

200500443 A

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

小児科における注意欠陥／多動性障害に対する  
診断治療ガイドライン作成に関する研究

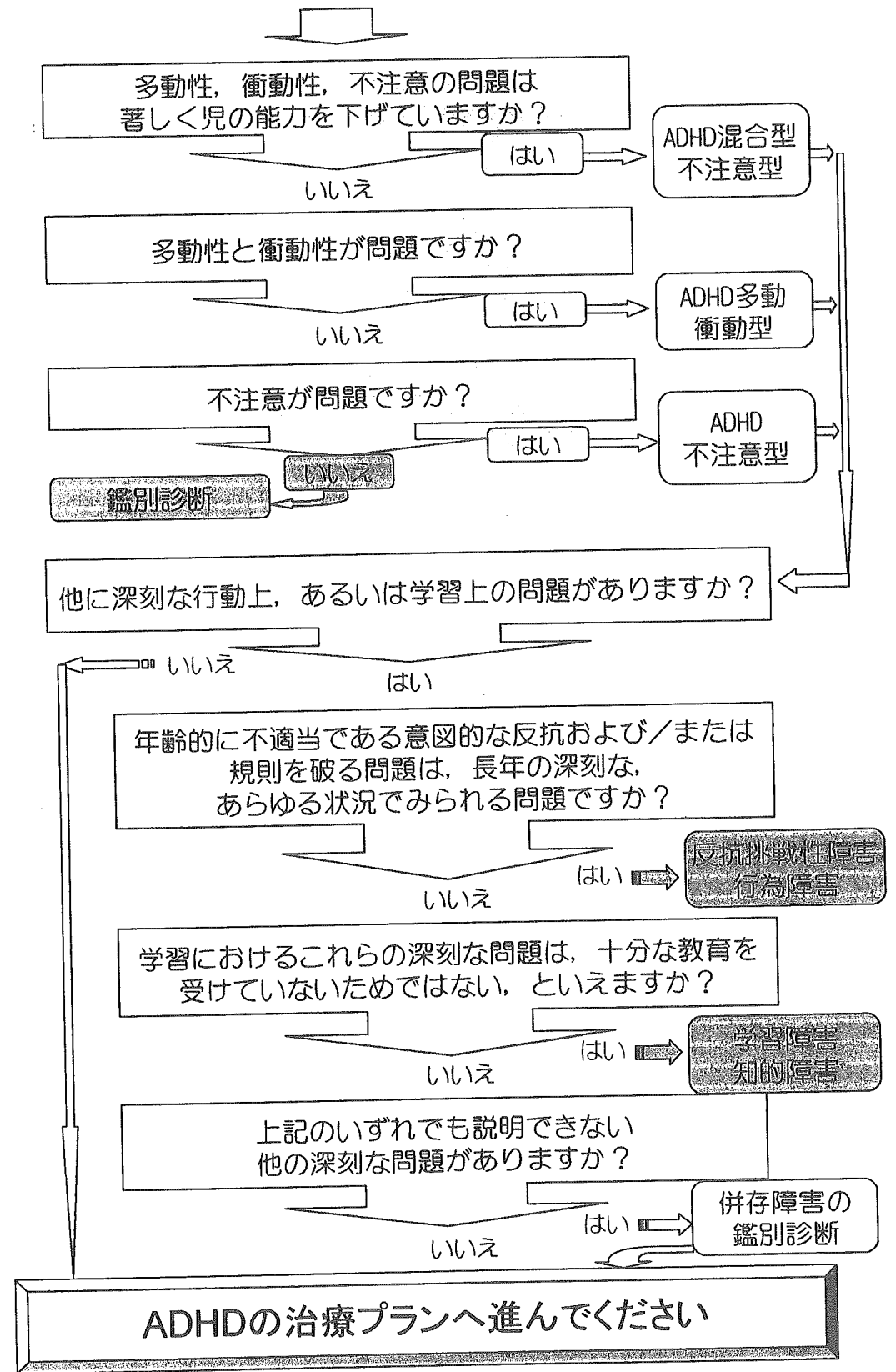
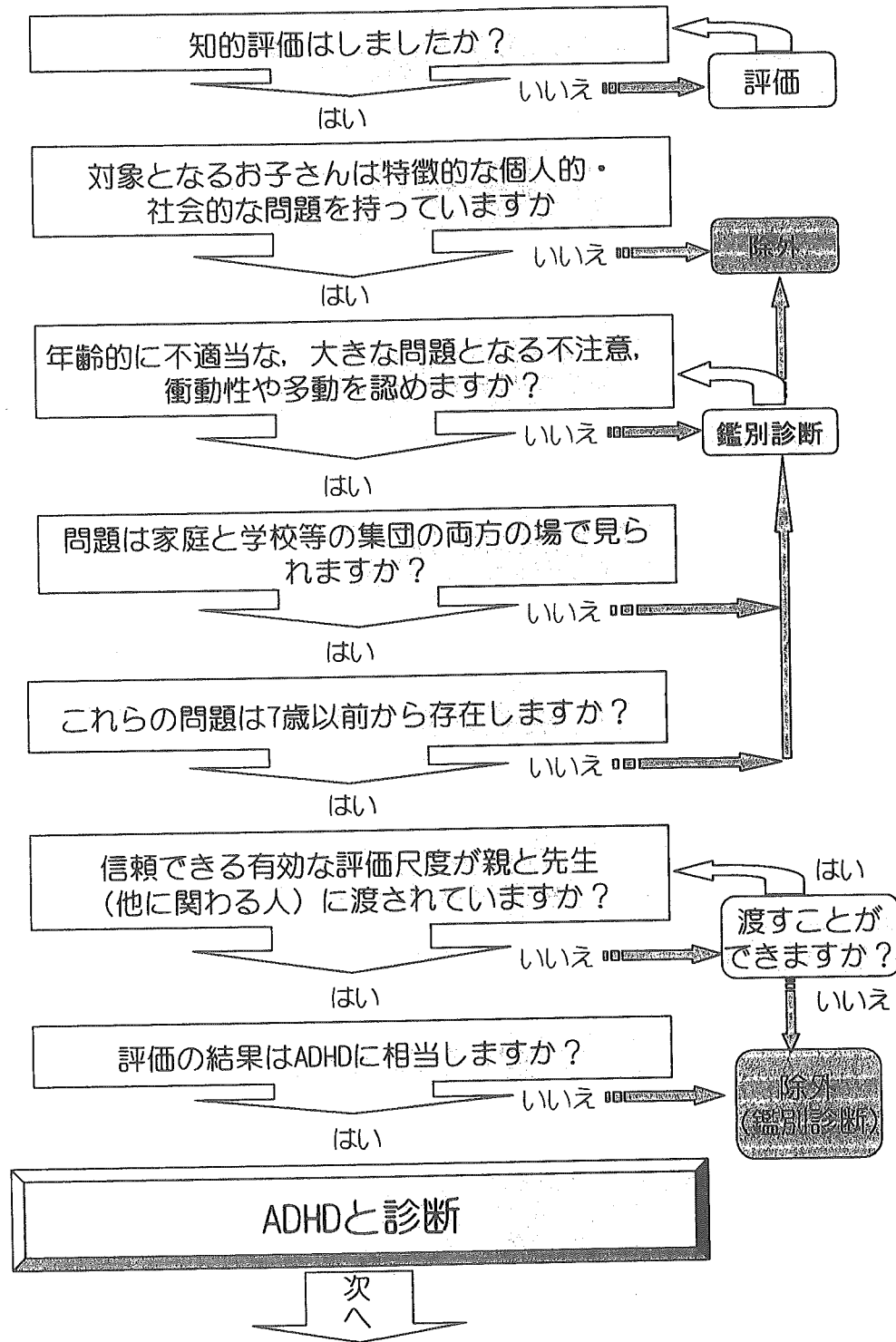
(H15-小児-003)

平成17年度 総括・分担研究報告書

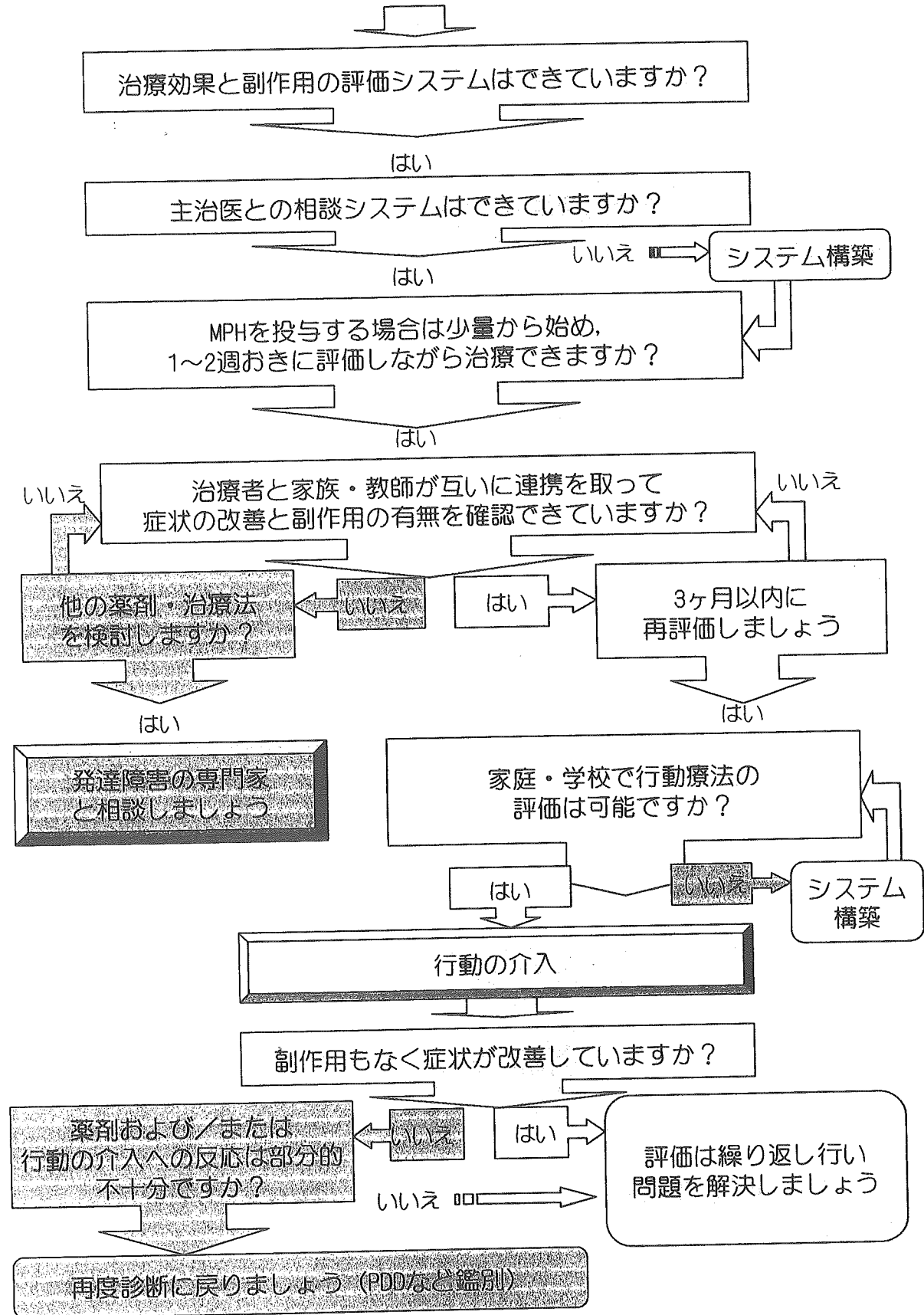
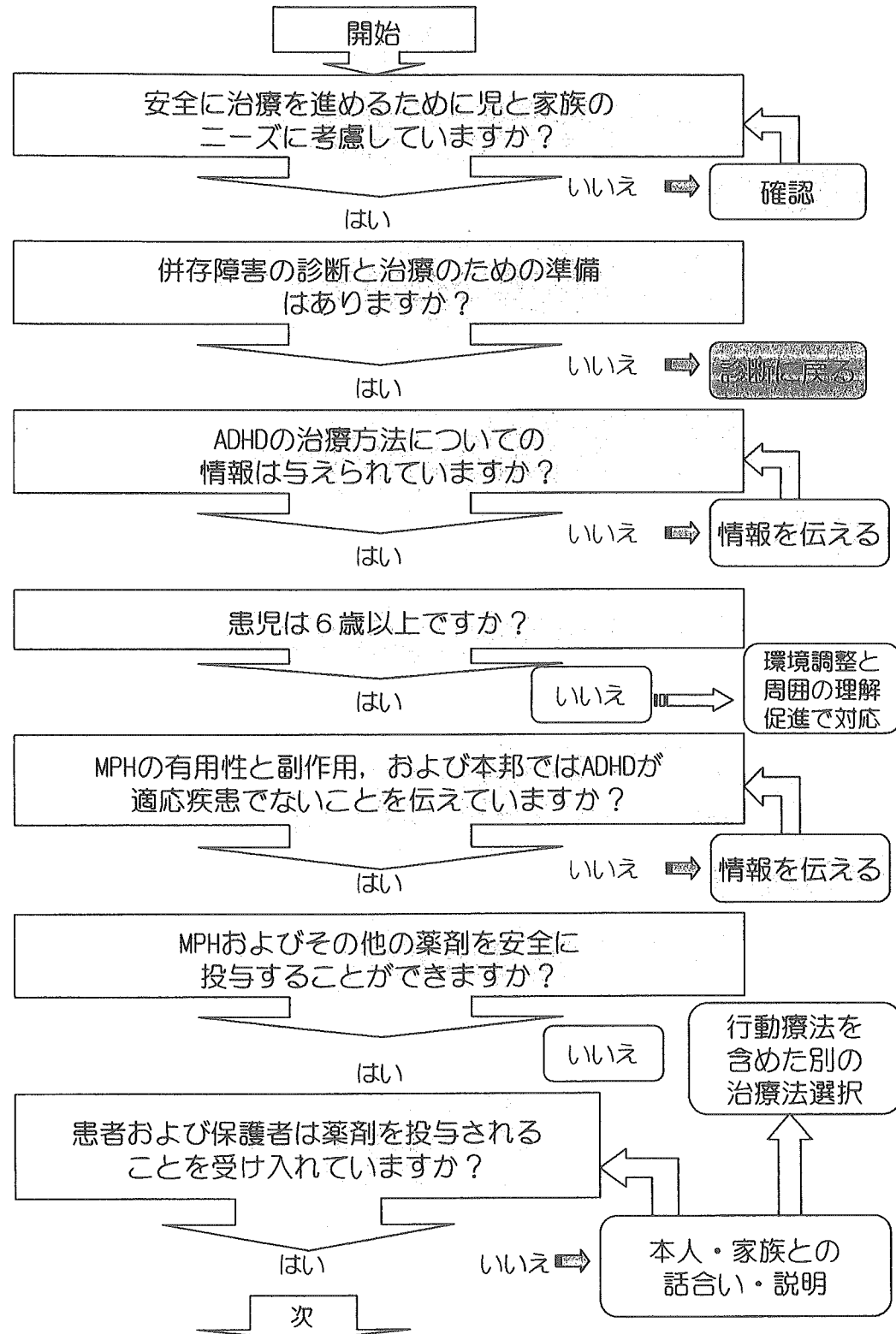
主任研究者：宮島 祐

平成18(2006)年3月

小児科における注意欠陥/多動性障害に対する診断治療ガイドライン  
 1. 診断のアルゴリズム (案)



## II. ADHDの治療プラン



## 目 次

### I. 総括研究報告

- 小児科における注意欠陥／多動性障害（ADHD）に対する診断治療ガイド  
ライン作成に関する研究 宮島 祐 (1)

### II. 分担研究報告

#### 1. メチルフェニデート多施設共同臨床研究

- 1) 研究計画書 宮島 祐 (1)  
2) 研究内容説明書 宮島 祐 (15)  
3) 患者背景およびチェックリスト 田中英高 (25)  
4) 臨床研究実施結果報告 田中英高 他 (31)  
5) 臨床研究実施に際しての問題点抽出 宮島 祐 (35)

2. ADHD の子どもを持つ保護者の医療ニーズに関する研究 宮本信也 他 (37)

3. 新規 continuous performance test による ADHD 児の注意機能評価  
加我牧子 (47)

4. 小児期てんかんにおける注意欠陥／多動性障害およびその他の行動障害について  
の検討・・・てんかん包括的治療の立場から 林 北見 他 (53)

5. 1) ADHD 児のための夏期治療プログラムの実施  
2) ADHD への包括的治療法や最新の知見の紹介・啓発 山下裕史朗 (57)

6. 小児科における ADHD 診断基準および治療の評価尺度についての検討、学校  
との連携について 小枝達也 (65)

7. 併存障害を持った注意欠陥／多動性障害の子どもに対しての薬物療法に関する  
研究 齊藤万比古 他 (69)

8. ADHD 児の転帰に関する研究；わが国における予後調査に向けて  
宮本信也 他 (77)

9. 小児における向精神薬治験ネットワーク構築、ガイドライン検証ならびに  
ADHD 児に対する社会的サポートの検証に関する研究 田中英高 (93)

10. 外国人研究者招聘；W.E.Pellham NY州立大学Buffalo校教授report  
山下裕史朗 (121)

### III. 小児科における注意欠陥／多動性障害（ADHD）に対する診断治療ガイドライン(案)

1. 概説と病態, アルゴリズム……………1  
2. ADHD における小児科的併存障害……………8  
3. 診断 (含む神経生理検査) ……………14  
4. 鑑別診断……………18  
5. 単純例の薬物療法……………29  
6. 難治例の薬物療法……………40  
7. 行動療法；Daily Report Card, 家庭での報酬, 学校での報酬……………45  
8. ADHD の診療における小児科と児童精神科の連携……………58  
9. ADHD に関する主要な研究の概要について主に EBM に基づくもの……………66  
10. Q&A, 告知について, コラム；乱用……………83

### IV. 班会議議事録

### V. 研究班構成員名簿

# I. 総括研究報告

総括研究報告書

小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン  
作成に関する研究  
(H15-小児疾患-003)

主任研究者 宮島 祐 東京医科大学小児科学教室講師

研究要旨

本研究班の研究目的として、第一に注意欠陥/多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorders: 以下、AD/HD）の診断と治療において、客観性のある診断基準と治療評価尺度を明確にし、実際の一般小児科診療の現場で有用となるガイドラインを作成する。第二として諸外国においては小児のADHDに対して適応となっていながら、本邦では適応となっていないメチルフェニデート（methylphenidate; 以下MPH）について、小児精神領域における本邦初の二重盲検法を用いた臨床研究を行う。第三に、実際の診療の現場で有用となる新たな診断ツール、客観的評価法の開発をおこない、さらに、小児期の合併症状、併存障害についての検討を行い、実際の治療における問題点の抽出をおこない、ガイドラインの充実を図る。以上を実施するうえでエビデンスある論文の集積と解析および諸外国の研究者との連携は不可欠と位置づけシステムを構築すること。以上を課題として研究を行った。

17年度は3年間の研究成果に伴い、各分担研究者がガイドラインの項目を担当した。ガイドライン使用者の理解しやすさを第一とする目的を立て、診断と治療のアルゴリズムを配置した。そのうえで病態の概説、客観性ある生理機能検査を含めた診断、鑑別診断、併存障害・合併症状、単純例の薬物療法・予後、薬物療法以外の治療（行動療法）、教育との連携、本人への説明、自己認識形成、複雑例の薬物療法、問題事例について児童精神科との連携、主要なevidence study解説などとした。

多施設共同臨床研究の実施に際しては、企業の協力がまったく得られない、麻薬および向精神薬取締法の制約、二重盲検法に用いるプラセボ薬の調達の高難しさ、など問題が多数存在したが、研究班をあげての問題解決により、最終年度になり研究計画書が完成し、主任研究者と分担研究者の2施設で、二重盲検法を用いた臨床研究が実施され、MPHの有用性が得られ、倫理面での問題もなく無事終了した。

新たな診断ツールの開発についてはBrownスケールの使用許諾を得て、多施設臨床研究でも使用した。また比喻皮肉テスト音声版の開発、視覚性持続注意課題の臨床的有用性などを確認した。これらはガイドラインに織り込み発表する。

ADHDの予後調査および保護者の医療に対するニーズ調査はNPO法人の協力も得て実施し、ガイドラインにその成果を反映した。

本研究班は国際連携のもと情報収集する重要性を初年度から課題としてあげてきた。最終年度は久留米市にて米国の専門家を招聘し、夏季治療プログラムを実施した。さらに秋には包括的医療専門家を招聘し、日本各地で一般公開講演会を開催し多数の参加者への啓発を行った。

本研究班のガイドライン一般小児科医がADHDおよび近縁症状を呈する子どもを診療する上で有用となるよう作成した。

## A. 研究目的

発達期にみられる行動障害のうち、その薬物療法の有用性と、社会的ニーズの高い注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorders) に対してメチルフェニデート (methylphenidate) が保険適応外使用され、不適切な治療が少なからず存在することに対し、その問題解決を図る目的で、平成15年に小児精神領域に関連する日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会の3医学会が中心となって、本研究班が立ち上げられた。

本研究班の目的として、第一に注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity Disorders: 以下、AD/HD) の診断と治療において、客観性のある診断基準と治療評価尺度を明確にし、実際の一般小児科診療の現場で有用となるガイドラインを作成する。第二として諸外国においては小児のADHDに対して適応となっていながら、本邦では適応となっていないメチルフェニデート (methylphenidate; 以下MPH) について、小児精神領域における本邦初の二重盲検法を用いた臨床研究を行う。第三に、実際の診療の現場で有用となる新たな診断ツール、客観的評価法の開発をおこない、さらに、小児期の合併症状、併存障害についての検討を行い、実際の治療における問題点の抽出をおこない、ガイドラインの充実を図る。以上を実施するうえでエビデンスある論文の集積と解析および諸外国の研究者との連携は不可欠と位置づけシステムを構築する。

## B. 研究方法

1) ガイドラインは班員が分担を決め草案を作成した。本研究班はその設立が日本小児科学会における小児薬物療法における適応外使用の問題点の解決 (旧大西班、現松田班) から問題点が抽出され、平成15年から厚生労働科学研究費補助金研究事業が始まった経緯からも、そ

の成果を日本小児科学会で発表し、広く会員の理解を求めることが責務と位置付けている。このため平成18年4月の日本小児科学会ワークショップで発表することとした。

2) 多施設共同臨床研究は企業との折衝を続けたが協力が得られず、研究計画書、二重盲検用の真薬・偽薬作成、患者説明同意書、症状チェックシートなど全ての必要書類を医師単独により作成、主任研究者所属施設の倫理委員会における審査承認を経て、平成18年1月から開始し3月に終了した。

3) 新たな診断、評価法の開発として比喩皮肉テスト音声版、生理機能検査を用いた客観的評価、Brown評価尺度の翻訳および日本版使用許諾の獲得をおこなった。

4) 小児科でADHD治療を受けたこども達の青年期以後の予後調査、および児童精神科との連携について検討する。また米国の現状を視察、諸外国の研究者との連携、国際的なネットワーク構築、諸外国のADHD研究専門家を招聘し公開講演会を開催、一般及び医療・教育関係者の啓蒙した。

【倫理面への配慮】インターネットで情報公開し、研究の目的、効果、危険性、薬物療法以外の治療法の説明を受け、同意後も本人 (親権者) の意思により撤回できること。有害事象など発生した際、当該者は速やかに主任研究者に連絡を取り、厚生労働省への報告、患者・家族を含め関係者に公表し、インターネット上にも公開する。個人情報 を 厳重に 保守する。アセント可能年齢を考慮し実施する。MPHの二重盲検法コントローラには薬理学専門家に依頼し、各機関の倫理委員会審査を通ることを必須とした。

## C. 研究結果

1) 診断治療ガイドラインにはADHD診療の全体像を理解しやすいようにする目的で診断と治療のアルゴリズムを配置することとした。

そのうえで病態の概説、客観性ある生理機能検査を含めた診断、鑑別診断、併存障害・合併症状、単純例の薬物療法・予後、薬物療法以外の治療（行動療法）、教育との連携、本人への説明、自己認識形成、複雑例の薬物療法、問題事例・精神科との連携、主要な evidence study 解説など、実際に使いやすさを念頭に、分担研究者が各々のセクションを担当し、本年度の研究課題を以下のように分担し、研究を行った。

（1）病態の概説とアルゴリズム。

遺伝的要因、環境要因、構造的・機能的要因、および中枢神経刺激剤（アンフェタミン、メチルフェニデート）の作用機序から検討されている ADHD の病態仮説の概要を記載した。また ADHD は、発達期の脳の構造的・機能的要因に遺伝的・環境的要因が絡み合い、その行動上の特徴から日常生活状況において、関わりにくさに伴う環境的悪循環がその症状の増強・促進因子になると考えられることから、一般小児科医が、単に薬物療法をするのではなく、児の養育に関わる保護者とともに、この悪循環を断ち切ることが、二次的な合併症の予防・改善、しいては ADHD 児の生活の向上につながることを理解し治療に当たることの重要性を明記し、アルゴリズムにその旨、記載した。

以下、各項目の詳細は分担研究報告書、およびガイドライン（案）に記載しており、ここでは概要を述べる。

（2）診断（含む生理機能検査）分担研究；加我牧子。ガイドラインには ADHD の症状から診断へのポイントを記載し ADHD の重症度の評価が重要であること。読み書き障害など学習障害の問題への援助が児の生活上極めて重要であることを強調した。また ADHD の補助検査としての質問紙法について各々の医師が使い慣れた尺度を用いて継続的に評価を持続することの重要性。ADHD の認知機能評価として基本的な知的能力を測定するための知能検査を年齢に応じて実施する必要性。また他

覚的診断のための評価法として神経心理学的検査で実行機能の障害・ワーキングメモリーの障害など前頭葉機能の異常を示唆する所見の有無や程度の評価により、客観的他覚的定量的に評価する。行動学的検査 CPT Continuous performance test（連続遂行課題）のなかから、今年度は注意欠陥/多動性障害（AD/HD）の症状評価、治療効果判定のため他覚的な検査法を確立することを目的として、新たな視覚性持続注意課題（continuous performance test, CPT）の臨床的有用性を検討した。今回採用した CPT は他の CPT 検査と比べて、特異性、感受性ともにすぐれていることが判明した。本検査は薬物治療の効果判定への応用も容易であり、AD/HD 児の他覚的評価法として有意義であるとの結果を得た。

（3）鑑別診断、皮肉・比喩テスト音声版の開発。分担研究；小枝達也。

ADHD の鑑別診断はおもに、①発達障害、②身体疾患や神経疾患、③反応性の状態、の3つの視点から行う必要がある。

（a）類似する発達障害との鑑別診断として高機能広汎性発達障害、学習障害などの重要性を上げた。3年間の研究成果として「比喩皮肉文テスト（MSST）」が鑑別補助として有用であることから、本年度の研究において MSST の検討をおこない、AD/HD では比喩文と皮肉文の正答率に差はないが、アスペルガー症候群では、比喩文の正答率に比べて皮肉文の正答率が有意に低いことが分かった。MSST は本人から得られる状況判断能力の所見であるので、診断の補助として活用することが期待される。

（b）身体疾患や神経疾患との鑑別診断

身体疾患や神経疾患の中には、病初期に落ち着きがない、衝動的であるといった行動を示すものがあり、AD/HD との鑑別が必要となる。

その内訳は、てんかん、甲状腺機能亢進症、脳腫瘍と変性疾患と代謝疾患、アレルギー疾患などである。その他にもやもや病、亜急性硬化



性全脳炎などが挙げられた。また睡眠中に閉塞性呼吸困難をきたす程度のアデノイド、軽度の聴覚障害にも留意が必要である。

#### (c) 反応性の状態

発達障害のある児童、保護者が育てにくさを感じ、厳しくしつけようとする結果、虐待となってしまうことが多い。大人との信頼関係が欠如していると落ち着きのなさや衝動性は高じてしまう。さらには、大人への反抗、反社会行動へと進展する場合もある。鑑別には継続する不適切な養育環境に関する情報を入手することが必要となる。

(4) 併存障害・合併症状；分担研究，林 北見。第1にてんかん症例における ADHD およびその他の行動障害の併存に関する研究を昨年度に引き続いて行った。対象と方法は昨年度と同様である。33症例において NICQH Vanderbilt Assessment Scale (VAS) を用いて評価し、6例に不注意型、1例に混合型の基準を満たした。子どもの行動チェックリスト (CBCL) での検討、および不注意の関連要因を検討したが、知能、てんかん発作の抑制、てんかん局在など有意に関連するものは認められなかった。第2の課題として、ADHD の診断治療ガイドラインとして、小児科一般臨床の場面で遭遇することの多い併存症について文献的検討を行った。

(5) 単純例の薬物療法・予後，保護者のニーズ；分担研究，宮本信也

薬物療法の基本的考え方として、薬物使用の留意点で最も重要な点は、患児の周囲の人も含めた広い意味での環境調整であり、対症療法であっても、薬物療法は、患児自身のメリットのために行う、という姿勢が基本となることを明記した。薬物療法の適応、薬物療法の概要については具体的に投与方法、効果判定特にメチルフェニデート療法の実際など明記

した。

保護者は薬物療法のみでなく、ソーシャルスキルトレーニングやこどもや親へのカウンセリング、学校との連携、福祉サービスの情報提供などを医療機関に期待しており、継続して対応を受けることを求めている。これらについて医師が限られた診療時間のなかですべての希望を満たすことは無理がある。臨床心理士やソーシャルワーカー、看護師などとチームを組み、役割分担をして期待を担っていくことが必要と考えられる。グループセラピーの態勢づくりや、地域の福祉サービスや教育関係のサービスを発掘し連携をつくっていくことも医療機関の負担を減らし、かつ満足度をたかめるために必要な方策と考えられた。

ADHD 児の長期予後については ADHD に行方障害、家族問題、他の発達障害などを合併・併存している場合に反社会的行動や精神障害が合併しやすいことを指摘するものが多い。ADHD の症状は環境要因にも関係することから、我が国における ADHD の予後に関する調査が必要である。今回、ADHD と診断された患者の予後を検討するための調査票を作成して検討した。今後、さらに予後調査を充実していくことは ADHD 児とその家族に対する包括的支援のための手引きを作成する上での重要な知見を得るために重要であると考えられた。

(6) 薬物療法以外の治療（行動療法）分担研究；山下裕史朗。

小児科における注意欠陥多動性障害に対する診断・治療ガイドライン作成にあたって、以下の研究を行った。1) 米国以外では、初めての ADHD 児のための夏期治療プログラムの久留米市での実施、2) 米国の研究者を招いて、Buffalo での ADHD への包括的治療法や最新の知見をわが国の医師、一般へ紹介・啓発を行う、本研究班の班員との話し合いを通じて治療ガイドラインに盛り込むべき内容を検討した。夏期治療プログラムは、子どもの行動改善に多大

な効果があるだけでなく、友達関係の改善、自尊心の向上など、病院では治療困難な領域の改善も認められた。また支援者の人材育成にも役立つことがわかった。

(7) 複雑例の薬物療法、問題事例・精神科との連携；分担研究，齊藤万比古

わが国における ADHD の子ども診断や治療に関する現状を調査する目的で、小児神経科医および児童精神科医を対象とした「注意欠陥/多動性障害 (ADHD) の診断・治療に関する調査」を行った。その調査によって、わが国における ADHD 診療経験者によるエキスパート・コンセンサスの資料を得、ガイドライン作成のための基準とした。今回は ADHD の子どもに対する薬物療法に関する質問項目について、①併存障害のない ADHD への第一選択薬は Methylphenidate という回答は 510 名で、有効回答 530 名のうち 96.2% を占めていた。②チック、不安および抑うつ、攻撃的な問題行動を伴う ADHD への第一選択薬はいずれも Methylphenidate だった。③その他に用いられる薬物は、Carbamazepin などの「気分安定薬」、Haloperidol、Risperidone などの「抗精神病薬」、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)、三環系抗うつ薬などの「抗うつ薬」の三種類の薬物だったという結果が得られた。これらの結果から、わが国における ADHD の子どもへの薬物療法では、①第一選択薬となっているのは Methylphenidate であること、② Methylphenidate の単独投与によって十分な効果が得られない時や併存障害があった場合には、「気分安定薬」、「抗精神病薬」、「抗うつ薬」を単独で、あるいは Methylphenidate と併用して用いられていることが多く、第二選択薬と考えられる「気分安定薬」「抗精神病薬」「抗うつ薬」の三種類に使用順位はつけ難いといったわが国の ADHD の子どもへの薬物療法の現状が明らかに

なった。

第 2 の課題である小児科における ADHD の診断治療のガイドラインとして、1) 難治例の薬物療法、2) ADHD の診療における小児科と児童精神科の連携についてまとめた。

(8) 主要な evidence study 解説；分担研究，田中英高。

本研究は、日本における一般小児科医を対象とした ADHD ガイドラインを作成することが目的であるが、その作業はできる限り Evidence-based な考え方に則って進めることが期待されている。そこで、世界の ADHD 研究、中でも EBM を重視した近年の研究のデータベースを作成し、参考資料とすることが本章の目的である。それらの多くの研究が俯瞰できるように概説を加えた。

2) 医師のみによる多施設共同臨床研究は、前述のとおり、企業の協力は得られず、結果として研究班により以下の書類を作成し、主任研究者施設 (東京医科大学) における倫理委員会への提出し、承認を得た。(1) 通常の治験と同様の内容を網羅した研究計画書、(2) 被検者保護者用の同意説明書、(3) 本人 (小児 ; 6 歳—12 歳) 用の同意説明書、(4) MPH は「麻薬および向精神薬取締法」に該当するため、購入および使用に際しての法律遵守を明記した書類。以上の承認は平成 17 年 9 月に提出し、再審査のうえ同 11 月末日付けで承認された。しかし準備段階で以下の問題点が発生し、結果参加可能施設は 2 施設のみとなった。

問題点：1) MPH は古典的薬剤でもあり、企業においてもプラセボ薬はすでになく、通常の方法による二重盲検法は実施困難であった。これに対しては米国のこの領域における第一人者であり、上記研究班の海外協力者 (アドバイザー) である NY 州立大学 Buffalo 校教授 W. E. Pelham 博士のアドバイスによりカプセル

充填方式を用いることで実施可能となった。

2) 麻薬および向精神薬取締法の解釈の問題。当初から様々な制約があることは各種報道資料で、社会的問題が山積みしていることは周知であり、常に企業からも警察当局をはじめ様々な制約が課せられていることを伝え聞いていた。このため同法に関係するMPHを研究班の所属する薬局で調合する場合、(1) 別の施設への持ち出し不可能、(2) 各施設で各々薬局の協力が不可欠であった。また各々の施設の倫理委員会を通過しないなども重なり、しかし6施設では薬局の協力が得られない事態が発生、前述のように実施可能は2施設となった。結果、臨床研究は平成18年1月から3月まで小規模で実施となった。少人数のため優位性検定は不可能であったが、MPHの二重盲検法による有用性は確認された。

3) 客観性のある診断・評価尺度の開発としてBrown ADHD 診断スケール日本版などの翻訳、比喻皮肉テスト音声版を開発した。その詳細は分担研究報告書に詳述した。

#### 4) 海外の研究者との交流と情報交換

16年10月に米国NY州立大学Buffalo校と関連施設実践療育視察、CHADDに参加し国際的ネットワークを構築。11月韓国Ann教授、米国Pelham教授を日本小児精神神経学会(会長;山下裕史朗)に招聘、東京で一般講演会開催。17年6月日本小児神経学会へのBrown教授来日にあわせ意見交流会開催。8月米国の専門家3名を招聘し日本初の夏期治療プログラムを久留米市で2週間開催。11月Pelham教授を長寿科学振興財団の援助により招聘、久留米・広島(少年院視察)・神戸・大阪・東京で一般公開講演会を開催した。

また平成17年8月に米国から行動療法専門家3名を招聘して、久留米市で本邦初の夏季治療プログラム(STP)を多数のボランティア

の協力のもと実施し、その成果は分担研究者;山下裕史朗が各種学会にて講演し、治療の有用性を啓発している。

#### D. 結論

ADHDに対するガイドラインは、文部科学研究事業、および精神神経疾患委託研究事業からも各々報告書が提出され、多数の情報が網羅されているものである。しかし日常一般診療にて、感染症をはじめとして多数の小児患者を診察し、時間的制約が多く、かつ小児精神神経領域に必ずしも精通していない一般小児科医にとって、残念ながら上記のガイドラインは専門的部分もあり、小児科診療の現場で使用しやすいとは言い難い側面も指摘されていた。本研究班ではこの点を踏まえて、アルゴリズムを用いたり、実際の診療の場面を想定したQ&Aを随所に織り込むなど工夫し、かつ親の会のメンバーをアドバイザーとして参加していただくなど、臨床現場で使用しやすいガイドラインを目指した。ADHDに対して薬物療法としてMPHが有用であることは、諸外国の論文にてエビデンスあるデータが多数報告されており、明白であるが、小児適応が通っていない本邦において、その使用方法はガイドラインのないまま現場の医師の裁量で処方されており、診断の曖昧さ、過量投与、長期投与、包括的医療の不備なままで薬物投与のみおこなわれている現実が、従来のアンケート調査で明確となっていた。

これらの問題点を、我々は深く反省し、社会的ニーズの高さを自覚し、今後適切なる包括的治療がおこなわれることを期待し、最終年度の報告とする。

#### F. 研究発表(平成17年度)

##### 論文発表

1. 宮島祐, 中嶋光博, 星加明德. 小児の心身症: 生物学的背景と疾患概念の変化, 小児の徴候と小児科の役割について. 小児科診療2005, 57, 235-242.
2. 宮島祐, 星加明德. チックの薬物療法. 日本小児臨床薬理学会誌, 2005, 17(1) 70-73
3. 宮島祐. ADHDの病態仮説. 臨床精神薬理, 2005, 8, 875-877

4. 宮島祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識, 31 行動異常. pp 393-396, 新興医学出版社, 東京, 2006
5. 宮島祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識, 33 チック. pp 403-406, 新興医学出版社, 東京, 2006

【報告書】

1. 宮島 祐、他. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究（H16-医薬-001）」平成16年度分担研究報告「小児の向精神薬の適正使用に関する製薬会社の意見」、p269-271.
2. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究(H15-小児-003)」平成16年度総括報告書1-4.
3. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究(H15-小児-003)」平成16年度分担研究報告書「ホームページ作成」p48-56.
4. 宮島 祐. 厚生労働科学研究費補助金小児疾患臨床研究事業「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究(H15-小児-003)」平成16年度分担研究報告書「米国出張・視察報告書」p57.

G. 研究発表

【学会発表ならびにシンポジウム】

1. 宮島祐. 小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究班設立の経緯と研究課題の概要について 第47回日本小児神経学会シンポジウム. 2005年5月.
2. 石崎優子、大澤真木子、宮島祐ほか. 小児神経、小児心身および小児精神神経学会会員の向精神薬の適性使用に関する意識調査. 第32回日本小児臨床薬理学会. 2005

年10月.

3. Yuko Ishizaki, Tasuku Miyajima, Makiko Osawa, et al. Pediatrician's Perspectives for the Common Psychosocial Problems of Children in Japan. The 1st Congress of Asian Society for Pediatric Research. 2005年11月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 平成18年夏までに本研究班によって集積された結果をもとに、中央法規出版社から「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン」を上梓する予定。

## 【資料】

### 1. MPHについて

小児科におけるADHDの治療については、薬物療法のみには頼るのではなく包括的医療が重要であることは知られている。しかし、ADHDについてMPHを用いた薬物治療を適正におこなうことで、その治療効果が向上することも事実であり、米国、英国、フランス、ドイツをはじめとした主要諸外国においてADHDに対する小児適応となっており、Nelsonでも主要な薬物治療の第一に挙げられている。一方、本邦におけるMPHの適応疾患はナルコレプシーと他剤で治療効果のない遷延性うつに対する併用薬剤としてのみであり、ADHDは適応となっていない。このため地域によっては保険請求で査定を受けたという現実もある。本邦では元々小児精神神経領域の薬剤のほとんどが小児適応となっていない現状と併せ、MPHの薬価が廉価であり新たな治験、適応拡大を企業がおこなうことは経済的に見合うものではないこと、さらにはMPHの覚醒作用に由来する成人領域での悪用・乱用が社会的問題になっていることなどを理由として、日本での唯一の販売会社はMPHの小児ADHDへの適応拡大は全く念頭がなく、医師主導型臨床研究に協力することもできない(社会的な制約がある)との報告を受けている。唯一の救いは、同社が国内外の情報については情報提供の意思は持っており、本研究班の活動においても情報提供があり、同社の集計する国内データが得られた。

【リタリン®;厚生労働省へN社からの国内報告状況】

# 1 : 最近3年間の4月1日~3月31日までに完了報告を行った症例数(差し替え報告を行った場合は1件として登録)

平成14年度:報告例数5例、死亡例0例、心血管系副作用:0件

平成15年度:報告例数17例、死亡例1例(副作用名:死亡NOS)、心血管系:0件

平成16年度:報告例数34例、死亡例2例(副作用名:死亡)、心血管系:0件

\*死亡例に小児は含まれていない。

# 2 : 心血管系の副作用収集状況 (MedDRA /J

PT)

2例4件(平成17年度の報告症例) 不整脈2件(準重篤)、高血圧1件(準重篤)、動悸1件(準重篤)

# 3 : 本邦承認日(当初の適応症;うつ病、抑うつ性神経症):1957年(昭和32年)10月8日

# 4 : 企業への問いに対する回答

1) 一年間のリタリン®の販売個数は。

2000年:販売錠数は約2000万錠

2005年:販売錠数は約2800万錠

そのうち小児に使用されたと推定される量は。

2001年報告書で約10%と掲載した推計値は2000年の社内データで必ずしも正確な値ではなく、また現時点での小児に使用されている比率も不明だが、2000年時点と比較して増加傾向にあると予測。

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する  
診断治療ガイドライン作成に関する研究」

(主任研究者；宮島 祐)

メチルフェニデート多施設共同臨床研究  
ADHD児を対象としたメチルフェニデート（リタリン®）  
の有効性と安全性の研究

研究計画書

## 1. 研究課題

厚生労働科学研究費補助金；小児疾患臨床研究事業「小児科における注意欠陥／多動性障害に対する診断治療ガイドライン作成に関する研究（主任研究者；宮島祐）」におけるメチルフェニデート多施設共同臨床研究；ADHD児を対象としたメチルフェニデート（リタリン®）の有効性と安全性の研究

目的：諸外国では6歳以上の小児において注意欠陥／多動性障害（ADHD）治療薬として承認され、その有効率が70～80%と高率であることが実証されているメチルフェニデート（MPH；リタリン®）は第一選択薬として使用され、ADHDの治療上不可欠の薬剤として位置づけられている。本邦においても小児医療の現場ではリタリン®はADHDに対する治療薬として、繁用されている事実がある。しかしADHDに対する治療薬としては保険適応となっていない（適応外使用）矛盾が存在している。この矛盾の原因として、

（1）本邦で承認された時点ではADHDの概念が存在しなかったこと。

（2）本邦では多施設共同研究は少なからず実施されているが、小児を対象として二重盲検を用いたMPHの有効性、安全性を検討したエビデンスがあると評価される臨床研究が行われていないこと。

（3）発売以来時間が経過しており、薬価は低く、企業が新たに適応申請するための治験を行なうには経済効率からもそぐわない事実。

などが挙げられる。その一方で、適応外使用であるがために、MPHの用法・用量が処方する医師の裁量にゆだねられている事実も散見され、早急な解決が望まれている。

これらの現状を打開するために本研究班は二重盲検を用いた多施設共同臨床研究により、本邦小児におけるMPHの用法・用量とその有効性・安全性についての検討を行なうことは、社会的ニーズの高さからも極めて重要と考え、実施計画を立案した。

## 2. 研究代表者

|       |        |    |                 |    |     |
|-------|--------|----|-----------------|----|-----|
| 氏名    | 宮島 祐   | 所属 | 東京医科大学小児科       | 職名 | 講師  |
| 研究分担者 |        |    |                 |    |     |
| 氏名    | 田中 英高  | 所属 | 大阪医科大学小児科       | 職名 | 助教授 |
|       | 林 北見   |    | 東京女子医科大学小児科     |    | 講師  |
|       | 宮本 信也  |    | 筑波大学心身障害学系      |    | 教授  |
|       | 山下 裕史朗 |    | 久留米大学小児科        |    | 助教授 |
|       | 小枝 達也  |    | 鳥取大学地域教育学部      |    | 教授  |
|       | 加我 牧子  |    | 国立精神神経センター知的障害部 |    | 部長  |
|       | 齊藤 万比古 |    | 同 児童思春期精神保健部    |    | 部長  |

3. 審査区分：その他の臨床研究、

4. 研究概要（目的と方法）



方法：

#1 研究デザイン (1) 多施設共同研究、(2) 可変用量、(3) 治療効果到達レベルでのプラセボ薬を用いた二重盲検

#2 対象 (1) 初診患者 (MPH未投与患児) (2) DSM-IVによりADHD (混合型・不注意優勢型・多動性衝動性優勢型) と診断した6歳~12歳 (3) 4号カプセル服用可能者 (4) 本研究の目的を理解し、同意取得の患児・家族。8施設で2-3例、合計20症例を目標とする。

#3 対象薬剤；製造；チバガイギー社、販売；ノバルティファーマ社より研究班の研究費より購入、製品名；リタリン®錠剤10mg

二重盲検用；真薬リタリン®・プラセボ薬 (乳糖) とともに4号カプセルに充填して使用、リタリンは錠剤を粉末状にし1カプセル5mgを充填する。

カプセル充填；東京医科大学病院に4号カプセル充填器購入済み (研究費)

## 5. 実施場所及び実施期間

東京医科大学病院および分担研究者所属施設 (大阪医科大学病院、東京女子医科大学病院、筑波大学病院、久留米大学病院、国立精神神経センターおよび関連施設)

実施期間；平成18年1月16日から平成18年2月28日まで1カ月半を研究期間とする。

## 6. 申請事項の倫理・社会的問題点 (人権の擁護、同意、危険性など) への対策

倫理委員会は主任研究者所属の東京医科大学を第一とし、また倫理委員会のある施設は各々において審査を受け、施設内に委員会が設置されていない場合は学会あるいは大学に審査をゆだねることとする。

研究参加施設。ADHDの実地診療経験豊富な専門外来を担当する医師 (分担研究者と研究協力者が担当)。

セキュリティ遵守のため分担研究者のコンピューター管理意識を高め (コンピューター管理；沼部博直) たうえて、インターネット上で、臨床研究プロトコルを開示し、本研究の意図を理解して下さった患者・ご家族を対象に設定する。

実施方法。診断評価尺度および研究班で初年度開発のツールキット、皮肉比喻テストを用いて、鑑別を含め診断した重度以上のADHDで薬物療法の適応と診断し、かつ家族の同意が得られた場合のみ治療開始し、有効量まで1週間隔で錠剤により5-10mg漸増する。有効量となった時点でプラセボ薬を用いた二重盲検を行い、効果判定は再度評価尺度、ツールキットを用いて判定する。

二重盲検薬剤の調整には薬理学専門家 (東京医科大学薬理学教室松宮教授) を配置する。MPHは錠剤を用い、研究班施設でプラセボ薬を作成することとした。

有害事象発生時の対応；患者への不利益とならないことを第一とする。予想されない出来事を含め、問題が発生した場合は可及的速やかに事務局 (仮) を中心として、厚生労働省への報告と合わせ対応し、インターネットを用いて患者への公開も行う。

## 7. 研究成果報告

平成 17 年度研究報告書に結果概要を報告し、平成 18 年 4 月 21 日の第 109 回日本小児科学会で第 1 報を報告、その後さらに結果解析をおこなったうえで公的に発表する予定である。

## 8. 研究使用薬剤

### 1) 使用薬剤の物理化学的性質

塩酸メチルフェニデートは白色の結晶性の粉末で臭いはない。水またはメタノールに溶けやすく、エタノールまたはクロロホルムにやや溶けやすく、アセトンには溶けにくい。水溶液の pH は 3.5~5.0 であり、分子式は  $C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ 、分子量は 269.77 である。

### 2) 非臨床薬理作用

ラットを用いての研究では、脳内におけるメチルフェニデートの結合部位を検討した結果、*in vitro* 試験ではラット線条体においてシナプス細胞膜に存在するドパミン取り込み部位（=ドパミントランスポータ；DAT）に結合することが示唆された。さらに健康成人にメチルフェニデートを経口投与し、PET を用いて検討した結果では、用量依存的に DAT に結合することが明らかとなった。脳内神経伝達物質に対しては、ラットの *ex vivo* 試験において、メチルフェニデート腹腔内投与 60 分までノルエピネフリンおよびセロトニン含有量の減少（間脳—中脳、橋—延髄）、ドパミンの上昇（尾状核、間脳—中脳）が認められ、*in vivo* 試験ではラット側坐核において細胞外ドパミン量を上昇させることが明らかとなった。

ラット摘出肝臓、腎臓および脳を用いた *in vitro* 試験およびメチルフェニデート腹腔内投与後の脳を用いた *ex vivo* 試験においてモノアミンオキシダーゼ（MAO）活性阻害作用が認められた。

メチルフェニデートにより惹起されるラットの常同行動がレセルピン前処置により拮抗されることから、メチルフェニデートはレセルピン感受性のシナプス小胞に作用し、ドパミン遊離を促進することが示唆された。

以上から、メチルフェニデートはシナプス終末部に存在する DAT に結合することにより、ドパミン再取り込み阻害作用を有し、さらに MAO 阻害による神経細胞内ドパミン代謝の抑制作用およびレセルピン感受性シナプス小胞からのドパミン遊離促進すると考えられた。これらの作用により、メチルフェニデートは線条体、側坐核、尾状核、間脳および中脳のシナプスにおいてドパミン量を上昇させることが示唆されている。このドパミン量の上昇が、脳内ドパミン量が減少している注意欠陥／多動性障害（ADHD）患者において治療効果を発揮するものと推察される。

### 3) 一般薬理作用

マウスおよびラットにメチルフェニデートを腹腔内投与または皮下投与して自発運動量を検討した実験では、用量依存的な自発運動量の増加が認められた。高用量では常同行動の増加が認められている。イヌにメチルフェニデートを静脈内投与したとき、心拍数の減少および平均血圧の上昇が認められた。

#### 4) 毒性

マウスにおける最小致死量は、雄 350mg/kg 以下、雌 350mg/kg であり、運動亢進、呼吸促迫、噛み動作、体重低下が投与全群で認められた。雄では個別飼育と群飼育の間に死亡例数に差は認められなかったが、雌では個別飼育することで死亡例数の減少が認められた。

#### 5) 臨床試験

国外においては ADHD の疾病概念が確立する以前から、二重盲検を用いた多施設共同研究が学習障害あるいは多動児を対象に行われており、エビデンスが確定しているといえる。1977 年に Barkley は 1958 年から 1975 年までに二重盲検が行われている 14 研究論文を検討し、866 例中、77% (51-94%) に MPH の有効性があると報告している。この有効率はその後 ADHD の概念が確立した後のエビデンスある研究論文でも同等の結果であり、欧米では ADHD に対し MPH が認可されているのは周知の事実である。さらに乱用を防ぐ意味からも 2001 年に米国小児科学会から新たにガイドラインが提唱されている。一方、本邦では小児を対象とした MPH の多施設共同研究は、1978 年に武貞らが 6 施設で実施した小児異常行動 159 症例に対する有用性についての研究が、現在に至るまでの最大規模の研究と考えられる。しかし、この研究は ADHD の概念が出来上がる以前の微細脳損傷についての研究であり、この研究を含め本邦では MPH について二重盲検法を用いた研究は皆無である。

平成 11 年度厚生科学研究「小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究（主任研究；大西鐘壽）」研究班報告書において、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会合同研究により、その概要が報告され、続いて同研究班平成 13 年度研究報告書において、日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会合同研究がおこなわれ、平成 11 年以降に発表された諸外国における二重盲検法を用いたエビデンスある臨床研究論文が整理報告されており以下に参考として掲示する。

【MPH 投与量について検討が行われている論文】

# 1 : Impairment and Dependent Responses to Different Methylphenidate Doses in Children with ADHD

Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, et al (USA/Columbia Univ)

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2), Feb. 2001: 180-187

ADHD 児 289 名を対象に、MPH と placebo-control を用いた二重盲検法が行

なわれ、placebo、とMPHについて少量、中等量、多量を各々28日間投与された。

結果；体重25kg以下の子供には1日量35mgが用量上限であり、MPHの治療効果反応は77%にみられた。

【低年齢に対する処方、効果と副作用】

# 1 : Efficacy of Methylphenidate Among Preschool Children with Developmental Disabilities and ADHD.

Handen BL, Feldman HM, Lurier A, Murray PJ

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38(7) Jul. 1999; 805-812

対象は4歳から5歳11ヶ月の11名の幼稚園の発達障害とADHDの小児、MPHとplacebo-controlを用いた二重盲検法が行なわれた。

MPHは0.3mg/kgと0.6mg/kg、およびplaceboを投与。効果判定には教師による行動チェックリスト、および診察時の活動レベル、注意力、大人の質問に対する反応が観察され、副作用については教師と親がチェックリストを用いて記録した。

結果；11人中8人が薬物療法に反応しており最小でも40%の減少がみられた。効果判定尺度はコナーズHyperactivity indexあるいは幼稚園児に対する行動質問票の多動-不注意のsubscaleを用いた。副作用では5人に社会的引きこもり、啼泣の増悪、過敏性がみられ特に0.6mg/kgの投与で顕著であった。発達障害とADHDの幼稚園児でもMPHの反応は学童での精神遅滞とADHDの児と同様の反応を示すが、副作用の発現の可能性が高いとの結果であった。

【治療効果判定について二重盲検が実施されている論文】

# 1 : Effects of Methylphenidate (Ritalin) on Auditory Performance in Children with Attention and Auditory Processing Disorders.

Tillery KL, Katz J, Keller WD (USA/New York)

J Speech Lang Hear Res. 43(4), Aug. 2000; 893-901

ADHDと中枢性聴覚障害を合併している32名を対象に、MPHとplacebo-controlを用いた二重盲検法が行なわれた。3種類のCentral Auditory Processing test(CAP;SSW,PS,SN)、Auditory Continuous Performance test(ACPT)を用いて評価を行い、3種類のCAPでは有意差はみられなかったが、ACPTではMPHは有意により結果が得られた。

# 2 : Double-blind Methylphenidate trials: practical, useful and highly endorsed by families.

Kent MA, Camfield CS, Camfield PR.(Canada)

Arch Pediatr Adolesc Med 153(12), Dec. 1999; 1292-1296

センターの「N of 1」試験に登録している学童でDSM-IVを用いて診断したADHD児50名にMPHとplacebo-controlを用いた二重盲検法が行なわれた。