

## B. 研究方法

平成 14 年 4 月に長崎大学医学部附属病院の倫理委員会に本検討について申請、承認を受けた。同年 6 月より 13 歳～39 歳 (平均 24.3 歳)、IQ 20 未満～48、体重 42～75kg (平均体重 57.1kg) の計 20 名の DS 患者 (男女比は 12:8) に塩酸ドネペジルを投与している。そのうちの、14 名はダブルブラインド検討を 6 ヶ月間行い、その後全員に実薬を使用している。他の 6 名はそのまま、実薬を使用している。症例によっては副作用などによって量を調節せざるを得なかった。実際の使用経過は、投与量は当初 3 mg/ 日を 1 週間投与後 5 mg/ 日に増量していたが、副作用の出現頻度の問題から、現在は 3 mg/ 日を基本にしている。3 mg/ 日を 1 ヶ月投与した後、血中濃度を測定して、効果、副作用を加味して場合によっては増減した。

評価は、1 ヶ月毎の診療と両親の印象、行動適応尺度、田中ビネー知能検査、絵画語い発達検査、SM 社会生活能力検査で行った。

さらに、DS 支援団体に QOL 改善のための薬剤使用に関するアンケート調査を行った。

## C. 研究結果

### ダブルブラインド結果

試験終了時における DS 患者の QOL の改善効果結果を表 1 に示す。効果については種々の客観的評価とともに両親との面接質問法を中心に行っている。実薬投与群では、すべての被験者に何らかの効果が認められ、特に、著効を示した被験者は、全体の 57.1% であった。改善内容としては、コミュニケーションの向上、記憶力の向上、反応が早くなった、実際の会話語数の増加、発語の明瞭化などが見られた。プラセボ投与群では、やや有効が 57.1% と最も高い割合を示した。

### 全体の効果に関する評価

これまでの 20 名の患者については、全ての面で全く変化がないかかえて不利益な状況になった症例は皆無であった (表 2)。中には、IQ が 6 ヶ月の間に 2 歳 9 ヶ月相当が 3 歳 10 ヶ月相当に上昇を認めた男性例 (P) や、ABS 検査で大幅な向上を認めた症例 (C, L) も存在した<sup>17)</sup>。年齢、性別や投与前の IQ については効果との関

連性を認めなかったものの、投与期間については長く続ける方が効果が強い傾向があった。最年長として 39 歳の DS 患者が 2 名本研究に参加しているが、どちらも良い状態を維持している。

### 副作用について

実薬投与群において、3mg 投与では中等度以上の副作用は全員に認めなかった。5mg へ増量することにより、全員に何らかの副作用が一時的に認められたが、3mg に減量することによりそれらの症状はほぼ消失した。1名の被験者 (E) は、家族の希望により中断した。一過性筋力低下を認めた症例 (L) もあったが、特に薬剤量の変更などなく数日で改善した。点滴加療が必要なほど、重篤な嘔吐下痢を認めた患者 (D) も 1 名存在したが 3 mg/ 日に戻して以降全く問題が認められない。プラセボ群から実薬に代えた群については、確かに副作用の頻度は増加しているが容認できるくらいのものであった。1例 (J) はもともと脂肪肝があり肝機能が良好でない患者で、実薬投与と時を同じくして増悪した。肝生検にて非アルコール性脂肪性肝炎の診断であったが、本薬剤との因果関係は不明であった。しかし、薬剤アレルギー感受性テストで陽性であったため、中止した。

### 血中濃度について

DS 患者では本薬剤の効果を AD 患者より期待できると思われる反面、副作用にもより深い注意が必要であると思われる。我々は、服薬 4 週後のドネペジル投与直前血中濃度を BML に依頼して測定した。結果を図 1 に示す。著効を示した DS 患者の血中濃度 (ng/ml) は、26.6、13.8、23.0、20.0、33.4、31.6 と 1 人を除いて、20 ng/ml を超えていた。検討した DS 患者で血中濃度が最も高い 2 名はいずれも著効であった。副作用についても効果と同様に高い方が出現する可能性が高かった。

健康成人と比較して、DS 患者の血中濃度は t 検定で  $P < 0.001$  の危険度で有意差を認めた<sup>18)</sup>。

### DS の QOL を高める目的での薬剤治療に関するアンケート調査

DS は、疾病ではなく多様性の 1 つであるという考え方がある。一方、原因不明の急激な後退現象を示す例な

ど何らかの緊急的対策が必要な患者が存在するのも事実である<sup>19)</sup>。そのため、QOLを高める目的での薬剤使用についてDS患者・家族の意識をアンケート調査にて行った。200名中116名(56.0%)からの回答があり、結果は概ね支持的であった(表3)。

#### D. 考案

##### 考察

AD型痴呆症の治療薬である塩酸ドネペジルは、先天的な疾患であるDSの治療剤として、効き幅に個人差を認めるものの、有効であると思われる。ただ、現存の客観的な評価法については問題が残存している。DS患者自身が気分的ムラが大きく、患者本人に行う直接的な評価に関しては再現性が乏しい傾向になりうる。さらに、家族の印象と評価結果とが必ずしも連動しないことも判明した。この差異を埋めるべく、様々な検査法の中で最も客観的に判定できる評価法の確立が急務である。

本薬剤はDS患者において、痴呆の有無、年齢、IQの程度に関係なく使用できそうである。DS患者とその家族にとって最も重要と思える日常生活におけるQOLの向上を実現できる可能性がある。しかし、その一方、ある程度自己表現ができるようになると、したくないことには否定的な態度にでたり、パニックが起こったりして家族にとっては、手放して歓迎しにくい状況になることもあり得る。このことも含めて、家族自身も何がDS患者にとって望ましいのか、また、家族としてどのような対応をとっていくべきかなどを良く考える必要がある。本薬剤は、ADに対しての症状の進行を遅らせることを目的とした治療薬であるが、DSの脳内コリン作動性システムからいえばADと同様に有効であると推測される。実際に行った結果は、おそらくAD患者の改善度を遥かに凌駕する有効性を示した患者が少なからず存在した。しかし、その反面、明らかに、副作用の面でもコリン作動性の過反応と思える症状が、AD病患者と比べて増加するのも事実である。これは、DS患者の薬剤感受性に特徴があるのかもしれない。本薬剤の血中濃度を調べてみると、正常コントロールより明らかに高い。このことが効果、副作用ともに強く出ていることに寄与しているのはおそらく間違いないと思われる。そのメカニズムについては現時点で不明である。低容量(3 mg/日)を基準とすると、比較的安全に使用

できると思われる。また、効果が乏しい場合は、血中濃度を参考にしつつ増量するのが良い方法と思われる。ダウン症候群患者は、肥満体型の方が多く、それが関係してか、肝機能の若干の異常を認めることも少なくない。脂肪肝が強い患者は、非アルコール性脂肪性肝炎などに気をつける必要がある。

DS家族からの要望も高く、本薬剤を実際に使用する適応を厳格に定め、より良いガイドラインを構築していく必要がある。

#### E. 結論

結論として、本薬剤は、上手に使用すれば、DSのQOLの向上に極めて有用性が高い薬剤であると思われる。

#### F. 参考論文

- 1) Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *The Lancet* 2003; 361: 1281-1289.
- 2) Rumble B, Retallack R, Hilbich C, et al. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1446-1452.
- 3) Yates CM, Simpson J, Maloney AF, Gordon A, Reid AH. Alzheimer-like cholinergic deficiency in Down syndrome. *Lancet* 1980; 2: 979.
- 4) Casanova MF, Walker LC, Whitehouse PJ, Price DL. Abnormalities of the nucleus basalis in Down syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 310-313.
- 5) Mann DM, Esiri MM. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J Neurol Sci* 1989; 89: 169-179.
- 6) McGeer EG, Norman M, Boyes B, O' Kusky J, Suzuki J, McGeer PL. Acetylcholine and aromatic amine systems in postmortem brain of the infant with Down's syndrome. *Exp Neurol* 1985; 87: 557-570.
- 7) Kish SJ, Distefano LM, Dozic S, et al. [3H] vesamicol binding in human brain cholinergic deficiency disorders. *Neurosci Lett* 1990; 117(3) :

- 347-352.
- 8) Yates CM, Simpson J, Gordon A, et al. Catecholamines and cholinergic enzymes in pre-senile and senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. *Brain Res* 1983; 280: 119-126.
  - 9) Casanova MF, Walker LC, Whitehouse PJ, Prince DL. Abnormalities of the nucleus basalis in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 310-313.
  - 10) Holtzman DM, Santucci D, Kilbridge J, et al. Developmental abnormalities and age-related neurodegeneration in a mouse model of Down syndrome. *Proc Natl Aca Sci USA*. 1996; 93: 13333-13338.
  - 11) Hunter CL, Bimonte HA, Granholm AC. Behavioral comparison of 4 and 6 month-old Ts65Dn mice: age-related impairments in working and reference memory. *Behav Brain Res* 2003; 138: 121-131.
  - 12) Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishnan KR: Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1064-1065.
  - 13) Hemingway-Eltomey JM, Lerner AJ: Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1470.
  - 14) Lott IT, Osann K, Doran E, Nelson L: Down syndrome and Alzheimer disease: response to donepezil. *Arch Neurol* 2002; 59: 1133-1136.
  - 15) Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan RR, Kishnani PS: Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: a preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet* 2003; 116A: 111-116.
  - 16) Heller JH, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Sullivan JA, Crissman BG, Kishnani PS: Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week pilot clinical trial. *Am J Med Genet A* 2004; 130(3): 325-6.
  - 17) Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, et al. Dramatic Improvement in Down Syndrome-Associated Cognitive Impairment with Donepezil. *Ann Pharmacother* 2005; 39(3): 563-6.
  - 18) Kondoh T, Nakashima M, Sasaki H, Moriuchi H: Pharmacokinetics of donepezil in Down syndrome. *Ann Pharmacother* 2005; 39(3): 572-3.
  - 19) 菅野敦. ダウン症候群の早期老化—早期老化と青年期・成人期に現れる急激「退行」 特殊教育学研究 1997; 34(4): 69-75.
- G. 研究発表**
- (1) 学会については、
    - a. 平成 17 年日本小児遺伝学会総会で発表
    - b. 平成 17 年日本人類遺伝学会で発表
    - c. 平成 17 年日本小児臨床薬理学会で発表
    - d. 平成 17 年アメリカ人類遺伝学会で発表
  - (2) 論文については、
    - (1) T.Kondoh, N.Amamoto, T.Doi, H.Hamada, Y.Ogawa, M.Nakashima, H.Sasaki, K.Aikawa, T.Tanaka, M.Aoki, J.Harada, H.Moriuchi: Dramatic Improvement in Down Syndrome-Associated Cognitive Impairment with Donepezil. *Ann Pharmacother*, 39(3), 563-6, 2005 の論文
    - (2) T.Kondoh, M.Nakashima, H.Sasaki, H.Moriuchi: Pharmacokinetics of donepezil in Down syndrome. *Ann Pharmacother*, 39(3): 572-3, 2005 の論文
    - (3) 日本小児臨床薬理学会誌へ学会発表内容を中心に投稿中
    - (4) ファイザーのホームページ“Growth Hormone World”に 日本人類遺伝学会で発表した「ダウン症候群患者における塩酸ドネペジル投与の効果と安全性に関する研究」を紹介予定。
    - (5) " Helix Review Series: Dementia" に (1) の内容について紹介。

表 1. DS 患者のダブルブラインド検査結果

A. DS 患者への塩酸ドネペジル投与の 24 週ダブルブラインド検査結果

		著効	有効	微効	無効	総数
実薬投与群	(人)	4	3	0	0	7
	(%)	57.1	42.9	0.0	0.0	100.0
プラセボ	(人)	1	0	4	2	7
	(%)	14.3	0.0	57.1	28.6	100.0

B. 上記ダブルブラインド検査にてプラセボだった患者の実薬変更後  
6ヶ月の変化

		著効	有効	微効	無効	総数
プラセボ時	(人)	1	0	4	2	7
	(%)	14.3	0.0	57.1	28.6	100.0
実薬投与時	(人)	2	4	1	0	7
	(%)	28.6	57.1	14.3	0.0	100.0

注) 効果判定は、診療と患者両親の印象、行動適応尺度、田中ビネー知能検査、  
絵画語い発達検査、SM 社会生活能力検査結果を総合的に判定した。

表2. DS 患者20名の塩酸ドネペジル治療の結果

A. 全体の結果

	著効	有効	微効	無効	計
数 (%)	8 (40)	10 (50)	2 (10)	0 (0)	20 (100)

B. 性別

	著効	有効	微効	計
男性	4 (34)	7 (58)	1 (8)	12 (100)
女性	4 (50)	3 (38)	1 (12)	8 (100)

( ) は%を示す

D. 知能指数 (IQ)

	著効	有効	微効	計
< 30	2 (50)	2 (50)	0 (0)	4 (100)
30-39	3 (30)	6 (60)	1 (10)	10 (100)
> 40	3 (50)	2 (33)	1 (17)	6 (100)

( ) は%を示す

C. 年齢

歳	著効	有効	微効	計
10-19	2 (33)	2 (33)	2 (33)	6 (100)
20-24	2 (33)	4 (67)	0 (0)	6 (100)
25-34	3 (60)	2 (40)	0 (0)	5 (100)
>35	1 (33)	2 (67)	0 (0)	3 (100)

( ) は%を示す

E. 治療期間

月	著効	有効	微効	計
< 9	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)
10-19	1 (25)	2 (50)	1 (25)	4 (100)
20-29	0 (0)	2 (100)	0 (0)	2 (100)
>30	7 (70)	2 (20)	1 (10)	10 (100)

( ) は%を示す

塩酸ドネペジル  
血中濃度

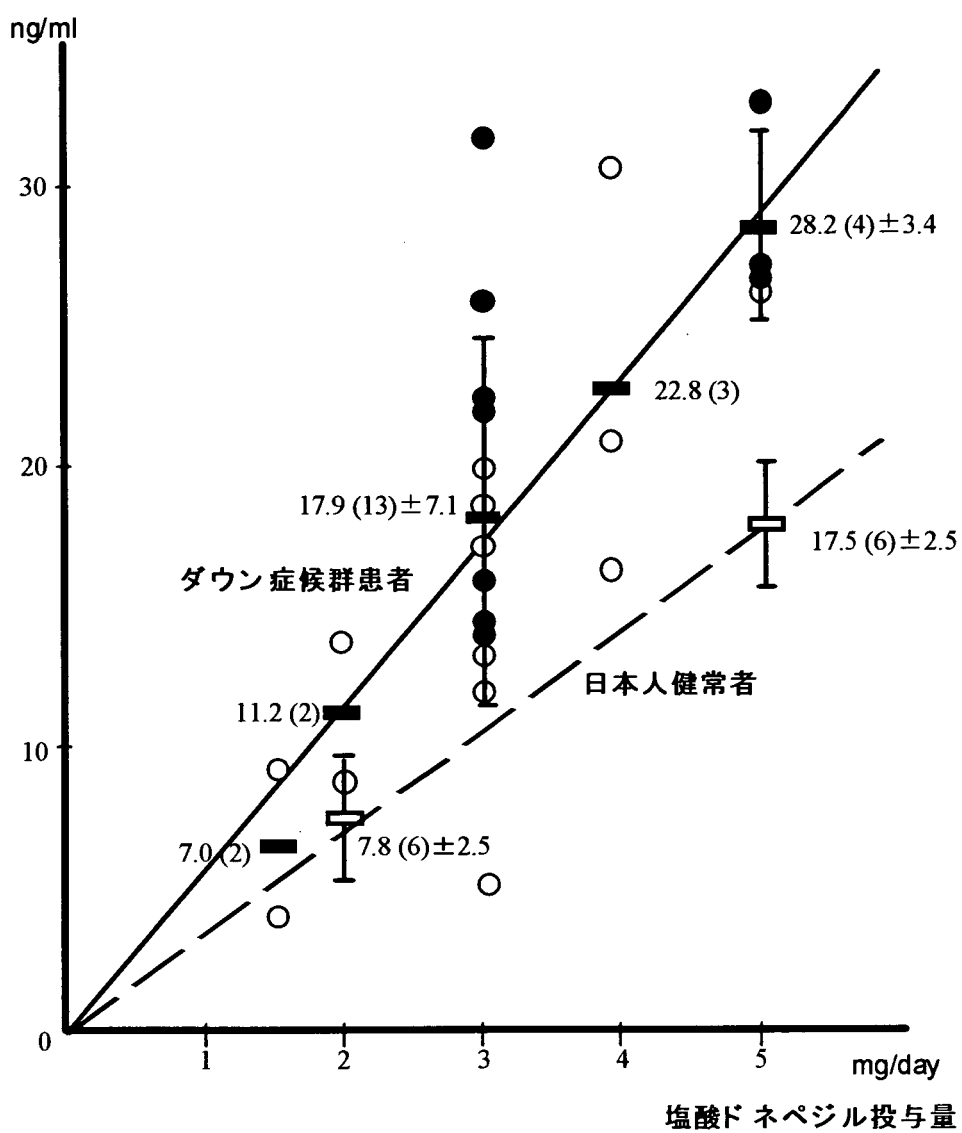


図1. ダウン症候群患者と健常者の塩酸ドネペジル血中濃度

○副作用なし ●副作用あり

**日本小児精神神経学会, 日本小児心身医学会, 日本小児神経学会 3 学会合同研究報告;  
小児の注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデートの適正使用についての取り組み**

分担研究者 日本小児精神神経学会 宮島 祐 東京医科大学小児科

**研究要旨**

小児精神領域関連3医学会(3.日本小児神経学会, 12.日本小児心身医学会, 14.日本小児精神神経学会)合同研究における小児適応要望薬剤リストではメチルフェニデートは常に第一位であるが、その一方で医学的のみならず社会的にも様々な問題を抱えていることが明白となっている。そのため3医学会合同で「小児の注意欠陥/多動性障害に対するメチルフェニデートの適正使用」を重要課題として掲げ、平成15年度から3年計画で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」を行ない、メチルフェニデートについて二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究の実施、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の原案を作成した。また小児薬物療法検討会議において、3医学会合同(主幹;日本小児神経学会)でメチルフェニデートについての要望書を作成し、12月に原案(修正版)を提出した。

**共同研究者**

石崎 優子 関西医科大学小児科  
伊藤 正利 滋賀県立小児保健医療センター

**研究協力者**

宮地 泰士 名古屋市立大学小児科  
深井 善光 東京都立清瀬小児病院  
永井 章 国立成育医療センター総合診療科  
大澤真木子 東京女子医科大学小児科  
林 北見 東京女子医科大学小児科  
石崎 朝世 発達協会王子クリニック  
田中 肇 旭川医科大学小児科

児の注意欠陥/多動性障害(ADHD)に対するMPHの適正使用」を重要課題として掲げ、その問題解決を目的とした。

**B. 研究方法**

本研究班の問題点抽出により、3医学会合同で厚生労働科学研究費補助金:小児疾患臨床研究事業に応募し、平成15年度から3年計画で「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」を立ち上げ、以下の研究を行なった。

- (1) MPHについて二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究を平成18年1月から3月にかけて実施。
- (2) 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の原案を作成。

**C. 研究結果**

- (1) MPHについて二重盲検法を用いた多施設共同臨床研究:

平成15年度から3年計画で行なわれた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」の班員は3医学会から選抜した会員により構成し、ADHDに対するMPHの二重盲検法を用いた多施設共同

**A. 研究目的**

平成10年から始まった小児精神領域関連3医学会(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)合同研究において、メチルフェニデート(methylphenidate: MPH)は小児精神領域の薬剤として常に小児適応の要望第一位であるが、その一方で医学的のみならず社会的にも様々な問題を抱えていることも明白となっている。本研究では3医学会合同研究として「小

臨床研究を平成18年1月から3月にかけて実施した。

- ①企業は本研究に全く協力することはなく、薬剤の提供は得られず、臨床研究で使用する研究概要書、インホームドコンセント・アセントに関する書類など全ての書類を医師単独で作成し、主任研究者施設での倫理委員会の審査を受け承認された。
- ②対象薬剤が中枢神経刺激薬であることから「麻薬および向精神薬取締法」に遵守することなどを当局と折衝、今回の研究が法的に問題ないことを確認した。
- ③実施可能施設は候補8施設中2施設のみであった。
- ④二重盲検法を用い有効性、安全性は明白であったが、例数が少なく有意差は算出不可能であった。
- ⑤使用薬剤は4号カプセル充填法を用いることで、企業の協力がなくとも、かつ古典的で非採算性の薬剤でも実施可能であることを実証した。この方法は米国の研究協力者(MTA study 専門家)の多大な援助によって可能となった。
- ⑥応募者数増加に効果的と期待したホームページによる情報開示は、閲覧数は1日数十件を記録したが、ホームページからの研究応募は全くなかった。

(2) 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の原案を作成し、平成18年4月の第109回日本小児科学会ワークショップで発表した。このガイドラインは安易な診断をすることなく、客観性のある診断、評価尺度を用いての関わり方を重視し、保護者の疑問に耳を傾け、MPHなど薬物を安易に投与するだけの治療ではなく、行動変容療法を含めた包括的医療を行なうことに主眼を置き作成した。現在ガイドライン市販にむけての編集作業中である。

また小児薬物療法検討会議において、3医学会合同(主幹;日本小児神経学会)でMPHについての要望書を作成し、12月に原案(修正版)

を提出した。

#### D. 考案

ADHDに対する薬物療法の第一選択薬がMPHであることは公知であり、米英仏独など主要諸外国においてはナルコレプシーとともに小児におけるADHDの適応が認められている。しかし本邦ではナルコレプシーの他に、諸外国では認可されていない難治性・遷延性うつ病が適応となっているのに対し、小児のADHDは適応となっていないこと、その一方で、諸外国では錠剤のみ承認されているのに対して、本邦では散粒まで承認されているなどの矛盾が永年の問題となっている。また本薬剤には覚醒作用があるため、乱用・不適切な使用がみられ、この点は諸外国においても社会的問題として重要視されている。その一方で発売されてから長期が経過したことにより薬価は低く、これらを総合して企業は本薬剤について新たな適応拡大をする意思は全くもっていないことも大きな問題として存在する。しかし、合同研究による調査で本邦において小児領域では不適切な使用はほとんど認められず、少なくとも警察が関与する事件は全て成人が無用な処方を受けたり、悪用したためであって、小児科においてADHDに対して処方されたMPHではないことが判明している。

様々な問題点を解決することは、多大な労力を必要とし、現時点でその糸口は見つかっていない。しかし小児科において対象患児に不利益が発生しないように適正使用を行うよう配慮することは不可欠である。安易に診断したり、単に薬物を投与するのではない、包括的医療を主体とした診断治療ガイドラインは重要である。

多施設共同臨床研究は、企業の協力がなく、研究概要書、インホームドコンセント・アセントに関する書類などの作成のみならず、二重盲検法を行う上で不可欠の真薬、偽薬の調達も暗礁に乗り上げた。しかし、これらの問題は米国の専門家の協力により臨床研究対象薬剤をカプセル充填することにより、実施可能であり、これが麻薬取締法にも抵触しないことが確認された。この解決方法は今後、同様の問題が予想される薬剤、特に向精神薬など古典的な薬剤を用いた臨床研究においても応用できると考えられる。

一方、実際に多施設共同臨床研究を行なう上で、対



象となる患児の応募については、対象疾患が小児精神領域であること、二重盲検法であることなどのためか、応募の窓口のひとつとして期待したホームページを読んでの一般応募は全くなかったことは残念な結果であり、今後の課題として残った。なお小規模ながら二重盲検法により投与された真薬(MPH)の有効性は偽薬と比較して顕著であり、副作用も発現しなかったことを確認できた。

## E. 結論

小児のADHDに対するMPHの適応拡大の要望は、小児精神領域の治療者の大多数の意見として明白である。その一方で対象薬剤であるMPHには様々な問題があり、その問題解決のためには関係医学会を挙げて対応することが必要と考えられる。そのためにも適正使用を重要課題として掲げた診断治療ガイドラインの果たす役割は大きいと考えられる。

## G. 研究発表

### <研究発表>

- 1) 宮島 祐, 宮地泰士, 大澤真木子, 林 北見, 石崎優子, 深井善光, 永井 章:小児医薬品エビデンス評価セミナー「小児薬物療法検討会議報告書作成に参加して;メチルフェニデート」2006年11月3日虎ノ門パストラル
- 2) 宮島 祐「子どもの発達障害:子どもの心のサインを受け止める」2006年5月25日新宿区医師会講演会(新宿区民センター)
- 3) 宮島 祐「軽度発達障害の理解:子どもの心のサインを受け止める」2006年6月21日中野区小児科医会講演会(中野サンプラザ)
- 4) 宮島 祐「小児科における軽度発達障害の診断と治療:問題行動と保護者へのアドバイス」2006年6月25日東京小児科医会講演会(東京医科大学病院)
- 5) 宮島 祐「軽度発達障害の診断と対応:療育・教育機関との連携を含めて」2006年7月19日第36回都心病院小児科医の会(聖母病院)
- 6) 宮島 祐「新生児・乳幼児の神経学的所見のとり方—健診に役立つもの—」2006年7月26日新宿区小児科医会学術講演会
- 7) 宮島 祐「いつまで診るか, いつどこへ紹介するか?」

2006年9月19日第1回プライマリケア医のための子どもの心の診療セミナー

- 8) 宮島 祐:「小児科における注意欠陥/多動性障害の診断と治療:子どもの関わり方;医師は,保護者は」2007年2月24日あせび会講演会(東京慈恵会医科大学高木会館)
- 9) 宮島 祐:「乳幼児健診で見つけたい軽度発達障害の診かたと関わり方」2007年3月7日川崎市医師会乳幼児健康診査研修会

### <論文発表>

- 1) 宮島 祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識(編著;別所文雄) 30. 行動異常 pp393-396, 新興医学出版社, 東京, 2006年
- 2) 宮島 祐. これだけは知っておきたい小児医療の知識(編著;別所文雄) 32. チック pp403-406, 新興医学出版社, 東京, 2006年
- 3) 宮島 祐;医師のための発達障害児・者診断治療ガイド(編集:加我牧子, 稲垣真澄):II. AD/HD 2. 治療の基本的な考え方—小児科・小児神経科の立場から— pp110-114, 診断と治療社, 東京, 2006年
- 4) 田中英高, 宮島祐, 淡田善三:注意欠陥多動性障害の治療に関するEBM研究の動向. 小児科臨床 59;1903-191, 2006年
- 5) 宮島 祐:軽度発達障害 Q&A 4. 治療はどうするか. 31「メチルフェニデートの使い方と注意点について教えてください。」小児内科39巻2号 257-259, 2007年

小児薬物療法根拠情報収集事業用ブライオリティリスト

学会名：日本小児精神神経学会 日本小児心身医学会 日本小児神経学会

リストの変更：「あり」

平成19年3月19日作成(更新)

要望医薬品	要望内容の概要 (効能・剤形等)	要望年齢	学会内 優先順位	カテゴリー分類		海外承認(当該効能) △:他の年齢で通応あり					備考	
				医薬品の類型	優先度の根拠	米	英	独	仏	他		
メチルフェニデート	注意欠陥/多動性障害 小児(6-15歳)		1	2)-(ア)-①	(ア)-① (イ)-② (ウ)-③	○	○	○	○	○	○	Nelsonでも主要な薬物治療の第一に挙げられている。日本での販売はN社が唯一であるが諸般の事情から同社は小児のADHD適応拡大は全く念頭にない。同様に医師主導型臨床研究に協力することできない(制約があり)。ただ国内外の情報については情報提供の意思は持っている。 H15-17年度小児疾患臨床研究事業で小児科におけるADHD診断治療ガイドライン作成研究班として3医学会合同による作成を行った。小児薬物療法検討会議品目指定
リスペリドン(小児心身医学会から提出)			2									
アルプラゾラム(小児心身医学会から提出)			3									
クエン酸トリスプロロン(小児心身医学会から提出)			4									
エチゾラム(小児心身医学会から提出)			5									

(案)

## 「小児薬物療法検討会議」の報告書

## 小児における注意欠陥／多動性障害に対するメチルフェニデート

## 1. 医療上の必要性について

注意欠陥／多動性障害(Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD)は多動、不注意、衝動性を特徴とする精神疾患で、その症状は小児期に顕在化し、その有病率は3～9%と報告されている。また小児期に ADHD と診断された8～85%が青年期以降も引き続き症状が存在したという報告もあり、本病態は小児期にとどまらず成人まで影響が懸念されている。ADHD の治療は本人、家族への心理的サポート、学校など生活環境へのアドバイス、行動療法的アプローチに加えて薬物療法が重要な役割を果たしている。早期に病態の特徴が確認され、小児期から適切な治療が行なわれると、その予後は良好であることも報告されており、その治療法の確立は重要とされている。欧米では小児の ADHD に対するメチルフェニデート(methylphenidate: MPH)投与は保険適応となり、ADHD 治療において重要と位置づけられているが、本邦では成人のナルコレプシー、他剤に効果のない遷延性のうつ病にのみ適応となっている矛盾が存在している。さらに中枢神経刺激薬としての依存や乱用の危険性が強調されるがために適切な治療が行なわれない可能性が高いことが確認されている。適切な診断と治療が行なわれるうえで、一般小児科診療の現場で使用しやすい診断治療ガイドライン作成は急務とされ、日本小児科学会分科会として小児精神神経疾患に関わ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、合同研究として平成15年から3年計画で「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」を立ち上げ、現在最終案をまとめている。このガイドライン作成において、諸外国で先行作成されたガイドラインとの共通性を考慮し、標準的な薬物療法を定めている。

小児期に適切な診断と治療が行なわれることが重要な本病態に対して、用法・用量が明記され、過剰投与や乱用などを含めた使用上の注意に対する記載も明記された上で、MPH の小児の ADHD に対する保健適応の承認を得ることは極めて重要と考えられる。

## 2. 小児医療を行なうにあたり必要と考えられる処方等に関する概要

有効成分名	塩酸メチルフェニデート methylphenidate hydrochloride
必要な剤型・規格	錠10mg * 現在日本で発売されている製品;リタリン®は散1%、錠10mgである。このうち散剤は小児において服薬可能な剤型として重要とも考えられるが、欧米諸外国においても、錠剤(あるいは徐放剤カプセル)のみ

	が適応となっており、本薬剤の問題点を鑑み、今回提出する剤型として錠剤に限定することとした。
予定効能・効果 (対象年齢を含む)	小児の注意欠陥／多動性障害 (6歳～15歳)
予定用法・用量 (対象年齢を含む)	塩酸メチルフェニデートとして初回投与量5～10mgで開始、7～14日で効果判定を行い、10歳以下では2.5mg、11歳以上では5mgずつの増量を考える。最終的に維持する1日投与量は、0.3～1.0mg/kg 治療開始時は朝1回服用で開始し、午後の不安定状況が強い場合には、昼の服用も考える。昼の投与量は、朝の2/3前後を目安とする。
参考情報	<p>* 小児科学会における診断治療ガイドラインは現時点では作成されていない。このため日本小児科学会における小児精神神経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、厚生労働科学研究小児臨床疾患研究において平成15年度から3カ年計画で「小児科におけるADHDに対する診断治療ガイドライン作成に関する研究」(宮島班)を立ち上げ、平成17年度にガイドライン案を作成した。総括報告書に掲載し、現在市販に向けて調整中である。その平成17年度分担研究報告書に掲載した薬物療法(担当宮本信也)を今回の報告書に収載する。</p> <p>なおこの薬物投与量は本邦で一般的に使用される小児科学教科書「小児科学;医学書院第2版2002年」、平成18年に児童精神科主体で作成された「注意欠陥／多動性障害の診断治療ガイドライン(改訂版;じほう社)」などにも記載され、さらにネルソン小児科学第17版(日本語版2006年刊行)の記載されている用法・用量と同様である。諸外国においても使用量が同等であるのは、全世界的に米国の診断治療ガイドラインに準拠しているためと考えられる。</p>

### 3. 文献情報等について

#### ①欧米4ヶ国での承認状況

米国、英国、ドイツ、フランスの承認状況について掲載する。このほか東南アジア圏においても多数の国々でADHDに対する適応が得られている。

承認取得国(販売名及び販売企業)	Ritalin (米国;1956年3月Novartis Pharma)
剤型・規格	短時間作用型;Ritalin®錠剤(5, 10, 20mg)、Methylin 中間作用型;Ritalin-SR®(20mg)、Metadate ER, Methylin ER 長時間作用型;Concerta®(Jansen;18mg、27mg) Metadate CR
効能・効果	Attention Deficit Disorders、 Narcolepsy
用法・用量	成人

	<p>Ritalin® ;平均投与量 20~30mg/日/分2~3(食事の30~45分前)症状に応じて40~60mgまで増量、睡眠を妨げないようにpm6:00以後は服用しない。</p> <p>RitalinSR®;作用は約8時間</p> <p>小児(6歳以上)</p> <p>1日投与量60mgを越えない。</p> <p>初回投与量 5mg/日/分2(朝食・昼食前)</p> <p>1週間で5~10mgずつ増量</p>
参考情報	<p>米国では米國小児科学会がADHDの診断を明確にし、適正な治療が行なわれるよう、2001年にADHD診断治療ガイドラインを作成した。その作成メンバーは Primary Care および発達行動を専門とする小児科医、他の分野の専門家として神経科医、心理学者、児童精神科医、教育者、家庭医、疫学者によって構成され、MPHの過剰投与など不適切な治療によって患者本人に不利益が発生しないよう配慮されている。MTA study group の一連の業績とともに、現在諸外国で使用されているガイドラインの基本となる代表的なガイドラインである。英、仏、独のガイドラインも、また今回の我々の研究班のガイドラインも米国ガイドラインに準拠している。</p>

承認取得国(販売名及び販売企業)	<p>英国(初回認可;1997年10月、再;2004年4月)</p> <p>Novartis Pharmaceuticals UK Limited</p>
剤型・規格	Ritalin® 錠剤(10mg)(Novartis Pharma)
効能・効果	<p>ADHD</p> <p>「治療は小児の行動異常の専門家の指導の元に行なわなくてはならない。診断はDSM-IVの基準、あるいはICD-10のガイドラインによる。」と付記されている。</p>
用法・用量	<p>6歳以上の小児</p> <p>初期投与量;5mg/day/1-2x(朝・昼食後)</p> <p>5-10mg/week の増量</p> <p>最大投与量;60mg/day</p> <p>6歳未満には投与しない。</p> <p>維持量に達して1-2ヶ月症状が無くなったら投薬は中止すべきである。</p> <p>薬物療法は通常、思春期には終了する。</p>
参考情報	<p>MEDICINES COMPENDIUM 2006(2195-2197)より抜粋</p> <p>*Special Warning として Ritalin について以下のように追記されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 6歳以下(under)には使用すべきではない。</li> <li>2) 重症(内因性・外因性)うつの治療に使用すべきではない。</li> <li>3) 小児期に(Ritalin®)治療を適切に受けた子どもは、その後の人生において中毒(依存)の可能性を増加させることはない。(以下</li> </ol>

	<p>略)</p> <p>* 英国では、従来中枢刺激性の薬剤「メチルフェニデート」が唯一のAD/HD治療薬として販売されていた。</p> <p>2004年7月、非中枢刺激性AD/HD治療薬として「塩酸アトモキセチン」が英国で発売—欧州連合(EU)で初めての承認—された。</p> <p>National Institute of Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance- No. 13. Guidance on Use of Methylphenidate (Ritalin, Equasym) for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Childhood. October 2000. Population projections by the Government Actuary. United Kingdom, 2003.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

承認取得国(販売名及び販売企業)	ドイツ NOVARTIS PHARMA., HEXAL
剤型・規格	Ritalin®錠剤(10mg)(Novartis Pharma) Methylphenidat HEXAL®錠剤(10mg)(Hexal) Methylphenidat ratiopharm®錠剤(10mg)(ratiopharm) Methylphenidat TAD®錠剤(5, 10, 20mg)(TAD pharma) * 徐放剤; Ritalin-SR®(20mg)
効能・効果	1)小児の多動性障害(ADHD)6歳以上 2)ナルコレプシー
用法・用量	初期投与量;5mg(1/2錠) 5-10mg ずつの増量、最大投与量;60mg/day/2-3x、 *ナルコレプシーに関しては;20-30mg, 80mg/day
参考情報	ROTE LISTE 2006(71;356-359)より抜粋

承認取得国(販売名及び販売企業)	フランス NOVARTIS PHARMA SAS
剤型・規格	RITALINE®錠剤(10mg)1995年承認(再;2004年10月) RITALINE®LP錠剤(20, 30, 40mg)2003年承認(再;2005年10月)
効能・効果	1)6歳以上のADHD 2)ナルコレプシー
用法・用量	治療開始;0.3mg/kg/日 5-10mg ずつの増量 維持量;1mg/kg/day/2-3x、最大投与量;60mg/day 週末、あるいは長期休暇時の休薬
参考情報	VIDAL 2006(1823-1824)より抜粋

以上のように欧米の認可は錠剤のみであって、日本のように散剤は認可されていない。またうつ病については、日本と異なりこれらの国では適応となっていない。さらに国際麻薬統制委員会(INCB)は、1998年次報告書において、その年度の全世界における規制対象薬物の乱用と密売の動向を明らかにした。重要問題としては、ベンゾジアゼピン(通称「ベニーズ」)とアンフェタミン型覚醒剤の乱用増大、ならびに、開発途上国でこれらおよびその他の向精神薬を売る街頭市場の急拡大があげられる。多動症(ADHD)治療用の覚醒剤、メチルフェニデートの使用は、50か国以上で倍増した。オーストラリア、ベルギー、カナダ、ドイツ、アイスランド、アイルランド、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、スペイン、英国などの国々におけるこの薬物の乱用は、現在全世界の消費量の85%以上を占める米国のレベルに到達する可能性がある。INCBはこの報告書で各国に対し、ADHDの過剰診断の可能性を洗い出し、メチルフェニデートの過度の使用を抑制するよう申し入れている。この薬物による治療を受ける患者は、1990年代初頭には主として男子小学生であったが、1998年当時はその層がさらに広がり、ますます多くの子ども、青少年および成人がこの治療を受けるようになっており、米国では1歳の幼児がADHDと診断されたケース、など様々な問題点が報告された。INCBによるこの報告が発表された時期に前後して、諸外国でADHD診断治療ガイドラインが作成され、ほぼ全世界的に薬物治療の標準化がなされ、適正な用法、用量が明記され、過剰な診断、治療が行なわれることのないよう整備されてきた。

宮島班の平成17年度分担研究報告書において「海外の最新文献一覧(最近10年間)からみるAD/HD研究の動向(;担当 田中英高)」として米国NIHのPubMed、ならびにgoogleの検索機能を用いて、対象年齢18歳以下におけるADHD治療に対してdouble-blind randomized controlled studyを行った論文、ADHD診断・治療ガイドラインに関する主要論文を検索し、カテゴリごとに分類しそれらの内容を概説し、一覧作成を行った。

海外の最新文献は、最近5年間で急激に報告数が増加しており、多変量解析の他にOrthogonal analysis(直角解析)やintent-to-treat解析などの新しい統計学的手法を導入した研究デザインが開発されて、臨床データがより解析されやすくなった。主たる研究として、米国では、1995年からNational Institute of Mental Healthと共同でMultimodal Treatment Study of ADHD(MTA study group)がMulticenter studyを開始した。14ヶ月間の薬物行動併用、薬物療法、行動療法、コミュニティケア群について、ADHD児に対する効果をRCT研究にて判定し、さらにoff study後の10ヶ月後の持続的効果があるか検討している。この研究に対しては数多くの批判がなされているもの、登録対象者数は約570名であり多く成果が上がっていると評価できる。これらの多くは児童精神科医、心理士によって構成されている。研究発表当時36ヶ月間のフォローアップ研究が進行中である。一方、米国小児科学会では、2001年に小児科医を中心に診断・治療ガイドラインを作成した。欧州では、欧州児童思春期精神医学会が1998年にガイドライン第1版を出し、2004年に改訂版が出された。ニュージーランドでは2002年にアルゴリズムを用い、使用しやすいガイドラインが作成されている。

薬物療法に関するRCT研究では、長時間作用性MPHについて、その投与量や投与方法の検討がなされており、ほぼ一定の結果が得られているが、まだ一定の見解にまでは至っていない。MPHの同位体(d,l-threo-methylphenidate)の効果や、またMPH以外の刺激剤やADHD治療に用いられる非刺激剤(Adderall, Adderall XR, Selegiline, Atomoxetine, clonidine 併用)に対するRCTもなされている。日本では、まだMPHのRCTが行われていないが、宮島班において平成17

年度に極めて小規模ながら二重盲検法を用いた MPH 臨床研究を行い、適切な用法・用量により明らかな治療効果と、問題となる副作用が出現しないことを報告し、今後大規模な臨床研究を行ううえで指標となりえる研究手法と結果が得られた。

◎無作為化比較試験等の公表論文としての報告状況と、それぞれのエビデンス評価として治療効果判定に二重盲検法などが用いられた論文。

**\* 諸外国のガイドライン関連論文**

#1: 診断治療ガイドライン関連 USA MTA study group

(1) Richters JE, Arnold LE, Jensen PS, et al

【論文題名】National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD : i. Background and Rationale. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 34(8) : 987-1000, 1995

(2) Arnold LE, Jensen PS, et al

【論文題名】National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD : Design challenges and choices. Arch Gen Psychiatry 54(9) :865-870, 1997

(3) MTA study group

【論文題名】A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for ADHD. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. Arch Gen Psychiatry 56(12) :1073-1086, 1999

(4) Wells KC, Pelham WE, et al

【論文題名】Psychosocial treatment strategies in the MTA study : rationale, methods and critical issues in design and implementation. J Abnorm Child Psychol 28(6) :483-505, 2000

(5) Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, et al

【論文題名】Clinical relevance of the primary findings of the MTA : success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2) : 168-179, 2001

以上は米国において 1995 年から始まった multicenter study の一連の論文である。

【対象】7～9歳、576名

【方法】1997年から6カ所の研究グループに所属する96施設。Prospective randomized study。14ヶ月間の治療期間と10ヶ月の経過観察を実施。薬物療法のみ、行動療法のみ、薬物・行動併用療法、コミュニティケア群の4群間比較検討を行なった。

【結果】1999年に途中経過報告((3) Arch Gen Psychiatry 56(12) :1073-1086, 1999)

群間比較は intent-to-treat random-effects regression procedures で実施。

反抗攻撃性、自覚症状、教師・保護者評価尺度、読書能力は薬物・行動併用群において行動療法群、コミュニティケア群より有意な治療効果があったが、薬物療法単独群とは差がなかった。

2001年に行動療法の比較検討((5) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2) : 168-179, 2001)

parent training、学校介入、サマープログラムの3つの方法について、親と教師の観察による SNAP score を直角比較(orthogonal analysis) 検討した。薬物・行動併用療法(68%)、薬物療法のみ(56%)、行動療法のみ(34%)、コミュニティケア群(25%)であり、薬物・行動併用療法と薬物療法が有意に効果的であった。



☆ ADHDの治療に関する入手可能なRCTの中で、もっとも規模が大きく、もっとも厳密な研究がこのMTA study groupによる一連の研究であることは公知である。しかしこれらの結論が確実性において疑問があると、以下の点を evidence(2002-2003 年日本語版,日経BP)は指摘している。主要なアウトカム指標が、親と教師の印象に基づく評価尺度である点。小児自身の考えや治療効果の直接的測定が含まれていないこと、学校の成績など他のアウトカムの評価がされていないこと、社会心理的適応、教育上の成功または行動の改善に対する長期的な有益性は未だ不明、などである。

ADHD関連論文、研究のエビデンスを評価する上で、もっとも問題であるのは、対象が小学生であることは、小児自身の考えが含まれていないという指摘は否めない。しかし患児自身の考えをどこまで入れるかについては、MPHに関しては覚醒作用という薬剤の特性から、この指摘とは背反する問題を抱えており安易に取り入れることはできない。

### #2: 米國小児科学会作成のプライマリーケア医を対象とした診断治療ガイドライン

【報告者】American Academy of Pediatrics (Subcommittee on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder Committee on Quality Improvement)

【論文題名】 Clinical Practice Guideline: Treatment of the School-Aged Child with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder.

Pediatrics. 108(4):1033-44. 2001 Oct

【解説】米國小児科学会によってプライマリーケア医を対象に 2001 年に作成された。

ガイドライン作成メンバー;プライマリーケアおよび発達行動を専門とする小児科医師, 他分野の専門家として神経科医師, 心理学者, 児童精神科医師, 教育学者, 家庭医, 疫学者であり、AHRや McMaster 大学と協力し、プライマリーケア医にとって容易に診断ならびに治療の方向性をリコメンドできるようにした。大規模研究の結果を取り入れているが、EBMがない項目はメンバーのコンセンサスに基づいた。2005 年まで改訂はなされていない。

【薬物治療について】

3つの meta-analysis と1つの review, さらには前述のMTA study などを取り上げている。

- 1) Kavale K. The efficacy of stimulant drug treatment for hyperactivity: a meta-analysis. J Learn Disabil. 1982; 15; 280-289
- 2) Ottenbacher Kj. Drug treatment of hyperactivity in children. Dev Med Child Neurol. 1983;25;358-360
- 3) Thuber S. Medication and hyperactivity. A meta-analysis. J Gen Psychol. 1983;108;79-86
- 4) Swanson JM, McBurnett K, Wigal T, et al. Effect of stimulant medication on children with attention-deficit disorder - a review of reviews. Except Child. 1993;60;154-162

### #3: 欧州における ADHD 診断治療ガイドライン

【報告者】Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, Rothenberger A, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Zuddas A.

【論文題名】European clinical guidelines for hyperkinetic disorder — first upgrade.

Eur Child Adolesc Psychiatry. 2004; 13 Suppl 1:17-30.

【註】1998年に発表された欧州 ADHD ガイドラインを 2004 年に改訂した論文である。

<Taylor E, Sergeant J, Doepfner M, Gunning B, Overmeyer S, Mobius HJ, Eisert HG. Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. Eur Child Adolesc Psychiatry. 1998 Dec;7(4):184-200>

### \* MPH 投与量についての検討

#1: 投与量と併存症状による効果の差の検討

【報告者】DuPaul GJ, Barkley RA, McMurray MB.

【論文題名】Response of children with attention deficit hyperactivity disorder to MPH: interaction with internalizing symptoms.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33(6): 894-903, 1994

【対象】40名

【方法】MPH 5mg、10mg、15mg服用について RCT

【結果】精神症状が併存する子どもは、併存しない子どもに比較して MPH の効果が乏しかった

#2: 大規模 RCT 研究(MTA study group 関連; USA Columbia Univ.)

【報告者】Greenhill LL, Swanson JM, Vitello B et al

【論文題名】Impairment and Dependent Responses to Different MPH doses in Children with ADHD: J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2): 180-187, 2001

【対象】7歳から9歳の289名

【方法】偽薬と MPH 少量、中等量、多量を28日間投与し、治療効果を大規模 RCT にて判定した。両親と教師が CLAM scale, I/O+A/D mixed subscales, SKAMP scale また Pittsburgh Side Effect Rating Scale による MPH 副作用チェック, MTA 発達, 家族歴, 治療背景の質問紙など記入した。

【結果】289名中256名が完了。MPH の治療効果は77%にみられ、体重25Kg 以下の子どもには一日量35mgが上限であった。

#3: USA MTA study による MPH 投与量の検討

【報告者】Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL, et al

【論文題名】MPH dose for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40(2): 188-196, 2001

【対象】198名

【方法】RCT daily switch による initial titration(毎日の服用量変更による必要量決定)を行なった。

【結果】初期必要量は  $30.5 \pm 14.2$ mg/day。維持量については行動療法併用群 ( $31.1 \pm 11.7$ mg/day) は、薬物療法単独群 ( $38.1 \pm 14.2$ mg/day) より低かった。MPH の治療効果は77%に

みられ、体重25Kg 以下の子どもには一日量35mgが上限であった。

#4:

【報告者】Kent MA, Camfield CS, Camfield PR.(Canada)

【論文題名】Double-blind Methylphenidate trials: practical, useful and highly endorsed by families.  
Arch Pediatr Adolesc Med 153(12), Dec. 1999; 1292-1296

【対象】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 (男児38名,女児12名)。

【方法】二重盲検法。MPH と placebo-control。3週間, MPH の 0.3mg/kg と 0.6mg/kg および偽薬を午前8時と正午に服用。コナーズ質問票(親用と教師用)で開始前と各週末に記録された。MPH 治療後の長期予後についても検討した。

【結果】50人中43人(86%)が試験を終了。43人中31人(72%)が MPH でよい反応があるとし、20人が12ヶ月以上服用し、8人が2から12ヶ月服用を続けた。服用者は非服用者に比較して攻撃性( $\chi^2$ 乗検定 $P < 0.001$ )や問題行動( $\chi^2$ 乗検定 $P < 0.01$ )の有意な減少を認めた。

#### \* 治療効果判定

#1:客観的検査による治療効果判定

【報告者】Loo SK, Teale PD, Reite ML

【発表論文】EEG Correlates of Methylphenidate Response Among Children with ADHD:  
A Preliminary report.

Biol Psychiatry 1999; 45: 1657-1660

【対象】ADHD 児10名(8-13歳)と年齢を一致させた control 群

【方法】二重盲検法。MPH と placebo-control 比較検討。

脳波電極は前頭葉, 中心部, 正中部に装着し測定。

【結果】MPH に反応した群では前頭葉の  $\beta$  波が増加し,  $\alpha$  波  $\theta$  波は減少しており, 一方無反応群は逆のパターンを示していた。注意力を必要とする作業の改善と前頭葉の  $\beta$  波の増加の間に相関関係( $P < 0.05$ )が認められた。

#2:

【報告者】Tillery KL, Katz J, Keller WD (USA/New York)

【論文題名】Effects of Methylphenidate (Ritalin) on Auditory Performance in Children with Attention and Auditory Processing Disorders.

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

【対象】ADHD と中枢性聴覚障害を合併している32名

【方法】二重盲検法。MPH と placebo-control 3種類の Central Auditory Processing test

(CAP; Staggered Spondaic Word, Phonemic Synthesis test, Speech-in-Noise test)、Auditory Continuous Performance test(ACPT)で評価した。

【結果】3種類の CAP では有意差はみられなかったが, ACPT では MPH 投与群は有意により結

果( $\chi^2$ 乗検定 $P < 0.05$ )が得られた。

#### \* 副作用についての検討

#1:

【報告者】Barkley RA, McMurray MA, Edelbrock CS, et al

【論文題名】Side Effects of Methylphenidate in Children with ADHD

Pediatrics 86(2): 184-192, 1990

【対象】5歳から13歳の小児 ADHD。83名, 女児12名、男児71名。

- (1) Peabody Picture Vocabulary Test にてIQ80以上
- (2) 両親 and/or 教師から不注意、多動性、衝動性の特徴的な問題があげられている。
- (3) CBCL(親用、教師用)で多動性が93%tile 以上
- (4) 7歳以前から症状がある。
- (5) 12ヶ月以上症状が持続している。
- (6) 重篤な感覚・運動機能障害、てんかん、自閉症、神経症、チック、トゥレット症候群、および心疾患がない。

【方法】三重盲検法。MPH0.3mg/kg, 0.5mg/kg の一日2回投与と placebo-control の比較検討。

MPHの副作用としてもっとも一般的な17症状(食欲低下、不眠、胃痛、頭痛、泣き虫、チック、眩暈、傾眠、爪咬み、会話消失、不安、他への無関心、幸福感、過敏、悪夢、悲嘆、啞然)について0から9段階の尺度で評価した。

#### 【結果】

偽薬に比較して食欲低下、胃痛、不眠、頭痛は増加したが、不安( $P < 0.05$ )、啞然( $P < 0.05$ )、悲嘆( $P < 0.01$ )は量依存性に低下した。

#2:

【報告者】Ahmann PA, Waltonen SJ, Olson KA, et al

【論文題名】Placebo-controlled evaluation of Ritalin side effects.

Pediatrics 91(6): 1101-1106, 1993

【対象】5歳から15歳の234名(男児189名、女児45名)の小児 ADHD のうち、解析可能であった206名(男児161名、女児45名)

【方法】RCT 研究。二重盲検法。一回量 MPH0.3mg/kg, 0.5mg/kg の一日3回投与を1週間と placebo-control の比較検討。

Barkley Side Effects Questionnaire(BSEQ)、チックについては運動性チックと音声チックに分けて検討した。

【結果】18項目のBSEQのうち、MPH 増量により5項目(不眠、食欲低下、胃痛、頭痛、立ちくらみ)は増加したが、4項目(ポーッとする、イライラ、不安、爪咬み)は軽減した。残りの9項目(幸福感、悲嘆、泣く、会話消失、無関心、傾眠、悪夢、運動性チック、音声チック)では有意差はなかった。4例で重症の副作用のためプロトコルを完遂できなかった。ポーッと、頻脈、呼吸困難を訴えた一例。ゾンビを訴えた一例。胃痛、頭痛、食欲低下、傾眠を呈した一例。食欲低下と睡眠障害を訴えた一例。