

かれる ADHD の病態モデルについて述べることとする。

## II. ADHD の罹患性に関連する遺伝子

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

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

## III. ADHD におけるドパミン神経系の異常

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

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

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

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

## IV. ADHD における脳の形態的異常

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

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

った。

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

## V. ADHDにおける脳の機能的異常

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

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

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

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

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

## VI. ADHDの神経生物学的モデル

### 1. 神経心理学的モデル

Barkley<sup>3)</sup>は、ADHDの本態は「行動抑制の障害」であると考えた。実行機能障害は、目標の設定、計画、計画の実行、行動の選択が適切に行えない、つまり、意図したことを柔軟かつ計画的に考えて行動に移すことができないという行動制御の障害である。確かに、Niggのメタ解析によれば、空間認知や行動抑制、注意の持続などの多くの実行機能の不全が示されている<sup>15)</sup>。しかし、実行機能を構成する様々な検査結果がADHDの罹患の有無と関係するかをオッズ比で比較したところ、その値は様々である。そこで、Sonuga-Barke<sup>20)</sup>は、実行機能のみからADHDのすべての臨床症状を説明するのは困難であるとして、実行機能障害と報酬強化障害を並列した二重経路モデル (dual pathway model) を提唱した。実際、報酬期待時の側坐核の血流量を評価する脳画像試

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

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

## 2. 神経化学モデル

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

前頭皮質における実行機能の調整はドパミンとノルアドレナリンで行われている。DRD1/5は環状アデノシン一リン酸(cAMP)を増加させることで過分極賦活型カチオンチャネル(HCNチャネル)を開口させ、GABA介在ニューロンに位置するDRD4はこの調整を修飾する。HCNチャネルの開口は“ノイズ”的低減を招き、その用量反応曲線は逆U型を描く。そのためドパミンの過剰あるいは低下は実行機能の低下を引き起こす。一方、 $\alpha_2$ 受容体はcAMPを低下させ、HCNチャネルを閉口させ、“シグナル”を増強させている<sup>2)</sup>。シグナル/ノイズ比を調整することで目的の情報に対してのチューニングが行われ、実行機能を最適に保つと考えられる。

動物実験からは報酬強化とドパミンの強い関連性が示唆されている。遅延報酬課題を課した動物モデルでドパミン系回路と衝動性の関連を検討した結果、MPHを投与されたラットは衝動的選択を行わず、より大きな報酬(餌)を得るという選択をし、一方、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるdesipramineでは衝動的な意思決定(decision making)を抑制することができなかった<sup>20)</sup>。以上から、実行機能の調整にはドパミンおよびノルアドレナリンが、報酬強化の制御に

はドパミンが強く関与していると考えられる。

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

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

## VII. まとめ

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

モデルが提唱されている。

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

### 文 献

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

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

# 特集2

## 子どものこころの薬物治療

### ADHD 治療ガイドラインにおける atomoxetine の位置づけ\*

\*Atomoxetine in the treatment guideline for ADHD

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

#### SUMMARY

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

#### ▶ はじめに

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

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

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



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

## ▶ I. 治療ガイドラインの背景をなす atomoxetine の臨床知見

### 1. 中核症状への有効性と安全性

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

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

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

### 2. 併存障害のある ADHD 児への有効性と安全性

#### 〔反抗挑戦性障害〕

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

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

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

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

#### 〔チック障害〕

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

#### 〔不安障害〕

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

#### 〔大うつ病性障害〕

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

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

### 1. テキサス薬物治療アルゴリズム（2006年）

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

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

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

う。

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

併存障害を伴う ADHD の治療アルゴリズムは以下の通りである：

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

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

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

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

## 2. 米国児童青年精神医学会の ADHD 治療・評価指針 (2007年)

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) は ADHD と診断された児童及び青年の治療及び評価に関する臨床指針を2007年に発表した<sup>27)</sup>。その中で薬物療法に関して以下の勧告を記載している（表1）。

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

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

- ・ ADHD 患者のために充分考え抜かれた包括的な治療計画を策定すべきである。治療計画の策定にあたっては、ADHD が慢性疾患であることを認識したうえで、薬物療法と行動療法の少なくとも一方を取り入れる。治療計画には ADHD とその治療選択肢（薬物療法と行動療法）についての親及び患児への心理的教育、社会生活支援との連携学校での支援を含める。ADHD 症状が軽く日常生活への障害が最小限にとどまっている場合、ADHD の診断が不確実な場合、親が薬物療法に拒否反応を示した場合などには行動療法が治療の第一選択肢となる。
- ・ ADHD に対する最初の薬物療法は米国食品医薬品局（FDA）が ADHD 治療薬として承認した薬剤を用いて行うべきである。これまでに ADHD 治療薬として承認された薬剤は dextroamphetamine (DEX), D-and D, L-methylphenidate (MPH), mixed-salts amphetamine, 及び atomoxetine である。
- ・ 上記 ADHD 治療薬の何れを用いても十分な効果が得られない場合は診断を詳細に再検討するとともに、行動療法や FDA 未承認の薬剤（抗うつ薬、 $\alpha_2$ -adrenergic agonist 等）の使用を検討する。
- ・ 薬物療法中、副作用の発現状況について患者のモニタリングを行う。
- ・ ADHD 患者が薬物療法に対して頑固たる反応を示し、学業、家庭生活、社会生活機能に関して標準的な機能を回復した場合に併存症を伴わない ADHD の薬物療法が成立したと考える。
- ・ 薬物療法に対する反応が不十分で、かつ、併存障害があったり、家庭生活でストレスが蓄積したりしている患者では薬物療法に加えて社会心理学的療法を行うことが有益である場合が多い。
- ・ 薬物療法を継続すべきか否か、あるいは症状が寛解したかどうかを判断するため定期的な評価が必須である。薬物療法は症状が残存している限り継続すべきである。

を提唱している。

### 3. カナダ ADHD 診療ガイドライン（2008年）

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

このガイドラインでは以下の 5 項目を治療の柱としている。

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

薬物療法に関しては、以下の 13 項目を考慮して治療薬を選定する。

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

・ 効果発現までの時間

・ 医学上の問題点

・ ADHD のサブタイプ

・ 副作用などの特徴

・ 併存障害のプロファイル

・ 他の薬物と中枢刺激薬との併用

・ 併存する精神障害

・ ADHD 治療に対する医師の考え方

・ 以前に使用した治療薬の履歴

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

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

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

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

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

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

このガイドラインによる ADHD の薬物療法の要点を表3 に示す。

#### 5. 英国での ADHD 診断・治療ガイドライン(2009年)

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

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

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

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

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

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

までを対象とした薬物療法の指針をまとめ、以下に要約した。

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

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

③併存障害がある場合の薬物選択の目安として以下の指針が示されている。

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

か atomoxetine のいずれかを用いる。

- ・methylphenidate の最大用量を使用しても効果が認められない場合、もしくは患者が少量又は中等量の methylphenidate にも耐えられない場合には atomoxetine を選択する。
- ・Methylphenidate 又は atomoxetine の最大用量を投与しても効果が発現しない場合には dexamphetamine を用いる。

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

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

⑤児童及び若年者の ADHD 治療に抗精神病薬を用いることは推奨できない。

### ▶ III. 日本の ADHD 治療ガイドラインにおけるストラテラの位置づけ

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

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

本ガイドラインに示された薬物療法指針の要点は以下のとおりである。

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

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

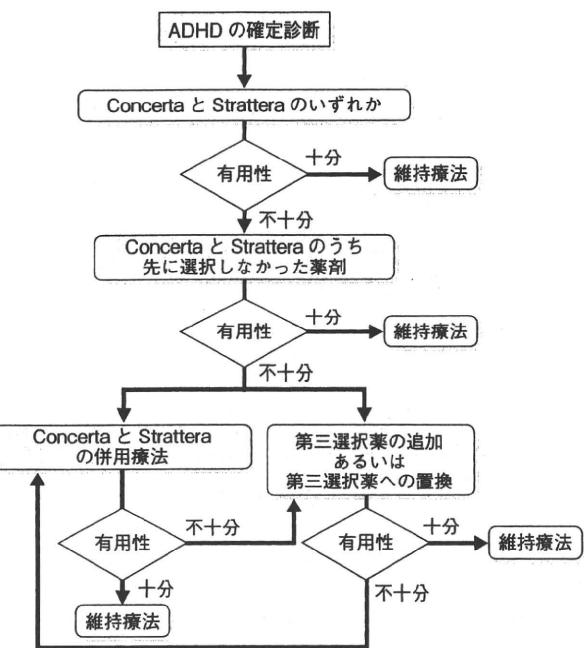


図 1 日本における ADHD 薬物療法アルゴリズム（案）

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

## まとめ

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

これまでのガイドラインでの扱いは以下のように要約できる。

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

び家族の判断によって薬剤選択をすることとしている。

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

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

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

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

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

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

## 参考文献

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

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

# 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]

迫性と衝動性を有する併存症として、怒り発作とPDDを記載している。岡田(2008)はTDとPDDあるいはADHDの併存について、これらの併存には神経生物学的な基盤に共通性があると述べている。

この2つの障害の頻度についての報告では、トゥレット障害は報告により幅があるものおよそ0.1～0.2%（金生1994, 2004）、PDDは1～2%（杉山2007）と考えられている。

また、この2つの障害については併存することが知られており、TDでのPDD併存率は1～9%，PDDのTD併存率は2.6～50%（桑原ら、2006）とされているが、併存についての報告は多くはない。また金生(2008a)は、自閉性障害の主徴のひとつである、行動、興味および活動の限定され、反復的で常規的な様式については、TDとPDDでは共通性が高く、PDD小児にTDが発症すると強迫性と衝動性が高まり、自傷や他害などの攻撃行動を生じやすく適応が悪くなるという。

しかしあれわれの小児科での臨床経験からは、チックを主訴に受診したTD小児におけるPDDの併存はそれほど高率ではなく臨床像も典型的ではなく、行動上の問題で受診したPDD小児のTDは軽症で服薬を必要とする少ないと印象があった。また両群とも適応については比較的良好を感じていた。また少数例では初診時ではなく、その後の経過中に他の障害に気づくことがあった。

この研究ではこの2つの障害が併存した症例を、チックを主訴にした群と、行動上の問題を主訴にした群の2群に分けて、臨床での印象の妥当性について検討した。

## II. 方 法

2004年1月～2008年12月の5年間に、東京医科大学病院小児科をチックを主訴に受診したTD

症例99例のうち、PDDの併存が認められた13例と、行動上の問題を主訴に受診したPDD症例294例のうち、TD併存が認められた20例を対象とした。

TDおよびPDDの診断はDSM-IV-TR (American Psychiatric association, 2004ab) によって行い、併存症の確認については、初診時に全患者に既往や併存のチック症状、まばたき、頭を振る、咳払いなどの癖の有無を問診し、行動の特徴については自閉性障害の12項目について有無を問診した。チック症状の出現部位は、中山ら(2005)の分類を一部変更し、運動性チックは顔面、頸部、肩、上肢、躯幹、下肢、全身の7部位に、音声チックは鼻症状、咳払い、単音節の発声、複雑性音声チック、汚言の5種類に分類した。

TDの重症度の評価には表1に示したShapiroのTourette症候群重症度尺度(Shapiro, Young et al, 1988abc)の太田らによる日本語訳(太田, 1989)を用いた。重症度は診療を担当した2人の小児科医が診療録の記載から、保護者が経過中の最強時と考えた時点で後方視的に合議により評価した。診療録には受診ごとに初発症状から診療時までにみられた全てのチックについて、診療時点での有無とその程度が記載されていた。また学校で友人にチックに関して何か言われるか、教師が気づいているか、何か言われるか、については本人から聴取、あるいは母親に担任教師との個人面談のときに確認してもらい、外出時に他人から奇異な目で見られるか、あるいはチックのことを注意されるか、家庭および学校生活を含む日常生活での支障はないかについては母親あるいは本人に有無を確認し、問題があれば診療録に記載されていた。

幼児期から学童期前半では、患児自身がチックが出ていても気づかないことがあるが、その場合は家庭では母親の、学校では担任教師の評

表1 Shapiro の Tourette 症候群重症度尺度

## ①チックを他人に気づかれるか

- 0 チックなし  
 0.5 チックは頻度が少ないかあるいは軽度であり、雇主、教師、友人、見知らぬ人には気づかれない。しかし、家族のだれかやごく親しい友人が気づくことがある。公共の場では症状は非常に減少またはコントロールされている。  
 1 チックはほとんどの友人に気づかれるし、時々は雇主、教師、見知らぬ人に気づかれることもある。  
 2 チックはほとんどの雇主、教師、見知らぬ人に気づかれる。  
 3 チックは全ての人人に気づかれる。

## ②チックについて何か言われたり、物珍しがられるか

- 0 チックはない。またはチックは頻度が少なく軽度であり、雇主、教師、友人からチックについて何か言われたり、物珍しがられることはない。しかし、親しい家族の一員には明白かもしれない。  
 0.5 チックはいくらか頻度が低く明白なので、誰からチックについて何か言われたり、物珍しがられることがありうる。  
 1 チックは頻度が多く明白なので、誰からもチックについて何か言われたり、物珍しがられる。

## ③患者は奇妙だと思われているか

- 0 チックはないか、または頻度が少なく軽度であり、他の人が患者が奇妙だとは思わない。  
 1 チックはいくらか頻度が多く、びっくりするようなものであり、患者の外観を歪めるので、それをみて患者が奇妙だと思う人もいる。  
 2 チックは頻度が多く、びっくりするようなものであり、患者の外観を歪めるので、それをみてほとんどの人が患者を奇妙だと思う。

## ④チックは活動を妨げるか

- 0 チックはない。あるいはチックはあるが、学業、職業、社会的、心理活動的または調和を妨げない。  
 1 チックは時々、あるいはいくらか学業、職業、社会的、心理的活動または調和を妨げる。  
 2 チックはしばしば日常的に、あるいはいつも学業、職業、社会的、心理的活動を妨げる。

## ⑤法的に無能力か、家に拘束されているか、あるいは入院中か

- 0 そのようなことはない。  
 1 法的に無能力である。家に拘束されている。あるいは入院中である。

評点の合計を、 $0 > 0^{\sim} < 1, 1^{\sim} < 2, 2^{\sim} < 4, 4^{\sim} < 6, 6^{\sim} < 8, 8^{\sim} < 9$  の7つの範囲に分け、それぞれの統合重症度評価を、0(ない)、1(きわめて軽度)、2(軽度)、3(中度)、4(著明)、5(重度)、6(きわめて重度)とする。

価を用いた。また年長児では本人にも状況を尋ねた。

知能検査にはWISC-III(1988)、統計学的検討にはMann-Whitney検定、カイ二乗検定を用いた。

### III. 結 果

#### 1. 対象背景

##### (1) 症例数、性別

TD症例99例のうち、13例、13.1% (以下TD群) にPDDの併存が認められ、PDD症例294例では、20例、6.8% (以下PDD群) にTDの併存

が認められた。

性別はTD症例99例では男児75例、女児24例のうち、PDD併存13例では男児11例(男児の14.7%)、女児2例(女児の8.3%)であった。PDD症例294例では、男児245例、女児49例のうち、TD併存20例では男児のみ20例(男児の8.2%)で、女児の併存はみられなかった。TD群、PDD群を合わせると、33例中31例、93.9%が男児であった(表2)。

##### (2) PDDの下位分類

併存例33例でのPDDの下位分類は、TD群で

表2 対象の性別

	TD群	PDD群
男児	11/75 (14.7%)	20/245 (8.2%)
女児	2/24 (8.3%)	0/49 (0%)
合計	13/99 (13.1%)	20/294 (6.8%)

は1例が自閉性障害で、他は全て特定不能のPDD (PDDNOS)であった。PDD群では自閉性障害が5例、アスペルガー障害が2例、その他13例はPDDNOSであった。

### (3)併存が確認された時期

併存が確認された時期は、TD群13例中11例では初診の問診時であった。以下に代表的な一例を示す。

8歳男児。3歳の時にまばたきで発症。5歳で頭を後屈させる、7歳で唾を吐くなどの運動性チックとアップという発声と咳払いなどの音声チックを認めた。音声チックは学校でも出現し友だちからチックのことをいわれたりまねされたりすることがあり、担任教師も気づいていた。初診時の問診で、相手がいやがることを言つていじめられるなど情緒的交流の難しさがあること、会話が奇妙な言い回しになる、自分の興味のあることだけ話し続ける、コマーシャルの反復、ごっこ遊びがないなどの意思伝達の質的障害も認めた。WISC-IIIでFIQ91であった。これよりトウレット障害と高機能広汎性発達障害(PDDNOS)の併存と考えた。

他の2例は初診後の経過中に保護者が情緒的交流の難しさに気づいて併存が確認されていた。

PDD群20例では、17例は初診時にTDの併存が確認された。以下に一例を示す。

受診時9歳男児。同級生との情緒的交流の難しさと学習面の遅れを主訴に受診。問診で幼児期には視線が合いにくく、友だちを作ろうとせず一人遊びが多く、ごっこ遊びが無かったこと、学童期になつてもほかの子がいやがってい

ることに気づかないことが多く、会話は自分の興味のあることだけ話続けることなどが確認された。また問診で幼児期よりチックがあり、4歳でくり返し鼻を吸う、5歳で頭をふる、6歳で咳払い、まばたき、眼球を回転させる、8歳で口を歪める、10歳で臭いをかぐなどのチックを認めていた。受診時は咳払いとまばたきが目立つが生活に困ることはなく、友だちにチックのことをいわれることもなかった。WISC-IIIではFIQ78であった。これより高機能広汎性発達障害(PDDNOS)とトウレット障害の併存と考えた。

他の3例中1例は初診時に運動性チック1種と音声チック1種がみられており、その3カ月後には運動性チックが2種になりトウレット障害併存と確認された。他の1例は経過中に唾を吐く癖で相談を受け、再度問診して以前母親が癖と考えていた発声と動作がチックであったことが判明し、トウレット障害の併存が確認され、1例は受診8カ月後にチックが発症し、その後トウレット障害と診断されていた。

### (4)知能

知能検査はWISC-IIIがTD群は8例、PDD群19例に行われていた。言語性IQ (VIQ)は、TD群では平均 $101.6 \pm 13.5$ 、PDD群では $97.6 \pm 17.3$ で有意差は認められなかった。動作性IQ (PIQ)は、TD群では $92.6 \pm 15.7$ 、PDD群では $92.8 \pm 12.8$ で、有意差は認められなかった。全検査IQ (FIQ)は、TD群は $97.1 \pm 15.1$ 、PDD群は $94.7 \pm 14.3$ で有意差はなかった。軽度知的障害はTD群ではみられず、PDD群18例中2例でみられた。

## 2. チック

### (1)チック症状の発症年齢、初診時年齢

チック症状の発症年齢は、TD群では $4.9 \pm 1.7$ 歳(3~8歳)、PDD群では $6.0 \pm 2.1$ 歳(3~11歳)であり、2群間に有意差はみられなかった。また初診時年齢も、TD群は $9.3 \pm 2.4$ 歳(6~13歳)、PDD群は $9.6 \pm 2.5$ 歳(5~14歳)で、有意

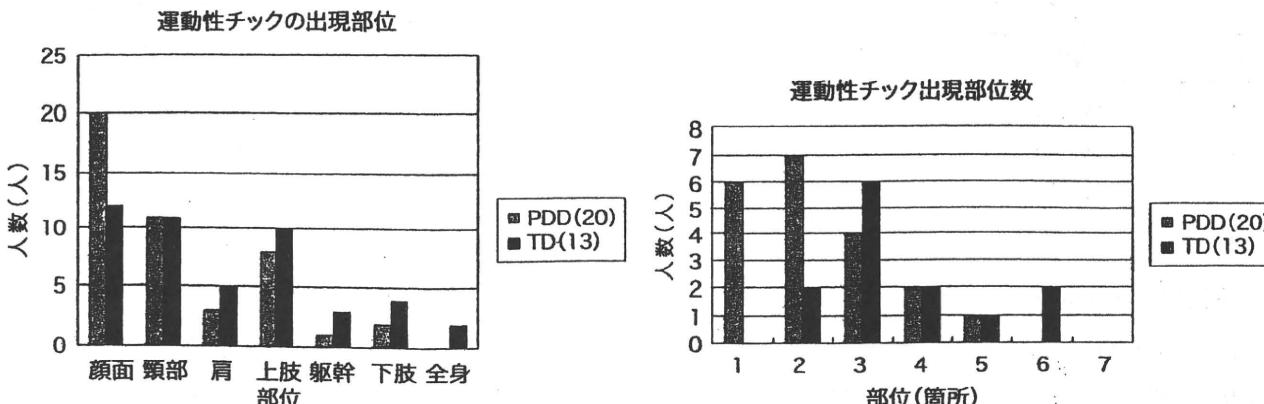


図1-a 運動性チック症状の比較

図1-b 運動性チック症状の比較

表3 チック症状の比較

	TD群	PDD群	
運動性チック(出現部位数)	$3.6 \pm 1.3$	$2.3 \pm 1.2$	$p < 0.01$
音声チック(種類数)	$1.7 \pm 0.9$	$1.4 \pm 0.7$	ns

平均  $\pm$  標準偏差 ns: no significant Mann-Whitney's test

差は認められなかった。

### (2)運動性チック

運動性チックの出現部位は、TD群、PDD群共に顔面が最も多く、次いで頸部が多かった。肩から上肢、転幹、下肢の4部位では、チックはTD群に多くみられたが、有意差はなかった。全身のチックはTD群の2例のみに認められた(図1a)。

経過中の出現部位数は、TD群では $3.6 \pm 1.3$ 部位(2~6部位)、PDD群では $2.3 \pm 1.2$ 部位(1~5部位)で、有意にTD群で多かった。 $(P < 0.01)$ (表3)またTD群では全て2部位以上であったが、PDD群では1部位のみにみられたものが6例あった。(図1b)これらの2群の併存例では7部位全てにチックを認めた症例はなかった。

### (3)音声チック

音声チックの種類では、TD群、PDD群共に咳払いが最も多く、次いで単音節の発声が多くみられた。またTD群、PDD群それぞれに1例

汚言が認められた(図2a)。鼻症状、咳払い、単音節の発声は、TD群で少なく、複雑性音声チックはTD群で多かったが有意差はなかった。

音声チックの種類数は、TD群では $1.7 \pm 0.9$ 種類、PDD群では $1.4 \pm 0.7$ 種類で、有意差は認めなかった(表3)。また、チックの種類数別の2群の比較でも有意差は認めなかった(図2b)。

### 3. 重症度評価

Shapiroのトゥレット症候群重症度尺度を用いて重症度を評価した。

各項目の評点については、①他人に気づかれるか、②何か言われたり物珍しがられるか、③奇妙だと思われているか、④チックは活動を妨げるか；については統計的に有意差( $p < 0.01$ )を認め、いずれもTD群が高い値であった。⑤法的に無能力か、家に拘束されているか、入院中か、の項目に該当する症例は2群共に存在しなかった(表4)。

項目①では、TD群では症例間で0.5~3点と

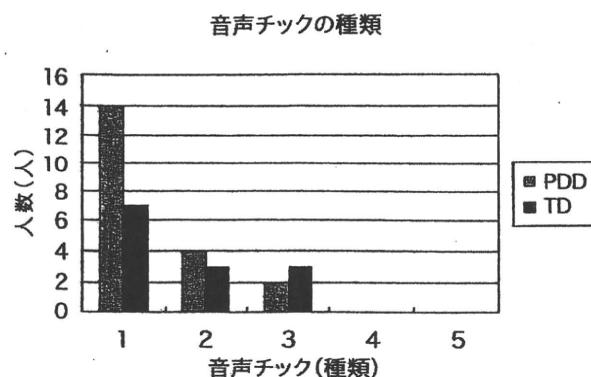
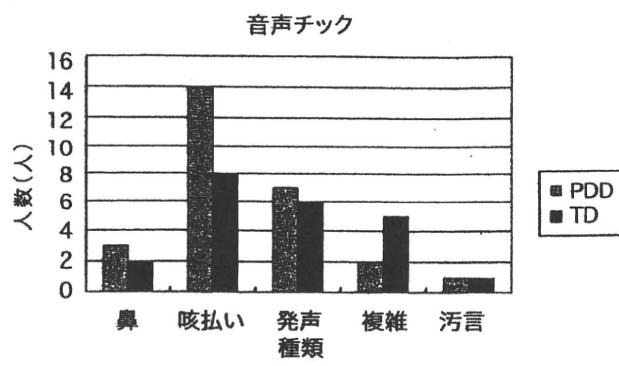


表4 Shapiro重症度尺度による比較

	PDD群		
項目①他人に気づかれるか	1.0 ± 0.8	0.5 ± 0.1	p < 0.01
項目②物珍しがられるか	0.4 ± 0.4	0.03 ± 0.1	p < 0.01
項目③奇妙だと思われるか	0.5 ± 0.7	0.03 ± 0.1	p < 0.01
項目④活動を妨げるか	0.7 ± 0.7	0.08 ± 0.3	p < 0.01
項目⑤法的に無能か 拘束されているか	0	0	ns
Shapiro重症度尺度評価点の合計	2.5 ± 2.3	0.7 ± 0.7	p < 0.01
Shapiro重症度尺度総合評価	2.5 ± 1.4 (中度)	1.1 ± 0.4 (軽度)	p < 0.01
平均 ± 標準偏差 ns : no significant Mann-Whitney s test			

多様であったが、PDD群では、20例中19例が0.5点、1例が1点と評価された。項目②③④について、加点に該当する症例は、PDD群では1例のみで、その他の症例では①以外の項目はすべて0点であった。なお、項目①が1点の症例と他の項目の加点対象となった症例は同一であった。TD群ではそれぞれの症例が各項目について0~2点と評価された。

項目①~⑤の評点の合計の平均は、TD群で $2.5 \pm 2.3$ 点(0.5~8点)、PDD群で $0.7 \pm 0.7$ 点(0.5~3.5点)であり、2群間で有意差( $p < 0.01$ )を認めた。

総合重症度評価はTD群では平均 $2.5 \pm 1.4$ ,

PDD群では $1.1 \pm 0.5$ で、有意差( $p < 0.01$ )を認めた(表4)。またTD群では極めて軽度から重度まで広く分布したが、PDD群では20例中19例が極めて軽度と評価された。最も重症の症例は、TD群では重症度5(重度)を2例認め、PDD群では重症度3(中度)を1例認めた(表5)。

#### 4. 服薬の有無

TD群では13例中5例、PDD群では20例中1例がチックにより日常生活に支障をきたし、ハロペリドール、リスペリドン、ピモジドなどを服薬していたが2群間に有意差はなかった。

服薬を必要とした6症例については、評点の合計が3以上、総合重症度評価では、中度が4