

|||||||  
症例報告  
|||||||

## 親子で注意欠如・多動症を発症した2症例

獨協医科大学 精神神経医学

渡邊 崇 古郡 規雄 下田 和孝

**要旨**：父娘がともに注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) を発症した2症例を経験した。ADHDは児童思春期に診察される場合が多いが、成人後にも症状が残遺することもあり、慢性的な疾患であると考えられる。この症例報告では、家族間であっても、有効な治療薬において差異が認められた。このような家族間での差異を多面発現性と多遺伝子モデルに基づいて考察した。

**Key Words** : 注意欠如・多動症, 家族, 多遺伝子モデル

### 背景

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) は注意力の欠如および/または多動性-衝動性によって特徴づけられる、学童期以前に発症する行動障害のひとつである。不注意症状には、課題や活動を順序立てることが困難であること、外部からの刺激によって容易に注意をそらされること、注意が持続できないことなどが含まれ、多動・衝動性症状には、落ち着きがない、じっとできない、順番を待つことが困難などの症状が含まれる<sup>1)</sup>。

ADHDの学童思春期の有病率は5~7%と報告され、小児では男性に多く、性比は3~9:1とされるが、成人では1:1であるとされている<sup>2)</sup>。いくつかの家系研究・養子研究によりADHDの発症に遺伝的要因が強く関与していることが示唆されており、一親等の家族内にADHDが発生した場合の有病率はさらに高くなる<sup>2)</sup>。ADHDの二卵性双生児における一致率は30~40%であるのに対し、一卵性双生児では50~80%と高い<sup>3)</sup>。さらに、Faraoneらは12のADHDの双生児研究の平均遺伝率は76%と報告した<sup>4)</sup>。

近年では、ADHDは幼少時以降、成年期に至っても

多くの患者は機能上の障害を残し、慢性的な疾患として考えられてきている<sup>5)</sup>。

この症例報告では、父娘がともにADHDを発症した症例を報告する。しかし、親子間で中核となる精神症状や合併する精神疾患、有効な治療薬において違いが認められた。この症例報告では、このような違いをもたらす遺伝モデルから、ADHDの発症メカニズムについて考察を行った。

### 症例

症例1(父親)と症例2(長女)は、共にADHDを発症した症例である。母親は精神疾患に罹患しておらず、他の家族にはADHDの遺伝負因はないが、症例2の妹(次女)は知能検査の結果から学習障害と診断されている。

#### 症例1 43歳(初診時)男性

DSM-5診断: 314.00 注意欠如・多動症 不注意優勢に存在, 305.00 アルコール使用障害 軽度

病歴: 同胞2名中第1子として出生。小学生時代、授業に集中できず、上の空になってしまっていたという。宿題や提出物を忘れるなど忘れ物が多かった。高校、調理師専門学校を卒業後、インフラ整備の仕事に就いた。23歳時結婚して3子をもうけた。23歳頃、飲酒を開始し、毎日飲酒するようになった。次第に酒量が増え、断酒すると眠れなくなるので、断酒できなかった。不注意は毎日あり、職場では朝ミーティングで命じられたことを忘れてしまう、仕事の道具を忘れるなどの問題があっ

令和2年3月31日受付, 令和2年4月28日受理  
別刷請求先: 渡邊 崇

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林  
880

獨協医科大学 精神神経医学

た。仕事で注意されるとイライラする一方で、注意されたときに言い訳をする自分に嫌悪を感じるようになった。家庭では外出時に窓やドアの鍵の閉め忘れが頻回にあった。また、家族が悩みを訴えても回答できないことが負担であった。X年6月、当科外来を受診した。初診時点では焼酎25%のボトル500mlを毎日飲むとのことであった。

まず当科に入院して断酒することを指導したが、本人が就労中であることを理由に拒否したため、外来にて治療を行うことになった。断酒指導により、初診日以降、指導により断酒することができ、1週間後に不眠が消失したため、アトモキセチン40mg/日を処方し、薬物療法を開始した。X年8月、全身がぞわぞわするという異常感覚がアトモキセチンによる有害事象として出現したため、同剤を中止して、メチルフェニデート18mg/日を処方した。X年9月、症状に変化がないため、同剤を36mg/日に増量した。X年10月、家族によれば、以前は一つのことを頼むと他の事柄を忘れてしまっていたが、最近では覚えているので、頼み事をしやすくなったとのことであった。有害事象として悪心が出現したが、軽微であった。X年11月、メチルフェニデートを45mg/日に増量した。X+1年2月、職場でミスが少なくなり、気持ちに余裕ができて、他者に配慮できるようになった。X+1年11月、その後も職場でのミスは少なく、仕事が順調にできるようになった。資格試験の勉強をしており、以前は文章を理解することに困難があり、記憶することもできなかったが、薬物療法後、改善したという。X+1年12月現在、資格試験に合格して、安定して就労を継続している。飲酒は付き合い程度とのことである。

## 症例2 17歳(初診時) 女性

DSM-5 診断：314.00 注意欠如・多動症 不注意優勢に存在、290.00 自閉スペクトラム症 レベル1 知能・言語の障害を伴わない

病歴：妊娠38週、2910gにて出生。1歳時に歩行、発語あり。保育園・幼稚園児の頃、コミュニケーションが上手くとれず、同年代の子供よりも先生と遊ぶことや一人であることを好んだことから、周囲から「浮いた」存在になってしまっていた。母親と買い物に行くと勝手にいなくなってしまうなど多動も顕著であった。

小学校低学年時、忘れ物が多いことから、担任教師から頻繁に注意されていた。授業に集中できず、ぼーっとしていることが多かった。後片付けができないので、部屋の中は常にゴミだらけであった。中学生時、3年間クラスでいじめの対象になった。学業成績は下位で、特に

算数と漢字の書字が苦手であった。一方で面接と作文では一定の評価を得ていた。中学2年生時にADHDが疑われたことから、教育センターにて知能検査を受けたところ、FIQ：82、言語性：94、動作性：72(群指数は言語理解：92、知覚統合：71、注意記憶：97、処理速度：83)であった。

高校に進学した後、演劇部に入り、精力的に活動していた。しかし、状況や相手の立場を考えずに思ったことをどんどん言うてしまうという問題があった。高校2年生時のX年6月に友人同士の喧嘩に巻き込まれてから、中学生時代にいじめられた記憶が蘇り、不登校になった。その後、ささいなことで怒り出すようになり、物に当たったり、誰もいない場所で大声を出したりすることもあった。一回リストカットも行った。本人の強い希望により高校を中退した。その後、進路についてひどく悩んだことや、アルバイト先の上司への不満が募ったことから、自宅で暴れるようになり、X年8月に当科外来を母親に付き添われて受診した。ADHDの疑い、知的能力障害の疑いと診断され、薬物療法は行われず、生活指導による治療が行われた。X+1年、意識消失発作が3回出現したため、脳波検査が行われた。その結果は基礎律動が8~11Hzのやや遅めの $\alpha$ 波であった以外に異常所見がなかった。心電図検査では右軸偏位のみが指摘され、頭部MRI検査では、特記すべき異常所見がなかった。その後、別の高校に再入学して、飲食店でアルバイトをして働き、意識消失発作はみられなかったが、強いストレスが加わると一時的な失声や下痢・嘔吐を呈していた。X+2年2月、主治医が筆頭著者に変更になった。この時期、アルバイト先では先輩を立てて接していたが、家族に対しては、遠慮がなく、些細なことで怒り出し、とくに自分の意見が少しでも否定されるとひどく怒るため、毎日父母、妹と喧嘩をしていた。このため、家族が我慢して本人の要求をほぼ受け入れる状況であった。通学では母親が本人の持ち物を確認して送迎していた。アルバイト先の評価を母親が電話して確認したところ、言われたことしかやらないので(自主的に仕事を見つけてやらない)、やる気がないように見えるとのことであった。また、「調子はどうですか」といった曖昧な質問に答えるのが苦手であった。身長152cm、体重52kg。病歴を再検討した結果、ADHDに自閉スペクトラム症を合併していると診断し、アトモキセチン40mg/日を処方し薬物療法を開始した。X+2年4月、易怒性が改善され、家族の印象では以前より注意力が増したようであった。有害事象として食欲低下や腹痛がみられたが、軽微であった。同年6月、修学旅行中、スケジュールが変更になったことで、混乱してホテルを飛び

出したことがあったが、大きな事故にはならず帰宅した。同年7月、アトモキセチンを80mg/日に増量したところ、スクールカウンセリングにてスクールカウンセラーと2時間話すことができた(以前は30~60分間が限界であった)。集中力に改善がみられたが、有害事象として頭痛と食欲低下が認められ、体重が44kgに低下した。このため、アトモキセチンを65mg/日に減量した。同年8月、攻撃性を家族に向けることはなく、衝動の高まりもなく穏やかであった。同年9月、忘れ物をすることが稀になった。交際相手の無駄遣いに腹を立てることがあるが、暴言、暴力はないとのことであった。同年10月、頭痛の精査のため、当院神経内科を受診した。結果、低血圧傾向、片頭痛と診断された。

## 考 察

ADHDや自閉スペクトラム症を含む発達障害は、Mendel型遺伝疾患のような単一遺伝子疾患と異なり、発症には非常に多くの疾患感受性遺伝子が関与し、さらに環境要因などが加わった複雑な機構が存在する複雑遺伝疾患と考えられている<sup>3)</sup>。加えて、発達障害同士が合併することや、薬物使用障害などの他の精神疾患を合併するリスクが高いこともよく知られている。ADHDの遺伝形式の特徴として①多遺伝子性、②個々の遺伝子の効果は小さいこと、③他の遺伝子疾患と共通の遺伝子を持つ、④原因となる個々の遺伝子の多型は一般人口に高頻度に見られること、などが考えられる<sup>6)</sup>。

今回の症例では、父娘間において合併精神疾患、有効である治療薬において様々な差異(表1)がみられた。症例1は、長女である症例2において有効であったアトモキセチンの忍容性が低かった。このような家族間における差異を説明する遺伝モデルとして、多面発現性と多遺伝子モデルが提唱されている<sup>6)</sup>。

多面発現性とは、単一遺伝子の異常が異なった障害をもたらすことを指す。近年の連鎖分析(linkage study)を用いた研究からは、染色体5p12, 10q26, 12q23, 16p13, 5p13, 6q14, 11q25, 20q13にADHDの発症にかかわる遺伝子座があることが示唆されているが<sup>6)</sup>、15qにADHD、自閉スペクトラム症、読字障害の発症にかかわる遺伝子座があることを示唆する報告もある<sup>7,8)</sup>。これらの連鎖分析の結果は、ADHD、自閉スペクトラム症、読字障害に同一の関連遺伝子がある可能性を示している。

他には、cannabinoid receptor gene (CNR1) 遺伝子変異がADHDと薬物依存症の合併に関連するという報告がある<sup>9)</sup>。

これらの遺伝子が環境要因の影響により、発達の異なる

表1 症例1と症例2の相違

家族関係	父	娘
性別	男	女
主症状	注意欠如	衝動性
合併疾患	アルコール依存症	自閉スペクトラム症
治療薬	メチルフェニデート	アトモキセチン

る時期あるいは異なる脳の領域で発現されることにより、同一家族間であっても、病態や合併する精神疾患の違いを引き起こす可能性がある。

また、多遺伝子モデルでは、ADHDの発症が、個々の遺伝子の効果は小さいが、多数の相加的に作用する同義遺伝子によって支配されると仮定する。多遺伝子に支配される量的形質は、遺伝子ばかりでなく、環境の影響も受ける。疾患の遺伝を多因子遺伝で考える場合、量的形質としてその疾患の罹患しやすさ=易罹病性を仮定し、ある閾値を超えると発症すると考える。このモデルでは、遺伝による減数分裂・組み替えの過程で、同一家族間で合併する精神疾患や、薬物治療反応における差異が生じることを説明することが可能である(図1)。

このように、多面発現性と多遺伝子モデルによって家族間で病態や薬物治療反応が異なることを説明可能である。

ADHDの薬物療法における効果、忍容性に関与する遺伝子変異として、メチルフェニデートやアトモキセチンが神経終末においてドパミン再取り込み阻害作用を発揮することから、ドパミン代謝に係る遺伝子としてドパミン・トランスポーター(DAT)遺伝子変異や、ドパミンD4受容体(DRD4)遺伝子変異が候補として考えられている<sup>2,3)</sup>。D4受容体は皮質や側坐核に発現しており、その遺伝子はsplicing variantsにより様々な受容体蛋白質を出現させ、ドパミン刺激を低下させる働きがある<sup>2)</sup>。これらの遺伝子変異がADHDの薬物治療反応に関与している可能性があると考えられた。

## 結 論

ADHDの発症には複数の遺伝および環境因子が関与していると考えられ、ADHDが多くの精神疾患を合併することも知られている。家族間でADHDを発症した場合、家族間で症状が異なったり、合併する精神疾患が異なったりすることが知られているが、今回の報告では、有効な治療薬が異なっていた。このような家族間での差異を多面発現性と多遺伝子モデルに基づいて考察した。

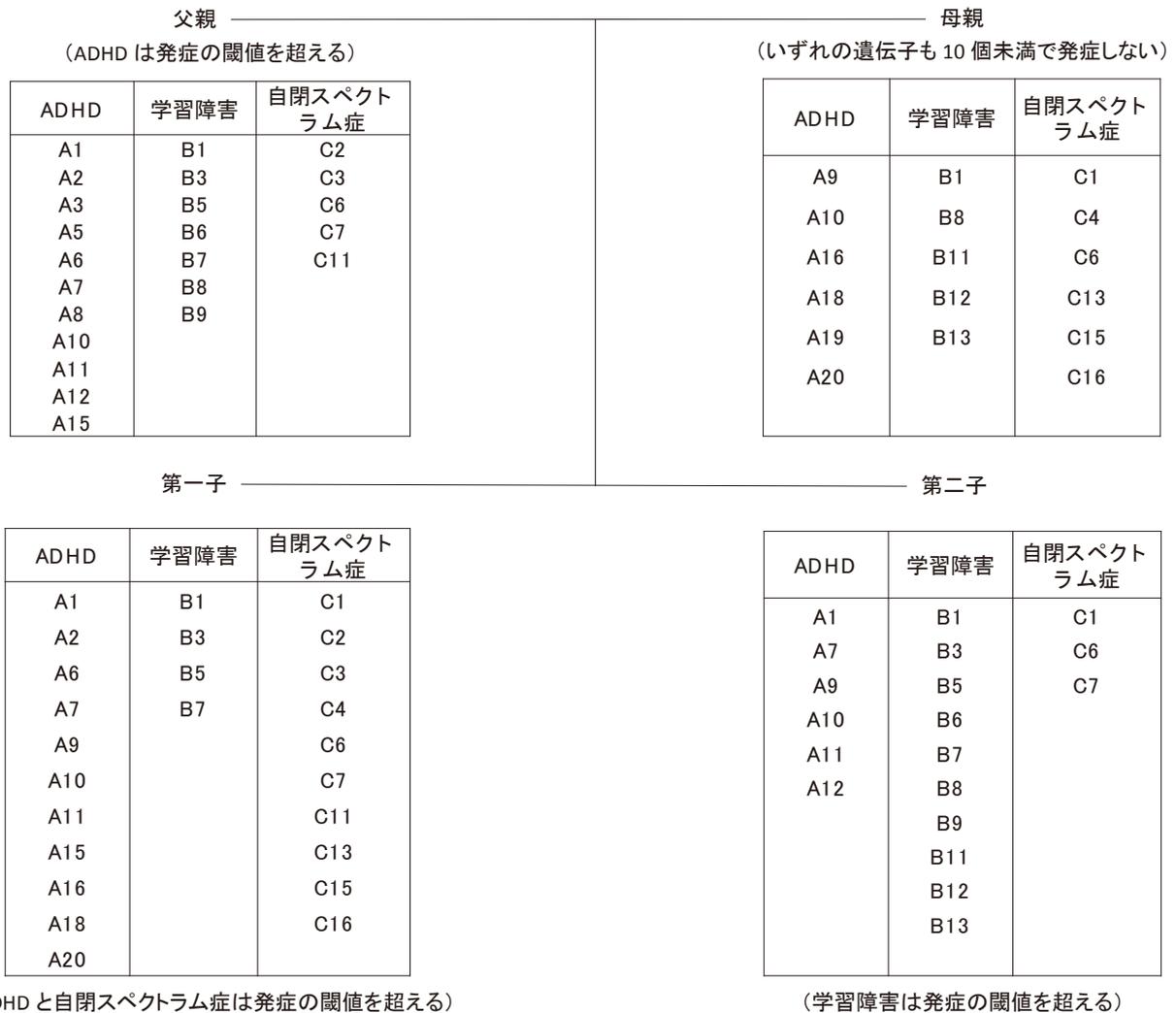


図 1 多遺伝子モデルによる表現型の違いの説明

斎藤らの報告<sup>6)</sup>にあるモデル図を一部改変して使用。

例えば、ADHD、学習障害、自閉スペクトラム症の発症にそれぞれ 10 個の遺伝子群が必要であると仮定する。ADHD の発症に関与する遺伝子を A1, A2, A3……, 学習障害の発症に関与する遺伝子を B1, B2, B3……, 自閉スペクトラム症の発症に関与する遺伝子を C1, C2, C3……とする。本症例のように、母親は A 遺伝子, B 遺伝子, C 遺伝子群のいずれの遺伝子も 10 個未満の保有なので発症していないが、父親は A 遺伝子を 10 個以上保有しているため、ADHD を発症している。

### 利益相反の開示

著者らには本発表に関連した開示すべき利益相反はない。また、症例報告を行うに際して、匿名性に配慮するとともに、患者より発表を行うことの承諾を文書にて得ている。

### 引用文献

- 1) American Psychiatric Association : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 高橋三郎, 大野 裕 (監訳), 医学書院, 東京, pp58-65, 2014.
- 2) Grimm O, Kittel-Schneider S, Reif A : Recent Developments in the Genetics of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* **72** : 654-672, 2018.
- 3) 治徳大介, 吉川武男 : 【精神発達遅滞・自閉症の分子医学】発達障害・自閉症のゲノム研究 自閉性障害・注意欠陥/多動性障害のゲノムワイド関連研究 (GWAS). *医学のあゆみ* **239** : 721-727, 2011.
- 4) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE et al : Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **57** : 1313-1323, 2005.
- 5) Biederman J, Mick E, Faraone SV : Age-dependent

- Decline of Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder : Impact of Remission Definition and Symptom Type. *Am J Psychiatry* **157** : 816-818, 2000.
- 6) 齊藤卓弥, 西松能子 : 【精神疾患の双生児・同胞例, 家族内多発例】同胞内に発症した注意欠陥・多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder) その表現型の差異と注意欠陥・多動性障害の遺伝子モデルからの考察. *臨床精神医学* **32** : 1383-1392, 2003.
- 7) Bakker SC, van der Meulen EM, Buitelaar JK et al : A Whole-Genome Scan in 164 Dutch Sib Pairs with Attention-deficit/Hyperactivity Disorder : Suggestive Evidence for Linkage on Chromosomes 7p and 15q. *Am J Hum Genet* **72** : 1251-1260, 2003.
- 8) Shao Y, Cuccaro ML, Hauser ER et al : Fine Mapping of Autistic Disorder to Chromosome 15q11-q13 by Use of Phenotypic Subtypes. *Am J Hum Genet* **72** : 539-548, 2003.
- 9) Ponce G, Hoenicka J, Rubio G et al : Association Between Cannabinoid Receptor Gene (CNR1) and Childhood Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Spanish Male Alcoholic Patients. *Mol Psychiatry* **8** : 466-467, 2003.

## Two Cases of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in a Family

Takashi Watanabe, Norio Furukori, Kazutaka Shimoda

*Department of Psychiatry, Dokkyo Medical University School of Medicine*

This is a case report of both of a father and his daughter who contracted attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD. Although the onset of ADHD is before the age of 12 years, the neurodevelopmental trajectory shows a various pattern in terms of clinical symptoms, comorbid disorders, social impairment. Some patients have persistence of ADHD-related symptoms and fulfill the complete ADHD criteria in adult, and the other patients, only in their childhood. Nevertheless, ADHD-related symptoms, together with relevant comorbid other psychiatric disor-

ders can cause suffering as well. Recent genetic studies indicate many different genetic factors might be associated with ADHD. Occasionally there are several differences in main clinical symptoms, comorbid disorder, and drug treatment response in a family. These differences are interpreted by polygenic model.

**Key words** : ADHD, family, genetics, polygenic model, pharmacotherapy