

# 注意欠陥/多動性障害(AD/HD)症状に対する PS(Phosphatidyl Serine)投与の効果 —プラセボを用いた二重盲検法による研究—

倉敷市立短期大学 ひらやま 平山 さとし 諭

## はじめに

注意欠陥/多動性障害(AD/HD)は、最近特に話題になっている発達障害の1つである。AD/HDは、前頭葉で注意力や行動を適切に抑制することができない問題、すなわち、抑制困難(disinhibition)の問題と捉えられている。

AD/HD患者には、不注意優勢型、多動性-衝動性優勢型、および両方の混合型があり、どの症状も学業や家族の人間関係に弊害となる場合が多い。障害の原因はまだ特定できていないが<sup>1)</sup>、塩酸メチルフェニデートなどの中枢刺激剤(一種の覚醒剤、psychostimulants)が治療に利用されており、実際AD/HD症状をある程度軽減させることができる<sup>2, 3)</sup>。

補完代替治療となりうるPS(phosphatidyl Serine)とAD/HDの関係については、6~12歳の児童15名のAD/HD児(AD/HD疑いと診断されている6名を含む)を対象に1日200mgのPS投与を2ヵ月間行いAD/HD症状を有意に改善した研究がある<sup>3)</sup>。ただし、同研究は、対象群の設定がなく、パイロット研究としての位置づけだった。

今回の研究では、36名のAD/HD児(7名のAD/HD疑いを含む)を対象に、1日200mg PSの投与研究を行った。なお、対象児の全員に薬物投与はされていない。

## 1. 方法

### 1-1. 対象と無作為抽出

40名のAD/HD児(4~14歳)全員は、この研究のために募集した。40名の対象児は、それぞれの主治医である精神科医によりDSM-IV-TRと行動観察を含む診断的面接を通して、AD/HDか、あるいはその疑いがあると診断されていた。厳密に言えば、7名の対象児は、DSM-IV-TRの基準からAD/HDとは診断できなかったが、精神科医はAD/HDの疑いがあるとした。これら40名の対象児は、性や年齢により層別化し、第三者により無作為にPS群とコントロール群に割り振られた。投薬中のものが1名いたがドロップアウトした4名の中に含まれており、実際の対象児はすべて薬物治療を受けていなかった。両群の詳細は表1に示した。AD/HD疑い児を除いた両群間での比較(PS群16名、コントロール群13名)でも、性

表1 対象児

	PS群	Placebo群
男	18	16
女	1	1
年齢	9.1±1.7	8.7±3.0

や年齢に関して有意な差はなかった。

この研究は、倉敷市立短期大学倫理委員会により認可されており、また、インフォームドコンセントはそれぞれの対象児の親から書面で得られている。

### 1-2. 試験に用いた食品と投与方法

PS群の対象児は、2ヵ月間にわたり、1日200mg(チュアブルタブレット形状で1粒100mgを2個)を摂取した。コントロール群は、PSの含まれない区別不能なプラセボ食品を摂取した。両群の対象児の親には、通常通りの食事を続けることをお願いした。

### 1-3. 測定の方法

研究の開始時と終了時に、下記の項目を測定した。

- DSM-IV-TRのAD/HD診断基準に基づき(表2)、不注意度、多動性-衝動性度を評価し得点化した。評価は、対象児の親との面接により行った。質問は、「ある」「ない」の2件法で行い、得点は、「ある」と評価した場合1点、「ない」とした場合0点とした。
- 聴覚的記憶は、WISC-IIIの数唱課題を用いてマニュアルに従い実施した。構成要素は順唱および逆唱で、順唱を短期記憶、逆唱をワーキングメモリと捉えた。

表2 AD/HDチェックリスト

① 注意	・不注意なミスが多い( )	・注意を持続できない( )
	・努力を嫌う( )	・指示に従えない( )
	・聞いていない( )	・ものをなくす( )
	・活動を忘れる( )	
	・順序だてられない( )	
	・注意をそらされる( )	
② 多動	・そわそわ・もじもじする( )	・立ち歩く( )
	・走り回る(高い所に登る)( )	
	・静かに遊べない( )	・じっとしていない( )
	・しゃべりすぎる( )	
③ 衝動	・出し抜けるに答える( )	・順番が待てない( )
	・会話やゲームに干渉して邪魔する( )	

(3) 抑制を測定するGO/NO-GO課題<sup>4)</sup>は、PS群とプラセボ群とに分け、それぞれ投与する前と投与した後の“分化実験(赤色はゴム球を握り、黄色は握らない)”の『握り忘れ数(不注意)』と『握り間違い数(衝動)』と『その総計であるエラー回数』、“逆転分化実験(黄色はゴム球を握り、赤色は握らない)”の『握り忘れ数』と『握り間違い数』と『その総計であるエラー回数』、“分化実験と逆転分化実験”の『合計握り忘れ数』と『合計握り間違い数』と『その総計である合計エラー回数』に加え、形成実験(確認実験; 赤色がついたらゴム球を握る)、分化実験、逆転分化実験の平均反応時間についての12項目について計測した。なお、すべての検査は同じテスター(AD/HDに熟達した専門家)により行われた。

#### 1-4. 統計処理

データはmeans±SDとして表示した。今回の研究から得られたデータは、ANOVAとpaired t-testが群間、群内比較に用いられた。両群のプレデータはunpaired t-testによって比較した。有意水準は、それぞれ $p<0.05$ とした。

## 2. 結果

今回の研究では、PS群20名のうち、19名は完遂し、1名はドロップアウトした。また、プラセボ群20名のうち、17名は完遂し、3名はドロップアウトした。ドロップアウトした4名の理由は、1名が最初から摂取すること自体を拒否し、3名が親の拒否により途中棄権したことである。コントロール食品やPS食品の味についての不満はなかった。完遂した対象児のPS摂取は、研究の終了時に行われた質問紙の回答によれば、ほぼ100%であった。

DSM-IV-TRのAD/HD診断基準からみた場合、AD/HD症状はコントロール群と比較してPS群で有意に改善された( $p<0.01$ )。その構成要素である不注意、多動性-衝動性のいずれにおいても有意に改善された( $p<0.01$ 、 $p<0.05$ )。WISC-IIIの数唱課題については、短期記憶で有意差はみられなかったが、ワーキングメモリでは有意に改善された( $p<0.05$ )。なお、数唱については、対象児1名が検査時まったくやる気がなく、検査データに信頼性がないと判断され、統計から除いた。なお、AD/HD疑い児を除いても結果は変わらなかった。

GO/NO-GO課題では、PS群とプラセボ群による両群のポスト時の値からプレ時の値の差を取り、両群の差をノンペアードt検定にて実施した。その結果、逆転分化握り忘れ数、逆転分化エラー数、総エラー数の3項目が

有意に改善された( $p<0.05$ )。

なお、GO/NO-GO課題をPS群のプレ-ポスト間でみた場合、分化実験握り忘れ数、逆転分化実験握り忘れ数とその総計であるエラー数、分化実験と逆転分化実験の総握り忘れ数と、それに総握り間違いを加えた全てのエラーの総計である総エラー数の5項目に有意な減少がみられた( $p<0.05$ )。プラセボ群では全ての項目に有意な差は認められなかった。

#### おわりに

今回の研究で最も重要な発見は、PS群の対象児のAD/HD症状がコントロール群と比較して大きく改善された点である。

最も権威のあるDSM-IV-TRのAD/HD診断基準で、AD/HDそのものだけでなく、その構成要素の不注意、多動性-衝動性ともに効果が確認された。

逆唱課題は、数字を操作する点でワーキングメモリと考えられるが、AD/HD症状の根本的問題という説もあり<sup>1)</sup>、改善されたのは興味深い。順唱課題(短期記憶)で効果がみられなかった点は、7つの数字の記憶再生テストで改善がみられなかった介入試験<sup>3)</sup>が支持された。ワーキングメモリは前頭前野の働きであるのに対し、短期記憶は海馬の働きだと推測されている。おそらく、PSは前頭葉機能を高めているのではないだろうか。

GO/NO-GO課題の両群間比較では、握り間違い(衝動)では効果は確認されなかったが、逆転分化条件の握り忘れ(不注意)で効果が確認された。分化条件においては、握り忘れ、握り間違いともに効果はなかった。

分化条件も逆転分化条件も注意のコントロールを求められる課題であるが、逆転分化条件では、反応を求める刺激と反応を抑制する刺激が分化条件の時と逆転する。つまり、注意を向ける目標刺激を切り替えるという高次のレベルが要求される。分化実験は、GO/NO-GO課題の理解ができているかを確認する形成実験に続いて行われる。これら二つの実験は、同じ“赤いランプで握る”課題であるため、慣れ(habituation)が起きていて、プレ、ポストともに、達成しやすい状態になっており、結果的に、分化条件での握り忘れに変化がなかったのだろう。

注意を状況に応じて適切な方向に変更することは、注意機能のコントロール系を司るとされる前頭葉機能と関連が深いと考えられる<sup>6)</sup>。つまり、PSの投与が、前頭葉との関係が深い逆転分化条件での成績向上により強い影響を与えたのではないだろうか。

一方、握り間違い(衝動)には、群間、群内とも改善効果はみられなかった。この理由として、GO/NO-GO課

《《《《《参考文献》》》》》

題の握り間違いが、AD/HDの多動性-衝動性のうち、多動性よりも衝動性を主にしていることに起因していると考えてよいだろう。また、DSM-IV-TRは日常生活の場面で判定するのに対してGO/NO-GO課題はランプの色という単純刺激への誤反応で判定しておりテスト内容が異なることも、理由として挙げられるかもしれない。

なお、群内比較では、PS群内において握り忘れに効果が認められ、プラセボ群内においては認められなかった。つまり、PS群における握り忘れにおいては、分化条件、逆転分化条件の両方で有意に改善されている。

多動性-衝動性はDSM-IV-TRチェックリストを用いた結果では、有意に改善はされたものの、不注意の改善度と比べるとその程度はやや劣った。GO/NO-GO課題でも、不注意は有意な差をもって改善され、衝動性は減少傾向にあったものの差はなかった。これらの点から考えれば、PSは多動性-衝動性の問題より不注意の問題により効果があるようである。しかし、不注意は多動性-衝動性の原因となることも考えられ、PSの投与期間、投与量などの条件を変えれば、GO/NO-GO課題における握り間違い、つまり衝動性の改善も可能ではないかと予測できる。

CPT(Continuous Performance Test)においても、9 onlyエラー(不注意)では改善効果がみられ、1 onlyエラー(衝動)では効果がみられなかったが<sup>9)</sup>、類似した傾向と解釈できるだろう。

Hirayamaらが行った研究では、PSはカプセルでの摂取であったため、薬のようで飲みにくいなどの声も聞かれた。今回は、直径約15mmのチュアブルタブレット状の固形物で、研究に影響を与えないと考えられるココア成分を用いて味付けした。100%に近い対象児が「おいしかった」と答えているが、この食べやすさが高い摂取率に反映していると考えられる。

なお、5名のADHD症状の子どもを対象に、1日100mgを3カ月間投与する新たな試験を行なった(未発表)。その結果、最初の1カ月間は改善効果が見られないうが、2カ月目で徐々に効果が現れ、3カ月目で明確な効果が確認できた。サンプル数が少数ではあるが、200mgの半分の摂取でもADHD症状を改善できると考えられる。

結論として、PSがAD/HD症状を改善することが明らかとなった。代替治療としての役割は大きいと考えられる。PSによるAD/HDの治療は、今後さらなる研究が必要である。

- 1) Barkley RA.: Behavioral Inhibition, Sustained Attention, and Executive Functions: Constructing a Unifying Theory of ADHD. *Psychological Bulletin*. 121(1), 65-94 (1997)
- 2) Goldman LS, Genel M, Bezman RJ, Slanetz PJ.: Diagnosis and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 279, 1100-1107 (1998)
- 3) Hirayama H, Masuda Y, Rabeller R.: Effect of phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Agro Food industry hi-tech Anno* 17(5), 32-36 (2006)
- 4) Luria R.: Memory disturbances in local brain lesions, *Neuropsychologia*, 9, 367-375 (1971)
- 5) Rapport MD, Denney C, DuPaul GJ, Gardner MJ.: Attention deficit disorder and methylphenidate: normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 33, 882-893 (1994)
- 6) Shallice T.: From neuropsychology to mental structure. Cambridge University Press (1988)
- 7) Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ.: Attention deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Annu. Rev. Med.* 53, 113-131 (2002)



ひらやま・さとし/Satoshi Hirayama

1956年 佐賀県に生まれる。1984年 筑波大学大学院博士課程心身障害学専攻科修了後、倉敷市立短期大学保育科専任講師、2000年より同短期大学教授、2003年 同短期大学専攻科保育臨床専攻教授となる。1993年よりADHD・ASを対象とした「環境対話キャンプ」の主宰  
 専門・研究テーマ：発達臨床学・発達支援食研究およびADHD・AS症状を改善する療育  
 最近の主な研究や活動：脳科学を子育てや教育に活用する21の実践スキルを開発。脳科学や臨床栄養学の知識やスキルを用いて、最近の気になる子どもたちの子育てを提案。ブレインフーズの臨床試験も手がけ、大豆由来のリパミンPSがADHD症状に有効であることを解明した  
 著書・論文：「怒らない！怒鳴らない！特別支援教育の実践スキル(I、II巻)」(明治図書出版)「発達障害児の授業

スキル」(麗澤大学出版会)

「Effect of Phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder-a Placebo-controlled Double-blind Study」, S Hirayama, T Terasawa, R Rabeler, T Hara, Y Taniguchi: *Journal of Child and Adolescent Pharma-*

*cology*, 2007(共著)(投稿中)

「AD/HD症状に対する環境対話キャンプの効果-GO/NO-GO課題を用いた抑制困難改善の検討-」, 平山 諭, 寺沢宏次, 篠原菊紀, 柳沢秋孝, 倉敷市立短期大学研究紀要第46号, pp.1-8, 2007(共著)