

- 診した発達障害児の一例. 児童青年精神医学とその近接領域, **25**, 182-204.
- 松山國裕, 谷村寛, 柴田長生他(1975): 重症発達障害児の発達と療育課題. 児童精神医学とその近接領域, **16**, 282-295.
- 村井潤一, 田中昌人(1960): 発達障害における極性化過程の研究(1) 精神薄弱児研究を通じての問題提起. 児童精神医学とその近接領域, **1**, 135-149.
- Odgers, C. L., Caspi, A., Broadbent, J. M. et al. (2007): Prediction of differential adult health burden by conduct problem subtypes in males. *Archives of General Psychiatry*, **64**, 476-484.
- 塩川宏郷(2007): 不登校と軽度発達障害. 子どもの心とからだ, **16**, 11-14.
- 土岐淑子, 諸岡美知子(2007): 早期診断・療育モデル 1 地域中核都市での展開. 発達障害研究, **29**, 71-73.
- 宇佐川浩(1978a): 発達障害幼児の治療教育における方法論と診断論の検討 I—臨床方法論を中心として—. 児童精神医学とその近接領域, **19**, 125-136.
- 宇佐川浩(1978b): 発達障害幼児の治療教育における方法論と診断論の検討 II—診断・評価を中心として—. 児童精神医学とその近接領域, **19**, 201-214.
- 吉川徹(2007): 軽度発達障害と学校適応. 児童青年精神医学とその近接領域, **48**, 111-117.

ADHD の神経生物学的病態と衝動性との関連について

飯田順三*

KEY WORDS

- ・ ADHD
- ・ 衝動性
- ・ 実行機能障害
- ・ 報酬系の機能障害
- ・ 事象関連電位

SUMMARY

ADHD は不注意、多動、衝動性の行動の障害を特徴とする疾患であり、その神経生物学的基盤として実行機能障害と報酬系の機能障害が存在し、その両者を並列した皮質—線条体—視床—皮質回路 (CSTC 回路) の病態モデルが提唱されている。また ADHD ではドパミン神経の機能低下が示唆されていて、そのことが実行機能障害や報酬系の機能障害と関連していると考えられる。さらに衝動性の指標として事象関連電位が注目されていて、MMN や N2 成分がその候補として取りあげられている。

はじめに

近年、注意欠如・多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder: ADHD) 研究の進歩には特筆すべきものがある。ADHD の生物学的基盤について神経心理学、神経解剖学、神経化学、神経生理学、神経薬理学、遺伝学などの見地から研究がすすんでいる。特に MRI や positron emission tomography (PET) などを用いた画像研究の治験が集積しつつある。ADHD は不注意、多動、衝動性の行動の障害を特徴とする幼児・児童期に発症する障害である。そして ADHD はまず行動の抑制が障害されており、普通ならばこの行動抑制のもとで形成される実行機能が障害されていると考えられている¹⁾。実行機能とは、① 反応を一時的に抑止し、適切な時間・事態に反応するために留保しておく能力、② 一連の行為を適切に並べるなどの方略的プランニング、③ 重要な外来情報を処理して記憶として蓄えておく作業などを含む課題の心的表象化、④ 将来予想される事態を

心的表象として形成する能力などがあげられる。ADHD ではこれらの機能が障害されているため、課題に合わない反応を抑制できず、目標に合った反応を選択し、実行することができない。また慣れない複雑な協調運動の連鎖を実行できず、目標に合った運動を持続できず、情報を感知することに鈍感で、中断した行動を再開する能力に欠け、イメージにもとづく行動の制御ができない可能性が高い。つまり実行機能障害と衝動性は密接に関係しているのである。

ADHD の衝動性は DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders)-IV-TR の診断基準では「質問が終わらないうちに出し抜けに答える」「順番を待つのが苦手である」「他人を妨害し邪魔する」の3つの項目がある。ここでの衝動性とは平易に言えば「こらえ性のなさ」「がまんのなさ」であるが、ストレス耐性の低さと行動抑制の難しさと理解することもできる。こうした意味での衝動性は多動性よりも加齢による推移が少なく、青年期以降にも転職の多さや衝動買いのような形

で残っていくことが多い。また衝動性は動的な方向へ向かうとはかぎらない。嫌になるとすぐに投げ出してしまうこと、気に入るとそのものから離れられないことなどを衝動コントロールのまずさの現われと考えることもできる。

1. 形態的脳画像研究

形態的脳画像研究において、小児 ADHD 患児を対象とした脳画像研究 21 報をメタ解析した結果が報告された²⁾。この 21 報では ADHD 群 565 名、対照群 583 名で平均年齢はおおの 11.0 (9.08~14.6) 歳, 11.3 (9.3~14.8) 歳であった。測定は 1.5 テスラの MRI で行われた。その結果、3 試験以上で脳容積に有意な差がみられたのは、小脳虫部、脳梁膨大部、小脳、尾状核で 2 試験では前頭前野、前頭葉であり、ADHD 群が対照群より有意に脳容積の低下がみられた。小脳は運動調節、感情調節、計画、ワーキングメモリーなど ADHD に関係深い機能を担う領域である。前頭前野は注意持続、ワーキングメモリー、抑制機能など実行機能を構成する認知機能に関与している。尾状核などの基底核は運動機能、実行機能、モチベーションに関与している。

また Seidman ら³⁾は成人 ADHD 患者 24 名と健常対照者 18 名の脳容積を測定し、その結果 ADHD 患者は背外側前頭皮質と前部帯状回が有意に小さく、また皮質全体の灰白質も有意に小さい結果であった。前部帯状回は注意調節、反応抑制、感情調節、自己モニタリング、覚醒調節、認知対象の決定、モチベーション、報酬などに関与している。小児期の形態的異常が成人期にも続いていることが示された。

上述の各脳領域は機能関連や繊維結合が認められるため、ADHD の病態生理をネットワーク障害の視点で考える研究者もいる。Ashtari ら⁴⁾は前頭葉—小脳間の白質異常を diffusion tensor imaging (DTI) を用いて報告し、Casey ら⁵⁾も同様の手法で前頭前野—尾状核間の白質異常を報告している。

つまり実行機能と関連する前頭前野、前部帯状回、線条体、小脳の異常が報告されている。

2. 機能的脳画像研究

機能的脳画像研究では実行機能課題遂行時に fMRI や PET で測定した神経活性を健常被験者を対照に ADHD 患者について検討した 16 試験のメタ解析した結果が報告されている⁶⁾。その結果、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た。なかでも前頭前野の機能不全は広域にわたり、前部帯状回皮質、背外側前頭皮質、下前頭皮質、眼窩前頭皮質で活性が低く、また基底核や頭頂皮質でも有意な低下がみられた。

Schulz ら⁷⁾は GO/NOGO 課題を行い、fMRI で前頭前野活性を評価したところ、非寛解群と寛解群で結果が異なり、寛解群は健常対照者により近いと報告している。また Tamm ら⁸⁾は抑制能力を負荷する課題を用いて fMRI による活性を測定したところ、健常対照群に比較して ADHD 群は有意に前部帯状回の活性が低下していた。Fallgatter ら⁹⁾も GO/NOGO 課題を用いて前部帯状回の活性が低下していたことを報告した。カウンティング・ストループ課題を実施した際の fMRI による脳活性においても ADHD 患者は健常対照者よりも有意に前部帯状回の活性が低下していた。

ADHD の治療薬としてメチルフェニデート (MPH) が有効であるが、MPH の投与前後での脳活性が検討されている。Schweitzer ら¹⁰⁾によると成人 ADHD にワーキングメモリー課題を実施し、前頭前野の活性低下、前部帯状回皮質から眼窩前頭皮質の活性低下と線条体の活性低下が認められた。

つまり機能的脳画像研究においても、前頭前野、前部帯状回皮質、背外側前頭前野皮質、眼窩前頭皮質、線条体などの実行機能と関連する部位の異常が報告されている。

3. 報酬系の機能障害

ADHD の実行機能障害については従来より指摘されている。最近はそれに加えて報酬系の機能障害が指摘されるようになった。報酬系回路の異常は心理学的には報酬の強化が低下し、報酬を魅力的に感じる効果が持続せず、遅い報酬を徐々に待てなくなり、衝動的に代替の報酬を選択することや報酬を得るまでの主観的な時間を短

縮す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ことである。つまり報酬系の機能障害も衝動性と関連しているのである。

そこで ADHD の報酬系機能に関する画像研究がみられるようになった。Scheres ら¹¹⁾は 12~17 歳の ADHD 患者 11 名と健常対照群 11 名に報酬の期待を与える課題を実施し、そのときの腹側線条体（側坐核）の活性化を fMRI を用いて検討した。その結果、ADHD 患者では報酬期待時の側坐核の活性が健常群より有意に低下していた。また Volkow ら¹²⁾は ADHD と健常な児童に対して正解すれば報酬を与えるという報酬を課した算数課題を実施した。低用量の MPH の経口投与において、健常な児童の線条体の細胞外ドパミン濃度に変化がなかったのに、ADHD 群では明らかな細胞外ドパミン濃度の増加が認められた。またこの算数課題に応じた MPH による細胞外ドパミン濃度の増加に比例してモチベーションが高まることが報告されている。すなわち MPH による報酬系が関与したモチベーションの増進作用が臨床効果を考えるうえで重要であることが示唆されている。また報酬系の機能の亢進は、実行機能の改善や維持にも関与している可能性が考えられる。そこで Sonuga-Barke¹³⁾はこれまでの神経解剖学的研究から実行機能障害と報酬強化障害を並列した「皮質—線条体—視床—皮質回路（CSTC 回路）」の病態モデルを提唱した。さらに岡田¹⁴⁾は小脳を加えた ADHD の病態モデルを呈示した（図 1）。

4. 低ドパミン仮説

Forssberg ら¹⁵⁾は ADHD ではドパミン神経の機能低下があることを報告している。14~15 歳の ADHD 患者 8 名と 14~16 歳の健常対照者 6 名を対象にドパミン神経前シナプス機能を PET を用いて L-[¹¹C]-dopa により測定した。その結果 ADHD 群はさまざまな脳部位においてドパミンの生合成が低下していることが認められた。

また Volkow ら¹⁶⁾によって ADHD と健常な成人の脳内ドパミンの活動を調べるために [¹¹C] raclopride を用いた PET による脳画像解析が行われた。メチルフェニデート 0.5 mg/kg の静脈内投与後に [¹¹C] raclopride を投与することにより脳内の細胞外ドパミン濃度の動態が検討された。その結果、ADHD 群の尾状核

における細胞外ドパミン濃度の増加作用が健常群よりも有意に弱かった。このように ADHD ではドパミン神経系の機能的な異常の存在が認められた。さらには、この ADHD 群の尾状核におけるドパミンの反応減弱は臨床的な不注意症状と相関していることが示唆された。このように ADHD の生物学的基盤としてドパミン放出の減少、あるいはドパミン合成の低下があるため、シナプス間隙のドパミン濃度が慢性的に減少した状態となり、結果として後シナプスへの伝達低下が生じていると考えられる。ドパミンの再取り込み阻害作用を有するメチルフェニデートが ADHD の諸症状に効果的な理由がここにあると考えられる。

ドパミンは脳内に 4 つの主要な経路が存在するが、側座核に投射する中脳辺縁系ドパミン経路は報酬系の機能と強く関連しており、中脳皮質と背外側前頭前野に投射する中脳皮質ドパミン経路は実行機能と強く関連していると考えられる。そのためドパミンの低下が実行機能障害や報酬系の機能障害の要因となっていると考えられる。また黒質線条体ドパミン経路が多動と衝動性の両方に関連する有力な候補であるという説もある。このようにドパミンの低下が実行機能障害と報酬系の機能障害を誘導し、それにより衝動性が亢進するという場合と、直接黒質線条体ドパミン経路に関与して衝動性が亢進する場合は考えられる。

5. 事象関連電位

ADHD の認知や注意の障害に注目して神経生理学的研究がされてきたが、近年事象関連電位の研究がされている。これまで P300 の障害が ADHD における認知障害の指標となることが指摘されている。最近はそのに加えて注意関連電位が注目されている。意識的・能動的な注意機能を反映する成分（意識的な統御処理）で、選択的注意の指標と考えられる Negative difference (Nd) と注意を向けていない意識野に出現する予期せぬ刺激の弁別（無意識的な自動処理）を反映する mismatch negativity (MMN) が検討されている。Ito ら¹⁷⁾は ADHD 群と健常対照群との比較で ADHD 群は Nd や MMN の振幅が有意に低下していることを報告した。

また Negoro ら¹⁸⁾は虐待や愛着障害などの環境要因で

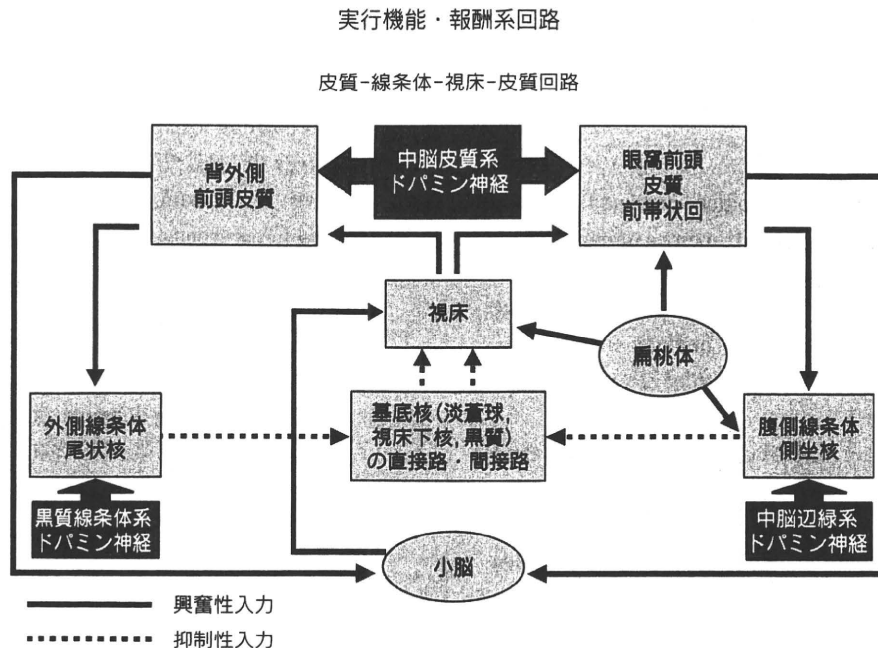


図 1. ADHD における実行機能と報酬系回路
 (Sonuga-Barke EJ *et al*, 2003¹³⁾, 岡田俊, 2008¹⁴⁾より改変引用)

みられる ADHD 様の症状をもつ患児と本来の ADHD 患児の事象関連電位を検討した。その結果、環境要因で生じた ADHD 様の症状をもつ患児には ADHD 患児でみられる事象関連電位の異常が認められなかった。このことから虐待などの環境要因でみられる ADHD 様症状と ADHD を鑑別する指標として事象関連電位が有用である可能性が示唆された。さらに澤田ら¹⁹⁾は衝動性と MMN の関係を報告している。ADHD 児では ADHD の重症度の指標となる ADHD-RS の多動・衝動性サブスケールのスコアと MMN の潜時が正の相関を示し、MMN の振幅が負の相関を示した。つまり ADHD 児では衝動性が強いほど MMN の潜時が延長し、振幅が低下することがみられ、MMN が衝動性の指標となる可能性が示唆された。これは ADHD 児が先行刺激を手がかりにできにくいために、刺激に対する感受性が亢進していて、刺激に対する不安も強く、そのことが衝動性と関連しているのではないかと推測される。

ADHD では反応抑制の困難がみられ、反応抑制機能の評価に GO-NOGO 課題や持続処理課題 (continuous performance test : CPT) が用いられる。それらの課題で NOGO 刺激提示後約 200 ミリ秒に惹起する陰性電位

が N2 で前頭部優位に分布し NOGO 電位ともよばれている。ADHD 群は健常対照群にくらべて NOGO 電位の出現率が低下し、振幅が低下しているとの報告²⁰⁾がある。ADHD では反応抑制機能に異常があること、つまり衝動性を事象関連電位により客観的に呈示できることが示唆されている。

おわりに

近年、児童精神医学の分野では発達障害に関する相談が急増していて、研究の面でも ADHD や広汎性発達障害に関するものが増えてきている。ADHD に関しては神経解剖学的知見より病態の神経生物学的基盤として実行機能障害と報酬系の機能障害が示唆されている。その両者の障害により不注意、多動、衝動性という行動上の問題が生まれると考えられる。しかし、ADHD は不注意型と多動衝動性型に区別されるのであるから ADHD の衝動性は不注意と同じ病因ではない可能性がある。メチルフェニデートが有効であることから低ドパミン仮説は有力であるが、決定的になっているわけではない。メチルフェニデートやアトモキセチンなどの薬物がどの症状に有効であるかも検討する課題である。まだまだ

ADHD の病態については不明なことが多い。



文 献

- 1) Barkley RA : Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* **121** : 65-94, 1997
- 2) Valera EM, Faraone SV, Murray KE *et al* : Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **61** : 1361-1369, 2007
- 3) Seidman LJ, Valera EM, Markris Net *al* : Dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex volumetric abnormalities in adults with attention-deficit/Hyperactivity disorder identified by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* **60** : 1071-1078, 2006
- 4) Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL *et al* : Attention-deficit/hyperactivity disorder : a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* **57** : 448-455, 2005
- 5) Casey BJ, Epstein JN, Buhle J *et al* : Frontostriatal connectivity and its role in cognitive control in parent-child dyads with ADHD. *Am J Psychiatry* **164** : 1729-1736, 2007
- 6) Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX *et al* : The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder : an ALE meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* **47** : 1051-1062, 2006
- 7) Schulz KP, Newcorn JH, Fan J *et al* : Brain activation gradients in ventrolateral prefrontal cortex related to persistence of ADHD in adolescent boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **44** : 47-54, 2005
- 8) Tamm L, Menon V, Ringel J *et al* : Event-related fMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **43** : 1430-1437, 2004
- 9) Fallgatter AJ, Ehlis AC, Seifert J *et al* : Altered response control and anterior cingulate function in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Clin Neurophysiol* **115** : 973-981, 2004
- 10) Schweitzer JB, Lee DO, Hanford RB *et al* : A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD : alterations in resting blood flow and predicting treatment response. *Neuropsychopharmacology* **28** : 967-973, 2003
- 11) Scheres A, Milham MP, Kuntson B *et al* : Ventral striatal hyporesponsiveness during reward anticipation in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* **61** : 720-724, 2007
- 12) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS *et al* : Evidence that methylphenidate enhances the saliency of a mathematical task by increasing dopamine in the human brain. *Am J Psychiatry* **161** : 1173-1180, 2004
- 13) Sonuga-Barke EJ : The dual pathway model of AD/HD : an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* **27** : 593-604, 2003
- 14) 岡田俊 : AD/HD の神経生物学的基盤と薬物療法のターゲット. *臨床精神薬理* **11** : 597-608, 2008
- 15) 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** : 40-48, 2006
- 16) 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
- 17) Ito N, Iida J, Iwasaka H *et al* : Study of Event-Related Potentials in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Jap J Child Adolesc Psychiatry* **44** : S101-S111, 2003
- 18) Negoro H, Iida J, Iwasaka H *et al* : Can Event-Related Potentials (ERPs) be Useful for Differential Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD)? *Jap J Child Adolesc Psychiatry* **47** : S15-S25, 2006
- 19) 澤田将幸, 飯田順三, 根来秀樹ほか : 注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の衝動性と mismatch negativity (MMN). *精神科治療学* **21** : 987-991, 2005
- 20) Dimoska A, Johnstone SJ, Barry RJ *et al* : Inhibitory motor control in children with attention-deficit hyperactivity disorder : event-related potentials in the stop-signal paradigm. *Biol Psychiatry* **54** : 1345-1354, 2003

特集

緊張病(カタトニア)・再考

自閉症と緊張病 (カタトニア)

太 田 昌 孝

Key Words

autism, catatonia, diagnosis, treatment, comorbidity

1 はじめに

近年になりカタトニアの概念が広がって、統合失調症のみならず、気分障害や器質的障害についても用いられるようになってきている。

自閉症児者の思春期青年期において、動作が遅くなったり、繰り返し行動が増えるなどして、動作が止まってしまう現象がときどき見られる。臨床的には、無動状態に着目してストップモーションとか、凍り付き(freezing)と呼ばれたり、意思発動がないことに着目して、指示待ち状態と呼ばれることもある。また、部屋の境目で同じ行動を繰り返し動けなくなることや奇妙な動きをしたりポーズをとり続けたりすることがある。自閉症におけるこのような動作が遅くなったり止まったりする状態を主体とする運動の複合体を、Wingはカタトニア(catatonia)と呼んだ^{37,48)}。

ここでの自閉症とは、特に断らない限り自閉症圏障害(Autism Spectrum Disorders:ASD)あるいは広汎性発達障害(Pervasive developmental Disorders:PDD)をさす。ASDは社会的

な相互交渉の質的な障害、コミュニケーションの質的な障害、活動と興味の範囲の著しい限局性の3つの行動症状をもつ、人生の早期より認められる発達障害である。DSM-IV-TR¹⁾に従えば、ASDには自閉性障害、アスペルガー障害、非定型自閉症を含む特定不能の広汎性発達障害(PDDNOS)などのサブカテゴリーがある。そして、知的能力は広く低い方から高い方までに分布する。

ASDにおけるカタトニアあるいはカタトニヤ様症状は臨床的にしばしば経験されているがまとまった研究は少ない。本論はASDのカタトニアの診断、臨床的特徴および治療について記述し、その問題点のいくつかを考察することを目的とした。

2 ASDのカタトニアの症状と診断

1. カタトニアの症状と診断

DSM-IV-TRでは、緊張病あるいはそれと関連する状態について、一般身体疾患を示すことによる緊張病性障害、統合失調症の緊張型、気分障害による緊張病性の特徴の特定用語の3つの

診断基準が示されている。診断基準としては、①無動症、②過剰な運動活動性、③極度な拒絶、④姿勢保持などで示される随意運動の奇妙さ、⑤反響言語または動作、の5項目中2つ以上の項目が当てはまるときにカタトニアと診断されているとしている。これは、ICD-10の器質性緊張病性障害にほぼ相当する。

Finkら¹⁴⁾は、カタトニアの特徴的な症状として、無言症、混迷、拒絶症(抵抗性)、姿勢常同(カタレプシー)、蠟屈症、常同症、非影響性の亢進・黙従、両価性、反響現象、銜奇症をあげている。そして、無動、無言、混迷が一日の内で一時間以上続く場合とそうでない場合に分けた操作的診断基準を提起している。

2. ASDのカタトニア症状と診断

ASDにおいては、上記のようなカタトニア様の運動症状を併せ持つことがもともと多いので、カタトニアの診断に困難を伴う。加えるに、もともとの行動が増強した場合にカタトニアの症状に含まれるかどうかを吟味しなければならない。そのため、ASDに対する独自の診断基準が必要と考えられる。

Wingら³⁸⁾は、ASDのカタトニアの診断基準として、基本症状としては、運動と言葉の緩慢化、活動を起したり完遂したりすることの困難、他者による身体的なあるいは言語的な促しに依存することの増加、受動性の増加と自発性の低下の4項目を上げている。そして、しばしば伴う症状として昼夜の逆転、パーキンソン症状(振戦、眼球上転、ジストニア、奇異な硬直姿勢、凍り付いたような姿勢など)、興奮と不安焦燥、反復的儀式的行動の増加、をあげている

われわれは、カタトニアの奇妙な状態で止まってしまうことに着目し、カタトニアの診断基準として以下のような3つの基準をもうけた^{25,26,28)}。①思春期青年期になり、動作が途中でそのまま止まったままであったり、奇妙な姿勢を取り続けたりする状態があること、②その状態が起こると数分以上続き、一日に何回も出現すること、③それにより社会適応が障害を受

け、それが少なくとも3カ月以上続くこと、④除外診断として、明らかに薬物によるパーキンソン症状である場合やものを見ているなどの没頭と思われる場合は除外するとした。カタトニアの重症度判定として、軽度とは社会活動や職業面でわずかに障害があるが、全体の能率は損なわれていない程度とし、中度とは社会活動や職業面で明らかな障害がある程度し、重度とは本人も家族ともにカタトニアへの対処に強い困難や障害がある程度とした。この診断基準でもDSM-IV-TRの診断基準に十分に対応しているということが確認され、この基準の有用性が認められた。

3. ASDにおけるカタトニアの特徴

ASDにおけるカタトニアでは、DSM-IV-TRの基準などでカタトニアの基準を満たしているものの、興奮相が同時に存在することが少ないことが指摘されている。典型的なカタトニアと異なる例の方が多いので、カタトニア様退行(catatonia-like deterioration)あるいはカタトニアスペクトラム(catatonia spectrum)と呼んだ方がよいと注意を促している³⁹⁾。

4. 鑑別診断—精神医学的合併症の同定—

ASDにおいてカタトニア症状が出現したら、一般の思春期青年期のカタトニアを引き起こす基礎疾患に相応する合併症の存在の有無が考慮されなければならない^{7,34)}。それは、カタトニアはASDの随伴症状と考えられ場合とASDに他の精神医学的状态が合併した場合および神経遮断薬の合併と関連していると考えられからである。

その際にまず考慮しなければ成らないのは、気分障害と統合失調症の併存である^{6,9,13,29)}。ASDでは、うつ病あるいは抑うつ状態の合併⁸⁾は相当程度の割合であるが、統合失調症の合併は一般の頻度と同程度であるといわれている。ASDのカタトニアは統合失調症のサブタイプでなく、異なる不明の病因により起こると考えられている。

ASDの思春期、青年期早期において強迫様

の症状あるいは強迫神経症が先行し、その増悪過程でカタトニアに発展したと思われる例も多い¹⁸⁾。トゥレット症候群の合併でも出現する例がある²⁷⁾。

身体医学的合併症としては、薬物によるパーキンソン症状が最も注意が必要なものである。ASDあるいはカタトニアでは、パーキンソン症状類似の症状を持ち合わせていることがしばしばである。そこで、ASDで抗精神病薬を投与する前にとりわけディスキネジアの存在をチェックしておくことが必要となる。当然のことながら、明確な器質障害などの身体疾患の鑑別は必要である²⁰⁾。

3 ASD中の頻度と発症年齢

児童青年期のASDの症例のなかでの頻度は、Wingら³⁸⁾は15歳以上の外来患者175名中30名(17%)と報告している。われわれの外来通院中の20歳以上のASDの症例は69例中8例(11.6%)がカタトニアを有しているかその既往を持つ症例であった²⁸⁾。Wingらやわれわれのところは自閉症の患者の多い診療所であるので高い比率を示していると思われる。地域をベースにしたASD中の頻度はASDのフォローアップでBillstedtら⁴⁾は12%、Hutton¹⁸⁾らは2.2%にカタトニアの出現があったとしている。

発症年齢については、Wingら³⁸⁾はカタトニアは10歳頃から発症し、15歳～19歳にピークになり、その後徐々に減少して行く。われわれの全症例11名では15歳～23歳の間に発症し平均は19歳であった。男女比は非カタトニアのASDと変わらない。

4 カタトニアの発症と経過

ASDにおけるカタトニア発症は、Wingら³⁸⁾の指摘するように徐々に動作が緩慢になっていく例が多いが、急速に発症する例もまた存在す

る。経過としては、カタトニアが増悪を繰り返す例もある。しかし、カタトニアの持続の平均が2年以上におよぶことと報告されている。なかには、さらに長期に大きく状態が変わらず、運動の自発性が改善しない例もあることに注意を払う必要がある。われわれは長期にわたって経過を見ているが、発症前の状態にまでに改善していない症例を報告しているので参照されたい²⁵⁾。

5 カタトニアの出現を予測するASDの特徴

われわれの研究では11名中10名までが中度から最重度精神遅滞であった。Wingらの例では、比較的高い群まで出現を見ているが、対照となったASDの非カタトニア群とは知的能力には差は認められなかった。ASDのカタトニアは知能の程度に関わりなく出現し、診断可能であるとされている¹⁷⁾。

行動的にはWingの三つの行動特徴⁴⁰⁾である孤立型、受動型、積極奇異型の内、受動型に有意に多く出現していた³⁸⁾。誘因としては、親しい人との別離、学校や職場でのプレッシャー、職業を失うことなどがあげられている。しかしながら、本人はなかなか気持ちを表せないのだからと決めることにことさらに困難を伴う。

6 治療

治療には心理教育的介入と親や関係者に対する支援と薬物療法を主体とする身体医学的治療とがある。また、重症の場合には入院治療が必要な場合がある。

1. 心理教育

ShahとWing³⁹⁾はASDのカタトニアに対する心理教育的接近の重要性を強調しているので、われわれの経験も含めて簡単に紹介する。

一番に強調されることは、カタトニア状態にある人は、適切な自発性をもっていないことである。また、カタトニアの強さは一日のうちに

変化する特徴を持っていることである。

最盛のときは他者からの働きかけは拒否的であり、全く受け付けられないといつてよい。弱まったとしても、言語による指示が不可能であることが多い。彼が、行おうとしていると想定される行動に沿って、体に触れて動かしてやることにより、ゆっくりであるが行動を遂行を見守るのがよい場合がある。

活発に関われるように環境設定をする。楽しめることを設定する。運動障害を克服できるように言葉をかけたり、優しく身体的に動きを促すことが基本となろう。

カタトニアが発症する前に習得された自動的な動きのパターンは始まりを手伝ってもらえば行うことができる。自転車に乗ったり、ランポリンのうえで跳ねたり、サッカーボールを蹴りかえすといったことはできるだろう。また、きちんと示された道に沿って歩くことは、何の印もない地面を歩くより容易である。

彼らは何もすることなく座らされているのは不適切である。日々のすべての活動について促しが必要であり、カタトニアの発症前に獲得した一連の行動を行うよう励まされるべきである。また、動作を開始し始めると同じくらい、彼らにはいったん始めた行動を止めるのは難しいこともあることに注意しなければならない。

疲労しないよう、活動は監視されるべきである。失禁、ポーズの凍結、摂食の困難、興奮などについて特別に配慮しなければならないこともある。

行動療法を適応して有効であったとする報告もある^{16,31)}

2. 家族や支援者へのサポート

家族や支援者にたいして、カタトニアのことをきちんと説明することである。すなわち、随意的なコントロール下にある運動ではないことであり、頑固さやわざとやっている行動ではないと理解することが重要である。また、本人は、非常な不快を感じており、フラストレーションを起こしているということである。注意深い共

感的な接近が要請されている。

3. 薬物療法と電気けいれん療法

ASDのカタトニアに対する薬物療法は症例報告の段階に止まっており、確定的な治療法はない。大凡の原則を示せば、定型的なカタトニアにおけると同様に、BenzodiazepinesとりわけLorazepamの有効性が指摘されている^{14,32)}。また、ASDに合併している障害の種類を標的とする薬物の使用がときに有効なことがある。

ASDで幻視幻聴が伴うカタトニアにHaloperidolで改善をみた1例と抑うつ症状にカタトニアが併存した場合にカタトニアと抑うつ状態が抗うつ薬の使用で改善した2例の報告がある²⁹⁾。抑うつとカタトニアの両者の症状に対してFluvoxamineが効果があったとする報告もある³⁴⁾。カタトニアとトゥレット症候群(TS)とが同期して出現しているときには、TSの治療としてのHaloperidolまたはPimozide等の抗精神病薬の使用がカタトニアとTSに対して有用であった²⁷⁾。特別の合併症がなくLorazepamに反応しなかったがOlanzapineとAmantadineの併用が有効なことも報告されている²⁾。

抗精神病薬はカタトニア様ディスキネジアを引き起こすことがあり、カタトニアであるかの鑑別に困難がある。また、カタトニアを増悪する可能性もある。しかし、抗精神病薬は禁忌とはいえず、はっきりと他の合併症が認めず、興奮や不安焦燥がある場合には少量の抗精神病薬にBenzodiazepinesを加えるとカタトニアと興奮や不安焦燥に効果があるように思える。抗精神病薬の使用に際しては、悪性症候群の鑑別に心がける必要がある¹⁴⁾。

早期青年期のカタトニアにおいて、電気けいれん療法(ECT)が有効であり、安全性も高いことの知見が徐々に蓄積されてきている^{3,7,42)}。ASDにおける重症のカタトニアにおいても適応があるとする報告が少しずつ増えてきている^{35,41)}。生命にかかわるような重度の例においてはLorazepam負荷テストによる反応を見て、ECTを施行しLorazepamとの併用療法が推奨さ

れている^{11,13)}。当然のことであるが、有効との意味はカタトニア症状がなくなり、発症前の状態になったことを指すのであって、ASDが治るということでないことを確認しておく。ECTは必ずしも著効をあげるとはいいい難いとの指摘もある³⁹⁾。ECTの乱用を避け、適応にあたってはインフォームドコンセントを含む倫理配慮が必要である。

ASDのカタトニアに対しての薬物とECTの使用はこれからの課題であり、これからエビデンスを積み上げていく得ていく必要がある。

7 おわりに

ASDにおける“カタトニア”はようやく医学の検討課題となってきたばかりである。日本においてもASDに合併するカタトニアの報告が少しずつであるが、見られるようになってきている^{21,30)}。

ASDではもともとカタトニア様の運動障害をいくつかを持ち合わせているので、現象学的にはASDの症状とカタトニアの症状とを区別することの困難さがある。DSM-IV-TRのカタトニアの基準あるいはFinkの基準^{13,14)}とASDのカタトニアを診断するために作成したわれわれの暫定的な診断基準^{25,26,28)}あるいはWingら³⁸⁾の診断基準は操作的には一致する。これらを基にASDにおけるカタトニアの実態を明らかにし、均一な症候群を形成しているかを検討していく必要がある。ASDにおけるカタトニアについてのスクリーニング用の診断基準を作成することも必要になる。

治療的介入は確立されているとはいえない。ASDにおけるカタトニアの出現頻度は高く、長期にわたる例も少なからずいるので、薬物およびECTを始めとする医学的治療や心理教育の観点からの働きかけの適応のガイドラインの検討・作成も残されている。

ASDにおけるカタトニアの合併症の鑑別・同定の検討が必要である。一般のカタトニーと同

様にうつ状態や幻覚などの例が報告されている。ASDにおいてとりわけ知的障害を合併すると、内的世界の表現に困難があるので、幻覚や気分障害など合併症を把握することが困難である。強迫症状との関係で見ると、強迫症状の増強に引き続きあるいはその増強と同期して、カタトニアが出現してくるのが見られるので、ASD-強迫症状-カタトニアの関連も検討する必要がある¹⁸⁾。トゥレット症候群でも類似の症状を伴うので合併の同定に困難が伴うことがある²⁷⁾。

ASDはもとよりカタトニアの出現機序も不明である。ASDと典型的なカタトニー症候群とどのような本態的病因的な関係があるだろうか。両者では行動的、運動的に共通部分が多い。共有するメカニズムが存在しているのであろうか。両者の関係については、ASDにはカタトニアを発症しやすい何らかの生物学的な基盤がある、カタトニアは合併症であるとする2つの立場が考えられる。しかしながら、ASDにおいてカタトニアになりやすさがあるとしたり、ASDのカタトニアは退行のコースとするサブタイプであるするなど両者間に強い生物学的な関連があるとする仮説が出されている^{10,15,29)}。

筆者の長期にわたる症例追跡研究の経験からいえば、誘発要因と言われている抗精神病薬の服用もなく、また、操作的な基準で合併症も考えにくく、単独でカタトニアになったとしか思えない例が少なからず存在することから、ASDにおいたカタトニアになりやすい素質を仮定したくなる。

文献

- 1) American Psychiatric Association (APA) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Version (DSM-IV-TR). APA, 2000
- 2) Babington PW, Spiegel DR : Treatment of catatonia with olanzapine and amantadine. Psychosomatics 48 : 534-536, 2007
- 3) Bailine SH, Petraviciute S : Catatonia in autistic

- twins: role of electroconvulsive therapy. *J ECT* 23 : 21–22, 2007
- 4) Billstedt E, Gillberg IC, Gillberg C : Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *J Autism Dev Disord* 35 : 351–360, 2005
 - 5) Brasic JR, Barnett JY, Will MV et al : Dyskinesias differentiate autistic disorder from catatonia. *CNS Spectr* 5 : 19–22, 2000
 - 6) Chaplin R : Possible causes of catatonia in autistic spectrum disorders. *Br J Psychiat* 177 : 180, 2000
 - 7) Cohen D, Flament M, Dubos PF et al : Case series: catatonic syndrome in young people. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38 : 1040–1046, 1999
 - 8) DeLong R, Nohria C : Psychiatric family history and neurological disease in autistic spectrum disorders. *Dev Med Child Neurol* 36 : 441–448, 1994
 - 9) Dhossche D : Brief report: catatonia in autistic disorders. *J Autism Dev Disord* 28 : 329–331, 1998
 - 10) Dhossche DM, Carroll BT, Carroll TD : Is there a common neuronal basis for autism and catatonia? *Int Rev Neurobiol* 72 : 151–164, 2006
 - 11) Dhossche DM, Shah A, Wing L : Blueprints for the assessment, treatment, and future study of catatonia in autism spectrum disorders. *Int Rev Neurobiol* 72 : 267–284, 2006
 - 12) Dohssche D, Bouman N : Catatonia in children and adolescents. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 36 : 870–871, 1997
 - 13) FinK M, Taylor AM, Ghaziuddin N : Catatonia in autistic spectrum disorders: A medical treatment algorithm. *Int Rev Neurobiol* 72 : 233–244, 2006
 - 14) FinK M. Taylor AM : Catatonia A Clinical Guide to Diagnosis and Treatment. Cambridge University Press, Cambridge UK, 2003 (鈴木一正訳: カタトニア. 星和書店, 東京, 2007)
 - 15) Ghaziuddin M, Quinlan P, Ghaziuddin N : Catatonia in autism: a distinct subtype? *J Intellectual Disability Res* 49 : 102–105, 2004
 - 16) Hare DJ, Malone C : Catatonia and autistic spectrum disorders. *Autism* 8 : 183–195, 2004
 - 17) Howlin P : Outcome in adult life for more able individuals with autism or Asperger syndrome. *Autism* 4 : 63–83, 2000
 - 18) Hutton J, Goode S, Murphy M et al : New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism* 12 : 373–390, 2008
 - 19) Kakooza-Mwesige A, Wachtel LE, Dhossche DM : Catatonia in autism: implications across the life span. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 : 327–335, 2008
 - 20) Kakooza-Mwesige A, Wachtel LE, Dhossche DM : Catatonia in autism: implications across the life span. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 17 : 327–335, 2008
 - 21) 古元 順子, 杉山 信作, 武南 克子ほか : 自閉症と双極性感情 (気分) 障害 カタトニアを伴った二例. 岡山大学教育学部研究集録 103 : 111–118, 1996
 - 22) Leary M, Hill DA : Moving on: Autism and movement Disoturbance. *Mental Retardation* 34 : 39–53, 1996
 - 23) McCarthy J : Children with autism spectrum disorders and intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry* 20 : 472–476, 2007
 - 24) 太田昌孝 : 自閉性障害: 幼児期から強迫様症状がつよく, 思春期ごろからてんかん, Tourette 症候群, カタトニア状態が次々と出現した男性例. 風祭 元 (総編), 栗田 広 (専編): 精神科ケースライブラリー 児童・青年期の精神障害. 中山書店, 東京, pp62–93, 1998
 - 25) 太田昌孝, 永井洋子, 金生由紀子 : 思春期青年期の自閉症児者における Catatonia 様の症状—主として診断と経過について—. 児童青年精神医学とその近接領域 40 : 57, 1999
 - 26) 太田昌孝, 金生由紀子, 永井洋子 : 思春期青年期の自閉症障害を持つ個人におけるカタトニアの症状—主として長期経過について—. 東京学芸大学特殊教育研究施設研究報告 3 : 81–88, 2004
 - 27) 太田昌孝, 金生由紀子, 永井洋子 : 自閉症圏障害青年におけるトゥレット症候群とカタトニアの合併. 坂口正道, 岡崎祐土, 池田和彦ほか編: 精神医学の方位. 中山書店, 東京, pp52–57, 2007
 - 28) 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* 72 : 41–54, 2006
 - 29) Realmuto GM, August GJ : Catatonia in autistic disorder: a sign of comorbidity or variable expression? *J Autism Dev Disord* 21 : 517–528, 1991
 - 30) 桜井優子, 汐田まどか : 広汎性発達障害にカタトニアを合併したと考えられた全緘黙の思春期例. 小児の精神と神経 47 : 281–286, 2007
 - 31) Scattone D, Knight KR : Current trends in behavioral interventions for children with autism. *Int*

- Rev Neurobiol 72 : 181-193, 2006
- 32) Schieveld JN : Case reports with a child psychiatric exploration of catatonia, autism, and delirium. Int Rev Neurobiol 72 : 195-206, 2006
 - 33) Shah A, Wing L : Psychological approaches to chronic catatonia-like deterioration in autism spectrum disorders. Int Rev Neurobiol 72 : 245-264, 2006
 - 34) Takaoka K, Takata T : Catatonia in high-functioning autism spectrum disorders: case report and review of literature. Psychol Rep 101 : 961-969, 2007
 - 35) Wachtel LE, Kahng S, Dhossche DM et al : ECT for catatonia in an autistic girl. Am J Psychiatry 165 : 329-333, 2008
 - 36) World Health Organization (WHO) : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research WHO, Geneva, 1993 (中根允文, 岡崎祐I士, 藤原妙子訳 : CD-10 精神および行動障害 DCR研究用診断基準. 医学書院, 東京, 1994)
 - 37) Wing L : The Autism Spectrum. Constable, London, pp174-175, 1996
 - 38) Wing L, Shah A : Catatonia in autistic spectrum disorders. Br J Psychiat 176 : 357-362, 2000
 - 39) Wing L, Shah A : A systematic examination of cattonia-like clinical pictures in autism spectrum disorders. Int Rev Neurobiol 72 : 21-39, 2006
 - 40) Wing L, Atwood A : Syndrome of autism and atypical development. J Cohen, A Donella, R Paul (eds) : Handbook of Autism & Pervasive Developmental Disorders. Winston-Wiley, New York, p15, 1987
 - 41) Zaw FK, Bates GD, Murali V et al : Catatonia, autism, and ECT. Dev Med Child Neurol 41 : 843-845, 1999
 - 42) Zaw FK : ECT and the youth: catatonia in context. Int Rev Neurobiol 72 : 207-231, 2006

*

*

*

Obsessive-Compulsive Symptom Dimensions in Japanese Tourette Syndrome Subjects

Yukiko Kano, MD, PhD, Toshiaki Kono, PhD, Kurie Shishikura, MD, Chizue Konno, PhD, Hitoshi Kuwabara, MD, PhD, Masataka Ohta, MD, PhD, and Maria Conceição do Rosario, MD, PhD

ABSTRACT

Objectives: To investigate the current and lifetime frequency and severity of obsessive-compulsive (OC) symptom dimensions in Tourette syndrome (TS) patients, and how these dimensions affect clinical characteristics.

Methods: Forty TS outpatients (29 males, 11 females) were interviewed with the Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS), the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), the Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale, and the Global Assessment of Functioning (GAF).

Results: OC symptoms were present in 80% of the total sample. The miscellaneous and the symmetry dimensions were the most frequent at the "current" and "lifetime" surveys, respectively. The aggression dimension had the smallest dif-

FOCUS POINTS

- Obsessive-compulsive (OC) symptoms are frequent in Tourette syndrome (TS) patients and should be assessed by a dimensional approach.
- The presence and severity of OC symptom dimensions might be associated with different clinical characteristics in TS patients.
- TS patients with OC symptoms of the prominent aggression dimension might represent a more severe group.

ference between "worst ever" and current ratings among the all OC symptom dimensions. TS patients with the aggression dimension (n=7) had significantly lower scores in the GAF scale and higher frequencies of coprolalia. There were significant correlations between the YGTSS severity scores and specific DY-BOCS dimensions.

Conclusion: OC symptoms are frequent in TS subjects and there were differences in the

Dr. Kano is associate professor in the Department of Child Psychiatry at the University of Tokyo Hospital in Japan. Dr. Kono is research associate in the Department of Child Psychiatry at the University of Tokyo Hospital. Dr. Shishikura is a postgraduate in the Graduate School of Medical Sciences at Kitasato University in Sagami-hara-shi, Japan. Dr. Konno is a postgraduate in the Graduate School of Medical Sciences at Kitasato University. Dr. Kuwabara is assistant professor in the Department of Child Psychiatry at the University of Tokyo Hospital. Dr. Ohta is president at the Institute for Development of Mind and Behavior in Tokyo, Japan. Dr. do Rosario is associate professor in the Department of Psychiatry at the Federal University of São Paulo in Brazil.

Faculty Disclosures: Dr. Kano is a consultant to Otsuka and is on the speaker's bureau of Janssen. Drs. Kono, Shishikura, Konno, Kuwabara, Ohta and do Rosario report no affiliation with or financial interest in any organization that may pose a conflict of interest.

Funding/Support: The present study was partly supported by Grant for Research on Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health (H17-004), Comprehensive Research on Disability, Health and Welfare (H20-006), Research Grant for Nervous and Mental Disorders (17A-2 and 20B-6), all from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and Grant of Project Research from Kitasato University.

Acknowledgment: The authors thank James F. Leckman MD, Neison Harris Professor of Child Psychiatry and Pediatrics, Child Study Center, Yale University School of Medicine, for his revisions and suggestions to the original manuscript.

Submitted for publication: December 4, 2009; Accepted for publication: January 13, 2010.

Please direct all correspondence to: Yukiko Kano, MD, PhD, Department of Child Psychiatry, The University of Tokyo Hospital, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan; Tel/Fax: 81-3-5800-8664; E-mail: kano-ky@umin.ac.jp.

frequency, severity, and course of the OC symptom dimensions. These results emphasize the need for future longitudinal studies using a dimensional approach for the evaluation of OC symptoms in tic disorders.

CNS Spectr. 2010;15(5):296-303.

INTRODUCTION

According to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*,¹ Tourette syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder, classified within the tic disorders, characterized by multiple motor and one or more vocal tics, which start before 18 years of age, and persist for at least 1 year. It is estimated that 1% of school-age children are affected with TS.²

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by the presence of obsessions and/or compulsions that are time consuming and cause significant distress to the patient or the family.¹ The association between TS and OCD has been described since the first descriptions of both disorders.³ For instance, the prevalence of comorbid OCD in TS patients is estimated to be as high as 30% and this rate rises to 50% or higher if sub-clinical cases are included.⁴ It has been emphasized that although OCD is defined as a unitary nosological entity by the *DSM-IV-TR* and the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, 10th Revision,⁵ it is in fact a clinically and etiologically heterogeneous disorder, and that the identification of more homogeneous subgroups of patients is extremely important.⁶

Using a categorical approach, several studies have reinforced the hypothesis that OCD patients with tics present distinct clinical features when compared to OCD patients without tics, such as: higher frequencies of symmetry, order/arranging, and "tic-like" compulsions; higher frequency of sensory phenomena preceding or accompanying the repetitive behaviors; higher comorbidity with trichotillomania, body dysmorphic disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and bipolar disorder; and a better response to the combination of antipsychotics with the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).³

More recently, a dimensional approach has been used in OCD, since factor analytic studies have consistently identified 3–5 symptom

factors or dimensions, both in adult^{7,8} and childhood OCD samples.^{9,10} Moreover, a meta-analysis of 21 factor analytic studies of OCD has indicated a four-factor structure.¹¹ This dimensional approach has been supported by distinct patterns of comorbid psychiatric conditions,¹² specific patterns of neural activity according to the obsessive-compulsive (OC) symptom dimensions,¹³ neuroanatomical substrates,¹⁴ and specific patterns of response to treatment.¹⁵ In addition, a genetic study investigating the familiarity of OC symptom dimensions in TS sibling pairs collected by the Tourette Syndrome Association International Consortium for Genetics (TSAICG),¹⁶ reported significant correlations between sibling pairs, as well as mother-child pairs for factor 1 (aggressive, sexual, and religious obsessions and compulsions) and factor 2 (symmetry and ordering obsessions and compulsions). Furthermore, results from segregation analyses in this sample were consistent with dominant major gene effects for factors 1 and 2, and recessive major gene effects for factors 3 (contamination and cleaning) and 4 (hoarding obsessions and compulsions).¹⁷

Using the same TSAICG data set, Zhang and colleagues¹⁸ found significant allele sharing for both the dichotomous and quantitative hoarding phenotypes for markers at 4q34-35, 5q35.2-35.3, and 17q25. A recent case-control study found a significant association of the long/long haplotype polymorphism of the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) in OCD patients with tics and high scores on the "repeating/counting" factor.¹⁹ These findings have lead OCD researchers from different sites all over the world to suggest that these dimensions should be incorporated to the *DSM-V* OCD criteria.²⁰

Despite these promising findings, it is not clear how OCD symptom dimensions would be expressed in tic disorder patients and how they would affect the clinical characteristics of these patients. With the deficiency of information about OC symptom dimensions in tic disorder for a priori hypothesis, this exploratory study was designed. To our knowledge, this is the first study to investigate the frequency and severity of OC symptom dimensions in a TS sample by using a specific instrument for assessing the dimensions, and how these dimensions would affect their clinical characteristics.

METHODS

Subjects

Subjects were recruited from a TS and related disorders specialty clinic at the Department of Child Psychiatry of the University of Tokyo Hospital during the period of February 2005–August 2007. Subjects were included if they had a *DSM-IV-TR* diagnosis of TS.¹ Subjects were excluded if they had mental retardation, autistic disorder, or any neurological disorder that could interfere with the quality of the interview.

This study was approved by the institutional review board of the University of Tokyo Hospital. After a thorough explanation of the study and the assurance that their decision to participate in the study would not affect the availability to treatment, subjects signed written informed consents. All interviews were conducted by expert clinicians knowledgeable in the instruments.

Instruments

Assessment of OCD symptoms

OC symptoms were evaluated with a rating scale developed for assessing presence and severity of specific OC symptom dimensions, the Dimensional Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (DY-BOCS).²¹ According to the DY-BOCS, OC symptoms are divided into six dimensions: obsessions about harm due to injury, violence, aggression, or natural disasters and related compulsions; sexual and religious obsessions and related compulsions; symmetry, ordering, counting, and arranging obsessions and compulsions; contamination obsessions and cleaning compulsions; hoarding and collecting obsessions and compulsions; and miscellaneous obsessions and compulsions that include superstitious thoughts and rituals. Severity for each dimension is measured on three ordinal scales with six anchor points that focus on the symptom frequency (0–5), the amount of distress they cause (0–5), and the degree to which they interfered with functioning (0–5) during the previous week. The global OC symptom severity is assessed by using the same three ordinal scales. An individual's overall level of current impairment due to OC symptoms (0–15) is also assessed. The total global score (0–30) is obtained by combining the sum (0–15) of the global severity scores for frequency, distress, and interference, and the impairment scores (0–15). Current OC symptoms were evaluated as explained above. For

OC symptoms at the “worst ever” period, only interference (0–5) was assessed for each dimension. Consequently, we used the interference score multiplied by three as an alternative for the “worst ever” score.

The DY-BOCS was translated into Japanese by one of the scale developers. It was then back-translated into English by a certified independent translator. The two versions (the original DY-BOCS and the back-translated version) were then reviewed by one of the DY-BOCS developers and any differences between the two versions were discussed until a consensus was reached.

Assessment of tics

Presence and severity of tics at the current survey were evaluated by both the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)²² and the Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale (STSSS).²³ Presence and severity of tics at the “worst ever” period were evaluated only by the STSSS which provides global assessment more easily in clinical setting. The assessment of tics also included a clinical observation of the patients and the review of the medical records. Clinicians carefully investigated both current and lifetime presence of tics and related symptoms, namely, coprolalia, “generalized tics”, and self-injurious behaviors (SIB), as well as hyperactivity and impulsivity which was clinically evident. Tics were named “generalized tics” when they were complex motor tics that were more forceful than comparable voluntary movements, extended over the whole body, and continued over an extended period of time.²⁴

At the enrollment to this study, diagnoses including comorbid disorders were made by *DSM-IV-TR* criteria. Current social adjustment was evaluated by the Global Assessment of Functioning (GAF).¹ Information about use of medication was collected from the patient's medical records.

Statistical Analyses

The statistical analyses were performed using SPSS software, version 11.5. For continuous variables, t-test or analysis of variance were performed. For categorical analyses, the χ^2 test was used. Correlation coefficients were calculated to investigate the association between tic severity and OC symptom severity. Tests were two-tailed and a level of significance of 0.05 was adopted.

RESULTS

Fifty-two patients were recruited but only 44 accepted to participate in the data collection, which was completed in 40 TS patients (29 males and 11 females), ranging from 7–43 years of age (mean age=18.8, SD=9.0).

Presence and Severity of Tics and Other Clinical Characteristics

Table 1 presents the main clinical and demographic characteristics of the sample. Mean age at onset of tics was 6.3 years (SD=2.6), ranging from 2–12 years of age (Table 1). Mean age at first visit was 16.1 years (SD=7.8), ranging from 6–36 years of age. Mean age at the “worst ever” period of tics was 14.5 years (SD=7.0), ranging from 6–34 years of age. Coprolalia was found in 25% as a current symptom and in 50% during lifetime. Impulsivity was identified in 38% currently and 60% during lifetime.

Mean current YGTSS scores were 26.1 (SD=9.0) for tics, 24.5 (SD=10.4) for the impairment caused by them, and 50.6 (SD=18.0) for total YGTSS severity. Evaluation with the STSSS indicated that 38% scored as having either moderate or marked severity. During the “worst ever” period, 68% were considered as having severe and 25% were considered as marked symptoms. The mean GAF score at the current survey was 58.0 (SD=10.0).

These scores indicated that a large portion of the subjects had moderate to severe tics and moderate difficulty in social, occupational, or school functioning. At the current survey, 34 subjects (85%) were taking some kind of medication. Out of these, 30 were on antipsychotics including risperidone ($n=11$), pimozide ($n=8$), or haloperidol ($n=8$). Clonidine was taken by 5 subjects. According to the *DSM-IV-TR*, 13% and 28% of subjects also had ADHD and OCD, respectively.

Description of OC Symptoms

Out of the subjects, 80% had current OC symptoms and 90% had lifetime OC symptoms. The mean severity for current DY-BOCS total global score was 9.1 (SD=7.7). The current and lifetime frequencies as well as current and the “worst ever” scores of each OC symptom dimension are described in Table 2. At the “worst ever” period, severity of interference was scored as ≥ 3 (moderate) in 23% of subjects with symptoms of symmetry dimension during lifetime; in 39% of subjects with miscellaneous dimension; in 44% of subjects with aggression dimension.

The number of OC symptom dimensions endorsed by the patients ranged from 0–6, but most of the subjects had symptoms that belonged to just one dimension. Regarding the most prominent OC symptom dimension, in subjects with any OC symptoms at the current survey the miscellaneous dimension was the most frequent (28%), followed by symmetry (25%) and aggression (22%). At the “worst ever” period, both symmetry and miscellaneous dimensions were recognized most frequently as the most prominent in 13 subjects (36%) out of 36 with any OC symptoms during lifetime.

Correlations

Table 3 presents the correlation coefficients between current YGTSS (symptom, impairment, and global ratings) and DY-BOCS severity ratings. Interestingly, the correlations varied considerably according to the different OC symptom dimensions. For example, there were significant correlations between the YGTSS total symptom score and most of the DY-BOCS dimensions, except for the hoarding and the miscellaneous dimensions. Moreover, the YGTSS impairment rating did not correlate with any of the DY-BOCS dimension scores or the DY-BOCS global scores.

Comparison of the Three Groups by OC Symptom Dimensions

We calculated change percent of score in each dimension from the “worst ever” period to the current survey only for those with scores >0 at the “worst ever” period (Table 4). Consequently, the number of subjects over whom the descriptive statistics on change percent were performed differ between dimensions. Likewise, mean (SD) values of current and “worst ever” score were calculated among subjects with positive “worst ever” scores. Interestingly, the aggression dimension had the smallest difference between “worst ever” and current ratings among the all OC symptom dimensions.

Based on the stability of the aggression dimension severity, the subjects were divided into three groups: patients with OC symptoms among which the aggression dimension was the most prominent (the aggression group); patients with OC symptoms among which a dimension other than the aggression was the most prominent (the non-aggression group); and patients without OC symptoms (the TS only group). Clinical characteristics were compared

among the three groups. Coprolalia was found most frequently in the aggression group, both at the current and lifetime surveys (Table 1). At the current survey, the YGTSS vocal tic scores were significantly different among the three groups and more severe in the aggression group (Table 1). Impulsivity was found most frequently in the aggression group during lifetime with marginal significance ($\chi^2=5.131$, $P=.07$).

According to the STSSS, 86% were estimated as severe or very severe in the aggression group. The rates of severe or very severe in the non-aggression group and the TS only group were 72% and 50%, respectively (Table 1). Current GAF scores were lowest in the aggression group. Mood stabilizers were taken by 43% of the aggression group, 4% of the non-aggression group, and none in the TS only group. Significant difference was found

TABLE 1.
Demographic and Clinical Characteristics of TS Patients According to the Presence of OC Symptom Dimensions

	Aggression group (n=7)	Non-aggression group (n=25)	TS only group (n=8)	Total (N=40)
Gender (male, female)	5, 2	18, 7	6, 2	29, 11
Age (in years)*	25.3 (13.6)	17.3 (6.1)	17.6 (10.5)	18.8 (9.0)
Age of onset of tics (in years)*	5.9 (2.5)	6.2 (2.6)	6.9 (2.7)	6.3 (2.6)
Age at worst ever period of tics (in years)*	17.1 (11.1)	14.0 (5.3)	13.6 (7.4)	14.5 (7.0)
At the current survey[†]				
Coprolalia	3 (43)	7 (28)	0 (0)	10 (25)
"Generalized tics"	2 (29)	4 (16)	3 (38)	9 (23)
SIB	1 (14)	5 (20)	0 (0)	6 (15)
Hyperactivity	1 (14)	2 (8)	1 (13)	4 (10)
Impulsivity	3 (43)	11 (44)	1 (13)	15 (38)
During lifetime[†]				
Coprolalia	5 (71)	13 (52)	2 (25)	20 (50)
Generalized tics	5 (71)	13 (52)	6 (75)	24 (60)
SIB	4 (57)	10 (40)	3 (38)	17 (43)
Hyperactivity	4 (57)	8 (32)	3 (38)	15 (38)
Impulsivity	5 (71)	17 (68)	2 (25)	24 (60)
Comorbid OCD	3 (43)	8 (32)	0 (0)	11 (28)
Comorbid ADHD	1 (14)	3 (12)	1 (13)	5 (13)
YGTSS scores currently*				
Motor tics	15.4 (5.6)	13.3 (5.3)	13.9 (3.9)	13.8 (5.0)
Vocal tics	13.9 (5.8)	13.2 (5.2)	7.8 (5.7)	12.5 (5.7)
Total tics	29.3 (9.4)	26.6 (9.3)	21.6 (6.3)	26.1 (9.0)
Impairment	22.9 (13.8)	25.2 (7.6)	23.8 (7.9)	24.5 (10.4)
Global severity	52.1 (22.4)	51.8 (18.9)	45.4 (10.0)	50.6 (18.0)
STSSS scores at worst ever[†]				
Moderate	0 (0)	1 (4)	1 (13)	2 (5)
Marked	1 (14)	6 (24)	3 (38)	10 (25)
Severe	5 (71)	18 (72)	4 (50)	27 (68)
Very severe	1 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
GAF score*	53.7 (6.3)	58.3 (9.2)	60.6 (14.2)	58.0 (10.0)

* mean (SD); † n (%).

Aggression group=TS patients with prominent aggression dimension; Non-aggression group=TS patient with prominent dimension other than aggression one; TS only group=TS without OC symptoms.

TS=Tourette syndrome; OC=obsessive-compulsive; SIB=self-injurious behaviors; OCD=obsessive-compulsive disorder; ADHD=attention-deficit/hyperactivity disorder; YGTSS=Yale Global Tic Severity Scale; STSSS=Shapiro Tourette Syndrome Severity Scale; GAF=Global Assessment of Functioning; SD=standard deviation.

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Ohta M, do Rosario MC. *CNS Spectr*. Vol 15, No 5. 2010.

among three groups ($\chi^2=10.286$, $P=.006$). Clonidine was taken by only 20% of the non-aggression group without significant difference.

DISCUSSION

Many studies have reported that OCD and TS are heterogeneous disorders with many possible subgroups⁶ and that a dimensional approach may have an important role in the search for more homogeneous subgroups of patients.⁸ The current study was designed to investigate how OC symptom dimensions would be expressed in tic disorder patients and

how they would affect clinical characteristics. The results reinforce the ideas that OC related tic patients might represent a more homogeneous subgroup, and that it is important to investigate the presence and severity of specific OC symptom dimensions in TS patients.

TS patients reported very high rates of OC symptoms during their lifetime. Interestingly, there were differences between the frequencies and course of OC symptom dimensions. For instance, the symmetry dimension was the most frequently reported by TS patients, but out of the 31 patients with this dimension, only 20 retained these symp-

TABLE 2.
Frequencies and Scores of the OC Symptom Dimensions (N=40)

	Frequencies*		Scores†	
	<u>Current</u>	<u>During lifetime</u>	<u>Current</u>	<u>"Worst ever"‡</u>
Aggression	18 (45)	18 (45)	2.3 (3.2)	2.6 (4.2)
Sexual/religious	9 (23)	12 (30)	1.3 (2.7)	1.2 (3.0)
Symmetry	20 (50)	31 (78)	2.4 (3.2)	3.5 (3.8)
Contamination	12 (30)	15 (38)	1.7 (3.5)	2.0 (3.5)
Hoarding	7 (18)	9 (23)	0.6 (1.7)	0.6 (1.8)
Miscellaneous	22 (55)	28 (70)	3.1 (3.7)	4.0 (4.5)
Overall	32 (80)	36 (90)	9.1 (7.7)	—

* n (%); † mean (SD); ‡ "Worst ever" score was estimated by multiplying interference score by 3.

OC=obsessive-compulsive.

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Ohta M, do Rosario MC. *CNS Spectr*. Vol 15, No 5. 2010.

TABLE 3.
Correlation Coefficients Between YGTSS and DY-BOCS Current Severity Scores

DY-BOCS scales	YGTSS scales		
	<u>Total symptom score</u>	<u>Impairment score</u>	<u>Global severity score</u>
Dimensional total score			
Contamination	.36*	.23	.31*
Hoarding	.21	.11	.16
Symmetry	.42†	.21	.33*
Aggression	.38*	.04	.21
Sexual/religious	.41†	.22	.33*
Miscellaneous	.14	-.18	-.03
Total symptom score	.40*	.03	.21
Impairment score	.30	-.06	.12
Total global score	.35*	-.01	.17

* $P<.05$; † $P<.01$.

YGTSS=Yale Global Tic Severity Scale; DY-BOCS=Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Ohta M, do Rosario MC. *CNS Spectr*. Vol 15, No 5. 2010.

toms at the current survey. The correlation coefficient between the symmetry dimension and the YGTSS symptom severity were the highest. Moreover, only 23% of the subjects with the symmetry dimension reached moderate severity during the "worst ever" period, suggesting that even though this dimension was frequent, it seldom caused impairment and often disappeared.

On the other hand, all of the TS patients with aggression dimension in the past kept this dimension at the current survey and the aggression dimension did not diminish the severity between the "worst ever" period and the current survey. When the sample was divided into three groups to investigate possible effects of the aggression dimension in the clinical characteristics of the sample, tics and related symptoms were most frequent and most severe in the aggression group. Similarly, coprolalia was observed more frequently in the aggression than in the non-aggression group and GAF scores were lower in the aggression group. These results suggest that the TS patients with aggressive OC symptoms might represent a more severe group.

A major limitation for this study was the small number of cases and wide age distribution. Additionally, considering that 20% of the subjects did not report any OC symptoms, the

analyses of the OC symptom dimensions were limited. Future studies should include a larger sample, stratified by age, and taking into account the scores in the different dimensions. Another limitation was that there was no data regarding sensory phenomena or premonitory urges which are closely related to OC symptoms in Tourette syndrome.²⁵ The information about those symptoms should be included in future studies.

A further limitation was the fact that the severity ratings for the "worst ever" period were calculated based only on the interference rating. Nevertheless, the fact that there were no significant differences in the DY-BOCS scores for the other dimensions supports the idea that the differences found between the groups were based solely on the presence and severity of aggression symptoms. Also, the validity and reliability of the Japanese version of the DY-BOCS has been examined only preliminarily.²⁶ However, it is important to mention that the researchers followed a rigorous methodology for the translation and back-translation into Japanese.

CONCLUSION

Despite limitations, this is the first study to investigate OC symptom dimensions in a Japanese TS sample and adds important infor-

TABLE 4.
DY-BOCS Scores and Amount of Change from the "Worst Ever" Period to Current Evaluation

	<i>n</i> [*]	Current Score	"Worst ever" Score [†]	Change Percent [‡]		
		<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean</i>	<i>Median</i>	<i>Range</i>
Aggression	14	5.9 (2.8)	7.3 (3.9)	1	-8	-67-167
Sexual/religious	7	4.9 (3.8)	6.9 (3.8)	-17	-11	-100-133
Symmetry	23	3.9 (3.5)	6.0 (3.0)	-35	-33	-100-50
Contamination	12	4.5 (4.5)	6.5 (3.3)	-40	-42	-100-33
Hoarding	5	4.2 (2.9)	4.8 (2.7)	-12	-11	-100-67
Miscellaneous	22	4.9 (3.9)	7.2 (3.7)	-33	-28	-100-100

* The numbers of those with symptoms at "worst ever" period selected for each dimension do not necessarily agree with the numbers of those with symptoms during lifetime. Some subjects coincidentally had no symptoms of a dimension at the "worst ever" period even if they had had symptoms of the dimension during lifetime. The "worst ever" period is defined not for each dimension, but for overall OC symptoms.

† Worst ever score was estimated by multiplying interference score by 3.

‡ Mean and median are those calculated across values of change percent calculated for each single subject, not the change percent from mean or median of "worst ever" score to those of current score calculated independently across the subjects.

DY-BOCS=Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Kano Y, Kono T, Shishikura K, Konno C, Kuwabara H, Ohta M, do Rosario MC. *CNS Spectr*. Vol 15, No 5. 2010.