

おけるドパミン濃度を上昇させ、実行機能と報酬系の機能を改善し、ADHD の多動性・衝動性、不注意を改善させる。現在、速放錠はナルコレプシーにのみ承認されており、児童期 ADHD への使用は徐放錠に限られる。メチルフェニデート徐放錠を朝食後に服用すると、錠剤表面のメチルフェニデートが溶解し、血中濃度が速やかに立ち上がる。その後、錠剤内部に水分がしみこんで、押し出しコンパートメントが膨張し、錠剤を開けられた小穴から少しづつメチルフェニデートが放出される。メチルフェニデートの濃度も二相性に調整されており、12 時間にわたり日中の時間をカバーできるため、学校から帰宅する夕方においても薬物の効果を期待できる。

メチルフェニデートは、広汎性発達障害に併存する不注意、多動性・衝動性を改善することが示されている(0.5~1.0 mg/kg/日)。また、広汎性発達障害に併存する ADHD 症状に対する有効性も示されている。副作用として、投与初期に不眠、食思不振、攻撃性、チックの出現、服用継続中の副作用として、常同行動の増加、易刺激性、情動不安定、ひきこもり、^{ていきゅう}涕泣が報告されている。

2) ペモリン(pemoline)

ペモリンは、米国をはじめ世界各国で重篤な肝不全のために発売中止となったが、日本ではナルコレプシー治療薬として販売が継続されている。効果はメチルフェニデートに比べて弱く、また、肝不全のリスクがあること、保険適用外であることを勘案すると、ペモリンを使用するベネフィットは否定的である。

2. ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

1) アトモキセチン(atomoxetine)

アトモキセチン(ストラテラ[®])は、ノルアドレナリントランスポーターを阻害することにより、前頭前野におけるシナプス間隙のノルアドレナリンとドパミンの濃度を上昇させ、実行機

能を改善させる薬剤である。元来は抗うつ薬として開発が試みられたものの、有意な抗うつ作用を認めず、米国では ADHD の治療薬として認可、日本でも児童期の ADHD 治療薬として承認され、現在、成人に対する治験が行われている。

本剤は、中枢神経刺激薬と同じく、児童・青年・成人における不注意、多動性・衝動性を改善しながらも、依存性がない点で中枢刺激薬と異なる。とりわけ、うつ状態、不安障害、チックを合併する場合に使用される。半減期が短く、一日 2 回の服薬を要するが、一日 1 回の服用でも同等の効果が得られるとの報告もある。チトクローム酵素による代謝を受け、その多型により extensive metabolizer と poor metabolizer に分けられる。日本人では、poor metabolizer は 1% 未満であるものの、その場合半減期は 4 倍に延長する。ただし、そのことで副作用の出現率に差があるという報告はない。また、広汎性発達障害における多動、不注意、行動障害、学習困難に対する有効性が非盲検試験や症例報告で確認されている。

副作用としては、腹痛、頭痛、恶心・嘔吐、食欲減退などの腹部症状が中心である。その他として、眠気や倦怠感、成長抑制、血圧上昇や頻拍、性機能障害が挙げられる。海外では、本剤の服用中に希死念慮が増幅する可能性があるとして警告が出されている他、重篤な肝障害の報告もあるが、いずれもまれであり注意深く観察することで対応できる。

3. α_2 アゴニスト(α_2 agonist)

α_2 アゴニストは、シナプス前部の α_2 アドレナリン受容体に対してアゴニスト作用を示し、ノルアドレナリン神經の発火を抑制したり、ノルアドレナリンの血中濃度を減少させたりすることで降圧作用をもたらす薬剤である。しかし、他の作用機序に基づく降圧剤に比べて降圧作用は弱く、むしろ精神科領域において、

ADHD, 反抗挑戦性障害, Tourette 障害, 心的外傷後ストレス障害などに対して使用されることが多い。

1) クロニジン(clonidine)

日本では経口製剤のみが発売されているが、米国では経皮、または経口での投与が可能であり、それぞれの投与経路での有効性が検討されている。ADHD の多動性・衝動性、不注意(とりわけ攻撃性)、あるいは、Tourette 障害、睡眠障害を合併した ADHD の児童に有効であることが報告されている。また、広汎性発達障害の多動、不安、過覚醒、感覚過敏、かんしゃく、攻撃性に対して有効である。副作用として鎮静、倦怠感、低血圧、易刺激性、抑うつが挙げられる。

2) グアンファシン(guanfacine)

ADHD の不注意、多動性・衝動性に対して有効である他、広汎性発達障害の児童を対象にした臨床試験でもおよそ 4 分の 1 において、多動、不注意、不眠、チックに奏効することが報告されている。臨床効果は、知的障害のない児童の方が高く、副作用として一過性の鎮静が認められた。副作用として、易刺激性、倦怠感、焦燥などが挙げられる。

4. 三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬は、セロトニン、ノルアドレナリンなどに対する再取り込み阻害作用を持ち、シナプス間隙におけるモノアミン濃度を上昇させて、抗うつ効果を示す薬剤である。しかし、児童においては、プラセボ対照二重盲検試験で、プラセボを上回る抗うつ効果は確認されていない。そのため大うつ病性障害よりも、児童期における ADHD、チック障害、強迫性障害、夜尿、睡眠障害などに適応外使用されることが多い。広汎性発達障害においても強迫、儀式的行動、多動、攻撃性、怒りなどへの効果が示されている。三環系抗うつ薬が、以前ほどには使用されなくなった理由は、その忍容性の低さに

ある。抗コリン作用のために口渴、便秘、排便障害、霧視、認知機能障害を来たすほか、性機能障害や心毒性が認められる。

1) ノルトリプチリン(nortriptyline)

ADHD や広汎性発達障害の児童における多動、攻撃性、反社会的行動に対して有効であるが、副作用として、焦燥、鎮静、体重増加が認められる。

2) イミプラミン(imipramine)

広汎性発達障害における不安や抑うつが改善したという症例報告もあるが、多くの児童で耐容できない。

3) アミトリプチリン(amitriptyline)

夜尿の治療薬として使用されることがある。副作用は他の三環系抗うつ薬と応用である。

4) クロミプラミン(clomipramine)

セロトニン再取り込み阻害作用が強く、抗強迫作用が強い。広汎性発達障害の児童を対象にした二重盲検試験で、怒り、強迫、儀式的行動、多動に対する有効性が認められたが、副作用として QT 時間の延長、頻脈、けいれん発作が認められた。

5) トラゾドン(trazodone)

広汎性発達障害の攻撃性や自傷が軽減したとの症例報告があるが、副作用として持続勃起症を来たしたとの報告もあり、総じて忍容性が低い。

5. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、セロトニンの再取り込みを阻害し、シナプス間隙におけるセロトニン濃度を上昇させることで、抗うつ作用、抗強迫作用、抗不安作用を示す薬剤である。本剤は、三環系抗うつ薬となり、複数の二重盲検比較試験でプラセボを上回る有効性が示されている。しかし、大うつ病性障害の児童を対象にした臨床試験のデータを解析しながらおると、プラセボに比べて自殺関連現象を増加させる可能性があること、フルオキセ

チニを除いてリスクを上回る臨床効果が確認されないこと、薬剤の投与初期や增量時に、不眠、不安、焦燥、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア、躁状態などがみられることがあること(activation syndrome)、薬剤の急激な減量・中断により中止後発現症状(discontinuation symptoms)が出現するおそれがあることが指摘されている。特に、児童青年期のうつ病では、双極性を少なからず持ち合わせていることが多い。躁転あるいは急速交替化がみられ、双極性障害の存在が明らかになることもある。薬剤の投与後には気分状態の変化にも注意深い観察が必要である。

広汎性発達障害を対象にした臨床試験も数多く行われているが、二重盲検試験が行われているのはフルオキセチン(fluoxetine)とフルボキサミン(fluvoxamine)のみで、他の薬剤はオープン試験や症例報告が多い。強迫や常同行動に有効であるが、効果は一時的であることが多い。薬剤の增量で焦燥や不眠が出現することもあるので注意を要する。

1) フルオキセチン(fluoxetine)

複数の二重盲検試験で、児童期の大うつ病性障害に対する有効性が示されている。広汎性発達障害の児童青年を対象にした二重盲検クロスオーバー試験では、強迫、反復的行動に対する有効性が示されている。副作用として、脱抑制、軽躁、焦燥、多動、食欲低下が挙げられる。

2) フルボキサミン(fluvoxamine)

米国食品医薬品局(FDA)は、8歳以上的小児における強迫性障害に対して適応を認可している。広汎性発達障害の成人を対象にした二重盲検試験では、強迫的・反復的行動、攻撃性の改善を認めている。副作用として、恶心、鎮静がみられる。

3) パロキセチン(paroxetine)

広汎性発達障害の症例において、自傷、易刺激性、かんしゃく、強迫の改善が報告されてい

るが、効果は一時的で、薬剤の增量により焦燥や不眠が出現している。

4) セルトラリン(sertraline)

米国食品医薬品局は、6歳以上的小児における強迫性障害に対して適応を認可している。広汎性発達障害については、オープン試験で、強迫、常同行動、攻撃性、自傷、パニックの改善が認められたが、効果は一時的で、增量により焦燥が出現している。

5) シタロプラム(citalopram)

広汎性発達障害における攻撃性、不安、常同行動、常同性への固執が改善したが、中核症状は不变であった。副作用として焦燥、不眠、チックが認められた。最新の研究によると、プラセボとの二重盲検比較試験で、広汎性発達障害の強迫症状、反復的行動に無効であったと報告されている。

6. 選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(serotonin & norepinephrine reuptake : SNRI)

SNRIは、セロトニンとノルアドレナリンの再取り込みを特異的に阻害して抗うつ作用を示す薬剤である。日本ではミルナシブランが上市されている。

1) ベンラファキシン(venlafaxine)

広汎性発達障害を対象にしたオープン試験で、反復的行動、関心の限局、多動、不注意などに有効であったが、副作用として焦燥や落ちつきのなさが認められた。

7. ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬

1) ミルタザピン(mirtazapine)

ミルタザピンは、ノルアドレナリン作動性神経のシナプス前 α_2 -自己受容体を阻害することでノルアドレナリン分泌を増加させる。ノルアドレナリン分泌の増大はセロトニン分泌を増大させるが、セロトニン作動性神経の α_2 -ヘテロ受容体を阻害することで、セロトニン分泌の分

泌増大を維持する。シナプス後部では、セロトニン 5-HT₂, 5-HT₃受容体を阻害し、結果としてセロトニン 5-HT₁受容体が選択的に刺激される。また、GABA 作動性神経の 5-HT₂受容体の遮断は GABA 分泌の増大をもたらし、ノルアドレナリン作動性神経からのノルアドレナリンの分泌を高める。本剤の作用機序は極めて複雑であるが、簡潔に言えば、再取り込み阻害作用ではなく、すべてアンタゴニスト作用によってノルアドレナリン分泌の増大、5-HT_{1A}受容体刺激をもたらし、抗うつ、抗不安効果を發揮する薬剤であるといえる。

本剤は SSRI に多い恶心や食欲減退がなく、性機能障害をもたらさないというメリットがあるが、抗ヒスタミン作用のために、とくに初期に強い眠気があり、児童・青年には忍容できない可能性がある。これまでには、児童青年期のうつ病に対する報告は乏しく、社会恐怖に対するオープン試験で有意な改善効果、神経性食思不振症で改善の有意傾向が認められている。広汎性発達障害を対象にしたオープン試験では、攻撃性、自傷、易刺激性、多動、抑うつ、不眠の改善が認められているが、逆に易刺激的になったり、食思亢進、一過性の鎮静がみられた症例もあった。また、自閉症における強迫的な自慰行為が改善したとの報告もある。

8. 気分安定薬

気分安定薬は、双極性障害、またはてんかんの治療薬として使用される。一方では、発達障害のある児童・青年・成人にみられる過活動、易刺激性、攻撃性、感覚過敏、気分変動などに対して、しばしば気分安定薬が使用され、症例によっては明らかな効果が認められることもある。しかし、過去のエビデンスは症例報告やオープン試験が中心であり、二重盲検試験では有効性が確認されないと、十分なエビデンスは提出されていない。

1) リチウム(lithium)

児童青年期の双極性障害を対象に二つの二重盲検比較試験と五つのクロスオーバー試験が行われている。クロスオーバー試験では有効性が示され、33~80%の反応率であるが、二重盲検比較試験では有意な抗躁効果を認めず、併存する物質濫用の改善を認めている。しかし、臨床的には有用な薬剤であると考えられ、児童・青年に使用されることも少なくない。本剤使用時には、甲状腺機能低下、食欲不振、振戦などの副作用が出現することがあるので、リスク・ベネフィットのバランスに留意する必要がある。

2) バルプロ酸(sodium valproate)

バルプロ酸は複数のオープン試験で、児童青年期の双極性障害に対する有効性が示されている(反応率: 53~55%)。広汎性発達障害を対象にしたオープン試験では、7割の症例において効果が認められ、情緒不安定、衝動性、攻撃性が改善したとされるが、二重盲検試験では効果が認められていない。副作用として、食欲亢進、皮疹などが認められた。その他の副作用として、鎮静、恶心、めまい、体重増加、血球減少、多囊胞卵巣症候群などが起こりうる。

3) ラモトリギン(lamotrigine)

オープン試験では、広汎性発達障害の児童・青年において行動面の改善がみられたというが、二重盲検試験では有効性が見い出されなかつた。本剤の投与により、Stevens-Johnson症候群を来たす可能性があることから、本剤の使用(適応外)に当たってリスク・ベネフィットを十分に考慮しなければならない。投与する場合には、少量より開始し緩徐に增量する。

4) レベチラセタム(levetiracetam)

広汎性発達障害の児童を対象にしたオープン試験において、多動、衝動性、攻撃性、情動不安定に有効性が報告されている。

5) トピラマート(topiramate)

広汎性発達障害の児童・青年を対象にした

オープン試験で、半数強で有効性が報告されているが、副作用として認知障害や発疹が認められた。

6) カルバマゼピン(carbamazepine)

広汎性発達障害における攻撃性、多動性-衝動性、情緒不安定、感覚過敏などに用いられることがある。しかし、眠気、恶心、嘔吐、めまい、霧視、複視、血球減少、Stevens-Johnson症候群など副作用も多い。また、肝酵素を誘導し、他の薬剤の血中濃度を低下させることが多いので注意を要する。

9. 抗精神病薬(神経遮断薬)

ドパミンD₂受容体の遮断作用を持ち、統合失調症の精神病症状に対して有効性を示す薬剤である。近年では、D₂受容体に加えてセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する遮断作用を持つ新規抗精神病薬が上市されているが、錐体外路性副作用が出現しにくく、統合失調症の陽性症状のみならず陰性症状、認知障害、不安・抑うつの改善が期待できると考えられており、すでに統合失調症治療の第一選択薬に位置づけられている。しかし、新規抗精神病薬は、従来薬(高力価薬)に比べて、耐糖能障害、脂質異常症などの代謝系副作用を引き起こしやすい。近年導入されたドパミンパーシャルアゴニストのアリピプラゾールは、錐体外路症状、代謝系副作用とともに出現しにくく、児童・青年において忍容性の高い薬剤として期待される。

統合失調症に対する有効性は言うまでもないが、近年、新規抗精神病薬の双極性障害に対する有効性が示唆されている。児童青年期の双極性障害についてもオランザピンとクエチアピンの有効性がオープン試験に置いて示されている。広汎性発達障害、ADHD および破壊的行動障害についても、リスペリドンを中心とした新規抗精神病薬の有効性が数多く報告されているが、過量になれば非特異的な鎮静に薬効を求めるこになりかねない。臨床効果と長期的なリスク

を加味した薬剤選択、投与量の設定が重要である。

1) ハロペリドール(haloperidol)

広汎性発達障害における易刺激性、攻撃性、多動、かんしゃくへの有効性が報告されている。副作用として錐体外路症状、遅発性 dyskinesia が報告されている。

2) リスペリドン(risperidone)

広汎性発達障害を対象にしたオープン試験、ならびに4件の二重盲検試験が実施されている。二重盲検試験では、攻撃性、易刺激性、反復行動、不安、感覚過敏が改善したが、中核症状は改善しなかった。副作用として、鎮静、傾眠、全身倦怠感、体重増加、食欲亢進、遅発性 dyskinesia、肝障害が出現している。

3) オランザピン(olanzapine)

双極性障害を対象にしたオープン試験で臨床症状の改善を認めている。反応率は 61%。広汎性発達障害を対象にしたオープン試験における臨床全般改善度での改善が報告されているものの、二重盲検試験はなく、副作用として食欲亢進、体重増加、鎮静が報告されている。

4) クエチアピン(quetiapine)

双極性障害を対象にした無作為並行群間比較試験において、ジバルプロ酸への追加使用の効果が検討され有効性が示されている。広汎性発達障害を対象にしたオープン試験において、行動面、不注意、多動に有効性が報告されているが、眠気、鎮静、けいれん発作などの副作用も報告されており、メタ解析の結果、有効性は見い出されていない。

5) アリピプラゾール(aripiprazole)

ドパミン受容体に対する部分アゴニスト作用を持つ薬剤である。広汎性発達障害を対象にしたオープン試験において、攻撃性、自傷、易刺激性が改善しているが、副作用として一過性の鎮静が報告されている。米国の食品医薬品局は、aripiprazole を自閉症の易刺激性に対する治

療薬として承認しているが、同剤の投与で顕著な体重増加が生じることも報告された。

おわりに

広汎性発達障害にはさまざまな関連症状、併存障害が存在する。しかし、これらの精神疾患が単独で存在する場合と、広汎性発達障害に併存する場合では、治療薬に対する反応性が異なることも多い。このことは、広汎性発達障害に併存する精神疾患が、操作的診断基準を満たしていてもその病態に相違がみられたり、広汎性発達障害を有することで、治療への反応が異なる可能性を示唆している。薬物療法のエビデンスが増加したとはいえ、単独の精神疾患に比べ

て併存精神疾患に関するエビデンスは限定される。しかしながら、過去のエビデンスの意味するところは、広汎性発達障害の存在を踏まえたより詳細な病態理解が重要であること、薬物療法には一定の役割があることを示唆しており、今後のエビデンスと治療経験の照合が求められている。

参考文献

- ・吉莊純一、岡田俊：アスペルガー障害とライフステージ、診断と治療社、東京、2007
- ・ティモシー・E・ウイレンズ、岡田俊（監訳）：わかりやすい子どもの精神科薬物療法ガイドブック、星和書店、東京、2006

特集

児童青年期双極性障害に対する薬物療法

児童青年期双極性障害に併存する 注意欠陥/多動性障害に対する中枢神経刺激薬の使用

岡田 俊*

抄録：注意欠陥/多動性障害（AD/HD）は、児童青年期双極性障害にしばしば併存するが、臨床症状に類似点も多く、鑑別と併存の判断を巡っては議論がある。そのようななか、AD/HD児にmethylphenidate（MPH）を投与したところ躁病エピソード、あるいは精神病症状を伴う躁病エピソードが誘発されたという報告、中枢刺激薬の投与歴のある患者の方が双極性障害の発症年齢が早いという後方視的データが提出され、MPH投与の是非を巡りさまざまな検討が加えられてきた。しかし、前方視研究では、中枢刺激薬が双極性障害の誘因となったり、中枢刺激薬の投与が気分変動を増悪させるという仮説は支持されなかった。先行研究からは、双極性障害とAD/HDの併存例において、MPHの使用を避ける必要はなく、lithium、valproate、aripiprazoleといった気分安定化作用のある薬剤を投与し、正常気分を呈した後に中枢刺激薬を追加投与すれば、気分症状を悪化させることなくAD/HD症状を改善することが示されている。Atomoxetineについては一件の非盲検試験があるので、さらなるエビデンスの蓄積が求められる。

臨床精神薬理 13 : 927-932, 2010

Key words : attention-deficit/hyperactivity disorder, bipolar disorder, mania, methylphenidate, atomoxetine

I. はじめに

児童青年期における双極性障害は、注意欠陥/多動性障害（AD/HD）を高率に併存することが知られている^{1,14,28)}。家族研究の結果によれば、双極性障害の有病率は、AD/HD発端者の第一度親族で高く²⁾、AD/HDに双極性障害を併存する発端者の第一度親族ではさらに高いことが報告さ

れている⁹⁾。これらの研究の結果は、AD/HDと双極性障害が遺伝的に強い関連性を持つことを示している。

双極性障害は、その多くが小児期に発症し¹⁹⁾、その症状の現れ方は、破壊的行動が前景に立ち、頻繁な気分の日内変動や混合性エピソードを特徴とするなど非定型的であり、その一部はAD/HDの臨床症状と重なり合う³⁾。したがって、双極性障害とAD/HDを巡っては、鑑別診断または併存診断の困難さが指摘されている。さらに、methylphenidate（MPH）を初めとする中枢刺激薬の使用が気分変動を誘発する可能性、または、潜在する気分変動を増幅する可能性も指摘され、両者の併存を巡る議論は混沌としている。

本稿では、これらの議論についてエビデンスをもとに整理した上で、双極性障害とAD/HDの併

Stimulant treatment in children and adolescents with bipolar disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder.

*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)

Takashi Okada : Department of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Shogoin-Kawaharacho, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan.

存例における最適な薬物療法について検討を加えたい。

II. MPH の使用は躁病エピソードを誘発、または増悪させるか?

1. MPH 投与により躁病エピソードが誘発された臨床報告

顕著な多動性のある10歳男児に MPH を投与したところ躁病エピソードを呈した症例が報告されている。しかし、この男児は双極性障害の家族歴があり、双極性障害のハイリスク児であった。Koehler-Troy らは、AD/HD 症状と双極性障害の症状学的類似性を指摘しつつも、MPH が気分障害を顕在化した可能性を指摘している²⁰⁾。同様の報告は、Schmidt ら²¹⁾によても報告されており、さらに Ross²²⁾は、MPH の投与後に精神病症状を伴う躁状態を呈した症例を報告しているが、いずれも単発例にとどまる。

以下に、双極性障害の発症年齢に基づき、中枢刺激薬が双極性障害の発症を早めるか否かを調べた研究、AD/HD と双極性障害の併存患者に中枢刺激薬を投与し、気分変動を増悪させるかを調べた研究について述べる。

2. MPH への曝露は双極性障害発症の誘因となるか?

躁状態で入院した34人の青年について、過去に中枢刺激薬による治療歴を調べたところ、AD/HD の併存の有無にかかわらず中枢刺激薬の治療歴のある者の方が、双極性障害の発症が有意に早かった²³⁾。また、双極性障害のために入院治療を行った80人の青年について、過去の中枢刺激薬の投与歴との関係を調べたところ、中枢刺激薬を投与された群の方が、双極性障害の重症度が高かった²⁴⁾。しかし、これら研究は少数例を対象にした後方視的調査であり、中枢刺激薬の投与歴のある患者は、早期から多彩な病状が存在したともいえ、さらに児童青年期双極性障害と AD/HD の臨床像が類似していることを考えると、これらの研究のみから結論を導き出すことはできない。

そこで、MPH による治療を受けた6~12歳の

AD/HD 男児75人を21~23歳まで前方視的に追跡したところ、成人期に双極性障害の診断を受けた者とそうでない者を比較すると、過去の MPH の反応性、治療期間、維持量に相違が認められず、MPH への曝露が双極性障害発症の危険因子となるとの仮説は支持されなかった⁴⁾。

さらに、双極性障害の遺伝的リスクが高い児童において、中枢刺激薬の投与が双極性障害の発症を早めるか否かを調べた研究もある。親の少なくとも一方が双極性障害であり、現在、双極 I 型、II 型、または特定不能の双極性障害と診断された106人の児童について、過去の向精神薬の投薬歴を調べると、気分安定薬を投与されていた群で双極性障害の発症年齢が有意に遅かったが、抗うつ薬や中枢刺激薬の投与が双極性障害の発症を早めることは確認されなかった⁷⁾。

3. MPH の使用は、気分変動を増悪させるか?

気分安定薬を投与し、正常気分を維持している双極性障害と AD/HD の併存患者16人（5~17歳）を対象に、4週間にわたるプラセボ、MPH (10mg, 20mg, 30mg/日) の無作為割付二重盲検クロスオーバー試験がある。AD/HD 症状をもとに患者の至適用量を定め、プラセボ投与時と至適用量投与時の気分状態を比較したところ、気分状態の増悪は確認されなかった¹⁰⁾。

MPH 投与時に見られる気分の日内変化は、MPH の反跳症状としての説明も可能である。7歳の AD/HD 女児に速放型 MPH を投与したところ、気分変動が出現し、双極性障害と診断されたが、処方薬を中止すると、やはり双極性障害ではなく AD/HD であるとの診断に至り、長時間作用型 MPH で安定した症例が報告されている。本報告では、速放型 MPH で「気分変動」が誘発されたが、長時間作用型 MPH で「気分変動」が出現しなかった理由を、MPH の反跳症状が躁症状に類似していることによると推測している²⁵⁾。

III. 双極性障害とAD/HD併存例をいかに治療するか?

1. MPHの投与を回避すべきか?

MTA研究(Multimodal Treatment study of children with AD/HD)に参加した児童のうち、MPH投与開始1ヵ月間に、DISC(Diagnostic Interview Schedule for Children)またはCBCL(Child Behavior Checklist)で躁病エピソードがあると判断されたそれぞれ11%または10%の児童と、躁病エピソードのない児童を比較したところ、むしろ躁病エピソードを示した児童の方がAD/HD症状の改善が顕著で、副作用も少なかったといい、躁病エピソードのあるAD/HD児童においてもMPHの投与を避ける必要はないことが報告されている¹³⁾。

2. 中枢刺激薬との併用療法の有効性

1) Lithium

AD/HDと躁病エピソードを併存する13~17歳の30人と、年齢と性別を一致させた併存症をもたない躁病エピソードの患者について、lithiumの効果を調べたところ、AD/HDを併存する患者の方が躁症状に対するlithiumの効果が乏しかった²²⁾。

LithiumとMPHの併用療法のAD/HD症状への有効性を調べた研究もある。Carlsonらは、7人の双極性障害と破壊的行動障害を併存する児童に、プラセボ、MPH単剤、lithium単剤、MPH+lithium併用を行い、併用療法がプラセボ、MPH単剤、lithium単剤よりも、AD/HD症状が最も改善したと報告している⁵⁾。

これらの報告は、併存例ではlithiumの効果がいくぶん乏しいものの、MPHの併用が気分症状を増悪させないこと、また、両者の併用によりAD/HD症状の改善が最も見込まれることを示している。

2) Valproate

双極性障害とAD/HDの併存患者40人(6~17歳)を対象に、8週間のdivalproex sodiumの投与で気分症状を安定させた後、4週間にわたる二

重盲検クロスオーバー試験で、プラセボの追加とamphetamine追加投与の有効性と安全性を調べたところ、amphetamine追加投与群の方がプラセボ群よりもAD/HD症状を有意に改善し、躁病エピソードの悪化も認められなかった²⁴⁾。

3) Carbamazepine

MPHとの併用の有効性を調べた多数例研究は見いだされない。しかし、MPHを投与していたAD/HDの13歳女児にcarbamazepineを追加投与したところ、最高血漿中濃度が著明に低下し、MPHの大幅な增量を余儀なくされた一例が報告されている²⁵⁾。本報告では、MPH投与中のAD/HD患者がcarbamazepine投与後に増悪する場合に、MPH血漿中濃度の低下が関与する可能性が指摘されている。したがって、両者の併用を推奨するエビデンスはない。

4) Gabapentin

成人例では複数の報告があるが、小児ではAD/HDと双極性障害を併存する12歳男児において30mg/日のMPHに200mg/日のgabapentinを追加したところ、気分症状の改善に有効であった症例が報告されているのみである¹⁶⁾。

5) Aripiprazole

AD/HDと双極性障害を併存する8~17歳の16人の児童を対象に、プラセボ+aripiprazoleとMPH+aripiprazoleの無作為割付クロスオーバー試験を行ったところ、いずれの群でも躁症状は有意に改善し、MPHの併用が躁症状を悪化させることはなかった²⁶⁾。なお、その他の抗精神病薬については、双極性障害とAD/HD併存例における有効性が明らかにされていない。

3. 併存例における非中枢刺激薬の使用

Hendersonは、AD/HDの11歳男児に対し、処方されていたguanfacineにatomoxetineを追加投与したところ4~7週後に躁状態を呈し、投与中止1週間以内に改善した1例を報告している¹⁷⁾。しかし、この児童は双極性障害の家族歴が疑われ、また過去に中枢刺激薬や抗うつ薬の投与により易刺激性が発現していた患者であった。さらに、Hendersonらは、atomoxetineを投与された双極性障害とAD/HDの併存患者153人のうち

10人において躁病関連の症状が発現したと報告している¹⁸。しかし、Hahらによる双極スペクトラム障害を併存するAD/HD患者7人の報告では、うち5人でatomoxetineによるAD/HD症状が改善し、躁状態の出現は見られなかったとしている¹⁹。

米国食品医薬品局は、精神病および躁病との関連が考えられる有害事象を確認するため、すべてのAD/HD治療薬について臨床試験データベースによる探索を求めた²⁰。その結果、atomoxetineについては短期プラセボ対照試験において4症例が確認されているが（プラセボ群と有意差なし）、うち3例は一時的かつ自然に消失したため薬剤投与の中止を必要とせず、残りの1例のみ薬剤の投与が中止されている。市販後自発有害事象報告の探索においても²¹精神病または躁病関連の有害事象は0.01%未満しか報告されていない。

Changら⁶は、双極性障害とAD/HDを併存し、気分安定薬または抗精神病薬の投与により正常気分を呈している12人（6～17歳）に、atomoxetineを非盲検下で投与したところ、8週間の試験を終えた10人においてAD/HD症状は有意に改善し、躁病エピソードの出現も認めなかった。しかし、2人は気分症状の増悪により脱落しており、atomoxetineの気分障害に対する影響について結論を下すことは出来ないと結論づけている。

IV. まとめ

既出のエビデンスは、下記のように要約される。

1) AD/HD児にMPHを投与したところ躁病エピソード、あるいは精神病症状を伴う躁病エピソードが誘発されたという報告がある。

2) 中枢刺激薬の投与歴のある患者の方が双極性障害の発症年齢が早いという後方視的データはあるが、前方視研究では、中枢刺激薬が双極性障害の誘因となるという仮説は支持されなかった。

3) 中枢刺激薬の投与は気分変動を増悪させないが、反跳症状が躁症状に類似しているので注意を要する。

4) 双極性障害とAD/HDの併存例において、

MPHの使用を避ける必要はない。

5) 気分安定薬で気分変動を安定化させた後中枢刺激薬を追加投与すると、気分症状を悪化することなくAD/HD症状を改善することが以下の薬剤について示されている：lithium, valproate, aripiprazole (gabapentinは症例報告のみ)。

6) 双極性障害とAD/HDの併存例におけるatomoxetineの有効性と安全性については、この非盲検試験があるのみであり、エビデンスが十分である。

以上から、双極性障害とAD/HDの併存例においては、MPHの投与を避ける必要はないが lithium, valproate, aripiprazoleといった気分安定作用のある薬剤を先行して使用し、正常気分呈した後に、MPHを使用することが望まれる Atomoxetineについては、さらなるエビデンス蓄積が必要である。

文 献

- 1) Biederman, J., Faraone, S., Mick, E. et al : Attention-deficit hyperactivity disorder and juvenile mania : an overlooked comorbidity. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 35(9) : 997-1008, 1996.
- 2) Biederman, J., Faraone, S. V., Keenan, K. et al : Evidence of familial association between attention deficit disorder and major affective disorders. Arch. Gen. Psychiatry, 48(7) : 633-641, 1991.
- 3) Carlson, G. A. : Child and adolescent mania : agnostic considerations. J. Child Psychol. Psychiatry, 31 : 331-341, 1990.
- 4) Carlson, G. A., Loney, J., Salisbury, H. et al : Stimulant treatment in young boys with symptoms suggesting childhood mania : a report from a longitudinal study. J. Child Adolesc. Psychopharmacol., 10(3) : 175-184, 2000.
- 5) Carlson, G. A., Rapoport, M. D., Kelly, K. L. et al : The effects of methylphenidate and lithium on attention and activity level. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 31(2) : 262-270, 1992.
- 6) Chang, K., Nayar, D., Howe, M. et al : Atomoxetine as an adjunct therapy in the treatment of comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with bipolar I disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 47(1) : 63-70, 2008.

- disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 19 (5) : 547-551, 2009.
- 7) Chang, K. D., Saxena, K., Howe, M. et al. : Psychotropic medication exposure and age at onset of bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 20(1) : 25-32, 2010.
- 8) DelBello, M. P., Soutullo, C. A., Hendricks, W. et al. : Prior stimulant treatment in adolescents with bipolar disorder : association with age at onset. *Bipolar Disord.*, 3(2) : 53-57, 2001.
- 9) Faraone, S. V., Biederman, J., Mennin, D. et al. : Attention-deficit hyperactivity disorder with bipolar disorder : a familial subtype? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36(10) : 1378-1387 ; discussion 1387-1390, 1997.
- 10) Findling, R. L., Short, E. J., McNamara, N. K. et al. : Methylphenidate in the treatment of children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 46(11) : 1445-1453, 2007.
- 11) FDA Advisory Committees : CDER 2006 (a) Meeting Documents. Psychiatric adverse events in clinical trials of drugs for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Available at : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210B-Index.htm>. Accessed 24 June 2008.
- 12) FDA Advisory Committees : CDER 2006 (b) Meeting Documents. Psychiatric adverse events associated with drug treatment of ADHD : Review of postmarketing safety data. Available at : <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210B-Index.htm>. Accessed 24 June 2008.
- 13) Galanter, C. A., Carlson, G. A., Jensen, P. S. et al. : Response to methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder and manic symptoms in the multimodal treatment study of children with attention deficit hyperactivity disorder titration trial. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 13(2) : 123-136, 2003.
- 14) Geller, B., Luby, J. : Child and adolescent bipolar disorder : a review of the past 10 years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36 (9) : 1168-1176, 1997.
- 15) Hah, M., Chang, K. : Atomoxetine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity dis-
- order in children and adolescents with bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 15 (6) : 996-1004, 2005.
- 16) Hamrin, V., Bailey, K. : Gabapentin and methylphenidate treatment of a preadolescent with attention deficit hyperactivity disorder and bipolar disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 11(3) : 301-309, 2001.
- 17) Henderson, T. A. : Mania induction associated with atomoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 24 (5) : 567-568, 2004.
- 18) Henderson, T. A., Hartman, K. : Aggression, mania, and hypomania induction associated with atomoxetine. *Pediatrics*, 114(3) : 895-896, 2004.
- 19) Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S. et al. : Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51(1) : 8-19, 1994.
- 20) Koehler-Troy, C., Strober, M., Malenbaum, R. : Methylphenidate-induced mania in a prepubertal child. *J. Clin. Psychiatry*, 47 (11) : 566-567, 1986.
- 21) Ross, R. G. : Psychotic and manic-like symptoms during stimulant treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 163 (7) : 1149-1152, 2006.
- 22) Sarampote, C. S., Efron, L. A., Robb, A. S. et al. : Can stimulant rebound mimic pediatric bipolar disorder? *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 12(1) : 63-67, 2002.
- 23) Schaller, J. L., Behar, D. : Carbamazepine and methylphenidate in ADHD. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38(2) : 112-113, 1999.
- 24) Scheffer, R. E., Kowatch, R. A., Carmody, T. et al. : Randomized, placebo-controlled trial of mixed amphetamine salts for symptoms of comorbid ADHD in pediatric bipolar disorder after mood stabilization with divalproex sodium. *Am. J. Psychiatry*, 162(1) : 58-64, 2005.
- 25) Schmidt, K., Delaney, M. A., Jensen, M. et al. : Methylphenidate challenge in a manic boy. *Biol. Psychiatry*, 21(11) : 1107-1109, 1986.
- 26) Soutullo, C. A., DelBello, M. P., Ochsner, J. E. et al. : Severity of bipolarity in hospitalized manic adolescents with history of stimulant or antidepressant treatment. *J. Affect. Disord.*, 70 (3) : 323-327, 2002.
- 27) Strober, M., DeAntonio, M., Schmidt-Lackner,

- S. et al. : Early childhood attention deficit hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *J. Affect. Disord.*, 51(2) : 145-151, 1998.
- 28) West, S. A., McElroy, S. L., Strakowski, S. M. et al. : Attention deficit hyperactivity disorder in adolescent mania. *Am. J. Psychiatry*, 152 (2) : 271-273, 1995.
- 29) Zeni, C. P., Tramontina, S., Ketzer, C. R. et al. Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder : a randomized crossover trial. *J. Child Adolesc Psychopharmacol.*, 19(5) : 553-561, 2009.

A D H D における ドバミン神経活動の異常と 神経精神薬理学

岡田俊

— ADHDの罹患性と ドバミン神経系の異常

注意欠陥／多動性障害（ADHD）は、七歳以前より認められる不注意、多動性—衝動性という行動上の特性によつて診断される障害であるが、ADHDの罹患性は遺伝的要因と環境要因によつて規定されることが示唆されている。

双生児研究⁽¹⁾〇報のメタ解析によれば、ADHD発症の

リスクファクターとして、ドバミントランスポーター（DAT）、ドバミン受容体D₄、D₅（DRD₄、DRD₅）およびドバミン β 水酸化酵素（DBH）、シナブソトーム関連蛋白のSNAP-25、およびセロトニントランスポーター（5-HTT）、セロトニン受容体1B（HTR1B）の七つの遺伝子を抽出した。すなわち、ドバミン神経系の機能不全がADHD発症の重要な危険因子である可能性が示唆された。

妊娠中の母親の喫煙によるニコチンへの胎内曝露がAD

H.Dの発症リスクを高めるという報告もある。⁽³⁾不注意症状が三つ以上認められる七～十八歳の双生児がいる七四七家族について、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-1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。ニコチンはドパミン分泌を促進する物質であり、遺伝的脆弱性を有する胎児ではドパミン神経系の発達が損なわれることが示唆される。

II ADHDの臨床症状と ドパミン神経系の異常

ポジトロン放出断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) によりADHD患者の脳内のドパミン神経活性を検討した研究では、⁽⁴⁾脳内のドパミン前シナapsesにおけるL-[11C]DOPA (L-[11C]DOPA) の放射活性を測定した。その結果、計測一週間前にメチルフェニデート (MPH) の投与を中止したADHDの青年八人 (十四～十五歳男性) と健常の青年六人 (十四～十六

歳男性) についてPET測定すると、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。⁽⁵⁾の知見は、[11C] Raclopride を用いて、DRD2、DRD3への結合能を計測した研究⁽⁵⁾でも支持されており、ドパミン活性の低さがADHDの臨床症状と関連していることが示唆される。

III ADHDの神経心理学的基盤と ドパミン神経系の異常

ADHDは「行動抑制の障害」であると考えられ、前頭前野を中心とする「実行機能の障害」が神経心理学的な基盤であると考えられてきた。実際ニグ (Nigg, et al.) のメタ解析⁽⁶⁾においても、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。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すると、その値は様々であ

り、その他の要因も考慮すべき」とが示唆された。ソヌーガ・バークら (Sonuga-Bark, et al.)¹⁾ 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病態モデルを提唱しており、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。⁽⁸⁾

四 ドバミン神経系の行動精神薬理

前頭皮質における実行機能の調整はドバ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) を増加する」として過分極賦活型カチオンチャネル (HCNチャネル) を閉口させ、GABA介在ニューロンに位置するDRD4は」の調整を修飾する。

HCNチャネルの開口は「ノイズ」の低減を招き、その用量反応曲線は逆U字型を描く。そのためドバミンの過剰あるいは低下は実行機能の低下を引き起す。一方、 α_2 受

容体は cAMP を低下させ、HCNチャネルを開口させ、「シグナル」を増強させてくる。シグナル／ノイズ比を調整する」として目的的情報に対する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。実際、D1受容体と α_2 受容体のアガニストやアンタゴニストなどを用いた動物実験では、種々の実行機能が影響されることが確認されている。

動物実験からは報酬強化とドバ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バ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テシプロミンでは衝動的な decision making を抑制する」とがやきなかつた。⁽¹⁰⁾

以上から、実行機能の調整にはドバミン及びノルアドレナリンが、報酬強化の制御にはドバミンが強く関与していると考えられる。

五 ADHDにおけるモノアミン系の異常と治療薬の奏功機序

ADHD治療薬である MPH は、ドバミントランスポーター (DAT)、ノルアドレナリントランスポーター (NET) の阻害作用を有する。一方、アトモキセチン (ATX) は、NET の阻害薬であり、DAT への親和性は極めて低い。

前頭皮質と尾状核—被殻、側坐核では、DAT や NET の分布局在が異なり、前頭皮質では DAT は少なく、ドバミンへの親和性も強い NET が多く、ドバミンを神経終末へ取り込むのに対し、尾状核—被殻、側坐核では DAT は豊富であり、NET は極めて少ない。したがって、MPH を服用すると前頭前野では NET が阻害されてシナプス間におけるドバミンとノルアドレナリンの濃度が上昇、側坐核では DAT が阻害されてドバミン濃度が上昇するのに對し、ATX では前頭前野では MPH と同様に NET が阻害されてシナプス間隙におけるドバミンとノルアドレナリ

ンの濃度を上昇させるが、側坐核のドバミンは変化させない。

このことは、MPH が実行機能と報酬系の改善を通して臨床症状を改善させるのに対し、ATX は実行機能の改善のみによって臨床症状を改善させるが、依存性を有しないことを意味している。このことは、両薬剤の効果の強さ、効果発現の早さにも関連すると思われる。それぞれの薬剤がどのような患者プロファイルに有効であるかは明らかではないが、神經心理学的なレベルにおいては各薬剤の奏功する患者にプロファイルの相違がある可能性がある。

六 ADHDに対するドバミン放出の異常と神經遮断薬の役割

破壊的行動障害を伴う ADHD に対する MPH への神經遮断薬リスペリドンの追加投与が症状改善に有効であるという報告がある⁽¹¹⁾。さらには、自閉症の易刺激性にドバミンバーシャルアゴニストであるアリビプラゾールの有効性が示唆され、米国食品医薬品局に認可されるなど、発達障害

の臨床症状とドバミン神経系の関連は密接であることが示唆される。しかし、神経遮断薬の投与が、単なる鎮静のレベルで奏功してくるのか、それともドバミン神経系の安定化に寄与をしてくるのかは明らかでない。このメカニズムを解明する鍵としてグレースら(Grace, et al.)の仮説を紹介したい。

Grace理論は、動物の側坐核で行った実験結果より導かれた「ドバミン神経系興奮時の一過性のドバミン放出(Phasic相)は、安静時の持続的なドバミン放出(Tonic相)による調節され得る」という仮説である。

Grace理論によると、Phasic相ではドバミン神経細胞体の発火により高濃度(由M単位)のドバミンがシナプス間隙に放出され、後シナプスのドバミン受容体を活性化させて情報伝達が行われる。また、放出されたドバミンの多くはシナプス間隙外に拡散する前に前シナプスのDATにより速やかに回収される。一方、Tonic相ではグルタミン酸神経より放出されたグルタミン酸が拡散し、近隣のドバミン神經終末に存在するヘテログルタミン酸受容体を介して

シナプス小胞のドバミンの放出を促す。放出されたドバミンはシナプス間隙から拡散した低濃度(由M単位)のドバミンとともにシナプス間隙外でブールされる。ブールされたドバミンは量的には後シナプスのドバミン受容体の活性化には不十分であるが、これがドバミン神經終末に存在するドバミン自己受容体を活性化させて Phasic 相のドバミン放出を制御している⁽¹²⁾。

ADHDにおけるTonic/Phasic比は、Tonic相のドバミン濃度は極度に低く、相反的に Phasic 相のドバミン濃度は高こと考えられる。そこで MPH を投与するも、Tonic 相のドバミン濃度が上昇するに伴うドバミン自己受容体の抑制が働き、Phasic 相のドバミン濃度が低下して Tonic/Phasic 比が正常に戻り、ADHD の症状が改善するというのである。本仮説を用いれば、MPHへの神経遮断薬の追加投与は、MPH の投与で十分に改善していくなら Phasic 相におけるドバミン放出を抑制すると考えられ、合理的と見なすことができる。

しかしながら、Grace 仮説そのものが動物実験をもとに

導かれた「仮説」は興味や、ADHDの臨床像と照らし合

わせると矛盾する点も少なくなつ。この点では「クロスバ

ルの動態」の立場で、さらに検討が求められる。

七 結 論

以上、「エペ」への神経系の異常の観点からADHDの構造
精神薬理、神経心理学的異常、臨床症状の関係について概
説を加えた。エペには快樂や新奇性追求を司る神経伝達
物質として、エペの行動が結構に関連している。機能的な
臨床における様々な観点から「エペ」への神経系の異常がA
DHDSの病態をより深く理解する上に繋がるものと想われ
る。

- [参考文献]
- (一) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association, 1994
 - (二) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics

of attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry. 57 : 1313-23, 2005

(三) Neuman RL, 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

(四) 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. 2006, 2 : 40

(五) Volkow ND, Wang GJ, 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

(六) Nigg JT, Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder : the state of the field and salient challenges for the coming decade. Biological Psychiatry 257 : 1424-1435, 2005

(七) Sonuga-Barke EJ, The dual pathway model of ADHD : an elaboration of neuro-developmental characteristics. Neurosci Biobehav Rev. 27 : 593-604, 2003

(八) Scheres A, Milham MP, Knutson B, et al. Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-

- (○) Arnsen AF, 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* 13, 2007
- (○) van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelmeier AN, et al. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision making. *Biol Psychiatry* 60 : 66-73, 2005
- (+) Armenteros JL, Lewis JE, Davalos M, Risperidone augmentation for treatment-resistant aggression in attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 46(5) : 558-565, 2007

- (+) Grace AA, Psychostimulant actions on dopamine and limbic system function: Relevance to the pathophysiology and treatment of ADHD; In Stimulant drugs and ADHD Basic and Clinical Neuroscience, Edited by Solanto MV, et al. Oxford University Press (NY), 2001
- [参考文献・文献一覧 岩崎大輔・大井進・鈴木和也・高橋英樹・中野謙二郎著監修]

トウレット障害と広汎性発達障害の併存例の臨床的研究

荒田美影* 星加明徳* 海老原亜貴子*

Key words: トウレット障害、広汎性発達障害、チック、併存症、小児

要旨: この研究では、併存症としてトウレット障害(TD)と広汎性発達障害(PDD)を持つ33例の小児の臨床的特徴について検討した。この33例は、チックのために受診したTD群と行動上の問題で受診したPDD群の2群に分類された。TD群は13例(男児11例、女児2例)、PDD群は20例(全例男児)であった。TD群の92.3%、PDD群の65.0%は、DSM-IV-TRではPDDNOSであった。Shapiroのトウレット症候群重症度尺度では、TD群は、PDD群より重症であった。 $(p<0.01)$ PDD群の95.0%はごく軽度に分類されたが、TD群では30.8%であった。TD群では38.5%が、PDD群では5.0%がチックのために服薬を必要とした。不登校の出現率は、TD群は15.4%、PDD群では15.0%で、ほぼ同じであった。

I. 目的

トウレット障害(Tourette's disorder以下TD)は、チックが18歳以前に発症し、複数の運動性チックと1つ以上の音声チックが1年以上持続するものである(American Psychiatric association, 2004a)。

また広汎性発達障害(Pervasive Developmental Disorders以下PDD)は、相互的な対人関係技能、コミュニケーション能力の障害、または常同的な行動・興味・活動によって特徴付けられる発達障害である(American Psychiatric association,

2004b)。

この2つの障害は臨床的にいくつかの類似した特徴がみられる。たとえば複雑性運動性チックの一部はPDDでみられる常同運動と症候学的には類似することがあり、複雑性音声チックとしてみられる反響言語、反復言語はPDDでも認めることがある。また共通した行動の特徴として強迫性や衝動性がみられる。Hollander(1998)は強迫性と衝動性を併せ持つ病態として強迫性スペクトラムを提唱し、その中にTDとPDDを含めている。金生(2008a)はTDを特徴づける強

Mikage ARATA et al : A Clinical Study on the Comorbidity of Tourette's Disorder and Pervasive Developmental Disorders in Children

*東京医科大学病院小児科 [〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1]