

ど)、非定型群に分けられる。

抗精神病薬は発達障害の行動障害に対して最も使用頻度の高い薬物である。副作用については、過鎮静作用による認知機能に対する悪影響と錐体外路系の運動に対する副作用とに最も注意せねばならない。また、体重の増加なども無視できない。副作用は飲み始めてまもなくから1ヶ月以内、あるいは薬の変更があったときに起こりやすい。

認知面への悪影響としては、行動障害に対して鎮静的な作用が強い抗精神病薬を大量に使用した場合はこの危険性が高いといえる。抗精神病薬の認知機能への悪影響はその量に依存しているといえる。適切な量を用いればかえって認知・学習機能を高める可能性があり、また、年齢や診断カテゴリーによって影響の仕方がことなることが考えられる。適切な治療量は経験的であるので、その心配があれば主治医と十分な情報交換をし量の調整を図ることが望ましい。

錐体外路症状の出現は成人より子どもで頻度が高く、学童期から思春期にかけて最も高いとされている。それらの症状には、急性ジストニア、パーキンソン症状、ジスキネジア（痙攣性斜頸、顔面や頸部の攣縮、眼球反転発作など）、アカシジア（静座不能）、歯車現象（被動的に四肢を曲げたとき、がくがくと曲がる現象）などがあげられる。これらの症状の強いときにはまず抗精神病薬を減量する。抗パーキンソン薬を使用することにより症状を緩和することができる。頻度は多くないが重篤な副作用として性症候群があり、抗精神病薬服用後、比較的早期に起こる。無動緘黙、筋剛直、嚥下困難、高熱、発汗、頻脈などの激しい錐体外路症状と自律神経症状を中心にした症状を呈する。抗精神病薬を即時中断するとともに、入院治療が必要である。抗精神病薬を長期服用することにより、主として口周部に生ずる不随意運動（遅発性ジスキネジア）が起こることがあり、難治性であることが多い。

2) 抗不安薬

緩和精神安定剤ともいわれ、不安・緊張・焦燥をかなり選択的に緩和する薬、主として不安障害の治療に用いられる。ベンゾジアゼピン系薬物が主流である。ベンゾジアゼピン系薬物では、その種類によって、抗不安作用のみならず、鎮静・催眠、筋弛緩、抗痙攣、抗うつなどの作用を有するので、睡眠導入薬、抗

てんかん薬などとしても使用されるものもある。

副作用は、眠気、ふらつき、脱力感などがあり、重篤な副作用は稀である。特にベンゾジアゼピン系薬物は、過量服用時の致命率が低く、安全度が高い。他方、長期漫然服薬になりやすく、数ヶ月以上の連用で精神的・身体的依存を生じうる。また、乱用も問題になる。重い精神遅滞を合併する ASD に対して単剤で使用すると、かえって興奮を増したり、錯乱状態を引き起こしやすいので注意を要する。

3) 抗うつ薬

病的うつ状態を改善する薬の総称で、原発（内因）性うつ病と持続性の各種うつ状態の治療薬である。三環系、四環系、モノアミン酸化阻害薬などの種類があるが、最近では、セロトニンの調整作用の強い薬物である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）が注目されている。また、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）も登場している。SSRI は、うつ病以外に、強迫症状や強迫性障害などに対しても有効である。アスペルガー症候群における強迫様症状を弱めることもある。

副作用としては口渇、腹部膨満感、頭痛、過鎮静、だるさなどは比較的多く見られる。三環系などでは、頻度は高くないが、心筋障害が最も重要な副作用である。とりわけ、SSRI や SNRI では、子どもにおいて、自殺衝動を高めることがあるので注意が必要である。

4) 気分安定薬

躁病や躁うつ病などの気分の周期的高揚の治療に用いられる薬物である。発達障害では周期的な増動状態や不機嫌状態あるいは強い攻撃行動などに用いられることがある。炭酸リチウムが中心であるが、抗てんかん薬として使われるカルバマゼピンやバルプロ酸なども比較的多く用いられる。炭酸リチウムの副作用には、腎毒性や振戦や困惑などの中枢神経症状などがある。また、嘔気、嘔吐、味の好みの変化、口渇、下痢などの副作用もある。炭酸リチウムの作用域と副作用域の差が少なく、とりわけは血中濃度のモニタリングが重要である。

5) 中枢刺激薬

中枢神経系に対して刺激的あるいは賦活的に働く薬物である。臨床的には使われている代表的なものにメチルフェニデートがあり、AD/HDの症状（多動、注意障害、衝動性）の減弱に対して有効性が高い。重い精神遅滞をもち多動性が目立つ場合には、メチルフェニデートの使用により多動がひどくなったり、興奮したり、情緒的に不安定になるリスクが高いと考えられるのでこの薬物の使用は控えた方がよい。

副作用としては、食欲不振、体重減少、入眠困難や不眠、頭痛、腹痛などが主なものである。チック症や常同行動を誘発したり、増悪させたりすることもあるので注意を要する。精神的依存性があるが、子どもではその危険は少ないといわれている。しかし、この薬物に対する依存に関する長期的な副作用については確実なデータはなく、長期使用の安全性については、意見がわかれている。

メチルフェニデートの商品名であるリタリンは乱用と安易な適応外使用が問題となり、2008年より、リタリンの適応はナルコレプシーのみとされ、AD/HDへの適応外使用はまったく許されなくなった。これに変わり、登録された医療機関で登録医の処方箋により、登録された薬局で処方を受けることにより、メチルフェニデートの徐放薬であるコンサータ（商品名）が、18歳未満の子どもについてAD/HDの診断に限って使用できるようになった。刺激薬以外であるが、海外でAD/HDの症状に対して有効とされている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が治験中である。

6) 睡眠薬

不眠の治療に用いられる薬物である。ベンゾジアゼピン誘導体が主流であるが、古典的鎮静薬、新しいタイプの非ベンゾジアゼピン系薬物などがある。生物学的半減期と就眠困難型、早期覚醒型など不眠のタイプによって薬物の選択が異なる。過鎮静（高用量）、健忘（まれにせん妄）、連用中止後の反跳性不眠（特に短期型）、持ち越し効果・連用中の蓄積（特に長期型）に注意する必要がある。長期漫然投与で依存者をつくらないことが重要である。

7) 抗てんかん薬

脳波検査、脳画像検査などの結果を参考し、発作型にあった薬剤を選択し、基本的には単剤から開始する。薬剤の血中濃度をモニターすることは重要である。発達障害がある場合には、抗てんかん薬の中止する基準が確立されていないが、規則的に長期間服用することが必要なことが多い。中断は、重積発作を引き起こしたり、あるいは発作の再発をまねいたり、その抑制を困難としたりすることがあるので注意を要する。よく使われるものにバルプロ酸、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトインなどがある。副作用としては、いずれの薬物も多かれ少なかれ眠気などを引き起こす可能性がある。フェノバルビタールは多動を引き起こすことがあるので注意を要する。

発達障害は、さまざまな合併症を併せもつ。その内で向精神薬の使用が有効である場合がある。そのようなときに薬物を適宜使用することはその障害をもつ個人に対して、多くの利益をもたらすであろう。合併症への対処は、適切な環境調節やかかわり方も重要である。それにより、向精神薬を使用しなくても済んだり、薬物の量を少なくすることができるだろう。発達障害への対処をより有効にするために、医療と他の職種との連携が一層必要となっている。脳機能に関する検査はこのところ急速に進歩している。発達障害におけるそれらの検査の意義については割愛した。

【引用・参考文献】

- 上島国利 (2005) 上島国利監『精神科臨床ニューアプローチ7 児童期精神障害』メジカルビュー社
- 日本自閉症スペクトラム学会 (2005) 『自閉症スペクトラム児・者の理解と支援—医療・教育・福祉・心理・アセスメントの基礎知識』教育出版
- 太田昌孝 (2006) 『改訂版発達障害児の心と行動』放送大学教育振興会
- 太田昌孝 (2006) 『発達障害』日本評論社
- 山崎晃資・牛島定信・栗田広・青木省三 (2002) 『現代児童青年精神医学』永井書店

6

トゥレット障害のコプロラリアにみる 強迫性と衝動性

上床 眞久¹⁾ 岡田 俊²⁾

トゥレット障害を、強迫性と衝動性の中央に位置づけており、自らの提唱する強迫性スペクトラム障害の1つと考えた³⁾。確かに、トゥレット障害にはしばしば確立行為などの強迫症状が認められ、強迫性障害との併存率も高いことが知られている⁴⁾。トゥレット障害を強迫性と衝動性の併存する神経生物学的な病態と位置づけ、広汎性発達障害における強迫性、注意欠陥/多動性障害における衝動性との異同から、その神経基盤を探る論考も見いだされる⁵⁾。

そこで本稿では、トゥレット障害の特異的な症状であるコプロラリアについて、症例をもとに強迫性と衝動性の観点から検討を加えたい。

II 症例提示

1 症例1

33歳、男性

【主訴】勝手に言葉が口に出る

【診断】トゥレット障害、注意欠陥/多動性障害、強迫性障害

【発育歴・現病歴】

周産期異常なく、発達指標にも遅滞を認めなかった。また、アイコンタクトや指さしなどの対人性の発達に異常を認めなかった。しかし、幼少期より落ち着きがない、順番が待てない、保育園の集団行動場面で他の生徒にしばしばちょっかいを出し、他の生徒のおもちゃを取ろうとするなどしてトラブルになると手を上げることが多かった。保育士からは「気になる子」と指摘され、個別に対応されることも多かった。小学校入学前に瞬目が出現したが半年あまりで消失したので、両親も特に気にしていなかった。

小学校入学後、ノートが書けず、ごそごとと身体の一部をいつも動かす、落ち着いて授業を受けることができなかった。小学3年生時、肩をすくめ、手先をくねらせる運動チック、のどに何か詰まっているような気がして喉仏いをし、「うっ、うっ」と声を出す音声チックが出現した。小学校・中学時代を通して、他人にちょっかいを出したり、授業をまじめに受けていないとして教師から叱られ、周囲からはチックを激化されたりするなどのいじめを受け続けていた。

I はじめに

トゥレット障害は、多彩な運動チックと、1つまたはそれ以上の音声チックが1年以上にわたり持続するチック障害である⁶⁾。就学前後に瞬目などの単純運動チックで始まり、8歳前後より音声チックが出現し、小学校高学年から中学入学後に症状のピークを迎えることが多い。この時期に後継音声チックを伴うことが多く、トゥレット障害の約30-60%ではコプロラリアを伴う。コプロラリアは、症状の特異性と日常生活上の支障の大きさから、多くの臨床医の関心呼び、さまざまな検討が加えられてきた。

例えば、コプロラリアは、口にすることをためらわれるような卑劣な言葉を発声することもあるという性質から、リビドーの抑圧との関連を想起させ、精神力動的に解釈される時代もあった。しかし、今日では、本障害は多因子遺伝や周産期・胎生期中枢神経系の障害に基づく神経解剖学的異常と、基底核を中心とした神経活動の異常により説明される神経生物学的障害であると考えられるようになり⁷⁾、脳内の抑制系、すなわち衝動性との関連が示唆されている。また、ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどの神経伝達物質の系の異常が示唆されており、これらの神経伝達物質の均衡と症状プロファイルと関連づける試みもなされている。例えば、Hollanderは

¹⁾ 京都大学医学部神経学教授

大学卒業後に就職するも、不注意によるミスが多く、対人トラブルなども重なり、数年おきに転職していた。29歳時、結婚し1児をもうけたが、この頃から、階段を上るときに決まった足の運び方をし、落ち葉やタイル、白線などを踏まなければ気がすまない、行きたくないのにトイレに頻回に行ってしまうという強迫症状が出現した。強迫行為を行わない事への不安に基づく行動というよりも、強迫行為を行わずにはいられないという感覚のほうが強く、強迫行為に対しては自我違和感が存在した。

また、「風俗いこ」「乱交いよ」「息子は童貞か」などと発声したり、急に怒りだして、妻や長男に対して怒鳴り散らすという怒り発作が出現したことから近医の受診に至り、注意欠陥/多動性障害、トゥレット障害と診断され、methylphenidate 30mg/日とhaloperidol 0.75mg/日を処方された。その後は当院を紹介され、外来通院にて経過観察しているが、methylphenidateの投与にてチックが増悪することはなく、若干の強迫症状を残すのみで、汚言を含めたチックや怒り発作は消退した。強迫症状にfluvoxamineを処方するも、明らかな反応はみられなかった。

2 症例2

22歳、男性

【主訴】チックで何もできない

【診断】トゥレット障害

【発育歴・現病歴】

在胎40週、経産分娩で出生した。出生時体重3,090gで、仮死などの周産期異常はなかった。生後9カ月時に細菌性髄膜炎で3週間入院した。初週10カ月、2週文2歳4カ月。アイコンタクトや指さしに異常はなく、人見知りも正常であり、同年代の児童との交流にも異常はなかった。また、年齢に不相当な落ち着きのなさや注意の転換性も見いだされなかったという。

父親の仕事の関係で転居が頻回であった。4歳時の転居を契機に、幼稚園の入園面接で目周囲の単純性運動性チックを認められたが数カ月で軽快。しかし、小学1年生時の転居を契機に、のどをならしたり、「あっ、うん」と発声するといった音声チックが持続するようになった。さらに、小学3年生時の転居を契機に、首振り、瞬き、音声チックが出現した。小学6年生時に近医に

てチックと診断され、抗精神病薬を処方されるも眠気の強さを訴え、治療中断した。中学入学より性的な言葉を用いてしまうというコプロラリアや「好きな女の子の名前を言ってしまう」といった複合音声チック症状が出現した。この頃、シャープペンシルで字を書こうとすると芯を折りがちになってしまっくることができなくなったり、高速道路を走っていると車のハンドルを触りたくなくなってしまう怖くなり、運転していた車に路肩に車を止めさせるなどの強迫症状を認めた。

中学3年生時に再受診し、トゥレット障害と診断されたが、時折悪化するだけであった。高校入学したものの、チックのために引きこもりがちな生活であった。高校卒業後、福祉系大学に進学し寮生活を始めたが、生活や授業になじめず、1カ月で退学、数カ月で退学した。翌年、理系大学を受験するが不合格であった。この頃、箱詰め作業のアルバイトをしたが2週間で退学した。また、唐突に「漫画家になる」といって、描画用のパソコンなどを買いそろえることもあったが、いずれも長続きせず、ほとんど引きこもりの生活であった。その間も、音声チック、運動チックは持続していた。

21歳時に、母親の促しで英会話塾に通い始める。塾講師に強く影響され、読書に没頭するようになり、三島由紀夫やゲーテなどの哲学や文学、宗教学や心理学の書物を読みあさるようになった。徐々に「悪魔学」に傾倒し、「天地冥理を知るために悪魔に魂を売りに行く」と願いでいるところを警察署長を傘で叩きながら「ここから世界が変わる」と願いでいるところを警察に保護され、翌日当院を受診し、pimozideによる治療を開始した。治療開始後1週間は活気なく、ほぼ寝てばかりの生活であったが、2週間後から1カ月後にかけて気力が改善し、その後も定期的に外来通院治療を続けている。精神症状については「どうしてあんなふうになったのかかわらない」と語っている。現在、チック症状は大幅に軽減し、アルバイトの面接に行くなど、経過は安定している。

III 考察

コプロラリアを呈する2症例を呈示した。症例1は、強迫性と衝動性を併存し、自我違和感の存在などから強迫性障害の併存と考えられるケースであ

これらの症状に関与する脳内神経回路には共通性が示唆されている⁹。近年、脳機能画像研究の進歩とともに、トゥレット障害の脳内基盤と考えられる神経回路とチックを中心とした症状についての関連が注目されている。今後の研究では、その脳内基盤と、強迫性および衝動性との関連について、臨床症状と脳機能画像研究を組み合わせたさらなる研究が求められる。

論文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association: Washington, DC, 2000.
- 2) Freeman, R. D. et al.: An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42; 436-447, 2000.
- 3) Hollander, E.: Treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders with SSRIs. *Br. J. Psychiatry Suppl* 35; 7-12, 1998.
- 4) 岡田俊：チック障害、加藤温昌、神庭重信編：精神医学、第3版、南山堂、pp298-300, 2007.
- 5) 岡田俊：トゥレット症候群と発達障害の comorbidity：強迫性と衝動性の観点から、こころのりんしょう *la・care*, 27; 135-142, 2008.

った。しかし、強迫行為を行わないことへの不安よりも、強迫行為を行わずにはいられないという感覚を自覚しており、トゥレット障害の患者にしばしば認められる衝動性の色彩を合わせた強迫症状であると考えられた。コプロラリアの出現は、強迫行為の出現や怒り発作の出現と時期を同じくしていた。薬物療法では、methylphenidateの投与が衝動性のみならず強迫性についてもある程度の効果を示し、チックの増悪を認めていない。残存する強迫症状は、flvoxamineに対してほとんど効果を示していない。このような薬物反応性は、症例1における強迫症状が、強迫性障害としての強迫症状ではなく、むしろ衝動性の発露としての強迫症状であるという可能性を支持している。

一方、症例2は、4歳より単純運動チックが出現するが、チックは、家庭などの心理社会的ストレスで容易に増悪し、中学生時には、「ハンドルを触りたくてしかたない」などといった衝動性に基づく強迫症状に伴いコプロラリアが出現し、社会的能力を低下させる一因となった。引きこもりの生活の後、急激に社会的な活動が拡大するが、そのことが一過性の精神病状の要因となったと考えられる。

症例1と症例2は、いずれも衝動性を基本としながらも、少なからず強迫的な症状が見いだされること、症例1では結婚が契機となり、症例2は幼少期から転居などの生活環境の激化に過敏で、引きこもりの生活からの急激な対人状況への参入が精神病状を引き起こすなどの脆弱性を有していたことがあげられる。また、中学入学を契機に、「好きな女の子の名前を言ってしまう」複讒言チックや「痴笑行為をしてしまいたくなる」強迫観念などの衝動性を伴う強迫症状に引き続くコプロラリアが出現している。これらの所見から、2症例におけるコプロラリアは、大部分は衝動性に基づくものの、強迫性と重なり合う中で出現すること、その出現時期は一定しないが、何らかのストレスへの過敏さや中心的負荷が契機となることが示唆された。

本稿で報告した症例は2症例にすぎず、慎重な議論を要するが、2症例の病歴からはコプロラリア、ひいてはトゥレット障害を、衝動性と強迫性の視座から再検討することの重要性を示している。トゥレット障害では、怒り発作（約37%）、自傷行為（約14%）などの衝動性が示唆されるほか⁸、注意欠陥/多動性障害（約60%）、強迫性障害（約27%）との併存率も高い⁹。また、

Rage Attacks and Aggressive Symptoms in Japanese Adolescents with Tourette Syndrome

By Yukiko Kano, MD, PhD, Masataka Ohta, MD, PhD,
Yoko Nagai, PhD, Ian Spector, and Cathy Budman, MD

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to explore possible causes of rage attacks as well as clinically significant aggressive symptoms in Japanese adolescents with Tourette syndrome (TS).

Methods: The subjects included 29 adolescents (23 males, 6 females; mean age: 13.5±3.7 years). Eighteen subjects (62.1%) were diagnosed with TS only, 11 (37.9%) with TS and comorbidities, including attention-deficit/hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. Parents completed the Child Behavior Checklist. Clinically significant aggressive symptoms were assessed using two pilot tools, the Rage Screen and Questionnaire and the Clinical Rating of Aggression.

Results: Thirteen subjects (44.8%) were judged to have clinically significant aggressive symptoms, according to the Clinical Rating of Aggression. Twelve met criteria for recurrent rage attacks, according to the Rage Screen and Questionnaire. Between the 13 aggressive and 16 non-aggressive subjects, no significant differences were found in age, gender, psychiatric comorbidities, or concurrent medication. Child Behavior Checklist ratings to compare 11 aggressive and 12 non-aggressive subjects ≤16 years of age revealed elevated t-test scores on the anx-

Needs Assessment

Tourette syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder of childhood onset characterized by multiple motor and vocal tics that wax and wane in severity. Recurrent explosive outbursts ("rage attacks") and other aggressive symptoms in TS are a leading cause of morbidity for patients and their families. It seems that such symptoms are often secondary to comorbid psychiatric disorders in TS. There is a need to better recognize, characterize, and properly treat aggression in TS.

Learning Objectives

At the end of this activity, the participant should be able to:

- Identify explosive outbursts as a common symptom of impulsive aggression that occurs among clinical populations of children with Tourette syndrome (TS) worldwide.
- Recognize certain types of internalizing and externalizing behaviors that seem associated with explosive outbursts in Japanese adolescents with TS.
- Recognize that explosive outbursts and related behaviors as well as tics should be considered in treatment for TS.

Target Audience: Neurologists and psychiatrists

CME Accreditation Statement

This activity has been planned and implemented in accordance with the Essentials and Standards of the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) through the joint sponsorship of the Mount Sinai School of Medicine and MBL Communications, Inc. The Mount Sinai School of Medicine is accredited by the ACCME to provide continuing medical education for physicians.

Credit Designation

The Mount Sinai School of Medicine designates this educational activity for a maximum of 3 AMA PRA Category 1 CreditsSM. Physicians should only claim credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

This activity has been peer-reviewed and approved by Eric Hollander, MD, chair at the Mount Sinai School of Medicine. Review date: March 17, 2008. Dr. Hollander does not have an affiliation with or financial interest in any organization that might pose a conflict of interest.

To Receive Credit for This Activity

Read this article and the two CME-designated accompanying articles, reflect on the information presented, and then complete the CME posttest and evaluation found on page 333. To obtain credits, you should score 70% or better. Early submission of this posttest is encouraged; please submit this posttest by April 1, 2010, to be eligible for credit. Release date: April 1, 2008. Termination date: April 30, 2010. The estimated time to complete all three articles and the posttest is 3 hours.

Dr. Kano is specially appointed associate professor in the Department of Child Psychiatry at The University of Tokyo Hospital in Tokyo, Japan. Dr. Ohta is president and Dr. Nagai is vice president of the Institute for Development of Mind and Behavior in Tokyo. Mr. Spector is a premed undergraduate student at Brown University in Providence, Rhode Island. Dr. Budman is associate professor in the Department of Psychiatry at North Shore Hospital/Long Island Jewish Health System in Manhasset, New York.

Faculty Disclosures: The authors do not have an affiliation with or financial interest in any organization that might pose a conflict of interest.

Submitted for publication: December 4, 2007; Accepted for publication: March 6, 2008.

Please direct all correspondence to: Yukiko Kano, MD, PhD, The University of Tokyo Hospital, Department of Child Psychiatry, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan; E-mail: kano-iky@umin.ac.jp.

ious/depressed, thought problems, aggressive, internalizing, externalizing subscales, and total scale in the aggressive group versus the non-aggressive group.

Conclusion: Rage attacks and clinically significant aggressive symptoms are common problems in Japanese TS youth. Psychiatric morbidity appears associated with impulsive-aggressive symptoms. Treatment implications from these findings need to be explored further.

CNS Spectr. 2008;13(4):325-332

INTRODUCTION

Tourette syndrome (TS) is defined as a chronic tic disorder with multiple motor tics and one or more vocal tics. TS has a high prevalence of psychiatric comorbidities, including obsessive-compulsive disorder (OCD), and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and mood disorders.¹ "Rage attacks" or "recurrent explosive outbursts" are a type of impulsive-aggressive symptom that is common in TS and often contributes to social morbidity. Rage attacks are defined using modifications of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition-Text Revision*² criteria for intermittent explosive disorder. Discrete episodes of failure to resist aggressive impulses that result in serious assaultive acts or destruction of property, with a degree of aggressiveness expressed during the episodes that is grossly out of proportion to any precipitating psychosocial stressors, qualify as rage attacks.^{2,4}

Previous studies^{2,5} have suggested that rage attacks in children with TS are associated with the presence of comorbid disorders, namely ADHD, OCD, and oppositional defiant disorder. One study of aggression in children with TS,⁶ using the Child Behavior Checklist (CBCL), reported that the group with TS and comorbid ADHD or OCD was significantly more aggressive than the control group, but there were no differences in aggression between the TS-only and control groups.⁷

The current investigation was conducted to clarify the possible conditions associated with both clinically significant aggression and the specific type of impulsive aggression defined as "rage attacks" in Japanese youth with TS. Differences in clinical symptomatology and psy-

chotropic medication usage between Japanese adolescents with TS who display these impulsive-aggressive symptoms and those without were compared.

METHODS

Adolescents diagnosed with TS were consecutively recruited as subjects for study from two Japanese specialty neuropsychiatric clinics. The assessment battery was used as a part of standard clinical evaluation. All subjects and their parents provided written informed consent for participation in the study and all study subjects provided oral or written assent. Patients with neurologic disorders or other known causes of aggression or who had experienced a change in psychotropic medication within 4 weeks were excluded from the study.

The study population consisted of 29 patients (23 males, 6 females; mean age: 13.5±3.7 years, range: 8–21 years of age) diagnosed with TS by two experienced child psychiatrists (YK, MO), according to *DSM-IV-TR* criteria.² Eighteen patients (62.1%) were diagnosed with TS only and 11 patients (37.9%) with TS and comorbid disorders. Of these, 11 patients with TS and psychiatric comorbidities; five patients (17.2%) with TS and ADHD; another five (17.2%) with TS and OCD; and one (3.4%) with TS, ADHD, and learning disorders (Table 1).

Data regarding clinical characteristics related to tics, including age of tic onset, type and severity of each tic symptom, as well as obsessive-compulsive symptoms, self-injurious behaviors, and impulsivity, was collected through clinical interviews with the patients and their parents by the two child psychiatrists (YK, MO) as well as from data obtained in patient medical records. Information concerning psychotropics was provided by treating physicians. Diagnoses of OCD, ADHD, or other psychiatric comorbidities were established based on clinical assessment and chart review using *DSM-IV-TR* criteria.

Two surveys, the Clinical Rating of Aggression (CRA) (Y. Kano, MD, PhD, and M. Ohta, MD, PhD, unpublished rating scale, 2002) and the Rage Screen and Questionnaire (RSQ),⁴ were used for the screening and evaluation of impulsive aggression to assess current and past rage attacks.

The RSQ explores the presence of clinically significant rage attacks that have occurred in the

past week to month prior to evaluation. Rage symptoms must meet a designated threshold for frequency (ie, minimum of 3 episodes per week or ≥ 4 episodes during a 1-month period of time) and intensity (ie, degree of aggressiveness expressed during the episodes are grossly out of proportion to any precipitating psychosocial stressors or frustration) to be considered present. Although not yet validated, the RSQ was translated into Japanese for the purpose of studying rage phenomenology in Japanese youth with TS with the authors' permission.⁴ The rage screen portion was adapted to also assess the presence of clinically significant recurrent rage attacks in the past 6 months, provided that there was at least one period of ≥ 3 episodes per week or a minimum of 4 episodes per month during this time period.

The rage questionnaire portion explores possible clinical features that are associated with rage symptoms in children and adults with TS.

The CRA was developed by Kano and Ohta to specifically assess clinically significant impulsive aggression phenomenology that occurred within the 1 month prior to initial consultation. The CRA is being used as a global assessment of impact of physically and verbally aggressive behaviors toward other individuals and property and focuses on impairment of daily life. It consists of a Likert scale, with scores ranging from 1 (none) to 5 (most severe):

1. None: No aggression or, if any, impairment of social adjustment;
2. Mild: A certain degree of aggression but not particularly noticeable, and slight impairment in some areas of daily life, such as family, school, and peer relationship;
3. Moderate: Slightly noticeable aggression affecting ≥ 1 areas of daily life (periodic distress and upheaval in the family, frequent teasing by peers or social avoidance, periodic interference in school);
4. Severe: Conspicuous aggression causing serious impairment of daily activities, including family life, school life, and peer relationship;
5. Most Severe: Extremely conspicuous aggression, making daily life very difficult.

The potential usefulness of the CRA was explored in this study to help acquire data regarding the clinical phenomenology of impulsive-aggressive symptoms in TS. However, the validity and reliability of neither the RSQ nor the CRA has been confirmed. Two experienced clinicians (YK, OH) had reached a high proficiency with RSQ and CRA ratings.

To assess a wide range of mental and behavioral problems in this study sample, the CBCL was completed by the subject's parents.⁶ *t*-test scores of CBCL were calculated for subjects ≥ 16 years of age who completed this measure.

The Global Assessment of Functioning,⁷ a standardized measure, was used to assess overall current social adjustment.

Overall tic severity was evaluated using the tic global severity rating of the Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale (STSSS),⁸ a 7-point rating scale of tic severity ranging from 0 (no tics) to 6 (extremely severe).

Statistical analysis used χ^2 test, Fisher's exact test, non-paired *t*-test, and Mann-Whitney test. Statistical significance was considered at $P < .05$.

RESULTS

Global-behavioral Problems and Social Adjustment

To determine global-behavioral problems related to impulsive-aggressive symptoms, the CRA was first used to determine clinically significant aggression that causes distress and impairment that the clinician, patient, and/or family

TABLE 1.
Demographic Findings and Diagnoses
in Aggressive and Non-aggressive
Japanese Youth with TS

	Aggressive Group (n=13)	Non-aggressive Group (n=16)
Gender ratio (M:F)	10:3	13:3
Mean age (years)	13.5 \pm 3.4	13.4 \pm 4.1
TS only	7 (53.8%)	11 (68.8%)
TS+ADHD	3 (23.1%)	2 (12.5%)
TS+OCD	2 (15.4%)	3 (18.8%)
TS+ADHD+LD	1 (7.7%)	0 (0%)
CBCL data available	11	12

TS=Tourette syndrome, M=male, F=female; ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; OCD=obsessive-compulsive disorder; LD=learning disorder; CBCL=Child Behavior Checklist.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4. 2008.

view as worthy of intervention in 23 patients with available CBCL data. Eleven (47.8%) subjects were found to have clinically significant aggression and 12 (52.2%) did not. Both groups were then assessed by CBCL in order to compare long-term psychiatric morbidities associated with clinically significant impulsive-aggressive symptoms. *t*-test scores were then computed for both groups for the anxious/depressed, thought problems, aggression, internalizing, externalizing, and total problems subscales (Table 2). Scores were significantly higher in the aggressive group than in the non-aggressive group ($P=.003$, $P=.002$, $P=.020$, $P=.031$, $P=.031$, $P=.013$, respectively, *t*-test).

The Global Assessment of Functioning scores were lower in the aggressive group (mean: 49.7 ± 8.2) than in the non-aggressive group (mean: 55.0 ± 7.7), although this finding did not meet statistical significance ($P=0.083$, *t*-test).

Characteristics of Tourette Syndrome Patients Who Have Had Clinically Significant Rage Attacks in the Past Six Months

Using the RSQ to explore the clinical features and phenomenology of rage attacks over the past 6 months, it was found that of the 19 TS patients who were reported to have had recurrent rage attacks within the past 6 months, 14 (73.7%) felt guilty about their behaviors or regretted their actions afterward, of whom 6 (31.6%) always had a guilty conscience.

Sixteen patients (84.2%) reported verbal attacks or abuse during outbursts of anger, 14 (73.7%) physically attacked other people and/or property, and 12 (63.2%) had both verbal and physical attacks. Eighteen patients (94.7%) reported having attacks at home, followed by four (21.1%) patients having attacks at school, and three (15.8%) patients experiencing attacks at home and at school. Seventeen patients (89.5%) out of 19 directed the attacks toward their mothers, followed by 13 (68.4%) toward inanimate objects (Table 3). Eighteen (94.7%) claimed that their anger was precipitated by being told that they were wrong about something, followed by 15 (78.9%) when they felt they failed to have their way.

Characteristics of Tourette Syndrome Patients Who Have Had Clinically Significant Aggressive Symptoms in the Past Month

Two experienced child psychiatrists rated overall aggressive symptoms in these TS patients according to the guidelines for the CRA. They found 16 TS patients (55.2%) with no signs of aggression, 6 (20.7%) as mildly aggressive, and 7 (24.1%) as moderately aggressive, for a total of 13 (44.8%) aggressive subjects. Across all subjects, there were no significant differences in age, gender, or diagnoses (Table 1).

Of the 13 patients with clinical symptoms of aggression over the past 1 month prior to

TABLE 2.
CBCL Subscores in Aggressive and Non-aggressive Japanese Youths with TS

Scales	Aggressive Group (n=11)	Non-aggressive Group (n=12)	t	P
I. Withdrawn	59.5±10.1	56.0±5.5	-1.002	.332
II. Somatic	58.5±8.5	56.6±7.8	-0.551	.587
III. Anxious/Depressed	68.9±9.2	57.8±6.9	-3.321	.003
IV. Social	61.2±7.4	56.9±6.2	-1.501	.148
V. Thought	72.4±10.1	57.3±9.9	-3.596	.002
VI. Attention	65.5±9.9	61.2±6.9	-1.210	.240
VII. Delinquent	65.6±8.8	58.3±9.2	-1.963	.063
VIII. Aggressive	68.5±9.0	59.2±8.7	-2.318	.020
IX. Internal	66.6±10.9	58.1±6.1	-2.320	.031
X. External	69.2±9.6	58.3±10.6	-2.706	.013
Total CBCL Score	70.6±10.4	60.1±8.2	-2.716	.013

CBCL=Child Behavior Checklist; TS=Tourette syndrome.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4, 2008.

entry, 12 (92.3%) experienced symptoms that met RSQ criteria for rage attacks (Table 4). The parents of the remaining patient failed to report symptoms severe enough to meet required RSQ criteria for rage attacks, but described impulsive-aggressive symptoms that were judged to be clinically significant according to the CRA. Seven (43.8%) out of 16 without aggression also reported to have had at least one rage attack in the past 6 months but did not meet frequency or impairment criteria for clinically significant aggression. Additionally, seven patients (53.8%) out of 13 with aggression and none (0%) out from the non-aggressive group were reported to have had rage attacks within the week prior to assessment, indicating a significant difference between the two groups ($P=.005$, Fisher's exact test). This suggests that the presence and frequency of rage attacks within the past week may be the most meaningful criterion for distinguishing patients with significant impairment due to aggression from those without.

There were no significant differences between subjects in the mean age at onset of tics, coprolalia, and obsessive-compulsive symptoms between the TS patients with aggression and those without (Table 5). However, a significant difference ($P=.011$, Fisher's exact test) was noted

between the two groups with respect to self-injurious behaviors, which were observed only in the aggressive group. Both the worst and current levels of tic severity were higher in the aggressive group than in non-aggressive group, although these findings did not meet statistical significance ($P=.068$, $P=.092$, Mann-Whitney test).

Of the 29 total subjects, 19 were taking psychotropics. Haloperidol was the most common and was being taken by 10 subjects. Seven subjects were on pimozide, six were on fluvoxamine, and three were on risperidone (Table 6). There were no statistically significant differences in presence, absence, or type of concomitant psychotropics between the aggressive group and the non-aggressive group.

Comparison of Rage Attacks and Aggression Among Three Groups by Diagnoses

Rage attacks, aggression, and related symptoms were compared among three groups (ie, TS only, TS+ADHD, and TS+OCD). *t*-test scores of withdrawn, attention, and total problems subscales in CBCL and the rates of obsessive-compulsive symptoms and self-injurious behaviors were significantly different among the three groups. However, no significant differences were found in rage attacks rated by RSQ and aggression rated by CRA.

TABLE 3.
Targets and Precipitants of Attacks

	Respondents (N=19)
<i>Targets of Attacks</i>	
Mother	17 (89.5%)
Objects/things	13 (68.4%)
Siblings	11 (58.9%)
Father	10 (52.6%)
<i>Precipitants of Attacks</i>	
Told they were wrong about something	18 (94.7%)
Failure to get their way	15 (78.9%)
Change in routine or schedule	14 (73.7%)
Felt sense of frustration	11 (58.9%)
Told to give up on a task	10 (52.6%)
Felt imperfection	8 (42.1%)
Had a possession taken away	7 (36.8%)

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4. 2008.

DISCUSSION

The findings from this naturalistic study suggest that in this particular sample of TS patients represented at a Japanese specialty clinic, rage attacks appear to occur rather commonly. TS patients with rage attacks in this sample seemed to have more psychiatric comorbidity than TS patients without such symptoms, but the difference between these two groups was smaller than expected based on earlier reports.³

Tic severity and self-injurious behaviors appeared associated with clinically significant aggressive symptoms in TS. This finding in our current study is in agreement with recent studies⁹ that correlated self-injurious behaviors and tic severity with the presence of episodic explosive outbursts/rage attacks.

Data from the RSQ which was translated into Japanese revealed that the majority of subjects with rage attacks targeted their anger at their mothers. Rage attacks were also found to occur

at home far more frequently than at school. In our current study, "teasing and embarrassment," "no reason at all," and "having to compete with others for attention" were reported as precipitants of rage attacks in $\leq 20\%$ responses.

As expected, the aggression subscale score of the CBCL was significantly higher in the clinically significant impulsive-aggressive TS group. However, subscales for anxiety/depression and thought problems on the CBCL also reached pathological levels that were significantly higher for the clinically aggressive TS group than in the non-aggressive TS group.

This is a descriptive study of aggressive symptoms studied in a small sample of Japanese youth with TS who presented for treatment at a speciality clinic. Our findings are limited by the primarily naturalistic, descriptive nature of the assessment tools that relied mostly on both child and parent reports, since it is uncommon for rage attack symptoms to be witnessed in the clinician's office. The findings from this study are also compromised by potential referral bias, since it was conducted at a specialty psychiatric clinic and its findings may not be generalizable to TS patients in the community. The data exam-

TABLE 4.
Relationship Between RSQ and CRA

	Aggressive Group (n=13)	Non-aggressive Group (n=16)	P
≥ 1 rage attacks in the past 6 months	12 (92.3%)	7 (43.8%)	.073
≥ 1 rage attacks within 1 week	7 (53.8%)	0 (0%)	.005

RSQ=Rage Screen and Questionnaire; CRA=Clinical Rating of Aggression.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4. 2008.

TABLE 5.
Clinical Phenomenology in Aggressive and Non-aggressive Japanese Youth with TS

	Aggressive Group (n=13)	Non-aggressive Group (n=16)	P
Mean age at onset of tics (years)	6.1 \pm 2.3	6.4 \pm 2.5	.721
Mean age at first visit (years)	13.0 \pm 3.3	12.1 \pm 3.5	.466
Coprolalia	5 (38.5%)	5 (31.3%)	.684
OCS	5 (38.5%)	6 (37.5%)	.958
Self-injurious behaviors	5 (38.5%)	0 (0%)	.011
Worst ever STSSS rating			.068
2	0 (0%)	1 (6.3%)	
3	2 (15.4%)	7 (43.8%)	
4	5 (38.5%)	4 (25.0%)	
5	4 (30.8%)	3 (18.8%)	
6	2 (15.4%)	1 (6.3%)	
Current STSSS rating			.092
1	0 (0%)	2 (12.5%)	
2	3 (23.1%)	6 (31.3%)	
3	5 (38.5%)	7 (43.8%)	
4	3 (23.1%)	2 (12.5%)	
5	2 (15.4%)	0 (0%)	

TS=Tourette syndrome; OCS=obsessive-compulsive symptoms; STSSS=Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4. 2008.

ining potential differences in current comorbidities between the two groups must be viewed with caution since this is a relatively small, uncontrolled sample of patients and the psychiatric diagnoses were not established using standardized structured measures but instead relied on clinical assessments using *DSM-IV-TR* criteria. In addition, this sample reflected youth with TS whose overall symptoms were of sufficient severity to require specialty assessment and intervention.

While there appeared to be evidence supporting the impression that frequency (rather than impairment in daily life) of rage attacks may be the most significant clinical characteristic to distinguish clinically meaningful impulsive-aggressive symptoms in TS from those that are not, the results of this small, uncontrolled pilot study must be viewed as suggestive and further follow-up studies are necessary. The small sample size in this study may be related to some difference between our findings and previous North American studies.^{3,4,6,10,11} In addition, there seem to be less recognition and treatment of TS and its psychiatric comorbidities in Japan, although this is improving.

Although none of the subjects in the study met *DSM-IV-TR* criteria for an anxiety or mood disorder,

anxious and depressive symptoms were found to be closely associated with clinically significant aggressive symptoms on CBCL. This is of interest, since aggressive behavior is frequently observed in adolescents with major depression, regardless of gender.¹² Other investigators have pointed out that boys with aggression and ADHD develop depressive symptoms more frequently and have lower self-esteem than those without aggressive symptoms,¹³ again emphasizing the possible association between depression and aggression. It would be important to attempt to study rage and other aggressive symptoms in Japanese youth with TS by using structured validated interviews and measures, such as the Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia,¹⁴ that can better evaluate current and lifetime mood and anxiety disorders. Although no significant difference was found in the rates of OCD and obsessive-compulsive symptoms between aggression and non-aggression groups, precipitants of rage attacks suggested close relationship to obsessive-compulsive symptoms. Obsessive-compulsive symptoms should be assessed more precisely using formal, standardized rating scales and then examined in Japanese TS youth with and without aggression in future studies.

This study highlights the common problem of significant impulsive-aggressive symptoms, including rage attacks, in youth with TS who present for treatment at a specialty clinic in Japan and contributes to the growing body of literature that suggests that aggressive symptoms in TS are considerable causes of morbidity in this population worldwide. The phenomenology of aggressive symptoms in TS, their clinical correlates, and potential diagnostic and treatment strategies requires further attention.

CONCLUSION

In Japanese TS adolescents, no significant differences were found in age, gender, or comorbidities by the presence or absence of aggression within 1 month of clinical identification by experienced child psychiatrists. Tic severity and self-injurious behaviors appeared associated with clinical significant aggression. When global behavioral problems were evaluated by CBCL, *t*-test scores of anxious/depressed, thought problems and aggression were significantly higher in aggressive subjects than in non-aggressive subjects.

TABLE 6.
Medication Status in Aggressive and Non-aggressive Japanese Youth with TS

Medication	Aggressive Group (n=13)	Non-aggressive Group (n=16)
Receiving any psychotropic medication	10 (76.9%)	9 (56.3%)
Antipsychotics	9 (69.2%)	9 (56.3%)
Haloperidol	6 (46.1%)	4 (25%)
Pimozide	4 (30.8%)	3 (18.8%)
Risperidone	0 (0%)	3 (18.8%)
SSRIs	4 (30.8%)	4 (25%)
Fluvoxamine	3 (23.1%)	3 (18.8%)
Paroxetine	1 (7.7%)	1 (6.3%)
Clomipramine	0 (0%)	1 (6.3%)
Clonidine	1 (7.7%)	1 (6.3%)

TS= Tourette syndrome; SSRIs=selective serotonin reuptake inhibitors.

Kano Y, Ohta M, Nagai Y, Spector I, Budman C. *CNS Spectr*. Vol 13, No 4. 2008.

This study suggested that aggression was associated with psychiatric symptoms, especially anxiety and depression, in Japanese adolescents with TS. Relationship among these symptoms should be confirmed by more rigorous methods. **CNS**

REFERENCES

- Robertson MM. Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: an update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *J Psychosom Res.* 2006;61:349-358.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed, text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
- Budman CL, Bruun RD, Park KS, Lesser M, Olson M. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39:1270-1276.
- Budman CL, Rockmore L, Stokes J, Sossin M. Clinical phenomenology of episodic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res.* 2003;55:59-65.
- Budman CL. Treatment of aggression in Tourette syndrome. *Adv Neurol.* 2006;59:222-226.
- Stephens RJ, Sandor P. Aggressive behaviour in children with Tourette syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry.* 1999;44:1036-1042.
- Achenbach TM. *Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 profile.* Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
- Shapiro AK, Shapiro E, Young JG, Feinberg TE. *Gilles de la Tourette Syndrome.* 2nd ed. New York, NY: Haven Press, 1988.
- Mathews CA, Waller J, Glidden D, et al. Self injurious behaviour in Tourette's syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1149-1155.
- Budman CL, Bruun RD, Park KS, Olson ME. Rage attacks in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1998;58:576-580.
- Freeman RD, Fast DK, Burd L, Karbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:436-447.
- Knox M, King C, Hanna GL, Logan D, Ghaziuddin N. Aggressive behavior in clinically depressed adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39:611-618.
- Treuting JJ, Hinstaw SP. Depression and self-esteem in boys with attention deficit hyperactivity disorder: associations with comorbid aggression and explanatory attributional mechanisms. *J Abnorm Child Psychol.* 2001;29:23-39.
- Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, et al. The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry.* 1985;42:696-702.

〈教育講演〉

金生 由紀子*

トウレット症候群研究と治療の最近の動向**

児童青年精神医学とその近接領域 49(4):381-387 (2008)

I. はじめに

トウレット症候群 (Tourette syndrome: TS) は多様性の運動チックと1つ以上の音声チックを有する慢性のチック障害である。従来、チックは不随意運動とされてきたが、実際には部分的な抑制が可能なが多く、随意と不随意との間にあるとの認識が高まっている (金生, 2008)。それに対応する研究や治療も蓄積されており、それらを含めて最近の動向を紹介したい。

II. 症候学の知見の蓄積

1. チックに伴う感覚

TS患者は自分が行っているチックに全く気づかない場合もあるが、チックをせずにはいられないという感覚を体験し、チックをすするとすっきりしたりほっとしたりしてこの感覚が軽快・消失することが少なくない。この感覚は、前駆衝動 (premonitory urges) または感覚チック (sensory tics) と呼ばれる (Leckman et al., 1993)。

TS患者254名 (8~19歳) で調査したところ、37%が前駆衝動を感じており、64%がチックを随意的に抑制できると回答した (Banaschewski et al., 2003)。10歳を過ぎると前駆衝動の質問に応じる割合およびチックを随意的に抑制できるとする割合も増えていたが、前駆衝動を認識する割合は14歳以降に大きく増加していた。前駆衝動の認識には認知発達も関連している可

能性があり、チックの随意的な抑制に必須かの検討はさらに必要だろう。また、TS患者50名 (23.6±16.7歳) でより多様な前駆現象について調査をしたところ、92%がその自覚があり、68%が運動チックを完全な不随意運動というよりは不随意的な感覚への随意的な運動反応と述べていた (Kwak et al., 2003)。チックに伴う感覚としては、“まさにぴったり (just right)” とするまで行為をしなくてはならないという感覚もしばしば問題になる (Leckman et al., 1994)。前駆現象の大半は強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder: OCD) の併発の有無で差がなかったが、“まさにぴったり” 感覚のみはOCDの併発に特徴的であったという (Kwak et al., 2003)。一方、すべてのOCD患者がこの感覚で悩むとは限らず、衝動性を伴うチック親和性の高い強迫症状と言えるのかもしれない。

2. 行動表現型の検討

TSは、チックの重症度、併発症の有無や重症度などが多様なので、より均一な群を求めて表現型の検討が進められてきた。

しばしば全身に及ぶ複雑性のチックを“全般性チック”と定義して、“全般性チック”とコプロラリアの組み合わせで検討したところ、両者を有する場合にはチックも適応の障害も最も重症であり、コプロラリアのみを有する場合には複雑音声チックの発症が最も早くAD/HD関連症状を高率に認めて、別個の表現型とする意義が示唆された (Kano et al., 1997)。

このようなカテゴリー分けによる検討に加えて、因子分析の手法を用いた検討も行われている。

*東京大学医学部附属病院こころの発達診療部

**2007年10月30日、岩手県民会館において開催された第48回日本児童青年精神医学会総会教育講演である。

る。TS患者85名についてチェック症状を解析して、4つの因子が得られたとの報告がある(Alsobrook et al., 2002)。すなわち、①攻撃的現象(かんしゃく発作、コプロラリア、自傷行為など)、②純粋な運動チックおよび音声チック、③強迫的現象(他の人や物や自分の体に触ることなど)、④トントン叩くことおよびうなり声のないこと、であった。また、TSの家系の成員でTS関連症状を示す69名について解析した研究では、①純粋なチック、②AD/HD—攻撃行動、③うつ—不安—強迫症状—自傷行為、の3つの因子が得られた(Robertson et al., 2007)。“AD/HD—攻撃行動”の因子には、睡眠障害、コプロラリア・コプロブラキシアも含まれ、“うつ—不安—強迫—自傷”の因子には、恐怖症や吃音も含まれたという。

III. 生物学的研究の進展

1. 脳画像研究

1) 形態画像

TSの病態はいまだに明らかになっていないものの、皮質—線条体—視床—皮質回路(cortico-striato-thalamo-cortical circuit: CSTC回路)の異常が中核であるとの想定が広く受け入れられている(Peterson, 2001)。

核磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging: MRI)を用いた研究では当初は基底核に焦点が当てられており、左レンズ核の体積の減少、健常では左が大きいというレンズ核や基底核全体の体積の非対称性の消失の報告があったが、非対称性の問題はAD/HDの併発の影響とされたり、これらの所見が追試で確認されないことがあったりした(Frey et al., 2006)。

TS患者154名(6~63歳)についてMRIにより基底核体積を計測して健常対照と比較した研究では、尾状核はTS患者全体で有意に小さく、レンズ核は成人患者及びOCDを併発した小児患者で有意に小さかったという(Peterson et al., 2003)。これは、尾状核の異常がTSの素質マーカーであり、レンズ核が併発するOCDのマーカーである可能性を示唆する所見とされ

た。

基底核以外の検討もされており、TS患者155名(6~63歳)を対象としたMRI研究では、健常対照と比べて、背側前頭前皮質および頭頂後頭皮質の体積が大きく、下部後頭皮質の体積が小さかったという(Peterson et al., 2001)。また、TS患者では健常対照と異なり年齢と皮質体積とが反比例していた。チック症状の重症度と各部の体積との関係を見ると、眼窩前頭皮質および頭頂後頭皮質の体積とは負の相関を、内側側頭皮質の体積とは正の相関を認めたという。

前方視的研究も行われており、14歳以前にMRIを行ったTS患者43名を平均7.5年後に再検査して臨床状態と基底核体積との関連を検討したところ、小児期の基底核の体積は、成人早期のチック症状および強迫症状の重症度と有意に逆相関していたという(Bloch et al., 2005)。

2) 機能画像

トゥレット障害の脳機能については、陽電子放出断層法(positron emission tomography: PET)または単光子放出断層撮影法(single photon emission computer tomography: SPECT)を用いた研究が比較的多い。

音声・画像記録を同時に記録しながらPETを用いてTS患者6名(平均36.7歳)で行った72スキャンを解析したところ、チックの発生と相関する活動性は、一次運動皮質、ブローカ野、上側頭回、島、前障、さらには、内側および外側運動前皮質、前部帯状皮質、背外側尾側前頭前皮質、下部頭頂皮質、被殻、尾状核と幅広い部位で認められたという(Stern et al., 2000)。コプロラリアが顕著な患者では、ブローカ野および弁蓋の活動性とコプロラリアとが相関し、感覚運動皮質の活動性と運動チックが相関していた。前部帯状皮質、運動前野、補足運動野、背外側前頭前皮質の関与から、チックが内的な感覚への反応として起こっている運動であると示唆されたという。

PETを用いてTS患者9名(20~44歳)でチックを出している時と睡眠時に、健常対照で安

静時と睡眠時に測定して、睡眠時をベースラインとして解析した研究がある (Lerner et al., 2007)。TS 患者がチックを出している時には、小脳と島で顕著な活動が認められ、また、被殻、視床、補足運動野、運動皮質でも活動が認められたことから、小脳と島がチックの開始と実行に関わっていることが示唆されたという。

TS で関与の想定されるドパミンのリセプターに焦点を当てた研究もある。PET を用いて TS 成人患者 29 名で尾状核-小脳比を求め、そのうちの 20 名について 2 回スキャンを行って、しかも 2 回目の前に放射性同位元素でラベルされないハロペリドールを投与して、リセプターの最大結合量 (Bmax) を調べた (Wong et al., 1997)。尾状核-小脳比は健常対照と比べて差がなかった。Bmax については 20 名中 4 名でドパミン 2 様リセプターが有意に増加しており、20 名で音声チックの重症度と Bmax に有意な相関の傾向が認められた。TS の一部にはドパミン 2 様リセプターの増加があると示唆されたという。ドパミンリセプターとチックの重症度との関係について、TS の重症度が異なる一卵性双生児 5 組 (18~42 歳) で、SPECT を行ったところ、ドパミン 2 リセプターの結合能の差と重症度の差は尾状核では有意に相関していたが、被殻では相関していなかったという (Wolf et al., 1996)。

ドパミンについてはトランスポートの検討もされている。SPECT を用いて神経遮断薬を服用していない TS 成人患者 10 名でドパミントランスポート結合を測定したところ、健常対照と比べて、尾状核と被殻の両方で結合が有意に高かったという (Serra-Mestres et al., 2004)。線条体の結合比とチックの重症度または不安、抑うつ、強迫症状などの重症度との間に相関はなかった。また、SPECT を用いて未服薬の TS 小児患者 9 名で基底核における特異的/非特異的ドパミントランスポート結合比を測定したところ、TS 患者では健常対照と比べてこの結合比は有意に高かったが、チックの重症度とは相関していなかったという (Cheon et

al., 2004)。成人患者でも小児患者でもドパミントランスポートの増加が見られたので、予後や薬物の効果に関わらずドパミントランスポートの密度は TS の病態生理に直接に関連するとされた。しかし、SPECT を用いて未服薬の TS 患者 6 名 (21.2±1.5 歳) で、ドパミントランスポート活性を測定したところ、線条体での活性が健常対照と有意差がなかったとの報告もある (Yeh et al., 2006)。TS におけるドパミントランスポートの異常は大多数で認められるのか、年齢によって異なるのか、さらなる検討を要するだろう。

ドパミン放出を測定するために PET を TS 成人患者 7 名で 2 回行った研究がある (Singer et al., 2002)。1 回目は生理食塩水の静脈内投与後、2 回目はアンフェタミンの静脈内投与後に行い、両者の差をドパミン放出としたところ、1 回目の測定では健常対照と比べて有意差はなかったが、アンフェタミン投与後に、被殻のシナプス内ドパミンの平均値が TS でのみ 21% 上昇しており、尾状核では両群間に有意差はなかったという。TS の病態生理としてドパミン伝達の位相性の機能障害を示唆する所見という。

TS の脳機能を機能的 MRI (fMRI) で測定する研究も最近になり現れてきた。TS 成人患者 22 名で自発的にチックを出している時とチックを抑制している時について記録して、その関連を検討したところ、チック抑制時に、皮質下では、腹側淡蒼球、被殻、さらに視床の中心で両側について活動性が低下しており、右尾状核の頭部で活動性が上昇していたという (Peterson et al., 1998)。皮質でも複数の部位で活動性の変化が認められたが、皮質下の活動性の変化の方が皮質の活動性の変化よりも一貫してチックの重症度と相関しており、チックが重症なほど皮質下の活動性の変化が有意に低下していたという。

コブローリアが顕著な TS 及び反抗挑戦性障害の 15 歳の少年で録音をしながら fMRI を施行する一方、健常対照で指示に従ってチックを真似てもらいながら同様に記録して、ファジー

クラスタリング法を用いて解析・比較した研究がある (Gates et al., 2004)。両者で、左中前頭回、右前中心回で活動性が認められたが、TSでのみ、尾状核、帯状回、楔部、左角回、左下頭頂回、後頭回でも活動性が認められた。

録音・録画をしながら fMRI を TS 患者 10 名 (17~49 歳) で測定して、チック出現の 2 秒前と出現時の活動を解析したところ、チック出現前には、前部帯状皮質および島皮質、補足運動皮質、頭頂弁蓋のような傍辺縁系領域の脳内ネットワークで活動性が上がっているのに対して、チックの出現時には、両側の上頭頂葉および小脳を含む感覚運動野で活動性が上がっていたという (Bohlhalter et al., 2006)。チックの発生前に先立つ活動性の変化から、チックは内的な不快または情動的な感覚によって内的に引き起こされる運動の可能性が示唆されたという。

TS 患者 66 名 (小児 32 名, 成人 34 名) でストループ課題遂行時に fMRI を施行して健常対照と比較した研究もある (Marsh et al., 2007)。両群共に年齢が上がるにつれて課題成績が向上していた。課題中の内側前頭前皮質、腹側前帯状皮質および後部帯状皮質の活動性を見ると、健常対照では年齢が上がると活動性が低下し、それが成績向上と相関していたが、TS 患者では年齢が上がっても活動性は低下せず、それが成績不良と相関していた。また、右下外側前頭前皮質、左内側前頭回、左背外側前頭皮質、レンズ核および視床という CSTC 回路で、健常対照では活動性亢進と課題の成績向上が相関していたが、患者では活動性亢進が課題の成績不良と相関しており、TS では自己統制課題を遂行する際に代償的に活動性を高めている可能性を示唆するとされた。

fMRI と同じくヘモグロビンの酸素化状態を捉えて脳機能を測る検査に近赤外スペクトロスコピー (Near-Infrared Spectroscopy: NIRS) がある。脳表付近のみしか測定できないので、基底核の検討には用いられないが、非侵襲的で反復測定しやすくしかも高い時間分解能がある

ので、前頭前野を始めとする皮質の評価に使用できる。TS の青年後期・成人患者 10 名で、語流暢性課題中の前頭葉を NIRS で測定したところ、健常対照と比べて課題開始直後に過活動となる一方で、より早期に活動低下に転じた。また、課題中の前頭葉活動は強迫症状の重症度と逆相関していた (河野, 2007)。

2. 遺伝研究

双生児研究、家族研究が蓄積して、TS に遺伝的要因の関与が大きいことが明らかになった。TS 患者の家族における慢性運動性チックや OCD について検討を重ねて、それらが TS と遺伝的に関連する可能性が高いとされた (金生, 2005)。TS 発端者 86 名の第 1 度近親 338 名に関する家族研究では、年齢補正をした TS の頻度は 8.7%、遺伝的に共通の基盤が想定される TS または慢性運動チックまたは OCD の頻度は 34.0% であり、健常対照より有意に高かった (Pauls et al., 1991)。このデータを分離比解析して単一遺伝子による浸透率の低い常染色体優性遺伝というモデルが得られたが、それに基づいてパラメトリック法の連鎖解析を重ねても遺伝子を同定できなかった。また、このモデルのもととなったデータを解析しなおすと、明確な周生期障害のある患者の第 1 度近親では TS の頻度がより低く、かつ、チックが重症な患者の第 1 度近親では TS または慢性運動チックまたは OCD の頻度がより低く、異質性が明らかとなった (Kano et al., 2002)。

こうして TS が単一遺伝子疾患ではないと明らかになるにつれて遺伝子解析は非パラメトリック法に重点が移ってきた。アメリカトゥレット協会の後援で国際遺伝コンソーシアムが組織されて、独立した罹患同胞対 304 組を有する中核的な家族 238 組および多世代にわたる大家族 18 家系、合わせて 2040 名を対象として、390 のマイクロサテライトを使用して全ゲノムスクランを行ったところ、TS または慢性運動性チック障害を有する場合は罹患として解析すると、染色体 2p に強い連鎖 (ロッドスコア 4.42) が得られ、

Fine mapping したところ、2p32.2のD2S144マーカーに有意な連鎖を認めた (Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics, 2007)。

IV. 治療法の開発の試み

1. 薬物療法

ハロペリドールがチックに有効であることが判明して以来、薬物療法はトゥレット症候群の治療の重要な柱である。2006年にアメリカトゥレット協会医療アドバイスコミッテがエビデンスの程度を加味して薬物療法のガイドラインをまとめている (Scahill et al., 2006a)。わが国で使用できる抗精神病薬では、これまでにチックに対して十分にエビデンスのあるものは、ハロペリドール、ピモジド、リスペリドンであり、チックに対していくらかのエビデンスがあるものは、フルフェナジン、チアプリドであるとされた。非抗精神病薬では、クロニジン、グアンファシン、ボツリヌス毒素がチックに対していくらかのエビデンスがあるとされた。最近では、ドパミン以外の神経伝達物質に作用する非定型抗精神病薬が試みられることが増えており、特に、ドパミンシステムスタビライザーとされるアリピプラゾールが注目されている。TSを中心とするチック障害患者24名(7~18歳)を対象にしたオープン試験では、5 mg/日から開始して20 mg または副作用発現まで増量して8週間後に最終評価をしたところチックの有意な改善が認められたという (Yoo et al., 2007)。鎮静などの副作用が少ないこともあり、二重盲検法で有効性が確認されれば、有力な薬物になると思われる。

2. 認知行動療法

最近になりチックに伴う感覚とその基盤にある脳機能への関心が高まると共に、チックの随意的抑制を目指した行動療法または認知行動療法が注目されている。その中でも、チックをしなくなった時に拮抗する運動を行ってチックを軽減させようとするハビットリバーサル (habit

reversal) の報告が蓄積されつつある (Himle et al., 2006)。ハビットリバーサルは、気づき訓練、チックのセルフモニタリング、リラクゼーショントレーニング、抵抗反応訓練、動機付け技法から構成される。チックに対して、ハビットリバーサルが支持的な精神療法よりも有効であり、曝露反応妨害法と同程度に有効であったとされる (Himle et al., 2006)。但し、生活への満足と心理社会的機能はハビットリバーサルでも支持的な精神療法でも同様に改善したという。ハビットリバーサルは、チックにいっそう気づくことで、チックの予防や阻止がしやすくなるとの考えで行われるが、かえってチックを意識して悪化しないようになど配慮して適応を選択することが望ましい。

TS の治療では併発症への対応も重要であり、併発する破壊的行動への親トレーニングが試みられている。TS を中心とするチック障害患者24名 (8.9±2.0歳) を2群に分けてパークレーのテキストに基づく親トレーニングか通常の治療を行ったところ、チックの重症度は両群間で差がなかったが、破壊的行動は親トレーニング群で有意に改善したという (Scahill et al., 2006b)。

V. おわりに

TS をめぐる最近の動向を見ると、世界的には、症候学の知見の蓄積、生物学的研究の進展、治療法の開発の試みが徐々に進んでいても有機的にかかわりながら進んでいると思われる。わが国では大きく遅れをとっているが、児童精神医学および関連領域の専門家、さらに患者・家族が連携して、この方向で進んでいくことが望まれる。

文 献

- Alsobrook, J. P. & Pauls, D. L. (2002): A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 159, 291-296.