

## 第2章 生理指標からみた注意欠陥／多動性障害児における行動抑制の発達 ならびに薬物療法との関連

はじめに

前章においては行動指標の結果から推察されたADHD児における行動抑制とその発達、ならびに薬物療法との関連について考察した。本章では、生理指標として用いたCPT遂行時のERPの結果から示唆されたADHD児の行動抑制、これにかかわる実行機能、自己制御の問題を総合的に考察する。

### ISIが一定のCPT-AX遂行時のERPからみたADHD児の行動抑制

第2部においては、ISIが一定であるCPT-AX遂行時のERP波形において出現したERP成分のうち、主にP3成分の出現様相から行動抑制、実行機能、自己制御にかかわる脳内の処理過程について検討した。

9歳群と11歳群に分けた健常児7名と健常成人10名を対象にERPを記録検討したところ、健常成人においては先行研究と同様に標的刺激に対して頭頂—中心部優位、警告直後の非標的刺激に対して中心—前頭部優位のP3成分が出現した。この結果から、それぞれの刺激条件で出現したP3成分の頭皮上分布の違いはMesulam (1981, 1990) が指摘した大脳後方の運動反応の実行にかかわるとされる感覚・刺激処理系と前方の運動反応抑制にかかわるとされる運動・反応処理系に対応することが確認された。一方、健常児では警告直後の2刺激に対するP3成分の頭皮上分布は年齢群ごとに異なり、特に警告直後の非標的刺激に対するP3成分は9歳群においては頭皮上分布に差はなく、11歳群と成人群では中心—前頭部優位であった。このような、年齢群間のP3成分の頭皮上分布の違いは警告直後の刺激に応じて感覚・刺激処理系と運動・反応処理系のどちらを優勢な処理としたかの違いを反映していると考えられた。また、9歳群においてはP3成分の前にP2成分が出現しており、P3成分とともにP2成分についても検討することで刺激処理の発達的变化を検討しうることが示唆された。これらの結果から、CPT-AX遂行時のERPを出現した刺激に応じて年齢群別に分析することにより、反応の実行と抑制の制御能力の発達をより多面的に検討しうることが確認された。

この健常児の2群と同一の年齢群に分けたADHD児9名のERPを比較検討したところ、ADHD児9歳群においては警告直後の標的刺激と非標的刺激との間でP3成分の頭皮上分布に差がなく、P3成分よりもこれに先行するP2成分の振幅が高かった。また、11歳群における警告直後の非標的刺激に対するP3成分の頭皮上分布は健常児と同様であったが、健常児に比べ振幅が低かった。

これらの結果は、ADHD児の反応制御にかかわる刺激処理過程は基本的には健常児と同様の発達的变化をたどるものの、遂行成績の悪さにも反映されたように反応制御の困難さのために本来優勢となる刺激処理系が十分活性化されない可能性を示すものと考えられた。

また、薬物療法との関連を課題遂行成績の検討と同様に服薬停止、服薬条件の間で比較検討したところ、11歳群においては服薬停止条件に比べ服薬条件においてP3成分の振幅が増大した。これに対して、9歳群ではP3成分の振幅は条件間で明確な差を認めず、P2成分の振幅増大が認められた。このことから、9歳程度の年齢ではP3成分よりもP2成分が反映する早期の刺激処理が優勢であることとともに、薬物療法が対象児の年齢段階において優勢となる刺激処理を反映するERP成分の振幅増大をもたらすことが明らかとなった。

これらの結果から、ISIが一定であるCPT-AX遂行時のERPを検討した健常児9歳群と11歳群の間でP2成分とP3成分の関係が変化し、さらに同一の刺激に対するP3成分の頭皮上分布も変化することが示された。これはMesulam(1981,1990)のいう感覚・刺激処理系と運動・反応処理系の存在を裏付けるだけでなく、この2つの処理系を含む刺激処理過程に発達的な変化が存在し、この変化の様相がERPを指標にして検討しうることを示すものと考えられた。しかし、前章において指摘したCPT-AXの遂行成績と同様に年齢群の幅を広げるとともに、刺激変数の問題についてもERPを検討する際に考慮すべきであることが示唆された。

#### ISIを変化させたCPT-AX遂行時のERPからみたADHD児の行動抑制

ISIが一定であるCPT遂行時のERPの結果をふまえ、第3部では警告とその直後の刺激とのISIのみをランダムに変化させたCPT-AX遂行時のERPを検討した。出現するERP成分の頭皮上分布をより詳細に検討するために、記録部位を正中線上3部位から頭皮上17部位に増やし頭皮上電位分布図からERP成分の様相を検討するとともに、Lehmann(1984)によって提唱された空間分析の手法を用いた。すなわち、瞬時の空間的な電場の傾きを表すGFPを算出することによって、記録されたERP波形における成分を同定した。また、得られたERP成分の出現潜時における電場勾配の特徴をとらえるためにCentroidを用いた。

まず、30名の健常児を遂行成績の検討と同じく7、9、11、13、15歳の各年齢群に分け、10名の健常成人とともにERPに反映される刺激処理の発達的变化を検討した。この結果、ERP波形とGFP曲線のピークからいずれの年齢群でも刺激の種類にかかわらずP1、N1、P2、そしてP3成分が同定された。これらのERP成分のうち、Short ISI条件においてMiddle、Long ISI条件に比べN1成分の振幅が減少し、P3成分の持続時間が延長した。このことから、Short ISI条件では直前に出現した刺激の処理が完全に終わっていないことが推察された。また、P3成分の約100msec前に出現するP2成分は成人ではほとんど出現しないのに対し、年少の対象児ほど刺激

条件にかかわらず明瞭に出現した。これはISIが一定であるCPT遂行時のERPと一致した。年長の対象児になると、P2成分の振幅は減少するとともに、頭皮上分布が後頭から頭頂にシフトしたことから、P2成分が反映する早期の刺激処理は視覚刺激の定位と、求められる反応との関連性が低い刺激に対する処理を以後の処理系に引き継がないように認知レベルで抑制する過程に関与すると考えられた。したがって、P2成分はP3成分が反映する2つの処理系が駆動する前段階として、低年齢の対象児で優勢な処理を反映するERP成分と考えられた。年長の対象児でP2成分の振幅が低下するのは、このような早期の刺激処理を含む処理系が精緻化するにしたがって処理の負荷が軽減される過程を反映するといえる。また、年長の対象児におけるP2成分の頭皮上分布はP3成分に類似する分布であったことから、13歳前後を境としてP2成分が反映する刺激処理はP3成分が反映する処理に組み込まれていき、P3成分が反映する刺激処理が前面に出ることが推察された。あわせて、警告直後の刺激以外に対しても年齢が低い群ではP2成分からP3成分が出現し、年齢が高くなるとP2成分、P3成分ともに振幅が低下した。このことから、警告刺激が先行しない場合でも刺激の種類に応じて感覚・刺激処理系が駆動されるとともに、求められる反応との関連性が低い刺激に対する認知的抑制は感覚・刺激処理系における刺激処理に含まれると推察された。このことから、感覚・刺激処理系が単に運動反応の実行にかかわる処理のみを行っているのではなく、運動反応の実行を行う必要がない刺激に対する認知的処理を積極的に抑制する処理も担うことが確認された。

健常児、健常成人の結果をふまえ、ADHD児32名を7、9、11、13歳の各群と15歳（1名のみ）に分け、ISIを変化させたCPT-AX遂行時のERPを健常児と比較検討したところ、各年齢群で出現したERP成分は基本的に健常児と同じであり、P2成分が反映する早期の刺激処理がP3成分の反映する感覚・刺激処理系に取り込まれていく過程はADHD児においても健常児と同様になされると考えられた。しかし、ADHD児においては各成分の潜時が一定しないとともに振幅が低く、刺激処理全体が十分活性化されていない可能性が示唆された。このことから、P2成分が反映すると考えられる早期の刺激処理が優勢な年齢段階は健常児とほぼ同じであっても、出現した刺激に対する定位、意味付けが必ずしも適切になされていないこと、求められる反応との関連性が低い刺激に対する処理の認知的抑制を適切に行えないことが、その年齢段階においてなされるであろう刺激処理に影響を及ぼしていることが推察された。また、13歳群において標的刺激に対するP3成分の頭皮上電場構造が健常児における警告直後の非標的刺激に対するP3成分の頭皮上電場構造に類似した。このことは直前のP2成分の振幅が健常児に比べ低いことを合わせて考えると、本来標的刺激に対して優勢となる感覚・刺激処理系が活性化されていないことを示すものと考えられ、ADHD児において課題要求に応じた合目的的活動をうまく行えないのはこのような刺激処理における活性化が十分なされていないためであることが確認された。

さらに、同一のADHD児を対象に服薬停止条件と服薬条件の比較を通してERPと薬物療法の関

連を検討した。この結果、P2成分の振幅はどの年齢群でも刺激の種類にかかわらず服薬停止条件に比べ服薬条件で増大した。このことから、服薬停止条件では刺激処理が不安定であることを反映して同年齢の健常児に比べP2成分の振幅は低下するが、服薬条件においてはこの刺激処理が適切になされるようになることがP2成分の振幅増大に反映されることが示された。また、P2成分の頭皮上分布は年齢の低い群では基本的に服薬停止、服薬の条件間で大きな差はなかったが、年齢が上がると服薬条件においてはP2成分の優位領域がより頭頂部にシフトした。この結果は、年齢が高い群では服薬によってP2成分が反映する早期の刺激処理の負荷が軽減されつつあり、本来の年齢段階においてなされるべき反応実行のための自己制御をもたらす刺激処理に移行していることが示された。この服薬条件における変化は、ISIが変化しない警告刺激そのもの、偽標的刺激、警告が先行しない非標的刺激に対しても認められたことから、薬物療法によってADHD児における刺激処理の中でも、出現した刺激に対する意味付けにかかわる処理の不安定さが改善されたと考えられた。また、服薬条件においては標的刺激、警告直後の非標的刺激に対するERPに服薬停止条件では明瞭ではなかったISI変化の影響が認められた。特に、Short ISI条件がN1成分、P3成分に及ぼす影響が服薬条件において明確に認められた。この服薬条件でのShort ISI条件の影響は健常児においても認められたことから、服薬停止条件ではShort ISI条件でも、警告刺激の処理が適切になされないことによって、出現した刺激を適切に処理できない状態が、服薬することによって改善され、健常児と同様である本来の刺激処理がERPに反映されたと考えられた。11歳群、13歳群では標的刺激、ならびに警告直後の非標的刺激に対するP3成分も振幅が増加したが、標的刺激に対するP3成分の頭皮上分布は服薬停止条件と同様、健常児における警告直後の非標的に対するP3成分の頭皮上分布に類似した。遂行成績の向上とP3成分に先行するP2成分の振幅増加と合わせて考えると、服薬条件では刺激の定位、刺激処理の認知的抑制における問題が改善され、健常児と同様の本来の刺激処理がなされるようになったといえる。これに続く感覚・刺激処理系と運動・反応処理系の関係は服薬条件でも健常児とは異なる様相を示したが、服薬停止条件に比べ処理系そのものは活性化されており、この活性化が服薬条件で生じたことが遂行成績の改善をもたらしたと考えられる。このことから、ADHD児における行動抑制の困難さ、自己制御、実行機能の問題が薬物療法によって改善される過程においては、駆動される刺激処理を本来の発達水準に近づける効果に加え、服薬していない状態よりも刺激処理を活性化させる効果が存在することが明らかになった。

ISIを変化させたCPT-AX遂行時のERPからみたADHD児の行動抑制における発達的变化

ISIを変化させたCPT-AX遂行時のADHD児のERPから、Mesulam (1981, 1990) が想定した大脳後方の運動反応の実行にかかわるとされる感覚・刺激処理系と前方の運動反応抑制にかかわ

るとされる運動・反応処理系に対応するP3成分の頭皮上分布の差は、ISIが一定のCPTにおける検討と同様に認められ、先行研究（斎藤・豊嶋，1997）に一致した。さらに、健常児、ADHD児ともに、このような刺激処理系がおこなう刺激処理過程に発達的变化が認められ、年齢の低い段階ではP3成分よりも時間的に先行するP2成分が主に反映する、刺激の定位と求められる反応との関連性が低い刺激の刺激処理を認知的に抑制する過程が存在し、この過程の負荷が軽減されるとともに感覚・刺激処理系に取り込まれていく過程でP2成分はP3成分に含まれていくことが示唆された。

Mesulam(1981, 1990)によるネットワークモデルは成人の刺激処理を想定したモデルであり、P3成分とこのモデルの関連を指摘した斎藤・豊嶋(1997)もまた成人における結果をもとに議論している。本研究の結果から、彼らの推察する感覚・刺激処理系と運動・反応処理系の関係は子どもの刺激処理とERP成分の出現様相を説明するには不十分であることが示された。健常児、ADHD児にかかわらず11歳程度までの年齢段階ではP3成分よりも早期に出現するP2成分が優勢であった。また、このP2成分は刺激の種類にかかわらず出現したことから、刺激の定位と求められる反応との関連性が低い刺激の処理を積極的に認知レベルで抑制する刺激処理を反映するものであることが明らかとなった。発達にともないP2成分の頭皮上分布が側頭―後頭領域からより頭頂部にシフトし、これらの早期の刺激処理、特に刺激処理の認知的抑制が自動化するとともにP2成分が消失し、成人に認められるような頭頂―中心領域優位のP3成分が認められるようになると考えられた。このことは感覚・刺激処理系は頭頂―中心領域優位のP3成分だけでなく、低年齢の段階においてはより後頭領域優位のP2成分も関与して機能することを示唆している。ADHD児においても発達にともなう刺激処理系の変化は健常児と同じく存在するものの、P2成分が反映する早期の刺激処理を含め、発達の後の段階で精緻化していくと考えられる感覚・刺激処理系が十分活性化されないために、結果的に健常児の発達よりも遅れる様相を示すことが推察された。このような刺激処理系の発達にともなう変化は遂行成績のみの検討からでは困難であり、刺激出現の時間予測を妨げ、反応の実行と抑制にかかわる自己制御の負荷を高めたCPT-AXを用い、さらに生理指標としてのERPを検討したことで明らかになったといえよう。

#### ISIを変化させたCPT-AX遂行時のERPと薬物療法の関連

薬物療法による変化は行動指標において遂行成績の向上としてあらわれた。ERPを指標にした結果、P2成分とこれに続くP3成分の出現様相に変化が認められ、薬物療法はADHD児の早期の刺激処理を本来の発達的变化に近づけることで刺激に対する意味付けや定位を適切なものにするとともに、出現した刺激に応じた反応実行と抑制の自己制御にかかわる刺激処理を活性化させることで合目的的行動をとることに寄与しうることが確認された。この点で薬物療法はADHD児の

刺激処理の不安定さを改善することに寄与するだけでなく、発達とともに刺激の種類に応じて駆動するように精緻化していく刺激処理を活性化するといえる。前章において、対象としたADHD児が日常受けている薬物療法が行動制御の困難を改善し、CPTの遂行成績を健常児に近づけることが示されたことを述べた。ERPに反映されたのは行動制御の困難の背景にある刺激処理系の不安定さが薬物療法によって改善された結果と考えられる。そして、この背景にはADHD児における合目的活動の不適切さをもたらす刺激処理系の相互関連の不安定さが薬物療法によって改善されたことが想定された。このような刺激処理過程における変化を明らかにできた理由の一つはCPT-AXの刺激変数の改変にあったといえるが、行動指標のみでは推察が困難な刺激処理過程の変化を時系列でとらえるERPという指標を用い、出現するERP成分の様相をより多角的にとらえる空間分析の手法を用いることにより、刺激処理系の発達的变化と薬物療法の関連をダイナミックにとらえることが可能になったと考えられる。

#### 本研究における生理指標からみたADHD児の行動抑制に関する結論

ADHD児における行動抑制の問題は遂行成績からも一定程度はとらえることができるが、そこで推察された処理過程の問題をとらえるうえで生理指標であるERPは極めて有用であったといえる。行動指標で推察された処理過程を検証する指標としてERPを検討した結果、ADHD児における行動抑制の問題は刺激処理の活性化に問題にあることが確認できた。刺激処理そのものは発達とともに変化し、その様相は健常児においてもADHD児においても類似して認められることが明らかになった。さらに、このような運動反応の自己制御にかかわる刺激処理過程において重要な役割を持つ感覚・刺激処理系が運動反応の実行だけでなくこの処理を行う必要がない刺激に対する認知的抑制にかかわっていることが示された。一方、運動・反応処理系も単に準備された運動反応の抑制にかかわっているだけでなく、感覚・刺激処理系と関連して機能することで反応実行を適切に行うことにも関与していることが示された。このことはADHD児における行動抑制の困難さ、自己制御、実行機能の問題が薬物療法によって改善される過程を明らかにできたということだけではなく、健常対象者の刺激処理過程において必要な機能をつかさどる刺激処理系が脳内で並列分散処理ネットワークを形成するというMesulam(1981, 1990, 1998)のモデルが実際の処理過程に一致することを示す結果であった。

つまり、本研究で用いた、警告刺激とその直後の刺激のISIを変化させたCPT-AX遂行時のERPを検討することで、行動指標だけでは推測が困難なADHD児の刺激処理の問題が明らかになったとともに、このような刺激処理にかかわる脳内ネットワークにおけるそれぞれの処理系の機能をも一定程度推察することが可能となったといえる。

次章では、前章において考察した行動指標から明らかになったことと本章において考察した生

理指標からの知見を統合し、本研究で用いてきたCPTの結果から示されたADHD児の行動抑制の問題について生理心理学的な視点から見た結論を出すとともに、今後の課題について述べることにする。