

- Papatheophilou, R. & Turland, D. N. (1976): The electroencephalogram of normal adolescent males: Visual assessment and relationship with other variables. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 18, 603-619.
- Parisi, P., Moavero, R., Verrotti, A. et al. (2009): Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. *Brain and Development*, [Epub ahead of print]
- Pavone, P., Bianchini, R., Trifiletti, R. R. et al. (2001): Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology*, 56, 1047-1051.
- Petersén, I. & Eeg-Olofsson, O. (1971): The development of the electroencephalogram in normal children from the age of 1 through 15 years: Non-paroxysmal activity. *Neuropadiatrie*, 2, 247-304.
- Pinton, F., Ducot, B., Motte, J. et al. (2006): Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disorders*, 8, 11-23.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L. et al. (2007): The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164, 942-948.
- Powell, A. L., Yudd, A., Zee, P. et al. (1997): Attention deficit hyperactivity disorder associated with orbitofrontal epilepsy in a father and a son. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 10, 151-154.
- Prather, P. & de Vries, P. J. (2004): Behavioral and cognitive aspects of tuberous sclerosis complex. *Journal of Child Neurology*, 19, 666-674.
- Pressler, R. M., Robinson, R. O., Wilson, G. A. et al. (2005): Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *Journal of Pediatrics*, 146, 112-117.
- Prévost, J., Lortie, A., Nguyen, D. et al. (2006): Nonlesional frontal lobe epilepsy (FLE) of childhood: Clinical presentation, response to treatment and comorbidity. *Epilepsia*, 47, 2198-2201.
- Rappley, M. D. (2005): Attention deficit hyperactivity disorder. *New England Journal of Medicine*, 352, 165-173.
- Richer, L. P., Shevell, M. I. & Rosenblatt, B. R. (2002): Epileptiform abnormalities in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatric Neurology*, 26, 125-129.
- Riva, D. & Devoti, M. (1996): Discontinuation of phenobarbital in children: Effects on neurocognitive behavior. *Pediatric Neurology*, 14, 36-40.
- Satterfield, J. H., Cantwell, D. P., Saul, R. E. et al. (1974): Intelligence, academic achievement, and EEG abnormalities in hyperactive children. *American Journal of Psychiatry*, 131, 391-395.
- Schaller, J. L. & Behar, D. (1999): Carbamazepine and methylphenidate in ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 112-113.
- Schubert, R. (2005): Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatric Neurology*, 32, 1-10.
- Semrud-Clikeman, M. & Wical, B. (1999): Components of attention in children with complex partial seizures with and without ADHD. *Epilepsia*, 40, 211-215.
- Sherman, E. M., Slick, D. J., Connolly, M. B. et al. (2007): ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 48, 1083-1091.
- Shorvon, S. D. (1996): Safety of topiramate: Adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia*, 37, Suppl 2, S18-S22.
- Shulman, M. B. (2000): The frontal lobes, epilepsy, and behavior. *Epilepsy and Behavior*, 1, 384-395.
- Sinclair, D. B., Wheatley, M. & Snyder, T. (2004): Frontal lobe epilepsy in childhood. *Pediatric Neurology*, 30, 169-176.
- Stores, G., Hart, J. & Piran, N. (1978): Inattention in schoolchildren with epilepsy. *Epilepsia*, 19, 169-175.
- Stores, G. (1990): Electroencephalographic parameters in assessing the cognitive function of children with epilepsy. *Epilepsia*, 31, Suppl 4, S45-49.
- Sulzbacher, S., Farwell, J. R., Temkin, N. et al. (1999): Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clinical Pediatrics*, 38, 387-394.

- Tan, M. & Appleton, R. (2005): Attention deficit and hyperactivity disorder, methylphenidate, and epilepsy. *Archives of Disease in Childhood*, 90, 57-59.
- Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Assumpção, F. Jr. et al. (2004): Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy and Behavior*, 5, 988-994.
- Torres, A., Whitney, J., Rao, S. et al. (2006): *Tolerability of atomoxetine for treatment of ADHD plus epilepsy. Presented at the American Epilepsy Society meeting*: December 1-5, 2006. San Diego, CA.
- Trimble, M. R. & Thompson, P. J. (1981): Memory, anticonvulsant drugs and seizures. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*, 89, 31-41.
- Vining, E. P., Mellitis, E. D., Dorsen, M. M. et al. (1987): Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: A double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics*, 80, 165-174.
- Whitman, S., Hermann, B. P., Black, R. B. et al. (1982): Psychopathology and seizure type in children with epilepsy. *Psychological Medicine*, 12, 843-853.
- Wernicke, J. F., Chilcott Holdridge, K., Jin, L. et al. (2007): Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 49, 498-502.
- Wirrell, E. C., Camfield, C. S., Camfield, P. R. et al. (1997): Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy: Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 151, 152-158.
- Wirrell, E., Blackman, M., Barlow, K. et al. (2005): Sleep disturbances in children with epilepsy compared with their nearest-aged siblings. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47, 754-759.
- Wolf, S. M. & Forsythe, A. (1978): Behavior disturbance, phenobarbital, and febrile seizures. *Pediatrics*, 61, 728-731.
- 安原昭博, 吉崎由香, 安原喜江(2008)：小児の発達障害とてんかんへの脳波の応用. *臨床脳波*, 50, 216-220.

COMORBIDITY OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER AND EPILEPSY: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ISSUES

Noriko KIMURA, MD, Takashi OKADA, MD, PhD

Department of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine

Attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a common comorbidity in children with epilepsy, known to exhibit clinical features and epidemiology different from cases of ADHD alone without epilepsy. Several studies report that symptoms of ADHD are more common in some specific types of epilepsies and electroencephalographic abnormalities. ADHD symptoms are sometimes associated with epileptic conditions, and treatment for seizure control or even normalization of subclinical electroencephalographic abnormalities has been shown to improve ADHD symptoms. On the other hand, some antiepileptic drugs, especially phenobarbital, has been known to exacerbate ADHD, and drugs used to treat ADHD can increase seizure incidence in children with intractable epilepsies. Therefore, treatment of ADHD in children with epilepsy should start with seizure control using agents that do not exacerbate ADHD, followed by addition of anti-ADHD agents should symptoms persist. Methylphenidate or atomoxetine is

considered effective and safe in the treatment of ADHD in children with epilepsy, provided the seizures are well-controlled by antiepileptic drugs. Increasing evidence suggests that ADHD may antedate the onset of epilepsy. Electroencephalographic screening in patients with ADHD prior to ADHD pharmacotherapy is not currently indicated. However, such testing is a valid measure not only for differential diagnosis between epilepsy and ADHD, but also in appraising the risk for subsequent onset of epilepsy. Taking into account the studies reported to date in this regard, a guideline for the diagnosis and treatment of ADHD in children with epilepsy is suggested, alongside discussion of a case illustrating the issues involved

Author's Address:

N. Kimura

Department of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine
54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo, Kyoto 606-8507, JAPAN

特集—ADHD 臨床の新展開 I

ADHD の神経生物学

—最新の知見—

岡田俊*

抄録：注意欠如／多動性障害（ADHD）の罹患性には、ドパミンをはじめとするモノアミンの受容体やトランスポーターの遺伝子多型が関与しており、ドパミン活性を調べた研究からも皮質下領域を中心にドパミン神経系の機能低下があることが示唆されている。また、ドパミン神経の投射を受ける前頭皮質や前部帯状回皮質などの脳部位の形態的、機能的異常や大脳皮質の成熟遅延が報告されている。ADHD の神経心理学的な検討とこれらの脳部位の機能を考え合わせ、ADHD の機能障害を実行機能と報酬系の機能不全から説明する二重経路モデル（dual pathway model）が提唱されている。しかし、ADHD の個々の臨床症状や治療反応性との関係はどうか、これらの脳部位の機能や神経心理学的機能が年齢とともにどのように変化するのかについては、まだ十分に明らかにされておらず、今後の検討が求められる。

精神科治療学 25(6) : 735-740, 2010

Key words : attention deficit/hyperactivity disorder, neurobiology, executive function, reward system

I. はじめに

注意欠如／多動性障害（ADHD）は、7歳以前より認められる発達水準に不相応な不注意、多動性-衝動性という行動上の特徴によって診断される障害である¹⁾。DSMにおけるADHD概念は、DSM-IIの児童期における多動反応、DSM-IIIにおける注意欠如障害、DSM-III-Rにおける注意欠如多動性障害、DSM-IVにおける注意欠如／多動性障害へと変遷を遂げた。今日では、多動

性-衝動性と不注意のいずれかがあれば ADHD と診断され、混合型、多動性-衝動性優勢型、不注意優勢型に分類されている。しかし、一方、ICD-10ではADHDは多動性障害と表現され「F8 心理的発達の障害」ではなく「F9小児期および青年期に通常発症する行動および情緒の障害」に分類されている。すなわち、広汎性発達障害などとは異なり、情緒障害と同じカテゴリーに含められている。しかし、近年のADHDに関する生物学的知見によれば、この障害が、遺伝的要因と環境要因によって規定され、周産期異常がそのリスクを高めること、脳内の各部位に解剖学的／機能的变化、神経伝達物質レベルでの神経化学的異常があることが明らかになり、生物学的基盤をもった発達障害であることがコンセンサスとなりつつある。本稿では、ADHDの神経生物学的基盤に関する生物学的エビデンスをまとめ、そこから導

Neurobiology of ADHD : an update.

*京都大学大学院医学研究科精神医学分野

[〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54]
Takashi Okada, M.D., Ph.D.: Department of Neuro-psychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54, Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606-8507 Japan.

かれる ADHD の病態モデルについて述べることとする。

II. ADHD の罹患性に関連する遺伝子

Faraone ら⁸⁾は、双生児研究20報のメタ解析から、ADHD の平均遺伝率を76%と推定し、統合失調症とほぼ同等の高さであることを報告した。さらに、分子遺伝学的研究のメタ解析によって、ADHD 発症のリスクファクターとして、ドパミントランスポーター (DAT), ドパミン受容体 D4, D5 (DRD4, DRD5) およびドパミンβ水酸化酵素 (DBH), シナプソトーム関連蛋白のSNAP-25, およびセロトニトランスポーター (5-HTT), セロトニン受容体1B (5-HTR1B) の7つの遺伝子を抽出した。すなわち、ドパミン神経系の機能不全が ADHD 発症の決定的なリスクファクターである可能性が示唆された。

遺伝リスクに環境要因が加わると発症リスクが飛躍的に高まるという報告もある。不注意症状が3つ以上認められる7～18歳の双生児がいる747家族と対照183家族について、遺伝子サンプル、妊娠時の母親の喫煙歴と飲酒歴を調査した検討では、ADHD と診断されるオッズ比は、DAT-11アリル + DRD4-7アリル + 喫煙歴の組み合わせで有意に高かった¹³⁾。DAT と DRD4 のアリルを有する胎児は、ドパミン神経に影響のある喫煙曝露に脆弱なために ADHD 発症リスクが高まるものと考えられる。

III. ADHD におけるドパミン神経系の異常

Forssberg ら¹⁰⁾は、ADHD 患者の脳内のドパミン神経活性を検討するために、ポジトロン放出断層撮影法 (positron emission tomography : PET) により脳内のドパミン前シナプスにおける L-ジヒドロキシフェニルアラニン (L-[¹¹C]DOPA) の放射活性を測定した。その結果、計測1週間前に methylphenidate (MPH) の投与を中止した ADHD の青年8人 (14～15歳男性) と健常の青年6人 (14～16歳男性) について PET 測定を行ったところ、ADHD の青年では脳の大部分の部

位 (特に皮質下) における L-[¹¹C]DOPA の放射活性の低下および脳全体の活性の有意な低下が認められ、それは不注意症状の重症度との相関を示した。

Volkow ら²⁴⁾は、未治療の ADHD 成人19人と健常の成人24人に [¹¹C]raclopride を投与し、その DRD2, DRD3への結合能を計測することで、プラセボおよび MPH 投与時の ADHD 患者の脳内ドパミン活性を検討した。その結果、MPH 投与時における ADHD 患者の尾状核でのドパミン量変化率は健常成人よりも有意に小さかった。また、前述の Forssberg らの研究と同様に、線条体のドパミン量変化率と不注意症状の重症度に負の相関が認められた。

これらの研究により、ADHD 患者では、脳内、特に皮質下領域を中心にドパミン神経活性の低下があり、その低下の程度が臨床症状の強さと相関していることが明らかになった。

IV. ADHD における脳の形態的異常

磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging : MRI) を用いた研究で、ADHD における脳容積の減少が報告されている。Valera ら²¹⁾は、既報の脳画像研究21報のメタ解析から、健常の児童 (583人) と比較すると、ADHD の児童 (565人) では、小脳の後下部、小葉、ならびに虫部、脳梁膨大部、大脳、尾状核、前頭前野などにおける有意な容積減少が認められた。また、近年では、前部帯状回を関心領域にした研究も行われており、ADHD の成人では背外側前頭皮質と前部帯状回における有意な容積減少が確認されている¹⁸⁾。

ADHD の児童・青年223人と対照群223人について、大脳皮質の厚みを検討したところ、ADHD 群では大脳皮質 (灰白質) の成熟が有意に遅れていることが確認された¹⁹⁾。この研究では、5歳～20歳の被験者について、平均約3年ごとに最大4回の MRI 計測を行っている。それぞれの群において50%の被験者が大脳皮質領域の厚みのピークに達する年齢の中央値を調べたところ、対照群7.5歳、ADHD 群10.5歳であり、特に ADHD 群では前頭皮質の成熟の遅れが顕著であ

った。

これらの研究から、ADHDでは大脳白質の成熟の遅れ、前頭前野、線条体、小脳などの容積減少が認められることが明らかになった。また、McAlonanらは、反応抑制 (stop signal reaction time) と反応転換 (change response reaction time) の成績が、皮質の容積と負の相関をしたと報告しており、皮質の発達がADHD児童の機能的異常と関連していることが示唆される¹²⁾。

V. ADHDにおける脳の機能的異常

Dicksteinら⁷⁾は、ADHD患者における実行機能課題施行時の神経活性を脳画像で測定した16報をメタ解析し、ADHD群では対照群に比べて前頭皮質-線条体、および前頭皮質-頭頂野の神経回路の活性が有意に低下していることを確認した。この研究では、前頭前野の機能不全は広域（前部帯状回皮質、外背側前頭皮質、下前頭皮質、眼窩前頭皮質）にわたっており、また、基底核や頭頂皮質でも有意な低下が見られた。その反面、左前頭葉の一部、左視床と右中心旁小葉では有意な活性上昇が認められており、機能低下が見られる脳部位の機能を代償していると考えられた。

近年では、前頭皮質に加えて、感覚、運動、認知的・情動的情報の処理を司る重要な脳部位である前部帯状回皮質の研究が注目されている。カウンティング・ストループ課題施行時のADHDの成人8人および健常対照者8人を対象とした画像研究では、ADHD患者は健常者に比べて前部帯状回皮質の活性が有意に低かった⁴⁾。後部帯状回に隣接する楔前部は、後頭頂皮質から前側頭皮質、腹側中前頭皮質、中背外側前頭皮質に至る神経ネットワーク (default mode network: DMN) を形成し、安静時の代謝活性が著しく高く、ホットスポットと言われている。脳の休息状態において、記憶、精神イメージや自発思考の意識的な描写を統合し、呼び起こし、これらの情報を問題解決や計画のために用いる過程に関わっている。目的を有する認知課題を意識的に行うときは、DMN活性が低下、つまり、ベースラインの活動を中断すると考えられる⁶⁾。DMNは前部帯状回

皮質や補足運動野などと密接な連携を有しております、一時的な不注意はDMNの不十分な活性抑制が原因であると考えられている。Castellanosら⁵⁾も、MRI研究より、ADHDの成人では健常者よりも安静時の前部帯状回皮質や楔部、後部帯状回の機能活性が有意に低く、DMNの機能的連携が不良であることを報告している。

ADHDの成人10人 (MPH服用時と未服用時) と健常対照者11人 (未服用時のみ) において、連續聞き取り加算テスト施行時の脳血流量変化をPETを用いて計測した研究では、MPH服用時のADHD症状と課題スコアは未服用時に比べて有意に改善し、健常対照者と同等の成績を示した。しかし、服用時の脳機能を見ると、前部帯状回皮質から眼窩前頭皮質は対照群に比べて有意に低い¹⁷⁾。このことから、ADHD患者では前部帯状回皮質の機能が低下しており、他の部位が認知機能を補うと推測されている。

これらの所見から、前頭前野のみならず、前頭前野と機能的関連性をもつ前部帯状回、楔前部、後部帯状回、眼窩前頭皮質に機能障害があることが示唆された。

VI. ADHDの神経生物学的モデル

1. 神経心理学的モデル

Barkley³⁾は、ADHDの本態は「行動抑制の障害」であると考えた。実行機能障害は、目標の設定、計画、計画の実行、行動の選択が適切に行えない、つまり、意図したことを柔軟かつ計画的に考えて行動に移すことができないという行動制御の障害である。確かに、Niggのメタ解析によれば、空間認知や行動抑制、注意の持続などの多くの実行機能の不全が示されている¹⁵⁾。しかし、実行機能を構成する様々な検査結果がADHDの罹患の有無と関係するかをオッズ比で比較したところ、その値は様々である。そこで、Sonuga-Barke²⁰⁾は、実行機能のみからADHDのすべての臨床症状を説明するのは困難であるとして、実行機能障害と報酬強化障害を並列した二重経路モデル (dual pathway model) を提唱した。実際、報酬期待時の側坐核の血流量を評価する脳画像試

験では、健常者に比べ ADHD 群で有意に血流が低下しており、ADHD における報酬系の障害が示唆されている¹⁶⁾。

報酬系の障害については「遅延報酬を待てず、衝動的に代替の報酬を選択する」「報酬を得るまでの主観的な時間を短縮させるために注意を他のものに逸らす、あるいは気を紛らわせるための代償行為を行う」の2つのパターンが見られる。報酬系は、上述した ADHD における容積減少や機能異常を示す脳部位とも一致している。

2. 神経化学モデル

ドパミンは、前頭皮質、辺縁皮質、頭頂皮質における思考（意思、動機、注意）と、その思考に基づいた基底核での行動の適切な計画や行動の選択、次いでこの情報を受けた補足運動野・運動野が適切な行動を実行するまでの認知から行動に至る過程を制御する重要な役割を果たしている¹⁴⁾。

前頭皮質における実行機能の調整はドパミンとノルアドレナリンで行われている。DRD1/5は環状アデノシン一リン酸(cAMP)を増加させることで過分極賦活型カチオンチャネル(HCNチャネル)を開口させ、GABA介在ニューロンに位置するDRD4はこの調整を修飾する。HCNチャネルの開口は“ノイズ”的低減を招き、その用量反応曲線は逆U型を描く。そのためドパミンの過剰あるいは低下は実行機能の低下を引き起こす。一方、 α_2 受容体はcAMPを低下させ、HCNチャネルを閉口させ、“シグナル”を増強させている²⁾。シグナル／ノイズ比を調整することで目的の情報に対してのチューニングが行われ、実行機能を最適に保つと考えられる。

動物実験からは報酬強化とドパミンの強い関連性が示唆されている。遅延報酬課題を課した動物モデルでドパミン系回路と衝動性の関連を検討した結果、MPHを投与されたラットは衝動的選択を行わず、より大きな報酬(餌)を得るという選択をし、一方、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるdesipramineでは衝動的な意思決定(decision making)を抑制することができなかつた²²⁾。以上から、実行機能の調整にはドパミンおよびノルアドレナリンが、報酬強化の制御に

はドパミンが強く関与していると考えられる。

MPHは、細胞膜に存在するモノアミントランスポーターであるDATやノルアドレナリントランスポーター(NET)の阻害作用を有し、シナプス間隙におけるドパミンやノルアドレナリンの濃度を上昇させる。Volkowら²³⁾は、ヒトでのPET研究を用いて、MPHによる線条体の細胞外ドパミン量の増加を確認している。MPHはトランスポーターへの親和性比(NET/DAT)が約10と一定のドパミン選択性を持つ⁹⁾。

前頭皮質と尾状核-被殼、側坐核では、DATやNETの分布局在が異なる。前頭皮質ではDATは少なく、ドパミンへの親和性も強いNETが多くドパミンを神経終末へ取り込んでいる。その反面、尾状核-被殼、側坐核ではDATは豊富であり、NETはきわめて少ない。ラットにMPHとノルアドレナリンの選択的再取り込み阻害薬であるatomoxetine(ATX)を投与し、当該脳部位でのカテコールアミン類の濃度変化を微小透析法により測定したところ、MPHとATXはともに前頭皮質のドパミンとノルアドレナリンの濃度を上昇させたが、尾状核-被殼や側坐核ではATXの影響は認められなかった。一方、MPHは尾状核-被殼や側坐核でもドパミン濃度を上昇させることができた¹¹⁾。

VII. まとめ

先行研究から、DATやDRD4をはじめ、ドパミン神経に関わるいくつかの遺伝子のアリルがADHDのリスクファクターとして挙げられるほか、ADHD患者においてドパミン神経活性の低下が見られることも確認されている。また、ドパミン神経投射先を多く含む脳部位(主に前頭皮質や前部帶状回皮質)の形態的、機能的異常や大脳皮質の成熟遅延がヒトの脳画像研究から報告されている。ADHD症状の神経心理学的分析とその生物学的機能の両面から検討すると、ADHDは実行機能と報酬系を司る脳神経伝達回路が主要な責任部位であると考えられ、解剖学的な観点から考察した皮質-線条体-視床-皮質(CSTC)回路と一致する。このことから、ADHDの二重経路

モデルが提唱されている。

しかし、ADHDの個々の臨床症状を実行機能と報酬系すべて説明しうるのか、予想される治療反応性との関係はどうか、年齢とともにADHDの臨床症状の表現に相違があることはどのように説明されるのかなど、まだ多くが明らかにされていない。ADHDという行動上の障害を、神経生物学的に規定したうえで、縦断的にどのような病態の年齢依存的変化が見られるのかなどを入念に検討することが求められる。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association. Washington, D.C., 1994.
- 2) Arnsten, A.F. : Catecholamine and second messenger influences on prefrontal cortical networks of "representational knowledge" : a rational bridge between genetics and the symptoms of mental illness. *Cereb. Cortex*, 17(Suppl.1) ; 6-15, 2007.
- 3) Barkley, R.A. : Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time : toward a more comprehensive theory. *J. Dev. Behav. Pediatr.*, 18 ; 271-279, 1997.
- 4) Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L. et al. : Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol. Psychiatry*, 45 ; 1542-1552, 1999.
- 5) Castellanos, F.X., Margulies, D.S., Kelly, C. et al. : Cingulate-precuneus interactions : a new locus of dysfunction in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 63 ; 332-337, 2008.
- 6) Cavanna, A.E. and Trimble, M.R. : The precuneus : a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129 ; 564-583, 2006.
- 7) Dickstein, S.G., Bannon, K., Castellanos, F.X. et al. : The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 47 ; 1051-1062, 2006.
- 8) Faraone, S.V., Perlis, R.H., Doyle, A.E. et al. : Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57 ; 1313-1323, 2005.
- 9) Fone, K.C. and Nutt, D.J. : Stimulants : use and abuse in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 5 ; 87-93, 2005.
- 10) Forssberg, H., Fernell, E., Waters, S. et al. : Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Behav. Brain Funct.*, 2 ; 40, 2006.
- 11) Madras, B.K., Miller, G.M. and Fischman, A.J. : The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 57 ; 1397-1409, 2005.
- 12) McAlonan, G.M., Cheung, V., Chua, S.E. et al. : Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder. *Br. J. Psychiatry*, 194 ; 123-129, 2009.
- 13) Neuman, R.J., Lobos, E., Reich, W. et al. : Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol. Psychiatry*, 61 ; 1320-1328, 2007.
- 14) Nieoullon, A. : Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Prog. Neurobiol.*, 67 ; 53-83, 2002.
- 15) Nigg, J.T. : Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder : the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol. Psychiatry*, 57 ; 1424-1435, 2005.
- 16) Scheres, A., Milham, M.P., Knutson, B. et al. : Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, 61 ; 720-724, 2007.
- 17) Schweitzer, J.B., Lee, D.O., Hanford, R.B. et al. : Effect of methylphenidate on executive functioning in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : normalization of behavior but not related brain activity. *Biol. Psychiatry*, 56 ; 597-606, 2004.
- 18) Seidman, L.J., Valera, E.M., Makris, N. et al. : Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*, 60 ; 1071-1080, 2006.

- 19) Shaw, P., Eckstrand, K., Sharp, W. et al.: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104; 19649-19654, 2007.
- 20) Sonuga-Barke, E.J.: The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. Neurosci. Biobehav. Rev., 27; 593-604, 2003.
- 21) Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E. et al.: Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol. Psychiatry, 61; 1361-1369, 2007.
- 22) van Gaalen, M.M., van Koten, R., Schoffelmeer, A.N. et al.: Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. Biol. Psychiatry, 60; 66-73, 2006.
- 23) Volkow, N.D., Wang, G., Fowler, J.S. et al.: Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. J. Neurosci., 21; RC121, 2001.
- 24) Volkow, N.D., Wang, G.J., Newcorn, J. et al.: Depressed dopamine activity in caudate and preliminary evidence of limbic involvement in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch. Gen. Psychiatry, 64; 932-940, 2007.

特集 2

子どものこころの薬物治療

ADHD 治療ガイドラインにおける atomoxetine の位置づけ*

* Atomoxetine in the treatment guideline for ADHD

おか だ
岡田 俊 | 京都大学大学院医学研究科精神医学分野 (〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54)
E-mail : tksokada@kuhp.kyoto-u.ac.jp

SUMMARY

Atomoxetine は、methylphenidate と異なる作用機序をもち、依存リスクを回避しながらも ADHD の臨床症状を改善する薬剤であり、反抗挑戦性障害、チック障害、不安障害との併存例では、ADHD 症状のみならず併存症状も改善するほか、大うつ病性障害との併存例においても、うつ症状を悪化させない。これまで国内外でいくつかのガイドラインが提唱されている。ガイドラインによる違いはあるが、atomoxetine は methylphenidate 徐放錠と同じく第一選択薬と位置づけられており、併存障害や患者を取り巻く環境を踏まえた薬剤選択が推奨されている。とりわけ、atomoxetine は、チック障害、不安障害、薬物滥用、睡眠障害の併存例、終日に渡る効果が求められる場合に優先され、攻撃性があり、緊急の効果が求められる場合には、methylphenidate が優先されると考えられている。

はじめに

Atomoxetine は、methylphenidate などの中枢刺激薬と異なる作用機序をもち、ノルアドレナリントランスポーターに選択的に結合して前頭前野のノルアドレナリンとドバミンの再取り込みを阻害するが、側坐核のドバミンには影響を及ぼさない¹⁾。このことは、ADHD 症状を改善させながらも依存リスクを回避できる^{2,3)}ということを意味している。これまでの報告では、atomoxetine が ADHD における不注意、多動性・衝動性を改善するだけでなく、ADHD 患者の生活の質を高め^{4,5)}、睡眠潜時を改善し、終日にわたる効果を示すことが示されている⁶⁾。

また、ADHD にはさまざまな精神疾患が高率に併存することが知られているが、中核障害への効果と副作用だけでなく、併存障害の有無とその種類によって異なる薬物療法の選択が求められる。

本稿では、治療ガイドラインにおける atomoxetine の扱いを決定する上で重要な臨床知見について述べた上で、国内外の治療ガイドラインにおける atomoxetine の位置づけについて展望することとする。

KEY WORDS

アトモキセチン
メチルフェニデート
注意欠陥／多動性障害
治療ガイドライン
併存障害

▶ I. 治療ガイドラインの背景をなす atomoxetine の臨床知見

1. 中核症状への有効性と安全性

Atomoxetine の短期有効性は、12 週間の 2 本のプラセボ対照二重盲検試験の併合解析⁷⁾で示されており、同剤の用量反応性を調べた研究⁸⁾では、プラセボ、あるいは、atomoxetine 0.5mg/kg/日に比べ、1.2mg/kg/日、または 1.8mg/kg/日の方が有意に臨床効果が優れることができることが示されている。Atomoxetine を一日二回分服ではなく、一日一回の服用で調べた研究でも同様の有効性が示されている^{9,10)}。なお、これらの試験では、副作用として、倦怠感、眠気、心拍数増加などが認められた。

また、長期の有効性を調べると、投与初期の効果は、1 年後、2 年後にも維持され^{13,14)} 臨床症状の再度の悪化を有意に減少させること^{15,16)}が明らかにされている。

Caballero らは、atomoxetine のプラセボ対照比較試験 3 本と米国 Eli Lilly 社の社内データをもとに atomoxetine の社内データを検討したところ、5% 以上の主な副作用は腹痛、食欲低下、嘔吐、傾眠、易刺激性、倦怠感、目眩、消化不良であり、これらはいずれもプラセボ群より有意に発現頻度が高かった¹⁷⁾。Michaelson らの用量固定プラセボ対照比較試験では、食欲不振および眠気の出現に用量依存傾向が、拡張期血圧の上昇、心拍数の上昇、体重減少の発現について用量依存性が確認されていることから注意を要する¹⁸⁾。

2. 併存障害のある ADHD 児への有効性と安全性

〔反抗挑戦性障害〕

ADHD に併存する反抗挑戦性障害は、ADHD の二次障害として、また、児童の適応、家族の負担を考える上でも重要な併存障害であり、これまでに 5 つの臨床試験が報告されている。

その結果、反抗挑戦性障害のある ADHD の児童においても ADHD 症状のみならず反抗挑戦性に有意な改善を見るという研究¹⁹⁾があるものの、ADHD 単独例の反抗挑戦性は改善するが、反抗挑戦性障害との併存例では反抗挑戦性を改善しないという研

究^{20,21)}もあり結果は一貫していない。しかし、高用量の atomoxetine を使用すれば、併存例の反抗挑戦性にも有効であるという報告も認められる²²⁾。

これらの結果は、反抗挑戦性障害の併存例においても、atomoxetine は反抗性を悪化させることなく、不注意、多動性・衝動性を改善させること、しかし、その際の用量は ADHD 単独例よりも高用量を要する可能性があることを示している。

〔チック障害〕

トゥレット障害、または慢性運動チック障害を併存した ADHD 患者に対する atomoxetine の有効性と安全性を調べた二重盲検比較試験²³⁾では、atomoxetine 群においてプラセボ群よりも、ADHD 症状だけでなく、チック症状が有意に改善されることが報告されている。

〔不安障害〕

全般性不安障害、分離不安障害、社会恐怖の少なくとも 1 つを併存する ADHD の児童・青年を対象にした二重盲検比較試験では、Atomoxetine 群はプラセボ群に比べ、ADHD 症状のみならず不安障害の症状が改善したことが報告されている²⁴⁾。

〔大うつ病性障害〕

大うつ病性障害を併存する青年を対象とした二重盲検試験を実施では、ADHD 症状の改善を認めたが、うつ症状の有意な改善は認められなかった²⁵⁾。なお、本試験において atomoxetine 群に躁転や自殺念慮の出現は認めていない。

▶ II. 欧米の ADHD 治療ガイドラインにおける atomoxetine の位置づけ

1. テキサス薬物治療アルゴリズム（2006年）

米国テキサス州で 2006 年に ADHD に対する薬物療法のアルゴリズム改訂版が作成された²⁶⁾。この改訂版で示された治療アルゴリズムは併存障害を伴わない ADHD 治療アルゴリズムを基本として、うつ病、不安障害、チック障害、攻撃性などが併存する場合の ADHD 治療アルゴリズムを個別に示している。

併存障害を伴わない ADHD の治療アルゴリズムは以下の 7 ステージで構成される：

- ・ステージ 0：ADHD の診断評価、及び薬物療法以外の選択可能な治療法について家族との協議を行

う。

- ・ステージ1：最初の薬物治療には中枢刺激薬（methylphenidate又はamphetamineの短時間、中時間、長時間作用型製剤）を用いる。どちらの刺激薬を用いるかは医師及び親の選択に委ねる。長時間作用型製剤の方がコンプライアンスは良好で、在校中の服薬を省略できる利点がある。
- ・ステージ2：最初に投与した中枢刺激薬では期待したADHD症状の改善が見られなかった場合、あるいは副作用の発現によって長期投与が困難となつた場合には、ステージ1で使用しなかつた中枢刺激薬に切り替えて治療を続ける。
- ・ステージ3：2種類の中枢刺激薬を投与しても効果不十分の場合、2000年版アルゴリズム²⁾では pemoline を使用することになっていたが、肝毒性の問題から2006年改訂版では削除され、代わりに atomoxetine (Strattera) を投与するよう変更された。中枢刺激薬では長時間作用型製剤でも夕方に起こる症状に対処できない場合にStratteraを中枢刺激薬と組み合わせて投与することをオプションとして選択肢に加えている。
- ・ステージ4：Strattera投与でも効果不十分の場合は三環系抗うつ薬 (imipramine又はnortriptyline) もしくは bupropion のいずれかを投与する。
- ・ステージ5：ステージ4の抗うつ薬でも効果が見られない場合は使用しなかつた他の抗うつ薬に切り替える。
- ・ステージ6：薬物治療アルゴリズムの最終ステップとしてalpha agonist (clonidine又はguanfacine) の投与を行う。この場合には定期的に血圧、脈拍数の監視を行うことが必要である。

併存障害を伴うADHDの治療アルゴリズムは以下の通りである：

- ・うつ病を伴う場合：ステージ1として、ADHDが優勢の場合はADHD治療アルゴリズムのステージ1から始め、うつ病が優勢の場合は別に提唱されているうつ病治療アルゴリズム³⁾のステージ1から始める。

ADHDアルゴリズムでADHD症状は改善したがうつ症状は不变の場合には第2ステージとしてADHDアルゴリズムにうつ病アルゴリズムを追加

して治療を継続する。また、うつ病アルゴリズムでうつ症状は改善したがADHD症状は不变の場合にはうつ病アルゴリズムにADHDアルゴリズムを追加する。なお、ADHDアルゴリズムでADHD症状とうつ症状のいずれか又は双方が悪化した場合には、ADHDアルゴリズムを中止してうつ病アルゴリズムに切り替える。

- ・不安症状を伴う場合：ステージ1ではStrattera又は中枢刺激薬 (methylphenidate又はamphetamine) を第一選択薬とする。StratteraでADHD又は不安症状が改善しない場合にはステージ2として中枢刺激薬に切り替える。中枢刺激薬でADHD又は不安症状が改善しない場合はStratteraに切り替える。なお、中枢刺激薬でADHD症状は改善したが、不安症状が改善しない場合には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を追加する。
- ・チック障害を伴う場合：ADHDアルゴリズムに従って治療を開始し、効果が十分でない場合はステージ2に進む。ADHD症状は中枢刺激薬に良く反応したが、チックは改善しなかった場合はステージ3としてalpha agonistを追加し、さらにステージ4で非定型抗精神病薬、ステージ5でhaloperidol又はpimozideを追加する。
- ・攻撃性を伴う場合：ADHDアルゴリズムに従って治療を開始（ステージ1）し、攻撃性に対する効果が不十分な場合には行動療法を追加する（ステージ2）。それでも効果不十分の場合には効果を評価しながら非定型抗精神病薬（ステージ3）、リチウム又はdivalproexのいずれか（ステージ4）、ステージ4で使われなかつた方の薬剤（ステージ5）を順次追加する。

2. 米国児童青年精神医学会のADHD治療・評価指針 (2007年)

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)はADHDと診断された児童及び青年の治療及び評価に関する臨床指針を2007年に発表した²⁾。その中で薬物療法に関して以下の勧告を記載している（表1）。

薬物療法における薬剤選択の優先順位については一律に定めず、家族と医師の選択により個別化すること

表1 AACAP 治療・評価指針（2007年）の ADHD 薬物療法に関する勧告

- ・ ADHD 患者のために充分考え抜かれた包括的な治療計画を策定すべきである。治療計画の策定にあたっては、ADHD が慢性疾患であることを認識したうえで、薬物療法と行動療法の少なくとも一方を取り入れる。治療計画には ADHD とその治療選択肢（薬物療法と行動療法）についての親及び患児への心理的教育、社会生活支援との連携学校での支援を含める。ADHD 症状が軽く日常生活への障害が最小限にとどまっている場合、ADHD の診断が不確実な場合、親が薬物療法に拒否反応を示した場合などには行動療法が治療の第一選択肢となる。
- ・ ADHD に対する最初の薬物療法は米国食品医薬品局（FDA）が ADHD 治療薬として承認した薬剤を用いて行うべきである。これまでに ADHD 治療薬として承認された薬剤は dextroamphetamine (DEX), D-and D, L-methylphenidate (MPH), mixed-salts amphetamine, 及び atomoxetine である。
- ・ 上記 ADHD 治療薬の何れを用いても十分な効果が得られない場合は診断を詳細に再検討するとともに、行動療法や FDA 未承認の薬剤（抗うつ薬、 α_2 -adrenergic agonist 等）の使用を検討する。
- ・ 薬物療法中、副作用の発現状況について患者のモニタリングを行う。
- ・ ADHD 患者が薬物療法に対して頑固たる反応を示し、学業、家庭生活、社会生活機能に関して標準的な機能を回復した場合に併存症を伴わない ADHD の薬物療法が成立したと考える。
- ・ 薬物療法に対する反応が不十分で、かつ、併存障害があったり、家庭生活でストレスが蓄積したりしている患者では薬物療法に加えて社会心理学的療法を行うことが有益である場合が多い。
- ・ 薬物療法を継続すべきか否か、あるいは症状が寛解したかどうかを判断するため定期的な評価が必須である。薬物療法は症状が残存している限り継続すべきである。

を提唱している。

3. カナダ ADHD 診療ガイドライン（2008年）

Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance (CADDRA) は Canadian ADHD Practice Guidelines (CAP-G) 2008 をネット上に公開している²⁸⁾。

このガイドラインでは以下の5項目を治療の柱としている。

- ・ 患者及びその家族への適切な教育
- ・ 医学的管理
- ・ 行動療法、作業療法
- ・ 心理療法
- ・ 教育的援助

薬物療法に関しては、以下の13項目を考慮して治療薬を選定する。

- ・ 年齢及び個体差
- ・ 治療薬の使用に対する患者の考え方
- ・ 効果持続時間
- ・ 対応可能性

- ・ 効果発現までの時間
- ・ 医学上の問題点
- ・ ADHD のサブタイプ
- ・ 副作用などの特徴
- ・ 併存障害のプロファイル
- ・ 他の薬物と中枢刺激薬との併用
- ・ 併存する精神障害
- ・ ADHD 治療に対する医師の考え方
- ・ 以前に使用した治療薬の履歴

カナダで ADHD 治療薬として承認されている薬剤のうち、CAP-G で第一選択薬に挙げられているのは Adderall XR, Biphenitin, Concerta 及び Strattera で、第二選択薬又は補助的薬剤として Dexedrine, Dexedrine Spansules, methylphenidate (ジェネリック), Ritalin 及び Ritalin SR を挙げている。その他、本ガイドラインでは最初に用いた治療薬で副作用が発現した場合の対応や他剤への切り替えについても指針が示されている。副作用は高度であったが効果は十分に認められている場合には 1) 対症療法を行うか、もしくは副作用が持続するかどうかを観察、確認する。

2) 投与量を少なくする、3) 投与量の減量とともに短時間作用型製剤を追加投与する、4) 他の第一選択薬に切り替える。副作用が高度で効果も十分でない場合は1) 診断及び併存症状を再検討するか、もしくは他の第一選択薬に切り替える、2) 診断が正しかった場合は第二選択薬に切り替える。

Strattera 及び Con-certa について、年齢や併存障害によってどう使い分けるかを示した CAP-G の指針を表2に示す。

4. ADHDに対する長期作用型製剤 系統的レビュー 及びヨーロッパの治療ガイドライン²⁹⁾(2006年)

ヨーロッパでは各国の専門家が合意して1998年に多動性障害の臨床ガイドライン³⁰⁾が策定され、2004年に改訂³¹⁾されたが、この時点では atomoxetine はまだ承認されていなかった。その後、中枢刺激薬の

徐放化製剤や atomoxetine (Strattera) が ADHD を適応症として承認され、ADHD に対する医療環境が変化してきたことから、Banaschewski らは長時間作用型中枢刺激薬や Strattera についての公表、未公表データを系統的に調査して、臨床現場でのこれら薬剤の使用ガイドライン²⁹⁾を2006年に European Child & Adolescent Psychiatry (ECAP) にて公表した。

このガイドラインによる ADHD の薬物療法の要点を表3に示す。

5. 英国での ADHD 診断・治療ガイドライン(2009年)

英国の National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) がまとめた ADHD の診断・治療ガイドライン³⁴⁾が2009年に発刊された。このガイドラインは幼児から成人までの ADHD 患者をカバーしているが、そのうち、学齢期の児童から思春期の若者

表2 年齢や併存障害による Strattera と Concerta の使い分け (CAP-G の指針)

	Strattera	Concerta
ADHD (6～12歳)	承認済適応症／推奨	承認済適応症／推奨
ADHD (思春期)	承認済適応症／推奨	承認済適応症／推奨
ADHD (成人)	承認済適応症／推奨	推奨
ADHD + 不安	推奨	推奨 ¹⁾
ADHD + 抑うつ	推奨	推奨
ADHD + チック	推奨	推奨 ²⁾
ADHD + 反抗挑戦性	推奨	推奨
ADHD + 攻撃性	有用性が期待できない ³⁾	推奨
ADHD + 睡眠障害	推奨	有用性が期待できない ^{3,4)}
ADHD + 薬物濫用	推奨	推奨 ⁵⁾

- 1) ADHD 症状の治療を行うことについて正当な理由がある場合に限って Concerta を使用するが、至適用量は時間をかけて検討することを勧奨する。中枢刺激薬は不安を増大させることもあれば軽減せることもある。例えば、不注意優勢型の ADHD 患者では症状の一部として不安がみられることがある。
- 2) ADHD 症状の治療を行うことについて正当な理由がある場合に限って Concerta を使用するが、チックは悪化する恐れがある。Concerta の使用によってチックが悪化する場合は Strattera を用いることを勧める。
- 3) 当該症状に対して使用禁忌ではないが、併存症状に対する有用性は期待できない。
- 4) Concerta の投与により初期の不眠症を悪化させることがある。
- 5) 薬物濫用や依存症が明らかな場合には、薬物濫用、依存症の専門医師が処方する場合を除いて、Concerta を処方しないよう勧告する。

表3 ヨーロッパ治療ガイドライン（2006年 ECAP掲載）における ADHD 薬物療法の要点

- ・長時間作用型製剤を積極的に使用すべきである。
- ・短時間作用型製剤はコスト及び用量調節の面で小児の初期治療に有用であることから除外すべきではない。
- ・Strattera と中枢刺激薬の徐放性製剤はいずれも利用すべきであり、どちらを選択するかは環境によって異なる。
- ・薬物乱用や併存するチックが問題となる場合、家族が中枢刺激薬以外の薬剤投与を強く希望する場合、24時間持続する効果がとくに強く要望される場合、又は不安障害が併存する場合は、Strattera が第一選択薬となる。
- ・患者が速放性中枢刺激薬に良く反応している場合でも徐放性製剤に切り替えた方が良い場合がある。例えば、スティグマを受ける可能性や何回も服薬する不便さを回避することができる。
- ・速放性中枢刺激薬で副作用が発現した場合には Strattera に切り替えるとよい。
- ・速放性 methylphenidate を投与しても期待した効果が得られない場合には相対的な優越性のバランスを考慮しながら dexamphetamine 又は Strattera のいずれかを投与する。

までを対象とした薬物療法の指針をまとめ、以下に要約した。

①中等度の ADHD 症状を示す患者に対しては薬物療法を治療の第一選択肢とはしない。治療は必ず親による訓練／教育プログラムやグループ心理療法から始め、効果が認められない場合に薬物療法を選択する。症状が重篤な場合には薬物療法を第一選択肢とするが、この場合も心理療法を併用する。薬物療法を実施する際には、心理学的、行動学的、教育的アドバイスと介入を含めた詳細な治療計画を策定する。

②薬物療法が適当と判断された場合には methylphenidate, atomoxetine, dexamphetamine の中から選択し、承認用量・用法の範囲内で投与する。薬物選択の際には、併存障害、その薬剤特有の副作用、服薬コンプライアンス、濫用を目的とした横流しの可能性、患者とその家族の好みなどを考慮して決定する。

③併存障害がある場合の薬物選択の目安として以下の指針が示されている。

- ・顕著な併存障害を伴わない場合は methylphenidate を用いる。
- ・素行障害を併存する場合は methylphenidate を用いる。
- ・チック、Tourette 症候群、不安障害、中枢刺激薬の濫用の恐れがある場合は methylphenidate

か atomoxetine のいずれかを用いる。

・methylphenidate の最大用量を使用しても効果が認められない場合、もしくは患者が少量又は中等量の methylphenidate にも耐えられない場合には atomoxetine を選択する。

・Methylphenidate 又は atomoxetine の最大用量を投与しても効果が発現しない場合には dexamphetamine を用いる。

④ Methylphenidate を処方する際には徐放性製剤（Concerta）を用いるのが良い。

ただし、治療初期の用量設定期間、あるいはより柔軟に用量変更を行いたい場合には速放性製剤（Ritalin）の使用も考えられる。

⑤児童及び若年者の ADHD 治療に抗精神病薬を用いることは推奨できない。

III. 日本の ADHD 治療ガイドラインにおけるストラテラの位置づけ

日本では1999年に厚生労働省の委託により ADHD の診断・治療ガイドライン作成のための研究班が発足し2003年に「注意欠陥／多動性障害 - AD/HD - の診断・治療ガイドライン」が出版³⁵⁾された。このガイドラインをより臨床的かつ実用的な実践指針とするため2006年に改訂版が出版³⁶⁾された。ところが2007年末にそれまで適応外ながら標準治療薬とされてきた methylphenidate (Ritalin) の ADHDへの使用が禁止

され、代わって methylphenidate の徐放性製剤である Concerta が ADHD を適応症として承認された。また、もう一つの ADHD 治療薬として注目される選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である atomoxetine (Strattera) も承認される見通しとなった。このように ADHD の治療環境が大きく変化したことを受けたさらにガイドラインの改訂が行われ、2008 年に第 3 版が出版³⁷⁾された。

本ガイドラインに示された薬物療法指針の要点は以下のとおりである。

- ① ADHDへの治療・支援はあくまで ADHD の確定診断を前提に行われるべきもので、とりわけ薬物療法ではこの基準に厳密であることが求められる。治療・支援は、臨床像に応じて「親ガイダンス」、「学校との連携」、「子どもの面接」、「薬物療法」を組み合わせることが我が国の臨床家の間で一般的であり、これらを医療現場における ADHD 治療の「基本キット」とする。
 - ② 薬物療法は、子どもの利益につながることを予測できた場合に初めて採用すべき治療法であり、常に副作用などのリスクに細心の注意を払うべきである。
 - ③ GAF (global assessment of function) 値が 50 以下、すなわち「重大な症状が現れている」場合、積極的に薬物療法を検討し、併せて心理社会的な治療・支援を組み合わせる。
 - ④ GAF 値が 51 ~ 60、すなわち「変動しやすい中等度の症状が存在」する場合、親ガイダンスや学校との連携などの心理社会的治療・支援をまず行つたうえで、不適応状態が数カ月間不变あるいは悪化する場合には、薬物療法を検討する。
 - ⑤ GAF 値が 61 以上の水準では基本的に心理社会的な治療・支援のみで対応し、薬物療法は特殊なケースに対して例外的に実施するだけとする。
 - ⑥ Strattera は日本では 2009 年 6 月に販売が開始されたが、この最新版ガイドラインではそれを見越して Strattera を含む薬物療法アルゴリズム（案）が示されている（図 1）。

この治療アルゴリズムではStratteraとConcertaのいずれかを第一選択薬として投与し、もし充分な効果が得られない場合、あるいは副作用により耐容でき

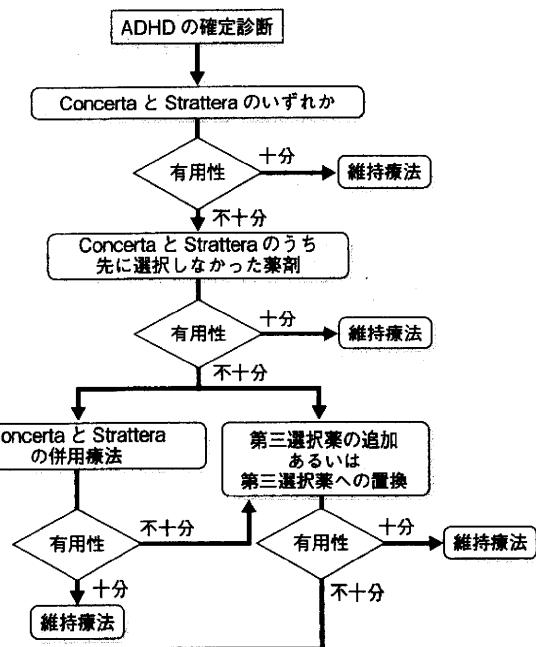


図1 日本におけるADHD薬物療法アルゴリズム(案)

ない場合には、Strattera と Concerta のうち先に選択しなかった薬剤に切り替えて投与を継続するよう提唱している。さらに、Strattera と Concerta の何れにも反応しなかった場合の次の選択肢として気分安定薬、抗精神病薬、抗うつ薬などの追加、または Strattera と Concerta の併用投与を提唱している。

まとめ

Atomoxetine は、methylphenidate と異なる作用機序をもち、依存リスクを回避しながらも ADHD の臨床症状を改善する薬剤であり、患児の生活の質を高め、睡眠潜時を改善し、終日にわたる効果を示すことが示されている。また、反抗挑戦性障害、チック障害の併存、不安障害との併存例では、ADHD 症状のみならず併存症状も改善するほか、大うつ病性障害との併存例においても、うつ症状を悪化させない。

これまでのガイドラインでの扱いは以下のように要約できる

AACAP の指針では、atomoxetine や methylphenidate 徐放錠を含めた ADHD を適応症として承認されている薬剤を第一選択薬として、その中から医師及

び家族の判断によって薬剤選択をすることとしている。

米国のテキサス薬物治療アルゴリズムでは methylphenidate 徐放錠をステージ 1 とし, atomoxetine をステージ 3 に位置付けている。不安を伴う場合は methylphenidate 徐放錠とともに atomoxetine も第一選択薬に位置づけられている。

カナダの ADHD 治療ガイドライン (CAP-G) では, atomoxetine と methylphenidate 徐放錠は共に第一選択薬として位置付けられているが、攻撃性が併存する場合は methylphenidate 徐放錠、睡眠障害が併存する場合は atomoxetine の使用を推奨している。不安障害又はチックが併存する場合、及び午後 6 時以降も効果の持続が必要とされる場合には atomoxetine が第一選択薬として推奨される。

ECAP 掲載のヨーロッパの治療ガイドラインでは, atomoxetine と methylphenidate 徐放錠を第一選択薬として扱い、環境によってどちらかを選択するよう勧奨している。ただし、薬物濫用やチックが問題となる場合、家族が中枢刺激薬の投与に抵抗を示す場合、24 時間持続する効果が強く要望される場合、又は不安障害が併存する場合には atomoxetine を優先する。なお、このガイドラインでは Ritalin の使用も容認している。英国 (NICE) のガイドラインも本質的に同様である。

日本における治療ガイドラインでは、atomoxetine と methylphenidate 徐放錠を第一選択薬とし、一方の薬剤で効果不十分あるいは不耐容となった場合に、もう一方の薬剤に切り替えて投与を継続するほか、atomoxetine と methylphenidate 徐放錠の併用の可能性についても言及している。

ガイドラインによる相違はあるが、atomoxetine は methylphenidate 徐放錠とならんで第一選択薬と位置付けることができ、環境や併存障害の状況などの患者像によって適切に使い分けることが推奨されている。その際に、atomoxetine が優先されるケースとして、終日にわたる途切れのない効果が望まれる場合、不安やチックなどを併存する場合、家族が非中枢刺激薬を希望する場合などが挙げられる。なお、これらガイドラインでは触れられていないが、atomoxetine は効果の立ち上がりが緩やかである一方、中枢刺激薬は即効

性があることから、薬物療法の効果に対してどの程度の緊急性が求められるかということも重要な使い分けのポイントであると考えられる。

参考文献

- 1) Bymaster FP, et al : Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropharmacology* 27 : 699-711, 2002.
- 2) Heil SH, et al : Comparison of the subjective physiological, and psychomotor effects of atomoxetine and methylphenidate in light drug users. *Drug Alcohol Depend* 67 : 149-156, 2002.
- 3) Jasinski DR, et al : Abuse liability assessment of atomoxetine in a drug-abusing Population. *Drug Alcohol Depend* 95 : 140-146, 2008.
- 4) Wang Y, et al : Atomoxetine versus methylphenidate in paediatric outpatients with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, double-blind comparison trial. *Aust N Z J Psychiatry* 41 : 222-230, 2007.
- 5) Kratochvil CJ, et al : Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: a prospective, randomized, open-label trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41 : 776-784, 2002.
- 6) Sangal RB, et al : Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD. *Sleep* 29 : 1573-1585, 2006.
- 7) Spencer T, et al : Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63 : 1140-1147, 2002.
- 8) Michelson D, et al : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 108 : e83, 2001.
- 9) Gau SS, et al : A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on once-daily atomoxetine hydrochloride in Taiwanese children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17 : 447-460, 2007.
- 10) Kelsey DK, et al : Once-daily atomoxetine treatment for children with ADHD, including an assessment for evening and morning behavior: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics* 114 : e1-e8, 2004.
- 11) Michelson D, et al : Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psych* 159 : 1896-1901, 2002.
- 12) Weiss M, et al : A randomized, placebo-controlled study of once-daily atomoxetine in the school setting in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*

- try 44 : 647-655, 2005.
- 13) Kratochvil CJ, et al : Effects of long-term atomoxetine treatment for young children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 919-927, 2006.
 - 14) Wilens TE, et al : Long-term atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Pediatr* 149 : 112-119, 2006.
 - 15) Michelson D, et al : Relapse prevention in pediatric patients with ADHD treated with atomoxetine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43 : 896-904, 2004.
 - 16) Buitelaar JK, et al : A randomized, double-blind study of continuation treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder after 1 year. *Biological Psychiatry* 61 : 694-699, 2007.
 - 17) Caballero J, Nahata MC : Atomoxetine hydrochloride for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Ther* 25 : 3065-3083, 2003.
 - 18) Michelson D, et al : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 108 : e83, 2001.
 - 19) Bangs ME, et al : Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Pediatrics* 121 : e314-320, 2008.
 - 20) Kaplan S, et al : Efficacy and safety of atomoxetine in childhood attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid oppositional defiant disorder. *J Atten Disord* 8 : 45-52, 2004.
 - 21) Biederman J, et al : Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD: a meta-analysis of controlled clinical trial data. *Psychopharmacology* 190 : 31-41, 2007.
 - 22) Newcorn J, et al : Atomoxetine treatment in children and adolescents attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44 : 240-248, 2005.
 - 23) Allen AJ, et al : Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology* 65 : 1941-1949, 2005.
 - 24) Geller D, et al : Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46 : 1119-1127, 2007.
 - 25) The Atomoxetine ADHD and Comorbid MDD Study Group: Bangs ME, et al : Efficacy and safety of atomoxetine treatment in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 17 : 407-419, 2007.
 - 26) Pliszka SR, et al : The Texas Children's Medication Algorithm Project: Revision of the Algorithm for Pharmacotherapy of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45 : 642-657, 2006.
 - 27) Pliszka SR, et al : A report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39 : 908-919, 2000.
 - 28) Hughes CW, et al : Texas Children's Medication Algorithm Project: update from Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Childhood Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46 : 667-686, 2007.
 - 29) Pliszka SR, AACAP Work Group on Quality Issues : Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46 : 894-921, 2007.
 - 30) Canadian Attention Deficit Hyperactivity Disorder Resource Alliance : Canadian ADHD Practice Guidelines 2008. CADDRA website : <http://www.caddra.ca/>
 - 31) Banaschewski T, et al : Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15 : 476-495, 2006.
 - 32) Taylor E, et al : Clinical guidelines for hyperkinetic disorder. European Society for Child and Adolescent Psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 7 : 184-200, 1998.
 - 33) Taylor E, et al : European clinical guidelines for hyperkinetic disorder - first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13 : 17-30, 2004.
 - 34) National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence : Attention deficit hyperactivity disorder: Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. Leicester: The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2009. NICE website : <http://www.nice.org.uk/>
 - 35) 上林靖子, 斎藤万比古, 北道子, 編 : 注意欠陥/多動性障害 - ADHD - の診断・治療ガイドライン. 東京. じほう. 2003.
 - 36) 斎藤万比古, 渡部京太, 編 : 改訂版 注意欠陥/多動性障害 - ADHD - 診断・治療ガイドライン. 東京. じほう. 2006.
 - 37) 斎藤万比古, 渡部京太, 編 : 第3版 注意欠陥/多動性障害 - ADHD - 診断・治療ガイドライン. 東京. じほう. 2008.

広汎性発達障害に対する薬物療法

岡田 俊*

広汎性発達障害に対する薬物療法の留意点

広汎性発達障害の薬物療法は、不十分なエビデンスに翻弄された歴史を歩んできた。自閉症における髄液中のセロトニン濃度が高いことからフェンフルラミンの応用が期待され、自閉症の中核症状の治療薬としての期待が高まつたものの、その有用性はほどなくして否定された。近年では、一部の自閉症児において水銀残留量が高いことが指摘され、予防接種中に含まれる水銀との関連が疑われ、キレート剤の臨床応用に注目が集まったが、その後の詳細な疫学調査で水銀との因果関係が否定されている。さらに、具体的な標的的症状を明らかにせず鎮静を目的とした大量投与が継続されてきたことも批判的であった。

広汎性発達障害の臨床において、臨床的関与の対象となる症状は、中核症状となる対人関係障害やコミュニケーション障害、限局した関心と活動だけではない。多動、不注意、衝動性、攻撃性、かんしゃく、易刺激性、自傷、焦燥、不眠、儀式的行動、常同行動、常同性への固執、常同不安定などの関連症状、学習障害、知的障害、Tourette 障害、てんかん、睡眠障害、不安障害、強迫性障害、気分障害などの併存障害、こ

れらの症状に対して周囲の人々との相互作用の中で二次的に学習された行動上の問題が重畳する。

また、これらの臨床症状が発達の過程で変化することを踏まえることも重要である。中核症状は成人期まで持続するが、ソーシャルスキルを学ぶことでコミュニケーションはより自然になる。また関連症状の多くが良好な適応状況や対処行動の学習で改善する他、多動や衝動性は年齢とともに軽減していくことが多い。その一方で、高機能者の多くが不適応状況に対して抑うつ的な反応を示したり、自己肯定感の傷つきを経験する。広汎性発達障害への介入に当たっては、介入の対象となる標的行動が症状構造のどこに位置づけられるのか、介入の目的と方向性は何かを発達段階に照らして明確にしておくことが重要である。以下に、薬物療法を行うに当たっての留意点について述べる。

第一に留意すべきことは、発達障害の中核症状が標的的症状になるとは限らないという点である。注意欠陥多動性障害(ADHD)の場合、中核症状の多動性・衝動性、不注意を標的的症状として治療しうるが、関連症状としての反抗挑戦性や学習困難なども薬物療法の標的となりうる。広汎性発達障害の場合、中核症状としての対人関係障害、コミュニケーション障害、活動と関心の限局に対して、薬物療法は明らかな効果を示さない。むしろ、多動性・衝動性、不注意な

*京都大学大学院医学研究科精神医学分野

どの ADHD 症状、攻撃性、かんしゃく、易刺激性、自傷、焦燥、不眠、儀式的行動、常同行動、常同行性への固執などの関連症状が、薬物療法の標的となりやすい。環境に対する一時的な反応についても一定の効果を示すが、その治療における位置づけは補助的であることに留意する。また、二次的に学習された行動上の問題については、薬物療法単独での効果は望めず、行動療法などの介入が中心となる。

第二に、薬物療法の対象となる患者の年齢に配慮する必要がある。幼少期、学童期は、中枢神経系の発達段階にあることから、就学前の子どもには薬物療法は使用しないことが原則である。仮に、一時的な薬剤投与があっても、継続的な投与は避けるべきであろう。学童期においても、薬剤投与のメリットがデメリットを上回ると思われる場合に限り、最少用量を使用するように心がける。また、成人とは異なり、児童・青年では効果や副作用を言語化する力に乏しく、副作用の発現が見逃されたり、易刺激性、自殺企図などの情緒面、行動面で表出されやすく、発達障害に関連した症状として誤った判断を下されやすいことに留意すべきである。さらに、成人と異なり、児童・青年では薬剤への反応性が異なることがある。例えば、成人期のうつ病・うつ状態に対して有効性が確立している三環系抗うつ薬は、児童青年期のうつ病・うつ状態に対してプラセボとの有意差が認められない。つまり、成人で有効な薬剤が児童・青年に有効であるとは限らないということである。また、副作用の出現しやすさも成人と児童・青年では異なることがある。例えば、児童・青年においては benzodiazepine で奇異反応が生じやすい。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors : SSRI) の開始、增量、あるいは減量、中止時に自殺関連事象が出現しやすい。

第三に留意すべきことは、日本では発達障害

に対して適応を取得した薬剤が乏しいことである。発達障害への使用が效能・効果に挙げられている薬剤は pimozide だけであり、その他の薬剤は適応外使用であった。今日では、メチフェニデート徐放性製剤、続いてノルアドレナリン再取り込み阻害薬のアトモキセチンが小児期の ADHD に対する適応を取得している。しかし、小児に使用される薬剤について有効性と安全性を確認するように、法的なインセンティブのある米国とは異なり、多くの薬剤は添付文書に「小児への有効性と安全性は確立されていない」と書かれるに留まっている。これらの状況を考慮して、インフォームドコンセントの施行、薬物療法の有効性と安全性を慎重に評価する姿勢が求められる。

近年、海外では、発達障害の薬物療法について二重盲検試験などによる数多くのエビデンスが提出されるようになった。また、副作用の少ない、アドヒアランスに優れた薬剤や剤型が提供されるようになったことも、発達障害の臨床のリスクとベネフィットのバランスを好転させつつある。日本においても、批判の強かった薬剤の過量投与の実態から脱却し、エビデンスに基づく薬剤の適正使用が心がけられるようになっている。

広汎性発達障害に対する薬物療法のエビデンス

薬物療法は、広汎性発達障害の中核症状をほとんど改善しないが、関連症状や併存症状の一部を改善させる。以下に、広汎性発達障害の児童に投与される可能性のある薬剤を挙げる。

1. 中枢刺激薬

1) メチルフェニデート (methylphenidate)

ドバミントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーターに結合し、モノアミンの再取り込みを阻害することで、前頭前野におけるドバミンとノルアドレナリンの濃度、側坐核