

注意欠陥多動障害

原

仁*

はじめに

米国国立医学図書館が作成する文献ファイル(MEDLINE)を検索してみると、1980年から1988年の9年間に、多動を伴う注意欠陥障害のキーワードのもとに、2287件の文献が登録されている。注意欠陥障害(以下ADDと略)の概念が提唱されたのが1980年であるから、年間150から200件弱の論文発表があることになる。ちなみにMEDLINEの年間登録文献数は30万件前後であり、ADD文献は0.06%程度の割合となる。

米国における精力的な研究活動は、それだけ社会の要請がある、つまり多動な子どもたちの問題が深刻であることを意味しているのだろう。SaferとKragerのBaltimoreでの研究⁸²⁾によれば、1971年から1987年の間に、多動の「特効薬」とみなされているMethyIphenidate (Ritalin®; 以下MPDと略)の使用量は2年おきに倍になっており、1987年現在、全学童の約6%にMPDが処方されている。学力に問題が指摘されている児童においては、なんと4人にひとりの割合となる。米国にはそれだけ多動児が多いのだろうか? この傾向がMPDの乱用を意味するのか、はたまた適切な診断と処方の結果なのか問題である。その議論の是非はさておき、本来多動が治療目標であったはずのMPDが、注意散漫の治療薬として、多動では

ない学習障害児に処方されているためではないか、と著者らは推測している。注意欠陥多動障害への名称変更の伏線と考えられる現象であることをまず指摘しておきたい。

注意欠陥障害から注意欠陥多動障害へ

1980年に登場したADDは、注意散漫、衝動性、多動の三兆候を中心症状として規定されていた。そして多動を伴う場合(以下ADD/Hと略)と伴わない場合(以下ADD/WOと略)とに二分されている。なお、ADD概念に関しては本論では省略するので、詳細は拙著³⁸⁾を参照されたい。

もとより、いわゆる多動児に対応する診断分類がADD/Hであったのだが、付随して登場したADD/WOとは何かについては、その存在および均一性を裏付ける研究が存在しなかったのである²⁰⁾。わずかにMaurerら⁶³⁾のADD/WOの80%は他の診断分類(主として行為障害)に適合し、ADD/WOの均一性は疑わしいとの指摘がある程度であった。その後、Laheyら^{53,54,55,51)}のADD/WOに関する精力的な研究が発表されるようになった。彼らはADD/WOの臨床特徴は、思考のテンポおよび動作が鈍く、不安が強い傾向が認められる、としている。そして、ADDの下位分類とすべきかには異論はあるが、ADD/WOは確かにある一群の子どもたちとして独立して存在すると主張している。したがって、DSM—III—R⁴⁾(1987年発表の改定版)におけるADD/WOを特定不能のADDとして明確な診断基準が示されない「その他」に分類することに対して反対意見を述べている⁵¹⁾。

さて、DSM—III—Rの中での注意欠陥多動障害

Attention-deficit Hyperactivity Disorders

*国立精神・神経センター精神保健研究所精神薄弱部

Hitoshi Hara: National Institute of Mental Health, NCNP, Japan.

(以下AD—HDと略)の位置付けであるが、崩壊性行動障害として新たに設定された中分類のもとに、行為障害(以下CDと略)と並んで記載されている。AD—HDとCDが極めて近い関係にあるとの認識である。この点に関しては後に述べる予定である。

AD—HDの診断基準は全部で14項目あり、この内8項目を満たせばよいとしている。特定の必須項目はない。各項目は全国試行の結果に基づいて、判別力の大きい項目から並べてある。本論では、従来のADD概念と比較するために、多動症状(3項目)、注意散漫症状(5項目)、衝動性症状(6項目)に再分類して表示した(表)。なお精神遅滞との並列診断は可能であるが、広汎性発達障害(いわゆる自閉症)より優先して診断すると明示している。

これらの変更点を診断学上の進歩とみなせるのだろうか?多動症状を示す子どもたちの診断にADD概念を導入したDSM—IIIの大胆さ、新鮮さから比較するなら、やや後退の感は否めない。この診断基準の妥当性は今後の研究によって厳しく

批判されていくであろう。

ADDに付随する状態像

Berryら¹⁰⁾は、ADDの性差についての研究で、ADD/Hの女子は男子に比べて、認知障害(特に言語領域が著明)と低い社会階層出身者が多いとしている。ADD/WOにおいても有意差はなかったが同様の傾向を示し、自信の無さが目立ったという。しかし、McGeeら⁶⁸⁾は教師の評価を比較した研究で、またBreenら¹⁴⁾は親の受けるストレスの比較研究で、共に男女差を否定している。Hornら⁴⁵⁾も同様な結果を示しており、最近ではADDの性差を支持する研究は見当たらない。なおHornらの研究は、英国学派が以前より主張しているように⁹³⁾、多動症状を場面依存性(situational)か広汎性(pervasive)かに分けており、広汎性多動児においては性差はなく、Berryらの結果との違いはその分類法に起因するのでは、と推定している。

米国と英国の多動児の診断率の違いはかねてから指摘されている。Thorley⁹⁰⁾によれば、異同が議

表 注意欠陥多動障害の診断基準 (DSM—III—R⁹⁾から著者による私訳)

多動症状

- (1) しばしば手や足をせかせか動かす、あるいは座席でもじもじする(思春期例では、落ち着かないという主観的感覚に限定されるかもしれない)。
- (2) そうしてほしいときに座席にすわってられない。
- (9) 静かに遊べない。

注意散漫症状

- (3) 外からの刺激で容易に気が散る。
- (7) 作業や遊びの最中に注意を持続できない。
- (8) しばしばある活動を終わらせなくて次ぎに移ってしまう。
- (12) しばしば言われていることを聞いていないのかのように思える。
- (13) しばしば学校や家庭での作業や活動に必要な物(例えば、おもちゃ、えんぴつ、本、宿題)をなくしてしまう。

衝動性症状

- (4) ゲームや集団の場面で、自分の番を待てない。
- (5) 質問が終わらないうちに、しばしば勝手に答えてしまう。
- (6) 他人の指示に従えない(反抗的行動でも、理解できないためでもない)。
例えば、ちょっとした手伝いをやり通せない。
- (10) しばしばおしゃべりし過ぎる。
- (11) しばしば他人のじゃまをしたり他人の事に立ち入る。
例えば、他のこどもたちのゲームへの割り込み。
- (14) 起こるかもしれない結果を考えないで、しばしば身体的に危険な行動をする(スリルを求めるためではない)。
例えば、見もしないで通りに走りだす。

* 上記14項目中8項目が適合する場合注意欠陥多動障害と診断する。
項目番号は、全国試行に基づいて、判別力のある順番を表している。

論されているCDと多動症候群とは、ICD-9 (WHOの国際診断基準第9版) においても明らかに判別できるという。最近米英の共同研究チームの診断一致率の研究⁷⁴⁾が発表されている。一般の専門医の診断は一致せず、研究チームにおいてのみ満足すべき一致率が得られたのであるが、注目すべきは、DSM-IIIのADD/HのほうがICD-9の多動症候群よりも広い概念であった点にある。

ADDと学習障害の併存は、以前より指摘されてきた⁹¹⁾。最近特に言葉の障害との関係が注目されている。Loveら⁶¹⁾の研究結果では、相談機関に紹介された就学前のADD症例の3分の2に言葉の障害が認められたという。McGeeら⁶⁴⁾は、彼らのDunedin (New Zealand) での追跡研究の結果に基づいて、従来のADDの二次的障害と考えられた学業不振は、むしろADDに先行し、ADDの「原因」の可能性を指摘している。また、同じくBeitchmanら⁸⁾も言葉の障害を持つ5歳児の評価において、AD-HDとの強い関連性を認めている。では言葉の障害を伴うADDと伴わないADDの差は何か存在するのだろうか。現在のところ明確な結論は得られていない^{9,65)}。

ShapiroらのGilles de la Tourette症候群 (以下GTSと略) のモノグラフ⁸⁹⁾によると、彼らのシリーズの4分の1にADD診断が可能とのことである。ADD合併のGTSは、チックとして年少発症例が多くかつ重症であり男性が占める割合が多く、また脳機能障害の割合 (主として脳波異常) も多いのである。New York郊外で実施された最近の疫学調査¹⁸⁾でも、GTSと判定された41例中11例 (26.8%) がADD/Hと診断できた。

GTSとADDの関係はそもそも、MPD治療の副作用としてチックの出現が指摘されたことから注目されたのである^{24,30)}。Shapiroら⁸⁹⁾は、副作用の可能性には懐疑的で、ADDを合併したGTSにはまずチックの治療薬を使用した上、MPDを投与して臨床上不ならしさやわりがないと考えている。Comingsら²²⁾もMPDの副作用としてのGTSではなく、GTSとADDは遺伝的に極めて近い関係にあり、GTSのある一群はADDとして発症し、後にGTSとなるとの仮説を提唱している。最近の彼らの報告²³⁾によれば、ADD先行型のGTSは10から

30%としている。一方Yale大学の研究者グループは、ADDとGTSの遺伝的関係を真っ向から否定⁷¹⁾し、GTSと遺伝的関係があるのはむしろ強迫性障害と主張⁷²⁾している。また、MPDがチックを誘発する可能性は少ないだろうが、その危険性は存在するとの立場である⁷⁵⁾。

ADDの予後研究

カナダのMontrealこども病院のWeissらの追跡研究⁴¹⁾によれば、多動児の予後は全体としてよりも、予後の良好な群と不良群とに分けて考えるべきことを示唆している。すなわち、予後不良群のなかに反社会的行動 (犯罪や薬物乱用など) を示す一群が存在するとの主張である。事実彼らの示した10年予後研究の結果⁴⁴⁾では、全体として薬物やアルコールの摂取率は対照群よりも高い率を示したが、有意差はないとしている。また、これらの予後にかかわる因子として、明らかな要因は見いだせなかったが、社会階層と家族の精神保健が重要ではないかと推定している⁴²⁾。また、従来からの予後研究同様に、薬物治療は予後を悪化させる要因ではないものの、改善するそれでもないことが確認されている⁴³⁾。1985年に発表された15年予後¹⁰⁴⁾では、約半数は良好な精神状態であったが、反社会性人格障害が4分の1に認められていた。

Lambertらの研究グループは、思春期に到達した多動児59例を対照群と比較しながら、次の3群に分けて予後を議論している⁵⁷⁾。すなわち、症状消失群 (20%)、残遺群 (37%)、多動持続群 (43%) である。当然、症状消失群がもっとも予後良好となるのだが、関与する因子としては知能と行動異常の程度をあげているが、初期の評価でこれら3群を予測する因子は明らかにできていない。薬物乱用に関しては、喫煙率が多動群で有意に高かったのみ⁴⁰⁾で、Weissらの結果と同様であった。1988年の論文⁵⁶⁾では、17から18歳になった研究対象群の解析で、教育状況不良と行為障害が多動持続群で多く認められ、かつそれらに関与する要因としては、家族、社会、認知要因をあげている。

Gettelmanらの16から23歳になった多動男子

101名の追跡研究²⁹⁾では、ADD/Hはその31%まで減少していたという。そして薬物乱用や行為障害はこれら症状持続群で著明に多かったとのことである。Mannuzzaら⁶²⁾は、DSM—III診断に適合しなくなった52例の評価を1988年に明らかにし、対照群との差異は見いだせなかったとしており、症状のなくなったADDの予後は良好であることを確認している。

以上紹介した3つの追跡研究の結果は、1) 予後不良群は確かに存在するがすべてではない 2) 治療的介入(薬物も含めて)が予後を左右する要因ではない 3) 残念ながら、予後を予測する明らかな要因は見いだされないが、知能との関連を示す意見もある、とまとめられよう。

McGeeら^{66,67)}のDunedin研究(New Zealand)においては、7歳男子を攻撃性群(21例)、多動性群(18例)、攻撃・多動性群(24例)とそれぞれの症状を示す3群で比較した。攻撃性群はより状況依存的であり、多動性群はより認知障害が多い傾向を示し、攻撃・多動性群が読みの障害との結び付きを示した。しかし、これらの3群の背景要因では明らかな差は見いだすことはできていない。

米国での大規模な疫学調査に基づいた研究(対象者7119名)では、Goldstein³¹⁾が主として認知発達と注意、多動、攻撃性との関係を検討している。注意散漫が知能検査と学業成績の両者に関係し、男子の攻撃性のみがやはり知能の一部と関連性をもったという結果である。また、多動のみは認知発達に影響を与える因子ではないとも述べている。対象者の約3分の1を2から5年後に再評価しているが、再評価の時点では、注意散漫のみが認知発達に関係したとのことである³²⁾。

予後を規定する要因として注目すべき状態にADDとCDとの合併がある⁶⁹⁾。この点を5年追跡予後で明らかにしたAugustらの研究⁵⁾では、CD合併例に反社会的行動と飲酒歴が有意に多く認められ、かつ小児期の攻撃性と非社会的行動とが関連しているとする。Satterfieldら⁸³⁾はADDとして追跡した110例の男子の27例(25%)が犯罪を犯してなんらかの施設に収容されたと報告し、この後の研究⁸⁵⁾で、脳波と事象関連電位がその判別に有用だとしている。すなわち、異常を認めない群によ

り犯罪歴が多いとしている。しかし、Werryらの最近の研究^{105,77)}では、ADD/Hを認知障害として、CDを心理社会的原因に起因する障害として理解する点ではSatterfieldら⁸³⁾の結論と一致するが、ADD/Hのみの群とADD/HとCD合併群の背景要因の比較で明らかな差を見いだせないとしている。Laheyら⁵²⁾とBiedermanら¹¹⁾の研究グループはそれぞれ、ADD/HとCDの家族を比較検討し、CDの家族により反社会的行動が多い点で一致した結論を得ている。このことからADD/HとCD合併例をある特定の障害群とすべきか否かは別にして、これらの一群の予後はADDとしても不良であり、CD群としてもより重症である¹⁰³⁾。

ADDの原因

1978年のShaywitzらの総説⁹⁰⁾(ただしMBDに関して)は、MBDの病因の基礎には中枢神経系のモノアミン代謝異常が存在しているであろうと結ばれている。それから10年、ZametkinらのADD/Hの総説¹⁰⁸⁾においては、セロトニン系の関与の可能性は少なくなったものの、もはやADD/Hの病因を単一の神経伝達物質の欠乏仮説では説明しきれないだろうと結論し、今後の研究の方向性として、最近開発されている画像診断法を用いた生理学的研究を示唆している。

ADD/Hに中枢刺激剤が有効であることから、カテコラミン代謝の異常が研究対象となってきたが、血液、尿、髄液などから得られた結果が中枢の神経伝達物質の状態を反映したものかという方法上の制約が絶えずつきまとってきた。その意味で、この領域の研究の進歩のためには、新しい技術の登場が不可欠であろう。以下最近の研究で注目すべき論文を紹介しておく。

Levyら⁵⁸⁾は、ADD/Hと診断されている12例の男児を対象として、Haloperidolを事前に投与しておく、MPD単独投与で得られる注意障害の改善が認められなくなることを確認した。その上で、Haloperidolのドーパミン代謝の阻害作用から推測して、ADD/Hの病因に一次的に関与しているのはドーパミン系との可能性を示している。また、Bowdenら¹³⁾は血小板のMonoamine oxidase

(MAO)と血漿中のdopamine- β -hydroxylase (DBH)を、8例のCDを合併したADD/H、40例のCDを合併しないADD/H、24例の正常対照でそれぞれ測定した。結果はCD合併群ではMAOとDBHの両者がCD非合併群より低く、しかも、DBHは正常対照群のそれより低かった。著者らも認めているようにCDのみの症例で同様の測定がなされないと確かな意義づけができないが、ノルアドレナリン系に関与する酵素であるDBHの値の差が、CDを合併したADD/Hの特異性を裏付ける結果に発展するかもしれない。自閉症の治療薬として注目を集め、その効果に関する議論が続いているFenfluramine (FLM)によるADD/Hの治療の試みがDonnellyら²⁵⁾によって発表された。20例のADD/H男児(10例はCD合併)においてDextroamphetamine (DAPM)と偽薬を用いた、二重盲検法で治療が実施されたが、残念ながらFLMにADD/Hの治療効果はなかった。しかし、FLMもDAPMも尿中ノルエピネフリン代謝産物(MHPG)とセロトニン代謝産物(HVA)を減少させたが、FLMのみ血漿中のエピネフリンを減少させ、DAPMとの作用機序の差が明らかになった。

Louら⁵⁹⁾は11例のADDの脳血流の変化を、キセノンガスの吸入後、emissionCTを用いて追跡する方法で評価した。すべてのADD児において前頭葉白質に低拡散(血流の低下)を認め、7例に尾状核部にも同様の所見があったという。1989年の続報⁶⁰⁾においては、脳障害の認められないAD-HDと診断された6例において、右の線条体領域に有意な低拡散があり、しかもMPDはこの領域の血流量を増加させたと発表している。前頭葉と線条体の機能異常を示唆する結果は、AD-HDのドーミパンおよびノルアドレナリン代謝異常仮説と形態学的に矛盾しない。

ADDの原因として右大脳半球障害との関連を示しているのがVoeller仮説である。彼ら¹⁰¹⁾は、右大脳半球障害のみ(両側性は除く)の5歳から13歳の男児10例と女児5例のDSM-III診断を検討したところ、15例中14例がADDに適合し、この内8例はADD/Hであったと報告している。また同じくVoellerら¹⁰²⁾は、成人の右半球障害の症状と

の類似性も指摘している。

前頭葉と線条体の機能異常説と右半球異常仮説は共に、現在までの研究との整合性はとれているが、実証されるまでにはいたっていない。今後の研究の発展を期待したい。また、電気生理学的研究としてはSatterfieldら⁸⁶⁾の聴覚性事象関連電位の研究が注目されるので付け加えておく。

欧米においては、Fragile-X症候群は精神遅滞の原因としてDown症候群に次ぐ頻度であろうと推定されている²¹⁾。かなりの症例で自閉症との合併も認められており、自閉症研究者の注目を集めるところとなっている。一方、以前よりこの症候群とADDの合併も指摘されていたが、⁴⁸⁾Bregmanら¹⁵⁾はかれらが研究対象とした14例(3から27歳)中1例のみが自閉症と診断でき、むしろ13例はADD(このうちADD/Hは10例)であったと報告している。

ADDの治療

長期予後研究が示したのは、ADDに対する薬物療法の限界であった。そこで多専門複合療法(薬剤を含む)の効果が検討されることになった⁸⁴⁾。Abikoffらは、教室における8週間の集中的行動療法の効果はわずかに攻撃性の改善のみと報告²⁾した後、中枢刺激剤と認知療法の組み合わせについて検討している。残念ながら、認知療法は中枢刺激剤の効果の不足を補うでもないし、二つの療法が相乗効果を示すものでもない、と結論している³⁾。Abikoffらの最近の研究¹⁾では治療期間が16週間にのびているものの、「短期集中」治療であることに変わりはない。短期間の治療によって効果が得られるかという点では、やはり目覚ましいものはないとするのが妥当なところであろう。

Gittelmanら²⁸⁾は読みの障害を示す66例の小児に対して、MPDと偽薬による盲検法を用いて、読みの障害へのMPDによる治療効果を検討している。わずかな改善が得られたのみ(算数の評価では著明な改善?)であった。彼らは、もし注意障害にMPDが有効であるとすれば、注意障害の結果として読みの障害が出現するのではないだろうか」と結論している。ADD/Hに読みの障害を合併し

た47例を対象として、MPDの効果について検討したKupietzらの論文⁵⁰⁾によれば、MPDの投与量を3段階(0.3, 0.5, 0.7mg/kg)に変更して効果を見てみると、行動評価においても認知評価においても0.7mg/kgの時点での効果がもっとも優れていたという。同じ研究グループのRichardsonらの続報⁷⁸⁾では、読みの障害に対しても、同様な効果を認め、それは治療開始直後がきわだっていたとしている。1977年にSpragueとSleator⁹²⁾が明らかにした、MPDの効果は行動の改善をもたらす量と学習の改善をもたらすそれとは異なっている、前者の方が投与量が多い、とする結果とは異なった結論であった。しかしながら、最近の報告^{26,70)}によれば、MPDの投与量が0.6mg/kg程度までは、行動と認知機能の改善はMPDに対して用量依存性があるとする研究結果が多いようである。

多動児の衝動性についてもBrownとSleator¹⁷⁾は、MPD大量投与(1.0mg/kg)より少量投与(0.3mg/kg)のほうが優れた効果をもたらすと報告していたが、Rapportら⁷⁶⁾は、ADD/Hの衝動性においても、MPD投与量と改善度とは正の直線関係にあることを明らかにしている。対象とする児の年齢にもよるが、もとより、MPDの投与量として1.0mg/kgはかなり大量である。その点を考えると、至適投与量の範囲ではMPDの症状別効果の差はないとするのが妥当なところであろう。

ある児童を多動と感じるのがその児童の身近に生活している親であるなら、多動児の家族の要因が多動症状と関係しているとする考え方は、ある面で理にかなっている。Hartsoughら³⁹⁾が示した、親が子どもを多動だと考える際に関与する4要因は、学業成績への期待、学業への全般的準備状況、親子関係、家族歴と家族の性格であった。MPDの効果の判断を多動な児童のみに限定せず、親子関係への影響を評価しようとしたのはBarkleyら^{7,6)}である。Schacharら⁸⁸⁾は、同じく、家族関係への効果を報告している。個人のMPDへの反応性がやはり家族関係への影響と一致し、反応例のなかでは、母子関係と同胞関係の改善が明らかであったが、父子関係は影響されなかったとしている。単に、多動児個人の薬効にとらわれるだけでなく、治療効果を家族単位まで広げて評価するのは、新

しい薬物療法の視点となろう。

現状では、MPDの効果予測する手段は見付かっていないが、Halperinら³⁶⁾は脳障害の有無とMPDの効果との関係を80例の広汎性多動児において検討している。やはり、脳障害の有無とMPDの効果は無関係であった。脳障害が原因と考えられている自閉症にはMPDが使用されることは少ないが、9例の自閉症の多動に対してMPD投与を試みたBirmaherらの報告¹²⁾がある。1例を除いて効果があり、チックを含む顕著な副作用はなかったという。GTSの多動に対しても、自閉症の多動に対してもMPDは一定の効果を持ち、ADDの特効薬ではないことが明らかになってきている。

MPDに次ぐ第2選択薬は三環系抗うつ剤(以下TCAと略)である。Winsbergら¹⁰⁶⁾の指摘するように、MPD無効例が皆TCAに反応する訳ではないが、ADDに試みてもよい薬剤であろう。Pliszkaの1987年の総説⁷³⁾によれば、1)TCAよりもMPDの方が優れた薬効をもっている、2)TCAは第2選択薬とするのが妥当、3)不安症状の強いあるいは感情障害の存在するADDにはMPDより効果があるかもしれないが、攻撃性はむしろ悪化させるかもしれない、4)用量による効果の差はまだ不確定、5)CDあるいは不安障害合併例に対する治療効果の研究が必要、とまとめられている。また、Imipramineの活性型代謝産物であるDesipramineの効果も注目されてきた²⁷⁾。特に、チック合併例で有効と報告しているRiddleらの研究⁷⁹⁾が实际的で興味深い。

最近GTSの治療薬として研究が盛んなClonidineについても、10例のADD/H児に対する二重盲検法の研究報告⁴⁶⁾がある。7例が有効とのことであるが、その後の追試がなされていない。副作用は眠気である。

ADD治療薬として引用されることの多い薬剤にLithiumがある。しかし、この薬剤のADDに関しての研究は1972年のCampbellら¹⁹⁾、1973年のGreenhillら³³⁾のそれがあるのみで、しかもどちらの研究結果も多動への結果は否定的である。その後も、持続型の中枢刺激剤であるPemolineを使用中の18歳のADD患者にLithiumを加えて効果があつたとする症例報告¹⁶⁾が認められるだけで、

ADD治療薬としてのLithiumの効果は極めて疑わしい。

ADDと食事の関係は、絶えず仮説あるいは治療法が先行し、やがてその効果の有無を実証しようとする研究が追従するかたちをとっている^{94,95)}。Varleyの総説¹⁰⁰⁾に指摘されているように、食品添加物がADDの原因とも証明されていないし、治療法としてもその除去食品の効果は確立されていない。しかし、多くの親たちが食品添加物を我子から遠避けるようになった。それは、ADDの原因であろうがなかろうが、不必要な(場合によっては有害な)添加物を摂取しないようにすることが常識になったからである。その結果、ADDの原因として、添加物を考えないでよい時代がやってくるかもしれない。最近の研究では、添加物除去食品のADDへの治療効果に関して、Grossら³⁵⁾は無効を主張し、反対にKaplanら⁴⁷⁾の論文は一定の効果を示している。

現在、特に問題になっている食品は砂糖(Sucrose)である¹⁰⁰⁾。短期間の負荷実験を実施して効果を判定しようとするいくつかの論文^{34,80,107)}は、砂糖を多動児行動を悪化させる要因とは認めないとする結論である。しかし、砂糖の行動への影響は弱いながらも存在するかもしれない。例えば、Rosenら⁸⁰⁾の報告の結論は、砂糖とADDには関連性はないと言うものである。ところが、彼らの論文の結果を検討してみると、砂糖を使用した45症例(就学前の児童)において、わずかだが統計学的に有意差をもって行動の悪化が認められている。はたして砂糖はADDの原因となりうるのか?この点を明らかにするためには、短期大量摂取による影響ではなくて、長期間、砂糖を摂取し続けることがどのような影響を子どもにあたえているかの検討をまず始めなければならないだろう。

終わりに一注意障害とは何か?

Rosvoldら⁸¹⁾が1956年に開発した、持続遂行試験(Continuous Performance Test; CPT)が注意持続の客観的評価法として広く受け入れられてきた。しかし、この評価法によってADDの注意障害を規定しようとする事自体、疑問であると

Trommerら⁹⁷⁾は述べている。彼らは14例のADD児の3分の1はCPTの結果が正常範囲となったという。またHalperinら³⁷⁾はCPTの結果を単純に注意障害と衝動性に分けて解釈するのは問題ありとし、より詳細な検討を試みている。Klormanら⁴⁹⁾は、CPTと事象関連電位を組み合わせで実施し、ADDに対するMPDの効果は、全体としてCPTの結果を改善するが、CPT中の特定の指標を変化させるものではない、と結論している。Schacharら⁸⁷⁾も、ADDとその近縁の障害のCPTの結果の比較から、ADDに特異的な注意持続障害は存在しないだろうと述べている。

では、多動の原因としての注意障害は存在するのであるか?多動と注意障害の関係はいかなるものであるか?van der Meereら⁹⁹⁾はADDの注意障害をその持続障害で説明できない(彼らが実験的に証明しようとした、Focused Attentionでもない⁹⁸⁾)とした。多動と注意障害の謎はますます深まっていく。

文 献

- 1) Abikoff H, Ganeles D, Reiter G, Blum C, Foley C, Klein RG: Cognitive training in academically deficient ADDH boys receiving stimulant medication. *J Abnorm Child Psychol* 16:411-432, 1988.
- 2) Abikoff H, Gittelman R: Does behavior therapy normalize the classroom behavior of hyperactive children? *Arch Gen Psychiatry* 41:449-454, 1984.
- 3) Abikoff H, Gittelman R: Hyperactive children treated with stimulants. Is cognitive training a useful adjunct? *Arch Gen Psychiatry* 42:953-961, 1985.
- 4) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd Ed. Revised. Washington D.C., APA, 1987.
- 5) August GJ, Stewart MA, Holmes CS: A four-year follow-up of hyperactive boys with and without conduct disorder. *Brit J Psychiat* 143: 192-198, 1983.
- 6) Barkley RA: The effects of methylphenidate on the interactions of preschool ADHD children with their mothers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:336-341, 1988.

- 7) Barkley RA, Cunningham CE: The effects of methylphenidate on the mother-child interactions of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 36:201-208, 1979.
- 8) Beitchman JH, Hood J, Rochon J, Peterson M: Empirical classification of speech/language impairment in children. II. Behavioral characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 28:118-123, 1989.
- 9) Benezra E, Douglas IV: Short-term serial recall in ADHD, normal, and reading-disabled boys. *J Abnorm Child Psychol* 16: 511-525, 1988.
- 10) Berry CA, Shaywitz SE, Shaywitz BA: Girls with attention deficit disorder: A silent minority? A report on behavioral and cognitive characteristics. *Pediatrics* 76: 801-809, 1985.
- 11) Biederman J, Munir K, Knee D: Conduct and oppositional disorder in clinically referred children with attention deficit disorder: A controlled family study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:724-727, 1987.
- 12) Birmaher B, Quintana H, Greenhill LL: Methylphenidate treatment of hyperactive autistic children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:248-251, 1988.
- 13) Bowden CL, Deutsch CK, Swanson JM: Plasma dopamine- β -hydroxylase and platelet monoamine oxidase in attention deficit disorder and conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:171-174, 1988.
- 14) Breen MJ, Barkley RA: Child psychopathology and parenting stress in girls and boys having attention deficit disorder with hyperactivity. *J Pediatr Psychol* 13:265-280, 1988.
- 15) Bregman JD, Leckman JF, Ort SI: Fragile X syndrome: Genetic predisposition to psychopathology. *J Autism Dev Disord* 18: 343-354, 1988.
- 16) Brown RP, Ingber PS, Tross S: Pemoline and lithium in a patient with attention deficit disorder. *J Clin Psychiatry* 44:146-148, 1983.
- 17) Brown RT, Sleator EK: Methylphenidate in hyperkinetic children: Differences in dose effects on impulsive behavior. *Pediatrics* 64: 408-411, 1979.
- 18) Caine ED, McBride MC, Chiverton RN, Bamford KA, Rediess S, Shiao J: Tourette's syndrome in Monroe county school children. *Neurology* 38:472-475, 1988.
- 19) Campbell M, Fish B, Korein J, Shapiro T, Collins P, Koh C: Lithium and chlorpromazine: A controlled crossover study of hyperactive severely disturbed young children. *J Autism Child Schizo* 2:234-263, 1972.
- 20) Cantwell DP: The attention deficit disorder syndrome. Current knowledge, future needs. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:315-318, 1984.
- 21) Chudley AE, Hagerman RJ: Fragile X syndrome. *J Pediatr* 110:821-831, 1987.
- 22) Comings DE, Comings BG: Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: Are they genetically related? *J Am Acad Child Psychiatry* 23:138-146, 1984.
- 23) Comings DE, Comings BG: A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am J Hum Genet* 41:701-741, 1987.
- 24) Denckla MB, Bemporad JR, MacKay MC: Tic following methylphenidate administration. A report of 20 cases. *JAMA* 235: 1349-1351, 1976.
- 25) Donnelly M, Rapoport JL, Potter WZ, Oliver J, Keysor CS, Murphy DL: Fenfluramine and dextroamphetamine treatment of childhood hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 46: 205-212, 1989.
- 26) Douglas VI, Barr RG, Amin K, O'Neill ME, Britton BG: Dosage effects and individual responsivity to methylphenidate in attention deficit disorder. *J Child Psychol Psychiat* 29: 452-475, 1988.
- 27) Gastfriend DR, Biederman J, Jellinek MS: Desipramine in the treatment of adolescents with attention deficit disorder. *Am J Psychiatry* 141:906-908, 1984.
- 28) Gittelman R, Klein DF, Feingold I: Children with reading disorders—II. Effects of methylphenidate in combination with reading remediation. *J Child Psychol Psychiat* 24: 193-212, 1983.
- 29) Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N: Hyperactive boys almost grown up. I. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 42:937-947, 1985.
- 30) Golden GS: Gilles de la Tourette's syndrome following methylphenidate administration.

- Dev Med Child Neurol 16:76-78, 1974.
- 31) Goldstein HS: Cognitive development in low attentive, hyperactive, and aggressive 6-through 11-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:214-218, 1987.
- 32) Goldstein HS: Cognitive development in low attentive, hyperactive, and aggressive children: Two- to five-year followup. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:219-221, 1987.
- 33) Greenhill LL, Rieder RO, Wender PH, Buchsbaum M, Zahn TP: Lithium carbonate in the treatment of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 28:636-640, 1973.
- 34) Gross MD: Effect of sucrose on hyperkinetic children. *Pediatrics* 74:876-878, 1984.
- 35) Gross MD, Tofanelli RA, Butzirus SM, Snodgrass EW: The effect of diets rich in and free from additives on the behavior of children with hyperkinetic and learning disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:53-55, 1987.
- 36) Halperin JM, Gittelman R, Katz S, Struve FA: Relationship between stimulant effect, electroencephalogram, and clinical neurological findings in hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 25:820-825, 1986.
- 37) Halperin JM, Wolf LE, Pascualvaca DM, Newcorn JH, Healey JM, O'Brien JD, Morganstein A, Young JG: Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:326-329, 1988.
- 38) 原 仁: 注意欠陥障害. *小児内科* 16: 533-540, 1984.
- 39) Hartsough CS, Lambert NM: Some environmental and familial correlates and antecedents of hyperactivity. *Amer J Orthopsychiat* 52:272-287, 1982.
- 40) Hartsough CS, Lambert NM: Pattern and progression of drug use among hyperactives and controls: A prospective short-term longitudinal study. *J Child Psychol Psychiat* 28:543-553, 1987.
- 41) Hechtman L, Weiss G: Long-term outcome of hyperactive children. *Amer J Orthopsychiat* 53:532-541, 1983.
- 42) Hechtman L, Weiss G, Perlman T, Amsel R: Hyperactives as young adults: Initial predictors of adult outcome. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:250-260, 1984.
- 43) Hechtman L, Weiss G, Perlman T: Young adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:261-269, 1984.
- 44) Hechtman L, Weiss G, Perlman T, Amsel R: Hyperactives as young adults: Past and current substance abuse and antisocial behavior. *Amer J Orthopsychiat* 54:415-425, 1984.
- 45) Horn WF, Wagner AE, Ialongo N: Sex differences in school-aged children with pervasive attention deficit hyperactivity disorder. *J Abnorm Child Psychol* 17:109-125, 1989.
- 46) Hunt RD, Minderaa RB, Cohen DJ: Clonidine benefits children with attention deficit disorder and hyperactivity: Report of a double-blind placebo-crossover therapeutic trial. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:617-629, 1985.
- 47) Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK: Dietary replacement in preschool-aged hyperactive boys. *Pediatrics* 83:7-17, 1989.
- 48) Kerbesian J, Burd L, Martsolf J: A family with fragile-X syndrome. *J Nerv Ment Dis* 172:549-551, 1984.
- 49) Klorman R, Brumaghim JT, Salzman LF, Strauss J, Borgstedt AD, McBride MC, Loeb S: Effects of methylphenidate on attention-deficit hyperactivity disorder with and without aggressive/noncompliant features. *J Abnorm Psychol* 97:413-422, 1988.
- 50) Kupietz SS, Winsberg BG, Richardson E, Maitinsky S, Mendell N: Effects of methylphenidate dosage in hyperactive reading-disabled children: I. Behavior and cognitive performance effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:70-77, 1988.
- 51) Lahey BB, Pelham WE, Schaughency EA, Atkins MS, Murphy HA, Hynd G, Russo M, Hartdagen S, Lorys-Vernon A: Dimensions and types of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:330-335, 1988.
- 52) Lahey BB, Piacentini JC, McBurnett K, Stone P, Hartdagen S, Hynd G: Psychopathology in the parents of children with conduct disorder and hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:163-170, 1988.
- 53) Lahey BB, Schaughency EA, Strauss CC,

- Frame CL: Are attention deficit disorders with and without hyperactivity similar or dissimilar disorders? *J Am Acad Child Psychiatry* 23:302-309, 1984.
- 54) Lahey BB, Schaughency EA, Frame CL, Strauss CC: Teacher ratings of attention problems in children experimentally classified as exhibiting attention deficit disorder with and without hyperactivity. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:613-616, 1985.
- 55) Lahey BB, Schaughency EA, Hynd GW, Carlson CL, Nieves N: Attention deficit disorder with and without hyperactivity: Comparison of behavioral characteristics of clinic-referred children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:718-723, 1987.
- 56) Lambert NM: Adolescent outcomes for hyperactive children. Perspectives on general and specific patterns of childhood risk for adolescent educational, social, and mental health problems. *Am Psychol* 43:786-799, 1988.
- 57) Lambert NM, Hartsough CS, Sassone D, Sandoval J: Persistence of hyperactivity symptom from childhood to adolescence and associated outcomes. *Amer J Orthopsychiat* 57:22-32, 1987.
- 58) Levy F, Hobbes G: The action of stimulant medication in attention deficit disorder with hyperactivity: Dopaminergic, Noradrenergic, or both? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:802-805, 1988.
- 59) Lou HC, Henriksen L, Bruhn P: Focal cerebral hypoperfusion in children with dysphasia and/or attention deficit disorder. *Arch Neurol* 41:825-829, 1984.
- 60) Lou HC, Henriksen L, Bruhn P, Brner H, Nielsen B: Striatal dysfunction in attention deficit and hyperkinetic disorder. *Arch Neurol* 46:48-52, 1989.
- 61) Love AJ, Thompson MGG: Language disorders and attention deficit disorders in young children referred for psychiatric services: Analysis of prevalence and a conceptual synthesis. *Amer J Orthopsychiat* 58:52-64, 1988.
- 62) Mannuzza S, Gittelman R, Shenker R, Bonagura N: Hyperactive boys almost grown up. II. Status of subjects without a mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 45:13-18, 1988.
- 63) Maurer RG, Stewart MA: Attention deficit without hyperactivity in a child psychiatry clinic. *J Clin Psychiatry* 41:232-233, 1980.
- 64) McGee R, Share DL: Attention deficit disorder-hyperactivity and academic failure: Which comes first and what should be treated? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:318-325, 1988.
- 65) McGee R, Williams S, Moffitt T, Anderson J: A comparison of 13-year-old boys with attention deficit and/or reading disorder on neuropsychological measures. *J Abnorm Child Psychol* 17:37-53, 1989.
- 66) McGee R, Williams S, Silva A: Behavioral and developmental Characteristics of aggressive, hyperactive and aggressive-hyperactive boys. *J Am Acad Child Psychiat* 23:270-279, 1984.
- 67) McGee R, Williams S, Silva A: Background characteristics of aggressive, hyperactive and aggressive-hyperactive boys. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:280-284, 1984.
- 68) McGee R, Williams S, Silva A: A comparison of girls and boys with teacher-identified problems of attention. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:711-717, 1987.
- 69) Munir K, Biederman J, Knee D: Psychiatric comorbidity in patients with attention deficit disorder: A controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:844-848, 1987.
- 70) Pelham WE, Bender, ME, Caddell J, Booth S, Moorer SH: Methylphenidate and children with attention deficit disorder. Dose effects on classroom academic and social behavior. *Arch Gen Psychiatry* 42:948-952, 1985.
- 71) Pauls DL, Hurst CR, Kruger SD, Leckman JF, Kidd KK, Cohen DJ: Gilles de la Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity. Evidence against a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 43:1177-1179, 1986.
- 72) Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zahner GEP, Cohen DJ: Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship. *Arch Gen Psychiatry* 43:1180-1182, 1986.
- 73) Pliszka SR: Tricyclic antidepressants in the treatment of children with attention deficit

- disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:127-132, 1987.
- 74) Prendergast M, Taylor E, Rapoport JL, Bartko J, Donnelly M, Zimetkin A, Ahearn MB, Dunn G, Wieselberg HM: The diagnosis of childhood hyperactivity. A U.S.-U.K. cross-national study of DSM-III and ICD-9. *J Child Psychol Psychiatr* 29:289-300, 1988.
- 75) Price RA, Leckman JF, Pauls DL, Cohen DJ, Kidd KK: Gilles de la Tourette's syndrome: Tics and central nervous system stimulants in twins and nontwins. *Neurology* 36:232-237, 1986.
- 76) Rapport MD, Stoner G, DuPaul GJ, Kelly KL, Tucker SB, Schoeler T: Attention deficit disorder and methylphenidate: A multilevel analysis of dose-response effects on children's impulsivity across settings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:60-69, 1988.
- 77) Reeves JC, Werry JS, Elkind GS, Zimetkin A: Attention deficit, oppositional, and anxiety disorders in children: II. Clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:144-155, 1987.
- 78) Richardson E, Kupietz SS, Winsberg BG, Maitinsky S, Mendell N: Effects of methylphenidate dosage in hyperactive reading-disabled children: II. Reading achievement. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:78-87, 1988.
- 79) Riddle MA, Hardin MT, Cho SC, Woolston JL, Leckman JF: Desipramine treatment of boys with attention-deficit hyperactivity disorder and tics: Preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27:811-814, 1988.
- 80) Rosén LA, Booth SR, Bender ME, McGrath ML, Sorrell S, Drabman RS: Effects of sugar (sucrose) on children's behavior. *J Consul Clin Psychol* 56:583-589, 1988.
- 81) Rosvold HE, Mirsky AF, Sarason I, Bransome ED, Beck LH: A continuous performance test of brain damage. *J Consul Psychol* 20:343-350, 1956.
- 82) Safer DJ, Krager JM: A survey of medication treatment for hyperactive/inattentive students. *JAMA* 260:2256-2258, 1988.
- 83) Satterfield JH, Hoppe CM, Schell AM: A prospective study of delinquency in 110 adolescent boys with attention deficit disorder and 88 normal adolescent boys. *Am J Psychiatry* 139:795-798, 1982.
- 84) Satterfield JH, Satterfield BT, Cantwell DP: Three-year multimodality treatment study of 100 hyperactive boys. *J Pediatr* 98:650-655, 1981.
- 85) Satterfield JH, Schell AM: Childhood brain function differences in delinquent and non-delinquent hyperactive boys. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 57:199-207, 1984.
- 86) Satterfield JH, Schell AM, Nicholas T, Backs RW: Topographic study of auditory event-related potentials in normal boys and boys with attention deficit disorder with hyperactivity. *Psychophysiology* 25:591-606, 1988.
- 87) Schachar R, Logan G, Wachsmuth R, Chajczyk D: Attaining and maintaining preparation: A comparison of attention in hyperactive, normal, and disturbed control children. *J Abnorm Child Psychol* 16:361-378, 1988.
- 88) Schachar R, Taylor E, Wieselberg M, Thorley G, Rutter M: Changing in family function and relationships in children who respond to methylphenidate. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:728-732, 1987.
- 89) Shapiro AK, Shapiro ES, Yong JG, Feinberg TE: Gilles de la Tourette syndrome. 2nd Ed. New York, Raven Press 1988.
- 90) Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA: The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr* 92:179-187, 1978.
- 91) Silver LB: The relationship between learning disabilities, hyperactivity, distractibility, and behavioral problems. *J Am Acad Child Psychiatry* 20:385-397, 1981.
- 92) Sprague RL, Sleator EK: Methylphenidate in hyperkinetic children: Differences in dose effects on learning and social behavior. *Science*, 198:1274-1276, 1977.
- 93) Taylor EA Ed: The overactive child. Clinics in Developmental Medicine No. 97. Oxford: SIMP/Blackwell 1986.
- 94) Thorley G: Childhood hyperactivity and food additives. *Dev Med Child Neurol* 25:527-539, 1983.
- 95) Thorley G: Pilot study to assess behavioural and cognitive effects of artificial food colours

- in a group of retarded children. *Dev Med Child Neurol* 26:56-61, 1984.
- 96) Thorley G: Hyperkinetic syndrome of childhood: Clinical characteristics. *Brit J Psychiat* 144:16-24, 1984.
- 97) Trommer BL, Hoepfner JB, Lorber R, Armstrong K: Pitfalls in the use of a continuous performance test as a diagnostic tool in attention deficit disorder. *J Dev Behav Pediatr* 9: 339-346, 1988.
- 98) van der Meer JJ, Sergeant JA: Focused attention in pervasively hyperactive children. *J Abnorm Child Psychol* 16:627-639, 1988.
- 99) van der Meer JJ, Sergeant JA: Controlled processing and vigilance in hyperactivity: Time will tell. *J Abnorm Child Psychol* 16: 641-655, 1988.
- 100) Varley CK: Diet and behavior of children with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 23:182-185, 1984.
- 101) Voeller KKS: Right-hemisphere deficit syndrome in children. *Am J Psychiatry* 143: 1004-1009, 1986.
- 102) Voeller KKS, Heilman KM: Attention deficit disorder in children: A neglect syndrome? *Neurology* 38:806-808, 1988.
- 103) Walker JL, Lahey BB, Hynd GW, Frame CL: Comparison of specific patterns of antisocial behavior in children with conduct disorder with or without coexisting hyperactivity. *J Consul Clin Psychol* 55:910-913, 1987.
- 104) Weiss G, Hechtman L, Milroy T, Perlman T: Psychiatric status of hyperactives as adults: A controlled prospective 15-year follow-up of 63 hyperactive children. *J Am Acad Child Psychiatry* 24:211-220, 1985.
- 105) Werry JS, Reeves JC, Elkind GS: Attention deficit, oppositional, and anxiety disorders in children: I. A review of research on differentiating characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:133-143, 1987.
- 106) Winsberg BG, Kupietz SS, Yepes LE, Goldstein S: Ineffectiveness of imipramine in children who fail to respond to methylphenidate. *J Autism Dev Disord* 10:129-137, 1980.
- 107) Wolraich M, Milich R, Stumbo P, Schultz F: Effects of sucrose ingestion on the behavior of hyperactive boys. *J Pediatr* 106:675-682, 1985.
- 108) Zametkin AJ, Rapoport JL: Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 26:676-686, 1987.