

如やしつけの悪さによるものと誤解されている場合も多い。適切な診断に基づいた正確な患者数を把握することは、医療的介入や行政対応を考える上でも重要である。よって、よりの確な疫学調査デザインの構築も必要となるであろう。今後の研究の発展的な継続が必要である。

E. 結論

TS 患者の有病率および難治例患者数について、文献的検討を行い、20 歳以上、40 歳未満の患者数の推定ならびに難治症例数の推測を行った。

先行研究の多くは学齢期の児童・生徒を対象としていた。その有病率は 5~299/10,000 と幅があったが、概ね 50/10,000 前後が妥当な数値であると考えた。普通学級と特別支援学級では有病率に有意差があり、特別支援学級ではより高率に TS がみられるとされた。また、アジアと欧米における有病率には差がみられないと思われた。

Follow-up 研究では小児期にトゥレットと診断された患者の 10~20%の TS 患者が症状の悪化や中等度から顕著なレベルのチックが報告されていた。手術適応となる患者群はこの中から抽出するのが妥当ではないかと考えられた。

人口動態統計の数値から一定以上の重症度をのこす 20 歳以上 40 歳未満の TS 症例は約 16,000 名と推定した。手術適応となる症例数は本人の社会生活における困り具合、手術の安全と成功率を考慮した上で、手術を希望する症例の割合に依存する。仮にその割合が 10%だとすると約 1,600 名、5%だとすると約 800 名が手術の対象になる可能性があることになる。

TS の有病率に関しては調査法の違いなどにより報告に差があり、今回妥当と考えた 10,000 人あたり 50 人という数値ならびに手術適応となりうる症例数の推測値については今後はより適切な診断基準に基づく疫学調査デザインの構築なしには決定できない。

F. 文献

1) Comings DE, Himes JA, Comings BG. An

- epidemiologic study in a single school district. *J Clin Psychiatry* 1990; 44:699-702
- 2) Costello EJ, Angold A, Burns BJ, et al. The Great Smoky Mountains study of youth: goals, design, methods and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:1129-36
- 3) Mason A, Banerjee S, Eapen V, et al. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40:292-6
- 4) Nomoto F, Machiyama Y. An epidemiological study of tics. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1990;44:649-55
- 5) Wong CK, Lau JT. Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry* 1992;26:459-66
- 6) Apter A, Pauls DL, Bleich A, et al. An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:734-8
- 7) Landgern M, Petterson R, Kjellman B, et al. ADHD, DAMP, and other neurodevelopmental/psychiatric disorders in 6-year-old children: epidemiology and comorbidity. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:891-906
- 8) Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, et al. The prevalence of DSM-III-R diagnosis in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:329-36
- 9) Kadesjo B, Gillberg C. Tourette's disorder : epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Aca Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:548-55
- 10) Peterson BS, Pine DS, Cohen P, et al. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Aca Child Adolesc Psychiatry*

2001;40:685-95

11) Kurlan R, McDermott MP, Deeley C, et al.

Prevalence of tics in school children and association with placement in special education. *Neurology* 2001;57:1383-8

12) Hornsey H, Banerjee S, Zeitlin H, et al.

The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatr* 2001;42:1033-9

13) Wang HS, Kuo MF. Tourette's syndrome in Taiwan: and epidemiological study of tic disorders in an elementary school at Taipei

Country. *Brain Dev* 2003;25(Suppl 1):S29-S31

14) Khalifa N and Knorrning AL. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:315-9

15) Jin R, Zheng RY, Huang WW, et al. Epidemiological survey of Tourette syndrome in children and adolescents in Wenzhou of P.R. China *Eur J Epidemiol* 2005;20:925-7

16) Stefanoff P, Wolanczyk T, Gawryls A, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2008;17:171-8

17) Scahill L, Bitsko RH, Visser SN, et al. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6-17 years - United States, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2009;58(21):581-5

18) Bacon-Cohen S, Scahill V, Izaguirre J, et al. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children and adolescents with autism: a large scale study. *Psychol Med* 1999;29:1151-9

19) Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008;65(5):461-72

20) Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 2: tentative explanations for differing prevalence figures in GTS, including the possible effects of psychopathology, aetiology, cultural differences, and differing phenotypes. *J Psychosom Res* 2008;65(5):473-86

21) Erenberg G, Cruse RP, Rothner AD. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 1987;22:383-5

22) de Groot CM, Bornstein RA, Spetie L, et al. The course of Tics in Tourette syndrome: a 5-year follow-up study. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6:227-33

23) Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998;102:14-9

24) Burd L, Kerbeshian J, Barth A, et al. Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette's syndrome. *J Child Neurol* 2001;16:431-7

25) Pappert EJ, Goetz CG, Louis ED, et al. Objective assessment of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 2003;61:936-40

26) Ohta M, Kano Y. Clinical characteristics of adult patients with tics and/or Tourette's syndrome. *Brain Dev* 2003;25(Suppl 1):S32-S36

27) Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:65-9

28) Altman G, Staly JD, Wener P. Children with Tourette disorder. A follow-up study in adulthood. *J Nerv Ment Dis* 2009;197(5):305-10

29) Burd LB, Kerbeshian J, Wikenheiser M, et al. Prevalence of Gilles de la Tourette's syndrome in North Dakota adults. *Am J Psychiatry* 1986;

143(6):787-8

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

トゥレット症候群の難治化要因と大脳基底核上行性出力路の関与に関する研究

研究分担者 瀬川昌也 瀬川小児神経学クリニック 院長
研究協力者 野村芳子 瀬川小児神経学クリニック
八森 啓 瀬川小児神経学クリニック
木村一恵 瀬川小児神経学クリニック
福田秀樹 独立行政法人 労働安全衛生総合研究所
産業医学総合研究所 作業条件適応研究グループ
寺尾安生 東京大学医学部附属病院 神経内科

研究要旨

当クリニックで経過観察中のトゥレット症候群患者の臨床神経学的検索、神経生理学的検索により、10歳以後の症状の難治化に、10歳以前の睡眠・覚醒リズム、ロコモーション不全によるセロトニンおよびドパミン神経系の活性低下、それに起因する運動系、非運動系大脳基底核上行性出力路の障害が関与、10歳以前のドパミン拮抗薬の投与はこれに増悪因子として働くことを示唆した。

A.研究目的

トゥレット症候群（TS）の重症、難治例に深部脳刺激（DBS）が有効であることは、TS罹患者にとって朗報と言える。しかし、TSになぜDBSが奏効するのか、そのターゲットがいかんにして決定されたのかに関しては、他のDBSが適応となっている異常運動疾患に比して明確ではない。また、TS症例がすべて最終的にDBSを必要とする状態となることはなく、ほぼ正常の状態に治癒する症例も少なくない。

TSは6歳頃、2種以上の単純運動チックに単純音声チックが加わり、1年以上持続、10歳近くから衝動に伴う複雑運動および音声チックが加わり、さらに強迫神経症（OCD）が併発する。単純チックは思春期以後、軽快し、成人年齢には自然寛解するが、複雑チックは慢性化し、難治化する。この病態には眼窩前頭皮質、前帯状回へ投射する非運動系大脳基底核—視床—皮質回路が関与し、とくに前者はOCDに関与することが示唆されている。今回、自験例の検索により、10歳頃に発現する複

雑チックおよびOCDの発症に関与する神経系と、その難治化に関与する病態を検索、DBSのターゲットを検討した。

B.研究方法

われわれは、TSでは6～8歳に形成される二相性睡眠・覚醒リズムと直立二足歩行の発達不全があり、この病因となるセロトニン（5HT）神経系の異常が複雑チック、OCDの発症につながるが、これらを10歳までに正常化することにより、複雑チック、OCDの軽減、阻止につながると考え、治療をしている。したがって、当クリニックで治療、経過観察をしているTS患者のうち、平成21年中に受診した患者292例、男性239例、女性53例を、初診時年齢が10歳以前203例、11歳以後89例に分け、初診時の睡眠・覚醒リズムおよびロコモーションの異常の有無、初診までのドパミン（DA）拮抗薬（全例ハロペリドールであった）使用の有無が6.6±4.1年（10歳以前初診者6.1±3.4年、11歳以後初診者7.3±6.4年）の治療期間の後、最終受診時（10歳以

前初診者13.8±3.7歳、11歳以後初診者22.6±7.0歳)の状態、すなわち日常生活に支障のあるチック(以後「問題チック」とOCD(以後「問題OCD」)の発現にいかに関与するかを検討した。また、10歳以前初診6例、11歳以後初診6例の計12例に、体性感覚誘発電位(SEP)を用い、運動準備状態のSEPを検索、premovementのFrN(30)の振幅のrestにおける同波振幅に対する比(ratio)を測定、正常に比して大なるものをgating不完全(ratio大)、1.0を上回るものをgating不可(異常)と判定、前運動野や補足運動野へ投射する運動系基底核—視床—皮質回路の関与の有無を検索した。さらに、9例に衝動性眼球運動(VS)検査を施行、とくに6例(10歳以前初診3例、11歳以後初診3例)はSEP施行と同年齢に施行し、記憶誘導性VS(MGS)に関し、MGS頻度、禁じられている予告焦点へのサカード(DS)の頻度および頂点速度(PV)を検索し、大脳基底核間接路へ入力するDA活性の良否、DA・D₂受容体過感受性の有無を判定し、それらと問題チック、問題OCD、また、SEP所見との関連を検討した。これにより、10歳近辺に複雑チックおよびOCD発現、その重症化に関与する神経機構を解析、また、同時にDBSの標的が存在する大脳基底核上行路を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究を実施するにあたり、関連する指針や法を遵守した。

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益の排除を考慮し、神経生理学的検査の施行にあたっては、その目的、方法、危険性の排除(ないこと)を説明、研究対象者(または未成年者の場合は法的保護者)の了承を得たうえで行った。

C.研究結果

表1に初診時に睡眠異常あるいはロコモーションに異常を有した症例、また、睡眠あるいはロコモーションに異常を認めなかった症例、さらに、両者に異常を有した症例、両者に異常を認めなかった症例について、問題チックや問題OCDを併発した症例の数(比率)を示した。さらに、各々の

表1 初診時の睡眠とロコモーションの異常
初診前のDA拮抗薬使用の影響

	人数	日常生活に支障のあるチック 単位：人	日常生活に支障のあるOCD 単位：人
睡眠異常	106	21 (19.8%)	24 (22.6%)
ハロペリドール (-)	61	4 (6.7%)	10 (16.4%)
ハロペリドール (+)	45	17 (37.8%)	14 (31.1%)
睡眠正常	186	12 (6.5%)	6 (3.2%)
ハロペリドール (-)	152	4 (2.6%)	6 (3.9%)
ハロペリドール (+)	34	8 (23.5%)	0 (0%)
ロコモーション異常	177	26 (14.7%)	26 (14.7%)
ハロペリドール (-)	124	5 (4.0%)	12 (9.7%)
ハロペリドール (+)	53	21 (39.6%)	14 (26.4%)
ロコモーション正常	115	8 (7.0%)	8 (7.0%)
ハロペリドール (-)	89	3 (3.4%)	4 (4.5%)
ハロペリドール (+)	26	5 (19.2%)	4 (15.4%)
睡眠・ロコモーション異常	68	17 (25.0%)	13 (19.1%)
ハロペリドール (-)	36	3 (8.3%)	3 (8.3%)
ハロペリドール (+)	32	14 (43.8%)	10 (31.2%)
睡眠・ロコモーション正常	77	3 (3.9%)	0 (0%)
ハロペリドール (-)	64	2 (3.1%)	2 (3.1%)
ハロペリドール (+)	13	1 (7.7%)	0 (0%)

群について、既往にハロペリドールを使用した症例と使用しなかった症例について同様の検討を行った。その結果は、表1に示すように、睡眠の異常、また、ロコモーションの異常を有した症例は、それを認めなかった症例に比し有意に高い比率で問題チックおよび問題OCDを残すことが認められ、ハロペリドールが使用されることにより、さらに問題例の頻度が高まることが明らかであった。しかし、睡眠正常群、睡眠とロコモーションがともに正常であった群では、ハロペリドールによる

OCD発現の比率の増加が認められなかった。

一方、これを受診時年齢別にみると、10歳以前初診203例、11歳以後初診89例のうち、問題チックを残した症例は10歳以前初診者15例（7.4%）、11歳以後初診者18例（20.2%）、問題OCDを残した例は10歳以前初診者17例（8.4%）、11歳以後初診者13例（14.6%）と、両者とも11歳以後初診者で有意に多かった。さらに、睡眠・覚醒リズム異常例にみると、問題チックを残した症例は10歳以前初診者60例（29.6%）、11歳以後初診者46例（51.7%）、問題OCDを残した症例は10歳以前初診者6例（3.0%）、11歳以後初診者18例（20.2%）、ロコモーション異常例では、問題チックを残した症例は10歳以前初診者11例（8.1%）、11歳以後初診者15例（35.7%）、問題OCDを残した症例は10歳以前初診者13例（9.6%）、11歳以後初診者10例（23.8%）、睡眠・覚醒リズムとロコモーションがともに異常であった症例では、問題チックを残した症例は10歳以前初診者6例（14.3%）、11歳以後初診者10例（40.0%）、問題OCDを残した症例は10歳以前初診者9例（21.4%）、11歳以後初診者9例（36.0%）と、いずれも11歳以後初診例が高い比率で問題チックや問題OCDを残していた。しかし、睡眠・覚醒リズムとロコモーションがともに正常であった症例では、問題チックを残した例は10歳以前初診者3例（5.3%）、11歳以後初診者0例（0%）、問題OCDを残した症例は10歳以前初診者2例（3.6%）、11歳以後初診者0例（0%）と、10歳以前初診例にのみ異常例が認められた。

受診前にハロペリドールが使用されていた症例は79例、使用されていなかった症例は213例あり。初診時年齢は、前者が10歳以前39例、11歳以後41例（平均 12.3 ± 6.5 歳）、後者はそれぞれ165例、48例（平均 8.9 ± 4.3 歳）と、使用例は11歳以後初診者が多かった。

ハロペリドール使用群と非使用群の間で問題チックまた問題OCDの発症例をみると、問題チック残存例は使用群25例（31.6%）、非使用群8例（3.8%）、問題OCD例は使用群14例（17.7%）、非使用群16例（7.5%）と、いずれの項目もハロペリドール使

用群に有意に高頻度にみられた。これを10歳以前初診例にみると、ハロペリドール使用例の問題チックは11例/39例（28.2%）、問題OCD例は5例/39例（12.8%）、ハロペリドール非使用例の問題チックは4例/164例（2.4%）、問題OCDは12例/164例（7.3%）、11歳以後初診例にみると、ハロペリドール使用例の問題チックは14例/40例（35.0%）問題OCDは9例/40例（22.5%）、ハロペリドール非使用例の問題チックは4例/49例（8.2%）、問題OCDは4例/49例（8.2%）と、いずれも11歳以後初診例で問題チック、問題OCDを残す症例の比率が高かった。最終診察時年齢はハロペリドール使用例 19.4 ± 8.6 歳、非使用例 15.4 ± 7.1 歳と、使用例でやや年長であった。

SEPは10歳以前初診、11歳以後初診、各6例、計12例の患者に施行した。その検査時年齢と結果、および、うち9例に施行したVSの施行年齢と結果を現症および既往の睡眠・覚醒リズム、ロコモーション異常の有無およびハロペリドール使用の有無と対比させ、表2に示した。

10歳以前初診者ではSEPは正常3例、軽度異常1例、ratio大2例、11歳以後初診者では異常3例、ratio大3例を認めた。現症では11歳以後初診例の全例に複雑チックとOCDを認めたが、10歳以前初診例ではratioの増大を認めた2例に明瞭な、また、軽度異常を認めた1例に軽度のOCDをみるのみであり、複雑チックはratio大を示した2例に認めるのみであった。また、glabellar tap陰性例は10歳以前初診例ではSEP正常例の1例で、11歳以後初診例では48歳例を除くと（1例の未検例があるが）3例で陰性、1例で低下を示した。既往では全例にロコモーションの異常を認め、睡眠・覚醒リズムは、10歳以前初診例ではratio大例とgating軽度異常例の各1例、11歳以後初診例ではratio大を示した3例、gating異常例1例の計4例が異常を示していた。また、ハロペリドール使用例は、10歳以前初診例にはなく、11歳以後初診例の3例にみられた。VSは、10歳以前初診例ではratio大を示した2例とSEP正常例1例で、11歳以後初診例では検査を行った全例でDSの頻度の増大が認められた。MGs頻度、PV

値の異常と、初診時年齢、gatingの異常、またratio大との関連は明らかではなかった。両群を合わせてみると、MGSとPV、また、MGSが正常でありながら、DS頻度が上昇していた症例が4例認められた。このうち、glabellar tap陰性例が11歳以後初診例の1例にみられた。

10歳以前初診例、11歳以後初診例の各3例では、SEP施行とほぼ同年齢でVSを施行した。10歳以前施行例では、gatingが正常であった7歳および15歳施行例では、前者はMGS頻度とPVの低下とDA活性低下を示したが、DSの頻度は正常範囲であった。後者はDS頻度が増加したが、MGS頻度、PVは正常であった。軽度のgating障害を示した12歳施行例では、DS頻度の増大、MGS頻度の低下、PVの低下が認められた。11歳以後初診例で同年齢

表2 (A、B) SEP、PV所見と既往歴、ロコモーション —初診時年齢別の評価—

(A) 10歳以前初診例

発症年齢	初診時年齢	SEP		EOG			既往			現症					
		施行年齢	所見	施行年齢	DS	MGS	PV	ハロペリドール	睡眠	ロコモーション	motor	vocal	ADHD	OCD	glabellar tap
4	5	11	軽度異常	6.3	>> 2SD	N	N	-	↓	↓	-	-	+	-	+
6	6	6	WN L	7	N	↓	↓	-	N	N	-	-	+	-	-
5	7	15	WN L	15	> 2SD	N	N	-	N	↓	-	-	+	±	+
5	8	13	大	8	N	N	N	-	N	↓	±	-	-	++	+
4	9	12	WN L	9.7	N	N	↓	-	N	↓	-	-	-	-	+
6	10	15	大	12	>> 2SD	↓	↓	-	↓	↓	+	-	+	+	+

(B) 11歳以後初診例

発症年齢	初診時年齢	SEP		EOG			既往			現症					
		施行年齢	所見	施行年齢	DS	MGS	PV	ハロペリドール	睡眠	ロコモーション	motor	vocal	ADHD	OCD	glabellar tap
2	13	18	大	18	> 2SD	W N L	↓	-	↓	↓	+	+	+	++	-
11	17	36	gating (-)	-	-	-	-	+	→	↓	+	-	+	+	-
6	21	39	大	-	-	-	-	-	↓	↓	+	+	+	++	-
3	24	24	大	25	> 2SD	N	N	+	↓		+	+	-	++	?
8	30	48	gating (-)	-	-	-	-	+	↓	↓	+	+	-	++	+
8	44	45	gating (-)	45	>> 2SD	↓	↓	+	+	-	++	±	-	→	↓

にVSを施行した3例（18歳、25歳、45歳例）は、いずれもDS頻度の増大を示した。45歳時施行例ではMGS、PVの低下を認めた。しかし、18歳時施行例ではPVの低下を示したが、MGS頻度は正常範囲で、25歳時施行例ではMGS頻度、PVとも正常範囲であった。この例は睡眠相後退減少を有していた。

D. 考察

われわれは、発達神経学的・神経生理学的研究に基づき、TSの単純チックはその発症年齢および臨床経過から黒質線条体（NS）DAニューロン終末部のDAの減衰性経年齢変化が早期に発現したことに起因し、また、本症患者の持つ4～5歳で完成すべき二相性睡眠・覚醒リズムおよび直立二足歩行の発達不全の病因となる5HT神経系の活性低

下が、REM期atoniaのnonREM期への漏出を来たし、これが脚橋被蓋核の活性低下をもたらすことにより、黒質および腹側被蓋野のDA活性を低下させ、この両者がDAとともに5HTに制御される眼窩前頭皮質および前帯状回へ投射する非運動系大脳基底核—視床—皮質回路を障害し、DA受容体過感受性を伴い、前頭前野の両領域の過活動を起こし、OCDおよび複雑チックを発現させると考えている。

対象とした症例の最終診察時年齢は、11歳以後初診例で高く、また、治療期間も長いが、10歳以前初診例も複雑チック、OCDを発現する年齢に達していると判断できる。したがって、今回の結果は、問題チックあるいは問題OCDを残した症例で睡眠・覚醒リズムとロコモーションの異常が認められたことは、上記プロセスにより黒質および辺縁系のDA活性の低下が存在、5HT活性低下をとめない、非運動系大脳基底核—視床—皮質回路を介して眼窩前頭皮質、前帯状回を強く障害していることを示唆した。SEPの異常は、大脳運動野、補足運動野へ投射する運動系大脳基底核—視床—皮質回路の関与を示し、VSにみるPVの低下、MGS頻度の低下およびDS頻度の上昇は、大脳基底核間接路に入力するDA活性の低下とD₂受容体過感受性が関与していることを示す。さらに、MGS、PVが正常または軽度異常ながら、DS頻度が上昇している症例の存在は、辺縁系DA活性低下とその受容体の過感受性の併発を示唆する。全例ではないが、これらの症例にglabellar tap陰性例の存在することは、これを支持する所見である。TSに対するDBSは、チックとともにOCDのスケールにも改善をもたらすことから、非運動系大脳基底核—視床—皮質回路がそのターゲットに含まれていることを示唆する。したがって、難治例のDBSの標的決定には、運動系と非運動系回路を考慮する必要がある。

幼・小児期に睡眠・覚醒リズムおよびロコモーションに異常がなく、問題チックおよび問題OCDを来した症例が3例あったが、全例に片頭痛の素因あり、問題チックを示した1例は15歳時より直立

二足歩行不全が出現、問題OCDを示した1例、問題チックと問題OCDの両者を示した1例は脳波ポリグラフでREM期atoniaのnonREM期への漏出が認められ、後者は乳児期にはいはいをせず、7歳まで歩行異常を示していた。したがって、これらの症例は、5HTおよびDA活性の低下が高度に低下、また低下しやすい素因があり、8~10歳の睡眠・覚醒リズムとロコモーションの強化によってもそれが十分に改善しなかった症例と言える。

注目すべきは、10歳以前のDA拮抗薬の使用が複雑チックおよびOCDの発現、増悪に関与する可能性を示唆したことである。発達期の脳に起こるDA欠乏時の受容体過感受性は、脱神経支配によるよりは代償性の機序が関与していると考えられ、これに安易にDA拮抗薬を使用することは注意する必要がある。しかし、その一方で10歳以前初診例に問題となるチックおよびOCDが少ないこと、SEPの異常例も受診前にロコモーション障害、とくに睡眠・覚醒リズムの異常がある症例にみられ、SEP異常が11歳以後初診例の全例に認められたことは、6歳以後、10歳までに睡眠・覚醒リズムおよびロコモーションを訓練により正常化すること、およびDA拮抗薬を使用しないことがTSの難治化を阻止することにつながることを示唆した。二相性睡眠・覚醒リズムおよび直立二足歩行は5~6歳から8歳を臨界齢として発達する。この期間、遅くとも10歳代までにこれらの生体现象の異常を訓練により完全に正すことは、TSの治療とともに、TSの持つ優れた能力を発揮させることにつながると考えられる。

E. 結論

本研究から、難治性の複雑チックおよびOCDには、大脳運動野および補足運動野へ投射する運動系大脳基底核—視床—皮質路が関与、後者は眼窩前頭皮質および前帯状回へ投射すると考えられる。したがって、DBSのターゲットはこれらの回路上に存在すると言える。しかし、小児期早期まで遅くとも10歳代までに二相性の睡眠・覚醒リズムと直立二足歩行を確立させること、および発達期に

DA拮抗薬を使用しないことが、チックとOCDの重症化の阻止につながることも示唆された。

F.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

- ・木村一恵, 野村芳子, 長尾ゆり, 八森啓, 瀬川昌也: Tourette症候群 (TS) における視床-皮質上行系の関与—運動準備状態のSEPによる検討. 第51回日本小児神経学会総会, 米子, 2009年5月29日 (口演). (脳と発達 41 suppl: S223, 2009.)
- ・木村一恵, 長尾ゆり, 八森啓, 野村芳子, 瀬川昌也: Tourette (TS) 症候群における視床-皮質上行系の関与—運動準備状態のSEPによる検討. 第39回日本臨床神経生理学会学術大会, 北九州, 2009年11月19日 (ポスター). (臨床神経生理学 37(5): 382, 2009.)

G.知的財産権の出願・登録状況

なし

わが国のトゥレット症候群に対する医療の現状と医療ニーズ

研究分担者 金生由紀子 東京大学医学部附属病院こころの発達診療部 特任准教授

研究要旨

多様性のあるトゥレット症候群に対する医療の現状と医療ニーズを明らかにすることを目的として、わが国のトゥレット症候群の医療の実態に関する報告を検討対象として文献考察を行った。複数の医療機関を対象とする実態調査が1992年と2008年に実施されており、小児科医の方が精神科医よりも児童例を診る傾向が強かったものの、どちらも抗精神病薬を中心とする薬物療法が治療の主体であった。医療の現状と医療ニーズについての患者のアンケート調査が2002年と2008年に実施されており、音声チックが患者を最も悩ませていると同時に、併発症もしばしば問題になっていた。また、トゥレット症候群の診断がやや早まった可能性が示唆された。過去10年くらいの間にトゥレット症候群に関する医療状況が若干改善している可能性はあるものの、難治例を含めてその対応は不十分と思われた。

A. 研究目的

トゥレット症候群はチックの重症度や併発症の有無によってかなり多様な病像を示し、医療ニーズも一律とは限らない。わが国における難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の有用性を検討する参考として、多様性のあるトゥレット症候群に対する医療の現状と医療ニーズを明らかにすることを目指した。

B. 研究方法

わが国のトゥレット症候群の医療の実態に関する報告で入手可能なものの中から、複数の医療機関を対象とする実態調査及び医療の現状と医療ニーズについての患者のアンケート調査を検討対象として文献考察を行った。

C. 研究結果

わが国全体のトゥレット症候群の医療の実態に関する報告は必ずしも多くはない。

複数の医療機関を対象とする実態調査としては、以下の2つがあげられる。

1992年に全国規模の質問紙調査が実施され、診療中の患者に関する回答が63名の医師から得られた(Kano et al., 1998)。154名の患者のうち、小児科患者(62名)の66%が12歳以下であったのに対して、精神科患者(85名)の41%が16歳以上であった。強迫症状を有する者は、小児科患者で17%、精神科患者で38%であり、精神科の方が多かった。薬物療法を受けている者は、小児科患者で69%、精神科患者で91%であり、やはり精神科の方が多かった。服薬内容としては、haloperidolが最も多く、pimozideが次いでいた。2008年に関連医学会の医師会員などを対象とする全国規模の調査が実施され、152通の回答を中間解析したところ、小児科医の方が精神科医よりも児童例、軽症例を診る傾向が強かったが、どちらも強迫性障害をはじめとする併発症を有する患者をしばしば診ていた(岡田, 2009)。また、どちらも抗精神病薬を中心とする薬物療法が治療の主体であった。

患者のアンケート調査としては、NPO法人日本トゥレット協会またはその前身である日本トゥ

レット（チック）協会が行ったものがある。

2002年に日本トゥレット（チック）協会が会員を対象としてアンケート調査では、106名の当事者について回答があり、発症年齢は5～15歳が76%であったが、トゥレット症候群との確定診断の年齢は5～15歳が57%であり、20歳以上で診断が確定した者も20%近く認められた（高木，2003）。困っている症状は音声チックが26%と最も高率であり運動チックが18%で次いでいた。同時に、多動症（10%）、確認行為（9%）、睡眠障害（8%）という併発症も比較的高率であった。

2008年にNPO法人日本トゥレット協会が会員を対象に同様のアンケート調査を実施し、73名（7～53歳）の当事者に関する回答を中間解析すると、最初に気づかれた症状としては、運動チックが47名で最多であったが、現在最も困っている症状としては、音声チックが61名で最多であった（金生ほか，2009）。また、睡眠の乱れ、突然の感情の爆発などの併発症状もしばしば当事者を悩ませていた。症状に最初に気づかれてから正式にトゥレット症候群を診断されるまでの期間は3～4年が過半数であった。

D. 考察

医療機関対象の調査から、最近10数年間では、小児科患者と精神科患者で若干の相違はあるものの、少なからず併発症を有しており、治療の主体が抗精神病薬を中心とする薬物療法であることが確認された。患者のアンケート調査から、音声チックが患者を最も悩ませていると同時に、併発症もしばしば問題になることが確認された。また、2つの調査の間にトゥレット症候群の診断がやや早くつけられるようになった可能性があると思われる。それにもかかわらず患者の訴えがほぼ同様であることから、トゥレット症候群の情報の普及に伴ってより多くの患者がより早く医療機関を受診しても十分に症状が軽快しない者が一部にいる可能性が示唆された。

E. 結論

トゥレット症候群の患者は小児から成人まで年齢範囲が広く、音声チックが最も問題になるが、チックに加えて併発症状を有することもしばしばあり、多様性が高い。わが国において過去10年くらいの間にトゥレット症候群に関する医療状況が若干改善している可能性はあるものの、難治例を含めてその対応は不十分と思われた。

F. 引用文献

Kano Y, Ohta M, Nagai Y. Tourette syndrome in Japan: A nationwide questionnaire survey of psychiatrists and pediatricians. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52(4): 407-411, 1998.

岡田俊. トウレット症候群に対する薬物療法を中心とする支援の検討. 厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業「トゥレット症候群の治療や支援の実態の把握と普及啓発に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書, 69-78, 2009.

高木道人. トウレット症候群に関する日本の現状—日本トゥレット協会のアンケート調査から—第9回トゥレット研究会会誌, 44-50, 2003.

金生由紀子, 高木道人, 服部兼敏. トウレット症候群の当事者・家族のアンケート調査結果（中間集計）. 厚生労働科学研究費補助金障害保健福祉総合研究事業「トゥレット症候群の治療や支援の実態の把握と普及啓発に関する研究」平成20年度総括・分担研究報告書, 49-68, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

金生由紀子. チック障害. *日本臨牀*, 68(1): 114-118, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

なし

精神・神経疾患領域の臨床治験における研究デザインと統計解析の問題

研究分担者 米本直裕 国立精神・神経センター精神保健研究所 研究員

研究要旨

本邦で実施する必要があると考えられるトゥレット症候群に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）の臨床試験（治験）の研究デザイン、その統計解析方法について検討する。データベースを検索し、過去、現在の臨床試験の情報を収集し、世界的な研究開発の状況を検討した。研究計画書（案）の研究デザイン、統計解析の記載に関する検討を行った。トゥレット症候群に対する DBS の臨床試験で特に考慮すべき統計解析手法の検討を行った。現在までに、クロスオーバー試験が 3 件、ランダム化比較試験が 1 件、N of 1 試験が 1 件が行われている。世界的にみても現在のトゥレット症候群に対する DBS の開発段階は、第 2 相にあると思われた。研究計画書（案）では、研究デザインをクロスオーバー試験として、登録に必要となるサンプルサイズは 20 例とした。ただクロスオーバー試験は ICH ガイドラインにおいて、持ち越し効果やデータの欠測、解析の複雑さなどの問題が指摘されており、実施に際してはさらに十分な検討を行う必要があると考えられる。米国で行われたトゥレット症候群に対する DBS の臨床試験を例として、ビデオ撮影でのチック回数の評価に関する、新しい統計解析モデルについて検討が行われていた。このような試験のデータは複雑であり、効率のよい研究を実施するためには、新しい統計モデルの適用、開発が必要かもしれない。

A. 研究目的

本邦で実施する必要があると考えられるトゥレット症候群に対する脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation : DBS）の臨床試験（治験）の研究デザイン、その統計解析方法について検討する。DBS の医療機器は、パーキンソン病や振戦を対象として、すでに国内で承認され、数多くの臨床試験がなされている。しかし、トゥレット症候群に対しては、その有効性、有用性及び安全性の検討を行う必要性がある。近年、国際的にも関心が高まっており、臨床科学的な価値も高い研究である。

B. 研究方法

1. Pubmed 及び 臨床試験登録データベース（Clinical.gov, Current controlled trials）から本研究に関連すると思われるトゥレット症候群に

対する DBS の臨床試験を検索した。検索された試験のデザイン、症例数、主要エンドポイント等、研究デザイン及び統計解析に関連する項目を検討し、世界的な研究開発の進捗についても検討した。

2. 研究計画書（案）の研究デザイン、統計解析の記載に関する検討を行った。

なお、臨床試験は治験として実施する必要があり、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference Harmonization: ICH）ガイドラインに準拠して計画する必要がある。研究デザイン、統計解析に関しては、特に E9 臨床試験のための統計解析の原則、E10 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題、等を参照する必要がある。

3. トウレット症候群に対する DBS の臨床試験で特に考慮すべき統計解析手法の検討を行った。

文献検索および欧米の疫学、生物統計の関連学会等で情報収集を行った。

C. 研究結果と考察

1. Pubmed で検索した結果、下記 3 件の臨床試験が該当した。クロスオーバー試験が 2 件、N of 1 試験が 1 件であった。クロスオーバー試験の症例数は 3 例、と 5 例であり、クロスオーバー試験としても少数例であった。有効性を検証する目的で検出力を確保したサンプルサイズ設定を行ったという記載は存在しなかった。論文の記載のアウトカムの結果からみて、効果の検証には検出力が不足していたと思われる。なお、N of 1 試験は、臨床疫学的な手法として開発された 1 名の自己対照のデザインである。結果の一般化が必要な治験の場合には、不向きである。試験はあくまで臨床疫学的な研究として実施されたと思われる。

1) Prospective randomized double-blind trial of bilateral thalamic deep brain stimulation in adults with Tourette syndrome. Maciunas RJ, Maddux BN, Riley DE, Whitney CM, Schoenberg MR, Ogrocki PJ, Albert JM, Gould DJ. *J Neurosurg.* 2007 Nov;107(5):1004-14.

2) Internal pallidal and thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome. Welter ML, Mallet L, Houeto JL, Karachi C, Czernecki V, Cornu P, Navarro S, Pidoux B, Dormont D, Bardinet E, Yelnik J, Damier P, Agid Y. *Arch Neurol.* 2008 Jul;65(7):952-7.

3) Tourette's syndrome and deep brain stimulation. Houeto JL, Karachi C, Mallet L, Pillon B, Yelnik J, Mesnage V, Welter ML, Navarro S, Pelissolo A, Damier P, Pidoux B, Dormont D, Cornu P, Agid Y. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Jul;76(7):992-5.

臨床試験登録データベースを検索した結果、3 件の臨床試験が該当した。1 件は試験完了済み（前述論文の 1）で、2 件は実施中であった。試験完了済みの試験はクロスオーバー試験（第 2 相試験）と登録されていた。実施中の試験はそれぞれラン

ダム化比較試験（第 3 相試験）、クロスオーバー試験（パイロット試験）として登録されていた。実施中の試験での予定するサンプルサイズはそれぞれ 14 例、20 例と登録されていた。

1) Thalamic Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome (NCT00311909)

2) Pallidal Stimulation and Gilles de la Tourette Syndrome (STIC) (NCT00478842)

3) Pilot randomised controlled trial of deep brain stimulation in Tourette syndrome (ISRCTN ISRCTN45455499)

世界的にみてもトゥレット症候群に対する DBS の開発段階は、第 2 相であると思われる。現在進捗中の試験によって、今後より検証的な有効性、有用性が示されるのではないかとと思われる。

2. 研究計画書（案）の研究デザイン、統計解析の記載を作成した。前述での検討結果及びその他の分担研究者からの検討もあわせ、研究デザインは 2 治療 2 期のクロスオーバーデザインを採用することとした。他の分担研究者の検討からもたらされたエフェクトサイズおよび SD（標準偏差）の情報を元に、また試験中の中止脱落も考慮して、登録に必要となるサンプルサイズは 20 例とした。ICH E9 臨床試験のための統計的原則ではクロスオーバー試験の計画に関しての以下の記述がある。（3.1.2 クロスオーバー計画）「クロスオーバー計画では、各被験者は二つ又はそれ以上の試験治療を行う順序をランダムに割付けられる。したがって被験者自身を対照として試験治療比較が行われることになる。」「最も単純な 2×2 クロスオーバー計画では、各被験者は、多くの場合ウォッシュアウト期間をはさんで連続した二つの試験治療期間に、二種の試験治療のそれぞれをランダム化された順番で受ける。」と説明されている。さらに「計画の拡張には、各被験者が $n (>2)$ 個の試験治療の一部だけを受ける、同じ試験治療を繰り返す、といった様々な変法が存在する。」と述べられている。この試験デザインの利点として、「この単純な計画上の工夫は、主として、それを行う

ことが、定められた検出力の達成に必要な被験者数と通常は評価件数を劇的に減少させることがあるという理由から魅力的である。」とある。しかし、欠点として「クロスオーバー計画は、結果の妥当性を損なうおそれのある多くの問題を抱えている。最大の問題は持ち越し効果に関するものである。持ち越し効果とは、先行する試験治療が次に続く試験治療期間において及ぼす残存効果である。加法モデルでは、不均等な持ち越し効果が試験治療の直接の比較を偏らせる。2×2 クロスオーバー計画では、持ち越し効果が試験治療と時期間の交互作用から統計的に分離できず、どちらの効果の検定も対応する対比が「被験者間」であるため検出力に欠ける。この問題は、試験治療の数が多い、より高次の計画ではそれほど深刻なものではないが、完全に排除することはできない。したがって、クロスオーバー計画を用いる場合は、持ち越し効果を回避することが重要である。」と述べられ、試験デザインでの注意すべき事項として「疾患の領域及び新しい薬剤（治療）の双方に関する十分な知識に基づき、クロスオーバー計画を選択的かつ慎重に使用することが最善の結果を生むことになる。」「対象とする疾患は慢性的で症状が安定しているべきである。」「これらの条件が満たされていると考えてよいかについて、試験に先だって事前情報及びデータから確認しておくべきである。」と記載されている。さらに「クロスオーバー試験には、他にも注意を払わなければならない問題がある。その中で最も注意すべきことは、被験者の減失に起因する解析と解釈の複雑さである。また、持ち越し効果が存在する可能性があることから、後続の試験治療期間に発生した有害事象に対応した試験治療がどちらであるか特定することは困難である。ICH E4（新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針）には、これらの問題と共に、他の問題も含め記述されている。クロスオーバー計画は、一般に試験からの被験者の減失が少ないと期待できる場合に限定すべきである。」と記載されている。

ICH ガイドラインの内容は医薬品での試験事例

を意識して記載されているが、本研究のような医療機器の試験にも当てはまる内容であり、デザインの適用に際して、試験前に事前に十分な検討が必要であると思われた。さらにサンプルサイズの設定に関しても、現段階では実施上の不確定要素が多く、上記とあわせてさらなる検討が必要と思われる。また、本試験の実施のためには、数例のパイロット試験が必要かもしれない。なお、米国ではパイロット試験の位置づけで、FDA（米国医薬品食品安全局）の指導により、サンプルサイズを5例で設定して試験が実施されていたことも着目すべきであると思われる。

3. 米国で行われたトゥレット症候群に対するDBSの臨床試験（5例のパイロット試験）を事例として、ビデオ撮影でのチック回数の評価に関する統計解析方法について検討が行われていた。

(Modeling video tic counts in a crossover trial of deep brain stimulation for Tourette syndrome. Albert JM, Maddux BN, Riley DE, Maciunas RJ. *Contemp Clin Trials*. 2009 Mar;30(2):141-9.) この米国の試験では、対象者あたり各8つの介入状態にそれぞれ10セグメント（全80セグメント）、計5分間のビデオのデータがある。このデータは個人間の繰り返し測定データであるため、線形混合モデル(Liner mixed effects model)を利用して解析する。研究では、個人間の相関を考慮するため、新しい相関構造による partitioned random effects model を提案し、データに応用した。このモデルはデータにとって統計学的に効率的な推定であることを示した。またモデル選択、ビデオ撮影の評価に必要なサンプルサイズとセグメント数、検出力についても検討している。論文には実際に統計解析ソフトウェア(SAS)のコード例も提供されており、実際の臨床試験の統計解析にも有用なものであると考へらる。

トゥレット症候群に対するDBSの臨床試験において、特にビデオでの評価に関するデータは複雑な継時データであり、かつその相関構造は複雑であるだろう。その解析方法は単純ではない。デー

タ効率のよい研究を実施するために、このような新しい統計学的なモデルの適用、開発が今後さらに必要かもしれない。

D. 結論

トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation : DBS) の臨床試験 (治験) の研究デザインとしてクロスオーバー法とその症例数、統計解析方法について検討した。

E. 研究成果発表

1. 論文発表

米本直裕, 山田光彦 : 研究デザインの妥当性. 老年精神医学 20 (11) : 1297-1304, 2009.

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

- (1) 特許取得 なし
- (2) 実用新案 なし
- (3) その他 なし

GTS のチック症状の評価プロトコールに関する研究

研究分担者 横地房子 都立神経病院脳神経内科 部長

研究協力者 谷口 真 都立神経病院脳神経外科 部長

研究要旨

トゥレット症候群(GTS) のチック軽減を目的とした脳深部刺激療法(DBS)を施行する際に、DBS の効果の判定のために GTS の症状などの評価を行う。これまでに行われた報告を参考にしてどのような評価を行うかについて検討した。

A. 研究目的

GTS は 5-6 才で運動性チックが始まり、10 才前後に症状のピークがあり、その後 16 才くらいまでに寛解することが多い。激しいチックが持続し、薬剤抵抗性で日常生活・社会生活に著しい障害を来す。近年パーキンソン病など不随意運動(AIMs)を来す疾患に DBS が行われ、有効性が認められている。GTS のチックに対しても諸外国で DBS を施行してその有効性が認められている。本研究班において GTS のチックの軽減を目的とした治療を計画し、DBS 効果の評価に必要な項目について検討した。

B. 研究方法

先行研究において用いられた評価方法を元に GTS のチックや強迫神経症などの評価に必要な項目についてもっとも妥当であると思われる評価方法について検討した。(倫理面への配慮)本研究は実際の治療計画を立てているが、実際の評価の際は個人が特定出来ないように各個人をコード化して評価結果をまとめる予定である。

C. 研究結果

評価項目は①チック評価、②強迫性障害の評価、③QOL 評価、④神経心理学的評価、⑤神経学的評価などが必要である。

①AIMs 評価：YGTSS(Yale チック重症度尺度)

と mRVRS(modified Rush video rating scale)の両者を用いて、GTS で出現するチックには運動性と音声があり、運動性チックと音声チックの自覚的および他覚的評価を行う。DBS の適応があるかの判定は YGTSS(最大 50 点)が 35 点以上である必要がある。これらによるチックの評価は術前、術後刺激前、刺激条件ランダム化前、ランダム化 4 ヶ月後、ランダム化 8 ヶ月後、ランダム化 13 ヶ月のそれぞれの時点で施行する。YGTSS はアンケート式で行う。ビデオ撮影による mRVRS は個人および治療状況(DBS の刺激オンあるいはオフ)が特定出来ないように服装などを統一化して治療に関わらない第三者が評価する。

②強迫性障害の評価：Y-BOCS(Yale-Brown 強迫観念・強迫行為評価スケール)を用いて強迫症状の評価を行う。術前、術後ランダム化前、ランダム化後に評価する。

③QOL 評価：SF36 を用いて、術前、術後ランダム化前、ランダム化後に評価する。

④神経心理学的評価：WAIS-III、WMS-R、BDI-II、MMPI などの認知機能、神経心理学的評価方法を用いて、認知機能、記憶、抑鬱傾向、人格変化について評価する。術前、術後ランダム化前、ランダム化後に評価する。

⑤神経学的評価：筋緊張亢進や協調運動障害を評価する。

D. 考察

視床刺激によるチック症状の変化の自覚的および他覚的評価は必須である。視床刺激の目的はチックの軽減であり、DBS 刺激のオンとオフによるランダム化二重盲検法によってチックの変化を正確に評価する事が求められる。DBS はパーキンソン病などに広く行われている。パーキンソン病などの認知機能に対しては大きな問題を引き起こすことが少ないが、GTS でも同様に安全であるかどうかを評価する必要があることはいままでの間もない。GTS ではチックや強迫性障害に関する評価方法はかなり広く行われているが、中枢神経疾患でありながら、神経学的運動障害に関する記述や評価がほとんどなく、これについても更に正確な評価を行うべく、本研究班で検討を重ねる必要がある。

E. 結論

前述したように GTS に関してチックや強迫性障害のみでなく、DBS に伴う変化の有無について多面的な評価を行う。

F. 研究発表

1.論文発表

1)Neurosurgery for Neuroacanthocytosis. *In* Neuroacanthocytosis syndromes II.1st edition、Springer, 2008, pp255-271

2) パーキンソン病とジストニアに対する脳深部刺激療法 BRAIN and NERVE,2009 : 473-483

2.学会発表

1) 遺伝性ジストニアに対する両側淡蒼球刺激術の長期経過について 第 50 回日本神経学会総会 仙台、2009、5/20-22

2) Effect of subthalamic deep brain stimulation on emotional cognition in patients with Parkinson's disease. Neuroscience 2009, Chicago, 2009, Oct.17-21

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経心理評価プロトコールの検討

研究分担者 金生由紀子 東京大学医学部附属病院こころの発達診療部 特任准教授

研究要旨

脳深部刺激療法を実施する可能性のあるトゥレット症候群の青年・成人患者で重要な併発症の評価及び神経心理検査として何が適切かについて文献考察を行うと共に、臨床経験から検討を加えた。併発症の評価としては、強迫性障害（OCD）については Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale（Y-BOCS）が、不安とうつについては一般的に用いられていると同時にトゥレット症候群での先行研究もある State Trait Anxiety Inventory（STAI）と Beck Depression Inventory（BDI）が、適切と思われた。神経心理検査としては、一定の結論に達しているとは言いがたかったが、少なくとも認知プロフィールのわかる Wechsler 式知能検査は必須と思われた。

A. 研究目的

トゥレット症候群は強迫性障害（OCD）、注意欠陥/多動性障害（ADHD）をはじめとして多様な併発症をしばしば有し、時には併発症がチック以上に社会的機能を損なうことがある。わが国における難治性トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の有用性を検討する上でも併発症の評価は重要である。このような観点から、OCD、認知、精神症状の評価のプロトコールについて検討した。

B. 研究方法

トゥレット症候群に高率に併発して社会的機能を損なう OCD、ADHD、“怒り発作”、不安、抑うつなどの代表的な評価尺度について、トゥレット症候群に対する脳深部刺激療法の有用性の検討との関連で文献考察を行うと共に、臨床経験から検討を加えた。また、トゥレット症候群の神経心理検査の先行研究についても検討した。

C. 研究結果

OCD については、Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale（Y-BOCS）が標準的評価尺度として世界的に認められており、トゥ

レット症候群に併発した OCD にもしばしば用いられている。Y-BOCS は、①症状評価リスト、②標的症狀リストの作成、③強迫観念及び強迫行為の重症度を評価する 10 項目に対する評価、という 3 つの内容から構成される半構造化面接法であり、強迫観念、強迫行為それぞれについて重症度は 0-20 点で評価される。Y-BOCS よりも簡便な評価法としては、NIMH Global Obsessive Compulsive Scale（NIMH-OCS）がある。「1-3 正常範囲程度、軽症」から「13-15 極めて重篤な強迫観念・強迫行為」までアンカーポイントの記述に基づいて 1-15 の範囲で評定をする。もしも Y-BOCS を複数回実施することが困難な場合には NIMH-OCS の併用を考慮する余地があると思われた。

ADHD については、海外ではスクリーニングや治療の評価に複数の評価尺度が用いられているが、現時点で日本語版が確立しているのは、ADHD Rating Scale（ADHD-RS）である。ADHD-RS は小児を想定しており、成人の ADHD の評価尺度としては、ウェンダー・ユタ評価尺度、WHO による Adult Self-Report Scale がある。

“怒り発作”については、Y-BOCS や ADHD-RS

のように確立した評価尺度はない。“怒り発作”に着目した aripiprazole の臨床試験の際には、Clinical Global Impression (CGI) Scale が用いられた (Budman et al., 2008)。“怒り発作”に重点を置いた攻撃性について「0 なし」から「4 最重度」までの 5 段階で評価した報告もある (Kano et al., 2008)。

不安とうつはトゥレット症候群に特異的とは言えないかもしれないが、実際には生活に悪影響をきたすことがしばしばあり、評価が望まれる。一般的に用いられる自己評価尺度として、State Trait Anxiety Inventory (STAI) と Beck Depression Inventory (BDI) がある。トゥレット症候群患者 (小児及び成人) 87 名と健常対照 52 名について BDI 及び STAI を用いてうつと不安を評価したところ、トゥレット症候群患者ではうつと状態不安の得点が有意に高かったとの報告がある (Rickards et al., 2003)。また、トゥレット症候群成人患者 112 名で BDI 得点は大うつ病の診断と密接に関連しており、トゥレット症候群における大うつ病のスクリーニングに有用と示唆された (Snijders et al., 2006)。

トゥレット症候群の神経心理検査については必ずしも十分に検討されておらず、ADHD などを併発しない場合には顕著な所見に乏しい。トゥレット症候群または慢性運動チック障害患者では健常対照と比べ、言語記憶 (California Verbal Learning Test) 及び実行機能 (Stroop, Color Trail Test, Tower of London, Wisconsin Card Sorting Test) は劣らないが、非言語性記憶 (Rey-Osterreich Complex Figure) が障害されていたとの報告がある (Lavoie et al., 2007)。トゥレット症候群の小児患者では実行機能は健常対照と差がなくて高機能自閉症よりも優れていたとの報告 (Verté et al., 2005)、併発症のないトゥレット症候群の成人患者で行動抑制の課題の一つ (sentence completion) では成績が悪かったものの、他の行動抑制の課題 (flanker test) 及び作業記憶の課題 (n-back) などは劣っていなかったとの報告 (Channon et al., 2006) もある。

D. 考察

脳深部刺激療法を実施する可能性のあるトゥレット症候群の青年・成人患者で重要な併発症を適切に評価する尺度を選択すると、OCD については Y-BOCS が最も望ましく、実現可能性から NIMH-OCS の併用の可能性も考えられた。ADHD については成人における診断の困難さ自体が十分に解決しておらず、成人対象の評価尺度を単に使用するのみでは不適切と思われた。“怒り発作”については確立した評価尺度がなく、CGI またはそれに準じた全般的な評価が有用と思われた。不安とうつについては、一般的に用いられていると同時にトゥレット症候群での先行研究もある自己評価尺度の STAI と BDI が適切と思われた。

神経心理検査については、十分な検討の上で一定の結論が得られているとは言いがたい。言語系課題に比して知覚運動系課題が苦手な傾向がうかがえるものの、併発症の影響を考慮してさらに検討する必要があると思われた。ベースラインの特徴を把握すると共に治療後に悪化がないことを確認するという意味で、少なくとも認知プロフィールのわかる Wechsler 式知能検査は必須と思われた。

E. 結論

併発症の評価としては、OCD については Y-BOCS が、不安とうつについては STAI と BDI が、適切と思われた。神経心理検査としては、一定の結論に達しているとは言いがたかったが、少なくとも認知プロフィールのわかる Wechsler 式知能検査は必須と思われた。

F. 文献

Budman C, Coffey BJ, Shechter R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 18(5): 509-515, 2008.
Kano Y, Ohta M, Nagai Y, et al. Rage attacks

and aggressive symptoms in Japanese adolescents with tourette syndrome. *CNS Spectr*, 13(4): 325-332, 2008.

Rickards H, Robertson M. A controlled study of psychopathology and associated symptoms in Tourette syndrome. *World J Biol Psychiatry*, 4(2): 64-68, 2003.

Snijders AH, Robertson MM, Orth M. Beck Depression Inventory is a useful screening tool for major depressive disorder in Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77(6): 787-789, 2006.

Lavoie ME, Thibault G, Stip E, et al. Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 12(2): 165-181, 2007.

Verté S, Geurts HM, Roeyers H, et al. Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Dev Psychopathol*, 17(2): 415-445, 2005.

Channon S, Drury H, Martinos M, et al. Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 23(3): 359-366, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

金生由紀子. チック障害との関連による OCD の検討. *精神神経学雑誌*, 111(7): 810-815, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし