

## 特集 児童期の ADHD と成人期の ADHD の連続性について

注意欠如・多動症の成人期への連続性と不連続性  
——脳画像研究・神経心理学的研究を中心に——

岡田 俊

前方視的追跡により注意欠如・多動症（ADHD）の症状と困難が成人期まで持続することが報告された。しかし、近年のコホート研究は、この連続性に疑問を投げかけている。本論文は、コホート研究の結果について概説し、その意味について後続の研究を含めて検討を加え、さらに連続性を予測する要因について脳画像や神経心理学的研究をもとに明らかにすることを目的とする。コホート研究は、小児期に ADHD と診断された患者のうち、成人期早期に ADHD と診断される患者が少ないこと、成人期に ADHD 症状のある患者のうち、小児期に ADHD と診断された患者は少ないことを報告している。しかし、小児期に ADHD を認めない患者を 15 年間にわたり追跡した研究によると、成人期までに ADHD の診断基準を満たす不注意、多動性-衝動性を認める者がいるが、男児では物質関連障害、女児では不安症群と診断された患者であることから、成人期に ADHD 症状が出現する「遅発性 ADHD」はみかけ上の障害である可能性が示唆される。神経心理学的研究は、成人期 ADHD においても小児期 ADHD と同様に遂行機能、報酬系、タイミングなどの時間感覚の障害を報告している。また、脳容積の経時的追跡では小脳容積の低下が機能的予後と関連していること、拡散テンソル画像における左鉤と下前頭後頭頭の拡散異質性が不注意症状と関連していること、脳機能画像における左の下前頭回の低賦活が報告されている。他方、小児期から成人期までの持続は、重症度が高く、素行症やうつ病の合併があり、医療的介入が行われることによって予測される。これらの知見は、成人期への持続の有無が神経生物学的基盤に基づくこと、精神医学的介入ニーズや行動上の問題を有する場合には、成人期まで持続しやすいことを示しており、このことがコホート研究の結果と臨床例の追跡との間の乖離を生み出していると考えられた。

<索引用語：ADHD，成人期への持続，神経心理学，脳機能画像，予測因子>

## はじめに

注意欠如・多動症（ADHD）は、幼少期より見出される発達水準に不相応な多動性-衝動性、不注意によって診断される障害であるが、前方視的追跡により ADHD 患者の半数が ADHD の診断を満たさなくなるものの、閾値に近い項目数の症状を有していることが多く、日常生活の困難も高率に持続していることが指摘され<sup>4)</sup>、生涯にわたり持続する発達障害として理解されるようになって

た。そのため、DSM-5<sup>2)</sup>では、ADHD は新設された神経発達症群のカテゴリーに加えられるとともに、成人期における診断を容易にするため成人における症状例の注記が添えられ、診断に必要な症状項目数が 17 歳以上では 6 項目以上から 5 項目以上に引き下げられた。また、症状発現年齢が 7 歳以下から 12 歳以下に引き上げられ、「日常生活に顕著な障害がある」という表現が、「症状が社会的、学業的、または職業的機能を妨げるまたは質

を低下させている」と改められ、重症度分類ではわずかな障害から多大な障害までを含むこととなり、成人期 ADHD の診断基準は緩和された。これによって、成人期 ADHD の有病率は 2.8% から 3.55% へと上昇することが見込まれている<sup>13)</sup>。ところが、2016 年度に相次いで報告された複数のコホート研究の結果は、小児期 ADHD と成人期 ADHD の連続性に疑問を投げかけている。本論文では、これらコホート研究の結果について概説し、コホート研究の意味することがらについて後続の研究を含めて検討を加える。さらに、小児期から成人期への ADHD の連続性を予測する要因について脳画像研究や神経心理学的研究について展望し、予測因子を明らかにすることを目的とする。

### I. ADHD のコホート研究とその解釈

近年、3つの地域でのコホート研究が相次いで報告された。ブラジルの Pelotas で 1993 年に出生した 5,249 名を 18~19 歳まで追跡 (81.3% が追跡可能) した研究<sup>6)</sup>では、小児期に ADHD と診断された患者 393 名のうち 18~19 歳に ADHD を有していた患者は 60 名にすぎず、18~19 歳時に該当する症状項目数は、不注意、多動性-衝動性ともに、0~1 項目とそれ以外の項目数との二峰性を示していた。また、18~19 歳で ADHD 症状のある 492 名のうち小児期に ADHD の診断があるのは 60 名にすぎなかった。

ニュージーランドの Dunedin で 1972~1973 年に出生した 1,037 名を 38 歳まで追跡 (95% が追跡可能) した研究<sup>14)</sup>では、小児期に ADHD と診断された患者のうち半数以上は成人期 ADHD ではなく、逆に成人期に ADHD と診断されうる症状を有する患者のうち 3 割近くは、小児期に ADHD と診断されなかった。この研究では、認知機能検査も実施されているが、小児期 ADHD では定型発達の大対照群と有意差をもって知能の諸領域や遂行機能の低下を認めたのに対し、成人期 ADHD では明確な差異を有しておらず、成人期 ADHD の診断の妥当性に疑問が投げかけられた。イング

ランド、ウェールズにおける出生コホート研究<sup>1)</sup>では、2,232 名の追跡が行われたが、小児期に ADHD を有していた 12.1% のうち、9.5% は成人期には ADHD 症状が寛解し、成人期に持続していたのは 2.6% であった。他方で、成人期に ADHD 症状が出現した者が 5.5% あり、これらの遅発性 (late-onset) ADHD の位置づけが問題になった。

この問題について回答を与える証左が、2018 年に Sibley, M. H. ら<sup>22)</sup>によって提出されている。この研究では、ADHD ではない児童 239 名 (平均 9.89 歳) を成人期 (平均 24.40 歳) まで 15 年間にわたり追跡し、その間の不注意、多動性-衝動性、ならびに、その他の精神障害について経時的な評価を実施した。その結果、5% で遅発性に診断基準を超える ADHD 症状が見出されたが、男児では物質使用障害、女児では強迫症や不安症が認められ、そのためにみかけ上、不注意、多動性-衝動性に該当したものと考えられ、ADHD の診断は除外された。そのため、遅発性 ADHD の存在を支持する所見は得られず、厳密な除外診断を行うことが肝要であると結論づけている。

### II. 成人期における連続性に関連する 神経心理学的機能と脳部位

Barkley, R. A.<sup>3)</sup>が、行動抑制の欠如が ADHD の本態であることを提唱して以来、遂行機能障害に基づく ADHD の心理学的仮説が広く受け入れられていた。遂行機能障害とは、目標の設定、計画、計画の遂行、行動の選択が適切に行えないことを指し、つまり意図したことを柔軟かつ計画的に考えて行動に移すことができないという、自己コントロールの障害をいう。空間作業記憶、反応抑制、シグナル検出、ストループ課題などの神経心理検査で測ることのできる空間認知や行動抑制、注意の持続などの障害が ADHD では顕著に認められる。しかし、すべての遂行機能が一律に障害されるわけではなく、ADHD 罹患の有無と遂行機能障害との関連も、遂行機能を調べる課題によってさまざまであり、遂行機能のみから ADHD の病態の症状を説明することは困難である<sup>17)</sup>。

Sonuga-Barke, E. J.<sup>24)</sup>は、遂行機能のみで ADHD の病態を説明することは困難として、ADHD における報酬系の障害を指摘した。動機づけに深くかかわる報酬系の障害には、報酬の遅延に耐えられずに衝動的に代替の報酬を選択するというパターンと、報酬を得るまでの主観的な時間を短縮させるために注意を他のものに逸らす、あるいは気を紛らわすための代償行為を行うというパターンがある。ADHD の報酬系の障害として、前者のパターンは衝動性、後者は不注意や多動性の症状として現れる。さらに、その背景には、遂行機能と報酬強化を司る皮質-線条体-視床-皮質 (CSTC) 回路を中心とした形態的・機能的異常があり、これらによって ADHD の神経生物学的基盤が説明されると考えられている。Sonuga-Barke ら<sup>25)</sup>は、さらに ADHD における遂行機能と報酬系のみならず小脳機能 (タイミング) の異常を報告している。タイミングを調べる研究では、合図に合わせて反応ボタンを押す課題の後、合図がやんでも同じ間隔で反応ボタンを押すように指示される。そのときの間隔が、定型発達者に比べて ADHD 患者では有意にばらつき (標準偏差) が大きい。このようなタイミングに代表されるような時間感覚の異常が、予定の時間までに段取りよく行動できなかつたり、日常の活動に要した時間を感じ取れなかつたり、相互的な会話を行うときにタイミングが合わなかつたりといったように、日常生活全般に影響を及ぼすのではないかと考えられた。しかし、この Sonuga-Barke ら<sup>25)</sup>の報告においても、ADHD の児童の遂行機能、報酬系、小脳機能の障害の有無について調べたところ、71 名中 49 名においてはそのうち 1 種類あるいは複数の神経心理学的障害を示したが、残りの 22 名にはいずれの神経心理学的障害も認められなかった。さらにその結果を追試した De Zeeuw, P. らの論文<sup>9)</sup>によれば、遂行機能、報酬系、時間感覚のうち複数の神経心理学的障害を持ち合わせる者は少なく、また、これらの神経心理学的障害のうちいずれも持ち合わせていない者も少なくないことが報告されている。このことは、ADHD が異なる神

経心理学的障害に基づくサブタイプに分かれる可能性とともに、さらなる神経心理学的障害が存在する可能性を示している。安静時の脳活動を示すデフォルトモードネットワークの異常<sup>23)</sup>はそのような仮説の 1 つである。

成人期 ADHD が小児期 ADHD と同様の神経心理学的障害を有するののかについて調べたいいくつかの研究がある。Cubillo, A. ら<sup>8)</sup>は、刺激の属性が示すのと異なる反応をしなければならないという干渉条件下における課題遂行時の脳活動について fMRI を用いて調べているが、年齢を問わず ADHD 患者では左前頭前野の低賦活が認められる。前頭前野の低賦活は ADHD 症状との相関が認められたことから、成人期においても前頭前野の低賦活が ADHD 病態と関連することが示唆される<sup>10)</sup>。しかし、ADHD 患者の前頭前野も、3 年ほどの遅れを伴いながら成熟することが報告されており<sup>20)</sup>、前頭前野の低賦活が ADHD 病態に関与する度合いは、年齢とともに変化しうる可能性を考慮する必要がある。

他方、報酬系の障害は、正解時に与えられる報酬が予告される条件下 (無報酬を含め、問題ごとに異なる大きさの報酬が問題の前に提示される) において報酬期待時に成人 ADHD 患者で腹側線条体領域の賦活が低下することが報告されているほか<sup>11)</sup>、成人 ADHD 患者、当事者家族 (非 ADHD)、定型発達者に対して、同じ時間間隔でボタンを押すように指示したところ、ADHD 患者において有意な障害が認められ、MRI の構造解析における小脳の特定の部位の灰白質容積と課題成績との間に相関があることが報告されている<sup>18)</sup>。小脳の脳容積は、成人期になるにつれて定型発達者との間に差が広がり<sup>5)</sup>、機能的予後との関連が報告されていることから<sup>12)</sup>、成人期の病態において小脳に注視することが重要である。また、デフォルトモードネットワークの異常も示唆されるが、小児期に比べてその関与が小さいことが報告されている<sup>16)</sup>。

### Ⅲ. ADHD の成人期への持続を予測する要因

ADHD が成人期まで持続するかを予測する要因について、脳画像と臨床症状の両面から調べられている。Shaw, P. ら<sup>21)</sup>は、小児期から ADHD 症状が持続する 32 名と、成人期になって ADHD 症状が寛解した 43 名、定型発達者 74 名の拡散テンソル画像を比較し、拡散異方性の低下は成人期まで持続する ADHD にのみ認められ、寛解者では認められないこと、左鉤と下前頭後頭東の拡散異方性が不注意症状と関連するが、多動性-衝動性とは関連しなかったことを報告している。また Szekely, E. ら<sup>26)</sup>は、fMRI と脳磁図を用い、成人期には寛解した ADHD 患者と成人期まで診断が持続する ADHD 患者を比較した。その結果、fMRI 解析では、抑制時の右尾状核の異常が小児 ADHD の既往を反映しており、寛解した成人にも存在していた。対照的に、成人期の転帰に関連した差異は、皮質（右下前頭および下頭頂/楔前部）および小脳領域に認められた。持続性 ADHD 群ではこれらの領域の活動が低かったが、寛解した ADHD 群と罹患していない参加者群との間に有意差は認められなかった。これらの所見は、成人期まで ADHD が持続するか否かは、神経基盤が関与していることを意味している。

成人期まで ADHD が持続するかを予測可能とする神経心理学的障害のパターンについては明確でないものの<sup>15)</sup>、90 名の ADHD 児童を成人期まで追跡した研究（うち 68 名が追跡可能）では、情動調節障害の存在が成人期早期までの多動性-衝動性の持続、機能的予後の不良と関連することが報告されている<sup>19)</sup>。既報のメタ解析<sup>7)</sup>では、性別、ADHD 治療の有無、ADHD 症状の重症度、反抗挑発症の併存、素行症の併存、うつ病の併存、ひとり親家庭、社会経済的状況、知能指数について調べたところ、ADHD の重症度(オッズ比 2.33)、ADHD 治療(オッズ比 2.09)、素行症の併存(オッズ比 1.85)、うつ病の併存(オッズ比 1.8) が成人期までの持続の有意な予測因子であることを示している。このことは、小児期において臨床的な困難が大きく、治療的関与が必要なケースが成人期

まで持続しやすいことを示している。すなわち、コホート研究に比較して、医療機関でリクルートした疾患コホートでは成人期への移行率が高いと考えられ、ADHD の診断の性質がこの乖離を生み出したともいえる。

### おわりに

ADHD が成人期にも持続しうること、診断基準から外れた症例においても日常生活における支障が大きいことが知られるようになり、DSM-5 においては成人期を中心に診断基準が緩和された。しかし、他方ではコホート研究の結果により、成人期への移行がそれほど多くはないこと、また成人期になってから ADHD 症状が出現するケースが少なくないことが明らかになり、成人期への連続性の有無が問題となった。しかし、非 ADHD 者の追跡研究からは、不安症や物質使用障害のためにみかけ上、遅発性 ADHD のようにみえる者も存在することが示唆されており、他の精神疾患との鑑別、発達歴の十分な聴取が求められる。ADHD はあくまでも不注意、多動性-衝動性という症状でくくった症候群であり、真の意味で成人期まで持続する神経発達症としての ADHD との間に差異がある。成人期まで持続する ADHD は神経生物学的な相違があり、臨床的にも介入を要することの多い一群である。臨床においては、ADHD の病態と経過の多様性を踏まえたアセスメントが求められる。

### 利益相反

2017 年 講演料等：塩野義製薬株式会社、大塚製薬株式会社、日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社、シャイアー・ジャパン株式会社

2016 年 講演料等：ヤンセンファーマ株式会社、大塚製薬株式会社

2015 年 講演料等：日本イーライリリー株式会社、ヤンセンファーマ株式会社

### 文 献

1) Agnew-Blais, J. C., Polanczyk, G. V., Danese, A., et al.: Evaluation of the persistence, remission, and emer-

gence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 713-720, 2016

2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2014)

3) Barkley, R. A. : Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, 121 (1) ; 65-94, 1997

4) Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. : Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am J Psychiatry*, 157 (5) ; 816-818, 2000

5) Castellanos, F. X., Lee, P. P., Sharp, W., et al. : Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA*, 288 (14) ; 1740-1748, 2002

6) Caye, A., Rocha, T. B., Anselmi, L., et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood : evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 705-712, 2016

7) Caye, A., Spadini, A. V., Karam, R. G., et al. : Predictors of persistence of ADHD into adulthood : a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 25 (11) ; 1151-1159, 2016

8) Cubillo, A., Halari, R., Giampietro, V., et al. : Fronto-striatal underactivation during interference inhibition and attention allocation in grown up children with attention deficit/hyperactivity disorder and persistent symptoms. *Psychiatry Res*, 193 (1) ; 17-27, 2011

9) De Zeeuw, P., Weusten, J., van Dijk, S., et al. : Deficits in cognitive control, timing and reward sensitivity appear to be dissociable in ADHD. *PLoS One*, 7 (12) ; e51416, 2012

10) Ernst, M., Zametkin, A. J., Matochik, J. A., et al. : DOPA decarboxylase activity in attention deficit hyperactivity disorder adults. A [fluorine-18] fluorodopa positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 18 (15) ; 5901-5907, 1998

11) Kappel, V., Lorenz, R. C., Streifling, M., et al. :

Effect of brain structure and function on reward anticipation in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder combined subtype. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10 (7) ; 945-951, 2015

12) Mackie, S., Shaw, P., Lenroot, R., et al. : Cerebellar development and clinical outcome in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, 164 (4) ; 647-655, 2007

13) Matte, B., Anselmi, L., Salum, G. A., et al. : ADHD in DSM-5 : a field trial in a large, representative sample of 18-to 19-year-old adults. *Psychol Med*, 45 (2) ; 361-373, 2015

14) Moffitt, T. E., Houts, R., Asherson, P., et al. : Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? Evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*, 172 (10) ; 967-977, 2015

15) Mostert, J. C., Onnink, A. M. H., Klein, M., et al. : Cognitive heterogeneity in adult attention deficit/hyperactivity disorder : a systematic analysis of neuropsychological measurements. *Eur Neuropsychopharmacol*, 25 (11) ; 2062-2074, 2015

16) Mostert, J. C., Shumskaya, E., Mennes, M., et al. : Characterising resting-state functional connectivity in a large sample of adults with ADHD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 67 (3) ; 82-91, 2016

17) Nigg, J. T. : Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder : the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry*, 57 (11) ; 1424-1435, 2005

18) Pironti, V. A., Lai, M. C., Morein-Zamir, S., et al. : Temporal reproduction and its neuroanatomical correlates in adults with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected first-degree relatives. *Psychol Med*, 46 (12) ; 2561-2569, 2016

19) Qian, Y., Chang, W., He, X., et al. : Emotional dysregulation of ADHD in childhood predicts poor early-adulthood outcomes : a prospective follow up study. *Res Dev Disabil*, 59 ; 428-436, 2016

20) Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W., et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104 (49) ; 19649-19654, 2007

21) Shaw, P., Sudre, G., Wharton, A., et al. : White matter microstructure and the variable adult outcome of

childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40 (3) ; 746-754, 2015

22) Sibley, M. H., Rohde, L. A., Swanson, J. M., et al. : Late-onset ADHD reconsidered with comprehensive repeated assessments between ages 10 and 25. *Am J Psychiatry*, 175 (2) ; 140-149, 2018

23) Sidlauskaite, J., Sonuga-Barke, E., Roeyers, H., et al. : Default mode network abnormalities during state switching in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*, 46 (3) ; 519-528, 2016

24) Sonuga-Barke, E. J. : The dual pathway model of AD/HD : an elaboration of neuro-developmental charac-

teristics. *Neurosci Biobehav Rev*, 27 (7) ; 593-604, 2003

25) Sonuga-Barke, E., Bitsakou, P., Thompson, M. : Beyond the dual pathway model : evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49 (4) ; 345-355, 2010

26) Szekely, E., Sudre, G. P., Sharp, W., et al. : Defining the neural substrate of the adult outcome of childhood ADHD : a multimodal neuroimaging study of response inhibition. *Am J Psychiatry*, 174 (9) ; 867-876, 2017

---

Does ADHD Persist into Adulthood? :  
Reconsideration based on Neuropsychological and Neuroimaging Findings

Takashi OKADA

*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine*

Although ADHD symptoms and the disturbances they cause to daily living are reported to persist from childhood to adulthood, recent cohort studies have raised questions regarding the continuity of ADHD from childhood to young adulthood. This article aims to review the results of large-scale cohort studies and to address predictive factors associated with persistence into adulthood. Prospective observational studies of non-ADHD children suggested that “late-onset” ADHD results from obsessive-compulsive or anxiety disorders in females and substance-related disorders in males. Therefore, it is important to differentiate psychiatric disorders from ADHD symptoms.

Predictive factors associated with persistence into adulthood have also been examined. Neuropsychological and neuroimaging studies revealed deficits in executive functions, delay aversion, and timing among adults and children with ADHD. However, it has also been reported that cerebellar volume, poor connectivity in the inferior front-occipital and uncinate fasciculi, and lower activation in both inferior frontal gyri are associated with functional outcomes in adulthood. On the other hand, the severity of ADHD symptoms, history of ADHD treatment, and comorbidity of conduct and depressive disorders are also associated with persistence into adulthood. These results suggest that persistence in adulthood is related to neurobiological backgrounds, and children with ADHD who require medical intervention or who have behavioral problems will exhibit persistence into adulthood.

< Author’s abstract >

< **Keywords** : ADHD, persistence into adulthood, neuropsychology, neuroimaging,  
predictive factor >

---