加えた。両者は高率に併存し、神経生物学的基盤の類縁性が示唆されるが、てんかんの症状の一部はADHD症状と類似していることから同時に鑑別を要する疾患もある。これまでの疫学的研究の結果を見ると、ADHDとてんかんの併存例は、ADHD単独例と異なるプロフィールを示すことが知られている。とりわけ、小児欠神てんかん、前頭葉てん

かん、あるいは、Rolandic spikes や棘徐波複合を伴う患者においては ADHD 症状が認められやすく、ADHD の病態を考える上でも興味深い。

また、多くの場合において ADHD 症状はてんかん発作の出現よりも先行することが知られている。したがって、ADHD 治療開始時にその後のてんかん発作誘発のリスクを予測できるのか、もしくは ADHD 治療薬開始後にてんかん発作が出現した場合に薬剤誘発性であると言えるのか、そのために ADHD 治療開始前の脳波所見をとることに有用性があるかが問題となる。先行研究からは、脳波所見が鑑別診断だけではなく、その後のてんかん発作出現のリスクを知る上でも重要である可能性が示唆されており、ADHD 患者における脳波検査は大変有用であると考えられた。

てんかん発作が ADHD 症状と関連し、発作や脳波異常に対する治療が ADHD 症状を改善することが報告されていることは、両者の生物学的基盤の共通性を示唆するとともに、臨床的にも有益な示唆を与えており、一方、発作コントロールが不良なてんかん患者では ADHD 治療薬の使用が発作頻度を増悪させる危険性があること、phenobarbital を初めとする一部の抗てんかん薬では ADHD 症状を増悪させる可能性があることが知られている。先行研究や自験例から、両者の併存例においては、まずは ADHD 症状を増悪させない抗てんかん薬を使用して発作のコントロールを十分に行うことが極めて重要であると考えられた。また、ADHD 治療薬は併存例においても有効であり、発作コントロールが良好なてんかん児においては安全に使用できることから、ADHD 症状が残存する場合には ADHD 治療薬を併用することが望ましいと考えられた。

## 文 献

Aarts, J. H., Binnie, C. D., Smit, A. M. et al. (1984): Selective cognitive impairment during focal and

- generalized epileptiform EEG activity. *Brain*, 107, 293-308.
- Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C., Dekker, M. J. et al. (1990): Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia*, 31, Suppl 4, S9-20.
- Aldenkamp, A. P., Alpherts, W. C., Diepman, L. et al. (1994): Cognitive side-effects of phenytoin compared with carbamazepine in patients with localization-related epilepsy. *Epilepsy Research*, 19, 37-43.
- Aldenkamp, A. P., Baker, G., Mulder, O. G. et al. (2000): A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 41, 1167-1178.
- American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (4th ed., text revision). Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W. et al. (2001): Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, 107, 115-122.
- Batista, B. H. & Nunes, M. L. (2007): Evaluation of sleep habits in children with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 11, 60-64.
- Bauman, R. J. (1982): Classification and population studies of epilepsy. In Anderson, V. A. (ed.): *Genetic Basis of the Epilepsies* (pp. 11-20). New York, Raven Press.
- Binnie, C. D. (1993): Significance and management of transitory cognitive impairment due to sub-clinical EEG discharges in children. *Brain and Development*, 15, 23-30.
- Boone, K. B., Miller, B. L., Rosenberg, L. et al. (1988): Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. *Neurology*, 38, 583-586.
- Burd, L., Kerbeshian, J. & Fisher, W. (1987): Does the use of phenobarbital as an anticonvulsant permanently exacerbate hyperactivity? *Canadian Journal of Psychiatry*, 32, 10-13.
- Burton, L. A. & Harden, C. (1997): Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Research*, 27, 29-32.

- Calandre, E. P., Dominguez-Granados, R., Gomez-Rubio, M. et al. (1990): Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurologica Scandinavica*, 81, 504-506.
- Camfield, C. S., Chaplin, S., Doyle, A. B. et al. (1979): Side effects of phenobarbital in toddlers: Behavioral and cognitive aspects. *Journal of Pediatrics*, 95, 361-365.
- Camfield, P. R., Gates, R., Ronen, G. et al. (1984): Comparison of cognitive ability, personality profile, and school success in epileptic children with pure right versus left temporal lobe EEG foci. *Annals of Neurology*, 15, 122-126.
- Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L. et al. (2008): Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 49, 1838-1846.
- Capute, A. J., Niedermeyer, E. F. & Richardson, F. (1968): The electroencephalogram in children with minimal cerebral dysfunction. *Pediatrics*, 41, 1104-1114.
- D'Agati, E., Moavero, R., Cerminara, C. et al. (2009): Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 24, 1282-1287.
- Delgado-Escueta, A. V., Swatz, B. E., Walsh, G. O. et al. (1991): Frontal lobe seizures and epilepsies in neurobehavioral disorders. *Advanced Neurology*, 55, 317-340.
- Dodrill, C. B. & Wilkus, R. J. (1978): Neuropsychological correlates of the electroencephalogram in epileptics: III. Generalized nonepileptiform abnormalities. *Epilepsia*, 19, 453-462.
- Domizio, S., Verrotti, A., Ramenghi, L. A. et al. (1993): Anti-epileptic therapy and behaviour disturbances in children. *Child's Nervous System*, 9, 272-274.
- Dunn, D. W., Austin, J. K. & Huster, G. A. (1997a): Behaviour problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure*, 6, 283-287.
- Dunn, D. W., Austin, J. K., Huster, G. A. et al. (1997b): Assessment of behavior in children with new-onset seizures. *Epilepsia*, 38, 134.
- Dunn, D. W., Austin, J. K., Harezlak, J. et al. (2003): ADHD and epilepsy in childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45, 50-54.
- Dunn, D. W. & Kronenberger, W. G. (2005): Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: Review and practical considerations. *Seminars in Pediatric Neurology*, 12, 222-228.
- Eeg-Olofsson, O. (1971): The development of the electroencephalogram in normal adolescents from the age of 16 through 21 years. *Neuropadiatrie*, 3, 11-45.
- Erba, G. & Cavazzuti, V. (1977): Ictal and interictal response-latency in Lennox-Gastaut syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 42, 717.
- Espie, C. A., Paul, A., McColl, J. H. et al. (1999): Cognitive functioning in people with epilepsy plus severe learning disabilities: A systematic analysis of predictors of daytime arousal and attention. *Seizure*, 8, 73-80.
- Faraone, S. V., Perlis, R. H., Doyle, A. E. et al. (2005): Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 57, 1313-1323.
- Farwell, J. R., Lee, Y. J., Hirtz, D. G. et al. (1990): Phenobarbital for febrile seizures: Effects on intelligence and on seizure recurrence. *New England Journal of Medicine*, 322, 364-369.
- Feldman, H., Crumrine, P., Handen, B. L. et al. (1989): Methylphenidate in children with seizures and attention-deficit disorder. *American Journal of Diseases of Children*, 143, 1081-1086.
- Glauser, T. A. (2004): Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *Journal of Child Neurology*, 19, Suppl 1: S25-38.
- Goodridge, D. M. & Shorvon, S. D. (1983): Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *British Medical Journal (Clinical research edition)*, 287, 645-647.
- Gross-Tsur, V., Manor, O., van der Meere, J. et al. (1997): Epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: Is methylphenidate safe and effective? *Journal of Pediatrics*, 130, 670-674.
- Gucuyener, K., Erdemoglu, A. K., Senol, S. et al.

- (2003): Use of methylphenidate for attention-deficit hyperactivity disorder in patients with epilepsy or electroencephalographic abnormalities. *Journal of Child Neurology*, 18, 109-112.
- Helmstaedter, C., Kemper, B. & Elger, C. E. (1996): Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 34, 399-406.
- Helmstaedter, C., Gleibner, U., Zentner, J. et al. (1998): Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 36, 333-341.
- Hemmer, S. A., Pasternak, J. F., Zecker, S. G. et al. (2001): Stimulant therapy and seizure risk in children with ADHD. *Pediatric Neurology*, 24, 99-102.
- Hempel, A. M., Frost, M. D., Ritter, F. J. et al. (1995): Factors influencing the incidence of ADHD in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 36, 122.
- Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S. et al. (2005): Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 126-132.
- Hepworth, S. & Smith, M. (2002): Learning and recall of story content and spatial location after unilateral temporal-lobe excision in children and adolescents. *Child Neuropsychology*, 8, 16-26.
- Hermann, B. P., Whitman, S. & Dell, J. (1989): Correlates of behavior problems and social competence in children with epilepsy, ages 6-11. In Hermann, B. P. & Seidenberg, M. (eds.): *Childhood epilepsies: Psychosocial and intervention aspects* (pp. 143-57). New York, John Wiley.
- Hermann, B., Jones, J., Dabbs, K. et al. (2007): The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*, 130, 3135-3148.
- Hernandez, M. T., Sauerwein, H. C., Jambaque, I. et al. (2002): Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 40, 384-400.
- Hernandez, A. & Barragon, P. (2005): Efficacy of atomoxetine treatment in children with ADHD and epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl 6), 718.
- Hesdorffer, D. C., Ludvigsson, P., Olafsson, E. et al. (2004): ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Archives of General Psychiatry*, 61, 731-736.
- Hoare, P. & Kerley, S. (1991): Psychosocial adjustment of children with chronic epilepsy and their families. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33, 201-215.
- Hoare, P. & Mann, H. (1994): Self-esteem and behavioural adjustment in children with epilepsy and children with diabetes. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, 859-869.
- Høie, B., Mykletun, A., Sommerfelt, K. et al. (2005): Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy: A population-based study from Western Norway. *Seizure*, 14, 223-231.
- Høie, B., Mykletun, A., Waaler, P. E. et al. (2006): Executive functions and seizure-related factors in children with epilepsy in Western Norway. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48, 519-525.
- Holdsworth, L. & Whitmore, K. (1974): A study of children with epilepsy attending ordinary schools. II: Information and attitudes held by their teachers. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 16, 759-765.
- Holtmann, M., Becker, K., Kentner-Figura, B. et al. (2003): Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia*, 44, 1241-1244.
- Holtmann, M., Matei, A., Hellmann, U. et al. (2006): Rolandic spikes increase impulsivity in ADHD: A neuropsychological pilot study. *Brain and Development*, 28, 633-640.
- Jambaque, I., Dellatolas, G., Dulac, O. et al. (1993): Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 31, 1321-1337.
- Jones, J. E., Watson, R., Sheth, R. et al. (2007): Psychiatric comorbidity in children with new onset epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49, 493-497.
- Kanner, A. M. & Gidal, B. E. (2008): Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of psychotropic drugs with antiepileptic drugs. *International Review of Neurobiology*, 83, 397-

- 416.
- Kashani, J. & Ruha, A. M. (2007): Isolated atomoxetine overdose resulting in seizure. *Journal of Emergency Medicine*, 32, 175-178.
- Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H. & Shuper, A. (2009): Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: Incidence, causative relations and treatment possibilities. *Journal of Child Neurology*, 24, 727-733.
- Klinkerfuss, G. H., Lange, P. H., Weinberg, W. A. et al. (1965): Electroencephalographic abnormalities of children with hyperkinetic behavior. *Neurology*, 15, 883-891.
- Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F. et al. (2003): The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 44, 339-347.
- Levav, M., Mirsky, A. F., Herault, J. et al. (2002): Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 311-326.
- Loiseau, P., Pestre, M., Dartigues, J. F. et al. (1983): Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: Typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Annals of Neurology*, 13, 642-648.
- Loring, D. W. & Meador, K. J. (2004): Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62, 872-877.
- Luders, H., Lesser, R. P., Dinner, D. S. et al. (1987): Benign focal epilepsies of childhood. In Luders, H. & Lesser, R. P. (eds.): *Epilepsy: Electroclinical syndromes*. London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Springer.
- Mabbott, D. J., Smith, M. L. (2003): Memory in children with temporal or extra-temporal excisions. *Neuropsychologia*, 41, 995-1007.
- Markowitz, J. S., Morrison, S. D. & DeVane, C. L. (1999): Drug interactions with psychostimulants. *International Clinical Psychopharmacology*, 14, 1-18.
- Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S. et al. (1999a): Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 52, 321-327.
- Martin, R. C., Sawrie, S., Hugg, J. et al. (1999b): Cognitive correlates of 1H MRSI-detected hippocampal abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 53, 2052-2058.
- Matsuura, M., Okubo, Y., Toru, M. et al. (1993): A cross-national EEG study of children with emotional and behavioral problems: A WHO collaborative study in the Western Pacific Region. *Biological Psychiatry*, 34, 59-65.
- McAfee, A. T., Holdridge, K. C., Johannes, C. B. et al. (2008): The effect of pharmacotherapy for attention deficit hyperactivity disorder on risk of seizures in pediatric patients as assessed in an insurance claims database. *Current Drug Safety*, 3, 123-131.
- McBride, M. C., Wang, D. D. & Torres, C. F. (1986): Methylphenidate in therapeutic doses does not lower seizure threshold. *Annals of Neurology*, 20, 428.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Huh, K. et al. (1990): Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology*, 40, 391-394.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Ray, P. G. et al. (2001): Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology*, 56, 1177-1182.
- Mitchell, W. G. & Chavez, J. M. (1987): Carbamazepine versus phenobarbital for partial onset seizures in children. *Epilepsia*, 28, 56-60.
- Neuman, R. J., Lobos, E., Reich, W. et al. (2007): Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, 61, 1320-1328.
- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S. et al. (2004): Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 40, 20-27.
- Northcott, E., Connolly, A. M., McIntyre, J. et al. (2006): Longitudinal assessment of neuropsychologic and language function in children with benign rolandic epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 21, 518-522.
- Ounsted, C. (1955): The hyperkinetic syndrome in epileptic children. *Lancet*, 269, 303-311.