

表3 TS患者のチック重症度による第一度親族の比較  
東大病院精神神経科におけるTS患者の第一度親族\*

	チック軽症群	チック重症群	軽症 vs.重症
第1度親族の数	63	102	
TS/CMT	21.1%	9.6%	
TS/CMT/OCD	24.1%	12.2%	p<0.06
チック/強迫症状	34.7%	17.9%	p<0.02

Yale Child Study CenterにおけるTS患者の第1度親族\*

	チック軽症群	チック重症群	軽症 vs.重症
第1度親族の数	82	64	
TS/CMT	22+5%	17+5%	
TS/CMT/OCD	40+6%	25+6%	p<0.02

TS：トゥレット症候群 CMT：慢性運動チック OCD：強迫性障害  
\*頻度は年齢で補正されている

表4 TS患者の重度の周生期障害による第一度親族の比較  
東大病院精神神経科におけるTS患者の第一度親族\*

	重度の周生期 障害 (-)	重度の周生期 障害 (+)	(-) vs. (+)
第1度親族の数	126	39	
TS/CMT	14.9%	11.0%	
TS/CMT/OCD	18.1%	12.5%	
チック/強迫症状	28.0%	12.5%	p<0.02

Yale Child Study CenterにおけるTS患者の第一度親族\*

	重度の周生期 障害 (-)	重度の周生期 障害 (+)	(-) vs. (+)
第1度親族の数	77	69	
TS/CMT	24+5%	15+4%	p<0.05
TS/CMT/OCD	37+6%	30+6%	

TS：トゥレット症候群 CMT：慢性運動チック OCD：強迫性障害  
\*頻度は年齢で補正されている

は比較的有力な候補の1つかもしれない。

### 5. TSの表現型の検討

TSはチックの種類や重症度の点からも併発症の点からもかなり幅広い。DSM-IV-TRにおいて著しい苦痛や機能の障害を引き起こすとの項目が削除されてTSの範囲がいつそう広がる中で遺伝的に異質なものを含んでいる可能性を考慮する必要がある。

TSの表現型の検討の1つの例としてチックの重症度をみると、我が国では発端者のチックが重

症な場合に第一度親族でチックまたは強迫症状の出現率がむしろより低かった<sup>21)</sup>。アメリカのTS患者の代表的なサンプルを解析しなおしたところ、同じ傾向が確認された<sup>22)</sup>(表3)。同様に、我が国でもアメリカでも発端者に重い周生期障害がない場合に第一度親族でチックまたは強迫症状の出現率がより高かった(表4)。

また、TSと密接に関わる強迫症状について、ディメンジョン別に検討することによってOCDの表現型を深められると示唆されているが<sup>27)</sup>、TSの表現型を検討する上でも有用と思われる。Y-BOCSの症状チェックリストの因子分析研究な

どに基づいて、ディメンジョン別強迫症状重症度尺度 (Dimensional Y-BOCS) が作成されて、1. 汚染及び掃除, 2. 保存及び収集, 3. 対称性, 配列, 数えること及び整理整頓, 4. 傷害, 暴力, 攻撃性あるいは天災による危害, 5. 性的及び宗教的, 6. その他の6つのディメンジョンに分けて強迫症状を評定することが試みられている<sup>20)</sup>。

遺伝子解析の成果を高めるには適切な対象と表現型の選定が必須である。チック症状や強迫症状などを解析して行動表現型を抽出したり, さらにそれも踏まえて検討を加えてより明確な中間表現型を導くことが望まれる。

## 6. おわりに

分子遺伝学的手法の進歩に伴って TS に関連する染色体領域がいくつも指摘されているが, いまだ遺伝子の同定には至っていない。TS が多因子疾患と明らかになったこともあり, 細胞遺伝学的異常のある症例で切断点を精査する研究から突破口を開こうとしたり, アフリカーナのように創始者効果のある対象を活用したりと様々な試みがされている。このような分子遺伝学的研究の進展と表現型の検討とが結合していっそう成果が上がると思われる。

なお, 本稿では, TS に周生期障害が関与することがあると示唆したのみで, それ以外の環境要因についてはほとんど触れなかった。遺伝的要因と環境要因との相互作用の検討もさらに進める必要がある。

チックという識別しやすい運動症状を有すると同時に強迫症状を初めとする併発症状が特徴的な TS の遺伝研究が進展することによって, TS 及び近縁の疾患の神経生物学的基盤の理解が深まることが期待される。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association.
- 2) Barr CL, Wigg KG, Zovko E, et al (1996) No evidence for a major gene effect of the dopamine D4 receptor gene in the susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome in five Canadian families. *Am J Med Genet*, 67 : 301-305.
- 3) Barr CL, Wigg KG, Pakstis AJ, et al (1999) Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet*, 88 : 437-445.
- 4) Brett PM, Curtis D, Robertson MM, et al (1996) Linkage analysis and exclusion of regions of chromosomes 3 and 8 in Gilles de la Tourette syndrome following the identification of a balanced reciprocal translocation 46 XY, t(3;8)(p21.3 q24.1) in a case of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet*, 6 : 99-105.
- 5) Comings DE, Comings BG, Dietz G, et al (1986) Tourette syndrome. *Human genetics: Proceedings of the 7th international congress of human genetics* (eds Vogel F and Fperling K). Springer, pp.620.
- 6) Comings DE, Comings BG, Muhleman D, et al (1991) The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 266 : 1793-1800.
- 7) Crawford FC, Ait-Ghezala G, Morris M, et al (2003) Translocation breakpoint in two unrelated Tourette syndrome cases, within a region previously linked to the disorder. *Hum Genet*, 113 : 154-161.
- 8) Cruz C, Camarena B, King N, et al (1997) Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett*, 231 : 1-4.
- 9) Cuker A, State MW, King RA, et al (2004) Candidate locus for Gilles de la Tourette syndrome/obsessive compulsive disorder/chronic tic disorder at 18q22. *Am J Med Genet A*, 130 : 37-39.
- 10) Curtis D, Brett P, Dearlove AM, et al (2004) Genome scan of Tourette syndrome in a single large pedigree shows some support for linkage to regions of chromosomes 5, 10 and 13. *Psychiatr Genet*, 14 : 83-87.

- 11) Diaz-Anzaldúa A, Joobler R, Riviere JB, et al (2004) Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry*, 9 : 272-277.
- 12) Diaz-Anzaldúa A, Joobler R, Riviere JB, et al (2004) Association between 7q31 markers and Tourette syndrome. *Am J Med Genet A*, 127 : 17-20.
- 13) Eapen V, Pauls D, Robertson MM (1993) Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome. United Kingdom cohort study. *Br J Psychiatry*, 162 : 593-596.
- 14) Grice DE, Leckman JF, Pauls DL, et al (1996) Linkage disequilibrium between an allele at the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome, by the transmission-disequilibrium test. *Am J Hum Genet*, 59 : 644-652.
- 15) Hasstedt SJ, Leppert M, Filloux F, et al (1995) Intermediate inheritance of Tourette's syndrome, assuming assortative mating. *Am J Hum Genet*, 57 : 682-689.
- 16) Hebebrand J, Nothen MM, Ziegler A, et al (1997) Nonreplication of linkage disequilibrium between the dopamine D4 receptor locus and Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 61 : 238-239.
- 17) Hemmings SM, Kinnear CJ, Lochner C, et al (2004) Early- versus late-onset obsessive-compulsive disorder: investigating genetic and clinical correlates. *Psychiatry Res*, 128 : 175-182.
- 18) Heutink P, van de Wetering BJ, Breedveld GJ, et al (1990) No evidence for genetic linkage of Gilles de la Tourette syndrome on chromosomes 7 and 18. *J Med Genet*, 27 : 433-436.
- 19) Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, et al (1992) Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 42 (3 Pt 1) : 652-658.
- 20) 金生由紀子 (2000) トウレット障害. 臨床精神医学講座 S11 精神疾患と遺伝 (総編集 松下正明 責任編集 岡崎祐士 米田博), 中山書店, pp213-227.
- 21) Kano Y, Ohta M, Nagai N, et al (2001) A Family Study of Tourette Syndrome in Japan. *Am J Med Genet*, 105 : 414-421.
- 22) Kano Y, Leckman JF, Pauls DL (2002) Clinical characteristics of Tourette syndrome probands and relatives' risks. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 (10) : 1148-1149.
- 23) Leckman JF, Pauls DL, Zhang H, et al (2003) Obsessive-compulsive symptom dimensions in affected sibling pairs diagnosed with Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116 : 60-68.
- 24) Leckman JF: Tourette syndrome. トウレット症候群に関する日米シンポジウム, 東京, 2005. 7. 23
- 25) Leonard HL, Lenane MC, Swedo SE, et al (1992) Tics and Tourette's disorder: A 2- to 7-year follow-up of 54 obsessive-compulsive children. *Am J Psychiatry*, 149 : 1244-1251.
- 26) Matsumoto N, David DE, Johnson EW, et al (2000) Breakpoint sequences of an 1;8 translocation in a family with Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet*, 8 : 875-883.
- 27) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF (2005) A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 162 (2) : 228-238.
- 28) Mérette C, Brassard A, Potvin A, et al (2000) Significant linkage for Tourette syndrome in a large French Canadian family. *Am J Hum Genet*, 67 : 1008-1013.
- 29) Millet B, Chabane N, Delorme R, et al (2003) Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 116 (1) : 55-59.
- 30) Paschou P, Feng Y, Pakstis AJ, et al (2004) Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet*, 75 : 545-560.
- 31) Pauls DL, Leckman JF (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal

- dominant transmission. *N Engl J Med*, 315 : 993-997.
- 32) Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, et al (1991) A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 48 : 154-163.
- 33) Pauls DL, Alsobrook JP II, Goodman W, et al (1995) A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, 152 : 76-84.
- 34) Pauls DL (2003) An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 55 : 7-12.
- 35) Petek E, Windpassinger C, Vincent JB, et al (2001) Disruption of a novel gene (IMMP2L) by a breakpoint in 7q31 associated with Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 68 : 848-858.
- 36) Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, et al (1985) A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 42 (8) : 815-820.
- 37) Seuchter SA, Hebebrand J, Klug B, et al (2000) Complex segregation analysis of families ascertained through Gilles de la Tourette syndrome. *Genet Epidemiol*, 18 : 33-47.
- 38) Simonic I, Gericke GS, Ott J, et al (1998) Identification of genetic markers associated with Gilles de la Tourette syndrome in an Afrikaner population. *Am J Hum Genet*, 63 : 839-846.
- 39) Simonic I, Nyholt DR, Gericke GS, et al (2001) Further evidence for linkage of Gilles de la Tourette syndrome (GTS) susceptibility loci on chromosomes 2p11, 8q22 and 11q23-24 in South African: Afrikaners. *Am J Med Genet*, 105 : 163-167.
- 40) State MW, Grealley JM, Cuker A, et al (2003) Epigenetic abnormalities associated with a chromosome 18 (q21-q22) inversion and a Gilles de la Tourette syndrome phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100 : 4684-4689.
- 41) Taylor LD, Krizman DB, Jankovic J, et al (1991) 9p monosomy in a patient with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 41 : 1513-1515.
- 42) The Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (1999) A complete genome screen in sib pairs affected by Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 65 : 1428-1436.
- 43) Verkerk AJ, Mathews CA, Joosse M, et al (2003) CNTNAP2 is disrupted in a family with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Genomics*, 82 : 1-9.
- 44) Walkup JT, Leckman JF, Price RA, et al (1988) The relationship between obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome: A twin study. *Psychopharmacol Bull*, 24 : 375-379.
- 45) Walkup JT, LaBuda MC, Singer HS, et al (1996) Family study and segregation analysis of Tourette syndrome : Evidence for a mixed model of inheritance. *Am J Hum Genet*, 59 : 684-693.
- 46) Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, et al (2002) Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*, 70 : 896-904.

## トゥレット症候群

### はじめに

トゥレット症候群はチックという運動症状で定義される症候群である。しかし、運動障害という枠組みにはまりきらない側面をいくつももつ。その一つに、発達に伴ってチックが一定の経過をとる場合が多いことや発達障害をしばしば併発することなどの発達に関連する特徴があげられる。これも含めて、小児期に発症して、脳機能の障害を基盤にもち、比較的長期にわたって継続することから、トゥレット症候群そのものが発達障害であると考えてよいと思われる。ここでは、トゥレット症候群の概略を紹介してから、発達の観点から述べたい。

## 診断と特徴

### (1) チックの定義と特徴

チックとは、突如として起こる素早くてひきつった運動であり、しばしば繰り返して起こる。この運動が発声にかかわる筋肉群に起これば、同様の特徴をもつ発声となる。この特徴によって、通常の滑らかな動きや会話と対比をなす。チックは意図的に行っている運動ではなくて、出さないようにしようと思つても出してしまうという面がある。同時に、一時的または部分的であれば意志により抑制が可能である。

運動チックと音声チックは、典型的な単純チックと目的性があるようにみえる複雑チックに分けられる。運動チックには、瞬き、顔しかめ、首振り、肩すくめなどがある。その中でも顔面、とりわけ目のチックが一般的であり、瞬きはもちろん、横目をする、白目をむく、目をクルルと回すなど多彩である。音声チックには、咳払い、鼻鳴らし、ほえるような声などがある。複雑音声チックとしては、状況に合わない単語や句の繰り返しが一般的である。話をしている途中で、突如として声が大きくなったり、言葉が途切れたりすることもある。特異的な複雑音声チックには、社会的に不適切な言葉を使ってしまうコプロラリア（汚言症、耳にした言葉を言うてしまうエコラリア（反響言語症）が含まれる。

チックは心因性ではないが、心理的な影響で変動することが多い。不安や緊張が増大してい

く時、強い緊張が解けた時、楽しくて興奮した時などに増加しやすい。一方、一定の緊張度で安定している時、集中して作業をしている時などに減少する傾向がある。心理的要因だけでなく、疲労によってしばしばチックは増加する。また、チックは睡眠中にはほとんどみられない。さらに、自然の経過として変動することもしばしばある。

チックは刺激に誘発されやすく、またチックをせずにはいられないという感覚に伴って起こることがある。目がかゆいので瞬きをするとか喉がむずむずするので咳払いをするとかいうものの結膜炎や咽頭炎の所見はない場合、このむずがゆいなどの感覚自体がチックの一部と考えられる。この感覚は、手、肩、喉、腹部など特定の部位によく認められるというが、チックをするように突き動かす漠然とした衝動ととらえられることもある。チックをするとその感覚は軽快・消失する。しかし、すべてのチックにこの感覚が伴うわけではなく、一〇歳頃から報告されるようになる。

### (2) 診断

ジル・ド・ラ・トゥレットが報告した当初は、全身で飛び跳ねるような激しいチック、エコラリア、コプロラリアが特徴的とされた。その後トゥレット症候群の概念は徐々に広がり、コプロラリアは必須ではなくなった。国際的に用いられている最新の診断基準では、多様な運動チックと一つ以上の音声チックが一年以上続けば、チックに伴う苦痛や生活の支障がなくても

トゥレット症候群と診断される。

### (3) 併発症状

トゥレット症候群にはさまざまな精神神経障害が併発する。その中でも強迫性障害と注意欠陥多動性障害(ADHD)は特に高率である。それらの併発というほど重症ではなくてむしろ長所や魅力となつていても、強迫性と衝動性はトゥレット症候群の特徴である。怒りのコントロールができずに些細なことで爆発する「怒り発作」が問題になることもある。これらの他に、自閉症圏障害を含めた考えや行動を繰り返す障害、不安障害、気分障害、睡眠障害なども併発する。

### (4) 疫学的所見

トゥレット症候群の頻度は一万名に四〜五名くらいとされてきたが、対象と調査方法によって頻度は大きく異なる。地域の調査で、軽症例も含めると1%以上という報告もある。男性で多く、医療機関を受診する場合にはその傾向が強いとされる。

### (5) 病因・病態

トゥレット症候群には生物学的要因の関与が大きい。複数の遺伝子と環境要因の絡み合いによる多因子遺伝の可能性が最も高いとされる。このような病因がもたらす神経生物学的基盤と

しては、運動の調節に深くかかわる大脳基底核と大脳皮質とを結ぶ回路上の異常が想定されている。神経化学的には、ドパミンの過活動を含めた神経伝達物質のアンバランスが示唆されている。

## 治療

### (1) 治療のための評価の視点

トゥレット症候群には多様性があり、チックや併発症状の個人差は大きい。治療にあたっては重症度を総合的に評価する必要がある。その際には、①チック自体の重症度、②チックによる悪影響の重症度、③併発症状の重症度、の軸で考えるとわかりやすい。チック自体の重症度は、チックが直接的に生活に支障をきたす度合いであり、チックの頻度、強さ、複雑さ、行動や発語への影響などが関連する。チックによる悪影響の重症度は、自己評価や社会適応に対するチックの悪影響の度合いであり、本人の性格および周囲の理解や対応も関連する。最も生活上の困難を生じているのが併発症状であれば、その治療を優先することになる。

重症度とともに本人および家族をはじめとする周囲の認識と対処能力も評価する。トゥレット症候群に対する認識に加えて、本人の性格や長所、家庭や学校のゆとりなどを含んだ全般的な対処能力を把握することは重要である。自己評価や社会適応を保てるようにするには、チッ

クや併発症状だけでなくこれらを含めた患者全体に対する働きかけが必要なので、幅広い評価を行うべきである。

## (2) 治療の基本的な構成

トゥレット症候群の治療では、家族ガイダンスや心理教育および環境調整は重症度にかかわらず行われる。チックや併発症状があっても本人が発達し適応していくことができるように、本人および家族や教師などの周囲の人々の理解と受容をうながして適切な対応のための情報を提供する。説明を行うにあたって、チックが親の育て方や本人の性格の問題によって起こるのではないとの確認が基本である。最近では、遺伝的要因の関与という情報から自責的となる親も現れており、多因子遺伝の意味を説明して、遺伝子が関与していたとしても単純に親から病気が伝わったわけではないことを理解してもらって安心を得ることもある。

この枠組みの中でチックや併発症状が重症であれば薬物療法が検討されるが、その比重が以前よりはやや減少してきているようである。この傾向には、後述するような経過が明らかとなり、チックの完治を目指すのではなく、自己評価や社会適応を著しく不良にせず思春期を乗り切ることがより重視されるようになってきたことが関連しているだろう。薬物療法としては、抗ドパミン作用が強い抗精神病薬がチックに対して使用されることが多く、中でも有効性の報告が多いのは、ハロペリドール、ピモジド、リスペリドンである。

## 発達に伴う症状の変遷

トゥレット症候群では発達に伴って順序性をもってチックが変遷することが多い。この経過は、脳とこころの発達の観点からトゥレット症候群を検討することの重要性を示唆している。

チックは四〜一歳頃に発症することが多く、平均発症年齢が約七歳である。通常は瞬きなどの単純運動チックで発症する。飛び跳ねるなどの複雑運動チックや咳払いなどの単純音声チックは、これに次いで平均九〜一〇歳頃に出現することが多い。コプロラリアなどの複雑音声チックが出現する場合には、平均一一〜一三歳頃である。トゥレット症候群の診断基準を満たすチックは一〇歳頃までにでそろう。

また、チックは、顔面から始まることが多く、首や肩、上肢、下肢の順で広がっていく傾向がある。時に一気に全身性のチックで発症する場合もあるが、顔面をまったく含めずに下肢から始まることはない。

チックの種類や部位、頻度や強さなどは自然の経過として変動することが特徴的であり、軽快や増悪を繰り返しながら、一〇歳から一〇歳台半ば過ぎくらいで極期を迎える。それ以降はチックはこまかな変動を繰り返しつつも軽快していくことが多く、九〇%が成人期のはじまりまでに軽快・消失の方向に転じているとされる。実際には、本人が苦にしない、または治療の必要を感じない程度のチックが残ることが多いように思われる。少数では、成人まで重症なチ



ックが続いたり、成人後に再発したりすることがある。そのような場合には、人生の中で最も激しい症状を成人後に体験することがある。

134

### 発達障害との関連

トゥレット症候群とADHDや自閉症圏障害などの発達障害との密接な関連が明らかになるにつれて、トゥレット症候群が発達障害であるとの認識が深まってきたといえよう。ここでは、ADHDおよび自閉症圏障害とトゥレット症候群との併発について、疫学的所見、臨床特徴、病因・病態、治療の点から述べたい。

#### (1) ADHD

ADHDは、不注意、多動性、衝動性という三つの行動症状で定義される発達障害である。トゥレット症候群の併発症の中でも強迫性障害と並んでその頻度が高く、五〇%以上に及ぶとの報告もある。医療機関での調査だけでなく、地域の調査で軽症なトゥレット症候群について検討しても、ADHDを高頻度に認めたとする。ADHDを併発すると医療機関を受診しやすくなって見かけ上頻度が高くなったわけではなく、この併発しやすさはトゥレット症候群全般の特徴であろう。

トゥレット症候群では、チックの発症後に落ち着きのなさが目立つてくることがしばしばある。チックをせずにはいられないとの感覚と関連しているのかもしれないが、従来からあつた軽度のADHD症状がより明確になったのではないかと疑われることもある。このような場合も含めると、ADHDの併発を検討すべき頻度はさらに高まるかもしれない。

ADHDにおけるトゥレット症候群の頻度をみると、子どもでは一四%とかなり高率との報告がある。ADHDの成人でもチックの頻度が一二%と高率であり、そのほとんどがトゥレット症候群をはじめとする慢性チックという。トゥレット症候群とADHDとはお互いに伴いやすいのである。

それほど密接にかかわっているのだが、トゥレット症候群にADHDが併発してもチックが重症化したりチックの経過が大きく変わったりすることはない。しかし、ADHDを併発すると衝動性や攻撃性が増加して社会適応が悪くなる傾向があり、「怒り発作」も目立つようになる。学習障害や排泄障害のように元来ADHDに併発しやすい疾患の頻度も高くなる。

チックの併発の有無でADHDの臨床特徴が異なるかをみると、ADHD症状には大差がないとされている。強迫性障害のように元来トゥレット症候群に併発しやすい疾患の頻度は増すという。

病因・病態については、ADHDでもトゥレット症候群と同様に多因子遺伝が想定されている。トゥレット症候群の中でもADHDを併発すると、併発のない場合よりも周生期障害の頻

135 トレット症候群

度が高いという。大脳基底核と大脳皮質を結ぶ回路上の異常が想定されている点も両者に共通している。ただし、トゥレット症候群では大脳基底核の異常との関連がより強く、ADHDでは前頭葉の大脳皮質の異常との関連がより強いとの報告もあり、さらなる検討が望まれる。

治療にあたっては、患者を総合的に評価し問題を整理して治療の重点を定めることがトゥレット症候群単独の場合よりもいっそう重要になるが、必ずしも容易ではない。たとえば、落ち着きのなさが問題になっている場合に、ADHD本来の不注意や多動性や衝動性に加えて、チックによる見かけ上の動きの多さ、チックをせずにはいられない感覚、チックの抑制に精力を注いでいて他に注意を向けられないこと、ADHD症状やチックを批判されることへの不安などが関与している可能性がある。どれがどの程度関与しているかの厳密な評価は不可能であるが、検討すべき項目を一通り挙げたうえでまず何から取り組むかを考えるとよいだろう。

トゥレット症候群とADHDの併発の治療では薬物療法についても特別な配慮が必要となる。

中枢刺激薬が、ADHDでは約三分の二に有効とされる一方で、チックを誘発したり悪化させたりするとしてトゥレット症候群では正式には使用禁止となっている。神経伝達物質の一つであるドーパミンを抑制する抗精神病薬がチックに有効であり、中枢刺激薬はドーパミンを賦活する作用があるので、これは理にかなっているようにみえる。しかし、併発するADHDの行動症状がチックよりも問題となるトゥレット症候群も少なからずおり、しかも中枢刺激薬で恩恵を受けるとの指摘が最近では複数ある。たとえば、トゥレット症候群を含む慢性チック障害で

ADHDを併発しているがチックが軽度から中度である場合に、比較的少量のメチルフェニデートを服用すると、チックの悪化は部分的かつ一時的である一方でADHDの行動症状が改善したと報告されている。

重症なチックを有するADHDでは中枢刺激薬の使用は差し控えるべきだが、チックが軽度から中度でありADHD症状による問題のほうが大きい場合には、十分なインフォームドコンセントのうえで慎重に経過をみつつ使用することも一つの方法と思われる。抗精神病薬と中枢刺激薬はドーパミンに対する作用がまったく反対であるにもかかわらず、両者を併用するとチックに対してもADHD症状に対しても一定の効果をあけてドーパミン以外の神経伝達物質の関与が示唆される場合もあり、このような薬物の組み合わせも含めて検討の余地がある。

中枢刺激薬と異なりチックとADHD症状の両方に有効な薬物にクロニジンがある。ノルアドレナリンという神経伝達物質に作用する降圧薬であるが、前頭葉にも作用して不注意や衝動性を改善するという。チックに対して抗精神病薬よりも有効性が低く、効果が現れるまでに数週間以上かかるというが、抗精神病薬よりも副作用が軽度であり、また抗精神病薬で改善のみられない例に効くこともある。ADHDを併発してチックが軽度から中度であるトゥレット症候群で薬物療法を検討する場合に、候補となると思われる。

中枢刺激薬の効かないADHDにはしばしば抗うつ薬が試みられる。従来から使用されてきた三環系抗うつ薬の中でもノルアドレナリンに作用する薬物がチックを悪化させずにADHD

に有効であるとの報告がある。最近では、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンの有効性が報告されており、わが国でも治験が行われている。

## (2) 自閉症圏障害

自閉症は、対人的相互反応の質的な障害、コミュニケーションの質的な障害、行動と興味の偏りという三つの行動症状で定義される発達障害である。この三つの症状の強さや発症年齢などが異なる近縁疾患を含めて自閉症圏障害とまとめられる。その頻度は従来考えられていたよりも高く、自閉症は0.2〜0.5%、自閉症圏障害は1%弱とされる。近年の頻度の増加には、疾患概念の広がりも作用していると思われる。このような状況でトウレット症候群に自閉症圏障害を併発する頻度は把握しづらいが、従来は1〜9%と報告されている。

自閉症圏障害におけるトウレット症候群の頻度をみると、2.6〜10.3%の範囲の報告が多い。調査を行った場所や対象の範囲（自閉症のみであったか、アスペルガー症候群なども含めたか）によってかなり幅があるものの、自閉症圏障害では一般よりもトウレット症候群の頻度が高いのは間違いない。また、自閉症圏障害の発達の遅れの有無や程度にかかわらず、トウレット症候群の併発は起こりうる。

自閉症とトウレット症候群との間で自閉症の三つの主症状について比較すると、対人的相互反応は大きく異なっている。典型的なトウレット症候群では、相手の気持ちを思いやって周囲

に配慮する傾向があり、むしろやりすぎて気疲れしてしまうことがある。コミュニケーションでも相違があり、トウレット症候群は緊張しやすいが目立ちたがり屋で、しかも表現が上手な場合が多い。

自閉症のコミュニケーションの障害にはエコラリアが含まれており、トウレット症候群における複雑音声チックと重なっているようにも見える。しかし、トウレット症候群では小耳に挟んだことにはっと反応して口走ってしまうのに対して、自閉症圏障害では主として話しかけられたことに応答する形で現れるという相違がある。また、自閉症圏障害では物に名前があることに気づいているが概念形成が十分に発達していない場合にエコラリアがよく認められるが、トウレット症候群では発達水準にかかわらず現れる点も異なっている。

行動と興味の偏りとしては、自閉症では、手をヒラヒラさせる、手をかざして指をゆつくり動かす、ピョンピョン跳ねるなどの常同行動をしばしば認め、特に発達の遅れがあるとその頻度は高くなる。チックは意図的に行っていないのに対して、常同運動は意図的な運動であることが異なっているが、自閉症圏障害の発達水準やコミュニケーション能力によっては意図的か否かを確認できないことがある。そこで、以下のような点も含めて区別をする。常同運動は本人が没頭して感覚刺激を楽しんだり情動発散をしたりしているように見えることが多いのに対して、チックは本人が十分に意識しているとは限らないものの、時には苦痛を感じているように見えることがある。どちらも不安が高まるなどの心理的な影響で変動することがあるが、チ

ックのほうがより変動が大きいと思われる。常同運動は手や指、全身に認められることが多いのに対して、チックはほとんどの場合に顔面を含んでいる。

また、自閉症では、物の置き場所や道順の変更を嫌う、日常の活動についての手の込んだ儀式があるなどのこだわりが認められることも多く、行動と興味の偏りに含まれている。このようなこだわりや反復症状は“強迫的”と呼ばれるが、典型的な強迫症状とは、ばかばかしいとかやりたくないのにやってしまうという自覚や葛藤が乏しい点が異なっている。一方、トゥレット症候群では、強迫性障害の併発が約30%とされ、それほど重症でない場合も含めるとほとんどが強迫症状を有する。トゥレット症候群の強迫症状も典型的な強迫性障害の場合とやや異なっていることが多く、たとえば、物がまさにぴつたりの場所に置かれているという感覚を得るまで何度も触って確かめずにはいられないとか、さらには、熱い物や尖った物に触つてはいけなと思えば思うほど触ってしまうというように、衝動性の統制の悪さが特徴的である。このような点で自閉症の“強迫的”症状とトゥレット症候群の強迫症状は類似していると思われる。

自閉症圏障害にトゥレット症候群を併発すると、衝動性の統制の悪い“強迫的”症状が強まり、時に自傷、他害、器物破損などに発展して、しばしば適応が悪くなる。

病因・病態については、先述したようにトゥレット症候群と自閉症圏障害とでは対人的相互反応やコミュニケーションが大きく異なっているので、基盤にある脳機能の障害にも相違点が

あると思われる。同時に、運動症状や強迫性に類似点があるので、それらの関連する大脳基底核と大脳皮質を結ぶ回路上の異常という意味では共通点があるかもしれない。

治療にあたっては、チックよりも衝動性の統制の悪い“強迫的”症状に留意して対応することが求められるかもしれない。たとえば、ちらつと目にした、または耳にしたことに誘発されて突如として行動する傾向があるので、不必要な刺激を減らして安心を得られるように環境を整備するとよいだろう。また、衝動的・強迫的な行動は本人が止めようと思つても止められるものではなく、むしろやつてはいけなと思ふほどやつてしまうことがあるので、それを力ずくで抑えようとする本人とかかわる人々との関係が悪化すると思われる。やりたくなくてもやつてしまうという本人の気持ちを受け止めて本人との信頼関係を作りつつ、そしてある程度は本人の行動を許容しつつ、より適応的な方向に進めていくことが望まれる。

薬物療法については、自閉症圏障害を併発すると、自閉症を伴わないトゥレット症候群と比べてチックに対する効き目がやや鈍くなる印象はあるものの、一定の効果が期待できる。自閉症のさまざまな行動上の問題にも使用されるハロペリドールやリスペリドンなどの抗精神病薬の使用が考えられる。最近ではリスペリドンが注目されており、眠気や意欲低下、体が硬くなったり震えたりする運動症状などの副作用が少なく、その割には衝動性や攻撃性に効果がある印象がある。ただし、食欲増進・体重増加の副作用があり、自閉症圏障害では十分に注意する必要がある。

トゥレット症候群はチック障害の一つであるが、強迫性と衝動性が特徴的である。ADHDや自閉症圏障害などの発達障害における行動上の問題を理解するうえで、併発するトゥレット症候群が一つの鍵になることも多いと思われる。逆に、ADHDなどとの関連も含めて発達の観点から検討を加えることで、トゥレット症候群の理解がいつそう深まることが期待される。

〔参考文献〕

金生由紀子著、高木道人監修『トゥレット症候群(チック)―脳と心と発達を解くひとつの鍵』(心のライブラリー七巻、星和書店、二〇〇二年)

金生由紀子「トゥレット症候群の多様な像」『こころの科学』一〇三号、二一八頁、二〇〇二年

金生由紀子「トゥレット症候群と自閉症」『こころの臨床』二二巻三号、二九五―二九九頁、二〇〇四年

金生由紀子「トゥレット症候群の臨床」『児童青年精神医学と近接領域』(印刷中)

桑原 齊、金生由紀子「発達障害としてのチック障害」『発達障害医学の進歩』一八巻、一九―二八頁、二〇〇六年

●こころの科学セレクション  
はつたつしほりめい  
発達障害

2006年12月15日 第1版第1刷発行

編者 太田昌孝

発行者 林 克行

発行所 株式会社 日本評論社

〒170-8474 東京都豊島区南大塚3-12-4

電話 03-3987-8621 (販売) -8598 (編集)

振替 00100-3-16

印刷所 港北出版印刷株式会社

製本所 難波製本

装 幀 駒井佑二

検印省略 © M. Ohta 2006

ISBN4-535-56100-1 Printed in Japan

## Ⅱ 非定型抗精神病薬：行動障害・情緒障害への治療応用

### 1 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬

#### 1) 定型抗精神病薬

定型抗精神病薬とは、精神病の治療に従来から用いられてきた薬剤であり、神経伝達物質の一つであるドーパミンが、受容体に結合して情報を伝達することを妨げる作用を有するドーパミン受容体遮断薬である。代表的な薬剤にハロペリドールがある。幻覚や妄想などの精神病症状（＝陽性症状）を軽減させるのみならず、強い不安や興奮を鎮静させる効果も有する。このため精神病以外の疾患においても対症療法的に用いられることがあり、発達障害も例外ではなく、ハロペリドールなどが使用されている。その中で自閉症および精神遅滞の行動上の問題に対して正式に認可されているのはピモジドのみである。

定型抗精神病薬はすべての精神病症状を軽減させるわけではなく、感情の平板化や思考の貧困、意欲の欠如や興味消失、および注意力低下などの症状（＝陰性症状）に対する治療効果は認められない。さらに身体が硬くこわばったり、手足が震えたり、眠気や倦怠感などの副作用があるため服薬中断を招きやすい点が難点である。近年、このような定型抗精神病薬の弱点を補強した薬剤として非定型抗精神病薬が登場した。

## 2) 非定型抗精神病薬

わが国で処方される非定型抗精神病薬は2005（平成17）年6月現在ではリスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピンの4種類である。これらの薬剤はセロトニンをはじめとするドーパミン以外の神経伝達物質の受容体遮断作用を有し、身体のこわばりや震えが起きにくく、陰性症状の改善も期待できることから、各国の治療ガイドラインにおいて、精神病の第一選択薬としての地位を築きつつある。

その他の精神疾患においても、従来なら定型抗精神病薬が処方されたようなケースに、非定型抗精神病薬が選択されることが増えていくと推測される。

## 2 発達障害の薬物療法と非定型抗精神病薬

### 1) 発達障害の薬物療法

発達障害の治療プログラムの中で薬物療法の果たす役割は大きいですが、基本的には療育の援助として施行されるものであり、本人の行動や心の動きがすべて薬物の調整で対処すべき（あるいは対処しうる）ものとしてとらえて、療育や教育の工夫を怠ることになっては本末転倒である。

さまざまな病態ごとの薬剤の選択や投与量について、十分なコンセンサスは得られていないため、具体的な治療薬の種類や投与方法について解説することは控えるが、気分不安定や興奮、こだわり、衝動行為に対して抗精神病薬や気分安定薬、不安や強迫症状、抑うつに対して抗うつ薬を選択することが多く、十分なインフォームドコンセントに基づいて少量から開始し、家族や学校の先生などが観察して得られた情報を貴重な手がかりとして、効果や副作用を判定し、試行錯誤しながら慎重に進めていくしかないのが現状である。

したがって、薬物療法を施行する際には、療育、教育、医療の間で相互にバランスのとれた連携をとっていくことがきわめて重要である。

## 2) 非定型抗精神病薬の有効性と安全性

米国ではScahillら<sup>3)</sup>が101名の自閉症児に対して非定型抗精神病薬のリスペリドン<sup>®</sup>を8週間投与して癩癩や攻撃的行動を減少させたと報告している。ただし2005年6月現在の時点では、米国においてもリスペリドンの自閉症への適応は認められていない。チックの治療においても、従来は定型抗精神病薬であるハロペリドールやピモジドが多く使われてきたが、最近ではリスペリドンの有効性を示す報告が多い<sup>1)</sup>。

一方、非定型抗精神病薬を小児に投与することの安全性についても、十分な検証は行われていないために未だ確立されていない。先述したSchahillらの研究では、副作用として体重増加、食欲亢進、眠気、倦怠感などが認められたという。

その他にも血糖値上昇や高プロラクチン血症などを含めてさまざまな副作用が起きる可能性はあり、注意を要する。

## 3 まとめ

非定型抗精神病薬は、不安および興奮、衝動行為が目立つ自閉症の治療において有用な場合があるが、小児における有効性および安全性に関する十分な知見はなく、投与に際しては十分な慎重さとインフォームドコンセントが必要である。副作用が少ないことが期待されるも、体重増加や高血糖を引き起こしやすいため、食べることが唯一とっていいほど大事な楽しみであったり、食べものにこだわりやすい発達障害の児童における薬剤の選択には配慮を要するであろう。

### 【引用文献】

- (1) 金生由紀子 チックとトゥレット症候群に対する薬物治療と今後の課題, 臨床精神薬理 7(8)1303-1310, 2004.
- (2) Malone, R. P., et al. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002; 41(2): 140-147
- (3) Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. N Eng J Med 347(5) 314-321, 2002.

(北里大学 金生由紀子・宍倉久里江)