

7) 抗てんかん薬

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

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

【引用・参考文献】

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

トゥレット障害のコプロラリアにみる 強迫性と衝動性

上床 韶久* 岡田 俊*

I はじめに

トゥレット障害は、多彩な運動チックと、1つまたはそれ以上の音声チックが1年以上にわたり持続するチック障害である¹⁾。就学前後に瞬目などの単純運動チックで始まり、8歳前後より音声チックが出現し、小学校高学年から中学入学後に症状のピークを迎えることが多い。この時期に複雑音声チックを伴うことが多く、トゥレット障害の約30～60%ではコプロラリアを伴う²⁾。コプロラリアは、症状の特異性と日常生活上の支障の大きさから、多くの臨床医の関心を呼び、さまざまな検討が加えられてきた。

例えば、コプロラリアは、口にすることをためらわれるような卑猥な言葉を発声することもあるという性質から、リビドーの抑圧との関連を想起させ、精神力動的に解釈される時代もあった。しかし、今日では、本障害は多因子遺伝や周産期・胎生期の中枢神経系の障害に基づく神経解剖学的異常と、基底核を中心とした神経活動の異常により説明される神経生物学的障害であると考えられるようになり³⁾、脳内の抑制系の障害、すなわち衝動性との関連が示唆されている。また、ドバミン、ノルアドレナリン、セロトニンなどの神経伝達物質の系の異常が示唆されており、これらの神経伝達物質の均衡と症状プロフィールを関連づける試みもなされている。例えば、Hollanderは

*京都大学医学部精神医学教室

セッションⅡ OCDの臨床的特徴と多様性

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

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

II 症例提示

1 症例1

33歳、男性

【主訴】勝手に言葉が口に出る

【診断】トウレット障害、注意欠陥/多動性障害、強迫性障害

【発育歴・現病歴】

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

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

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

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

2 症例2

22歳、男性

【主訴】チックで何もできない

【診断】トウレット障害

【発育歴・現病歴】

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

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

セッションⅡ OCDの臨床的特徴と多様性

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

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

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

III 考 察

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

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

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

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

本稿で報告した症例は2症例にすぎず、慎重な議論を要するが、2症例の病歴からはコプロラリア、ひいてはトゥレット障害を、衝動性と強迫性の視点から再検討することの重要性を示している。トゥレット障害では、怒り発作(約37%)、自傷行為(約14%)などの衝動性が示唆されるほか³、注意欠陥/多動性障害(約60%)、強迫性障害(約27%)との併存率も高い³。また、

セッションⅡ OCDの臨床的特徴と多様性

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

■文 献

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

14. 広汎性発達障害とチック障害

子どもの5~10人に1人はチックを有するとされる一方、Tourette症候群を中心とする慢性チック障害は比較的まれと考えられてきた。しかし、広汎性発達障害（pervasive developmental disorders : PDD）と同様に、慢性チック障害も以前に考えられていたよりも頻度が高い。両者の併発は少なからずあり、単なる偶然とは言い難いと思われる。ここでは、まずチック障害の概要を述べてから併発について検討を進めたい。

チック障害の概要

チックの定義と特徴

チックは、突発的、急速、反復性、非律動性、常的な運動あるいは发声であると定義されている。不随意運動とされてきたが、一時的、部分的に随意的抑制が可能であることから、“半随意”と考えられるようになっている。

運動チックと音声チックは、それぞれが素早い典型的な単純チックと、ややゆっくりで目的性があるように見える複雑チックに分けられる。単純運動チックは最もよく認められ、そのなかでも瞬きなどの目のチックが最も多い。複雑運動チックは体のいろいろな部分が一緒に動くチックである。単純音声チックでは、咳払いが最も多い。複雑音声チックでは、状況に合わない単語や句の繰り返しが一般的である。

チックにはやらずにはいられないという抵抗し難い感覚を伴い、チックをするとすっきりしたりほっとしたりして、この感覚が軽快・消失することが少なくない。この感覚は、前駆衝動（premonitory urges）または感覚チック（sensory tics）と呼ばれる。

チックは自然な経過として変動することが多いが、心理的な影響でも変動する。不安や緊張が増大していくとき、強い緊張が解けたとき、楽しくて興奮したときなどに増加しやすい。一方、一定の緊張度で安定しているとき、集中して作業をしているときなどに減少する傾向がある。心理的な理由以外にも、疲労で増加したり発熱で減少することがある。

診断

チックを主症状とする症候群がチック障害である。18歳以下で発症し

て4週間以上持続するチック障害は、持続期間が1年未満の一過性チック障害、持続期間が1年以上かつ運動チックまたは音声チックの片方のみである慢性運動性または音声チック障害、持続期間が1年以上かつ多様性の運動チックと音声チックを有する Tourette 症候群に大別される。Gilles de la Tourette の報告ではエコラリアおよびコプロラリアという複雑音声チックが強調されたが、現在ではそれらは Tourette 症候群の診断に必須ではない。

併発症

チック障害にはさまざまな精神神経障害を併発する。以下では Tourette 症候群を中心に述べるが、慢性チック障害にはほぼ共通すると思われる。

④強迫性障害（OCD）および強迫症状

チック障害と強迫性障害（obsessive-compulsive disorder : OCD）や強迫症状とには密接な関連がある。特に Tourette 症候群では約 30 % が OCD を併発する。OCD や強迫症状を伴うと、チックがより重症であることや自傷行為がより高率になることなどが指摘される。

典型的な OCD では強迫観念が起こって不安になるのでそれを打ち消そうと強迫行為を行うのに対して、Tourette 症候群と OCD の併発ではこのような不安はあまりなく、強迫行為は自動的に起こる傾向があるとされる。Tourette 症候群における強迫症状は、“まさにぴったり (just right)” にせずにいられないという知覚に伴って起こるチック様強迫症状であり、衝動性の統制の悪さで特徴づけられる。

⑤注意欠如・多動性障害（ADHD）

注意欠如・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD）は OCD と並んで Tourette 症候群に併発する頻度が高く、50 % 以上に及ぶとの報告すらある。ADHD を伴うと、チックそのものが重症になるとはいえないが、衝動性や攻撃性がかなり増加し、社会適応も障害される。

⑥その他

生活に支障をきたす併発症状としては、“怒り発作（rage attack）”もある。“怒り発作”とは、状況にはとても過度または不適切にひどく腹を立ててコントロールできなくなることである。抜毛癖などの習癖異常、不安やうつなどを伴うことも少なからずある。

経過

チックは 4~11 歳頃に発症することが多く、6~7 歳頃に最もよく認められる。通常は単純運動チックで発症する。複雑運動チックや単純音声チックが出現する場合には、それに次ぐことが多い。前駆衝動は 10 歳頃から報告され、14 歳以上で頻度が大きく増加する。

Tourette 症候群でも、10 歳から 10 歳代半ば過ぎくらいを極期として、

Key words

エコラリア (echolalia)
echo (反響), Ialilia (話すこと) を語源とし、反響言語ともいう。他者の発した音声、単語、句、文を繰り返すことである。チック障害では、面と向かって言われた言葉ではなくその場で聞こえてきたことを繰り返す場合もある。

Key words

コプロラリア (coprolalia)
copro (糞), Ialilia (話すこと) を語源とし、汚言症ともいう。他者を攻撃するとか猥褻であるなど社会的に受け入れられない音声、単語、句、文を発してしまうことである。言ってはいけないと意識すればするほど言ってしまうことがある。衝動性の統制が悪い強迫性を示すものであり、そういう意味では Tourette 症候群の特徴をよく表している。

それ以降はチックが軽快の方向に向かうことが多い。80~90%が、成人期の始まりまでに軽快・消失の方向に転じているとされる。

強迫症状を伴う場合は、10歳から20歳のあいだに出現することが多く、チックが最も重症な年齢の後に強迫症状が最も重症になる可能性がある。一方、ADHDはチックに先立って発症していることが多い。

治療

治療にあたっては、①チック自体の重症度（チックが直接的に生活に支障をきたす度合い）、②チックによる悪影響の重症度（自己評価や社会適応に対するチックの悪影響の度合い）、③併発症状の重症度（チックと密接に関連して伴いやすい併発症が生活に支障をきたす度合い）の軸から重症度を総合的に評価して、優先順位をつける。

●家族ガイダンス、心理教育、環境調整

重症度にかかわらず、家族ガイダンスや心理教育および環境調整を行う。チックや併発症状があっても本人が発達し適応していくことができるよう、本人および周囲の人々の理解と受容を促して適切な対応のための情報を提供する。この枠組みのなかでチックや併発症状が重症であれば、薬物療法を検討する。

家族ガイダンスや心理教育では、チックは親の育て方や本人の性格に問題があるために起こるのではないかと確認したうえで、チックの変動性や経過の特徴について伝えて、些細な変化で一喜一憂せずにチックと上手に付き合いながら前向きに生活することを勧める。

●薬物療法

アメリカ Tourette 協会医療アドバイス委員会がエビデンスの程度を加味してまとめた薬物療法のガイドラインによると、わが国で使用できる薬物のなかで、チックに対して十分にエビデンスのある抗精神病薬は、ハロペリドール、ピモジド、リスペリドンであり、チックに対していくらかのエビデンスがある抗精神病薬は、フルフェナジン、チアブリドである。最近では、非定型抗精神病薬が試みられることが増えており、特に、ドパミン系とセロトニン系に作用して、しかもドパミン系についてはその活動性の水準に合わせて安定化を図るというアリピプラゾールが注目されている。非抗精神病薬のなかでいくらかエビデンスがあるとされたクロニジンは α_2 ノルアドレナリンレセプター作動性の降圧薬である。抗精神病薬よりも有効性が低く、効果の出現まで数週間かかるとされるが、抗精神病薬よりも副作用が軽度であること、ADHD 症状に有効であることから使用される。

併発症状のなかで、強迫症状、ADHD 症状、情動不安定、“怒り発作”を含めた攻撃性などに対して薬物療法を行うことがある。強迫症状に対しては、セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor)

tor : SSRI) がしばしば使用されるが、少量の抗精神病薬の追加で強迫症状が改善することもある。ADHD 症状に対しては、中枢刺激薬が有効でしかもチックに必ずしも悪影響を及ぼさないとの海外の報告があるが、わが国では禁忌である。

●その他

最近ではチックの随意的抑制を目指した認知行動療法的アプローチが改めて注目されている。

広汎性発達障害とチック障害

疫学的所見

PDD との関連でも十分検討されているチック障害は Tourette 症候群であるが、PDD に Tourette 症候群を伴う頻度は 2.6~50 % と幅広い。アメリカのノースダコタにおける疫学研究では、PDD の小児 59 名中の 12 名 (20.3 %) が Tourette 症候群を併発していた¹⁾。この 12 名のうち 2 名が自閉症、10 名が非定型 PDD であった。また、イギリスの自閉症学校における精密な疫学研究では、PDD の生徒 447 名中の 19 名 (4.3 %) で Tourette 症候群を併発しており、その他の 10 名 (2.2 %) で Tourette 症候群の併発が疑われた²⁾。イタリアの臨床例では PDD 患者 105 名中の 24 名 (22.9 %) にチックを認めて、Tourette 症候群と慢性運動性チック障害が半々であったという³⁾。日本でも、精神科における自閉症患者 76 名中の 2 名 (2.6 %) に Tourette 症候群の併発を認めたとの報告⁴⁾や、精神科における PDD 患者 166 名中の 1 名 (0.6 %) に Tourette 症候群を併発しており、この例を含めて 9 名 (5.4 %) になんらかのチックを認めたとの報告がある。

これらの報告は、対象を学校で選ぶか病院で選ぶか、あるいは PDD を自閉症のみにするか Asperger 症候群などを含む PDD 全体とするか、などの方法論の違いがあるため、併発の頻度に開きを生じたと思われるが、いずれにしても PDD では一般人口よりも Tourette 症候群の頻度が高いと考えてよいと思われる。

一方、Tourette 症候群に PDD を伴う頻度は 1~9 % と報告されている。最近の大規模国際データベースを用いた研究では Tourette 症候群患者 7,288 名中の 334 名 (4.6 %) が PDD を併発していた⁵⁾。この PDD を伴う Tourette 症候群患者には、男性が多く、チックや Tourette 症候群の家族歴が少なく、さらなる併発症の数が多かったという。また自験例で、自閉症または Asperger 症候群と確診できず知的な遅れを伴わない Tourette 症候群患者 44 名について詳細な評価を行ったところ、最終的に 4 名 (9.1 %) が PDD であると判明した。

症状の鑑別

Key words

パリラリア (pallilalia)
pali (再度), lalia (話すこと) を語源とし, 反復言語ともいう。自分自身の発した最後の音声, 単語, 句, 文を繰り返すことである。チック障害やPDDだけでなく, 脳血管障害などの器質的障害に伴って認めることもある。

PDD の三主徴の一つであるコミュニケーションの質的な障害としてエコラリアやパリラリアが認められることがある。これらの症状はチック障害でも認められるが、たとえばエコラリアについてはチック障害では小耳に挟んだことを口走ってしまうことが多いのに対して、PDD では主として話しかけられたことへの応答として現れるという相違がある。また、PDD では知的な遅れがあり、質問された内容がよくわからない場合に出現在するが、チック障害では発達水準と無関係に生じる点が異なる。

PDD の三主徴には行動, 興味, および活動の限定された反復的で常同様式もあり、手をヒラヒラさせる, 手をかざして指をゆっくり動かす, ピヨンピヨンはねるなどの常同行動が含まれる。常同運動は随意的なものでありチックとは異なるのだが、常同運動は知的な遅れを伴う PDD で認められることが多く、随意的か否かを問診で確認することは難しい。

両者を比較すると、常同運動はリズムのある動きであり、本人は常同運動に没頭して感覚刺激を楽しんだり情動発散をしているように見えることが多い。これに対して、チックは突発的な動きであり、本人はチックを十分に意識しているとは限らないが、時には苦痛を感じているように見えることがある。また、どちらも不安が高まるなどの心理的な影響で変動することがあるが、チックのほうがより変動が大きいと思われる。これらに加えて、常同運動は手や指、全身に認められることが多く、チックはほとんどの場合に顔面を巻き込んでいるとの相違点がある。以上に留意すると、PDD での常同運動とチックとの区別がしやすくなると思われる。

強迫性による接点

PDD では、物の置き場所や道順の変更を嫌う、日常の活動についての手の込んだ儀式がある、などのこだわりが認められることも多く、常同運動とともに三主徴の一つである行動, 興味, および活動の限定された反復的で常同様式に含まれている。このようなこだわりは強迫的と呼ばれるが、自我違和性や不合理性の自覚に乏しい点が典型的な強迫症状とは異なっている。

しかし、知的に遅れない PDD では、こだわりとは明らかに異なる典型的な強迫症状を有しており、OCD と診断される場合もある。自験例で PDD と Tourette 症候群との併発患者 10 名について PDD を伴わない Tourette 症候群患者 40 名と比較したところ、チックの種類、ADHD 症状や自傷行為の頻度などに大差はなかったが、OCD の頻度は、併発患者では 60 %となり、PDD を伴わない場合の 20 %よりも有意に高率であった。この併発患者では、不安を解消するためではなくてぴったりする感覚を求めて行うとかやってはいけないと思えば思うほどやってしまうというよ

うな Tourette 症候群に特徴的な強迫症状を有することが多かった。

典型的な Tourette 症候群患者は社交的であり周囲へ気を使う傾向が強く気持ちの表現も上手なことが多く、PDD の三主徴に含まれる対人的相互反応の質的障害およびコミュニケーションの質的障害とは矛盾するのに、両者が比較的高率に併発するのは独特の強迫性が共通するためではないかと思われる。

適応や発達への影響

PDD にチック障害を併発した場合にその発達や適応へどのような影響を及ぼすかをみると、先に述べたノースダコタでの疫学研究では、Tourette 症候群を併発した PDD 12 名は、併発しない PDD 47 名よりも、IQ、受容性および表出性言語能力が有意に高く、てんかんの頻度が有意に低かったという¹⁾。このことから、Tourette 症候群の併発は PDD の改善の指標であるとの仮説まで立てられた。

しかし、自験例の Tourette 症候群を伴う自閉症 2 名は、青年期になつても、シンボル機能が認められるものの比較の概念を獲得していない認知発達段階にとどまっており、知的な遅れは重度であった⁴⁾。この 2 名では人や物に繰り返し触る行動、強い同一性の保持も長期間持続しており、適応面も含めて予後不良であった。通常の随意運動よりも激しい動きの複雑チックが、突然跳んだり跳ねたりスキップするなどのように全身に急速に広がり、しばしば種類・頻度・強さを変動しながら長期間にわたるものをお“全般性チック”と定義すると、76 名中でさらに 3 名の PDD 患者が“全般性チック”を併発しており、いずれも反復行動が目立って適応が不良であった。

また、イギリスにおける疫学研究では、IQ の測定は行われなかつたが、自閉症でも Asperger 症候群でも Tourette 症候群の併発の頻度が近似していたことから、Tourette 症候群の併発は発達の遅滞にかかわらず起こると示唆された²⁾。イタリアの臨床例でも精神遅滞の程度とチックの重症度は相関しており、チックの併発が良い発達の指標ではないことが示された³⁾。

PDD では、動きが急に止まってしまって奇妙な姿勢のままでいることが続くというカタトニアが特に青年期以降に出現して適応を妨げる。自験例ではカタトニアを伴つた PDD 患者 11 名中の 3 名が Tourette 症候群をも併発していた⁶⁾。チック障害を伴う PDD では、こだわりやそれに関連する自傷などの攻撃的行動が出現する可能性がある一方で、自発的な行動がとりにくくなってしまう可能性もあると思われた。

いずれにしても、PDD では発達の遅滞の有無や程度にかかわらず Tourette 症候群をはじめとするチック障害が併発することがあり、併発によって発達が促進されることではなく、適応が悪くなると思われる。

治療や支援とのかかわり

これまで述べてきたように PDD にチック障害を併発すると、チックのみならず衝動の抑制の悪い強迫的状態が目立ち、適応が悪くなる可能性があるということを念頭においておきだけでも、PDD の治療・援助を行う上で役立つと思われる。

一つには、チック障害の併発に伴う特徴に配慮した対応の工夫である。たとえば、ちらっと目にしたまたは耳にしたことに誘発されて突如として行動する傾向があるので、不必要的刺激を減らして安心を得られるように環境を整備するとよいだろう。また、衝動的・強迫的な行動は本人がやめようと思ってもやめられるものではなく、むしろやってはいけないと思うほどやってしまうことがあるので、それを力強く抑えようとすると本人とかかわる人々との関係が悪化すると思われる。やりたくなくてもやってしまうという本人の気持ちを受け止めて本人との信頼関係をつくりつつ、そしてある程度は本人の行動を許容しつつ、より適応的な方向に進めていくことが望まれる。

もう一つには、薬物療法の検討がある。PDD を伴わない Tourette 症候群と比較すると、薬物療法の切れ味はやや鈍い印象はあるものの一定の効果が期待できる。PDD のさまざまな行動上の問題に使用されることもあるリスペリドンなどの抗精神病薬の使用が考えられる。また、ADHD 症状に対して薬物療法を行う際にチック障害の併発が問題になる可能性がある。ADHD 症状を伴う PDD 患者と自閉症状のない ADHD 患者とでは中枢刺激薬による ADHD 症状の改善度に差がなく、チックや反復行動の増悪を認めなかったとの報告がある²⁾。慎重に検討することが望まれよう。

おわりに

PDD とチック障害、とりわけ Tourette 症候群との併発が状態像に影響し、治療や支援のうえでも配慮が大切なことを述べたが、病態と関連した意義は十分には明らかになっていない。PDD と Tourette 症候群の併発の検討が両者の病態の理解を深めるうえで役立ち、より良い治療や支援につながることを期待する。

(金生由紀子)

引用文献

- 1) Burd L, et al. Is development of Tourette disorder a marker for improvement in patients with autism and other developmental disorders? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26 (2): 162-165.
- 2) Baron-Cohen S, et al. The prevalence of Gilles de la Tourette syndrome in children.

- and adolescents with autism : A large scale study. *Psychol Med* 1999 ; 29 (5) : 1151-1159.
- 3) Canitano R, Vivanti G. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism* 2007 ; 11 (1) : 19-28.
 - 4) Kano Y, et al. Tourette's disorder coupled with infantile autism : A prospective study of two boys. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1988 ; 42 (1) : 47-57.
 - 5) Burd L, et al. Tourette syndrome and comorbid pervasive developmental disorders. *J Child Neurol* 2009 ; 24 (2) : 170-175.
 - 6) Ohta M, Kano Y, Nagai Y. Catatonia in individuals with autism spectrum disorders in adolescence and early adulthood : A long-term prospective study. *Int Rev Neurobiol* 2006 ; 72 : 41-54.
 - 7) Santosh PJ, et al. Impact of comorbid autism spectrum disorders on stimulant response in children with attention deficit hyperactivity disorder : A retrospective and prospective effectiveness study. *Child Care Health Dev* 2006 ; 32 (5) : 575-583.

参考文献

- ・金生由紀子. トウレット症候群と自閉症. こころの臨床 à la carte 2004 ; 23 (3) : 295-299.
- ・桑原 齊, 金生由紀子. 発達障害としてのチック障害. 原 仁 (編). 発達障害医学の進歩 18. 東京: 診断と治療社; 2006. pp19-28.
- ・金生由紀子, 宮倉久里江 (編). 子どものチックとこだわり. こころのりんしょう à la carte 2008 ; 27 (1) : 3-142.
- ・金生由紀子. 小児のトウレット障害 (2) その併存症. 小児の精神と神経 2008 ; 48 (4) : 318-325.
- ・金生由紀子. チック障害. 日本臨牀 2010 ; 68 (1) : 114-118.

1) Gilles de la Tourette 症候群をめぐる最近の話題

東京大学大学院医学系研究科准教授 金生由紀子

key words Gilles de la Tourette syndrome, tics, obsessive-compulsive disorder (OCD), attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), fronto-striato-thalamic circuit, regulatory control

要 旨

重症チック障害であるGilles de la Tourette症候群（GTS）について過去2年間の発表論文を中心に最近の研究動向を述べた。GTSには強迫性障害（OCD）や注意欠如・多動性障害（ADHD）をはじめとする併発症をしばしば伴い、生活の質Quality of Life (QOL) や心理社会的機能にチック以上に影響を与えていた。神経生理や脳画像研究から、自己制御にかかわる前頭-線条-視床回路の異常が指摘され、チックを随意的にコントロールしようとしてこの回路の活性が高まっている可能性も示唆された。遺伝子解析は進行しているが、決定的な知見は得られていない。薬物療法では、無作為統制研究（RCT）でないもののアリピプラゾールの有効性を示す報告が複数あり、トピラマートの有効性を示すRCTの報告が一つある。薬物療法以外では、難治患者には脳深部刺激療法（DBS）が最も期待できる脳外科治療であるものの併発症を考慮すべきと指摘された。また、チックの随意的コントロールをめざす包括的な行動療法の有効性がRCTによって示された。

動 向

重症チック障害であるGilles de la Tourette症候群（GTS）について、臨床症状から脳機能や遺伝子まで多面的に研究が進められている。PubMedで“Tourette”をキーワードにして英語論文を検索すると、2010年8月までの1年間に147編、その前の1年間に120編が出版されており、国際的にますます活発に研究されている。本稿では、過去2年間に行われた臨床研究のほとんどのカテゴリーを網羅したが、紙幅の事情で免疫の問題を含めた環境因などを割愛した。ちなみに、溶連菌感染症後の自己免疫疾患（pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: PANDAS）が注目されて以来免疫系の検討が一貫して行われてきたが、患者の大多数を説明するには至っていない¹⁾。

A. 臨床症状・表現型

かつてGTSで特徴的とされた複雑音声チックであるコプロラリア及び関連症状について国際的データベースによるGTS患者597名のデータを

検討したところ、コプロラリアは生涯のある時点での男性の19.3%、女性の14.6%に認められ、出現年齢は平均11歳で、チックの発症の5年後であり、早期に出現しても長期に持続するとは限らなかつた²⁾。

しばしば問題になる併発症についてみると、デンマークのGTS小児患者では併発症のない者は10.2%のみであり、注意欠如・多動性障害(ADHD)や強迫性障害(OCD)を伴うと、そうでない場合と比べて、怒り、季節性感情障害の症状、睡眠障害、抑うつ症状が有意に高率であり、併発症があるとチックがより重症な傾向があつた³⁾。日本のGTS患者でも強迫症状を併発すると、衝動性/攻撃性、不登校、自傷行為が高率であり、チックがより重症であった。また、併発症としては多動性障害よりも強迫症状の方がより影響が大きいと示唆された⁴⁾。併発する強迫症状について Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scaleを用いてディメンジョン別の評価をしたところ、攻撃ディメンジョンの強迫症状が顕著な群では社会的機能が最も低くコプロラリアが最も高率であった⁵⁾。GTSのみの成人患者80名とGTS+ADHDの成人患者64名との間では、チックの重症度に差がなかつたが、うつ、不安、強迫行動及び不適応行動がGTS+ADHD患者で有意に多かつた。コプロフェノメナとエコフェノメナ及びADHDの家族歴についても有意な群間差があつた⁶⁾。広汎性発達障害 pervasive developmental disorder (PDD) の併発についてGTS国際的データベースコンソーシアム登録の7288名のデータを解析したところ、334名(4.6%)で併発を認めた。ロジスティック解析によると、GTSとPDDとの併発を予測する因子として、男性、チック/GTSの家族歴のないこと、併発症数の多さが認められた⁷⁾。また、カルテ調査で統合失調症の併発を調べると、GTS患者399名中10名(2.5%)で併発が認められ、一般人口

の1%よりも有意に高率であった。発症年齢が13歳以前である者は6名であり、100,000名に1～2名という予測値の752倍であった⁸⁾。

生活の質 Quality of Life (QOL) や心理社会的機能に関する報告も重なつてゐる。イギリスのGTS小児患者 57名ではQOLはイギリスの標準的サンプルよりも悪く、不良なQOLはチックの重症度、ADHDの診断、強迫行動の増加と相関していた⁹⁾。チックの重症度が軽度～中等度であるGTS小児・青年患者56名(5～17歳)では、QOLにはチックの重症度ではなくてADHD及びOCDが有意に関連しており、ADHDの中で不注意優勢型でよりQOLが低かった¹⁰⁾。ドイツのGTS成人患者200名(平均34.9歳)では、健康関連QOLがドイツの一般人口と比較して不良であり、最も影響を受けた領域は、不安/うつ(57.1%)であり、痛み/不快感(47.5%)が次いでいた。重回帰分析によると、健康関連QOLに寄与する因子はうつ、症状の重症度、年齢であり、特にうつの影響が大きかった¹¹⁾。GTS小児・青年患者71名(7～17歳)で身体的、心理社会的健康を評価して併発症の有無で4群に分けて検討したところ、GTS+ADHD群及びGTS+ADHD+OCD群ではほとんどすべての心理社会的領域得点が標準人口よりも有意に低かったが、GTSのみ群ではほとんどの領域で標準人口と差がなかつた¹²⁾。小児期に診断されたGTS患者65名を18歳前後の地域の対照と比較すると、心理社会的機能を示すCGAS得点が有意に低く、ADHD、うつ病、学習障害及び素行障害の割合が有意に高かつた。GTS患者では、不良な心理社会的転帰はADHD、OCD及びチックの重症度により強く関連していた¹³⁾。GTS小児患者314名と対照81名について心理社会的及び教育的転帰を評価したところ、GTS患者では、59.0%が何らかの教育的援助を必要としており、44.7%がいじめを受けており、61.8%がTSに伴う問題のために社会的

活動に参加することからひきこもっていた。GTS患者では心理社会的及び教育的問題が有意に多く、ADHDやOCDの併発があるとこれらの問題の率が高かった¹⁴⁾。GTS成人患者180名について心理社会的機能に対する影響を調べたところ、多くのGTS患者は生活及び経済的支援を家族から受け続けているものの、比較的よい心理社会的適応をしていたとの報告もある。GTS成人患者にとって、障害に対処する上で、個人的な受容と医療の使用が最も重要な因子であり、音声チックの重症度は運動チックの重症度よりも機能に大きな影響を与えていた¹⁵⁾。

B. 痘学

早期の疫学研究ではGTSは稀と考えられていたが、比較的最近に地域の通常学級の生徒を対象に類似の方法で行った2つの予備的研究と12の大規模な本格的研究から5～18歳の間で頻度は0.4%～3.8%とされ、国際的に研究された小児・青年420,312名のうちで3,989名(0.949%)がGTSと診断された¹⁶⁾。アメリカで2007年に実施された全国調査から6～17歳の小児・青年における頻度をみると、親の報告によるGTSの生涯頻度は1000名中3名であり、男児で女児の3倍、12～17歳で6～11歳の2倍であった¹⁷⁾。

C. 神経心理及び神経生理

抑制に関連するGo/No Go課題を用いてGTS男児小児患者と対照を比較したところ、成績の正確さや誤反応時間は両群間に差はないが、GTS患者で正反応は遅く、長い時間をかけることによって高い正答率を得ていると示唆された¹⁸⁾。

刺激反応適合性パラダイムによって刺激評価と運動過程を調べたところ、GTS成人患者では対照と比べて、反応は速いがP300の潜時が遅く、

前運動反応選択過程は速く起こっても刺激評価は遅いと示唆された¹⁹⁾。自分のペースでの指運動課題を行っている時に脳磁図を測定したところ、GTS患者では対照と比べて、運動前及び運動中に反対側の半球で事象関連非同期性が有意に増加する一方、運動の終了に続いて同側の運動皮質で事象関連同期性が増加していく、運動皮質の活動性が異常に増大してより強い抑制をもたらしていると示唆された²⁰⁾。経頭蓋磁気刺激 transcranial magnetic stimulation を用いて運動皮質の興奮性を調べたところ、GTS患者では対照と比べて、短い間隔の皮質内抑制が安静時には低下していたが、単純な運動課題開始後に抑制が増していく、運動皮質の興奮性は高次の運動領域及び前頭皮質からのトップダウンの統制下にあると示唆された²¹⁾。

D. 脳画像

1. 形態画像

服用歴のない“純粹”なGTS男児患者38名(10～15歳)で磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) を実施して voxel-based morphometry (VBM) を用いて対照38名と比較したところ差を認めなかったとの報告²²⁾があるが、過去の報告からは生涯にわたる尾状核の体積の減少をはじめとする相違が指摘されている²³⁾。GTS患者34名(10～25歳)と対照32名についてMRIによる脳形態を比較したところ、GTS患者では前頭-頭頂及び身体感覚-運動皮質が有意に薄いこと、GTS患者の中でも男児では女児よりも前頭-頭頂皮質が有意に薄いこと、チックの重症度と身体感覚-運動皮質の厚さとには有意な負の相関があることが認められた²⁴⁾。未服薬で併発症のないGTS男性成人患者19名と対照20名についてMRI形態画像をVBM及びmagnetization transfer imaging(MTI)を用いて比較した研

究からは、前頭葉の結合及び投射纖維の異常が帯状回の脱抑制及び基底核機能の異常をもたらすと示唆された²⁵⁾。GTS患者同胞対16組（10～25歳）でMRI形態画像を検討したところ、健常二卵性双生児では前頭部の類似性が低いのに、GTS患者同胞では中前頭・運動/帯状/島皮質で類似性が高く、自己制御過程を媒介する運動-帯状-島皮質ニューロンシステムの成熟の障害が仮説された²⁶⁾。併発症との関連では、GTS男児患者17名（9～16歳；8名がADHD併発）及び比較群17名について3次元MRI画像データを用いて扁桃体と全脳の体積を比較したところ、GTS患者では左半球の扁桃体の体積と全脳に対する扁桃体の割合が有意に減少しており、扁桃体の体積はチックの重症度ではなくてADHD症状と関連していた²⁷⁾。GTS患者163名と対照147名との間で小脳のMRI形態画像を比較した研究もあり、小脳半球の体積が両側で減少していて、これらの局所的な体積減少はチックの重症度や運動の脱抑制の増強を伴っていた²⁸⁾。

最近では拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging (DTI) を用いた報告の増加も目立つ。GTS小児患者15名（平均11.6歳）でvoxel-based analysis (VBA) と Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) という新しい手法を組み合わせて対照14名と比較したところ、白質では左外包及び両側の梁下束経路を含む皮質線条体投射回路における拡散係数 apparent diffusion coefficient (ADC) の増加、灰白質では両側眼窩前頭皮質、左被殻、左島皮質におけるADCの増加が認められた²⁹⁾。GTS小児患者18名と対照12名とを比較すると、GTS患者では左側で尾状核と前-背外側-前頭皮質との間に結合確率が有意に低下しており、GTSにおける前頭-線条体-視床回路の異常な結合が確認された³⁰⁾。

一方、未服薬のGTS成人患者15名と対照とを比較したところ、GTS患者では両側の白質で局

所異方性度 fractional anisotropy (FA) 値が増加していてFA値のピークが左後中央の脳回の下で認められた。局所FA値はチックの重症度と逆相関をしていたことから、白質の微小構造の変化は身体感覚過程の適応的再組織化を表すと示唆された³¹⁾。また、GTS患者19名と対照を比較した報告³²⁾ やGTSの診断が不一致である一卵性双生児対（男性、20歳）の報告³³⁾ から、GTS患者におけるFA値の低下から脳梁における半球間白質結合の変化が確認された。

2. 機能画像

GTS患者51名と比較群69名との間で瞬目時と瞬目の抑制時についてfunctional MRI (fMRI) を施行して比較したところ、GTS患者では瞬目の抑制時に前頭皮質及び線条体がより強く活性化しており、年齢が上がるにつれて背外側・下外側前頭前皮質及び尾状核の活性が増しており、チックの重症度が被殻及び下外側前頭前皮質の活性と逆相関していた。GTS患者における前頭線条体回路の活性化が半随意運動の調整制御を維持するのを助けている可能性が示唆された³⁴⁾。自己制御の神経基盤を明らかにするためにGTS患者42名と対照37名でSimon課題を用いてfMRIを実施したところ、両群共に小児よりも成人で全体的に活性が高く、年齢に関連して全体的な皮質活性から前頭線条体活性に変化する傾向が認められると共に、年齢群を通じてチックの重症度は前頭活性と正の相関があった。チックの持続しているGTS成人患者では、自己制御課題の実施にもチックの制御にも寄与する前頭線条体回路の活性に障害があると示唆された³⁵⁾。

また、GTS青年患者33名でresting-state functional connectivity MRI (rs-fcMRI) を測定して2つの課題コントロールネットワーク（前頭-頭頂及び帯状-弁蓋部）に着目して定型発達と比較したところ、GTS患者では未熟な結合が広範囲

に認められたが、特に前頭-頭頂ネットワークでより重度の結合の偏りがあると示唆された³⁶⁾。

PET研究では、GTS成人患者33名について、[11C]ジヒドロテトラペナジン及び[11C]メチルフェニデートをリガンドとして測定したところ、これらの結合は線条体のいかなる部位でも対照と差がなく、しかも結合値は臨床評価に相関ではなく、線条体ドパミン神經分布が増加していたとの先行研究と異なりGTSに異質性があると示唆された³⁷⁾。服薬歴のないGTS成人患者について、[11C]FLB 457をリガンドとしてベースラインとアンフェタミン投与時について対照と比較したところ、アンフェタミン投与で両群共に多くの領域でドパミン放出が増加したものの、GTS患者ではドパミン放出の増加する領域が有意に広く前帯状回及び内側前頭回まで含んでより前方に広がっており、視床皮質回路の興奮性が示唆された³⁸⁾。さらに、PETとDTIとを組み合わせた研究では、GTS小児患者16名について、尾状核でより拡散異常のある側でセロトニン合成の上昇が認められ、GTSにおけるセロトニン合成の異常な増加に関連する尾状核の非対称で未熟な微小構造が示唆された³⁹⁾。

E. 遺伝子解析

アメリカトウレット協会の後援で国際遺伝コンソーシアムが組織されて、2040名を対象に全ゲノムスキャン(GWAS)から、2pにGTSとの強い連鎖を認めたが、決定的ではない。イタリアの4世代の家系ではGTSまたは慢性運動性チック障害またはOCDを罹患とみなしてGWASを行ったところ、14q31.1で連鎖を認めた(LOD = 3.29)⁴⁰⁾。ユタの大家系を用いたGWASでは、YGTSSのチック得点を指標とすると1pで連鎖を認め(LOD = 3.3)、GTSの確定診断を指標とすると3pで連鎖を認めた(LOD = 3.1)⁴¹⁾。

最近数年にわたり注目されてきたSlit and Trk-like 1 (SLTRK1) 遺伝子についてはGTSで重要な役割を果たすとは言いがたいとの報告もある⁴²⁾。神經伝達物質との関連では、南アメリカ分離サンプルを用いてドパミン2リセプター遺伝子領域で9つの一塩基多型 single nucleotide polymorphism (SNP) を調べたところ3つで関連が認められ、ドパミン系とGTSとの関連が示唆された⁴³⁾。セロトニン系については、リセプターとトランスポーターの遺伝子の多型解析したところ、その中でもHTR2Cの多型とGTSとの間に有意な関連を認めた⁴⁴⁾。2世代家系の連鎖解析によって、ヒスタミン生合成の律速酵素であるL-ヒスチジン脱炭酸酵素をコードしているHDC遺伝子の稀な機能変異を同定して、GTSにおけるヒスタミン系の役割を指摘する報告もある⁴⁵⁾。免疫にかかわる遺伝子の解析から、インターロイキン1リセプターアゴニスト遺伝子の多型との関連も指摘されている⁴⁶⁾。

また、GTS患者111名でGWASを行ったところ10名で5つのde novo または反復性のコピー数多型 copy number variant (CNV) を認めて、対照73名で皆無であることと大きく異なり、この5つのCNVのうちの3つは他の精神疾患との関連も示唆されている⁴⁷⁾。

F. 薬物療法

新規抗精神病薬の検討が行われており、感情の爆発をしばしば伴うGTS小児・青年患者の後方視的観察研究ではアリピプラゾールの12週間服用後に平均服用量12.3mg/日でチックの改善を100%に、感情の爆発の改善を96%に認めた⁴⁸⁾。薬物療法抵抗性のGTS小児・青年患者(9~19歳)を対象にアリピプラゾールを10週間使用したオープン研究ではYGTSSの平均チック得点がベースラインの28.2から終了時の16.7まで減少