

平成 21 年 4 月 16 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006 ～ 2008

課題番号：18790835

研究課題名（和文） 精神生理機能の側面からみた注意欠陥／多動性障害の病態研究

研究課題名（英文） Pathophysiology of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

研究代表者 堀内 史枝 (HORIUCHI FUMIE)
 愛媛大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：50363247

研究成果の概要：

注意欠陥/多動性障害の病態を明らかにすることを目的として、発達障害児を対象に注意欠陥/多動性障害（AD/HD）症状について検討を行った。AD/HD 症状が、睡眠障害、特にパラソムニア・睡眠呼吸障害と関連があることが明らかとなった。発達障害全般の病態を考える場合、AD/HD のみならず広汎性発達障害における AD/HD 症状も合わせて、睡眠の問題・睡眠障害の有無について検討を行う必要性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,300,000	0	2,300,000
2007 年度	258,675	0	258,675
2008 年度	741,325	222,397	963,722
年度			
年度			
総計	3,300,000	222,397	3,522,397

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：AD/HD, PDD, 睡眠, 行動, 病態

1. 研究開始当初の背景

(1) 注意欠陥/多動性障害(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: AD/HD)は、‘不注意’‘多動性’‘衝動性’を主症状とする発達障害の一つであり、学齢期の 3~5%にみられると言われており稀な疾患ではない。

(2) 原因には何らかの中枢の器質的障害が想定されており、主に前頭葉の注意集中をつかさどる部分の成熟の遅れや、神経伝達物質や中枢の神経回路の障害により注意集中を持続することができないことが原因と考えられているが明らかではないことも多い。

- (3) 中枢の器質的障害以外の要因で AD/HD 症状を呈している場合に、誤って AD/HD と診断されている場合がある。その一つに睡眠障害があげられる。
- (4) また、発達障害の一つである広汎性発達障害(Pervasive Developmental Disorder: PDD)においても AD/HD 症状を併存する場合があります、AD/HD と診断されている場合も少なくない。

2. 研究の目的

AD/HD の症状を呈する児童を対象とし、病態を明らかにすることを目的とする。

- (1) AD/HD の病態と関連する精神生理機能を明らかにすることを目的として、精神生理学的検査・神経心理学的検査を用いて、日中の覚醒度・注意力などの定量的評価を行う。
- (2) AD/HD 症状を呈する場合は多い PDD にも着目し、AD/HD と PDD との差異について検討を行う。
- (3) AD/HD の病態と関連する可能性がある睡眠障害に着目し、その実態を把握する。どの睡眠の問題が、AD/HD 症状と関連が深いかわかるようにすることも目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 愛媛大学医学部附属病院精神科神経科を受診した4歳以上18歳未満の発達障害と診断された児童を対象とした。
- (2) AD/HD の病態に關与する注意力・覚醒度を調査する目的で、生理学的指標として Psychomotor Vigilance Test (PVT) を、神経心理学検査として、WISC-III, RAVEN マトリクス検査、前頭葉機能検査 (Trail Making Test, Stroop Test, Word Fluency Test) を用いて検討した。
- (3) 発達障害の病態に關与すると考えられる睡眠障害と行動上の問題との関連について質問票を用いて検討を行った。

4. 研究成果

- (1) 対象は、105 例(男児 81 例, 女児 24 例, 平均年齢 9.1 ± 3.0 歳)で、AD/HD が 12

例、PDD (AD/HD 症状併存例を含む) が 93 例であった。

- (2) AD/HD 児に認知機能検査を行った。WISC-III 検査(施行時平均年齢: 9.1 ± 3.0 歳)において、全 IQ 98.6 ± 14.5 , 言語性 IQ 101 ± 10.6 , 動作性 IQ 95.2 ± 16.2 , 言語理解 103.2 ± 9.7 , 知覚統合 98.3 ± 16.1 , 注意記憶 95.1 ± 13.0 , 処理速度 89.6 ± 14.9 であり、この群において知的水準の低下はなかった。

- (3) 神経心理学的評価を行った。RAVEN マトリクス検査(施行時平均年齢 8.9 歳 \pm 2.8 歳)において、平均スコアは total: $24.3 \pm 5.7/36$, セット A: $9.0 \pm 0/12$, セット AB: $8.7 \pm 2.5/12$, セット B: $6.7 \pm 3.2/12$ であった。

前頭葉検査である Trail Making Test では、Trail A の平均施行時間は 57.0 ± 33.2 秒、Trail B の平均施行時間は 102.5 ± 51.6 秒であった。

Stroop Test では、read aloud 課題は、正答数 $49 \pm 1.4/50$ で、反応時間は 31.0 ± 5.7 秒、color naming 課題は、正答数 $49 \pm 0/50$ で、反応時間は 40.5 ± 2.1 秒であった。

Word Fluency Test では、動物 13.8 ± 2.6 , 野菜果物 12.0 ± 3.6 , 乗り物 6.3 ± 5.2 , ‘か’ 8.3 ± 2.9 , ‘し’ 7.5 ± 1.9 , ‘さ’ 5.3 ± 2.1 であった。

いずれの検査においても、標準偏差が大きいことに加え、本邦における標準値が明確に定められていないことから、現段階では小児における前頭葉機能の評価指標とはなりにくいことが明らかとなった。

- (4) AD/HD 児に PVT を用いて平均反応時間 (RT) および誤反応時間 (Lapse) を、同意が得られた AD/HD 児 6 例に対して行った。平均反応時間は、 760.0 ± 743.5 , 平均誤反応時間は、 3.6 ± 1.3 であった。反応時間は標準偏差が高値で児によりばらつきが非常に大きく、AD/HD 児の覚醒度・注意力の指標となりにくいことが確認された。

- (5) AD/HD 症状の評価指標として ADHD-RS を用い、子どもの睡眠習慣・睡眠障害の評価尺度として、子どもの睡眠習慣質問票日本語版 (Children’s Sleep Habits Questionnaire: CSHQ-J) を使用した。

ADHD-RS のカットオフ値 18 点を用いて 2 群間比較を行った。

CSHQ の総スコア、パラソムニアサブスケールスコア、睡眠呼吸障害サブスケールが AD/HD 症状が強い群で有意に高値であった。このことから、AD/HD 症状は、睡眠の問題、特に、パラソムニアや睡眠呼吸障害との関連があることが明らかとなった。

	ADHD-RS ≥ 18 (n=22)	ADHD-RS < 18 (n=18)	p value
CSHQ-総スコア	51.2 \pm 7.0	44.0 \pm 5.6	0.001*
CSHQ-就床への抵抗	10.7 \pm 3.3	8.9 \pm 2.8	0.073
CSGQ-入眠遅延	1.6 \pm 0.8	1.2 \pm 0.4	0.053
CSHQ-睡眠持続時間	5.1 \pm 2.1	4.3 \pm 1.8	0.232
CSHQ-睡眠への不安	6.6 \pm 2.3	5.2 \pm 2.1	0.05
CSHQ-夜間覚醒	3.8 \pm 1.3	3.5 \pm 0.8	0.357
CSHQ-パラソムニア	8.7 \pm 1.5	7.7 \pm 1.1	0.019*
CSHQ-睡眠呼吸障害	3.4 \pm 0.6	3.0 \pm 0.0	0.012*
CSHQ-日中の眠気	14.6 \pm 3.1	12.9 \pm 3.3	0.091

* < 0.005

- (6) AD/HD 群と PDD 群の 2 群間において、行動の問題、睡眠障害について、Man-Whitney 検定を用いて比較検討を行った。

AD/HD 群において、子どもの行動チェックリスト (Child Behavior Check List: CBCL) 外向 T 得点, 身体的訴えサブスケール, 非行的行動サブスケール, 攻撃的行動サブスケールおよび CSHQ ‘日中の眠気’サブスケールにおいて有意に高値で、AD/HD において PDD より行動の問題及び睡眠の問題が多いことが明らかとなった。

	AD/HD (n=12)	PDD (n=93)	p value
CBCL-総T	62.1	44.8	0.065
CBCL-内向T	53.8	45.7	0.389
CBCL-外向T	69.8	44.0	0.006*
CBCL-ひきこもりT	41.1	46.5	0.551
CBCL-身体的訴えT	62.8	44.2	0.029*
CBCL-不安/抑うつT	54.6	45.1	0.301
CBCL-社会性の問題T	57.4	44.7	0.168
CBCL-思考の問題T	31.7	47.6	0.078
CBCL-注意の問題T	44.2	46.2	0.831
CBCL-非行的行動T	71.6	43.2	0.002*
CBCL-攻撃的行動T	65.9	43.2	0.013*
CSHQ総T	60.0	51.1	0.372
CSHQ-就床への抵抗	43.2	53.0	0.323
CSHQ-入眠遅延	66.1	50.5	0.066
CSHQ-睡眠持続時間	46.8	52.6	0.522
CSHQ-睡眠への不安	50.9	52.1	0.900
CSHQ-夜間覚醒	52.3	52.0	0.976
CSHQ-パラソムニア	53.3	51.9	0.881
CSHQ-睡眠呼吸障害	53.4	51.9	0.823
CSHQ-日中の眠気	76.5	49.4	0.006*

* < 0.005

- (7) 逆に、睡眠障害の側面から比較検討を行った。睡眠障害の指標として CSHQ を、子どもの行動に関する評価指標として、CBCL を使用した。CSHQ の 50 点をカットオフ値とし、睡眠の問題の多い群 (CSHQ スコア 50 点以上群) と少ない群 (CSHQ スコア 50 点未満群) の 2 群に分類し、CBCL のスコアを比較した。

睡眠の問題が多い群において、CBCL 総 T 得点, 内向 T 得点, 外向 T 得点, CBCL ‘ひきこもり’サブスケール, CBCL ‘注意の問題’サブスケール, CBCL ‘非行的行動’サブスケール, CBCL ‘攻撃的行動’サブスケールが有意に有値で、行動上の問題が多いことが示された。

	CSHQ ≥ 50 (n=41)	CSHQ < 50 (n=49)	p value
CBCL-総T	68.0 \pm 8.6	61.5 \pm 9.7	0.001*
CBCL-内向T	64.8 \pm 10.1	60.3 \pm 9.8	0.034*
CBCL-外向T	63.4 \pm 9.8	58.2 \pm 8.9	0.01*
CBCL-ひきこもりT	67.0 \pm 11.3	62.1 \pm 9	0.031*
CBCL-身体的訴えT	56.8 \pm 8.0	54.5 \pm 6.8	0.156
CBCL-不安/抑うつT	63.6 \pm 10.6	59.7 \pm 9.0	0.062
CBCL-社会性の問題T	67.6 \pm 7.7	65.1 \pm 8.5	0.148
CBCL-思考の問題T	63.5 \pm 11.7	60.3 \pm 10.6	0.177
CBCL-注意の問題T	69.1 \pm 6.4	64.0 \pm 7.7	0.001*
CBCL-非行的行動T	61.8 \pm 9.8	57.4 \pm 7.0	0.009*
CBCL-攻撃的行動T	64.6 \pm 8.9	58.7 \pm 8.5	0.002*

CBCL-内向T=ひきこもりT + 身体的訴えT + 不安/抑うつT * < 0.005
CBCL-外向T=非行的行動T + 攻撃的行動T

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- 堀内史枝、岡靖哲 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome). 小児科診療、72 増増刊号(in press) 査読無
- 真野祥子、宇野宏幸、堀内史枝 注意欠陥/多動性障害児の行動特徴と母親から子どもへの情緒表出について—診断後の半構造化面接による検討—. 小児保健研究 68(1) 28-38(2009) 査読有

③ Rubia K, Smith A, Halari R, Matsukura F, Mohammad M, Taylor E, Brammer M. Disorder-specific dissociation of orbitofrontal dysfunction in boys with pure conduct disorder during reward and ventrolateral prefrontal dysfunction in boys with pure ADHD during sustained attention. American Journal of Psychiatry, 2008 Oct 1 166(1) 83-94 査読有 (MatsukuraはHoriuchiの旧姓)

④ 岡 靖哲, 鈴木周平, 桶江井武彦, 重森和久, 堀内史枝 思春期概日リズム睡眠患者の治療経過追跡における無拘束体動センサの有用性. 不眠研究 2008, 57-64, 査読有

⑤ 堀内史枝, 岡靖哲, 土井由利子. 小児の睡眠障害. 小児科, 2(1) 83-88(2007) 査読無

⑥ 土井由利子, 岡靖哲, 堀内史枝, 大川匡子, 内山真. 子供の睡眠習慣質問票日本語版 -the Japanese version of Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J)の作成. 睡眠医療, 2(1) 83-88 (2007) 査読有

⑦ 堀内史枝, 岡靖哲, 土井由利子, 鈴木周平, 若宮英司, 大川匡子. 日本語版Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J)の有用性と問題点. 不眠研究2006, 21-24 (2006) 査読有

⑧ 岡靖哲, 鈴木周平, 若宮英司, 堀内史枝, 玉井浩, 井上雄一. 発達障害における睡眠障害-Children's Sleep Habits Questionnaire日本語版 (CSHQ-J)を用いた検討-. 不眠研究2006, 26-29 (2006) 査読有

[学会発表] (計 3 件)

① 堀内史枝, 西本佳世子. 注意欠陥/多動性障害を疑われた小児睡眠時無呼吸症候群の神経心理学的検討 日本児童青年期精神医学会, 2006, 10, 20, 幕張

② 堀内史枝, 岡靖哲, 鈴木周平. 日本にお

る発達障害の睡眠障害, 日本睡眠学会 2006, 6, 29, 大津

③ 岡靖哲, 鈴木周平, 若宮英司, 堀内史枝, 玉井浩. 発達障害における睡眠障害-Children's Sleep Habits Questionnaire(CSHQ)日本語版を用いた検討-, 日本小児神経学会, 2006,6,1, 浦安

6. 研究組織

(1) 研究代表者

堀内 史枝(HORIUCHI FUMIE)

愛媛大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50363247

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：