

が強まっている状態もよくみられる。

## 2. 予期不安

予期不安は未来に起こりうる出来事を予測した際に出現する強い不安のことで、学業成績が下がる、授業中やスポーツ活動で失敗する、教師に叱責されるなどによって引込みのつかない、あるいは面目丸つぶれとなるような恥をかき事態の予測に伴う強い不安を典型的なものと考えられる。予期不安の強い子どもは、環境に過剰適応気味で、弱みをみせることが苦手で、強がる子どもが多い。

## 3. 社交不安

社交不安は、過剰に内気にとらえられるように、人前で何かを行うこと（授業での発表など）をひどく恥ずかしがり、かつ恐れ、それを回避することに懸命になっている状態が想定されるだろう。社交不安の強い子どもは消極的かつ受け身的な傾向が強く、人前で何かをしなければならぬ状況を恐れる内気な子どもが多く、学校生活の中では周囲の迫りに圧倒されている場合が多く、緊張の強い萎縮した心性が強いと考えられる。

## 4. 抑うつ状態

子どもの抑うつは、成人と同様に悲哀感や活動性の減退が前景に立つこともあれば、にわかに抑うつとは思えないようないらら感や焦燥感、あるいは不機嫌が目立ち、また前思春期の子どもでは「大うつ病エピソード」は単独で起こるより、特に破壊的行動障害、注意欠如・多動性障害（attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）、不安障害と合併して起こることが多いこと、青年では大うつ病性エピソードは、破壊的行動障害、ADHD、不安障害、物質関連障害、摂食障害と関連することが多いことが記載されており、とらえにくい状態を示すこともある。

また、身体表現性障害に含まれる転換性障害は内面に不安を抱えながら不安を認めず、すべ

ての問題は身体症状から生じていると主張する。このため身体表現性障害は不安のない障害ではなく、不安を否認している障害といえるかもしれない。

## Ⅲ. 子どもの不安障害の診断および治療

### 1. 不安障害の診断・評価について

子どもの不安障害の診断は、世界保健機構によるICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision) と米国精神医学会によるDSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision) といった診断基準に基づいて行うのが標準的であり、現在どの不安障害が存在しているのかを判断すること、不安障害の重症度を評価すること、併存障害については併存している他の不安障害、うつ病性障害、ADHD、広汎性発達障害 (pervasive developmental disorders: PDD)、学習障害といった発達障害などを適切に評価することが必要である。図1には、子どもの不安障害の評価・診断過程を示した。

#### ①子ども、家族を見立てること（生地, 2009, 2010)

診断面接では疾患の診断だけではなく、多元的なアセスメントを行うことが重要であり、アセスメントの基本は子ども自身と家族への十分な問診である。困っていることについて話してもらうことから始めて、自由な話の流れを尊重しつつ、適宜質問を行っていく。子ども、親との問診を通して、乳幼児期からの生育歴、現在の症状や問題行動とその背後にある葛藤やパーソナリティの特徴、家族状況などを聴いていく。それと同時に診察場面での診察者とのかわり方を観察する。多くの場合、不安を強める状況や刺激があり、その不安を避けるためのさまざまな行動をするというパターンがある。「不安がどのような刺激の後に、あるいはどのような場面で生じやすいのか」、「不安を静めるためにどのような行動をとるのか」といったことを丁

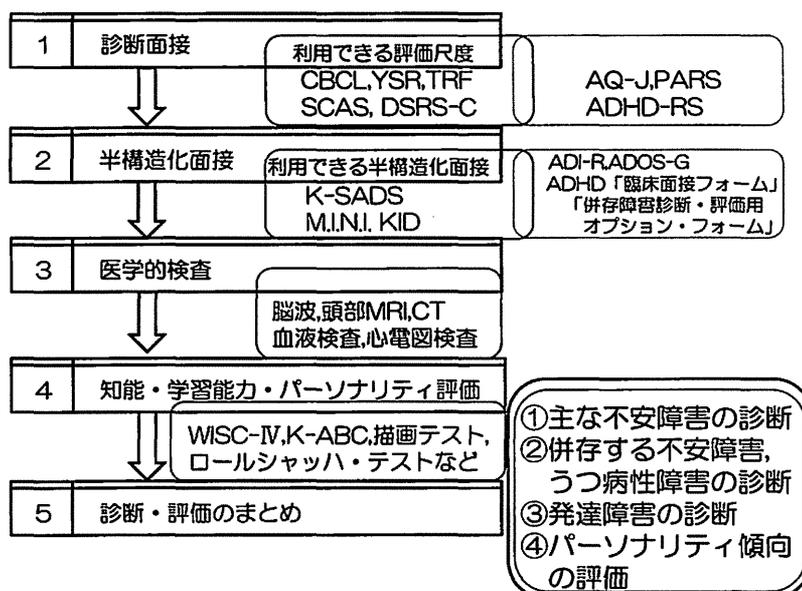


図1 子どもの不安障害の評価・診断過程

寧に聞き取る必要がある。不安症状が出現し始める直前の時期に外傷的な体験をしていたかを確認しておくことも大切である。子どもが現在どのような問題に直面しているのか、それらの問題がどのような発達課題と関連しているのか、その子どもがどのような環境の中で育ち、家族や自分自身についてどのような思いや願いを抱いてきたのか、についての理解を得るようにする。

#### ②質問紙評価尺度と半構造化面接 (渡部, 2010)

子どもの精神的健康状態を総合的に評価する親記入用の子どもの行動チェックリスト (Child Behavior Checklist: CBCL; Achenbach, 1991; 北ら, 2008), 本人が回答する自記式の質問紙である Youth Self Report (YSR; Achenbach, 1991; 北ら, 2008), 教師が回答する Teacher's Report Form (TRF; Achenbach, 1991; 北ら, 2008) がある。CBCL, YSR, TRF は、もともと異なる情報源からの評価を組み合わせることで、子どもについてより理解が得られるとして開発されたものである。さらに、DSM-IVの不安障害の診断基準をもとに児童期の不安障害の症状を正確に査定する質問紙としてスペンス

児童用不安尺度 (Spence Children's Anxiety Scale: SCAS) を用いることによって、不安の程度に加えて、強迫性障害、分離不安障害、パニック障害および広場恐怖を伴うパニック障害、全般性不安障害・過剰不安障害、外傷に関する恐怖を鑑別査定することが可能である。子どもの抑うつ状態のアセスメントとして自記式評価尺度には Depression Self Rating Scale for Children (DSRS-C; Birlleson, 1981; 村田ら, 1996) がある。

子どもの精神症状を広く評価するための半構造化面接として K-SADS (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia; Puig-Antich, 1978; 宮脇ら, 2003) と M.I.N.I. KID (Mini-International Neuropsychiatric Interview KID; Sheehan et al., 1998; 大坪ら, 2000; Otsubo et al., 2005) があるが、このような半構造化面接によって併存障害を評価することができるため、その子どもの全体像をより正確に把握できるという利点がある。

#### ③医学的検査

身体症状を認める場合には、頭部 MRI 検査、脳波検査、血液検査などを行う。薬物療法を行

う際には血液検査, 心電図検査を定期的に行うことが望ましい。

#### ④心理発達検査

治療方針の決定, 治療経過の予測, 発達障害との鑑別などを目標に全般的発達水準, 学習能力, パーソナリティ傾向などを客観的に評価する心理発達検査を適宜組み合わせる。

#### ⑤不安障害の重症度の評価

DSM-IV-TRの第5軸にある「機能の全体的評定(GAF)尺度」は心理社会的な適応上の障害度を数値化したもので, 治療・支援法の選択に際して重要な指標となるため, 不安障害と併存障害をあわせた全体像を評価する。

#### ⑥診断面接のまとめ

子ども, 家族の問診から, i) 主な不安障害の診断, ii) 併存する不安障害やうつ病性障害の診断, iii) パーソナリティ傾向の評価を行う。

発達障害が疑われる場合には, 発達障害の評価を進めていく。PDDの評価尺度には, 日本自閉症協会版広汎性発達障害評定尺度(PDD-Autism Society Japan Rating Scales: PARS: PARS委員会, 2008)がある。PARSは, 養育者に面接して評価を行うが, 幼児期から成人期のいずれの年齢段階でも対応可能であらゆる認知発達水準のPDD者を捉えうる。自閉症診断面接改訂版(The Autism Diagnostic Interview Revised: ADI-R; 土屋ら, 2007)と自閉症診断観察スケジュール包括版(The Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic: ADOS-G; 土屋ら, 2007)が翻訳されているが, ADI-R, ADOS-Gの使用は開発者との信頼性を確立した臨床家, 開発者に限るよう開発者から求められており, 誰もが使用できる状況ではない。ADHDの評価として親記入用のADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS; DuPaul et al., 1998), 半構造化面接としては「臨床面接フォーム」と「併存障害診断・評価用オプション・フォーム」が用いられる。

## 2. 子どもの不安障害の治療

治療は不安障害の重症度, 併存障害を考慮し

て組み立てていく。米国児童青年精神医学会の臨床指針では, 親への心理教育を十分に行うこと, 軽症では薬物療法よりもCBTを推奨している(Connolly et al., 2007)。

#### ①子ども, 親に見立てを伝えること(生地, 2009, 2010)

子どもの治療では親の協力は不可欠であり, 並行して親面接(親ガイダンス)を行う。両親にできるだけ来てもらうとよい。診断面接を通して治療者が考えた見立て, 不安障害の特徴や治療方法, 治療の目的を子どもや親に伝える。表1に子どもの発達課題と危機についてまとめた(齊藤, 2005)が, 子どもが直面している問題, それらの問題が発達課題とどのように関連しているのかを説明する。親ガイダンスでは, 親の子どもの発達への理解を助け, 親が親として適切な態度をとれるように援助することが大切である。治療の進展とともに, 子どもが家でもがままになる, 反抗的になるなどの一見よくない方向に行動が変化することがあり, 親の不安を和らげる必要もある。親と子どもの関係改善, 家族の問題解決能力の強化によって親機能を高め, それにより子どもの対処適応能力, 自主性が強化されることにつながっていく。

また, 家族療法については, 家族関係を観察した上で家族に子どもの問題や障害を正しく理解してもらい, 心理教育的に対応への助言を行う心理教育的家族療法を導入したことによって, 親の子どもの問題への理解が修正され, その後子どもの治療が進展していくことは日常臨床で体験することである(小平, 2011)。

うつ病性障害, 発達障害の併存を認める場合には, 不安障害の重症度と併存障害や問題行動の重症度を考慮して, どの障害に対する治療・支援を優先するかという判断が必要になる(Connolly et al., 2007)。

#### ②認知行動療法(cognitive-behavioral therapy: CBT)

子どもの不安障害に対するCBTの有効性については, ランダム化比較試験を含めて多くのデータが集積している(Reynolds et al., 2012)。

表1 子どもの発達課題と危機

	発達課題	葛藤の特性	危機の様態
1～3歳	母親によるしつけ 親離れの進行	衝動の統制 両価性への耐性	貪欲と破壊性に対する恐れ 能動性を奪われる恐れ 強迫性
4～6歳	同性の親・異性の親 そして自分の三角関係	ライバルとの共存・理想化 欲求充足の延期	願望を見抜かれ 罰を受ける恐れ
学童期 (6～10歳)	同性の仲間との関わりや 社会的技能を学ぶ	同性の仲間との関わり合い 親, 教師, 仲間からの評価	劣等感
前思春期 (10～13歳)	母親離れ開始	母親コンシャス 両価性の亢進 仲間集団への加入	外界への被圧倒感 母親への屈服
思春期前期 (13～15歳)	母親離れ進行 友人関係への没頭 自我理想の形成	仲間コンシャス 親の価値切り下げ	恥への恐れ 傷つくより家に戻る
思春期後期 (15～17歳)	自分探し 自分作り	自己コンシャス 自己愛性の亢進	自己をめぐる過敏性 自己へのひきこもり

2008年に Lecroy が編集した「Handbook of Evidence-Based Treatment Manuals for Children and Adolescents」では、「Cognitive-Behavioral Treatment for Child and Adolescent Anxiety: The Coping Cat Program」(Beidas et al., 2008) が紹介されている。「The Coping Cat Program」は、7～13歳の全般性不安障害、分離不安障害、社交恐怖の子どもを対象とした16のセッションから構成され、初めは心理教育に焦点をあて、次に不安を引き起こす状況への暴露を重視している。このプログラムは併存障害によって効果が左右されず、IQは80以上の知的能力があることが望ましいとされている。2つの追跡研究(治療後3.35年と7.4年)では、治療が成功した子どもの80～90%が追跡時に不安障害を示していなかったと報告されている。Flannery-Schroeder と Kendall (Flannery-Schroeder et al., 2000) は、個人CBTと集団CBTを受けた子どもを比較検討しているが、個人CBT群の73%と集団CBT群の50%は主要な不安障害の臨床的診断基準を満たしていなかったのに対して、待機中の対照群は8%のみだった。個人CBT群と集団CBT群の間での治療効果には有意差はなく、治療効果は3カ月

後も継続していたと報告されている。

### ③遊戯療法・力動的療法・集団療法

「The Coping Cat Program」は7～13歳の子どもを対象として効果を示しているが、就学前の子どもにおいては精神療法がfirst-lineと考えられており、精神療法に反応がなかった時には薬物療法を考慮することがあるだろう。学童期までの不安障害の子どもが、養育環境や学校環境において大きいトラウマを経験している場合、あるいは大人への不信感や愛着の混乱がみられる場合には、遊戯療法が用いられることがある。言語化能力が十分に育っていない子どもにも適応できる利点がある。思春期以降で、ことばのやりとりを中心とした対話を用いた精神療法が可能と考えられる子どもの場合には、その子どもの抱えている対人関係や発達課題に関する葛藤を扱う目的で、力動的療法が行われることもある。不安症状の症状を標的とするよりも、その背後にある情緒発達上の問題を扱うことになる。

不安障害を抱えた子どもの不登校・ひきこもりの支援では、不安障害の治療に加えて、家庭にひきこもった生活に伴う回避的・依存的な心性と、学校生活などの社会活動に参加している

能動的な心性とのあいだをつなぐ橋渡し機能, すなわち「たまり場」といった少人数の集団精神療法の提供が有効な場合がある(渡部ら, 2012)。こうした集団精神療法は, 停止あるいは回避していた同年代集団との再会の機会を提供する場になり, かつて挫折の苦い思いを与えた仲間集団体験や学校体験のやり直しの機会を提供し, 思春期の課題である親, 特に母親からの適切な距離を置くための必須のエネルギーと支援となり, 他者と折り合いをつける経験を与えてくれる意義がある。

こうした精神療法は, 不安症状の軽減後でもできれば1年程度の追跡を行うことが望ましい。

#### ④薬物療法(本稿では, わが国では投薬不可能な薬物については下線をつけた)

Gittelman-Klein and Klein (Gittelman-Klein et al., 1971) は学校恐怖症の子どもを対象に imipramine の有効性を示したが, 2001年以降に子どもの不安障害に対するセロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) の無作為二重盲検試験(randomized controlled trial: RCT) デザインの臨床試験が行われるようになった。

##### a) 不安障害の子どもへの RCT デザインの薬物療法の臨床試験の結果

不安障害の子どもへの RCT デザインの SSRI の臨床試験の結果について, それぞれの薬物の effect size, 薬物の治療効果発現必要症例数(numbers needed to treat: NNT <1つの薬物が何人に1人有効かを示す数値>)を示した(表2)(Bloch et al., 2011)。NNT が低い数値であると効果が高いということになる。RUPP Anxiety Study Group が代表的な試験であり fluvoxamine がプラセボに対して有意な改善率を示した。さらに6カ月の open label phase では, fluvoxamine responder の94%は改善が持続していた。fluvoxamine が有効でない時には次に fluoxetine を選択することがよいとされている。経過がよくないことに関連した要因は, 症状が重症であること, 不安障害の家族歴があることだったが, 全般性不安障害や社交不安の

子どもは分離不安障害の子どもよりも薬物療法の反応は良好だったと報告されている。

##### b) 不安障害の子どもへの RCT デザインの薬物療法と精神療法(主に CBT) による治療の効果

不安障害の子どもへの RCT デザインの薬物療法と主に CBT による治療の効果については表3に示した(Watson, 2011)。Bernstein らは, 12~18歳の不登校の子どもを CBT+imipramine 群, CBT+プラセボ群に分け, CBT+imipramine 群が有意に有効だったことを報告した。1年後に対象の64.1%は不安障害, 33.3%はうつ病性障害の診断基準を満たしていた。Beidel らは, 7~17歳の社交恐怖を対象に social effectiveness therapy for children (SET-c) 群, fluoxetine 単独群, プラセボ群に分け, SET-c 群, fluoxetine 群はプラセボ群よりも有意に有効であり, SET-c 群は fluoxetine 群よりも有意に有効だったと報告している。そして1年後も治療効果は持続していた。Walkup らによる「Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study (CAMS)」は, 7~17歳の分離不安障害, 全般性不安障害, 社交恐怖の子ども488名を対象に, sertraline 群, CBT 群, sertraline+CBT 群, プラセボ群に分け, 治療群である3群ともにプラセボ群よりも有意に有効だったこと, sertraline+CBT 群は sertraline 群, CBT 群よりも有意に有効だったことを報告した。そして sertraline+CBT 群の治療効果は36週後も有効だった。CAMS の対象では, 78.6%が分離不安障害, 全般性不安障害, 社交恐怖のうち2つ, 35.9%が3つの診断を満たしており, 併存障害としては46%が内在化障害, 11.9%が ADHD, 9.4%が反抗挑戦性障害(oppositional defiant disorder: ODD) を認めた。経過が良好であることと関連した要因としては, 年齢が若いこと, 複数の不安障害やうつ病性障害を認めないこと, 治療開始時の不安の重症度が低いこと, 社交不安を認めないことがあげられている(Ginsburg et al., 2011)。

表2 不安障害の子どもへのRCT デザインのSSRIの臨床試験の結果 (Bloch et al., 2011)

Study	Medication	Ages/ Diagnoses	Dosing (mean)	Effect Size/ NNT	Clinical outcome/ Response rate
Rupp Anxiety Study Group. (2001)	fluvoxamine 8週間 128名	6-17歳 GAD SoP SAD	Fixed-flexible (4.0mg/kg/day)	1.1/2	CGI-I ≤ 2 FLV 76% PBO 29%
Rynn et al. (2001)	sertraline 9週間 22名	5-17歳 GAD	Fixed (50mg)	1.9/1	CGI-I ≤ 2 SER 90% PBO 10%
Birmaher et al. (2003)	fluoxetine 12週間 74名	7-17歳 GAD SoP SAD	Fixed (20mg)	0.4/4	CGI-I ≤ 2 FLX 61% PBO 35%
Wagner et al. (2004)	paroxetine 16週間 322名	8-17歳 SoP	Fixed-flexible 10-50mg/day (24.8mg)	/2	CGI-I ≤ 2 PAR 78% PBO 38%
Black&Uhde (1994)	fluoxetine 12週間 22名	5-17歳 Elective mutism	Fixed (0.6mg/kg/day)	0.67/	CGI-I ≤ 3 FLX 80% PBO 40%
Walkup et al. (2003)	sertraline 12週間 488名	7-17歳 GAD SoP SAD	Fixed-flexible COMB (133.7mg) SERT (146.0mg)	COMB 0.86/1.7 SERT 0.45/3.2 CBT 0.31/2.8	CGI-I ≤ 2 COMB 80.7% SERT 54.9% CBT 59.7% PBO 23.7%
March et al. (2004)	venlafaxine ER 16週間 293名	8-17歳 SoP	Weight- based flexible (141.5mg)	0.46/5	CGI-I ≤ 2 VFX 56% PBO 37%
Rynn et al. (2007)	venlafaxine ER 8週間 320名	6-17歳 GAD	Weight- based, flexible	0.42/	CGI-I ≤ 2 VFX 69% PBO 48%

GAD: generalized anxiety disorder SoP: social phobia SAD: separation anxiety disorder  
CGI-I: Clinical Global Improvement FLV: fluvoxamine PBO: placebo PAR: paroxetine  
FLX: fluoxetine COMB: combination SERT: sertraline CBT: cognitive-behavioral therapy  
VFX: venlafaxine

### c) 不安障害の子どもに対するベンゾジアゼピン系薬物の位置づけ

Bernsteinら(2004)は、子どもではベンゾジアゼピン系薬物の忍容性や依存について十分な研究は行われていないのが現状であり不安の強い子どもに対しては、i) ベンゾジアゼピン系薬物を短期間単独で投薬するか、あるいはii) SSRI や三環系抗うつ薬と併用しその治療

用量に到達するまで投薬ををするとしている。

### d) 子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズム

これまでの結果から、i) 不安障害の子どもへの薬物療法のfirst-lineはSSRIであること、ii) CBTと薬物療法の併用療法はCBT単独、薬物療法単独よりも有効で、併用療法の治療効果は持続していること、とまとめられる。Kod-

表3 不安障害の子どもへの RCT デザインの薬物療法と精神療法 (主に CBT) による治療の効果 (Watson, 2011)

Study	Diagnoses	Design	Results	Follow-up
Bernstein et al. (2000)	School refusal	N = 63, 12-18歳 (8週間)	CBT + imipramine (Mean182.3mg/day) >CBT + Placebo (p<0.001)	1年後, 64.1%は不安障害, 33.3%はうつ病性障害の基準を満たす。
Beidel et al. (2004)	Social phobia	N = 122 7-17歳 (12週間)	Social effectiveness therapy for children (SET-c) >fluoxetine (10-40mg/day) >placebo (P<0.001)	1年後も効果は持続している。
Child anxiety multimodal study (CAMS). (2008)	Multiple Anxiety Disorders	N = 488 7-17歳 (12週間)	CBT + sertraline (25-200mg/day) >CBT + sertraline >placebo	36週にて combined treatment の有効性は持続。

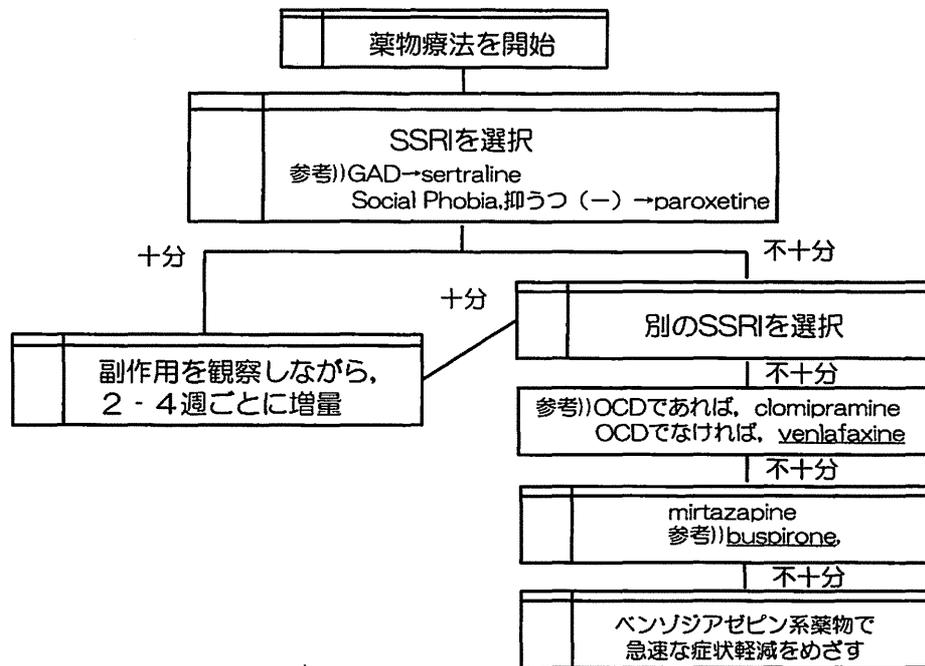


図2 子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズム (Kodish et al., 2011)

ishら (2011) は, 子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズムを提案している (図2)。  
① SSRI を選択し, 2~4 週ごとに効果, 副作用を観察しながら増量する。全般性不安障害で

は sertraline. 社交不安で抑うつ症状を認めない場合には paroxetine の投与を考慮する。②効果がなかったり副作用が出現した時には, 他の SSRI を試す。③ 2 種類の SSRI を試して効

果がみられなかった時には、診断について再評価したり、コンサルトを求める。強迫性障害(OCD)であれば clomipramine, OCD でなければセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)である venlafaxine XR の投薬を考慮する。④効果がない時には、セロトニン作動性抗不安薬である buspirone, あるいはノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬(NaSSA)である mirtazepine を単独、もしくは augmentation として投薬する。⑤さまざまな試みで効果がない時には、ベンゾジアゼピン系薬物で急速な症状軽減をめざすとなっている。薬物療法は効果的な用量で症状が軽減した後も、再発があれば効果的に用量に戻すように観察しながら徐々に減量し、1年間は継続することが推奨されている。

米国食品医薬品局(FDA)は子どものOCDの治療薬として sertraline, fluoxetine, fluvoxamine を承認しているが、OCD以外の不安障害では承認していない(Kodish et al., 2011)。子どものSSRIの忍容性については、すべての抗うつ薬に共通する使用上の注意として、「抗うつ薬の投与により24歳以下の患者で自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、投薬にあたってはリスクとベネフィットを考慮すること」とされている。さらに2009年5月にはSSRIとSNRIの使用上の注意が改訂され、衝動性が高い併存障害を有する患者には慎重投与とし、いわゆる activation syndrome に対して注意を喚起しており、SSRIを始めとする抗うつ薬の使用にあたっては子ども、親に十分な説明する必要がある(松本, 2010)。

#### IV. おわりに

最近では子どものCBTが数多く紹介されるようになり、新たな薬物も使用可能になってきている。子どもへのCBTが広く普及し、臨床家が十分に使いこなせるようになることが現時点での課題と思われる。また、CBT, 個人精神療法, 遊戯療法, 集団精神療法といった精神療法を文献で学ぶには限界があり、個人スー

パービジョンが必要になる。

#### 文 献

- Achenbach, T.M. (1991): *Integrative Guide for the 1991 CBCL/4-18, YSR, and TRF profiles*. Vermont, Univ Vermont/Dept Psychiatry.
- Beidas, R.S., Podell, J.L. & Kendall, P.C. (2008): Cognitive-Behavioral Treatment for Child and Adolescent Anxiety: The Coping Cat Program. In Lecroy, C.W. (ed.): *Handbook of evidence-based treatment manuals for children and adolescents* (pp.405-430). New York, Oxford University Press.
- Bernstein, G.A. & Layne, A.E. (2004): Separation anxiety disorder and generalized anxiety disorder. In Wiener, J.M. & Dulcan, M.K. (eds.): *Textbook of Child and Adolescent Psychiatry* (pp.557-573). Washington DC, American Psychiatric Press.
- Birleson, P. (1981): The validity of depressive disorder in childhood and the development of a self-rating scale: A research report. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **22**, 73-88.
- Bloch, M.H. & McGuire, J.F. (2011): Pharmacological treatment for phobias and anxiety disorders. In McKay, D. & Storch, E.A. (eds.): *Handbook of child and adolescent anxiety disorders* (pp.339-354). New York, Springer.
- Connolly, S.D., Bernstein, G.A., Work Group on Quality Issues (2007): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, **46**, 267-283.
- DuPaul, G.J., Power, T.J., Anastopoulos, A.D. et al. (1998): *ADHD RATING SCALE-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*. The Guilford Press. (田中康雄, 市川宏伸(監修), 坂本律(訳) (2008): 診断・対応のためのADHD評価スケールADHD-RS(DSM準拠)チェックリスト, 標準値とその臨床的解釈. 東京, 明石書店.)
- Flannery-Schroeder, E. & Kendall, P.C. (2000): Group and individual cognitive-behavioral treatment for youth with anxiety disorders: A ran-

- domized clinical trial. *Cognitive Therapy and Research*, 24, 251-278.
- Ginsburg, G.S., Kendall, P.C., Sakolsky, D. et al. (2011): Remission after acute treatment in children and adolescents with anxiety disorders: Findings from the CAMS. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79, 806-813.
- Gittelman-Klein, R. & Klein, D.F. (1971): Controlled imipramine treatment of school phobia. *Archives of General Psychiatry*, 25, 204-207.
- 北道子, 中田洋二郎 (2008): CBCL, TRF, YSR. 齊藤万比古, 渡部京太 (編): 第3版 注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン (pp.57-61). 東京, じほう.
- 小平雅基 (2011): 児童精神科精神医療において「家族療法的な視点」を持つ意義について. *精神療法*, 37, 20-23.
- Kodish, I., Rockhill, C. & Varley, C. (2011): Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13, 439-452.
- 松本英夫 (2010): 不安障害の薬物療法. 齊藤万比古 (総編集), 松本英夫, 傳田健三 (責任編集): 子どもの心の診療シリーズ4 子どもの不安障害と抑うつ (pp.124-129). 東京, 中山書店.
- 宮脇大, 鈴木太, 真本晶子他 (2003): 児童青年期における半構造化診断面接 K-SAD-PL 日本語版作成の試み, 日本児童精神医学会総会抄録44回, p.197.
- 村田豊久, 清水亜紀, 森陽二郎他 (1996): 学校における子どものうつ病—Birlsonの小児期うつ病スケールからの検討—. *最新精神医学*, 1, 131-138.
- 生地新 (2009): 力動的精神療法. 齊藤万比古 (総編集 責任編集): 子どもの心の診療シリーズ1 子どもの心の診療入門 (pp.248-254). 東京, 中山書店.
- 生地新 (2010): 不安障害・抑うつと心理療法. 齊藤万比古 (総編集), 松本英夫, 傳田健三 (責任編集): 子どもの心の診療シリーズ4 子どもの不安障害と抑うつ (pp.268-279). 東京, 中山書店.
- 大坪天平, 上島国利, 篠田淳子他 (2000): Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) 日本語版の作成と信頼性・妥当性の検討. *精神科診断学*, 11, 67-68.
- Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R. et al. (2005): Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 517-526.
- PARS委員会 (2008): PARS 評定シート: 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度. 東京, スペクトラム出版.
- Puig-Antich, J.C.W. (1978): *The Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children (Kiddie-SADS)*. New York, New York State Psychiatric Institute.
- Reynolds, S., Wilson, C., Austin, J. et al. (2012): Effects of psychotherapy for anxiety in children and adolescents: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 32, 251-262.
- 齊藤万比古 (2005): 思春期の病態理解. *臨床心理学*, 5, 355-360.
- 齊藤万比古 (2010): 不登校. 齊藤万比古 (総編集), 松本英夫, 傳田健三 (責任編集): 子どもの心の診療シリーズ4 子どもの不安障害と抑うつ (pp.246-257). 東京, 中山書店.
- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H. et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59 (Suppl 20), 22-33.
- 土屋賢治, 稲田尚子, 神尾陽子他 (2007): 自閉症とその関連疾患の診断尺度—ADI-RとADOS-G—について. *脳*, 21, 3, 223-227.
- 渡部京太, 森岡由起子 (2012): 集団療法. 山崎晃資, 牛島定信, 栗田広他 (編): 現代 児童青年精神医学 (改訂第2版) (pp.597-602). 大阪, 永井書店.
- 渡部京太 (2010): 子どもの状態を把握する評価尺度. 飯田順三 (編): 脳とこころのプライマリ・ケア4 子どもの発達と行動 (pp.70-80). 東京, シナジー.
- Watson, H.J. (2011): Combined psychological and pharmacological treatment of pediatric anxiety disorders. In McKay, D. & Storch, E.A. (eds.): *Handbook of child and adolescent anxiety disorders* (pp.379-402). New York, Springer.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ANXIETY DISORDER IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Kyota WATANABE, M.D., Ph.D., Kazuhiko SAITO, M.D., Ph.D.

*Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center For Global Health And Medicine*

It is standard to diagnose children and adolescents as anxiety disorder according to diagnostic criteria such as ICD-10 and DSM-IV-TR. The subjects and their parents are questioned to diagnose the specific disorder, estimate its severity, assess the presence of comorbid disorders such as depressive disorder, evaluate personality inclinations, and presence of any developmental disorders. Treatment plans for the anxiety disorder are constructed with consideration to severity and the existence of comorbid disorders. Practice parameters of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry recommend provision of ample psychoeducation to the parents, and the use of cognitive-behavioral therapy (CBT) instead of medication in mild cases. SSRIs are regarded the first line of medication for anxiety disorder in children and adolescents, while the concurrent use of CBT and medication is deemed more effective than either CBT or medication alone. The continued efficacy of using both has also been confirmed. Among the anxiety disorders, only obsessive compulsive disorder has medicines approved by the Food

and Drug Administration (FDA). Usage instructions for all antidepressants contain the clause, "Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions in some patients under 24 years old", with additional warnings regarding the possibility of activation syndrome particularly with the SSRIs. Because of this, the timing of starting medication must be determined with utmost care. It is recommended that medications and psychotherapies like CBT be continued a year beyond the reduction of symptoms. With such evidence in mind, it is believed the issue on hand is to extend the availability of CBT to children and adolescents, and training the clinicians in their use, enabling them to take full advantage of the methodology.

Author's Address:

K. Watanabe

Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, National Center For Global Health And Medicine, 1-7-1, Kohnodai, Ichikawa, Chiba 272-8516, JAPAN

ディオバンを服用している患者の質問にどう答える?

1921年(大正10年)2月5日  
第三種郵便物認可(毎週土曜日発行)

# 週刊 日本医事新報

JAPAN MEDICAL JOURNAL

No. 4665  
2013/9/21

## 学術

- ・高齢者てんかんとその鑑別診断
- ・鼠径ヘルニア修復術の術式選択を考える
- ・時間治療学⑥—変形性関節症と関節リウマチの時間治療
- ・【グラフ】胸部X線読影セミナー⑥

## 巻頭カラー

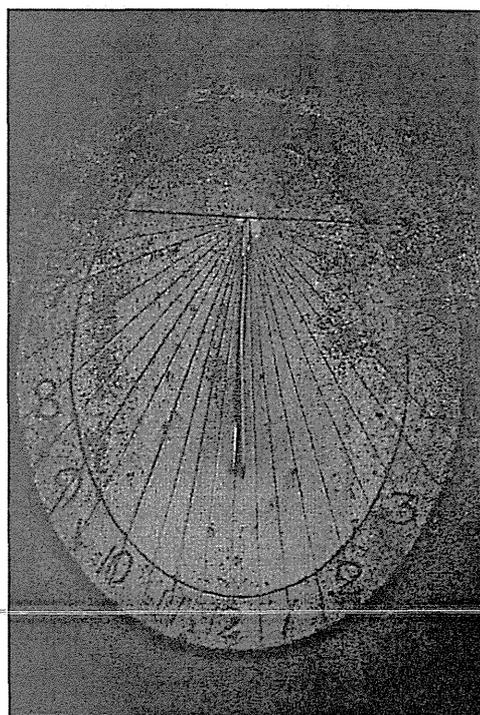
- ・【キーフレーズで読み解く 外来診断学⑥】  
左顔面の発汗過多を主訴に受診した31歳男性

## プライマリケア・マスターコース

- ・女性特有のイライラを漢方で診る  
—「夫のちょっとした言動でイライラする」と訴えて来院した45歳、女性
- ・その場の1分、その日の5分  
—ディオバン®を飲み続けてもいいのでしょうか?

## 質疑応答

- ・ペン型注入器が使えない患者へのインスリン注射指導の注意点
- ・ピロリ菌の各検査方法の長所・短所
- ・血圧測定法記載変化の経緯
- ・乳児期に見られる血便の鑑別疾患
- ・抗認知症薬中止の基準
- ・膜受容体の情報伝達の概要
- ・ミトコンドリアDNAから解明された人類アフリカ起源説
- ・自己検査・自己治療ビジネスモデルの法的可否



## ADHD児における 最適な薬物療法とは

国立国際医療研究センター国府台病院  
児童精神科診療科長

渡部京太

我が国における注意欠如・多動性障害 (attention deficit / hyperactivity disorder; ADHD) の薬物療法をめぐる変化としては、メチルフェニデート塩酸塩 (リタリン®) の適応外使用の禁止、長時間作用型メチルフェニデート (コンサータ®) の認可に続いて、2009年4月に選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチン (ストラテラ®) の認可が挙げられる。これで我が国もようやく系統の異なる2種類の適応薬を得るに至った。アトモキセチン認可前の2008年に刊行された我が国における最新のガイドラインである「注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版」では、薬物療法のアルゴリズムは暫定的に2剤を同列に扱うこととし、両剤の選択における差別化には、アトモキセチンの国内における使用経験の蓄積が必要であると指摘している<sup>1)</sup>。

その一方で、ADHDの特徴として、多彩な併存障害を示すことが挙げられる。ADHDから反抗挑戦性障害、素行障害、反社会性パーソナリティ障害に至る「外在化障害」と、受動攻撃性反抗、不安障害や気分障害、さらには境界性、回避性、依存性、受動攻撃的パーソナリティ障害に至る「内在化障害」に分けて、ADHD児の思春期以降の経過について概念化されている。

ADHD児に対する基本的な診療の姿勢としては、①まず心理社会的治療を十分に行い、心理社会的治療の効果が認められない時には薬物療法を考慮すること、②年齢とともに変化するADHD児の精神症状をしっかりと把握し、問題行動への対処という目的のみで投薬せずその問題行動の意味を捉えることを忘れないこと、すなわち薬物療法を行う時には標的症状を明確にすること、③基本として単剤治療を目指すべきこと、とまとめることができるだろう。

これまでに各国から発表されているADHDのガイドラインにおける薬物療法を概観してみると、以下のようにまとめることができる。第一選択薬として長時間作用型薬物が位置づけられる。さらに長時間作用型薬物のうち、第一選択薬として長時間作用型メチルフェニデート、第二選択薬としてアトモキセチンが位置づけられている。うつ病、不安障害、チック障害、薬物依存が併存している場合、親がメチルフェニデートへの抵抗が強い場合、24時間効果を持続させる必要がある場合には、アトモキセチンが第一選択薬になる。

Pliszka<sup>2)</sup>が作成したADHDのアルゴリズム (テキサス・アルゴリズム) の特徴は、まず併存障害のないADHDの薬物療法アルゴリズム (図1) を基準として定めたいうえで、うつ病、

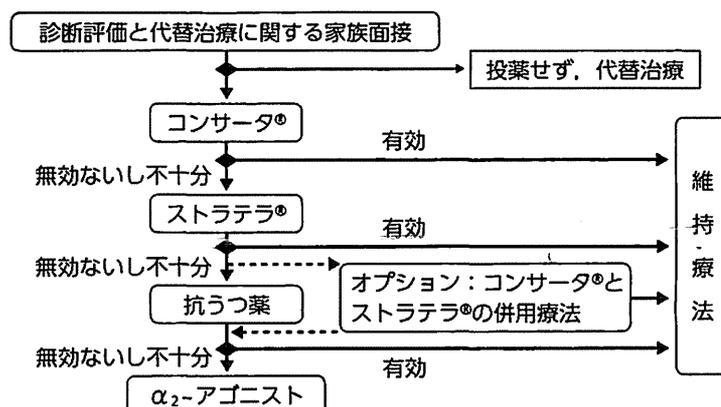


図1 テキサス・アルゴリズム (併存障害のないADHDの場合, 2006)

我が国の事情に合わせて省略してある。

(文献<sup>2)</sup>から改変)

不安障害、チック障害、双極性障害などの併存障害がある場合や、攻撃性が強い場合にそれらの問題の改善を目標とする薬物療法と、ADHDの中核症状への薬物療法をどのように組み合わせたらよいかを示したオプション・アルゴリズムを作成していることである。

テキサス・アルゴリズムの併存障害のないADHDの薬物療法アルゴリズムでは、第三選択薬としての抗うつ薬に進む代わりに、メチルフェニデートとアトモキセチンの併用がオプションとして選択可能としたところに特徴がある。メチルフェニデートと併用して使用するアトモキセチンは低用量(0.5~1.0mg/kg/日)と記載されている。長時間作用型メチルフェニデートとアトモキセチンの併用は、①アトモキセチンは夜のADHD症状やメチルフェニデートの効果がなくなった時にみられるリバウンド・タイプの症状の改善を目的に午後に投薬されるため、アトモキセチンがメチルフェニデートと同様に学校場面においてADHD症状を十分に改善できない場合、②長時間作用型メチルフェニデートであっても夜間の症状を改善できない場合に行われる、と記載されている。

2013年6月にヤンセンファーマ(株)は長時

間作用メチルフェニデート(コンサータ®)の「再審査結果」および「使用上の注意」等改訂の通知を出し、アトモキセチンとの併用について「コンサータ®の作用が増強する恐れがあるため、注意して投与すること。ノルアドレナリンへの作用を相加的又は相乗的に増強する可能性がある」と注意を喚起している<sup>3)</sup>。

#### ●

ADHD児における最適な薬物療法について、テキサス・アルゴリズムをたどりながら述べた。ADHD児の薬物療法で最も苦勞するのは反抗的・攻撃的な問題行動と思われるが、メチルフェニデート、アトモキセチンに抗精神病薬、気分安定薬、 $\alpha_2$ -アゴニストを組み合わせ治療を組み立てていく必要がある。

#### ●文献

- 1) 齊藤万比古, 他 編: 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン 第3版. じほう, 2008.
- 2) Pliszka, SR: Treating ADHD and Comorbid Disorders - Psychosocial and Psychopharmacological Interventions, The Guilford Press, 2009.
- 3) ヤンセンファーマ株式会社: 「再審査結果」および「使用上の注意」等改訂のお知らせ, 中枢性刺激剤コンサータ錠, 2013.

## 不安障害のある思春期・成人期の自閉症スペクトラム障害の薬物療法と包括的治療

渡部 京太\*

抄録：自閉症スペクトラム障害 (ASD) の診断的特徴を要約すると、「コミュニケーションや情緒の疎通性をはじめとする対人的相互反応の困難」と「強迫的で限局された精神活動や行動様式」の2つである。「コミュニケーションや情緒の疎通性をはじめとする対人的相互反応の困難」については、ひきこもりの問題、さらには社交不安障害 (SAD)、統合失調性パーソナリティ障害との関連性、そして「強迫的で限局された精神活動や行動様式」については、強迫性障害 (OCD) との近縁性が注目されている。薬物療法については、ASD 患者に対する薬物療法の有効性や副作用に関するエビデンスは乏しい。成人 ASD 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験で非定型抗精神病薬の risperidone が反復行動、攻撃性、不安、抑うつ、焦燥に対して効果があったと報告されている。ただし、副作用として体重増加が問題となる。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である fluvoxamine が成人 ASD 患者の強迫症状や攻撃性に対し効果があったと報告されている。さらに、認知行動療法 (CBT) は強迫症状や不安症状への効果が報告されている。不安障害の背景にある ASD は覆い隠され、注意深く観察しないと認めにくいということが起こりえる。通常の治療や支援に反応しにくい場合には、背景に ASD といった発達障害の存在を疑ってみることが必要になるだろう。子どもであっても成人であっても、ASD の援助では構造 (明確) 化によって、メッセージの重要な構成要素である「いつ」「どこで」「なにを」「どれだけ」「どんなやり方で」「いつまで (おわり)」「終わったら次はどうなる」を理解しやすくするのだが、このような構造 (明確) 化を診療に取り入れていくことが重要であることは忘れてはならない。臨床精神薬理 16 : 333-344, 2013

**Key words :** autism spectrum disorder, anxiety disorder, obsessive-compulsive disorder, social anxiety disorder, pharmacotherapy

### I. はじめに

自閉性障害、アスペルガー障害といった広汎性

発達障害 (PDD)、または自閉症スペクトラム障害 (ASD) の診断的特徴を要約すると、「コミュニケーションや情緒の疎通性をはじめとする対人的相互反応の困難」と「強迫的で限局された精神活動や行動様式」の2つである。Wiener ら<sup>29)</sup>による教科書では「自閉性障害に認められる臨床症状は、64%が注意と集中力の障害、36~48%が多動、43~88%が病的または異常な没頭、37%が強迫観念、16~86%が強迫行為または儀式的な行動、50~89%が常同的な衝動的行動、17~74%が不安や恐怖、9~44%が抑うつ気分、易刺激性、焦燥、

Pharmacotherapy and comprehensive treatment for adolescents and adults with autism spectrum disorder who suffer from anxiety disorder.

\*国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科  
〒272-8516 千葉県市川市国府台1-7-1)

Kyota Watanabe : Department of Child and Adolescent Psychiatry, Kohnodai Hospital, Medical Center for Global Health and Medicine, 1-7-1, Kohnodai, Ichikawa, Chiba, 272-8516, Japan.

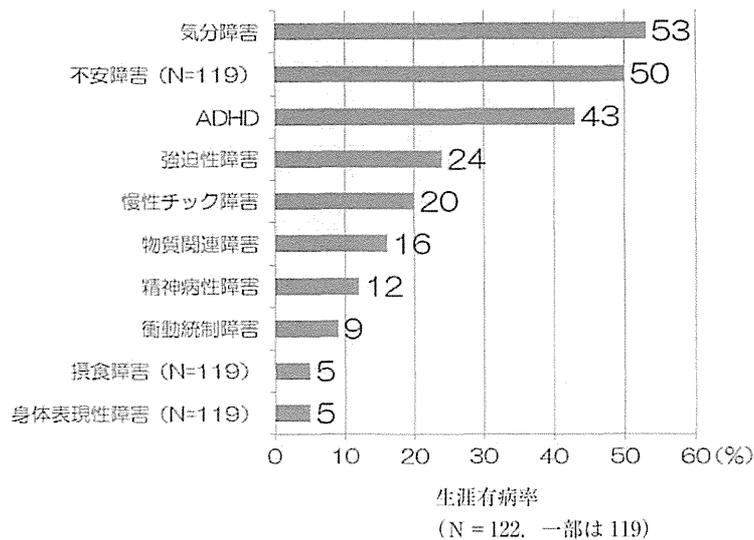


図1 ASD成人患者における合併精神障害の生涯有病率  
(文献6: Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P. et al.: Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. BMC Psychiatry, 9: 35, 2009.)

不適切な情動, 11%が睡眠障害, 24~43%が自傷の既往, 8%がチックを呈する」と記載されているように, ASDは併存障害や随伴症状が多い。また, 思春期・成人期のASDの症例が, 学校, 職場への不適応から不安・抑うつを主訴に精神科医療機関を受診する場合や, 家庭内暴力や近隣への暴力行為, ひきこもりなどによって事例化することがある。「コミュニケーションや情緒的疎通性をはじめとする対人的相互反応の困難」については, ひきこもりの問題, さらに社交不安障害(SAD), 統合失調性パーソナリティ障害との関連性, そして「強迫的で限局された精神活動や行動様式」については, 強迫性障害(OCD)との近縁性が注目されている。本稿では, OCDやSADを併存した思春期・成人期のASDに対する薬物療法と心理社会的治療について考えてみたい。

## II. 思春期・成人期のASDと不安障害に関する知見

### 1. ASDと不安障害の併存をめぐって<sup>27)</sup>

不安症状はASDの各サブタイプを通じて高頻

度にみられるが, 不安障害の併存の診断が容易ではない主な原因は, 不安症状がASDという特性を背景にしていると考えられるケースが多いということである。反対に, ASDの特性の影響を受けることなく出現したと考えられる不安症状は少ないだろう。また, ASD群と不安障害群とを比較した研究では, 両群に同様の高い不安がみられた一方, ASD群において生活上の支障, 行動上の問題, ネガティブな思考などのマイナス要因が高かったことが報告されており, 不安の性質やその影響の仕方に相違がある可能性が示唆されている。

### 2. 成人のASDにおける併存障害

ASDでは, 特に思春期以降には気分障害および不安障害の合併の頻度が高いことが指摘されている。Hofvanderら<sup>6)</sup>は, 成人ASD患者における併存精神障害の生涯有病率を報告している(図1)。対象のASD者は, 自閉性障害5例, アスペルガー障害67例, PDD-NOS(特定不能)50例の122例(男性82例, 女性40例)である。年齢は16~60歳で, 年齢の中間値は29歳だった。自閉性障害5例

のうち4例では少なくとも1つの他の第1軸の併存障害、またアスペルガー障害、PDD-NOSでは全ての対象が1つの第1軸の併存障害を認めた。臨床サンプルにおける頻度であり、地域ベースの有病率の値ではないため、高い数値が出ている可能性があるが、併存精神障害の生涯有病率は、気分障害、不安障害、注意欠如・多動性障害（ADHD）、OCDの順に高いと報告されている。不安障害の併存については、全般性不安障害（GAD）は18例（15%）、社交恐怖16例（13%）、パニック障害/広場恐怖13例（11%）、特定の恐怖症7例（6%）、その他に心的外傷後ストレス障害2例、特定不能の不安障害1例だった。

Whiteら<sup>20</sup>が、児童・思春期のASDにおける不安に関して、特に有病率に焦点をあてた研究をまとめたのが表1である。児童・思春期のASDに不安の問題が併存するのは11~84%に見積もられるとまとめており、ASDとGAD、SAD、分離不安障害との併存が問題として浮かびあがることがうかがわれる。さらに、Whiteら<sup>20</sup>が、児童・思春期のASDにおける不安に関して、特に治療に焦点をあてた研究をまとめたのが表2である。薬物療法としては、busprione, citalopram, fluvoxamine, sertraline, fluoxetineの有効性が報告されている。また、dextromethorphanが10歳のASD児の教室から離れる、攻撃的なかんしゃくといった標的行動の減少と関連していたこと、さらに薬物療法と行動療法プログラムにfish oil  $\omega$ -3脂肪酸（1日1~3g）をサプリメントとして追加し、不安と焦燥の改善を認めたという報告がある。また、認知行動療法（CBT）は4つの報告がなされている。アスペルガー障害にOCDを併存した7歳児にCBTが有効だったこと、さらに治療効果は子どもだけではなく親に介入した方が大きかったという報告がある。

### Ⅲ. 強迫性障害（OCD）を併存した思春期・成人期のASDに対する包括的治療

#### 1. ASDとOCDの併存をめぐって

OCDにおける強迫症状とASDにみられる強迫類似症状の異同については従来より注目されてい

る。ASD、特にアスペルガー障害の人のこだわりによる儀式的行動が過剰になり、“逸脱した強迫観念あるいは強迫的行為の存在”を根拠としてOCDと診断される例がある。十一<sup>21</sup>は、PDDにおいて臨床的に強迫との関連が疑われる所見を「強迫関連現象」と呼び、①マニエリスム・ステレオタイプ、②同一性保持、③反復癖、④興味・関心の限局と没頭、⑤過度の規則遵守、⑥字義通り性、⑦正確・確実さ、整合性の7項目に整理している。これらは、PDDのサブタイプや知的発達水準により現れるものが異なるが、ほぼすべてのPDD児・者に認められるとされる。ASDとOCDはともに反復思考・反復行動を示し、その行動内容が限定的であるという点で、Hollanderら<sup>8</sup>は病態レベルの連続性に注目して、強迫性スペクトラム障害（obsessive-compulsive spectrum disorders: OCSD）という概念を提唱した。実際、OCD患者の中に生来から持続するASD特性が見逃されている併発例も多く、綿密に生育歴を聴取し鑑別する必要がある。特にOCDの難治例の一部にはASD特性を持つ一群が存在するというのが今日のコンセンサスになっている。Bejerot<sup>22</sup>は、こうした一群をOCDのサブタイプとして提案しており、特にアスペルガー障害には反復行動とためこみ（hoarding）が多いと指摘している。岩佐<sup>9</sup>は、ASDとOCSDの併存に関する研究をレビューしている（表3）。Russelらは25%、Leyferらは37%という高い併存率を報告しているが、それ以外の報告では自閉性障害、アスペルガー障害を問わず2~3%程度である。わが国では、内田ら<sup>30</sup>が継続的にフォローアップしている高機能PDD 415例（平均年齢12.2歳）のうち15例（3.6%）にOCDの併存を認めたと報告している。15例中9例がアスペルガー障害だったが、感情障害を併存する者が10例に認められ、OCDと感情障害との関連性が示唆された。契機としては学校や職場への不適応で、全体の8割を占めていた。治療はfluvoxamineを中心とする薬物療法と精神療法で数年以内に軽快する者が多かったと報告している。

山下<sup>31</sup>はOCDの患者において、PDDを併存している例の臨床上的特徴を検討している。OCD

表1 児童思春期のASDにおける不安に関して有病率に焦点をあてた研究

	対象	評価	対照群	Primary Findings
Bellini (2004) N=41	AD(19) AS(16) PDD-NOS(6) 12-18歳 IQ:99.94±18.81	P,S	なし	ASDでは不安のレベルが高く、親は不安と内在化の問題を有意に高いレベルと報告し、対象の49%は社交不安のスコアが一般集団の14%と比較して高かった。
Bradley et al. (2006) N=12	PDD-NOS(10) AD(2) 6-17歳 IQ<75	P	Age,gender, nonverbal IQ-matched (12)	自閉症ではない精神遅滞ではなかったのに比較して、5例(42%)が臨床的な不安の問題を示していた。
De Bruin et al. (2006) N=94	PDD-NOS 6-12歳	I	なし	不安障害の併存は2番目に多く、55.3%は少なくともひとつの不安障害の併存を認めた。
Evans et al. (2005) N=25	ASD Mean IQ:59.6	P	Down Syndrome (43) age-matched TD (37) mental age matched TD (45)	3つの対照群と比較して、ASD群は特定の恐怖(例えば恐怖症)、medical phobiaが多かった。
Gadow et al. (2005) N=301	AD(103) AS(80) PDD-NOS(118) 6-12歳 clinic referrals	P,O	Non-ASD referrals (181) regular ed (404) special ed (60)	ASDの男児の25.2%、女児の19.5%は、全般性不安障害のスクリーニングが陽性だった。
Kim et al. (2000) N=59	HFA(40) AS(19) 9-14歳	C	なし	ASDの不安の割合がコミュニティ・サンプルよりも有意に高く、13.6%は全般性の不安、8.5%が分離不安を臨床的に有意に抱えていた。
Lecavalier (2006) N=487	ASD 3-12歳	P,O	なし	対象の22%が親評価で、11%が教師評価で、Nisonger child behavior rating formのInsecure-Anxious subscaleの平均を超えていた。
Melfsen et al. (2006) N=7	AS 7-18歳	S	clinical group, various diagnosis	AS 7例では、社交不安の平均スコアが臨床的なカットオフ値を超えていた。
Muris et al. (1998) N=44	AD(15) PDD-NOS(29) 2-18歳	I	なし	37例(84%)に少なくともひとつの不安障害を認め、単一恐怖は最も一般的な疾患だった(N=28)。
Simonoff et al. (2008) N=112	AD(62) PDD-NOS(50) 10-14歳	I	なし	41.9%に少なくともひとつの不安障害を認め、社交不安障害は最も一般的な疾患だった(29.2%)。
Sukhodolsky et al. (2004) N=171	AD(151) AS(6) PDD-NOS(14) 5-14歳	P	なし	73例(43%)は少なくともひとつの不安障害のスクリーニングのカットオフ基準を満たしていた。不安の高さは、IQの高さ、機能的な言葉の使用、常同行為と関連していた。

TD : typically developing, AD : 自閉性障害, AS : アスペルガー症候群, HFA : high-functioning Autism, PDD-NOS : 特定不能の広汎性発達障害, CBT : 認知行動療法

評価 : D=Direct : direct testing or assessment of child's skills or knowledge, P=Parent : Parent-report measure,

O=Other : Other-report (e.g., teacher), S=Self : self-rating, Obs=Coded behavioral observations,

I=Interview of parent and/or child, C=Clinical observations only

(文献32 : White, S.W., Oswald, D., Ollendick, T. et al. : Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. Clin. Psychol. Rev., 29 : 216-229, 2009.)

表2 児童思春期のASDにおける不安に関して治療に焦点をあてた研究

	対象	評価	対照群	Primary Findings
Bhardwaj et al. (2005) N=1	AD 11歳女児	C	なし	分離不安障害とADの臨床例の報告。
Buitelaar et al. (2006) N=22	PDD-NOS(20) AD(2) 6-17歳	D,P,I	なし	治療を終結した21例のうち16例で buspironeが不安を軽減させていた。
Chalfant et al. (2006) N=47	AS(14) HFA(13) 8-13歳	I,S, P,O	Wait-list ASD	Wait-listの対象と比較して、CBTを受けた対象では有意に不安が自己、親、教師のレポートにて減少していた。
Couturier&Nicolson (2002) N=17	AD(14) AS(3) 4-15歳	O	なし	citalopramにより17例中10例では不安をはじめとする標的症狀の改善を認めた。
Edelson et al. (1999) N=12	AD 4-13歳	D,P	Placebo treatment	hug machineを用いて治療した子どもは有意に緊張は減少したが、不安はそうではなかった。
Johnson&Hollander (2003) N=1	AD 11歳男児	C	なし	薬物療法と行動療法プログラムに fish oil ω-3脂肪酸(1日1-3g)をサプリメントとして追加し、不安と焦燥の改善を認めた。
Kauffmann et al. (2001) N=1	PDD-NOS 7歳女児	C	なし	fuvoxamine(1日75-100mg)が、行動と同様に神経質を軽減させることに関連していた。
Lehmkuhl et al. (2008) N=1	AD 12歳男児	I,S	なし	CBT(暴露反応妨害法)後、OCD症状が普通の範囲まで改善した。
Namerow et al. (2003) N=15	AS(6) AD(2) PDD-NOS(7) 6-16歳	C	なし	15例中10例で、citalopram(1日5-10mg)が不安症状の有意な改善を認めた。
Ozbyrak (2008) N=2	AS 6歳,13歳	C	なし	sertraline(1日25-50mg)が不安症状を軽減させた。
Reaven&Hepburn (2003) N=1	AS 7歳	I	なし	ASの女児においてOCDのCBTが症状を軽減させた。
Silveria et al. (2004) N=1	ASD 6歳	C	なし	fluoxetine(1日20mg)が選択性緘黙の症状の軽減と関連していた。
Sofronoff et al. (2005) N=71	AS 10-12歳	P,S	Wait-list ASD	CBTの結果、親のレポートにおける不安症状は低下した。効果は、親と子どもに介入した方が大きかった。
Woodard et al. (2005) N=1	AD 10歳	Obs,I	なし	dextromethorphanは、教室から離れる、攻撃的なかんしゃくといった標的行動の減少と関連していた。

略語は、表1を参照。

(文献32 : White, S.W., Oswald, D., Ollendick, T. et al. : Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. Clin. Psychol. Rev., 29 : 216-229, 2009.)

表3 ASD と OCSD の併存研究

	年齢	ASD診断・評価	OCSD診断	併存割合
Russel et al. (2005)	27.9y (SD=8.5)	AS/HFA (ICD-10)	OCD (ICD-10)	25%
Leyfer et al. (2006)	9.2y (SD=2.7)	Autism (DSM-IV)	OCD (DSM-IV)	37%
Ivarsson et al. (2008)	児童思春期	ASD (ASSQのみ)	OCD (DSM-IV)	8.3%
Hutton et al. (2008)	34.9y (21-57)	Autism (診断基準記載なし)		135名中OCD 4例 強迫特徴を持つ感情障害8例
Anholt et al. (2010)	37.5y (SD=10)	AQによるスコア化	OCD (DSM-IV)	AQスコアがOCD>健常群
Ruta et al. (2010)	8-15y	AS (DSM-IV)	OCD (DSM-IV)	0%
Mattila et al. (2010)	12.7y (9.8-16.3)	AS/HFA (DSM-IV-TR)	K-SADS-PL	clinic based 25%/33% community based 11%/11% (current/lifetime)
内田ら (2008)	12.2y (SD=7.7)	HFA(診断基準記載なし)	診断基準記載なし	3.6%
山下 (2010)	34.7y (SD=9.8)	DSM-IV AQ-J PARS	DSM-IV Y-BOCS	27%

(岩佐の論文<sup>9)</sup>を参考にして作成した)

AS: アスペルガー症候群, HFA: 高機能自閉症 (high-functioning Autism), ASSQ: 自閉症スペクトラムスクリーニング質問紙, AQ: 自閉症スペクトル指数  
K-SADS-PL: Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children - Present and Lifetime Version, AQ-J: 自閉症スペクトル指数日本語版, PARS: 日本自閉症協会版広汎性発達障害評定尺度, Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

48例のうち PDD と診断できたもの (以下 PDD+ と略す。PDD と診断されなかったものを PDD- と略す) は13例 (27%) だった。Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) の症状評価リストでは、下位項目のうち、強迫観念においては「対称性や正確性を求める強迫観念」や、「その他の強迫観念」のうちの「何でも知り、または覚えておかなければならないという考え」「適切な言葉を使っていないのではないかと心配」「物をなくすのではないかと心配」、および「ある種の音や雑音を異常に気にする」が PDD+ に有意に多く、強迫行為に関しては「確認に関する強迫行為」や「繰り返される儀式的行為」「整理整

頓に関する強迫行為」、および「物を溜めたり集めたりする強迫行為 (hoarding)」が PDD+ に有意に多かった。これらの項目について、強迫症状の詳細を検討したところ、「何でも知り、または覚えておかなければならないという考え」「物をなくすのではないかと心配」「物を溜めたり集めたりする強迫行為」に、PDD+ に特徴的な症状を認めた。これらは PDD の特性を反映していると思われる。「見たものを全て知っておきたい (覚えておきたい)」という強迫観念が基になっていると考えられること、そして強迫観念とは関連のない、本人にとってのみ価値があるためこみも、PDD に特徴的であり、ためこみの存在とその内容が、

PDDを疑う臨床的指標となることを報告している。さらに中川<sup>19)</sup>はOCDにPDDが併存している可能性のある患者は、出生以来これまでに発達の異常は指摘されたこともなく、成人になって発達の問題による不適応感が高まり、社会生活上の適応が困難になって、その頃に強迫症状が出現していることが多いと述べている。

## 2. OCDを併存した思春期・成人期のASDに対する薬物療法

OCDという併存診断はないが、自閉性障害の強迫症状にclomipramineが有効であったというプラセボ対照二重盲検比較(double-blind, placebo-controlled: DBPC)試験の報告や、成人の自閉性障害の反復思考行動にfluvoxamineが有効であったというDBPC試験の報告があるが、薬物療法のエビデンスを検討してみる。

### ①三環系抗うつ薬およびSSRI

#### i) Clomipramine

Gordonら<sup>5)</sup>は、自閉性障害24例(6~18歳)を対象にしたDBPC試験を行い、プラセボとclomipramine群(152mg/日)、desipramine群(127mg/日)を比較した。その結果、怒り、強迫、儀式的行動については、clomipramine > desipramine = プラセボであり、多動についてはclomipramine = desipramine > プラセボだった。Clomipramineは、小児でも成人でも攻撃性、自傷行為、強迫症状、対人的疎通性の改善を認めた一方で、頻脈、QT延長、眠気、てんかん発作といった副作用がみられ、有意に参加者の服薬中断がみられたため、clomipramineの投与には慎重さを要し、PDDに対する薬物療法に使用される抗うつ薬の主流はSSRIになってきている。

#### ii) Fluvoxamine

McDougleら<sup>16)</sup>は、自閉性障害30例(18~53歳)を対象にした12週のDBPC試験(276.7mg/日)を行い、fluvoxamine群の15例中8例(53%)で強迫的・反復的行動、攻撃性が改善したが、プラセボ群では改善は認められなかった。

#### iii) Fluoxetine

Buchsbaumら<sup>3)</sup>は、成人の自閉性障害5例とアスペルガー障害1例を対象にしたDBPC試験にお

いて、強迫症状、不安、Clinical global impression (CGI)の改善が認められたと報告している。

Williamsら<sup>33)</sup>は、ASDを対象にfluoxetine, fluvoxamine, fenfluramine, citalopramの4種類のSSRIのRCTを検証している。児童に対する有効性のエビデンスはなく、成人のASDではSSRIの有効性および副作用のエビデンスは限定的だが特定の症状に対する有効性を示唆しており、ASD症状のうち臨床評価が確立した強迫症状、うつ症状、不安症状に対して、個々の患者ごとに判断して使用すべきであると結論づけている。

### ②非定型抗精神病薬

#### i) Risperidone

McDougleら<sup>17)</sup>は、PDDの成人(自閉性障害17例、PDD-NOS 14例、平均年齢28.1±7.3歳)を対象に12週のDBPC試験を行った。投与量は2.9±1.4mg/日(1~6mg/日)で、risperidone群の57%、プラセボ群の0%において、攻撃性、易刺激性、反復行動、抑うつ、不安と神経質が有意に改善した。

McCrackenら<sup>15)</sup>は、自閉性障害101例(平均年齢8.8±2.7歳)を対象に8週のDBPC試験を行った。投与量は1.8±0.7mg/日(0.5~3.5mg/日)で、易刺激性の改善がrisperidone群の56.9%、プラセボ群の0%、臨床全般改善度の改善はrisperidone群の69%、プラセボ群の12%で認められた。

Sheaら<sup>21)</sup>は、5~12歳のPDD 79例を対象に8週のDBPC試験を行った。投与量は1.17mg/dayだった。いろいろの改善がrisperidone群の64%、プラセボ群の31%で認められ、さらにrisperidone群では有意に素行の問題、不安、多動、過剰な神経質の改善を認めた。副作用として、プラセボ群が体重1kgの増加に対して、risperidone群は2.7kgの増加を認めた。

Jesnerら<sup>10)</sup>は、ASDを対象とした前述の3つの研究について検証している。児童に対する有効性のエビデンスはなく、成人のASDのある症状にはrisperidoneは有効であるが、症例数が少なく、研究ごとに使用する指標が異なっており、長期フォローアップがなされていないため、エビデンスは限定的であると結論づけている。