

の回答と同席する親の補足によって小児・思春期にみられる精神疾患を診断するM.I.N.I.KID³⁹⁾は、開発者および翻訳者に請求することで入手できるため使用が比較的容易であると考えられる。以上から、診断面接法については標準化すると、行った方がよい項目としては広汎性発達障害評定システム、M.I.N.I.KID、ADIRがあげられ、可能であれば行う項目としてはDISCO、ADOS-Gがあげられる(図7)。

今回の調査から、PDDの診断基準としてはDSM-IV-TRとICD-10が使用されていることがわかった。また、この2つの診断基準では、ADHDとPDDの重複診断は認められていないものの、臨床的には、両者の診断項目を満たす場合はPDDとADHDの併存、つまり“PDD + ADHD”と診断していることが多い(61.5%)ことが今回の調査でわかった。PDDにおいて、不注意、多動性、衝動性がみられることは多く、Yoshidaら⁶⁵⁾は53名の高機能PDDの児童のうち36名(67.9%)がADHDの診断基準を満たしたと報告し、Frazierら⁸⁾はPDD症状のみ、ADHD症状のみ、PDDとADHDの両方の症状をもつ子どもを調査し、PDDにみられる不注意や多動症状はADHD症状のみをもつ子どものそれと類似していること、PDD症状は不注意や多動症状の有無にかかわらず類似していることを見いだした。このような研究報告が相次いだことで、PDDとADHDは従来考えられたほどに明確に区別できる障害ではないという考えが広がり、DSMやICDでもPDDとADHDの併存を認めることが検討されている。このような状況もあるため、診断基準については動向を見守る必要があるだろう。

これまで診断告知については、親の障害受容や乳幼児健診以後などの早期療育への動機づけなどから親への診断告知について検討されてきた^{18,47,51)}。近年、PDDをもつ子ども自身への診断告知についても重要性が指摘されているが十分に検討されていないのが現状である。今回の調査では、本人への診断告知の時期は「中学生ごろ」、「診断確定後できるだけ早期に行う」、「小学校高学年ごろ」、「高校生以降」という順に多く、告知しないという意見は少数であった。吉田⁶⁴⁾は、子ども、

親、子どもを取り巻く状況などを十分に検討したうえで、一連の医学心理学教育の1つの過程として本人への診断告知があるとしている。今後さらなる検討を行い、標準化する必要がある。

2. 治療・支援について

発達障害の治療の中心は「療育」とされる。療育は、「医療、訓練、教育など現代の科学を総動して障害をできるだけ克服し、その子どもが持つ発達能力をできるだけ有効に育て上げ、自立に向かって育成すること」と定義され、その内容には診断と親への告知、治療教育計画の設定、発達促進と保育・教育、家族への支援、成人期の支援などが含まれる⁵²⁾。療育に携わる専門家は、高い専門性を持ちながら、多職種チームで関与することが求められる。つまり、医療は治療(療育)体系の一部といえる。一方で、乳幼児健診などでは発達上の問題を指摘されず学童期以降に医療機関を受診するPDDの増加、明らかな知的障害を併存しない(いわゆる高機能)PDDがこれまで考えられてきた以上に多いことが明確になるにつれて、治療(療育)体系における医療の比重も変化してきている。今回の調査結果から、わが国の医療において実施可能かつ標準的に実施すべきと考えられるPDDの治療・支援が考えられたため、国内外の報告なども参考にしながら、心理社会的治療・支援と薬物治療の順に示す。

2-①. 心理社会的治療・支援について

今回の調査(図4)において、心理社会的治療・支援としては、71.3%が医師による精神療法、66.7%が学校など関係機関との連携による環境調整、52.4%が心理療法(カウンセリングやプレイセラピーなど)、50.0%が親ガイダンスを行っていた。これらは家族からの要望が多い心理社会的治療・支援としても上位を占めた(図5)。発達障害の1つであるADHDの診断・治療ガイドライン⁴⁴⁾においては、「親ガイダンス」、「学校との連携」、「子どもとの面接」、「薬物療法」をADHD治療の「基本キット」としている。この基本キットのうち薬物療法を除いたものは、今回の調査結果と類似している。医療におけるPDDの標準的な心理社会的治療・支援としては、精神・心理療法、親ガイダンス、学校などとの連携による環境調整

が考えられる。

本人に対する精神・心理療法は、年齢や状態に応じて比重が変化するが、中心となるのは支持的な精神療法といえるであろう。支持的な対応は、幼児期であれば医療機関への拒否感を生じさせないであろうし、学童期であれば学校や家庭においての困りや躓きを相談できるところがあるなどの安心感を与えるであろうし、思春期以降であれば安心感もそうであるが適応障害やうつ病などの併存障害への治療の一環ともなる。一方で、漫然とすべての行動を容認するような“支持的な対応”はPDDの子どもの成長に結びつきにくい。有用といわれる行動療法、認知療法⁵⁸⁾のアプローチを適宜組み込んだ支持的な精神療法が必要であろう。

親ガイダンスは、PDDの発達障害としての特性、一般的な心身の発達経過、予想される問題への対処法などの情報を親に提供し、現実生じている問題について親とともに検討することなどを通じて、よりよい支援を実現するために行うものである。これらは、医療のみならず保健、保育、教育といったさまざまな場面で行われる可能性がある。たとえば、保健師と親との発達相談、またはそういった保健師も含め保育所で行われる懇談、親と学校が連携して行う教育支援計画の作成などである。医療においては、これらのことを認識して関係機関と連携したり、家族と関係機関をつなぐ役割を担うなどと同時に自らが実施可能な親ガイダンスを行う必要がある。PDDの発達障害としての特性の説明は診断が前提となるが、診断および診断告知は医療において行われることである。親が子どもの障害に向き合うには困難が伴う⁶³⁸⁾ことに留意しながら、プライバシーの保たれた静かな環境で、ゆっくり時間をかけ、後で読み返すことのできる文書を用いるなど配慮したうえで診断を伝えることが望ましい。親ガイダンスは、親を支援者と位置づけることを前提としており、特に幼児期などには親ガイダンスが支援の中心となる。また、高機能PDDなどでは現実生じている問題が複雑であったり、精神症状であったりするために医療において親ガイダンスを行う意義が大きくなる。

学校などとの連携による環境調整は、今回の調

査で多くの医師が行っている(図4)とともに、家族は最も求めていると医師は感じている(図5)ことがわかった。そして、医師は学校との連携を「必要な場合に随時実施(49.6%)」、「積極的に実施(29.4%)」していた。学校におけるPDDの教育的対応は、現在では特別支援教育の枠組みで行われている。特別支援教育とは、従来の特殊教育の対象の障害だけでなく高機能PDDやADHDなどを含めて障害のある児童・生徒の自立や社会参加に向けて、その一人ひとりの教育的ニーズを把握して、その持てる力を高め、生活や学習上の困難を改善または克服するために、適切な教育や指導を通じて必要な支援を行うものである。個々を重要視する理念であることから、医療における診断や評価があればさらに支援は適切なものとなる¹⁰⁾。親の同意を前提として、担任教師や特別支援教育コーディネーターを窓口として、診断の際に行った知能検査の結果や診療上で知れた個別のPDDとしての特性などを情報提供したり、具体的な支援案について相談するなど連携による環境調整を行う。

学校以外の重要な連携先としては、就学前の福祉・療育機関、思春期以降の就労支援機関、児童相談所などがあげられる。

就学前の福祉および療育、つまり乳幼児健診から始まり地域療育センターを中心とした支援システムが、1977年以降に徐々に成熟をみた。地域療育センターの通所では、子どもへの介入と保護者への介入(前述した親ガイダンス)が行われる。子どもに対しては、個別、母子、グループという形態で、保護者との信頼と愛着関係、基本的な身辺自立、遊びを通じての自己表現などを目標課題として、さまざまな療育方法(TEACCHメソッド⁶³⁾、絵カード交換式コミュニケーション・システム⁹⁾、感覚統合療法⁴⁵⁾、ポータープログラム⁶²⁾などを組み合わせてそれぞれの療育機関で工夫を凝らし介入している。このような支援を行っている療育機関と医療は連携する必要があり、診断の際に行った知能検査の結果などの医療からの情報提供や、療育が上手く進まない時に打開策を協議するなどといった連携を行う。今回の調査では、早期支援における問題点として71.3%

の医師が「療育機関が不足している」と回答している。これは高機能PDDが幼児期に早期発見されるようになったものの支援先がないということを反映している可能性がある。

就労支援機関としては、各都道府県および政令指定都市の一部に設置されている発達障害者支援センター、都道府県に原則1カ所設置されている障害者職業支援センター、または障害者就業・生活支援センターなどとの連携が重要である。また、子どものPDDにおいて家族機能不全が著しい場合や、行動上の問題が多い場合などは児童相談所との連携を図り、状況に応じて児童養護施設、情緒障害児短期治療施設、自立支援施設などの利用が考慮されることもある。

今回の調査(図4)において、ペアレント・トレーニング、SSTを行っているという医師は50%以下であったが、今後行いたいと回答した医師は順に32.0%、29.8%であった。また、家族からの要望としてもSST(43.3%)とペアレント・トレーニング(28.7%)は上位であった。ペアレント・トレーニングは、家庭という生活の場で親が行動療法的な関わりを実践できる最良のサポーターとなれるように、グループでトレーニングしていくものである¹⁷⁾。親のストレスを軽減し、養育に対する自信を深め、親が子どもの気持ちや行動を理解して適切な対応ができるようになることで子どもの適応行動が増える。子どものSSTは、発達の視点、予防的視点、治療的視点をもち合わせるとともに、日常生活場面での適応行動を増やし、自尊感情を伸ばし二次的な問題を予防することを主目的とした行動療法である¹⁸⁾。PDDを対象とした場合、意図せずに相手を侮辱したり、配慮に欠けたり不適切な行動がどういったものであるかを教え、それに代わる適切なスキルについても教え、正の強化法(つまり、報酬)を用いて、新たに学習した対人スキルを用いることができるようにする⁵⁸⁾。ただ、自分の考えや行動を振り返ることが必要となるため、中等度以上の知的障害が併存するPDDに対して、SSTは実施困難といえる。中等度以上の知的障害の併存しないPDDに対してSSTは可能であろうが、中等度以上の知的障害が併存する場合には療育機関で行われている行動療

法などが優先される。ペアレント・トレーニングと中等度以上の知的障害の併存しないPDDに対するSSTは、PDDの心理社会的治療・支援として標準的に行われることが望まれるが、現時点では困難も伴う。早急に取り組むべき課題であろう。また、ペアレント・トレーニングやSSTは地域で取り組んでいることもあり、医師は紹介先を把握しておく必要がある。

以上から、心理社会的治療・支援については、療育、精神・心理療法、親ガイダンス、学校などとの連携による環境調整が標準治療であり、ペアレント・トレーニング、SST(中等度以上の知的障害のない場合)はそのオプションとなる(図8)。

2-②. 薬物治療について

わが国では、PDDに対して使用承認されているのはピモジドのみで、それも「小児の自閉性障害」に対してと年代や診断が限定されている。これ以外の向精神薬をPDDに使用することは適応外使用となる。このことをふまえたうえでアンケートにも明記して今回の調査を行った。

今回の調査において、小児のPDDに対して薬物治療を行っていないと回答した医師は7.4%であり、成人では6.3%であった(図6)。このことから薬物治療の必要性はわかる。しかし一方で、薬物治療によってPDDの中心症状はほとんど改善されず、関連症状や併存症状の一部が改善されるにとどまるとされる。たとえば、アメリカで小児の自閉性障害に使用承認されているリスペリドンやアリピプラゾールであっても、他者への攻撃性、自傷行為、癩癩、気分の易変性といった興奮性に対する適応である。また、わが国でのピモジドも小児の自閉性障害に伴う「動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動」、「睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状」、「常同症等がみられる精神症状」への適応である。PDDに対する薬物治療は、関連症状や併存障害に対する対症療法であるとの認識が必要である。また、薬物治療が患者に与えると予想されるリスクとベネフィットを慎重に検討し、患者の利益につながると判断した場合にのみ薬物治療を行い、開始に際しては心理社会的治療・支援の継続および強化が必要であり、また薬物治療の標的症狀を明確にし

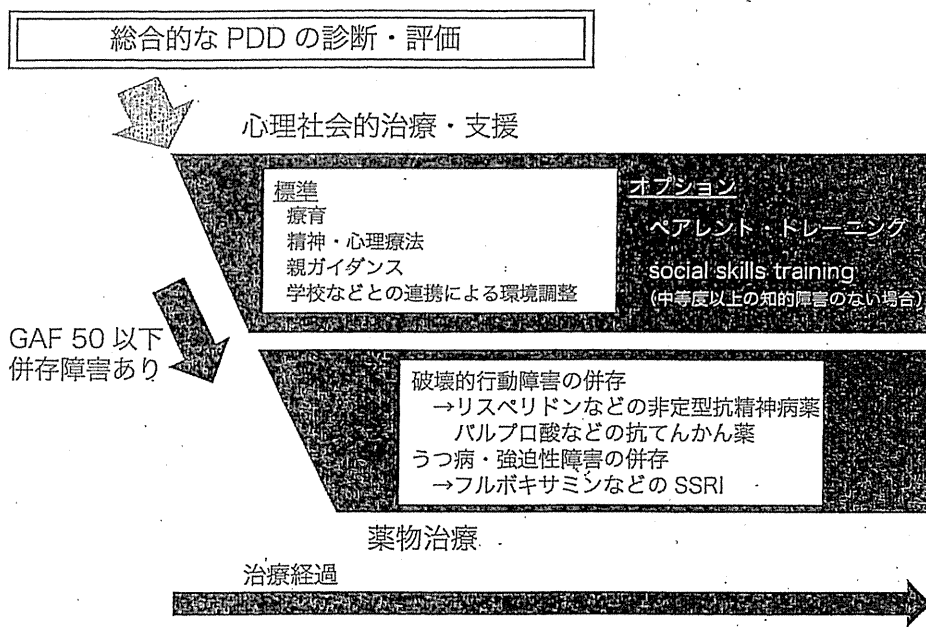


図 8 広汎性発達障害の治療・支援の標準とオプション

て治療の効果判定を適宜行うことも重要である。

ADHDの薬物治療の開始基準として齊藤らのガイドライン⁴⁴⁾では、「GAF値が61以上の場合、基本的に心理社会的治療・支援のみで対応し、薬物治療は特殊なケースに対して例外的に実施」、「GAF値が51～60の場合、心理社会的治療・支援をまず行ったうえで、不適応状態が数カ月間不変あるいは悪化するような場合に薬物治療を検討」、「GAF値が50以下の場合、積極的に薬物治療を検討し、併せて心理社会的治療・支援を組み合わせる」とされている。GAF値が51以上の場合には、PDDの治療の中心である療育または心理社会的治療・支援が(不十分ながらも)実施可能であるが、50以下であると実施は困難である。また、療育または心理社会的治療・支援が十分に機能しなくなる要因は、PDDの中心症状の重症度ではなく、多くはPDDの関連症状や併存障害である。これらからPDDに対する薬物治療を開始する目安としては、GAF値50以下かつ併存障害を有する場合と考えられる(図8)。

今回の薬物治療の調査においては、小児と成人と分けて回答を求めた。小児の徐放性メチルフェニデート(52.8%)とアトモキセチン(46.3%)を除くと使用されている薬剤は小児と成人で類似しており、どちらも抗精神病薬、抗てんかん薬、抗う

つ薬、睡眠薬、抗不安薬、漢方薬、気分調整薬の順であった(図6)。

メチルフェニデートは、ADHDへの治療反応性には劣るもののPDDに併存する不注意、多動性、衝動性を改善することが報告されている^{12,41,42)}。アトモキセチンは、小規模な二重盲検試験やオープン試験でPDDに併存する不注意、多動性、衝動性への有効性が示唆されている^{5,21,40)}。しかし、DSM-IV-TR、ICD-10といった診断基準ではPDDとADHDの重複診断が認められていないこともあり、わが国では徐放性メチルフェニデートやアトモキセチンをPDDに使用することは適応外使用であることに十分注意しなければならない。

抗精神病薬では、これまでハロペリドールがPDDの常同行動、易怒性、破壊的行動、多動などを改善することがいわれ、使用されてきたが、副作用の出現頻度などから近年は非定型抗精神病薬の使用頻度が多くなっている。このことは、今回の調査で小児のPDDへの定型抗精神病薬の使用が5.6%(成人では5.8%)であったのに対して、非定型抗精神病薬の使用が87.4%(成人では87.3%)であったことからわかる。非定型抗精神病薬の中では、リスペリドンが小児で70.5%、成人で66.3%と多くの医師が使用していた。リスペリドンは、小児のPDDを対象とした報告では、

PDDの中心症状は改善しないが、攻撃性、癩癩、気分不安定、自傷、多動・衝動性、常同行動、強迫症状などに効果がみられるとされる^{4,32,35,43,46,53}。成人のPDDに対しても、反復行動、攻撃性、不安、抑うつなどで改善が認められ、社会性や言語では変化がなかったという報告³⁴がある。また、中川³⁶の医師を対象とした小児の自閉性障害の薬物療法に関するアンケート調査においても、未就学児、就学児ともにリスペリドンが最も多く使用されており、リスペリドンは興奮性、自傷他害、衝動性、睡眠障害に対して使用されていた。今回の調査でアリピプラゾールは小児で11.3%、成人で12.5%であったが、これまでの報告ではアリピプラゾールにて興奮性、常同行動、多動、強迫症状などが改善したとされる³¹。

抗てんかん薬では、バルプロ酸に関する小規模な二重盲検試験¹⁵やオープン試験¹⁴の報告があり、PDDの反復行動、気分不安定、衝動性、攻撃性に効果がみられた。今回の調査でも比較的多く使用されていたが、これらの症状に対して医師は使用している可能性がある。このほか、バルプロ酸やカルバマゼピンといった抗てんかん薬は、てんかんが併存するPDDに使用され、双極性障害が併存するPDDにも使用される可能性があり、今回の調査結果に反映された可能性が考えられる。

抗うつ薬では、これまでクロミプラミンがPDDの攻撃性、自傷行為、強迫症状、対人的疎通性を改善することがいわれ、使用されてきたが、心血管系の副作用の出現頻度などから近年はSSRIの使用頻度が多くなっている。このことは、今回の調査で小児のPDDへのSSRI以外の使用が9.7%（成人では10.3%）であったのに対して、SSRIの使用が81.6%（成人では73.8%）であったことからわかる。また、SSRIの中ではフルボキサミンが比較的多く使用されていた。これまでの報告で、フルボキサミンがPDDの反復行動、攻撃性、不適応行動、社会関係性を改善したとされる^{33,49}。このような症状に対して使用されている可能性があるが、このほかにうつ病、強迫性障害、社交不安障害、パニック障害が併存するPDDにもSSRIが使用される可能性があり、今回の調査結果に反

映された可能性が考えられる。

PDDの70～80%程度に他の精神疾患が併存するといわれ、てんかんがPDDに併存する割合は5～44%と報告⁵⁶されている。また気分障害では、高機能PDDを中心として、年齢が上がるほど併存率が高いとされ、PDDと気分障害の併存は10～30%^{11,37}といわれる。成人のPDDにおいて気分障害が53%、不安障害が50%、強迫性障害が24%、物質使用障害が16%、精神病性障害が12%に併存したとする報告もある¹³。これらの併存障害に対しては、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などの使用が考慮される。PDDに対しては、抗精神病薬、抗てんかん薬、抗うつ薬などの向精神薬は適応外使用であるものの、併存障害を考慮し、症状に応じて、患者の個別性にも配慮し、有効性や忍容性を確認しながら薬物治療を慎重に行う必要がある。これまでの報告や今回の調査結果から考えると、PDDに破壊的行動障害が併存する場合にリスペリドンなどの非定型抗精神病薬やバルプロ酸などの抗てんかん薬を使用すること、PDDにうつ病・強迫性障害が併存する場合にフルボキサミンなどのSSRIを使用することなどは妥当であろう(図8)。

5 限界点

限界点として、対象が日本児童青年精神医学会の医師会員のみであること、回収率が30.0%であり回答者のバイアスがかかっている可能性があること、調査内容が現状の確認が主であり現状への満足・不満の程度や要望・期待などの調査が十分でなかったこと、薬物治療において標的症状が明確化できていなかったことなどがあげられる。

今回のアンケート調査の同時期である2011年3月1日～3月31日の期間に、われわれはADHDについての同様のアンケート調査を実施した。アンケートの形式が似ていたことで、結果が類似したところがあるかもしれない。また、ADHDと高機能PDDでは、学童期に問題となることは類似し、心理社会的治療・支援が類似することが考えられる。これらのことが結果に影響を与えた可能性がある。

また、評価尺度・スクリーニングとしてAQJ

を33.0%の医師が使用すると回答したという結果を示したが、Autism-Spectrum Quotientの日本語版には若林らの翻訳した自閉症スペクトラム指数(AQ)日本語版⁵⁷⁾も存在するため、33.0%の回答者の中にはこのAQ日本語版を想定した者も含まれた可能性がある。

6 結語

今回、PDDの診断・治療に関するアンケート調査を行い、わが国におけるPDDの診断および治療に関しての現状が明らかになった。

前述した限界点があげられるものの、日本における広汎性発達障害の診断・治療の標準化を試み、日本における標準的なPDDの診断・評価(PDDの医学的診断・評価フローチャート[図7])と治療・支援(PDDの治療・支援の標準とオプション[図8])を示した。

本研究は、厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「児童青年精神科領域における診断・治療の標準化に関する研究(主任研究者：齊藤万比古)」の分担研究「発達障害の診断・治療の標準化に関する研究(分担研究者：飯田順三)」によって行われた。

文献

- 1) 安達 潤, 行廣隆次, 井上雅彦ほか: 日本自閉症協会広汎性発達障害評価尺度 (PARS)・児童期尺度の信頼性と妥当性の検討. 臨床精神医学 35: 1591-1599, 2006
- 2) 安達 潤, 市川宏伸, 井上雅彦ほか: PARS (広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度). スペクトラム出版社, 東京, 2008
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). APA, Washington DC, 2000
- 4) Arnold LE, Vitiello B, McDougle C et al: Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 42: 1443-1450, 2003
- 5) Arnold LE, Aman MG, Cook AM et al: Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45: 1196-1205, 2006
- 6) Drotar D, Baskiewicz A, Irvin N et al: The adaptation of parents to the birth of an infant with a congenital malformation: a hypothetical model. Pediatrics 56: 710-717, 1975
- 7) Fombonne E: Epidemiology of pervasive developmental disorders. Pediatr Res 65: 591-598, 2009
- 8) Frazier JA, Biderman J, Bellordre CA et al: Should the diagnosis of attention-deficit / hyperactivity disorder be considered in children with pervasive developmental disorder? J Atten Disord 4: 203-211, 2001
- 9) Frost L, Bondy A: The Picture Exchange Communication System: Training Manual, 2nd edition. Pyramid Educational Products, Newark, 2002 (門真一郎監訳: 絵カード交換式コミュニケーション・システムトレーニング・マニュアル第2版. NPO法人それいゆ, 佐賀, 2006)
- 10) 古川聖登: 特別支援教育がめざすもの. 精神科 12: 44-49, 2008
- 11) Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J: Depression in persons with autism: implication for research and clinical care. J Autism Dev Disord 32: 299-306, 2002
- 12) Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M: Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. J Autism Dev Disord 30: 245-255, 2000
- 13) Hofvander B, Delorme R, Chaste P et al: Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. BMC Psychiatry 9: 35, 2009
- 14) Hollander E, Dolgoff-Kaspar R, Cartwright C et al: An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. J Clin Psychiatry 62: 530-534, 2001
- 15) Hollander E, Soorya L, Wasserman S et al: Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. Int J Neuropsychopharmacol 9: 209-213, 2006
- 16) 岩坂英巳: SST. 五十嵐隆, 平岩幹男編: 小児科臨床ピクシス2 発達障害の理解と対応. 中山書店, 東京, pp106-109, 2008
- 17) 岩坂英巳: 困っている子をほめて育てるペアレント・トレーニングガイドブック—活用のポイントと実践例—. じほう, 東京, 2012
- 18) 飯田順三: 高機能自閉症とアスペルガー症候群における診断と告知. 発達障害研究 26: 164-173, 2004
- 19) 稲田尚子, 神尾陽子: 自閉症スペクトラム障害の早期診断への M-CHAT の活用. 小児科臨床 61:

- 2435-2439, 2008
- 20) 井潤知美, 上林靖子, 中田洋二郎ほか: Child Behavior Checklist / 4-18 日本語版の開発. 小児の精神と神経 41: 243-252, 2001
 - 21) Jou RJ, Handen BL, Hardan AY: Retrospective assessment of atomoxetine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 15: 325-330, 2005
 - 22) 神尾陽子, 行廣隆次, 安達 潤ほか: 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-日本自閉症協会版広汎性発達障害評定尺度 (PARS) の信頼性・妥当性についての検討. 精神医学 48: 495-505, 2006
 - 23) 神尾陽子, 稲田尚子: 1歳6カ月健診における広汎性発達障害の早期発見についての予備的研究. 精神医学 48: 981-990, 2006
 - 24) 小山智典: 広汎性発達障害診断における CARS-TV の意義. 小児科臨床 61: 2431-2434, 2008
 - 25) Kurita H, Miyake Y, Katsuno K: Reliability and validity of the Childhood Autism Rating Scale-Tokyo version (CARS-TV). J Autism Dev Disord 19: 389-396, 1989
 - 26) Kurita H, Koyama T, Osada H: Autism-Spectrum Quotient-Japanese version and its short forms for screening normally intelligent persons with pervasive developmental disorders. Psychiatry Clin Neurosci 59: 490-496, 2005
 - 27) 栗田 広, 長田洋和, 小山智典ほか: 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, 2003
 - 28) 栗田 広: 診断を中心に-広汎性発達障害評定システム (PDDAS). 精神神経学雑誌 110: 962-967, 2008
 - 29) Lord C, Rutter M, LeCouteur A: Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. J Autism Dev Disord 24: 659-685, 1994
 - 30) Lord C, Risi S, Lambrecht L et al: The Autism Diagnostic Observation Schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. J Autism Dev Disord 30: 205-233, 2000
 - 31) Marcus RN, Owen R, Kamen L et al: A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 48: 1110-1119, 2009
 - 32) McCracken JT, McGough J, Shah B et al: Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Engl J Med 347: 314-321, 2002
 - 33) McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ et al: A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. Arch Gen Psychiatry 53: 1001-1008, 1996
 - 34) McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC et al: A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. Arch Gen Psychiatry 55: 633-641, 1998
 - 35) McDougle CJ, Scahill L, Aman MG et al: Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. Am J Psychiatry 162: 1142-1148, 2005
 - 36) 中川栄二: 発達障害に対する薬物治療の実態と問題点-小児自閉症症状の薬物療法調査から. 教育と医学 60: 838-846, 2012
 - 37) 並木典子, 杉山登志郎, 明翫光宣: 高機能広汎性発達障害にみられる気分障害に関する臨床的研究. 小児の精神と神経 46: 257-263, 2006
 - 38) Olshansky S: Chronic sorrow: A response to having a mentally defective child. Social Casework 43: 190-193, 1962
 - 39) 大坪天平: 精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I., M.I.N.I. KID など). 臨床精神医学 39 (増刊号): 43-48, 2010
 - 40) Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J et al: Open-label atomoxetine for attention-deficit / hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol 16: 599-610, 2006
 - 41) Quintana H, Birmaher B, Stedje D et al: Use of methylphenidate in the treatment of children with autistic disorder. J Autism Dev Disord 25: 283-294, 1995
 - 42) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network: Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. Arch Gen Psychiatry 62: 1266-1274, 2005
 - 43) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network: Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. Am J Psychiatry 162: 1361-1369, 2005

- 44) 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3版. じほう, 東京, 2008
- 45) 佐藤 剛, 土田玲子, 小野昭雄: みんなの感覚統合—その理論と実践—. パシフィックサプライ, 大阪, 1996
- 46) Shea S, Turgay A, Carroll A et al: Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 114: e634-641, 2004
- 47) Shea V: Explaining mental retardation and autism to parents. In Schopler E, Mesibov GB (Eds): *The Effects of Autism on the Family*. Plenum Press, New York, pp265-288, 1984 (田川元康監訳: 自閉症児と家族. 黎明書房, 名古屋, pp332-362, 1987)
- 48) ショプラー E, ライクラー RJ, ラナー BR (佐々木正美監訳): CARS—小児自閉症評定尺度—. 岩崎学術出版社, 東京, 2008
- 49) Sugie Y, Sugie H, Fukuda T et al: Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism. *J Autism Dev Disord* 35: 377-385, 2005
- 50) Tachimori H, Osada H, Kurita H: Childhood Autism Rating Scale-Tokyo Version for screening pervasive developmental disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 113-118, 2003
- 51) 高橋 脩: 障害受容と援助について—診断告知とその周辺. *あゆみ* 34: 17-26, 1999
- 52) 高松鶴吉: 療育とはなにか. ぶどう社, 東京, 1990
- 53) Troost PW, Lahuis BE, Steenhuis MP et al: Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44: 1137-1144, 2005
- 54) Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Yagi A et al: Reliability and validity of autism diagnostic interview-revised, Japanese version. *J Autism Dev Disord* 43: 643-662, 2013
- 55) 辻井正次, 行廣隆次, 安達 潤ほか: 日本自閉症協会広汎性発達障害評価尺度 (PARS) 幼児期尺度の信頼性・妥当性の検討. *臨床精神医学* 35: 1119-1126, 2006
- 56) Tuchman R, Rapin I: Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 1: 352-358, 2002
- 57) 若林明雄, 東條吉邦, Baron-Cohen Sほか: 自閉症スペクトラム指数 (AQ) 日本語版の標準化—高機能臨床群と健常成人による検討—. *心理学研究* 75: 78-84, 2004
- 58) Wiener JM, Dulcan MK (Eds): *Textbook of child and adolescent psychiatry, third edition*. The American psychiatric publishing, Washington DC, 2004 (岡田俊訳: 自閉性障害. 齊藤万比古, 生地新監訳: 児童青年精神医学大事典. 西村書店, 東京, 2012)
- 59) Wing L: *The Autistic Spectrum: a guide for parents and professionals*. Constable & Co Ltd, London, 1996 (久保絃章, 佐々木正美, 清水康夫監訳: 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, 東京, 1998)
- 60) Wing L, Leekam SR, Libby SJ et al: The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *J Child Psychol Psychiatry* 43: 307-325, 2002
- 61) World Health Organization: *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. WHO, Geneva, 1992
- 62) 山口 薫, 豊田和子: カード式ポーター乳幼児教育プログラム. 主婦の友社, 東京, 1994
- 63) 吉田香織, 内山登紀夫: 広汎性発達障害の心理社会的支援をめぐる. *Pharma Medica* 30: 33-36, 2012
- 64) 吉田友子: 高機能自閉症スペクトラムを持つ子どもへの医学心理学教育—診断名告知の位置づけとその実際—. *発達障害研究* 26: 174-184, 2004
- 65) Yoshida Y, Uchiyama T: The clinical necessity for assessing Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning Pervasive Developmental Disorder (PDD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13: 307-314, 2004

*

*

*

特集Ⅱ ADHDの最近のトピック

大人のADHD*

山室和彦**
飯田順三***

Key Words : adult ADHD, diagnosis, assessment, comorbidity, medication

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, 衝動性といった行動上の特性によって特徴づけられる発達障害である。ADHDは児童期にみられる疾患であり, 成人になるにつれ症状は軽快していくものと認識されていた。しかし, 最近ではADHDと診断された児童のうち約50%が成人期までなんらかの症状が持続し¹⁾, 約35%は成人期にもADHDの診断基準を満たすと報告されている²⁾。さらに, Kesslerらはアメリカにおける成人期ADHDの有病率は4.4%と報告し³⁾, また欧米でのメタアナリシスによると, 成人期ADHDの有病率は2.5%と推定されており⁴⁾, 児童期に特有の障害ではなく, 成人期にもADHD症状が持続することが知られている。

ここでは, 成人期ADHDの理解を深めるために, 診断, 評価, 併存疾患およびその対応について解説する。

診 断

1. 診断基準

成人期ADHDは多岐にわたる鑑別疾患や併存

疾患に加え, 養育環境との相互作用を通じて, 生来の発達障害の特性に修飾が加えられ煩雑になっていき⁵⁾, ADHDそのものの特徴は目立たなくなっていくため診断に苦慮することが多い。成人期ADHDの診断にとって最も重要な点の一つは, 児童期から現在に至るまでの発達歴, 生活歴に縦断的な視点を持つことである。

成人期ADHDの診断において, 半構造化面接による診断尺度としてConners成人期ADHD診断面接(Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview for DSM-IV-TR ; CAADID)⁶⁾の日本語訳版⁷⁾が日常診療でも使用することができる。CAADIDは, 成人期ADHDの行動を多面的に評価できる診断尺度であり, DSM-IV-TR⁸⁾のADHDの診断基準に基づいている。また, 成人期ADHDの診断において重要な点は児童期からADHD症状を認めることであるため, CAADIDでは成人期のみならず児童期におけるADHD症状も重要視されている。

最近DSM-5⁹⁾が発表され, ADHDの診断基準も改変された。大きくは精神障害診断のための世界基準であるDSM-IV-TRやICD-10において, 「衝動と行動に関連する一連の障害」の一つとして想定されてきたが, DSM-5では「neurodevelopmental disorders」という上位概念が新設され, ADHDは発達障害として位置づけられるようになった。また, 「不注意」と「多動-衝動性」のそれぞれ9項目を評価し, 少なくとも6か月以

* Adult ADHD.

** Kazuhiko YAMAMURO, M.D.: 奈良県立医科大学精神医学講座(〒634-8522 奈良県橿原市四条町840) ; Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, Kashihara, Nara 634-8522, JAPAN

*** Junzo IIDA, M.D., Ph.D.: 奈良県立医科大学医学部看護学科

上6項目を満たすかどうかを評価する点は変わりないが、17歳以上においては5項目を満たすことで診断ができることや、症状の発現年齢が7歳から12歳に引き上げられたことなど、成人期における診断基準が緩和された。さらには、自閉症スペクトラム障害の併存が認められたことは大きな変更点といえる。

2. 成人期ADHDの評価

ADHD症状の重症度は、治療の必要性の判断、さらには治療効果を比較検討するうえで重要である。なかでもADHD評価スケール(ADHD Rating Scale-IV; ADHD-RS-IV)が汎用されている¹⁰⁾。ADHD-RS-IVは、18項目で構成されており、各項目の程度を4段階で評価する。児童期・青年期ADHDの症状の程度を評価する尺度として開発されたが、成人期においても評価に用いることができ、また実臨床で簡便に使用することができる。また、日本語版が出版されている成人期ADHDの症状評価スケールとして、Conners成人ADHD評価尺度(Conners' Adult ADHD Rating Scale; CAARS)が使用されている¹¹⁾。18歳以上のADHDの症状評価および治療効果を評価するための尺度として開発され、信頼性、妥当性の検証を経ているscreening versionは30項目で構成されており、各項目の程度を4段階で評価する¹²⁾。

3. 心理検査

診断に際しては、ウェクスラー成人知能検査(Wechsler Adult Intelligence Scale; WAIS-III)に代表される知能検査はできる限り行う必要がある。知能検査は、知的障害の鑑別あるいは併存の有無を確認するためにも必要ではあるが、それだけでなく認知プロファイルを把握することも、支援の方略を考えるうえで必要である¹³⁾。なかでも、「処理速度(processing speed)」が最も低く、「作動記憶(working memory)」が続いて低いことが多いといわれている³⁾。しかし、低下するとはいえ、正常域であることや、併存することが多い気分障害や不安障害においても処理速度や作動記憶は低下すると報告されており³⁾、注意が必要である。

4. 診断の補助

近赤外線スペクトロスコピーや事象関連電位は、ADHDの診断の根拠とまでは至らないが、

侵襲性がなく安全に診断の補助となる生物学的な指標が得られる。近赤外線スペクトロスコピーでは、小児期ADHDでは賦活課題遂行時の前頭前野における血流変化が低下していることが報告¹⁴⁾されており、事象関連電位では、小児期ADHDでみられた変化¹⁵⁾が、成人期になっても継続することが報告されている¹⁶⁾。また、小児期ADHDではあるが、methylphenidateの投与前後で症状の改善とともに事象関連電位の改善が認められたとする報告もあり、治療の効果判定の客観的指標となる可能性が示唆されている¹⁷⁾。

5. 鑑別疾患

ADHD以外にもADHD様症状を呈する内科および精神科疾患や環境、状況がある。ADHDは行動特性に基づいて診断するしかなく、確立された検査方法やバイオマーカーも存在しない。さらに、ADHDはさまざまな心理社会的要因の影響も受けるheterogenousな障害であるといえ、そのため鑑別診断は容易ではない。鑑別としては気分障害やパーソナリティ障害などの精神疾患だけではなく、甲状腺疾患などの内科疾患、さらには薬剤の影響など広範な鑑別診断を要する¹⁸⁾。

具体的には、気分障害に関しては、躁状態では多動や衝動性の亢進がみられ、うつ状態では集中力の減退やイライラがみられることがあり、横断的な視点のみではADHD症状と区別が困難な場合もあるため、縦断的な視点が必要である。さらに内科疾患との鑑別には、MRIなどの神経画像検査や甲状腺ホルモンなどの血液検査の必要性を検討することが重要である。また薬剤については、抗てんかん薬は多動や不注意を、抗ヒスタミン薬やベンゾジアゼピン系薬剤は不注意をひき起こす可能性があり注意が必要である。さらには、アルコールや違法薬物は行動上の変化をひき起こす可能性があるため、十分な聴取が必要である。

成人期ADHDの併存疾患

成人期ADHDの診断や治療を困難にしている一因として、精神科疾患の併存が50~75%と推定されるような併存率の高さや¹⁹⁾、またその併存疾患が多彩であることがあげられる。成人期ADHD

の47.1%に不安障害, 19.4%に双極性障害, 18.6%に大うつ病性障害, 15.2%に物質使用障害の併存を認めたと報告されている³⁾. これらのために, ADHD症状を正確に認識することが困難となり, ADHD症状の治療をも困難にすると考えられる²⁰⁾.

また, 成人期ADHDの特徴としては, 複数の併存疾患を持可能性が高く²¹⁾, さらにADHDが重症であるほど, 併存疾患を持つ可能性が高くなることである²²⁾. しかし, 臨床的には併存疾患がADHDの二次障害であるか, または独立した疾患であるのかを明確に区別することはきわめて困難である. いずれにせよ, 生来の発達特性によってその症状は修飾されており, 併存疾患の治療とともに, 基礎となる発達障害特性に沿った対応を行っていくことが重要である. さらに成人期ADHDの場合, 児童期ADHDとは異なり, ADHD症状ではなく併存疾患の症状を主訴に精神科を受診することが多く, 常に背景にADHDの特徴がないのかを評価する姿勢が必要である.

1. 気分障害

ADHDには気分障害が高率に併存するといわれており, 成人期ADHDには38.3%に気分障害を併存し, そのうち18.6%に大うつ病性障害が, 19.4%に双極性障害が, 12.8%に気分変調症が併存し, 逆に成人の気分障害の13.1%にADHDが併存することが報告されている¹⁹⁾²³⁾. ADHDに併存する気分障害では, ADHD症状が元で二次的に気分障害を生じさせていることも多いが, このような場合であっても, 気分障害に対する治療をまず行い, 引き続きADHDの治療を行うことが推奨されている.

2. 不安障害

Biedermanら²⁾はADHDの児童を11年にわたり前向きに研究を行い, 健常群と比べて, ADHD症状が持続していた群では複数の不安障害に罹患している率が有意に高いと報告している. また, 成人期ADHDには47.1%に不安障害が併存しており³⁾, 生涯有病率は59%とされ¹⁹⁾, 逆に成人の不安障害のなかで, ADHDを併存しているのは9.5%であった²⁴⁾. 不安障害でも落ち着きのなさや集中力を持続させることが困難であることは多いため, 不安障害の症状によるものなのか, ADHDの症状によるものなのかを慎重に鑑別す

る必要がある. 一般的には, ADHDは外からの刺激に対して気が散り, 不注意になるのに対して, 不安障害では心配や考えすぎなどの自己の問題で不注意になるといわれている.

3. パーソナリティ障害

成人期ADHDには19.6%に衝動制御障害が併存しており, 生涯有病率は70%とされ, また成人の境界性パーソナリティ障害(borderline personality disorder; BPD)のなかで, ADHDを併存しているのは12.3%であった¹⁹⁾. ADHDとBPDは, 感情調節や衝動制御の困難さでは類似した症状を示すが, ADHDではBPDでみられるような他者の理想化とこき下ろしや見捨てられ不安などはみられず, 両疾患の精神病理はまったく違うものである²⁵⁾. しかし, 成人期にはじめて受診した患者では鑑別が困難なことがあり, 誤診されていることも少なくない. そのため, 発達歴を慎重に聴取し, たとえ一度診断を行ったとしても, 常に鑑別疾患を念頭に置き, 診療に望む姿勢が必要である.

4. 物質使用障害

成人期ADHDには15.2%に物質使用障害が併存しており¹⁹⁾, 生涯有病率は36%とされ¹⁹⁾, 一方で物質使用障害のなかで, ADHDを併存しているのは12.5%であった²¹⁾. 物質使用障害は, 成人期において, ADHD群では非ADHD群と比較して有意に多いと報告されている²⁶⁾. さらに物質使用障害は, 物質乱用と物質依存を含む概念であり, 物質乱用に限ると, 成人期ADHDは, 非ADHDと比較して5倍以上多いといわれている²⁴⁾. 一方では, 物質使用障害と素行障害との関連が示唆されており, ADHD単独で物質使用障害を併存するのではなく, ADHDから素行障害に至った例で物質使用障害を併存するともいわれている²⁷⁾. 依存症治療においては動機づけが重要であるが, ADHD併存例においてはその動機づけが困難なことが多い. さらに, 自助グループなどで実施されるミーティングが長時間になることは, 注意の持続困難や落ち着きのなさがある成人期ADHDにとってはその意義を半減させてしまうため工夫が求められる²⁸⁾.

就 労

ADHDには不注意、多動、衝動性だけでなく、実行機能障害もみられ、そのために職業上の機能障害が引き起こされるといわれている²⁹⁾。実行機能とは、適切に注意を働かせ、得られた情報を基にいくつかの考えを比較検討し、より適応的な行動を選択・判断し、それを実行できる能力のことであり、それらに障害のある成人期ADHDには、作業手順などの枠組みが明確な業務が向いているといわれている。また、ADHDの就労に関して重要な点は、このような職業上の困難さは個人の特性によってのみ生じるのではなく、常に環境と特性の相互作用から生じるのである。つまり、その個人に合った環境を探していくことであったり、たとえその環境で不適応を起したとしても、環境調整を行うなどの対応が重要なことを意味している。

成人期ADHDにおける支援としては、発達障害者支援センターや精神科医と職場との連携があげられる。まず、発達障害者支援センターについては2005年4月に発達障害者支援法が制定され、全国各地に設置された。この法律における発達障害とは、ADHDだけでなく自閉症、アスペルガー症候群、その他の広汎性発達障害、学習障害、その他にこれに類する脳機能の障害が含まれる。ここでは、就労支援だけでなく相談支援、発達支援、普及啓発・研修などの業務を行っている。次に、職場での成人期ADHDの理解のためには職場との連携は非常に重要である。ときに不注意症状のためミスが頻発し、周囲から否定的な感情を持たれることは少なくない。そのため、休職を防ぐことや、復職を円滑に進めるためには、職場での成人期ADHDの特性や支援の必要性をより深めていくことが重要である。

治 療

ADHDの治療に関しては、小児期であっても成人期であっても、薬物療法よりも環境調整や心理社会的治療が優先される。しかし、成人期ADHDの多くは、失敗体験を積み重ね、挫折感や無気力感が強く、セルフエスティームが低下している場

合が多い。このような場合、具体的な指標としてはGAF値が50以下の場合には、薬物療法を同時に考慮すべきとされている³⁰⁾。本邦において成人期に適応のあるADHD治療薬としては、atomoxetineのみであったが、2003年12月から徐放性methylphenidateが成人期ADHDへの適応が拡大されており、選択の幅が広がっている。現時点ではADHDの症状を完全に消失させる治療はないため、成人期ADHDの治療目標は、決してADHDの3主症状が完全になくなることに置くのではなく、それらの症状の改善に伴い学校や家庭における悪循環や不適応状態が好転し、ADHD症状を自己の人格特性として折り合えるようになることに置くべきである。つまり、中核症状だけでなく、そこから生み出されるさまざまな困難や不適応に目を向けるべきである³⁰⁾。

1. 徐放性methylphenidate

ノルアドレナリンとドパミンの再取り込み阻害薬であり、前頭前皮質においてノルアドレナリンとドパミン濃度を上昇させることで、ADHD症状が改善するといわれている。成人期ADHDの無作為化比較対照試験において、短期間でADHD症状の重症度、全般機能の有意な改善を認めた³¹⁾。副作用としては、不眠、いらいら、食欲低下、体重減少、不安、チック、頭痛がみられるが、成人において副作用は軽度であると報告されている。

2. Atomoxetine

選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であり、徐放性methylphenidateと異なり、側坐核におけるシナプス間隙のドパミン濃度を上昇させないため、チックなどの異常運動活動が発生しないことや、報酬系に影響を与えないため乱用や依存の問題がみられないことがいわれている。また、前頭前皮質では神経細胞へのドパミン取り込みの一部がノルアドレナリントランスポーターによって行われているため³²⁾、ドパミン濃度も上昇させると考えられている。成人期ADHDの無作為化比較対照試験において、不注意、多動や衝動性の症状を短期間で有意に改善し、副作用としては、不眠、口渇、便秘、めまい、性功能低下がみられるが、成人において認容性は高いと報告されている³³⁾。

おわりに

成人期注意欠如・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder ; ADHD) が日常生活や社会生活において、さまざまな不利な影響を与える疾患であると認識されるようになってきており、今後ますます受診希望者が増加していくと思われる。なかでも、併存疾患を主訴として医療機関を受診することが予想され、それぞれの疾患の症状が典型的でない場合や症状が典型的であってもうまく治療が進まない場合などには、背景にADHDなどの発達障害が隠れていることを疑って、評価していくことが重要である。

文 献

- 1) Kessler RC, Green JG, Adler LA, et al. Structure and diagnosis of adult attention-deficit/hyperactivity disorder : analysis of expanded symptom criteria from the Adult ADHD Clinical Diagnostic Scale. *Arch Gen Psychiatry* 2010 ; 67 : 1168.
- 2) Biederman J, Petty CR, Clarke A, et al. Predictors of persistent ADHD : an 11-year follow-up study. *J Psychiatr Res* 2011 ; 45 : 150.
- 3) Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States : results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 716.
- 4) Simon V, Czobor P, Balint S, et al. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder : meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009 ; 194 : 204.
- 5) 齊藤万比古・編. 発達障害が引き起こす二次障害のケアとサポート. 東京 : 学研教育出版 ; 2009.
- 6) Epstein J, Johnson DE, Conners CK. CAADID. Toronto : Multi-Health System ; 2004.
- 7) Epstein J, Johnson DE, Conners CK, et al. CAADID. Toronto : Multi-Health System ; 2004. [中村和彦・編. 染木史緒, 大西将史・訳. CAADID™日本語版マニュアル. 東京 : 金子書房 ; 2012.]
- 8) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC : American Psychiatric Association ; 2000. [高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸・訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京 : 医学書院 ; 2002.]
- 9) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed (DSM-5). Arlington : American Psychiatric Association ; 2013.
- 10) Dupaul GJ, Thomas JP, Anastopoulos AD, et al. ADHD rating Scale-IV : Checklist, Norms, and Clinical Interpretation. New York : The Guilford Press ; 1998. [市川宏伸, 田中康雄・編. 坂本 律・訳. 診断・対応のためのADHD評価スケール—ADHD-RS(DSM準拠)—チェックリスト, 標準値とその臨床的解釈. 東京 : 明石書店 ; 2008.]
- 11) Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) Technical Manual. Toronto : Multi-Health Systems ; 1999.
- 12) 高橋道宏, 多喜田保志, 市川宏伸, ほか. 成人期のADHD症状評価尺度CAARS-screening version (CAARS-SV)日本語版の信頼性および妥当性の検討. *精神医学* 2011 ; 53 : 23.
- 13) Ek U, Fernell E, Westerlund J, et al. Cognitive strengths and deficits in schoolchildren with ADHD. *Acta Paediatr* 2007 ; 96 : 756.
- 14) Negoro H, Sawada M, Iida J, et al. Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010 ; 41 : 193.
- 15) Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, et al. Continuous-processing—related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996 ; 40 : 964.
- 16) Negoro H, Kyo M, Onisi T, et al. Event-related potentials in adults with Attention-deficit/hyperkinetic disorder (ADHD). *J Nara Med Assoc* 2005 ; 56 : 127.
- 17) Sawada M, Iida J, Ota T, et al. Effects of osmotic-release methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by event-related potentials. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010 ; 64 : 491.
- 18) 齊藤卓弥. 大人のADHDに関連する医学的評価. *精神科治療学* 2013 ; 28 : 351.
- 19) Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance

- in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006 ; 163 : 1561.
- 20) Wasserstein J. Diagnostic issues for adolescents and adults with ADHD. *J Clin Psychol* 2005 ; 61 : 535.
- 21) Fayyad J, De Graaf R, Kessler R, et al. Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 2007 ; 190 : 402.
- 22) Adler LA, Goodman DW, Kollins SH, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69 : 1364.
- 23) Sobanski E, Bruggemann D, Alm B, et al. Psychiatric comorbidity and functional impairment in a clinically referred sample of adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007 ; 257 : 371.
- 24) Moss SB, Nair R, Vallarino A, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Prim Care* 2007 ; 34 : 445.
- 25) 阿部隆明. おとなのADHDとパーソナリティ障害. *精神科治療学* 2013 ; 28 : 199.
- 26) Biederman J. Impact of comorbidity in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 Suppl 3 : 3.
- 27) Brook DW, Brook JS, Zhang C, et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescence and substance use disorders in adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010 ; 164 : 930.
- 28) 太田豊作, 飯田順三. 併存障害への対症療法, 発達障害でない患者との相違点. *治療* 2012 ; 94 : 1398.
- 29) Barkley RA, Murphy KR. Impairment in occupational functioning and adult ADHD : the predictive utility of executive function (EF) ratings versus EF tests. *Arch Clin Neuropsychol* 2010 ; 25 : 157.
- 30) 樋口輝彦, 齊藤万比古・編. 成人期ADHD診療ガイドブック. 東京 : じほう ; 2013.
- 31) Ginsberg Y, Lindefors N. Methylphenidate treatment of adult male prison inmates with attention-deficit hyperactivity disorder : randomised double-blind placebo-controlled trial with open-label extension. *Br J Psychiatry* 2012 ; 200 : 68.
- 32) Moron JA, Brockington A, Wise RA, et al. Dopamine uptake through the norepinephrine transporter in brain regions with low levels of the dopamine transporter : evidence from knock-out mouse lines. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 389.
- 33) Michelson D, Adler L, Spencer T, et al. Atomoxetine in adults with ADHD : two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003 ; 53 : 112.

* * *

成人期 ADHD の薬物療法

飯田順三

注意欠如・多動症 (ADHD) は DSM-5 から正式に神経発達症のカテゴリーに含まれることとなった。さらに注目すべき点は、これまでは7歳未満までに症状が存在することが診断の条件であったのが12歳未満までに緩和されたこと、17歳以上では不注意症状項目も多動・衝動性症状項目もそれぞれ9つのうち5つ以上の該当でよくなったこと(これまでは6つ以上が必要条件であった)、自閉スペクトラム症との併存が認められるようになったことが挙げられる。これらはこれまであまり注目されてこなかった成人期 ADHD の存在を大きく取り上げたものであるといえる。

今まで ADHD は子どもの疾患であり、成人ではあまりみられないと考えられていた。しかし、実際には20歳を過ぎても症状は残存し、成人期 ADHD の世界的有病率は3.4%と報告されている。成人期では不注意症状が中心となり、多動症状が減弱するために一見 ADHD とは診断しづらいことが多い。また症状は小児期から持続しているために、ADHD が本人の個性になっていて疾患の症状とは考えにくくなっている。しかし ADHD を有していると交通事故を起こす頻度は増加し、職場でも受け入れられにくく解雇されることも多く、家庭でも離婚する頻度が高い。また成人期 ADHD はうつ病や不安障害などの併存障害も多くみられ、難治性うつ病のなかには ADHD が根底に存在していることもあるので、その視点をもつだけで治療しやすくなることもある。

成人期 ADHD においては患者本人が十分にその特性を理解したうえで心理社会的治療と薬物療法を行うべきである。現在、成人期 ADHD に正式に認可されている薬物はアトモキセチンと徐放性メチルフェニデートの2種類である。アトモキセチンは非中枢神経刺激薬であり、ノルアドレナリ

ンの再取り込み阻害薬であるので依存性はなく、処方するのに特別な手続きは必要ない。処方量は40mg/日より開始し、必要に応じて80~120mgまで増量する。効果発現には3~4週間程度かかる。主な副作用は悪心、食欲減退、傾眠、口内乾燥、頭痛などがみられる。また心拍数や血圧の変化に注意するとともに、心電図検査も必要である。

徐放性メチルフェニデートは中枢神経刺激薬であるために、処方にはコンサータ錠適正流通管理委員会に登録することが必要である。登録には講習会や特定のeラーニングを受講しなければならない。詳細はコンサータ錠適正流通管理委員会のホームページ (<http://www.ad-hd.jp>) に掲載されている。処方量は18mg/日より開始し、1週間以上の間隔を空けて9~18mg/日増量し、72mg/日を超えないようにする。主な副作用として食欲減退、体重減少、不眠症、動悸、頻脈、悪心、口渇、頭痛がみられる。本剤の作用は服用後12時間持続するため、就寝時間を考慮して午後の服用は避けるべきである。中枢神経刺激薬であるために依存のリスクを考慮する必要がある。薬物依存やアルコール依存症の既往のある患者には慎重に投与すべきである。

両薬剤共に ADHD への効果は高く、約70%の患者に有効であり、第一選択薬である。処方の際に重要なことは症状を客観的に評価することである。ADHD 症状評価として Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) が使用されている。漫然と処方することなく CAARS などを使用しながら有効性を確認し、また副作用をチェックしながら安全性を確認して処方することが肝要である。

特集 I 脳科学と統合失調症

神経化学と統合失調症*

山室和彦**
 牧之段 学**
 岸本年史**

Key Words: schizophrenia, dopamine hypothesis, glutamate hypothesis, NMDA receptor, glutamatergic neurotransmission

はじめに

統合失調症は約1%の割合で発症し, その精神症状は多岐にわたるが, 妄想, 幻覚, 精神運動興奮などの陽性症状と感情鈍麻, 意欲減退, 自閉, 思考内容の貧困化などの陰性症状および認知機能障害の3つに分類される。その多くは思春期から青年期に発症し, 長期にわたり治療を余儀なくされることが少なくない。統合失調症の原因としてさまざまな仮説が提唱されているが, いまだにその病態は明らかではない。

統合失調症に対する効果的な薬物治療は1950年代後半に発見され, それらの効果はドパミンD₂受容体を介しており, 幻覚や妄想といった陽性症状に対しては比較的良好な反応性が得られることが示された。また, methamphetamineなどの覚醒剤がドパミンD₂受容体の間接的アゴニストとして作用し, ヒトが反復乱用するとしだいに幻覚や妄想といった統合失調症の陽性症状に類似した精神病症状が惹起され, 十分な断薬後にもかかわらず極少量の覚醒剤使用や心理的ストレスによって精神病症状が惹起される¹⁾ことから, ドパミンシグナルが統合失調症の中心とな

る病態であるとされ, 統合失調症の研究はドパミンを中心に行われるようになった²⁾。しかし, これらの研究からは, 統合失調症の主要な症状である陽性症状は説明可能であるものの, 陰性症状や認知機能障害については十分な説明ができないなど限界があった。その後, 統合失調症患者において, 興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の神経伝達異常が示唆され, 特にイオンチャンネル共役型グルタミン酸N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体(図1)の機能低下が統合失調症の病態と深くかかわっているという「グルタミン酸仮説」が提唱されるようになった。

本稿ではグルタミン酸仮説について概説し, そのグルタミン酸シグナルにかかわるスパインやシナプスについて論じる。

グルタミン酸仮説

NMDA受容体アンタゴニストであるphencyclidine (PCP)はNMDA受容体を遮断し³⁾, ヒトがそのPCPを乱用すると, 陽性症状のみならず陰性症状や認知機能障害など統合失調症でみられる広範な症状を呈する⁴⁾。この点が覚醒剤の反復乱用によって生じる陽性症状を主体とした覚醒剤精神病とは異なり, より統合失調症の病態に近いモデルと位置づけられ, NMDA受容体機能低下が統合失調症の病態に関与するという「グルタミン酸仮説」が提唱されるようになった⁴⁾⁵⁾。ま

* Neurochemistry and schizophrenia.

** Kazuhiko YAMAMURO, M.D., Manabu MAKINODAN, M.D., Ph.D. & Toshifumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.: 奈良県立医科大学精神医学講座(☎634-8522 奈良県橿原市四条町840); Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, Kashihara, Nara 634-8522, JAPAN

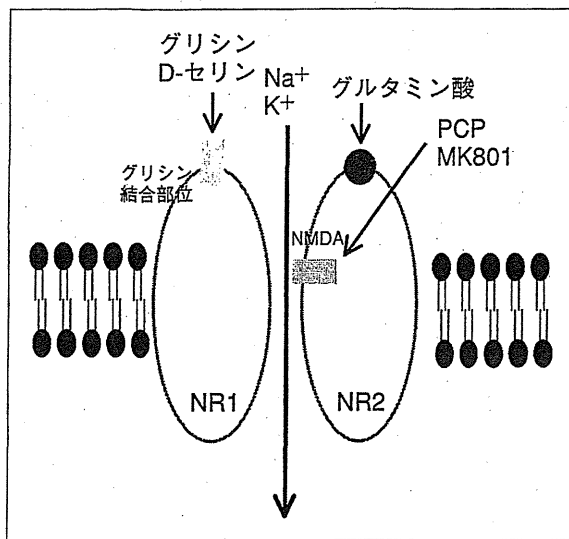


図1 NMDA受容体

NMDA受容体はリガンドであるグルタミン酸の結合により、 Na^+ や K^+ などの陽イオンを透過させるイオンチャネル共役型グルタミン酸受容体である。NR1とNR2のヘテロ2量体からなり、4つのサブユニットで構成されている。この受容体を構成する主要なサブユニットの一つであるNR1サブユニットにはグリシンやD-セリンが結合する部位があり、いずれかがNMDA受容体に結合すると、グルタミン酸刺激による活性化が増強される。また、電気生理学的特徴として、刺激に応じて流れる電流は、AMPA受容体と比較して遅いが、持続的である。Phencyclidine (PCP)やMK801といったNMDA受容体アンタゴニストによりNMDA受容体機能を阻害すると、統合失調症様症状が出現することから、統合失調症においてNMDA受容体機能が低下していることが注目されるようになった。

た、PCPの乱用によって惹起される精神病症状はhaloperidolでは反応せず⁶⁾、clozapineに反応する⁷⁾ことから、統合失調症の D_2 受容体遮断薬への治療抵抗性にはNMDA受容体機能低下が関与していると考えられるようになり、新規治療薬開発の戦略の一つとして位置づけられている⁸⁾。

1. 前シナプス終末

統合失調症におけるNMDA受容体機能低下は、グルタミン酸の減少に基づく⁹⁾とされ、脳脊髄液中のグルタミン酸濃度の減少が報告されている⁹⁾。現時点ではこれらの結論は一致していない⁴⁾。つまり、単純にグルタミン酸濃度が低下することによってNMDA受容体機能が低下しているのではなく、より複雑で相互的な機序が関与していると考えられている。実際に、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA)受容体を介したグルタミン酸の機能亢進が統合失

調症の病態に重要であるとも報告されている¹⁰⁾。動物実験において、NMDA受容体アンタゴニストを投与すると、認知機能障害や常同行動を認め、前頭前皮質における細胞外のグルタミン酸をNMDA受容体ではなくAMPA受容体において増加させる¹¹⁾¹²⁾。すなわち統合失調症の病態は、NMDA受容体機能低下に加え、AMPA受容体機能の過剰な活動も関与していると考えられている。さらに、前頭前皮質の神経活動がNMDA受容体アンタゴニストによって増強されることがヒトのfMRI研究において示され¹³⁾¹⁴⁾、覚醒マウスにおける電気生理学的研究においても同様に錐体細胞の神経活動が増加していることが報告されている¹⁵⁾。この増加した神経活動は、統合失調症で報告されている前頭葉機能不全とは一見一致しないが、このように異常に増加した神経活動が神経細胞の適切な情報処理能力を妨害していると考えられている。では、なぜNMDA受容体アンタゴニストによって錐体細胞の神経活動が増加し、神経細胞の活動を乱すのか？ 大脳皮質の神経回路は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸を用いる錐体細胞だけでなく、抑制性神経伝達物質であるgamma-aminobutyric acid (GABA)を用いる介在ニューロンにより構成されており、それぞれが密接に関連している(図2)。統合失調症患者脳では、介在ニューロンの主要なサブタイプの一つであるparvalbumine (PV)陽性細胞数が減少しており¹⁶⁾、その介在ニューロンは錐体細胞の発火の調整や安定に寄与しているため、細胞数の減少によるfeed forward inhibitionの低下により錐体細胞の活動が亢進する可能性が考えられている¹⁷⁾¹⁸⁾。錐体細胞は他の錐体細胞からの入力と介在ニューロンを介した入力によって二重に支配されており、介在ニューロンの出力が抑制されることで、錐体細胞の抑制が外れることとなる。いまだ賛否両論はあるものの、皮質や海馬において、介在ニューロンのいくつかのサブタイプは、錐体細胞と比較して活動電位の閾値が低く、発火しやすいことや¹⁹⁾、介在ニューロン上ではNMDA受容体はその機能制御に重要²⁰⁾であるため、NMDA受容体アンタゴニストは錐体細胞と比較し、介在ニューロンに対してより効果を発現するといわれている。この

現象は、おそらくはシナプス外に発現している NMDA 受容体に、スピルオーバーしたグルタミン酸が作用していると考えられている。PV 陽性の介在ニューロンはバスケット細胞やシャンデリア細胞として、それぞれ錐体細胞の細胞体および軸索起始部位にシナプスを形成し、錐体細胞の出力を調整しているため、NMDA 受容体アンタゴニストは一時的に介在ニューロンの発火頻度を減少させ、次に錐体細胞の発火を増強させ²⁰⁾、二次的に錐体細胞からのグルタミン酸の放出を増加させ、結果として錐体細胞の excitatory postsynaptic currents (EPSCs) の主体をなす AMPA 受容体の活動が過剰になると考えられている。実際に、マウスにおいて、発達期の NMDA 受容体機能に必須である NR1 受容体を介在ニューロン特異的に除去すると、統合失調症様症状を呈することが報告されており、介在ニューロン上の NMDA 受容体機能低下と統合失調症の病態との関連性が示唆されている²¹⁾。NMDA 受容体アンタゴニストにより介在ニューロンの活動が減弱し、結果として錐体細胞の異常興奮が生じ、認知機能障害や常同行動が生じると考えられているが、それらの症状は錐体細胞の前シナプスに存在する 2/3 型代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニストにより改善する。その機序としては、2/3 型代謝型グルタミン酸受容体への刺激が前シナプスからのグルタミン酸放出を減少させ、NMDA 受容体アンタゴニストによる前頭前皮質の異常興奮を軽減するためと考えられている¹²⁾。健全なヒトにおいても、2/3 型代謝型グルタミン酸受容体アンタゴニストが、NMDA 受容体アンタゴニストであるケタミンを投与したことによる認知機能障害を軽減したことが報告されており²²⁾、錐体細胞の前シナプス上の 2/3 型代謝型グルタミン酸受容体機能を統合失調症の病態との関連性が示唆されている。

また、AMPA 受容体は脳のリズム活動であるオシレーションにもかかわっており、記憶の形成や知覚の処理などの認知機能との関連が報告されている。オシレーションには、NMDA 受容体と比較し EPSCs の decay time が速い AMPA 受容体がかかわっており、なかでも PV 陽性の介在ニューロンが γ オシレーション (30~80 Hz)、錐体細胞の樹

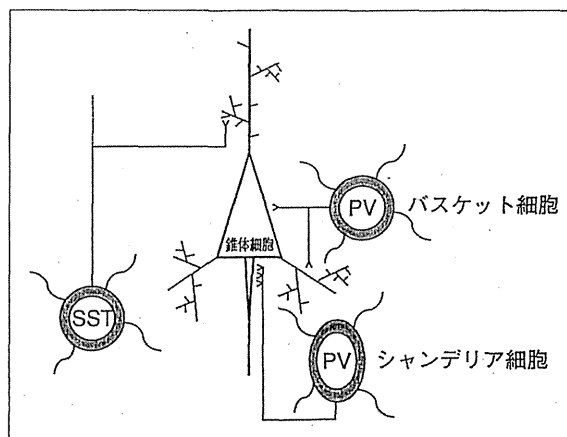


図2 大脳皮質の介在ニューロン
PV 陽性の介在ニューロンは細胞体とシナプスを形成するバスケット細胞と、軸索起始部位にシナプスを形成するシャンデリア細胞があり、大脳皮質の全介在ニューロンの約25%を占める。これらは出力のタイミングを制御している。また、SST 陽性の介在ニューロンは錐体細胞の樹状突起とシナプスを形成しており、全介在ニューロンの約25%を占め、錐体細胞の樹状突起への他領域からの錐体細胞の入力を制御している。統合失調症患者の前頭前皮質において、PV 陽性および SST 陽性の介在ニューロンによる GABA 伝達の障害が示唆されている。(文献¹⁶⁾を参考に作成)

状突起遠位にシナプスを形成する somatostatin (SST) 陽性の介在ニューロンが θ オシレーション (4~12 Hz) を生じるのに重要であるといわれている²³⁾。実際に、統合失調症患者における脳波や脳磁図の研究において前頭前皮質依存性の認知機能に伴って誘導される γ オシレーションの減弱²⁴⁾や、作業記憶課題遂行時に誘導される θ オシレーションの減弱が報告されている²⁵⁾。

2. 後シナプス終末

NMDA 受容体のサブタイプには、NR1, NR2 (NR2A, NR2B, NR2C, NR2D の 4 種類), NR3 (NR3A, NR3B の 2 種類) が知られている。統合失調症において、NMDA 受容体のサブタイプにおける複雑な変化がタンパクや遺伝子レベルで報告されている²⁶⁾。NMDA 受容体はサブタイプの構成によって、さまざまな機能を担っているが、多くは NR2A と NR2B が NR1 と受容体複合体を形成し、精神発達に重要な役割を果たしていることが知られている²⁷⁾²⁸⁾。NR1 および NR2 の遺伝子多型と統合失調症の症状に正の相関があると報告されており²⁹⁾、NMDA 受容体の発現や機能の異常が直接的に統合失調症の症状に影響を

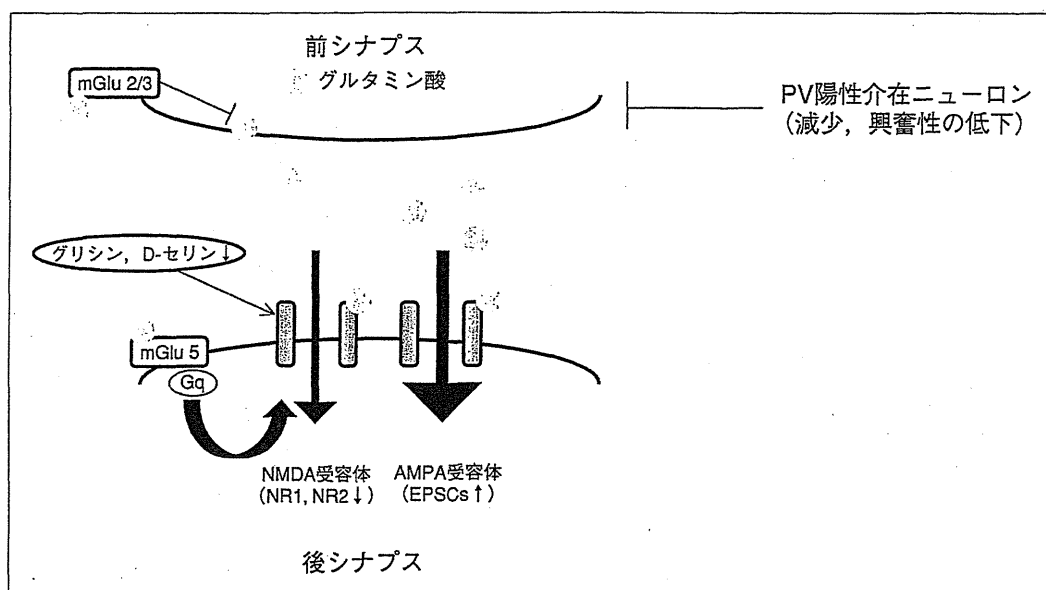


図3 統合失調症におけるグルタミン酸関連の異常

統合失調症患者では、PV陽性の介在ニューロンの数が減少していることや、NMDA受容体アンタゴニスト投与時には錐体細胞より介在ニューロンにより強く作用するため、錐体細胞の抑制が外れ、二次的にグルタミン酸放出が増強する。そのため、EPSCsの主体をなすAMPA受容体の活動が過剰になると考えられている。また、代謝型グルタミン酸NMDA受容体は前シナプス、後シナプスのいずれにおいてもグルタミン酸シグナル伝達に関与しており、グリシンやD-セリンはNMDA受容体機能を促進するが、これらの異常も統合失調症患者で確認されている。

与えている可能性がある。また、前頭前皮質でのNR2の発達に関する研究において、錐体細胞上のNR2Bの割合は思春期に変動は少ないが、PV陽性の介在ニューロン上では徐々にNR2Aの割合が増加し、特に思春期頃に劇的に増加する³⁰⁾。これらから、PV陽性の介在ニューロンが薬理的にも環境的な刺激に対しても思春期に感受性が高いことが示唆される。しかし、すべてのサブタイプに対する選択的アンタゴニストが存在しないため、統合失調症の病態にかかわるさまざまなサブタイプを同定することは困難である。

NMDA受容体は、グルタミン酸が結合する部位以外にも多くの調節部位を有し、なかでもグリシン結合部位に作用する物質は、グルタミン酸によるNMDA受容体を介した神経伝達には必須でありコアゴニストと呼ばれ³¹⁾、グリシンやD-セリンが知られている。特に、D-セリンに関しては統合失調症患者の血清での濃度についてさまざまな報告があるが、現時点では結論は一致していない³²⁾。しかし、PCP投与により統合失調症様症状が惹起されたマウスにD-セリンを投与すると、その症状が改善することや、統合失調症患者の死後脳研究において、D-セリンの代謝

にかかわる因子の遺伝子多型と統合失調症発症との有意な相関性が報告されていることから、統合失調症の病態にD-セリンシグナルの調節異常がかかわっていることが推測されている³²⁾。

3. スパイン

死後脳研究において、統合失調症患者群は健常対照群と比べて、スパインの密度が有意に低下していることが報告されており、その低下は脳の全領域ではなく、前頭前皮質や海馬など限られた部位であった³³⁾。また、NR1受容体mRNAと治療期間や服薬量との相関が認められないことから、抗精神病薬服用の影響より統合失調症そのものによってスパインの密度が低下していると考えられている。[¹²³I] CNS-1261 SPECT (single photon emission computed tomography) により、抗精神病薬未服薬の統合失調症初発患者の海馬や前頭前皮質において、NMDA受容体結合能が低下していることが示され、また、その低下はPANSS臨床症状と負の相関があると報告されている³⁴⁾。

おわりに

統合失調症の病態解明にドパミン仮説は重要

であるものの、統合失調症の陰性症状などを説明できないなどの問題がある。一方、グルタミン酸仮説は陽性症状だけではなく、陰性症状や認知機能障害も説明可能であるため、より真の病態に近い仮説であるといえる。近年の研究により、グルタミン酸仮説はグルタミン酸のみならず、それに相互的にかかわる因子の機能解析等によって、より確からしくなりつつあるものの(図3)、統合失調症の病態に関しては依然として統一された見解は得られていない。したがって、グルタミン酸などの神経伝達物質の機能説明だけではなく、画像研究、遺伝子研究などを複合的に取り入れた、多角的な研究が必要であろうと考える。

文 献

- 1) 佐藤光源, 伊藤千裕, 豊田 洋, ほか. 覚醒剤による遅発性精神病 疾患概念と成因研究の現状. *精神医学* 1996 ; 38 : 796.
- 2) Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1474.
- 3) Anis NA, Berry SC, Burton NR, et al. The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 1983 ; 79 : 565.
- 4) Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1301.
- 5) Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1987 ; 9 : 12.
- 6) Allen RM, Young SJ. Phencyclidine-induced psychosis. *Am J Psychiatry* 1978 ; 135 : 1081.
- 7) Malhotra AK, Adler CM, Kennison SD, et al. Clozapine blunts N-methyl-D-aspartate antagonist-induced psychosis : a study with ketamine. *Biol Psychiatry* 1997 ; 42 : 664.
- 8) Javitt DC. Phenomenology, aetiology and treatment of schizophrenia. *Novartis Found Symp* 2008 ; 289 : 4 ; discussion 17, 87.
- 9) Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980 ; 20 : 379.
- 10) Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003 ; 40 : 881.
- 11) Lorrain DS, Baccei CS, Bristow LJ, et al. Effects of ketamine and N-methyl-D-aspartate on glutamate and dopamine release in the rat prefrontal cortex : modulation by a group II selective metabotropic glutamate receptor agonist LY379268. *Neuroscience* 2003 ; 117 : 697.
- 12) Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science* 1998 ; 281 : 1349.
- 13) Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, et al. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 805.
- 14) Vollenweider FX, Leenders KL, Oye I, et al. Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *Eur Neuropsychopharmacol* 1997 ; 7 : 25.
- 15) Jackson ME, Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 8467.
- 16) Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005 ; 6 : 312.
- 17) Buzsaki G, Geisler C, Henze DA, et al. Interneuron Diversity series : Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends Neurosci* 2004 ; 27 : 186.
- 18) Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 11496.
- 19) Maccaferri G, Dingledine R. Control of feedforward dendritic inhibition by NMDA receptor-dependent spike timing in hippocampal interneurons. *J*