

た、MPH-OROSは従来の短期作用型MPHに比べてアドヒアランスが改善し、乱用・依存のリスクが少ないと考えられている。

最近、適切なADHDの薬物治療により、ADHD患者の他の薬物乱用の危険性を減らすことができるとの報告もあるが、小児期の患者への処方時より思春期患者への処方時には、乱用や依存への危険性についてより注意深い配慮が必要である。

ATXは、シナプス前のノルアドレナリン再取り込みを選択的に阻害し、シナプス間隙のノルアドレナリン濃度を上昇させることにより効果が発現する。ATXは、服薬開始より効果の発現まで約4~6週間かかり、1日2回服薬することが推奨されている点がMPH-OROSと大きく異なる。MPH-OROSとは異なり一度開始したら薬物治療が必要な間は継続した服薬が必要である。0.5 mg/kg/日を朝夕食後2回に分けて服用し、副作用のないことを確認しながら0.8 mg/kg/日さらに1.2 mg/kg/日と段階的に増量することが推奨されている。最大量1日125 mgあるいは1.8 mg/kg/日まで増量可能である。副作用として食欲低下、嘔気、眠気が比較的認められやすい。消化器症状を予防するために食事直後の服薬が推奨されている。まれではあるが重篤な副作用として肝毒性が報告されている。また、希死念慮など自殺行動の増加も報告されており、とくに服薬開始直後あるいは増量後には注意を要する。乱用のリスクがない、チックを増悪させないことがATXの特徴である。また、不安や抑うつ症状などの合併症が認められる場合にもATXが効果があると報告がある。

6~16歳のADHD患者496名を、無作為にMPH-OROS錠群200名、ATX群222名、プラセボ群74名の3群間に振り分けて、効果についてADHD-RSを用いて比較が行われた<sup>16)</sup>。それぞれの反応率は、56%、46%、24%でMPH-OROS群、ATX群ともにプラセボ群より有意

な改善を示した。治療効果発現必要症例数(numbers needed to treat (NNT): 1つの薬物が何人に1人有効かを示す数値)は、MPH-OROSは3.1、ATXは4.5であった。また、MPH-OROS群では、ATX群と比較し反応率が有意に高かったと報告されている。一方、この試験の中で行われた、切り替え試験の結果では、患者の約1/3は両方の薬剤ではなく、ATXかOROS-MPHのいずれかに反応しており、ADHD患者の薬物への反応特異性の可能性が示唆された。MPH-OROSおよびATXの特性を考えた上で一つの薬剤を試して効果が十分ではなかった際には薬物の変更を考慮する必要がある。

他には三環系抗うつ薬、 $\alpha$ 作動性薬物がADHDの症状の改善に効果があると報告されているが、第1選択薬物としては考えられていない。

## おわりに

ADHDの主症状は、年齢と環境の変化によってその表現を変える。思春期におけるADHDを適切に評価・診断し治療を行うことは重要である。また、思春期においては単に薬物や心理社会的な治療を二者選択的に選ぶのではなく、患者のQoLの向上、2次障害の予防のためにも併用を行っていく必要がある。



- 1) Scituito MJ, Eisenberg M: Evaluating the evidence for and against the overdiagnosis of ADHD. *J Atten Disord* 2007; 11: 106-113
- 2) Resnick RJ: Attention deficit hyperactivity disorder in teens and adults: they don't all outgrow it. *J Clin Psychol* 2005; 61: 529-533
- 3) Biederman J et al: Diagnostic continuity between child and adolescent ADHD: Findings from a longitudinal clinical sample. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37: 305-313
- 4) Kramer TL et al: Disagreement between parent and adolescent reports of functional impairment.

- J Child Psychol Psychiatry 2004 ; 45 : 248-259
- 5) Barkley R et al : Adolescents with ADHD : patterns of behavioral adjustment, academic functioning, and treatment utilization. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1991 ; 30 : 752-761
  - 6) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Text rev, Washington, DC, 2000
  - 7) Molina B et al : Agreement among teachers' behavior ratings of adolescents with a childhood history of attention deficit hyperactivity disorder. J Clin Child Psychol 1998 ; 27 : 330-339
  - 8) Romano E et al : Prevalence of psychiatric diagnoses and the role of perceived impairment : findings from an adolescent community sample. J Child Psychol Psychiatry 2001 ; 42 : 451-462
  - 9) Smith B et al : The reliability, validity, and unique contributions of self-report by adolescents receiving treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. J Consult Clin Psychol 2000 ; 68 : 489-499
  - 10) Weiss MD, Gadow K, Wasdell MB : Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. J Clin Psychiatry 2006 ; 67 (Suppl 8) : 38-45
  - 11) Biederman J et al : A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. Arch Gen Psychiatry 1996 ; 53 : 437-446
  - 12) Ingram S, Hechtman L, Morgenstern G : Outcome issues in ADHD : adolescent and adult long-term outcome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 1999 ; 5 : 243-250
  - 13) 市川宏伸, 田中康雄 : 診断・対応のための ADHD 評価スケール ADHD-RS [DSM 準拠]. 明石書店, 2008
  - 14) 上林靖子 : 心理社会的介入とペアレント・トレーニング. 臨床精神医学 2008 ; 37 : 175-180
  - 15) 齊藤万比古, 渡部京太 : 第3版注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 2008
  - 16) Newcorn JH et al : Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder : acute comparison and differential response. Am J Psychiatry 2008 ; 165 : 721-730

—お知らせ—

第6回 日本小児消化管感染症研究会

日 時 : 平成22年2月6日(土) 午前10時00分~午後6時00分

会 場 : 東京大学医学系研究科教育研究棟13階 大会議室(第6セミナー室)

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

主要内容 : 特別講演「世界のウイルス性胃腸炎の現状—特にアジア」

基調講演「ヒト, 動物, 環境とウイルス性胃腸炎」

教育講演「ロタウイルスワクチン」

ワークショップ「消化管感染症の診断法の進歩」

一般演題募集 : 12月20日まで(詳細は事務局へ問い合わせ願います)

参加費 : 3,000円(昼食, 情報交換会含む)

問 合 せ : 研究会事務局(当番世話人 牛島 廣治)

藍野大学 藍野健康科学センター

〒150-0002 東京都渋谷区渋谷2-17-3

TEL & FAX 03-3486-8481, -8482

E-mail : [ushijima-hiroshi@jcom.home.ne.jp](mailto:ushijima-hiroshi@jcom.home.ne.jp)

## Atomoxetine による ADHD 治療と Quality of Life (QoL)

齊藤 卓弥\*

抄録：注意欠如・多動性障害 (Attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、小児期の精神疾患で最も高頻度で認められる疾患である。最近、中枢刺激薬に加えて、非中枢刺激薬 atomoxetine が ADHD の薬物治療の選択肢として加わってきた。従来日本での薬物治療は、教育現場での多動や落ち着きのなさに焦点が当てられ、子どもの機能や Quality of life (QoL) の改善には注目されてこなかった。Atomoxetine は中枢刺激薬と異なり、一旦効果が出現すると一日効果が持続する。このような特徴をもつ atomoxetine は、ADHD 治療における新しい役割と ADHD 治療ゴールとしての QoL の改善に寄与することが期待される。

臨床精神薬理 12 : 1979-1985, 2009

Key words : ADHD, quality of life, atomoxetine, non-stimulants

## はじめに

注意欠如・多動性障害 (Attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、学齢期の子どもの 4～8% にみられ、学齢期の子どもの中で最もよく遭遇する精神疾患である<sup>30)</sup>。ADHD は、さまざまな長期的な影響や障害を及ぼすことが知られており、犯罪、低い職業達成度、薬物乱用、喫煙、学業不振、交通事故、離婚や自己価値の低下とも関連している<sup>3,15-20,26,32)</sup>。また、ADHD は医療システムそのものに対しても大きな負担となっており、ADHD の子どもは ADHD ではない子どもの約 2 倍直接的な医療費を使っていると報告されている<sup>14,23,27)</sup>。二次的な障害を含めた間接的な医療コストは、はるかに大きいと推定されている<sup>32)</sup>。

ADHD に関連する障害は、学齢以前より始まり、多くの症例では成人まで継続していくと報告されている<sup>10,13)</sup>。したがって、ADHD の治療では ADHD そのものの症状の変化、発達段階、環境、人生の中での患者の位置付けに考慮した柔軟で患者の適応を支援するようなものである必要がある。

日本での ADHD の薬物治療は、中枢刺激薬に加えて非中枢刺激薬 atomoxetine が使用可能となった。従来日本での薬物治療は、教育現場での多動や落ち着きのなさに焦点が当てられ、子どもの機能や Quality of life (QoL) の改善には注目されてこなかった。本稿では ADHD 治療における QoL の重要性について、および atomoxetine の ADHD 患者の QoL 向上へ寄与する evidence を紹介する。

## I. ADHD 治療の薬物療法と評価

薬物療法は、複数の治療マニュアル・アルゴリズムでも推奨されるように ADHD の治療の重要

Atomoxetine in the treatment of children with ADHD : effects on quality of life.

\*日本医科大学精神医学教室

〔〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5〕

Takuya Saito : Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8602, Japan.

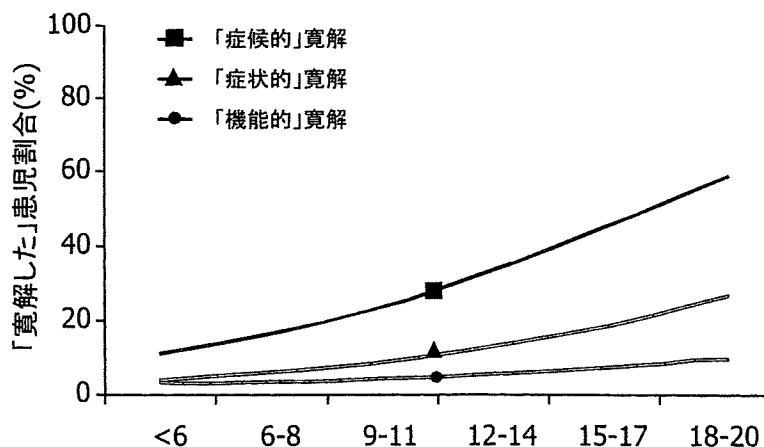


図1 ADHDと寛解率の変化

症候的寛解；診断基準を満たさない（14項目のうち8つ未満の項目のみ合致）

症状的寛解；閾値下の診断を満たさない（5つ未満の項目のみ合致）

機能的寛解；5つ未満の症状はあるものの、機能障害がない（GAFスコアが60以上）

文献4）より引用

な位置を占めている。一方で、治療の効果・有効性を的確にモニターすることはしばしば困難である。治療の効果を評価するには、客観的な評価尺度を用いることが最も容易である。現在、DSM-IVのADHD症状に焦点を当てた評価尺度が本邦でも標準化が行われており、評価尺度を用いることで親や教師より短時間で治療の評価を行うことが可能である。実際、臨床試験では、薬物の効果を、評価尺度を基にDSM-IVの症状の変化によって評価している。このような評価は、薬物による行動の変化に敏感であり、cost-effectiveである。また、一般的にはこれら尺度による症状の変化と機能や障害の程度とは一致が認められる。DSM-IVに基づいたこれらの評価尺度は信頼性と妥当性が高く、症状の変化や治療の効果をみるのには優れているが、限界もある。臨床的には、必ずしも患者や患者の家族が治療を求めるのは特異的なDSM-IV症状ではなく、日々の日常生活における患者固有の問題や困難からであることが多い。したがって、患者を評価する際には広く患者の問題を、あるいは障害を評価することがより効果的な介入を行うために重要である。

たとえば、Multisite Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA) では、薬物治療群、併用

療法群、行動療法群、コミュニティケア群を比較した<sup>2)</sup>。この報告では、薬物療法群、併用療法群は、行動療法群とコミュニティケア群と比較して有意な症状の改善を示した。薬物療法と併用療法群の間には有意な差が認められず、十分に管理された薬物療法を受けている患者には行動療法を加えることで有意な変化は認められないと結論付けられた<sup>20)</sup>。しかしながら、DSM-IVで示される症状の変化だけではなく、より広範な行動の変化を解析に含めると薬物療法よりも併用療法が有意に優れていることが示された<sup>8)</sup>。この報告からも単に症状の変化に限らずより広い評価を行っていくことの必要性がわかる。

通常、臨床試験では、効果 (efficacy) を症状の減少として評価する。近年ADHDは症状の減少が治療の目標として十分ではないと考えられるようになってきた。薬物による治療の目標を寛解やQOLの改善に置くことが重要であると考えられてきている。寛解を治療の目標にする必要性は、成人のうつ病や統合失調症の治療の中で明らかになってきた<sup>1,22)</sup>。症状の改善ではしばしば十分な機能の改善が伴わず、再発のリスクも高いことが明らかになり、治療の目標を症状の改善ではなく症状の消失あるいは新しい寛解の定義を作成

することが推奨された。ADHD の治療でも、4年間の経過観察の中で症状の改善によりすでに DSM-III-R の診断を満たさなくなった患者（症候的寛解）は約60%に達したものの、症状的な寛解に至ったもの（機能的寛解）は約10%に過ぎなかった（図1）<sup>4)</sup>。

Biederman らの研究<sup>4)</sup>から機能的な寛解が治療のゴールとして必要であることが強調されるようになり、近年 ADHD の治療に症状の改善だけではなく寛解を求めるような声が高まってきている。米國小児科学会 ADHD 治療ガイドラインでは、(1) 親、兄弟・姉妹、教師、仲間との関係の改善、(2) 行動上の問題の軽減、(3) 学習パフォーマンス（特に、作業量、効率、完速度、正確さ）の改善、(4) 身の周りのことや宿題が一人でできる範囲が広がる、(5) 自尊心が改善する、

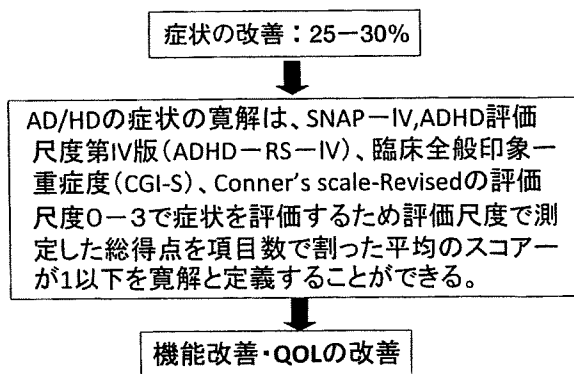


図2 ADHD の治療のゴールの変化

(6) 社会での安全が高まる、の6項目から3項目を選び出し、治療目標を設定しながら機能の改善を最大化することが推奨されている。また、従来からある症状の評価尺度を用いて寛解の定義をする試みも行われている（図2）。

## II. ADHD と QOL

QoL は、ある疾患がどの程度患者の生活機能全般に影響を与えているかを評価することができ、臨床的に非常に有用である。最近複数の調査では、ADHD を持つ患者の QoL が、他の重篤な身体的な疾患を持つ患者と比較しても低いことが示されている。Vari らは、2歳から16歳の子どものいる20,031家族を対象に、Pediatric quality of life questionnaire (PedsQL) を子どもと両親に送付し、ADHD 群、健常群、小児がん患者群、脳性麻痺群の間で QoL の比較を行った<sup>29)</sup>。自記式の質問紙の結果は、ADHD 群が健常時に比べて有意に QoL が低く、他の重篤な身体疾患と同程度の QoL の低下を示すことを報告した（図3）。この研究では、さらに ADHD 群は脳性麻痺群より複数の心理社会的な適応を評価する下位スケールで QoL が低く、ADHD が子どもの心理社会的な QoL に大きな影響を与えていることが示されている。また、新しく診断された不安定な喘息患者群、健常群、ADHD 群の親に対して the Chil-

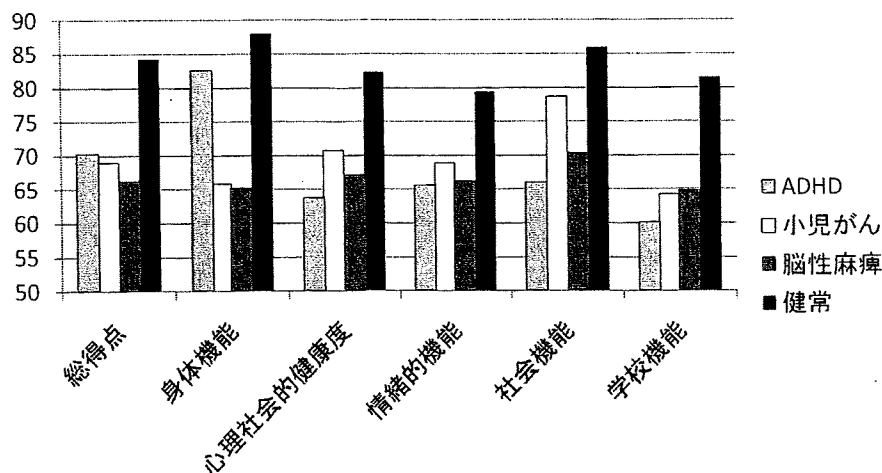


図3 ADHD と他の身体的疾患の QOL の比較  
文献18より引用

表1 小児を対象とした包括的な QOL 尺度

	Pediatric Quality of Life Questionnaire (PedsQL)	Child Health Questionnaire (CHQ)	Child Health&Illness profile-Child/adolescent edition (CHIP-CE/AE)
回答者	両親・小児	両親・小児	両親・小児
対象年齢 (歳)	2-18, 5-18	4-19, 10-19	6-11, 11-17
実施方法	質問紙	質問紙	質問紙
所要時間	5-10分	20分	30分
主な下位尺度	身体機能 心理機能 社会機能 学校機能	役割 社会機能 全体的健康感 家族機能	満足 回復力 リスク 障害 獲得

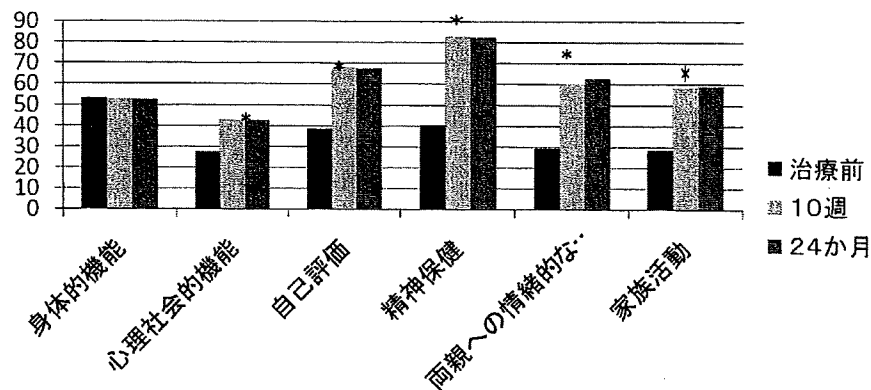


図4 Atroxetine の短期・長期の QoL への影響

\* : 治療前と10週後に有意に差が認められる ( $p < 0.001$ )

文献22より引用

dren's Health Questionnaire (CHQ) を用いて子どもの QoL の評価を行った研究では, ADHD の子どもの QoL は健常群, 急性期の喘息群よりも低かった<sup>9)</sup>。さらに合併症障害を持つ ADHD の子どもは, 合併障害を持たない ADHD の子どもよりも QoL が低かった<sup>12)</sup>。これらの研究から ADHD は子どもの QoL に大きな影響を与え, QoL の改善を治療の目標とすることが必要であることが示されている。

### III. QoL (Quality of Life) の評価

最近多くの臨床試験では, 症状の改善だけでなく QoL を治療の目標として位置付けるように

なっている。従来, 全般的障害や機能は, 全般的臨床尺度 (CGI scores) によって評価されることが多かった。CGI による評価は, 臨床あるいは患者の日常生活の広範な情報を統合し評価するのに有用である。治療効果を評価する際には有効な尺度であり, 特に治療開始前後の変化を評価する際には非常に有用である。しかしながら, 個々の患者の治療による変化を追うためには決して有効な尺度とは言えない。

現在子どもの QoL を評価する尺度は複数作成されている。国際的に評価に使われるものとして CHQ, PedsQL, Child Health & Illness profile-Child/adolescent edition (CHIP-CE/AE) がある (表1)<sup>21)</sup>。これらの尺度は包括的尺度と呼ばれ,

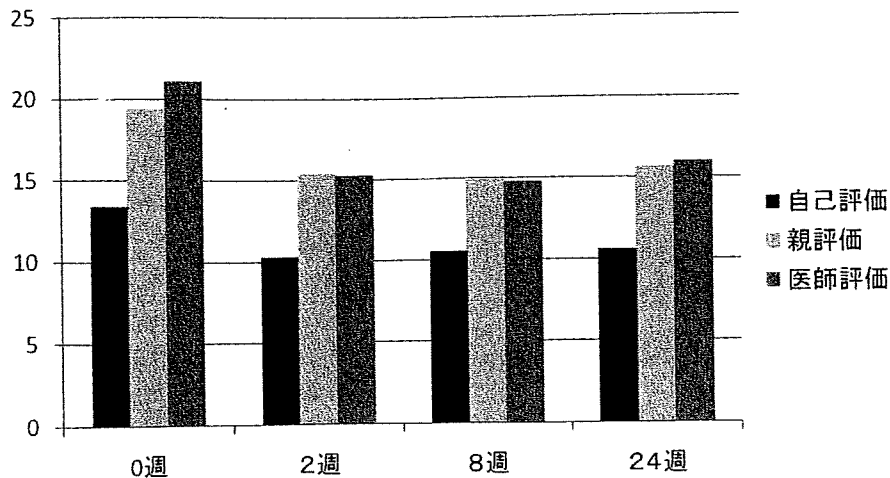


図5 AtomoxetineによるQoLの改善  
文献34より引用

ももとは健常者を対象として現状を記述するために用いられたが、現在では健常対照群と比較してどの領域が個々の患児の生活に影響を与えているかを知るために重要な情報を提供してくれる。また、包括的なQoLに対して、近年疾患特異的QoLの開発も行われてきている。WeissらはADHD特異的なQoL尺度Weiss functional impairment rating (WFIRS)を作成しADHDに特有の機能の障害を評価しようと試みている。

#### IV. Atomoxetine 治療による QOL の改善

最近のADHDの臨床試験では、薬物の効果判定で症状の評価に加えてQOLの評価が行われるようになってきている<sup>5,7,11,24)</sup>。特に、atomoxetineでの効果判定では積極的にQoLの改善を評価の指標として取り入れるようになってきている。これらの研究は、薬物療法は一般的に患者のQoLを改善することを示している。また、薬物治療によるADHD症状の改善と患者の社会的・行動的な機能の改善の間は比較的強い相関を示している<sup>6)</sup>。1,800名以上のatomoxetine処方患者のメタ解析では、プラセボ群に比べてatomoxetine群は有意にQoLの改善を示していた( $p < 0.001$ )<sup>7)</sup>。AtomoxetineによるQoLの改善は、10週の急性期治療と24ヵ月の長期治療のいずれでも認められた<sup>22)</sup>。この研究では、6~17歳のADHD患者912

名を対象とし、CHQを用いてQoLを評価した。10週目で身体的なQoL以外のすべてのQoLのサブスケールで有意な改善を示し、10週~24ヵ月の間では有意な変化はなく、atomoxetine治療によるQoLの改善は継続した効果であることが示されている(図4)。一方、8~12歳の153名のADHDを対象とした7週間のプラセボ二重盲検試験では、プラセボ群に比べてatomoxetine群は有意な症状の改善を示した。QoLに対するatomoxetineの効果は統計的に有意な相関はなく、相関の傾向を示すにとどまった( $p = 0.073$ )<sup>5)</sup>。前者に比べて後者の臨床試験は、対象数が少なかったことと試験期間が短かったことが影響している可能性がある。QoLの改善とADHD症状の改善の間の乖離は成人でも報告されており、長期間に続く患者の障害や人生上の困難が、症状の改善と同じようにすぐに改善することはないことが示唆されている。6~11歳のADHD 262名を対象としたatomoxetineのopen label試験では、8週と24週の評価で治療開始前に比べてQoLの改善が認められた。この研究では、治療開始後2週目より有意なQoLの改善を示し、また、時間とともにQoLが改善していくことが示された。この研究では、新しく開発された質問紙を用いてADHD患者本人、親、教師によるQoLの評価を別々に行った。QoLの改善が評価を行った3者で相関があるものの異なっていたこと、特にADHD患者本人と

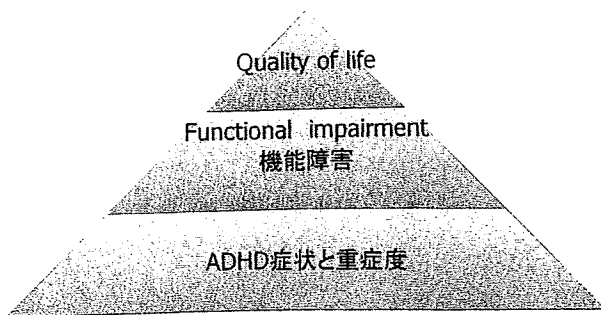


図6 AD/HDにおける治療ゴールとしてのQOLの重要性

親・教師の評価が異なる傾向にあることが報告された(図5)<sup>31)</sup>。これらの結果は、QoLの改善は必ずしもADHDの症状の改善と相関せず、治療によるQoLを別途評価していく必要性があることを示唆している。さらに患者と周囲のQoLへの評価が異なる可能性があることを示唆し、今後ADHD患者のQoLを考える上で重要である。

#### ま と め

Atomoxetineは、非中枢刺激薬として新しい作用機序および特徴を持った薬物である。Atomoxetineは、一旦効果が出現すると一日効果が持続する点で中枢刺激薬と異なる。従来、中枢刺激薬だけでは症状の消失が困難であった朝や夕方にも効果が認められ、教育現場と家庭で一貫した改善を認めることができる。このことがatomoxetine治療によるQoLの改善に寄与するものと考えられる。従来の中枢刺激薬との違いを十分理解し使用することで、より高いQoLの達成を可能とする薬物として期待できるものと考えられる。従来症状の改善を目指す治療からQoLの改善を目指す治療へ、ADHDの治療の目標をシフトさせていくときと考えられる(図6)。

#### 文 献

- 1) Andreasen, N. C., Carpenter, W. T. Jr., Kane, J. M. et al. : Remission in schizophrenia : proposed criteria and rational for consensus. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 441-449, 2005.
- 2) Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Cantwell, D. P. et al. : National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of Children with ADHD (the MTA). Design challenges and

choices. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 865-870, 1997.

- 3) Barkley, R. A., Cox, D. : A review of driving risks and impairments associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and the effects of stimulant medication on driving performance. *J. Safety Res.*, 38 : 113-128, 2007.
- 4) Biederman, J., Mick, E., Faraone, S. V. : Age-dependent decline of symptoms of attention deficit hyperactivity disorder : impact of remission definition and symptom type. *Am. J. Psychiatry*, 157(5) : 816-818, 2000.
- 5) Brown, R. T., Perwien, A., Faries, D. E. et al. : Atomoxetine in the management of children with ADHD : effects on quality of life and school functioning. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 45 : 819-827, 2006.
- 6) Buitelaar, J. K., Michelson, D., Danckaerts, M. et al. : A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biol. Psychiatry*, 61(5) : 694-699, 2007.
- 7) Cheng, J. Y., Chen, R. Y., Ko, J. S. et al. : Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 194 : 197-209, 2007.
- 8) Conners, C. K., Epstein, J. N., March, J. S. et al. : Multimodal treatment of ADHD in the MTA : an alternative outcome analysis. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40 : 159-167, 2001.
- 9) Escobar, R., Soutullo, C. A., Hervas, A. et al. : Worse quality of life for children with newly diagnosed attention-deficit/hyperactivity disorder, compared with asthmatic and healthy children. *Pediatrics*, 116 : e364-e369, 2005.
- 10) Faraone, S. V., Biederman, J., Spencer, T. et al. : Attention-deficit / hyperactivity disorder in adults : an overview. *Biol. Psychiatry*, 48 : 9-20, 2000.
- 11) Goodman, D. W., Ginsberg, L., Weisler, R. H. et al. : An interim analysis of the Quality of Life, Effectiveness, Safety, and Tolerability (QU. E. S. T.) evaluation of mixed amphetamine salts extended release in adults with ADHD. *CNS Spectr.*, 10 : 26-34, 2005.
- 12) Klassen, A. F., Miller, A., Fine, S. : Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactiv-



- ity disorder. *Pediatrics*, 114 : e541-e547, 2004.
- 13) Lahey, B. B., Pelham, W. E., Stein, M. A. et al. : Validity of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder for younger children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37 : 695-702, 1998.
  - 14) Leibson, C. L., Long, K. H. : Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. *Pharmacoeconomics*, 21 : 1239-1262, 2003.
  - 15) Mannuzza, S., Klein, R. G., Addalli, K. A. : Young adult mental status of hyperactive boys and their brothers : a prospective follow-up study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 30 : 743-751, 1991.
  - 16) Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A. et al. : Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36 : 1222-1227, 1997.
  - 17) Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A. et al. : Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch. Gen. Psychiatry*, 50 : 565-576, 1993.
  - 18) Mannuzza, S., Klein, R. G., Bessler, A. et al. : Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 493-498, 1998.
  - 19) Mannuzza, S., Klein, R. G., Bonagura, N. et al. : Hyperactive boys almost grown up. V. Replication of psychiatric status. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48 : 77-83, 1991.
  - 20) Mannuzza, S., Klein, R. G., Konig, P. H. et al. : Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Arch. Gen. Psychiatry*, 46 : 1073-1079, 1989.
  - 21) 松田智大, 野口真貴, 梅野裕子 他 : 小児保健と QOL 研究. 現状と今後の課題. *日本公衛誌*, 5 (11) : 805-813, 2006.
  - 22) Nierenberg, A. A., Wright, E. C. : Evolution of remission as the new standard in treatment of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 60(Suppl. 22) : 7-11, 1999.
  - 23) Pelham, W. E., Foster, E. M., Robb, J. A. : The economic impact of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Ambul. Pediatr.*, 7 : 121-131, 2007.
  - 24) Perwien, A. R., Kratochvil, C. J., Faries, D. E. et al. : Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder : what are the long-term health-related quality-of-life outcomes? *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 16 : 713-724, 2006.
  - 25) Pelham, W. E. Jr., Fabiano, G. A., Massetti, G. M. : Evidence-based assessment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.*, 34 : 449-476, 2005.
  - 26) Pomerleau, O. F., Downey, K. K., Stelson, F. W. et al. : Cigarette smoking in adult patients diagnosed with attention deficit hyperactivity disorder. *J. Subst. Abuse*, 7(3) : 373-378, 1995.
  - 27) Ray, G. T., Levine, P., Croen, L. A. et al. : Attention-deficit/hyperactivity disorder in children : excess costs before and after initial diagnosis and treatment cost differences by ethnicity. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 160 : 1063-1069, 2006.
  - 28) The MTA Cooperative Group : A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 : 1073-1086, 1999.
  - 29) Varni, J. W., Burwinkle, T. M. : The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder : a population-based study. *Health Qual. Life Outcomes*, 4 : 26, 2006.
  - 30) Visser, S. N., Lesesne, C. A., Perou, R. : National estimates and factors associated with medication treatment for childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 119 : S99-S106, 2007.
  - 31) Wehmeier, P. M., Dittmann, R. W., Schacht, A. et al. : Effectiveness of atomoxetine and quality of life in children with attention-deficit/hyperactivity disorder as perceived by patients, parents, and physicians in an open-label study. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 17(6) : 813-830, 2007.
  - 32) Weiss, M. D., Gadow, K., Wasdell, M. B. : Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 67 (Suppl. 8) : 38-45, 2006.

## 発達障害から発達凸凹へ

今日、大多数の発達障害は多型遺伝子モデルが適合できることが明らかになった。多型遺伝子あるいは多因子遺伝とは、一つの遺伝的形質がメンデル遺伝という形で現れるのではなく、多くの遺伝子が関与し、その一部は非常に日常的な突然変異を含んでおり、その多くの遺伝子による身体的素因と環境因とのかけ算によって疾患の発現が生じる、というモデルである。ここでいう環境因とは、エピジェネティック (epigenetic) と呼ばれる遺伝情報、メッセンジャーRNAを介し酵素の発現に転写される過程でさまざまな環境の干渉を受けるといふ現象である。

この多因子遺伝モデルの場合、遺伝的な素因や環境因は、原因結果という単純な因果律を形成するのではなく、リスクの積算という形をとる。たとえば糖尿病の素因をもつ個人は非常に多いが、糖尿病を実際に発病する者はそのうちのごく一部であるように、素因をもつ者の割合は実際に発現する者の五〜十倍<sup>(15)</sup>ということが定説となっている。

このような身体的素因と環境因のかけ算で生じる障害とは、一般の慢性身体疾患と同一の機序である。さらに、糖尿病の素因に肥満

が加わったときに発病リスクが五倍になるなど、発病のリスク因子を同定することによって、予防や重症化を軽減させることが、発達障害においても可能である。

こういった素因とリスク因子との関係を明らかにするための科学が、発達精神病理学 (Developmental psychopathology) である。児童の精神科疾患を、発達に沿って、病理の展開を明らかにし、それによって顕在化や適応障害の発生を防ぐことを目的としている。児童の精神科疾患の発達の過程でしばしば生じる現象が、異型連続性 (heterotypic continuity)<sup>(14)</sup> である。筆者はこれをわかりやすく表現するため、「出世魚現象」と呼んでいる。わが国において有名なものを一つあげれば、斎藤によるDBDマーチ<sup>(16)</sup>である。

DSM-IIIにはじまる操作的診断基準は画期的な意義があった。しかし操作的診断基準は、現症のみを扱うことを徹底したがために、まったく異なった病因の問題を判別できず、とくに児童においてさまざまな問題を抱えることが当初から指摘されてきた。

一例をあげれば、注意欠陥多動性障害と虐待系多動症候群との識別ができないことである<sup>(19)</sup>。診断を行うのは治療を組むためであるが、この両者はほぼ同一の症状を示すにもかかわらず治療はまったく異なるのである。さ

らに発達における相互作用を明らかにできない。先の素因プラス環境因というモデルにおいて、どのような要因が関与したときに、疾患あるいは症状としての発現が生じるのか、あるいは併存症に展開するのかわきわめを根本的な問題が示されない。

こうしてみると、カテゴリー診断学を用いた従来の精神科診断学は、発達という視点の完全に欠如していたということにも気づかざるを得ない。むしろ、それ以前を含めて、精神医学全体に、大きな見落としが存在したのではないか。

発達障害は、全か無かといった問題ではなく、素因をもつ者は健常児にまたがる一連のスペクトラムを形成しているということが近年明らかになった。ここで、素因をもつ健常児・者と疾患レベルに属する者との関係をより明確にするために、発達障害に至らないカテゴリーを発達凸凹 (developmental differentiation) と最近筆者は呼んでいる。発達障害と発達凸凹の関係は、発達凸凹に適応障害が加わった状態が発達障害である。

発達凸凹とは、生来の認知特性に峰と谷がある凸凹をもつ子どもとおとなのことである。これまでこの児童は、2E (twice exceptional child: 二重に例外的な子ども) と呼ばれることもあった。この2Eの大半

# 成人の発達障害

発達障害と精神医学

杉山登志郎  
あいち小児保健医療総合センター

## 今、精神科外来で

昨今、わが国の精神科外来で次のような現象が生じていることを、成人を主たる対象とした臨床活動を行っている何人かの精神科医から聞く。

青年、ときとして成人の発達障害患者が診断と治療を求めて受診するようになった。これは、今日の発達障害の広がりを見れば、頷けることである。ところが、どうみても境界性人格障害と考える成人が、自分はアスペルガー障害（あるいは注意欠陥多動性障害）だと自称して受診するようになった。これも、これまで成人の臨床で、幼児期、学童期の状況を丹念に聞き取ってこなかったので、やむを得ないことである。境界性人格障害様の患

者に対しては、それもあるかもしれないというところで納得をする。

ところが、どうみても統合失調症と考える成人が他のクリニックで発達障害と診断を受けたと言って受診した、さらに自分のクリニックで「うつ病」「境界性人格障害」「強迫性障害」「統合失調症」などの診断をした症例が他のクリニックで発達障害と診断されたとなると、これはただ事ではない。

さらに、自分の外来に受診している統合失調症診断の患者が、処方した薬をきちんと服用しない。これはこれまでもあったことだから目をつぶるとして、困るのはインターネット上で怪しげなグループから勝手なアドバイスを受け、一部のみを服用したり、自分の知らない怪しげなサプリメントを使ったりしているらしいことだ。

この密かに広がる状況は、「成人の精神医学も発達障害の基本的な知識と臨床経験を備えていたほうがよい」といったレベルの問題ではない、何か大きな妙なことが、発達障害というキーワードに絡んで進んでいることを示すものである。統合失調症は、精神医学のメインテーマとしてあり続けてきた。今日の状況は、精神医学の根幹にかかわる問題と考えられる。

今日、成人の精神科臨床においても、発達障害に向き合わざるを得なくなった。成人精神科臨床からの展望は三好論文および大村論文に任せ、この小論では、児童青年精神医学の立場から、発達障害臨床が精神医学にもたらした問題提起について、臨床的な視点によるまとめを試みる。

トニン系の脆弱性という問題である。

広汎性発達障害にみられる気分障害は、年齢があがるにつれ増える傾向があり、一八歳以上の対象では一〇一名中、実に五三名(五二%)に気分障害の併存が認められたのである。この気分障害において、双極性障害が少なからず認められることは、棟居ら<sup>1)</sup>によって指摘された。筆者の経験でも、双極性障害は少なからず認められる。しかし、その大多数は双極II型である。

具体的な数字を示す。一〇一名中、気分変調性障害のレベルの者が一四名、二三名が大うつ病、一六名が双極性障害で、うち双極I型と診断される者は三名のみである。ただし平均年齢をみると、抑うつなし二〇±一・八歳、気分変調性障害二五・五±三・五歳、大うつ病三七・〇±一〇・五歳、双極性障害三三・八±六・九歳と、有意に(F(3) = 45.5, p < .01) 年齢があがるにつれ、気分変調性障害から大うつ病もしくは双極性障害に発展する傾向が認められる。

また、大うつ病と双極性障害とは、どうやら年齢的な要因以外の問題が絡んでいると推察される。臨床的には、児童期から双極I型を示す広汎性発達障害は、重度の知的障害を伴う自閉症に比較的多く認められ、児童から双極性障害を示す高機能広汎性発達障害は散

見されるが、その大多数が双極II型あるいはその他の双極性障害に属する。

ここで具体的な比較のため、成人の大うつ病の症例と、双極性障害の症例を、それぞれ簡単に紹介する。

〔症例1〕初診時三五歳女性、PDDNO  
S・大うつ病

幼児期から対人関係は苦手で、場の雰囲気を読むことができず、友人は少なく、孤立していた。においの過敏性が今もある。両親からもあまりかわいがられた記憶がないという。小学校年代にいじめを受けた。高校卒業後仕事に就き、職場で知り合った男性と結婚した。彼女は片づけが極端に苦手である。ちなみに夫も、アスペ系の人である。

子どもがいずれも高機能広汎性発達障害ということで、筆者による定期的なフォローアップを受けていた。気分の落ち込みは以前からあったが、三二歳を過ぎたあたりから気分の落ち込みが強まる時期があり、三五歳時、涙が止まらなくなったということ相談を受け、カルテを作成した。きつかけとしてはとくに思いあたることはないというが、末子が小学校に入学したことが一つの契機のようにあった。

PDDNOSとうつ病と診断し、フルボキ

サミン二五mgを服用した。抑うつは速やかに軽快し、一年間で服薬は中止した。その後、子どもたちの学校でのいじめ、夫の病氣などさまざまな問題が次々生じたが、服薬なしで問題なく生活を送っている。ちなみに子どもの一人はクロミプラミンの服用で躁転し、アスペルガー障害と双極性障害と診断を受けているが、こちらも現在のところ服薬なしでとくに問題なく生活を送っている。

〔症例2〕初診時三七歳女性、PDDNO  
S・双極性障害

彼女の母親は気分の上下が著しく、幼児期には親からの激しい体罰があったという。また、男性のきょうだいに統合失調症診断で長年治療を受けているが寛解に至っていない者がいるという。

幼児期から対人関係は苦手で消極的であり、また周囲の雰囲気を読むことが困難であった。孤立しがちで、学校ではいじめを受けた。高卒後、仕事に就き、職場で夫と知り合い結婚した。

子どもが生まれた後、抑うつに陥った。子育ての過程で、子どもに対して虐待と言わざるを得ない体罰を繰り返した。三一歳頃クリニックを受診し、うつ病の診断で治療を受けたが、その後、気分の上下が著しくなり、ま

は、自閉症スペクトラムに属する児童で、その割合は全人口の二割にもなるのではないかと考えられる。世の天才や偉人にこのタイプは多いのである。

筆者は広汎性発達凸凹のレベルの、適応障害をきたしていない群をA型 (Adjustable type)、適応障害の有無の境界にいる群をO型 (Odd type) およびB型 (Bothersome type)、迫害的になつた群をAB型 (Abused type) と分けたいのではないかという提言をした。<sup>(2)</sup> この後の議論は、ここでいうA型の発達凸凹も広義の発達障害に含めて論じる。

### 成人の高機能広汎性発達障害

表1に、高機能広汎性発達障害五五〇名に認められた精神医学的問題の一覧を示した。このうち、一八歳以上の者は一〇一名 (男性六七名、女性三四名、平均二七・三九・一歳) である。うち既婚者二六名である。一〇一名の現在の状況を表2に示す。

この一〇一名は実は二群に分けられる。一群は児童年齢に受診し、その後もフォローアップを続けて成人年齢にいたつた七二名であり、もう一群は成人年齢で初めて診断を受けた二九名である。後者は市民病院の院長から

表1 高機能広汎性発達障害に認められる精神医学的問題の一覧

	N	%
気分障害	94	17.1
不登校	68	12.4
解離性障害	47	8.5
強迫性障害	30	5.5
統合失調症様病態	15	2.7
行為障害、犯罪	37	6.7

紹介されて受診したレジデント (ちなみにたしかにA型アスペの方であった) といった例外はあるが、大多数は、子どもの相談からその父親、母親に何らかの精神科的問題が見出され、カルテを作つたという場合である。

つまり広汎性発達凸凹のレベルであれば、もっと多くの親がその範疇に入り、この三〇名弱は一部に過ぎない。このうち、心療内科を含む精神科への未受診者は実に三名のみで、うつ病、統合失調症、対人恐怖、社会不安障害、境界性人格障害、強迫性障害、摂食障害など、多彩な診断をすでに受けていた。うつ病、強迫性障害、摂食障害などはしばしば認められる併存症であるため、誤診とは言にくいのであるが、いずれも発達障害について指摘されたことはなかった。

さて、これらの成人例を中心に、先の全体の併存症一覧で示した中で、気分障害と統合

表2 18歳以上の現状

	大学・ 大学院	専門 学校	企業就労・ パート	福祉 作業所	主婦	在宅	合計
男性	11	1	32	3	0	20*	67
女性	4	0	12	2	15	1	34
合計	15	1	44	5	15	21	101

\*昨年度からの不況で失職をした2名を含む

失調症様状態について取り上げてみよう。

#### (1) 広汎性発達障害と気分障害

広汎性発達障害にうつ病が併存しやすいことは、これまでも数々の指摘があつた。さらに、家族に広汎性発達障害診断ではなくとも気分障害をもつ者が少なくないことが指摘されており、この両者は内的な関連をもつ<sup>(5)(13)</sup>ではないかと指摘されてきた。それは、セロ

徴ではないかと考えられる。この性的虐待の既往をもつ者において、重度の解離性障害を併存する者が少なからずおり、三一名中発達障害の既往をもたない三名に解離性同一性障害が認められる。

重症の解離を主症状とする複雑性トラウマ<sup>(6)</sup>あるいは特定不能の極度ストレス障害(DENOS<sup>(22)</sup>)においてしばしばみられる感情の抑圧と噴出は、臨床的には極端な気分の上下と同一であり、非定型的な双極性障害類似の状態を示すことが少なくない。発達精神病理学的にこの原型となる症状とは、子ども虐待の、とくに学童期の子どもたちに普遍的に認められる、多動および気分の高揚であり、解離を背後にもつ気分<sup>(18)</sup>の上下であると考えられる。

これは臨床的には、逆に、従来双極性障害と診断された中に、発達凸凹の者を含む広汎性発達障害の既往をもつ者と、性的虐待の既往を代表とする複雑性トラウマを抱える者がともに含まれているということを示唆する。この点が先に保留が必要と述べた理由である。

一連の双極性障害臨床の中で、最近注目されているグループが重度感情調整不全症(sever mood dysregulation: SMD<sup>(1)</sup>)である。これは病態としては双極性障害類似の気

分の上下があるが、双極性障害よりもむしろDENOSに近縁がある可能性が高いグループである。

いまだに決着がつかない問題であるが、重度の虐待体験という強烈な脳への慢性的刺激にさらされた個体において、海馬、扁桃体、帯状回などの記憶や感情の中枢に異常が生じ、その一部は気分の上下の形をとると考えれば、広汎性発達障害に加えて被虐待の既往がある者に、双極性障害類似の病態が生じやすいことは頷けることである。また、若年から双極性障害類似の強い気分の上下の臨床像を呈する広汎性発達障害が知的障害を伴った自閉症に比較的多く認められる理由も、知的障害を伴った自閉症において、生物学的な感情調整の不調と、知覚過敏性や愛着の障害といった、強烈なトラウマにさらされ続けるのと同等の体験世界の中に生きていることを考えれば、了解できることである。

このSMDを双極性障害に加えるべきかどうか、少なくとも児童精神医学のレベルでは決着がつかっていない。しかし、成人にいたった症例において、感情調整剤(および対フラッシュバックの治療)が有効かつ必要であることは、症例2を見れば明らかである。

## (2) 広汎性発達障害と統合失調症

とくに高機能広汎性発達障害において、さまざまな多彩な併存症が認められる。それらが重症の緘黙、摂食障害、強迫性障害などと多彩であることは、これまでも指摘してきた。つまり、従来の精神医学においてスキゾイド(schizoid)と呼ばれていた人格傾向は、広汎性発達凸凹を含む広汎性発達障害と読み替えてほぼ問題はないものと考えられる<sup>(20)</sup>。さらに統合失調症型人格障害の一部にも、広汎性発達障害が含まれていることは疑いない。

さてそれでは、統合失調症そのものはどうなのだろうか。有名な統合失調症症例の中に高機能広汎性発達障害とも考えられる症例が散見され、またかつて統合失調症の精神病理に関する記述には、統合失調症よりも高機能広汎性発達障害にむしろよく適合するものがあった。筆者はブランケンブルクの名著『自明性の喪失』に登場するアンネ・ラウの症例を検討してみた結果、高機能広汎性発達障害を基盤にもつ症例と考えられることを指摘した<sup>(18)</sup>。

表1において、統合失調症の診断基準を機械的にチェックすると、それを満した高機能広汎性発達障害は一五名(男性二名、女性三名)であった。いずれも青年期の症例である。この一五名について検討してみると、被

た多弁、強引で精力的な行動が目立つようになった。夫によれば、この頃から性格が変わったという。しかし、時々寝込んでしまう時期があり、そんな折には数週間寝たきりになることもあった。

子どもたちが小学校年代になると、パニックを頻発するようになり、当センターを受診し、いずれも高機能広汎性発達障害と診断された。子どもたちの治療経過の中で、母親である彼女の躁うつエピソードが明らかになり、これまでのクリニックから紹介状をもらい、治療を開始した。ちなみに紹介状には、うつ病、境界性人格障害とあった。

感情調整剤に切り替えを行ったが、炭酸リチウムのみでは気分の上下は止まらず、カルバマゼピンの併用で軽快が得られた。しかし過去のトラウマに対してフラッシュバックが頻発するようになり、対フラッシュバックのための薬物を服用し、それによって気分の変動はようやく軽減した。因果律がどちらに向くのかよくわからないが、おそらくフラッシュバックがとくに躁的なエピソードの引き金となっているのではないかと推測された。

ちなみに彼女のきょうだいも母親も、気分の上下と他者の気持ちの読み取りができないなど対人関係の問題を有し、加えて興味の限界が認められるという。

症例1と症例2の違いは何だろうか。症例1も症例2も発達凸凹の基盤に精神科疾患が重なった、衣笠らのいう重ね着症候群である。

症例1にしても、SSRIの使用を続ければ躁転を起こした可能性が十分にあることは、症例1の子どもがそのような状況を生じていることを見れば推測できる。おそらく、用いたSSRIの量が少量で有効であったため、また継続的な服用を行わなかったため、それ以上の病態の変化をきたすことなく大うつ病の病状のみで終息をしたのであろう。また抑うつ程度の重症ではなく、単極性のうつ病の治療経過を示した。

それに対し、症例2の場合は、当センターでの治療が始まるはるか以前から気分の上下(mood swing)が生じていたものと考えられる。症例2において際立っているのは、彼女自身の子ども虐待の既往である。幼児期や学童期の状況がわからない者が少なからず含まれているが、前記の双極性障害を示した一六名についてみると、少なくとも九名において子ども虐待の既往があった。もう一つ注目すべきは、症例2の肉親に統合失調症診断の者がいることである。彼は本当に統合失調症なのだろうか。この問題については次に取り上げよう。

当あいち小児センターは子ども虐待の治療センターでもある。子ども虐待臨床からのデータを提示する。子ども虐待の治療経過の中で、必要に応じて親の側にカルテを作成した一三六名のうち、気分障害が一二〇名であった。このうち双極性障害を示す者は三一名にのぼる。この三一名の中で発達障害が認められる者は一三名で、内訳は高機能広汎性発達障害九名(つまりこのグループの親とは、高機能広汎性発達障害で双極性障害を示し虐待の既往があった成人と完全に重なる)、アダルトADHD三名、精神遅滞一名である。アダルトADHDのうち二名は薬物依存の既往がある。発達障害といっても単一の問題ではないが、1%水準の有意差( $\chi^2(1) = 8.15, p < .01$ )で、発達障害の既往の者に双極性障害が多くみられることが示された。

つまり、もともとの発達障害に虐待が加わった時に双極性障害が生じやすいのではないかと考えられる。ただし保留が必要である。この三一名中一九名は、性的虐待もしくは性被害の既往がある。性的虐待、性被害の既往ということでは、広汎性発達障害において二名、アダルトADHDおよび精神遅滞の四名全員に認められる。

つまり広汎性発達障害においては、性的虐待の既往がない者が含まれることがむしろ特

療には難航してきたという。この方は大量の抗精神病薬を継続的に服用しており、治療の見直しをされると、入院治療下でなくてはリスクが高い。こういった例を散見するのであるが、この方のようにすでに長年の治療を経ている場合、その対応を子ども病院の外で行うのは困難が大きい。

## 成人のADHDと虐待後遺症

成人のADHDが存在することは疑いがない。筆者自身を含めて、多動系の間人は自分の周りにもたくさん存在するからである。しかし一般にADHDの場合、児童精神科外来で成人年齢までフォローアップする例はそれほど多くない。二次的な問題に展開していかない限り、落ち込みやすいところや、また不注意が残遺していても、社会的な適応にそれほど大きな問題を残さないことが多いからである。

ところが、これに子育て不全 (maltreatment) が加わると、にわかに対応が不良になる。このような症例は、多動そのものが生来のものか、虐待によって生じた二次的なものか、判別が非常に難しい。すでに成人になっている症例の場合、広汎性発達障害以上に基盤となる問題の「ニワトリ・タマゴ」は判

然としないことが多い。精神科外来への受診歴がある場合には、気分の上下を伴った境界性人格障害と診断されていることが多いように思う。

すでに述べた虐待臨床の中で、親の側にカルテを作った症例のうち、ADHD診断の二例を紹介する。

〔症例4〕三三歳女性、アダルトADHD・双極性障害

この症例は、子どもの治療経過の中で親である患者にカルテを作る必要性が生じて、治療が開始された。ちなみに子どもは、チックを伴ったADHDである。

患者は幼児期から多動で、興味に従って突進する傾向があった。一歳を過ぎた頃から多動が目立ち、両親は大変に苦労して育てたという。道路への飛び出しで交通事故になりかけたことがあると話す。一方、患者の側からは、両親は多忙で、患者は幼児期に親からの十分な世話を受けなかったと述べる。また出来のよいきょうだいの差別を受けて育ったという。

自分の要求が通らないと衝動的に乱暴をすることがあった。小学校高学年頃から徐々に落ち着いたという。しかし「うっかり」が多くなり、忘れっぽいので、徐々にスケジュールを

非常に気にするようになった。集団行動は問題がなく、成績はふるわなかったが、なんとか高校を卒業した。高校で、万引きをして捕まったことがあるという。それ以後は懲りて、非行はない。

二〇歳で結婚し、子どもができたが、二九歳で離婚した。その子どもは幼児期から多動で、さまざまなトラブルがあった。小学校高学年になると学校での不適応が目立つようになり、当センターへ受診した。初診の時に、その子どもの忘れっぽいことが許せず、母親である患者が体罰を繰り返していることが明らかにになり、勧められてカルテを作成した。

治療開始後、患者に小学校年代の記憶がごつそりと欠落していることが明らかになった。またスケジュールへのこだわりは「予定を忘れてしまうので、それを書き出しておくのだけれど、それに沿って生活しないと忘れろ」と思い、少しでもスケジュールからずれると怒ってしまう」という。子どもがスケジュールを乱すので、患者は激怒し、自分でも後で思い出せない、記憶が飛ぶような衝動的な体罰を繰り返していたのである。患者はまた、自分の過去を見るようで、子どものさまざまな失敗や不適応行動に対しても、毎日のように激しい体罰を加えていたことが明らか



害念慮は一五名全員に認められたが、一五名全員がいじめなど現実の迫害体験をしていた。また、全員において幻聴様訴えがあった。しかしそのうち九名は、一見幻聴様であるが、持続時間がきわめて短く、フラッシュバックであることが明確であった。統合失調症特有の病理という視点から検討してみると、コンラート<sup>(2)</sup>のいうアポフェニーは一三名に認められたが、アナストロフェーまでいたった者は皆無であった。一五名中五名に生活の著しい退行がみられ、当初筆者は、これらの症例は高機能広汎性発達障害に統合失調症が併存した症例と考えていた。しかし継続的に経過を追っていくと、うち四名は急速に改善がみられ、著しい退行が認められた残り一名も、数年をかけて徐々に改善し、典型的な統合失調症の経過とは異なることが明らかになった。

以下に症例を紹介する。もともとこの症例は、高機能広汎性発達障害に多重人格の併存がみられた症例として筆者がフォローアップを行ってきた青年である。

〔症例3〕二四歳男性、高機能自閉症

家族歴に特記すべき問題はない。三歳にて自閉症の診断を受けた。母子通園施設にて療育をスタートし、保育園で言葉が急速に伸び

るようになって、通常クラスに入学した。彼の作文には、すでに小学一年生頃から兄が登場している。ちなみに彼は長男で、兄は存在しない。小学校五年生頃になると、明確な他人格、「もう一人の僕」が出現するようになった。中学校特殊学級に進学した頃は、「もう一人の僕」との間の葛藤が最も激しかった時期である。「もう一人の僕」の指令を受け、それに対し喧嘩をすることもあったという。またこの頃には、頻々と自動書字が認められ、「もう一人の僕」から「いじめに遭いたくなかったら、〇〇は徹底的に無視しろ」といった指示が、自動書字によって書かれていた。

養護学校高等部に進学した頃から、「もう一人の僕」と彼自身との間に適切な距離が保てるようになった。その後、彼は大企業に就職し、問題のない就労を続けていた。その頃には、「もう一人の僕」は何かと彼の相談相手になっており、たとえば彼が、高卒の同僚との付き合いに苦勞をし、「もう辞めたい」と愚痴ると、「もう一人の僕」からは「せっかく大企業に勤めたのだから、もったいないので、頑張り」と励まされているといったことが報告されていた。

二二歳を過ぎて軽度の抑うつが生じ、フルボキサミン二五mgを断続的に服用した。この

状況が軽快したと思われる二三歳を過ぎた頃から、唐突に幻聴を訴えるようになった。「自分を操ろうとする奴がいて、自分をおちよくつてくる」と、一年以上前から時々聞かえていたという。「もう一人の僕」ではないのかと尋ねると、明確に否定し、「もう一人の僕」も「あいつの声に惑わされるな、無視しろ」と励ますそうである。リスペリドン一mg以下のごく少量の抗精神病薬の服用で声は遠ざかったが、完全に消えてはいないようである。会社での仕事に関しては、この抑うつ時期も幻聴が生じた後も、問題なく働けているようである。

この症例をどのように考えればよいのだろうか。彼は抑うつ前後に、中学、高校の頃のいじめ体験のフラッシュバックに悩まされた時期があり、数回のEMDR<sup>(17)</sup>によって軽快を得た。時期的には、幻聴はその前後から生じていたものと考えられる。

臨床で出会う症例にはさまざまな組み合わせが認められる。先の症例2のきょうだいでその一例である。現在外来でフォローアップしている軽度の知的障害を伴う自閉症児の母親は、統合失調症と診断されている。しかし彼女は本当に統合失調症なのだろうか。父親の話では、定型的ではないので、これまでの治

期において先のSMDに含まれることもまた疑いない。

病因をめぐる議論を棚上げすれば、症例5の患者もADHDの症状を幼児期に示していた。欧米からのレポートを丹念にみると、ADHDにおける子ども虐待の問題は、いずれも過半数において存在している。成人のADHDは——そのような成人が存在することは疑いないが——幼児期からもう一度発達歴をたどり直し、その生来の問題とその後の環境による修飾を分けるという地道な作業を必要としている。

### 臨床的視点からの整理

これまで述べた諸点から浮かびあがるのは、気分障害や統合失調症という診断の中に、発達障害を基盤にもつ場合が少なからず混在しているという事実である。正直なところ筆者は現在、うつ病や統合失調症とは何なのか、すっかり混乱してしまっている。

筆者はこれまで、児童や青年の臨床の中で、統合失調症はその本格的な発症前の状態において診断が十分に可能と考えており、また実際に超早期の診断と対応を実践してきた。その際に最も有効な手がかりと考えてきた症状は、周囲の変容感である。

だが、いわゆる初期統合失調症レベルの病態において、発達障害、とくに広汎性発達障害が基盤にある場合に、横断的な症状レベルでは初期統合失調症の症状を示すものの、統合失調症への突入にいたらず、比較的速やかに軽快をする、あるいは足踏み状態を行き来する青年を、最近になって何度も経験するようになり、統合失調症診断に関する確信が揺らぐようになった。これは臨床精神科医としてのアイデンティティにかかわる状況である。発達障害が基盤にある場合、従来とはいくらか異なった対応をするほうが無難なのではないかと現在は考えている。

臨床的に重要と思われることをまとめておきたい。

第一に、発達障害の可能性を見逃さないためには、生育歴をしっかりとるということに尽きる。本人のみならず、親や子どもの様子も確認することが好ましい。とくに高機能広汎性発達凸凹のレベルの場合、他者を完璧に取り込むことで社会的機能の代償を計るので、まったく表面的には問題がないという場合が少なくない。とくに女性はそうである。発達障害は強い素因をもつため、親族に関する情報が非常に有用なものとなる。

第二に、トラウマ歴の有無である。子ども虐待、DVの既往、そしてとくに女性におい

ての性的虐待、性被害の有無。性的虐待や性被害は、予想以上に多いものである。これらのトラウマの問題と発達障害とは相互に絡み合い、臨床像に少なからぬ影響を与える。トラウマが絡む症例の場合、トラウマの治療を優先して行う必要がある。

高機能広汎性発達障害症例の、双極性障害と激しい虐待に基づくフラッシュバックがとみにみられる成人男性は、統合失調症という診断であった。この患者の被害に基づく被害念慮は時として被注察感として訴えられた時期もあり、フラッシュバックが幻覚として受け取られた可能性がある。この男性は、EMDRによる過去の虐待をめぐるトラウマの処理が終わったところ、双極性障害の病相が明確になったのであった。臨床症状をきちんとみる限り、統合失調症という二重の誤診がなぜ生じたのか、首を捻らざるを得ないが、トラウマに基づく修飾が加わったときには、横断的な診断では十分に病態を把握できないことを示唆しているのではないだろうか。

第三に、その症状の把握である。単相性のうつ病か双極性障害かという問題は、発達凸凹の基盤がある場合には、長期的に後者に移行する可能性を常に念頭に置いて治療的対応を行う必要があるものと考えられる。先に述べたSMDはADHDとも虐待とも関連が指

になった。

患者に対して、生育歴の作り直しをしなが  
ら過去のトラウマ処理を行った。これは容易  
な作業ではなかった。患者は小学校卒業時  
に、それまでの写真を全部焼いてしまったと  
いう。患者のきょうだいに写真を提供しても  
らい、それを手がかりに記憶を引き出し、そ  
こから先はEMDRを用いて、解離を生じな  
いで想起するという作業を続けた。その中  
で、小学校中学年で火遊びからぼやを出し大  
騒ぎになった件など、さまざまな事件が思い  
起こされ、徐々に小学校年代の記憶がつか  
ないようにいった。彼女の問題行動に対して、  
両親と祖父が激しい体罰を加えていたことが  
明らかになったが、一方患者も、祖父を故意  
に怒らせることを繰り返すなど、反抗挑戦性  
障害の状態であったことが判明した。

これらの治療によって、子どもに対する虐  
待的な対応は劇的に改善したが、一方、今度  
は気分の上下が明確になってきた。軽度の強  
迫および軽度の摂食障害もいまだに併存して  
いる。フラッシュバックもあるので、桂枝加  
竜骨牡蠣湯二・五gを服用し、いくらか安定  
した状態が得られた。

この症例はもともADHDの既往をもつ  
ことは疑いがないであろう。それに、虐待とま  
で言わずとも、少なくとも子育て不全の影響  
が加わった症例と考えられる。現在の状態  
で、ADHD不注意優勢型の診断基準を満た  
すが、問題は解離が存在することである。解  
離の存在によって、ADHDの診断基準の不  
注意項目が陽性になることは、以前われわれ  
が指摘したことである。<sup>3)</sup>

では次の症例はどうだろうか。

〔症例5〕二七歳女性、アダルトADHD・

薬物中毒・境界性人格障害

両親は患者が二歳にて離婚した。母親はす  
ぐに再婚したが、義父からの激しい体罰があ  
ったという。幼児期から落ち着かず、後先を  
考えず衝動的に行動するところがあった。そ  
の一方で暗い場所を異常に怖がるなど、不安  
になりやすいところがあった。

勉強は苦手で、小学校高学年から授業につ  
いていけなくなった。小学校高学年で、万引  
きなどがあった。中学では不登校になり、中  
三にて情緒障害児短期治療施設へ入所した。  
一五歳にて退所し、その後一六歳で初婚、す  
ぐに離婚し、一九歳にて再婚したが、夫から  
のDVがあり、二三歳で離婚。二六歳で再々  
婚したが、二七歳でまた離婚した。それぞれ  
の夫との間に設けた子どもが計四人いる。子  
どもの多動や衝動的な問題行動によって受診  
し、患者みずからの希望で患者にもカルテを  
作成した。子どもたちは祖母が主として養育  
してきており、長男はADHDの診断基準を  
満たすが、解離症状もあり、反応性愛着障害  
も認められる。

患者は、一五〜一六歳、一八〜一九歳に週  
二日以上習慣的にシンナーを用いていた時期  
があり、その後、睡眠薬の依存症、さらにア  
ルコール依存もある。不眠、抑うつ、気分の  
変動、衝動的乱暴や衝動的な行動傾向、被害  
念慮、他者への操作傾向、自傷、自殺未遂な  
どが認められ、子どもへのネグレクト、身体  
的暴力も続いている。そのため長男は、かつ  
て母親が入所した情緒障害児短期治療施設に  
入所した。親子二代の入所は初めてである  
という。患者への治療はなかなか継続せず、少  
し続いて切れることを繰り返している。長男  
以外の子どもたちは祖母が養育している。ち  
なみに、長男もADHDの診断基準を満たす  
が、入所してからの状況は比較的落ち着いて  
おり、服薬なしで経過している。

症例5もまた、現在の状態でADHD混合  
型の診断基準を満たす。しかし同時に解離、  
抑うつ、気分の変動、自傷、薬物依存などが  
みられ、もし診断を当てはめるとすると、複  
雑性トラウマとして知られる症状群が最もよ  
く患者の状態に合致する。この症例は、児童

by *Clin Neurosci* 60: 434-438, 2006.

- (4) Fitzgerald, M.: *The genesis of artistic creativity: Asperger's syndrome and the arts*. Jessica Kingsley Publishers, London, 2005. (石坂好樹他訳『アスペルガー症候群の天才たち―自閉症と創造性』星和書店 二〇〇八年)
- (5) Ghaziuddin, M., Ghaziuddin, N., Greden, J.: Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *J Autism Dev Disord* 32: 299-306, 2002.
- (6) Herman, J.L.: *Tyranus and recovery*. Basic Books, New York, 1992. (中井久夫訳『心的外傷の回復』みすず書房 一九九六年)
- (7) James, I.: *Asperger's syndrome and high achievement: some very remarkable people*. Jessica Kingsley Publishers, London, 2006. (草薙ゆり訳『アスペルガーの偉人たち』スペクトラム出版社 二〇〇七年)
- (8) 神田橋條治「P.T.S.D.の治療」『臨床精神医学』三六巻 四一―四三頁 二〇〇七年
- (9) 神田橋條治「難治症例と著者発達障害」『臨床精神医学』三八巻 三四九―三六五頁 二〇〇九年
- (10) 衣笠隆幸、池田正国、世木田久美他「重ね着症候群とスキントップ・アンナリライ障害―重ね着症候群の概念と診断について」『精神神経学雑誌』一〇九巻 三六一―三四四頁 二〇〇七年
- (11) Munosue, T., Ono, Y., Mutoh, K. et al.: High prevalence of bipolar disorder comorbidity in adolescents and young adults with high-functioning autism spectrum disorder: a preliminary study of 44 outpatients. *J Affect Disord* 111(2-3): 170-175, 2008.

(12) 中井久夫「徴候・記憶・外傷」みすず書房 二〇〇四年

(13) 並木典子、杉山登志郎、明鏡光宣「高機能広汎性発達障害とみられる気分障害に関する臨床的研究」『小児の精神と神経』四六巻 二五七―二六三頁 二〇〇六年

(14) Reinke, W.M., Ostrander, R.: Heterotypic and homotypic continuity: the moderating effects of age and gender. *J Abnorm Child Psychol* 36: 1109-1121, 2008.

(15) Rutter, M., Moffitt, T.F., Caspi, A.: Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry* 47(3-4): 226-261, 2006.

(16) 斎藤万比古「注意欠陥／多動性障害 (ADHD) とその併存障害―人格発達上のリスク・ファクターとしての ADHD」『小児の精神と神経』四〇巻 二四三―二五四頁 二〇〇〇年

(17) Shapiro, F.: *Eye movement desensitization and reprocessing: basic principles, protocols, and procedures*. 2nd ed. Guilford Press, New York, 2001. (市井雅哉監訳『EMDR―外傷記憶を処理する心理療法』二瓶社 二〇〇四年)

(18) 杉山登志郎「Asperger 症候群と高機能広汎性発達障害」『精神医学』四四巻 三六八―三七九頁 二〇〇二年

(19) 杉山登志郎「子ども虐待と発達障害―第4の発達障害としての子ども虐待」『小児の精神と神経』四六巻 七一―七頁 二〇〇六年

(20) 杉山登志郎「Asperger 症候群の周辺」『児童青年精神医学とその近接領域』四九巻 二四三―二五八頁 二〇〇八年

(21) 杉山登志郎「高機能広汎性発達障害 (その

1) 高機能広汎性発達障害の歴史と展望」『小児の精神と神経』四八巻 三二七―三三六頁 二〇〇八年

(22) van der Kolk, B.A. et al.(eds.): *Traumatic stress: the effects of overwhelming experience on mind, body, and society*. Guilford Press, New York, 1996. (西澤哲監訳『トラウマティック・ストレス―PTSDをめぐって』誠信書房 二〇〇一年)

(中井久夫・石坂好樹)『精神医学』