

注意欠陥多動性障害 (ADHD) および
破壊的行動障害における衝動性
— その症状はドーパミン系、それともセロトニン系の
制御不全のいずれによるのか —

**Decomposing Impulsive Symptoms of ADHD
and Disruptive Behavioral Disorders:
Dopaminergic or Serotonergic Dysregulation?**

市 原 学

ICHIHARA Manabu

Abstract

Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) is characterized by pervasive and impairing symptoms of inattention, hyperactivity, and impulsivity, being one of the most common neuropsychiatric disorders with childhood onset. Since the latter part of 1990's, it has been hypothesized that ADHD symptoms are caused by neuropsychological dysfunction, namely executive dysfunction, specifically behavioral dysinhibition. Dopaminergic dysregulation in dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) is thought to be involved in these dysfunctions. But recent studies indicate ADHD symptoms may also occur from serotonergic dysregulation. In this case, oppositional defiant disorder (ODD) and conduct disorder (CD) are highly comorbid with ADHD, and SSRI can have more effect on the symptoms than methylphenidate hydrochlorine (MPH) or amphetamine. In the present review, the author looked into extant evidences with regard to “impulsivity” as multifaceted construct, and concluded that, while pure ADHD may be caused by behavioral dysinhibition (impulsivity without emotional urgency), ADHD with ODD or CD may be caused by impulsivity with emotional urgency.

Keyword : ADHD, impulsivity, behavioral inhibition, dopamine, serotonin.

“注意欠如・多動症／注意欠陥・多動性障害” (attention deficit / hyperactivity disorder; ADHD) とは、通常発達期において現れ、極端な注意力の欠如、多動性や衝動性 (impulsivity) を特徴とする。アメリカ精神医学会 (American Psychiatric Association; APA) による「精神疾患の診断・統計マニュアル第4版」 (diagnostic and statistical manual for mental disorders 4th edition; DSM-IV, 1994) では、ADHDは“素行障害” (conduct disorder; CD)、“反抗挑戦性障害” (oppositional defiant disorder; ODD) とともに、“破壊的行動障害” (disruptive behavioral disorder; DBD) の一つに位置付けられていた。しかしながら、2013年に改訂された DSM-Vでは、これら ODD、CD が発達障害のグループから独立し、“秩序破壊的・衝動制御・素行症群” (disruptive, impulse-control, and conduct disorders) を形成し、ADHDのみが発達障害群に含まれることになった。

DSM-Vによると、ADHDはほとんどの文化圏で子どもの約5%に見られ、比較的高い有病率であることが示唆されている。また、その主症状ゆえに学校教育の中での学業不振、規律違反などをしてしまうことも多く、その対応が喫緊の課題とされてきた。これまでの治療研究によれば、薬物療法として塩酸メチルフェニデート (methylphenidate hydrochlorine; MPH)¹ およびアンフェタミンなどの中枢刺激剤投与、心理療法では行動療法のバリエーションであるペアレント・トレーニング (parent management training; PMT) が一定の効果をあげていることが明らかとなっており、推奨されている (田中、2009)。しかしながら、薬物療法については ADHD に ODD や CD が並存した場合には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI) に代表される非定型抗精神病薬が用いられることもある (Turgay, 2009)。また、PMT に関しては、治療中におけるドロップアウト率が高く、被治療者のモチベーションも強く関わっていることが推察される。このように、ADHD の治療の成否については、並存症やモチベーションなどさまざまな要因が関わっており、一概に上記の薬物療法や心理療法が著効するとは限らないのが現状であり、これらに代わる代替療法の開発普及が望まれる。

本稿では、近年盛んに検討されるようになってきた、衝動性の多因子論という観点から、ADHD およびその並存症の病因論を考察する。そして、多様な衝動性について、その背景要因となる神経心理学的なモデルを提案することを目的とする。

実行機能および行動抑制

DSM-II (1968) 以前には、ADHD 様症状に対して“微細脳機能障害” (minimum brain dysfunction; MBD) という名称が用いられていた (Clements & Peters, 1962)。このことから ADHD の背景には生物学的・神経学的要因が関わっていると考えられていた。しかしながら、当時は脳画像研究の技術的な未熟さや、DSM-III (1980) 以降は行動特徴のみから診断を下すようになったという診断システムの変更などもあって、ADHD

1 わが国では MPH 徐放剤である、コンサータが適応薬として承認されている。

の神経学的背景についての研究はほとんど進まなかった。

1990年代に入り、Barkley (1997) は ADHD の原因として大脳皮質前頭前野を中心とする“実行機能” (executive function) に注目した自己制御モデルを提唱し、“行動抑制” (behavioral inhibition) の欠如およびそれに付随する“言語性・非言語性ワーキングメモリ” (verbal/non-verbal working memory)、“感情・動機づけ・覚醒の自己制御” (self-regulation of affect/motivation/ arousal)、および“再構成” (reconstruction) の障害が ADHD 症状を生じさせると考えた (Figure 1)。

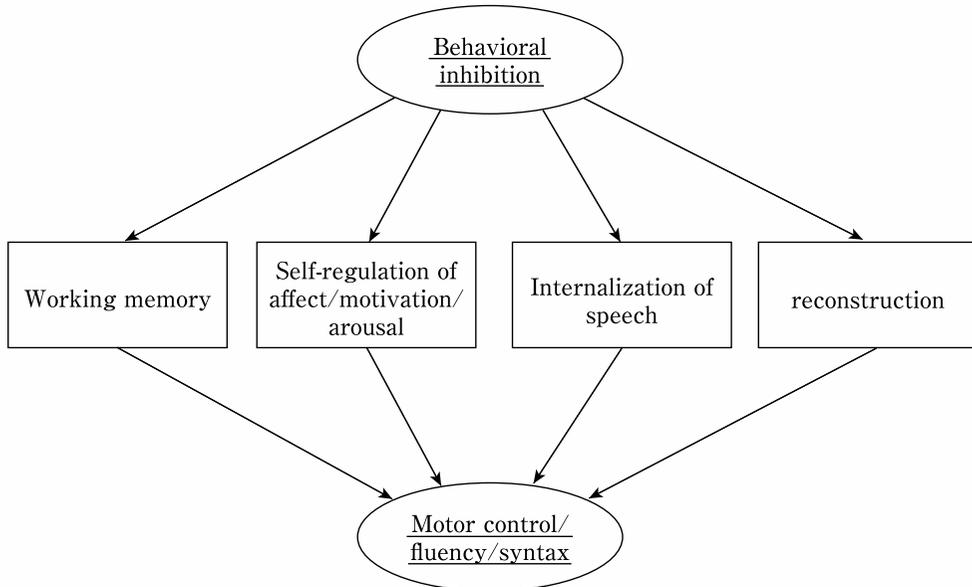


Figure 1 Barkley's (1997) model of executive function that explains ADHD symptoms

Barkley の自己制御モデルによれば、ADHD 症状を考える上でもっとも重要なのは行動抑制の欠如である。行動抑制とは刺激に対する習慣的（優勢）な反応を抑止すること、すでに発動している反応を中止すること、干渉に対するコントロールなどである。これらの能力を測るものとして、go/no-go task、stop signal task (SST; Logan, 1994)、stroop task (Stroop, 1935) などが利用される。そして、この行動抑制の欠如が引き金となって、ワーキングメモリや自己制御の問題が生じるとされている。

go/no-go task では、数多くの試行における大多数で一定の刺激 (e.g., アルファベットの“O”) が呈示され (これを go 刺激と呼ぶ)、それに応じた反応 (e.g., キーボードの“return”) が求められる。このような刺激 - 反応の繰り返しにより、優勢な習慣的反応が形成される (e.g., 一定のリズムで return キーを押し続ける)。しかしながら、ごくまれに上記とは異なる刺激 (e.g., アルファベットの“X”) が呈示され (これを no-go 刺激と呼ぶ)、この場合は反応を抑止することが求められる。no-go 刺激に対する誤反応は“コミッション・エラー” (commission error) といい、これが行動抑制失敗の指標となる (Nigg,

2006)。過去に行われてきた行動実験を統合したメタ分析の結果によれば、ADHD児は、go/no-go taskにおけるコミッション・エラーを有意に多く犯していることが明らかとなっている (Barkley, 1997; Pennington & Ozonoff, 1996; Sergeant et al., 1999)。しかしながら、go/no-go taskにおけるコミッション・エラーは行動抑制の欠如によるのか、それとも強力な刺激-反応の連合によるのか、いずれの要因によるのか分離することができないという批判もあり (Schachar, Tannock, & Logan, 1993)、go/no-go taskの結果から、ADHDの核心が行動抑制の欠如にあると結論づけるのは早計である。

上記のように go/no-go task は行動抑制欠如と刺激—反応連合強度の要因を分離できないという問題を抱えているため、近年では SST が用いられることが多くなってきている。SST は、優勢な反応の抑制が生じるメカニズムを検証する実験課題である。課題の実施に際して、実験参加者は繰り返し呈示される実行信号 (e.g., アルファベットの“O”, “X”など) に対して、一定の反応 (e.g., キーボードの“O”, “X”を押す) を行うよう求められる。しかしながら、時々実行信号の直前に停止信号 (e.g., ブザー音) が発せられ、その場合には反応を抑止しなければならない。数多くの試行を繰り返す中で、停止信号はおおよそ 25% 程度出現し、しかもそのタイミングはランダムに操作 (コンピュータ制御) されるため、実験参加者はおろか実験者にも予想はできない。SST では実行信号に対する反応時間の分布、および停止信号に対する反応時間 (stop signal reaction time; SSRT) の分布を推定することができるため、go/no-go task の問題点であった、刺激-反応連合強度と行動抑制の要因を分離することができる。Willcutt, Doyle, Nigg, Faraone, & Pennington (2005) のメタ分析によれば、行動抑制の指標である SSRT において、 $d = .61$ と中程度の平均効果量を得ており、ADHD児には行動抑制欠如の障害があることが報告されている。

stroop task において、実験参加者はさまざまな色のインク (e.g., 赤) で書かれた、色名の文字 (e.g., あお) について、文字の意味に惑わされずインクの色を答えるよう求められる。文字の読みの処理は自動的かつ速やかに行われるため、インクの色名を答える際、間違っ文字を読んでしまう、反応時間が遅れるなどの困難が生じる。ADHD児の stroop task における課題成績は健常児に比べて悪いことが報告されている (Nigg, 2006)。しかしながら、統制課題 (e.g., 四角い色つきブロックの色を答える) の影響を取り除くと、stroop task 健常児との差は消失してしまうことも知られている (Gorrenstein, Mammato, & Sandy, 1989; Grodzinsky & Diamond, 1992; Leung & Connolly, 1996)。

以上のような行動実験の結果を踏まえると、干渉コントロールについては不明だが、優勢な反応の抑制、発動中の行動抑制などについて、ADHD児は一定の困難を抱えているといえよう。そして、これら行動抑制課題実行中には大脳皮質前頭前野背外側部 (dorsolateral prefrontal cortex; DLPFC) が強く活性化するが、ADHD児/者は健常群に比べて、その活性化の度合いが有意に低いことも報告されている (see, Dickstein, Bannon, & Castellanos, 2006)。また形態的にも ADHD児は健常児に比べて、前頭前野の発達に3年程度遅れていることも報告されている (Shaw et al., 2007)。ADHD症状には DLPFC の形態および機能不全が関わっており、それらが行動抑制の欠如を引き起こしていると考えられる。

中枢刺激剤の薬理作用

冒頭でも述べたように、ADHD 治療における薬物療法としては、メチルフェニデートやアンフェタミンの投与が推奨されており、一定の効果をもたらすことも知られている。

メチルフェニデートとは中枢刺激剤の一種で、ドーパミントランスポーター（dopamine transporter; DAT）による再取り込みを妨害する働きを持つと考えられている。メチルフェニデートを服用すると、これが前頭葉に届き、シナプス前ニューロンの DAT の再取り込み作用が防止される。そうすることで、シナプス間隙におけるドーパミンの遊離が促進され、シナプス後ニューロンの活性化が促進される可能性が高くなると推察されている。

アンフェタミンは、ノルアドレナリンとドーパミンの放出促進と再取り込み阻害によって中枢神経に作用する。ただし、アンフェタミンは日本では覚醒剤取締法で覚せい剤に指定されており、医療用途として正規に認められたアンフェタミン製剤はない。

他にも ADHD 治療薬としてはアトモキセチンが挙げられるが、上記中枢刺激剤と同様に、いずれも対症療法であり、ADHD を根治する力はない。

衝動性の多因子論

上述のように、現在までのところ ADHD の病因論については DLPFC における形態的・機能的異常が実行機能、とりわけ行動抑制の欠如を引き起こし、ADHD 症状をもたらすという考え方が優勢である。しかしながら、ADHD に ODD や CD が並存した場合には、SSRI のほうが効果を発揮する場合もあり、一概に行動抑制欠如ばかりが ADHD の原因であると考えるのは早計であろう。

それではなぜ、このように同じ ADHD 症状に対して、時にはメチルフェニデートが著効し、別の時には SSRI のほうが効果を発揮する場合があるのだろうか。この問題については、衝動性という概念を精緻化することで解決するかもしれない。

実は衝動性という構成概念に対して、統一的な定義はない。しかしながら、衝動的行動という場合には、無意図的、無計画、向こう見ず、そして潜在的に危険で、その行為の帰結に対する配慮がみられない一連の行動である（Sharma, Kohl, Morgan, & Clark, 2013）。そして、こうした衝動的行動はセルフコントロール（Strayhorn, 2002）や意図的努力（Hoyle, 2006）の欠如の現れであると考えられている。衝動性は ADHD を含め、境界性人格障害、反社会性人格障害などの診断基準にも含まれており、これらの精神疾患を理解する上でも重要な概念といえる。近年、衝動性という概念は豊かな内容（下位因子）を含む多面的な構成概念であることが明らかにされつつある。

Sharma et al. (2013) は同一被調査者に複数の自記式質問紙を実施したところ、行動コントロールの欠如（behavioral dyscontrol）、注意散漫（distractability/urgency）、感覚希求（sensation-seeking）の 3 因子を抽出した。

さらに、Sharma, Markon, & Clark (2014) は、自記式質問紙、行動指標についてそれぞれメタ分析を行った。まず、自記式質問紙については、神経症・ネガティブ感情、抑制欠如・誠実性、外向性・ポジティブ感情・感覚希求の 3 因子を抽出した。次に、行動指標

についてもメタ分析を行ったところ、不注意、抑制、衝動的な意思決定、注意の移動の4因子を抽出した。

上記のように、統合的な質問紙研究や、メタ分析の結果をみると、衝動性はおおまかに感情的色彩を帯びたものと、そうでないものがあるという事実が浮かび上がってくる。感情的色彩を帯びたものとしては、まず誘発刺激に付随して接近または回避の欲求が生じ、次にそれが抑えられないことに関わるものである。他方、感情的色彩を帯びない衝動性とは、習慣的な行動の発現を意識的に抑えられない、またはすでに発動してしまっている行動を意識の働きによって抑えられないことであり、たとえるなら“頭がぼんやりしている”状態のときに生じるものだろう。そしてこれまで ADHD の病因論として取り上げられてきた実行機能および行動抑制の障害とは、後者の感情的色彩を帯びない衝動性と概念的に重複するものであろう。

衝動性の神経心理学的基盤

上記のように、衝動性は大きく、感情的色彩を帯びたものと帯びないものの2つに分けられる可能性がある。そして、ADHD の病因論として考えられてきた行動抑制の欠如は、感情的色彩を帯びない衝動性にかかわっており、その神経基盤としてドーパミン代謝の異常が背景にあると推察される。

ところが、ADHD には ODD や CD、さらには抑うつや不安障害などが合併することが多く、感情的色彩を帯びた衝動性も何らかの形でかかわっている可能性が考えられる。

Carver, Johnson, & Joormann (2009, 2014) は神経伝達物質の一つであるセロトニンには感情安定化作用があり、これに異常が生じると感情衝動的になってしまい、さまざまな精神疾患のリスクが高まると指摘している。セロトニンが欠乏した場合、生得的に接近傾向が優勢な者（つまりドーパミン感受性が強い者）は、常軌を逸して陽気になったり、ときには暴力的に振る舞ったりしてしまうこともある。反対に回避傾向が優勢な者（ドーパミン感受性が弱い者）は否定的感情に飲み込まれ、抑うつ症状が前面に出てきてしまう。Carver et al. (2009, 2014) が指摘するように、実験的にセロトニン作用を妨害したり、増強したりすることで、攻撃性や抑うつ症状を悪化させたり、改善したりできることも報告されている。感情的色彩を帯びた衝動性にはセロトニンが関与していること伺える。この傍証として、先ほど挙げた Sharma et al. (2013) では行動コントロールの欠如は無計画・無秩序な行動とは正の相関を示された一方、反社会的行動や性的逸脱行動とは負の相関を示された。他方注意散漫は無計画・無秩序な行動とは関連性を示さず、反社会的行動や性的逸脱行動とは正の相関を示した。注意散漫と同様、感覚希求も無計画・無秩序な行動とは関連性を示さず、反社会的行動や性的逸脱行動とは正の相関を示した。

また、セロトニンはドーパミン代謝にも関与しており、間接的ではあるが行動抑制にも影響を及ぼしていると推察される。

このようにみると、ADHD に ODD や CD などの破壊的行動、抑うつ不安などの感情障害が伴う場合は、まずセロトニン代謝に異常が生じ、そこからドーパミン代謝異常が引き起こされる可能性が浮かび上がってくる。だからこそ、SSRI のようなセロトニン代謝

に影響を及ぼす薬物が症状を緩和させるのだと考えられる。他方、セロトニン系ではなく、主としてドーパミン系に異常をきたした場合には、行動抑制に問題を抱え、ADHD 症状が前面に現れると考えられる（Figure 2）。

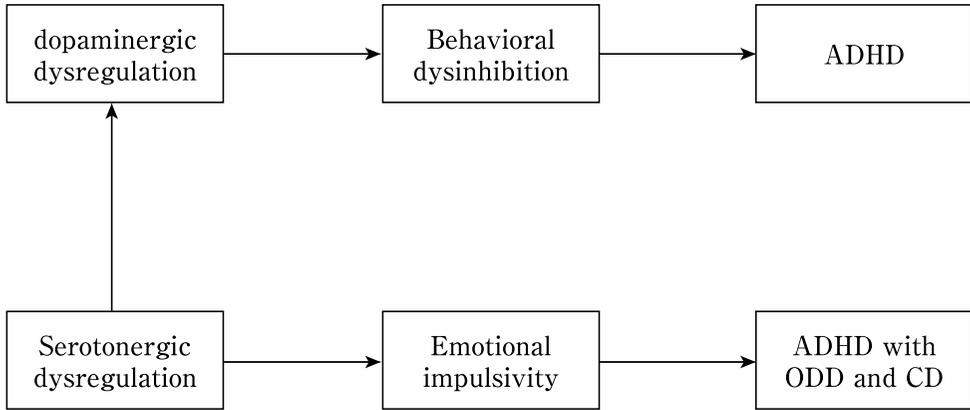


Figure 2 The relation between impulsivities and disruptive behavior disorders

終わりに

これまで、ADHD の病因論について、ドーパミン系および行動抑制の欠如、セロトニン系および感情衝動性の問題について議論してきた。しかしながら、ドーパミンと比べた場合、ADHD に対するセロトニン代謝の関与については、研究が少なく、本稿で提案したセロトニン関与説は仮説の域を出てはいない。今後は衝動性を、感情的色彩を帯びたものと帯びないものに分けて捉えた上で、ADHD および ODD、CD などの関連性を検討していくことが求められる。そうすることで、ADHD の病因や予後についてより正確な判断が可能になり、より効果的な治療へと結びつけられるようになると思われる。

引用文献

- American Psychiatric Association (1968). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 2nd edition. Washington DC: American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association (1980). Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 3rd edition. Washington DC: American Psychiatric Association
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 4th edition*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 5th edition*. Washington DC: American Psychiatric Association.

- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive function: Constructing a unified theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Carver, C.S., Johnson, S.L., & Joormann, J. (2009). Two-mode models of self-regulation as a tool for conceptualizing effects of the serotonin system in normal behavior and diverse disorders. *Current Directions in Psychological Science*, 18, 195-199.
- Carver, C.S., Johnson, S.L., & Joormann, J. (2009). Dual process models and serotonergic functioning: Impulse and self-control. In J.P. Forgas & E. Harmon-Jones (Eds.), *Motivation and its regulation: The control within* (pp. 55-78). New York: Psychological Press.
- Clements, S.D. & Peters, J.E. (1962). Minimal brain dysfunction in the school age child: Diagnosis and treatment. *Archives of General Psychiatry*, 6, 185-197.
- Dickstein, S.G., Bannan, K., & Castellanos, F.X., et al. (2006). The neural correlates of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: An ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47, 1051-1062.
- Gorenstein, E.E., Mammato, C.A., & Sandy, J.M. (1989). Performance of inattentive-overactive children on selected measures of prefrontal-type function. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45, 619-632.
- Grodzinsky, G.M. & Diamond, R. (1992). Frontal lobe functioning in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental Neuropsychology*, 8, 427-445.
- Hoyle, R.H. (2006). Personality and self-regulation: Trait and information-processing perspectives. *Journal of Personality*, 74, 1507-1526.
- Leung, P.W.L. & Connolly, K.J. (1996). Distractibility in hyperactive and conduct disordered children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 305-312.
- Logan, G.D. (1994). A user's guide to the stop signal paradigm. In D. Dagenbach & T. Carr (Eds.), *Inhibition in language, memory, and attention* (pp. 189-239). San Diego, CA: Academic Press.
- Nigg, J.T. (2006). *What causes ADHD?: Understanding what goes wrong and why*. New York: The Guilford Press.
- Pennington, B.F. & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 51-87.
- Sergeant, J.A., Oosterlaan, J., & van der Meere, J. (1999). Information processing and energetic factors in attention-deficit/hyperactivity disorder. In H.C. Quay & A.E. Hogan (Eds.), *Handbook of disruptive behavior disorders* (pp. 75-104). New York: Kluwer Academic/Plenum.
- Schachar, R., Tannock, R., & Logan, G. (1993). Inhibitory control, impulsiveness, and attention deficit hyperactivity disorder. *Clinical Psychology Review*, 13, 721-739.
- Sharma, L.S., Kohl, K., Morgan, T.A., & Clark, L.A. (2013). "Impulsivity": Relations between self-report and behavior. *Journal of Personality and Social Psychology*, 104, 559-575.
- Sharma, L., Markon, K.E., & Clark, L.A. (2014). Toward a theory of distinct types of

- “impulsive” behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychological Bulletin*, 140, 374-408.
- Shaw, Eckstrand, K., Sharp, W., et al. (2007). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proceedings of the national Academy of Sciences*, 104, 19649-19654.
- Strayhorn, J.M. (2002). Self-control: Theory and research [Special issue]. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 41, 7-16.
- Stroop, J.P. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- 田中康雄 (2013). 成人期 ADHD の診断と治療の現状 樋口輝彦・斎藤万比古 (監修) 成人期 ADHD 診療ガイドブック じほう
- Turgay, A. (2009). Psychopharmacological treatment of oppositional defiant disorder. *CNS Drugs*, 23, 1-17.
- Willcutt, E.G., Doyle, A.E., Nigg, J.T., Faraone, S.V., & Pennington, B.F. (2005). Validity of the executive function theory of attention deficit hyperactivity disorder: A meta-analytic review. *Biological Psychiatry*, 57, 1336-1346.

Received : May 13, 2015

Accepted : June 10, 2015