

- 松山市)
- 5) Kenzo Denda, Hidetoshi Ohmiya, Takao Inoue, Maki Miyajima: Field survey of Depressive symptoms, manic symptoms and autistic tendencies among elementary, junior and senior high school students in Japan. XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, September 14-18, 2014)
  - 6) Hidetoshi Ohmiya, Kiyoko Yamashita, Tomoki Miyata, Yukie Hatakeyama, Kenji Yambe, Izuru Matsumoto, Mie Matsui, Atsuhito Toyomaki, Maki Miyajima, Kenzo Denda: A practical study on cognitive remediation therapy (CRT) using the frontal/executive program (FEP) for patients with schizophrenia (Madrid, Spain, September 14-18, 2014)
  - 7) 大澤茉梨恵, 安井勇輔, 井上貴雄, 傳田健三: 自殺予防としてのうつスクリーニングー北海道千歳市での取り組みからー, 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 8) 佐藤祐基, 傳田健三, 石川 丹: 児童・青年期の大きいうつ病性障害の comorbidity と自殺念慮に関する臨床的研究, 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 9) 安井勇輔, 四日谷利子, 傳田健三: うつ病により休職した地方公務員に対する職場復帰支援プログラムの検討, 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 10) 宮島真貴, 大宮秀淑, 宮田友樹, 山下聖子, 山家研司, 傳田健三: 統合失調症と広汎性発達障害患者における認知機能の比較. 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 11) 井上貴雄, 船越俊一, 大宮秀淑, 安井勇輔, 傳田健三: 東日本大震災後の高校生による心理状態の変化ー心理的支援による1年後の変化からー. 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 12) 遠藤咲子, 柴山智枝, 青木華那, 岡林敦子, 田中雅子, 本間睦美, 大澤茉梨恵, 安井勇輔, 傳田健三: 千歳市における自殺予防対策ーうつスクリーニングと保健師による支援ー. 第30回日本精神衛生学会 (2014. 11. 1-2, 札幌市)
  - 13) 渡部京太: シンポジウム 精神科臨床における、力動的診断の重要性と、その活用 「児童・思春期精神科臨床における、力動的診断の活用」 第110回日本精神神経学会学術集会 (2014年6月)
  - 14) 渡部京太: シンポジウム 現代の若者像と心理治療「児童思春期の不登校(ひきこもり)の入院治療を通して」 第28回日本思春期青年期精神療法学会 (2014年7月)
  - 15) 渡部京太: シンポジウム2 児童・青年期における精神科薬物療法の問題
  - 16) 児童・青年期における多剤併用療法の問題点 第24回日本臨床精神神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理学会 合同年会(2014年11月)
  - 17) 藤尾未由希, 金生由紀子, 下山晴彦: 怒り発作をめぐる保護者の体験過程 トウレット症候群患者の保護者の語りによる分析. 日本心理学会第78回大会. 2014/9/10-9/12, 京都.

- 18) 松田なつみ, 河野稔明, 野中舞子, 藤尾未由希, 金生由紀子: トウレット症候群におけるチックの抑制は感覚現象の上昇を引き起こすのか—感覚現象計を用いた検討—. 第55回日本児童青年精神医学会総会. 2014/10/11-10/13, 浜松.
- 19) 野中舞子, 松田なつみ, 藤尾未由希, 河野稔明, 稲井彩, 金生由紀子: トウレット症候群の子どもを持つ保護者の精神的健康の実態とそれに影響する要因の検討. 第55回日本児童青年精神医学会総会. 2014/10/11-10/13, 浜松.
- 20) 藤尾未由希, 野中舞子, 松田なつみ, 河野稔明, 金生由紀子: トウレット症候群における不注意傾向に内的衝動が与える影響. 第55回日本児童青年精神医学会総会. 2014/10/11-10/13, 浜松.
- 21) Kano Y: Comorbid Conditions and Global Functioning of Patients with Tourette's Disorder in Japan. The 61th American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting, 2014/10/20-25, San Diego.
- 22) 金生由紀子: トウレット症候群の特徴を踏まえた包括的な対応を目指して. 日本LD学会第23回大会. 2014/11/23-11/24, 大阪.
- 23) <第55回日本児童青年精神医学会 2014. 10. 12. 浜松> ○林剛丞, 杉本篤言, 鈴木雄太郎, 折目直樹, 江川純, 染矢俊幸: アトモキセチンの効果予測因子についての検討.
- 24) <第55回日本児童青年精神医学会 2014. 10. 12. 浜松> ○杉本篤言, 鈴木雄太郎, 林剛丞, 折目直樹, 江川純, 染矢俊幸: 虐待の重症度および解離関連症状がアトモキセチン効果に及ぼす影響についての検討.
- 25) <第24回日本臨床精神神経薬理学会 2014. 11. 20. 名古屋> ○杉本篤言, 鈴木雄太郎, 折目直樹, 林剛丞, 江川純, 小野信, 須貝拓朗, 染矢俊幸: シンポジウム: 小児への向精神薬投与によるQT延長のリスクについて.
- 26) <第24回日本臨床精神神経薬理学会 2014. 11. 20. 名古屋> ○杉本篤言, 鈴木雄太郎, 林剛丞, 折目直樹, 江川純, 遠藤太郎, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 小児および成人においてatomoxetineが心電図パラメーターに及ぼす影響について.
- 27) <第24回日本臨床精神神経薬理学会 2014. 11. 20. 名古屋> ○折目直樹, 鈴木雄太郎, 杉本篤言, 林剛丞, 江川純, 須貝拓朗, 染矢俊幸: 小児において向精神薬がQT間隔に与える影響.
- 28) 岡田 俊: 児童思春期患者へのインフォームド・アセント (口頭) 第110回日本精神神経学会、2014年6月26日、横浜
- 29) Hiroataka Kosaka<sup>1,2</sup>, Minyoung Jung<sup>1,2,3</sup>, Daisuke Saito<sup>1,2</sup>, Makoto Ishitobi<sup>1,4</sup>, Keisuke Inohara<sup>1,5</sup>, Sumiyoshi Arai<sup>1,2</sup>, Yasuhiro Masuya<sup>1</sup>, Tohru Fujioka<sup>1</sup>, Yuko Okamoto<sup>1,2</sup>, Toshio Munesue<sup>2,6</sup>, Akemi

- Tomoda<sup>1,2</sup>, Makoto Sato<sup>1,2</sup>, Norihiro Sadato<sup>7</sup>, Hidehiko Okazawa<sup>1,2</sup>, Yuji Wada<sup>1,2</sup> Effects of long-term oxytocin administration on functional connectivities with default mode network in autism spectrum disorder 第37回日本神経科学学会大会 Neuroscience2014, 2014年9月
- 30) Keisuke Inohara, Takashi X. Fujisawa, Yasuhiro Masuya, Mizuki Asano, Makoto Ishitobi, Daisuke N. Saito, Minyoung Jung, Sumiyoshi Arai, Yukiko Matsumura, Akemi Tomoda, Yuji Wada, Hirotaka Kosaka Relationship between gaze fixations and oxytocin levels in adults with autism spectrum disorders: an eye-tracking study. International Workshop for Molecular Functional Imaging-Brain and Gynecologic Oncology- (Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
- 31) M. Ishitobi, H. Kosaka, M. Hiratani, A. Tomoda, Y. Wada, Y. Kamio. Low-dose aripiprazole for behavioural symptoms in antipsychotics naive subjects with autism spectrum disorders: A prospective open-label study The 16th World Congress of Psychiatry, Sep 14-18, 2014, Madrid, SPAIN
- 32) Minyoung Jung, Hirotaka Kosaka, Daisuke Saito, Makoto Ishitobi, Tomoyo Morita, Keisuke Inohara, Akihiro Sasaki, Mizuki Asano, Sumiyoshi Arai, Yasuhiro Masuya, Toshio Munesue, Akemi Tomoda, Yuji Wada, Norihiro Sadato, Hidehiko Okazawa, Tetsuya Iidaka Default mode network in autism spectrum disorder (1)-Differences of functional connectivities compared individuals with typical development International Workshop for Molecular Functional Imaging-Brain and Gynecologic Oncology-(Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
- 33) Minyoung Jung, Hirotaka Kosaka, Daisuke Saito, Makoto Ishitobi, Tomoyo Morita, Keisuke Inohara, Akihiro Sasaki, Mizuki Asano, Sumiyoshi Arai, Yasuhiro Masuya, Toshio Munesue, Akemi Tomoda, Yuji Wada, Norihiro Sadato, Hidehiko Okazawa, Tetsuya Iidaka Default mode network in autism spectrum disorder (2)-Strength of functional connectivities in default mode network predicts autism spectrum traits? International Workshop for Molecular Functional Imaging-Brain and Gynecologic Oncology-(Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
- 34) Sumiyoshi Arai, Naomi Matsuura, Keisuke Inohara, Toru Fujioka, Makoto Ishitobi, Mizuki Asano, Kaori Kawamura, Minyoung Jung, Yuji Wada, Akemi Tomoda, Michio Hiratani, Hirotaka Kosaka Effects of Methylphenidate in

- Children with attention deficit hyperactivity disorder: A Near-Infrared Spectroscopy Study using CANTAB® International Workshop for Molecular Functional Imaging-Brain and Gynecologic Oncology-(Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
- 35) Sumiyoshi Arai, Naomi Matsuura, Keisuke Inohara, Toru Fujioka, Makoto Ishitobi, Mizuki Asano, Kaori Kawamura, Minyoung Jung, Yuji Wada, Akemi Tomoda, Michio Hiratani, Hirotaka Kosaka Effects of Methylphenidate on Neuropsychological Performance in Children with ADHD Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB®)The 2nd Asian Congress on ADHD Jointly with The 5th Annual Meeting of Japanese Society of ADHD March 8-9, 2014
- 36) Tomoyo Morita, Hirotaka Kosaka, Daisuke N. Saito, Takeshi Fujii, Makoto Ishitobi, Toshio Munesue, Keisuke Inohara, Hidehiko Okazawa, Ryusuke Kakigi, Norihiro Sadato Does being observed modulate self-conscious emotion in individuals with autism spectrum disorders? (他者による観察が自閉症スペクトラム障害者の自己意識情動に及ぼす影響の検討) 第37回日本神経学会大会 Neuroscience2014, 2014年9月
- 37) Yamazaki T, Tobimatsu S, Kamio Y. Neural development of voice and linguistic processing in preschool children: A NIRS study. 2014 ICME International Conference on Complex Medical Engineering. June 26-29, 2014.
- 38) Yuko Okamoto<sup>1</sup>, Ryo Kitada<sup>2,3</sup>, Ayumi Seki<sup>4</sup>, Hiroki C. Tanabe<sup>5</sup>, Masamichi J. Hayashi<sup>6,7</sup>, Takanori Kochiyama<sup>8</sup>, Toshio Munesue<sup>9</sup>, Makoto Ishitobi<sup>10</sup>, Daisuke N. Saito<sup>1</sup>, Hisakazu T. Yanaka<sup>4</sup>, Masao Omori<sup>11</sup>, Yuji Wada<sup>1</sup>, Hidehiko Okazawa<sup>1</sup>, Hirotaka Kosaka<sup>1</sup>, Tatsuya Koeda<sup>4</sup>, and Norihiro Sadato<sup>2,3</sup> The neural response in the object-selective visual regions for children and adults with ASD. 第37回日本神経学会大会 Neuroscience 2014, 2014年9月13日
- 39) 新井清義、藤岡徹、石飛信、浅野みずき、滝口慎一郎、丁ミンヨン、岡本悠子、友田明美、平谷美智夫、松浦直己、小坂浩隆 10歳以下のADHD児におけるOROS-MPH治療効果の検討：CANTABによる実行機能評価 第55回日本児童青年精神医学会総会、2014年10月11-13日 浜松
- 40) 石飛信 自閉症スペクトラム障害に対する非定型抗精神病薬治療について (Atypical antipsychotics in the treatment of subjects with autism spectrum disorder) 第110回日本精神神経学会学術総会(招待講演、シンポジウム)、2014年6月26-28日 横浜

- 41) 神尾陽子 委員会シンポジウム 14  
(精神科用語検討委員会・精神科病名検討連絡会)：神経発達障害と衝動制御障害について. DSM-5 の基本を理解する 第 110 回日本精神神経学会学術総会、2014 年 6 月 27 日 横浜
- 42) Kamio Y, Ogino K, Iida Y, Endo A, Komatsu S, Takahashi H, Ishitobi M, Miyake A. Do early autistic symptoms predict later mental health problems? The 9<sup>th</sup> International Conference on Early Psychosis-To the new horizon, Tokyo, November 17-19, 2014
- 43) 神尾陽子, 高橋秀俊, 荻野和雄 シンポジウム 55: 神経症と発達障害の診断と治療. 神経症とその併存症の診断と治療 第 110 回日本精神神経学会学術総会、2014 年 6 月 27 日 横浜
- 44) 升谷 泰裕、岡本 悠子、藤沢隆史、田中志保、新井 清義、浅野 みずき、丁ミンヨン、石川俊介、藤岡 徹、石飛 信、松村由紀子、友田 明美、小坂 浩隆 青年期 ASD 者における視線計測と血漿オキシトシン濃度の関連 第 55 回日本児童青年精神医学会総会、2014 年 10 月 11-13 日 浜松
- 45) 高橋 秀俊、神尾 陽子 自閉症スペクトラム障害児における聴覚性驚愕反射の特性とエンドフェノタイプ候補可能性の検討 第 36 回日本生物学的精神医学会第 57 回日本神経化学学会大会 合同年会、2014 年 9 月 29 日 奈良
- 46) 丁 ミンヨン、石飛 信、棟居 俊夫、岡本 悠子、藤岡 徹、新井 清義、浅野 みずき、升谷 泰裕、友田 明美、小坂 浩隆 Resting-state functional connectivity MRI を用いた自閉症スペクトラム障害と Default-mode network の関連性 第 55 回日本児童青年精神医学会総会、2014 年 10 月 11-13 日 浜松
- 47) Social isolation reduces excitatory synaptic transmission in medial prefrontal cortex Kazuhiko Yamamuro DFS-JPJS Symposium Munich, Germany 2014
- 48) ARMS への早期 CBT 導入を試みた 15 歳 女児の 1 例 岸本直子, 太田豊作, 中西葉子, 山室和彦, 盛本翼, 飯田順三, 岸本年史 第 15 回日本サイコセラピー学会 H26.3 福岡
- 49) 大人の ADHD の臨床像 (シンポジウム) 飯田 順三 第 110 回日本精神神経学会総会 H26.6 横浜
- 50) 思春期から成人期の発達障害の理解 (基調講演) 飯田 順三 第 66 回精神保健シンポジウム H26.9 奈良
- 51) 児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用についての意識調査 辻井 農亜, 泉本 雄司, 宇佐美 政英, 岡田 俊, 齊藤 卓弥, 根来 秀樹, 飯田 順三 第 55 回日本児童青年精神医学会総会, H26.10 浜松
- 52) 隠れた発達障害を見逃さないために (シンポジウム) 飯田 順三 第 10

回 日本小児科医会生涯研修セミナー  
H26.10 奈良

- 53) 発達障害の併存障害に対する予防と対応について (教育講演) 飯田 順三  
第18回日本精神保健・予防学会学術集会 H26.11 東京
- 54) ARMS への CBT による治療的介入を試みた 15 歳女児の 1 例 第18回日本精神保健・予防学会学術集会 H26.11 東京
- 55) 杉山登志郎. 薬物療法. 第55回日本児童青年精神医学会. 2014年10月11日. 浜松.  
(学会機関誌に掲載予定)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

① 特許取得：該当なし。

② 実用新案登録：該当なし。

③ その他

：まもなく刊行が計画されている DIEPSS 2nd edition (English version) の巻末 Appendix に、本研究の成果として得られた DIEPSS 翻訳言語版も収録される予定である。

：本研究成果は、「精神科領域の児童・思春期薬用量ガイド」として刊行を予定している。

## Ⅱ 委託業務成果報告（業務項目）

## ①薬物ごとのガイドライン作成

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野））  
委託業務成果報告

### 児童・思春期患者に対する抗うつ薬について

担当責任者 傳田健三（北海道大学大学院保健科学研究院・教授）

研究要旨 児童・思春期精神疾患（発達障害を含む）のわが国独自の薬物療法ガイドラインを作成する。それによって、児童・思春期精神医療の普及、体制作り、医療レベルの向上に寄与すると考えられる。

#### A. 研究目的

児童・思春期のうつ病に対する薬物療法について、欧米のガイドラインを文献的に検討し、わが国独自のガイドラインの基礎とする。

#### B. 研究方法

欧米の児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の有効性を論じた研究、および欧米の児童・思春期のうつ病に対する治療ガイドラインを文献的に検討した。

#### C. 研究結果

##### I. 児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の有効性

###### 1. 三環系抗うつ薬

大人のうつ病とは対照的に、児童・青年期のうつ病においては、三環系抗うつ薬は、種々の二重盲検比較試験においてプラセボに対して明らかな有効性を示すことができなかった。Hazellらは、12の二重盲検比較試験のメタ解析

を行い、三環系抗うつ薬の有効率の平均は38.5%、プラセボの有効率は37.1%（オッズ比1.08）であり、有意差は認められなかったと報告している。

###### 2. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)

近年、児童・青年期の大うつ病性障害に対するいくつかのSSRIの有効性がプラセボとの二重盲検比較試験によって実証されるに至った。1997年のEmslieらのfluoxetineの有効性の報告に始まり、2003年のWagnerらによるsertralineの有効性、2004年のWagnerらによるcitalopramの有効性などが報告されている。成人のうつ病に対する抗うつ薬の有効性とは異なり、現在までのところSSRIの有効性のみが報告されているのが現状である。Emslieらの、escitalopramとプラセボの二重盲検法の結果は、CDRS-Rスコアの平均では、escitalopram 57.6、プラセボ 56.0と有意差はなかった。しかし、エ



ンドポイントにおける CDRS-R スコアの減少率が escitalopram -22.1、プラセボ -18.8 と有意な減少を示した。

Tsapakis らは、児童・青年期の大うつ病性障害に対する抗うつ薬（三環系抗うつ薬、SSRI、SNRI など）の有効性を確認するために、30 のプラセボとの二重盲検比較試験を基にしたメタ解析を行った。その結果、抗うつ薬群のプラセボ群に対する rate ratio (RR) は 1.22 で、抗うつ薬群はプラセボ群より有効であることが示され ( $p < 0.001$ )、抗うつ薬による治療の有効性が示された。抗うつ薬の治療効果発現必要数 (numbers needed to treat: NNT) は 9.35 であり一定の効果が示された。しかし、成人と比較するとプラセボの有効率が高いことが特徴であった。

また、個々の抗うつ薬について検討すると、三環系抗うつ薬は上述の記載通り、14 の臨床試験のメタ解析でもプラセボと比較して有効性が確認されなかった。一方、SSRI はプラセボ群に比べて中等度の有効性 ( $RR=1.23, p < 0.001$ ) を示しており、児童・青年期のうつ病の治療薬として有効性が確認された。しかし、12 の臨床試験のメタ解析を行うと SSRI の有効性が認められるが、個々の SSRI の結果をみると、すべての SSRI が有効性を示しているわけではない。

これまで 15 の SSRI とプラセボとの二重盲検比較試験が行われているが、プラセボに対して有意に反応率が高かったと報告された SSRI は、fluoxetine, citalopram, sertraline の 3 つのみである (Escitalopram に関しては上述の通り)。現在、米国食品医薬品局 (FDA) が児童・青年期うつ病の治療薬として認可しているのは、fluoxetine, escitalopram の 2 剤である。

### 3. わが国の現状

2013 年 3 月、厚生労働省医薬食品局は新規抗うつ薬 (SSRI, SNRI など) 6 剤、エスシタロプラム、セルトラリン、フルボキサミン、デュロキセチン、ミルナシプラン、ミルタザピンの添付文書に、「海外で実施された 6~17 歳の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照臨床試験において有効性が確認できなかった殿報告がある。本剤を 18 歳未満 (エスシタロプラムのみ 12 歳未満) の大うつ病性障害患者に投与する際には適応を慎重に検討すること」を記載するように指示した。

この添付文書改訂により、児童・青年期のうつ病患者に対する薬物療法の可能性が否定されるものではない。今後は、発達の側面や心理社会的状況を含めた多面的な見立てのもとに、まずは心理社会的支援を実施し、必要に応じて薬物療法を検討するという基本的な治療姿勢が重要といえるだろう (日本児童青年精神医学会ホームページ、「大うつ病性障害の小児に対する新規抗うつ薬の投与にかかる添付文書改訂に対する見解」を参照)。

## II. SSRI と自殺行動増加の問題

2003 年 5 月、英国医薬品庁 (MHRA) は paroxetine の児童・青年期うつ病への臨床試験において、自傷行為や情動不安定などの自殺関連事象が発現頻度 2% 以上かつプラセボの頻度の 2 倍以上で報告されたことから、18 歳未満の大うつ病性障害患者への paroxetine の投与を禁忌とする勧告を発表した。わが国でも 2003 年 8 月、厚生労働省は英国の措置を受けて、18 歳未満の大うつ病性障害患者に対する paroxetine の使用禁忌の勧告を出した。

一方、FDA は 2004 年 9 月、すべての抗うつ薬について、「小児や思春期の患者に使用すると

自殺関連事象のリスクが増加する可能性がある」という警告表示をするように勧告したが、いずれの抗うつ薬も使用禁止の措置はとらなかった。これを受けて、欧州諸国もパロキセチンを禁忌から警告へ変更した。わが国でも 2006 年 1 月、若年者のうつ病に対するパロキセチンの使用について、禁忌を解除し、警告へ変更した。

FDA は自殺関連事象を activation syndrome として、不安、焦燥感、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、衝動性、アカシジア、軽躁状態、躁状態の 10 項目をあげている。これは SSRI だけではなく他の抗うつ薬にも共通して見られる問題である。また、小児だけではなく成人にも同様の症状は出現する。この問題は、初期用量を最少量にし、少しずつ増量して、慎重に観察することで、深刻な事態にいたる前に未然に防ぐことが可能であると考えられる。

実際に情動不安定、自傷行為などの症状が出現した場合は、まずその病態をきちんと把握する必要がある。その病態は 3 つの場合が考えられる。第 1 はイライラ、ソワソワ、じっとしてられないなどのアカシジア症状である。この場合は抗うつ薬を変更する。第 2 は急激に多弁、多動となり、攻撃性や衝動性が強まり躁状態・混合状態になる場合である。この場合は抗うつ薬を中止し、気分安定薬や非定型抗精神病薬に変更する必要がある。第 3 は素行障害や注意欠如多動性障害 (ADHD) などの併存障害が顕在化する場合である。この場合は抗うつ薬の必要性をもう一度検討する必要がある<sup>1)</sup>。

いずれにしろ、児童・青年期のうつ病患者に SSRI を使用する際には、activation syndrome を含めた副作用の正確な情報を、子どもと保護者に伝えることが重要である。また、とくに服薬開始後 2 週間の慎重な経過観察を行うことが

必要である。

#### D. 考察

児童・思春期のうつ病に対する抗うつ薬の有効性は、三環系抗うつ薬は有効性を示さず、プラセボとの二重盲検比較試験において、プラセボに対して有意に反応率が高かったと報告された SSRI は、フルオキセチン、シタロプラム、セルトラリン、エスシタロプラムの 4 剤である。わが国で使用可能な SSRI は、セルトラリンとエスシタロプラムである。

また、児童・思春期の患者に SSRI を使用する際には、activation syndrome を含めた副作用の正確な情報を、子どもと保護者に伝えることが重要である。また、とくに服薬開始後 2 週間の慎重な経過観察を行うことが必要である。

#### E. 結論

欧米の論文およびガイドラインを参考にして、早急にわが国独自の児童・思春期のうつ病に対する治療ガイドラインを作成すべきである。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 78) 大澤茉莉恵, 井上貴雄, 安井勇輔, 傅田健三: 一般市民における抑うつ傾向—自殺予防対策としてのうつスクリーニング事業から—。臨床精神医学, 43(2): 249-257, 2014 年 2 月
- 79) 大宮秀淑, 山家研司, 松本 出, 松井三枝, 傅田健三: 慢性統合失調症患者に対する認知機能改善療法 (CRT) の効果研究—前頭葉/実行機能プログラム (FEP) による症例報告—。精神科治療学, 29(6): 811-816, 2014 年 6 月
- 80) 安井勇輔, 西川瑞枝, 長谷川理絵子, 善養寺圭子, 傅田健三: 電話・面接相談の相談内容と社会情勢との関連—北海道家庭生活総合カウンセリングセンターの実態から—。こころの健康, 29(1): 96-104, 2014

- 年 6 月
- 81) 傳田健三：発達障害をもつ若者に対する支援－児童精神科医として，大学教員として－. こころの健康, 29(1): 67-68, 2014 年 6 月
- 82) 船越俊一, 大野高志, 小高 晃, 奥山純子, 本多奈美, 井上貴雄, 佐藤祐基, 宮島真貴, 富田博秋, 傳田健三, 松岡洋夫：自然災害の諸要因が高校生の心理状態に及ぼす影響の検討－東日本大震災から 1 年 4 ヶ月後の高校生実態調査－. 精神神経学雑誌, 116(7): 541-554, 2014 年 7 月
- 83) 傳田健三：子どもの気分障害をめぐって. 発達, 139: 20-25, 2014 年 7 月
- 84) 傳田健三：DSM-5 における発達障害の理解. Depression Strategy, 4(3): 4-6, 2014 年 9 月
- 85) 大宮秀淑, 山下聖子, 宮田友樹, 畠山雪恵, 山家研司, 松本 出, 松井三枝, 豊巻敦人, 傳田健三：統合失調症患者に対する前頭葉／実行機能プログラム (FEP) を用いた認知機能改善療法 (CRT) に関する実践的研究. 臨床精神医学, 43(10): 1525-1532, 2014 年 10 月
- 86) 傳田健三：子どものうつへの精神療法的アプローチ. 北海道児童青年精神保健学会誌, 28: 94-104, 2014 年 12 月
- 87) 傳田健三 (単著)：子どものうつ 心の治療－外来診療のための 5 ステップアプローチ－. 総頁数 152 ページ, 新興医学出版社, 東京, 2014 年 10 月
- 88) 傳田健三 (分担)：薬物療法：抗うつ薬. 子どもの心の処方箋ガイド (齋藤万比古編). Pp131-132, 中山書店, 東京, 2014 年 4 月
- 89) 傳田健三 (分担)：大うつ病性障害. 子どもの心の処方箋ガイド (齋藤万比古編). Pp268-271, 中山書店, 東京, 2014 年 4 月
- 90) 傳田健三 (分担)：子どものうつにはどのように対応したらよいか. 子どものこころの医学 (中村和彦編). Pp154-163, 金芳堂, 京都, 2014 年 7 月
- 91) 傳田健三 (分担)：重篤気分調節症 Disruptive Mood Dysregulation Disorder. DSM-5 を読み解く－伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断－ (神庭重信編). Pp138-144, 中山書店, 東京, 2014 年 11 月
2. 学会発表
- 56) 大会長講演：傳田健三：若者のうつと自殺に傾く心理－その実態と対策について－. 第 30 回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 57) パネルディスカッション：傳田健三：若者の現在、そしてこれから. 第 30 回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 58) シンポジウム：傳田健三, 安井勇輔：地方公務員のうつ病休職者にどのように対応するのか－リワークの意義について－. シンポジウム：医療と職場, 各立場からのリワーク論議. 第 7 回うつ病リワーク研究会年次研究会 (2014.5.30-6.1, 札幌市)
- 59) シンポジウム：傳田健三：DMDD と青年成人期の精神疾患. シンポジウム：発達障害と青年成人期の精神疾患. 第 34 回日本精神科診断学会 (2014.11.13-14, 松山市)
- 60) Kenzo Denda, Hidetoshi Ohmiya, Takao Inoue, Maki Miyajima: Field survey of Depressive symptoms, manic symptoms and autistic tendencies among elementary, junior and senior high school students in Japan. XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain, September 14-18, 2014)
- 61) Hidetoshi Ohmiya, Kiyoko Yamashita, Tomoki Miyata, Yukie Hatakeyama, Kenji Yambe, Izuru Matsumoto, Mie Matsui, Atsuhito Toyomaki, Maki Miyajima,

- Kenzo Denda: A practical study on cognitive remediation therapy (CRT) using the frontal/executive program (FEP) for patients with schizophrenia (Madrid, Spain, September 14-18, 2014)
- 62) 大澤茉梨恵, 安井勇輔, 井上貴雄, 傳田健三: 自殺予防としてのうつスクリーニングー北海道千歳市での取り組みからー, 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 63) 佐藤祐基, 傳田健三, 石川 丹: 児童・青年期の大うつ病性障害の comorbidity と自殺念慮に関する臨床的研究, 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 64) 安井勇輔, 四日谷利子, 傳田健三: うつ病により休職した地方公務員に対する職場復帰支援プログラムの検討, 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 65) 宮島真貴, 大宮秀淑, 宮田友樹, 山下聖子, 山家研司, 傳田健三: 統合失調症と広汎性発達障害患者における認知機能の比較. 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 66) 井上貴雄, 船越俊一, 大宮秀淑, 安井勇輔, 傳田健三: 東日本大震災後の高校生による心理状態の変化ー心理的支援による1年後の変化からー. 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)
- 67) 遠藤咲子, 柴山智枝, 青木華那, 岡林敦子, 田中雅子, 本間睦美, 大澤茉梨恵, 安井勇輔, 傳田健三: 千歳市における自殺予防対策ーうつスクリーニングと保健師による支援ー. 第30回日本精神衛生学会 (2014.11.1-2, 札幌市)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

## 児童思春期の気分調整薬のエビデンス

担当責任者 齊藤 卓弥 北海道大学大学院医学研究科 児童思春期精神医学講座  
研究協力者 柳生 一自 北海道大学大学院医学研究科 児童思春期精神医学講座

### 研究要旨：

目的：本年度は児童思春期の気分調整薬のエビデンスについて欧米を中心とした検索およびアメリカ食品薬物局（FDA）の双極性障害の承認状況を把握することを目的とした

方法：調査の対象は、子どもの双極性障害対象としたプラセボ対照群あるいは観察群を対照群として用い、有効な薬物療法および精神療法との比較をした臨床試験データである。データ検索は、医学データベースPubMedを用いて行われた。データを収集より包括的なものするため児童思春期の専門誌、子どもの双極性障害のガイドラインの引用文献にてデータを補完した。

結果：データベース検索の結果、子どもの双極性障害に対してプラセボ対照を用いた臨床試験は、薬物療法については11報告あった。子どもの双極性うつ病に関しては有効性を示すプラセボ対照試験は1つ報告された。必ずしも児童思春期では成人期と同様の薬物反応が双極性障害においては認められなかった。また、気分調整薬のエビデンスが成人に比べて低かった。

考察：薬物療法に関しては成人と比較し、子どもの双極性障害の躁病相では非定型抗精神病薬の有効性が高く、古典的な気分安定薬の有効性が低いことが示唆されている。現時点では子どもの双極性うつ病に関しての有効なエビデンスを示す薬物はなく成人の双極性うつ病に準じて慎重に行う必要がある。

結語：本邦では、適応を持つ双極性障害に治療薬が児童思春期においては存在せず今後適切な臨床試験によるエビデンスの蓄積が求められる。

### A. 研究目的

子どもにおける双極性障害の頻度は0.6-1.0%と推定されるが、過去10年間でアメリカでの子どもの双極性障害の診断が入院で7倍、外来では40倍と急増していることから、子どもの双極性障害の適正な診断についての議論が盛んになってきている。従来、子どもの双極性障害は成人の治療に準じて行われていたが、子どもの双極性障害への認識が高まるにつれて、双極性障害の治療へevidenceも蓄積されてきている。双極性障害の治療薬、ここでは気分調整薬を超えて双極性障害の治療薬のエビデンスに

ついて系統的な文献検索を行った。

### B. 研究方法

双極性障害の治療に関するエビデンスに関する調査：調査の対象は、児童期うつ病の患者を対象としたプラセボ対照群あるいは観察群を対照群として用い、有効な精神療法との比較をした臨床試験データである。データ検索は、医学データベースMedilineを用いて行われた。過去15年間の医学雑誌に掲載された論文を対象に“bipolar”および「“Child”あるいは“adolescent”」を第一の検索キーワードとして用い文献検索を行った。選択された文

献に対して「“evidenced based treatment”あるいは“double blind”」を検索キーワードとして掛け合わせ絞り込みを行った。また医学中央雑誌データベースで”抗うつ剤””児童””思春期”を検索キーワードとして邦文論文に対しても同様の検索を行った。同時に、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry、Archives of General Psychiatry、Journal of Affective Disorders、Biological Psychiatry、Bipolar disorder、American Journal of Psychiatry、British Journal of Psychiatry、Psychol Bull、J Consult Clin Psychol、双極性障害治療ガイドラインからの過去15年間の児童の双極性障害の治療について原著論文および総説を手動で検索した。

(倫理面への配慮)

文献研及び児童精神科医へのアンケート調査に関しては、倫理的問題は発生しない。

### C. 研究結果

薬物療法に関するエビデンスは気分安定薬と抗精神病薬に分けてまとめる。

#### 気分調整薬

Lithium：50名の13歳から17歳の躁エピソードに対しての6週間のopen trialでは、Clinical Global Impression (CGI)での評価で68%の対象に有効性が示された。しかし、思春期前の発症群では、有効率が40%と思春期発症群の80%よりも有意に低く( $p < 0.02$ )、若年発症群ではlithiumの有効性が低い可能性を示唆している(Strober, 1998)。100名の12歳から18歳の躁エピソード

に対しての4週間のopen trialでは、Young Mania Rating Scale (YMRS) およびCGIでの評価では63%の対象に有効性が示された(Kafantaris, 2003)。Lithiumの有効性をプラセボ対照二重盲検臨床試験で評価した研究は2つしか現在までない。Gellerらは、プラセボ対照二重盲検デザインで、25名の薬物乱用を合併する双極性障害I型、II型思春期患者をthe Children's Global Assessment Scale (CGAS)を用いて評価した。6週間の比較ではLithium群(60%)はプラセボ群(8.3%)より有意な有効性を示した( $p = 0.024$ )。しかし、気分に関係する症状の比較では両群の間では差が認められなかった(Geller, 1998)。双極性障害の思春期患者108名を対象にlithiumを4週間処方(平均血中濃度: 0.99 mEq/L)し、症状の改善を示した症例に対してlithiumの継続とプラセボの2群に分けて症状の再燃を比較した。2週間後の比較では、プラセボ群の61.9%、lithium群の57.5%に症状の再燃が認められた。プラセボ群と比較しLithium群の再燃率は低かったが統計的な有意差は認められなかった(Kafntris, 2004)。12-18歳の双極性うつ病27名に対するopen studyでは、lithium血中濃度を1.0-1.2 mEq/Lに設定し治療を行い、effect sizeは1.7と高い治療効果を示した(Patel, 2006)。Lithiumの再燃予防の効果は、18ヶ月の調査で、lithiumを中止した群は、92%が再燃を起こし、継続した群は38%が再燃を起こしたことで子どもでも示されている(Strober, 1990)。2006年より急性期・長期のlithiumの有効性と安全性を明らかにするために、アメリカ

カNIMH主導で7歳から17歳の双極性障害の多施設研究が始められている (Findling, 2008)。

Valproate: 複数のopen studyで valproateが子どもの躁病エピソードに効果があることが示されている。17名の躁病エピソード患者 (平均年齢17.3歳) に7週間DVPX を投与した。試験終了時の一日平均投与量は、1,423.08 mgであり、平均血中濃度は642.85±183.08 mmol/Lであった。the Modified Mania RatingScale (MMRS) で75%以上の症状改善を著効群、50-74%の症状改善を中等度改善群とした時に、62%が著効、31%が中等度改善を示した (Papatheodorou, 1995)。一方で、最新のプラセボ対照二重盲検臨床試験では、150名の双極性障害の児童思春期患者 (躁病エピソードあるいは混合エピソード) が、プラセボとvalproateの徐放剤の2群に無作為に振り分けられた。4週間後のYMRSを用いた比較では2群に有意差はなかった (Wagner et al, 2009)。

Lithium, valproate と CBZ の躁病エピソードへの効果を比較したopen studyでは、valproate のeffect sizeは1.63、CBZの1.0、Lithiumの1.06であり、valproate はlithiumと同等の効果がある可能性が示唆された (Kowatch et al, 2000)。

Carbamazepine (CBZ: CBZの効果については症例報告が多数をしめ、open studyでは前述したKowatchらの報告が双極性障害への効果を示唆しているのみである。一方、行為障害あるいはADHDが合併する双極性障害の症例にCBZを投与した際に20症例中6症例で症状が悪化したと報告がある

(Pleak, 1988)。

Lamotrigine: Lamotrigineは、成人の双極性うつ病の治療に有効であることが示されている (Calabrese, 1999, Bowden, 2003)。一方、子どもを対象とした臨床試験はopen studyが一つのみである。12-17歳の双極性障害 (うつ病エピソードあるいは混合エピソード) 20名を対象にLamotrigineを単独あるいは他の薬剤に追加し8週間投与した。最終の平均の一日処方量は、131.6mgであり、84%がCGIで改善したと評価された (Chang, 2006)

その他のてんかん薬では、Gabapentinは、成人での臨床試験で双極性障害への効果がないことが示されている (Pande, 2000)。子どもでも症例報告で効果を示した症例が報告されているが (Soutullo, 1998)、一方で低年齢では脱抑制を引き起こすことも報告されている。Topiramateは、躁病エピソードに対してプラセボ対照二重盲検臨床試験が行われたが効果が認められず、臨床試験の途中で試験は中止された (DelBello, 2005)。Oxcarbazepineは、成人では双極性障害に効果が示されているが子どもに関してはプラセボ対照二重盲検臨床試験にてプラセボとの間で有意差が認められなかった (Wagner, 2006)。(図1) 非定型抗精神病薬

Aripiprazole: 10-17歳の双極性障害I型296例を対象に4週間の無作為プラセボ二重盲検試験が行なわれた。プラセボ群と、Aripiprazole10mg、30mgがYoung Mania Rating scale (YMRS) によって効果が判定された。Aripiprazoleは2mgより開始され、3日目より5mg、5日目より10mgに増

量され、30mg群は7目に15mg、9目に20mg、13日目に30mgまで増量された。4週間後のYMRSの改善は、プラセボ群では8.2%、10mg群では14.2% ( $p < 0.001$ )、30mg群では16.8% ( $p < 0.001$ )と統計的に有意な違いがあった。また、寛解もそれぞれ、15.2%、39.6% ( $p = 0.05$ )、56.6% ( $p < 0.001$ )と有意な違いが認められた (Wagner, 2007)。

Risperidone: 10-17歳の双極性障害I型169例を対象に3週間の無作為プラセボ二重盲検試験が行なわれた。プラセボ群とrisperidone 0.5-2.5mg群、3-6mg群の3群に分けられYMRSによって効果が判定された。81%が臨床試験を終了し、3週間後のYMRSの改善は、プラセボ群では9.1%、0.5-2.5mg群では18.5% ( $p < 0.001$ )、3-6mg群では16.5% ( $p < 0.001$ )と統計的に有意な違いがあった。また、YMRSのスコアが50%改善した反応群もrisperidone群が有意に多かった。有害事象の出現は、0.5-2.5mg群より3-6mg群で多かった (Pandina 2007)。

Quetiapine: Quetiapineは2つの対照を用いた臨床試験で有効性が示されている。Delbelloらは(2002)、思春期の12-18歳の双極性障害(躁病エピソードあるいは混合エピソード)30名に対してdiavalproexを20mg/kgで開始し、quetiapine群とプラセボ群に無作為に振り分けた。Quetiapine群は1日450mgまで増量された。Diavalproexとquetiapine群は、diavalproexとプラセボ群よりもYMRSスコアで有意な症状の改善が認められた ( $p = 0.03$ )。YMRSでの反応率に関しては、Diavalproexとquetiapine群は87%とdiavalproexとプラ

セボ群の53%とよりも有意に高かった ( $p = 0.05$ )。さらに、12-18歳の50名の双極性障害(躁病エピソードあるいは混合エピソード)にDiavalproex(血中濃度80-120mg/dl)とquetiapine(一日量400-600mg)を無作為に振り分けて4週間治療を行なった。寛解率は、Diavalproex群で28%、quetiapine群で60%とquetiapineは有意に寛解率が高く、寛解に至る時間も短かった。277名の躁病エピソードの患者を3週間quetiapine 1日400mg、1日600mgとプラセボに無作為に振り分けた。Quetiapineは、400mg、600mgのいずれの量でもプラセボと比べて統計的に有意な改善を示した。

Olanzapine: Olanzapineは、10-17歳の159名の双極性障害の患者が、3週間プラセボとolanzapineに1:2の比率で割り振られた。Olanzapineの1日平均量は $9.7 \pm 4.5$ mgであった。プラセボ群に比べてolanzapine群は有意な躁症状の改善を示した、一方で42%の患者が7%以上の体重増加を示した (Tohen, 2007)。(図2)

#### 双極性うつ病の治療

双極性障害が、しばしばうつ病相で始まり、単極性のうつ病との鑑別は困難である。双極性うつ病の子どもが抗うつ薬により躁転する危険性があり、特に10-14歳の子どもが躁転する危険性が最も高く、双極性うつ病が疑われる症例では気分安定薬を併用すべきである。また、子どものうつ病には三環系抗うつ薬は効果がないと報告されており、また三環系抗うつ薬は躁転の危険性が高く、子どものうつ病が双極性の始まりか単極性うつ病なのか鑑別が困難なことから子どもに三環系抗うつ薬は避けるべ



きである。子どもの双極性うつ病の治療に  
関してのevidenceは乏しく、Lithium  
(Patel, 2006) と lamotrigine (Chang,  
2006) で open study が報告されているの  
みである。急性期の双極性うつ病にはSSRI  
が効果があるとの報告もあるが、一方で躁  
転や気分の不安定化を招く可能性もある  
(Biederman, 2000)。

最近、Detkeらが、  
Olanzapine/Fluoxetine の合剤が児童思春  
期の双極性のうつ病に有効であるとプラセ  
ボ対照試験にて報告している。

#### D. 考察

子どもの双極性障害の治療である気分安  
定役については児童思春期でのエビデンス  
が低く、双極性障害の治療としては非定型  
抗精神病薬がグアイ洗濯とされる傾向があ  
る。

#### E. 結論

子どもの双極性障害への注目度が高まるに  
つれて薬物療法へ期待も高まってきている  
が、双極性障害の診断は各国間のばらつき  
も多い。治療に関してはまだ明らかではな  
いあるいは議論の十分なされていない部分  
も多く今後多くの変化が予想される。

#### 文献

1. Abbott Laboratories: Protocol No.  
M01-342:A Double-Blind, Placebo-Controlled  
Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of  
Depakote ER for the Treatment of Mania  
Associated with Bipolar Disorder in Children and  
Adolescents 2006 . Available at: w

[www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org)

2. Biederman J et al. Therapeutic  
dilemmas in the pharmacotherapy of bipolar  
depression in the young. J Child Adolesc  
Psychopharmacol. 10(3):185-92. 2000
3. Bowden CL et a. A placebo-controlled  
18-month trial of lamotrigine and lithium  
maintenance treatment in recently manic or  
hypomanic patients with bipolar disorder. Arch  
Gen Psychiatry 60(4):392-400 2003
4. Calabrese JR et al. A double-blind  
placebo-controlled study of lamotrigine  
monotherapy in outpatients with bipolar I  
depression. Lamictal 602 Study Group. J Clin  
Psychiatry 60(2):79-88 1999
5. Chang et al. An open-label study of  
lamotrigine adjunct or monotherapy for the  
treatment of adolescents with bipolar depression.  
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 45(3):298-  
304.2006
6. DelBello et al. A double-blind, randomized,  
placebo-controlled study of quetiapine as  
adjunctive treatment for adolescent mania. J  
Am Acad Child Adolesc Psychiatry.  
41(10):1216-23. 2002
7. DelBello MP et al. A pilot controlled trial of  
topiramate for mania in children and  
adolescents with bipolar disorder. J Am Acad  
Child Adolesc Psychiatry 44 (6):539-547  
2005
8. Delbello et al. Efficacy of quetiapine in  
children and adolescents with bipolar mania: a  
3-week, double-blind, randomized, placebo-  
controlled trial. The 54th annual meeting of  
the AACAP. Boston, MA. October 2007

9. Detke HC, DelBello MP, Landry J et al. **Olanzapine/Fluoxetine** combination in children and adolescents with bipolar I **depression**: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015 Mar;54(3):217-24.
10. Findling RL et al. The Collaborative Lithium Trials (CoLT): specific aims, methods, and implementation *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2(1)21-34 2008
11. Findling RL, Cavuş I, Pappadopulos E, et al, Efficacy, long-term safety, and tolerability of **ziprasidone** in children and adolescents with **bipolar disorder**. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 23(8):545-57
12. Geller Bet al. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37(2):171–178 1998
13. Joshi G<sup>1</sup>, Petty C, Wozniak J, Faraone SV et al, A prospective open-label trial of paliperidone monotherapy for the treatment of bipolar spectrum disorders in children and adolescents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 227(3):449-58.
- 14.
15. Kafantaris V et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42(9):1038–1045 2003
16. Kafantaris V et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuation study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(8):984–993 2004
17. Kowatch RA et al. Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39(6):713–720 2000
18. Kowach RA et al. *Pharmacotherapy 3: medication strategies and tactics* 173-200, (ed)Kowach RA et al. In ; *Clinical Manual for Management of Bipolar disorder in children and Adolescents* American Psychiatric Publishing, Inc, Washington, DC 2009
19. Pande AC et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord*. 2:249-55 2000
20. Pandina et al. Risperidone for the treatment of acute mania in bipolar youth. The 54th annual meeting of the AACAP. Boston, MA. October 2007
21. Papatheodorou G et al. The efficacy and safety of divalproex sodium in the treatment of acute mania in adolescents and young adults: an open clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 15(2):110–116 1995
22. Patel NC et al. Open-label lithium for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45:289-297,2006
23. Pleak RR et al. Mania and neuropsychiatric excitation following carbamazepine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 27(4):500-3. 1988
24. Soutullo CA et al. Gabapentin in the treatment of adolescent mania: a case report. *J Child*

- Adolesc Psychopharmacol 8(1):81–85 1998
25. Strober M et al. A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 15(3):255–268 1988
26. Strober et al. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar I illness: a naturalistic study. *Am J Psychiatry* 147;457-461, 1990.
27. Tohen et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 164(10):1547-56. 2007
28. Wagner KD et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 163(7):1179-86. 2006
29. Wagner et al. Acute efficacy of aripiprazole for the treatment of bipolar I disorder, mixed or manic, in pediatric patients. *American College of Neuropsychopharmacology*. Boca Raton, FL, December 2007.
30. Wagner KD, Redden L, Kowatch RA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of divalproex extended-release in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 May;48(5):519-32.
31. Weisler RH et al. multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 65(4):478–484 2004
32. Weisler RH et al. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 66(3):323–330 2005

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得： なし
2. 実用新案登録： なし
3. その他： なし

図1. 双極性障害と気分調整薬・抗てんかん薬

薬剤名	精神科適応 :成人nth/Year)	児童精神科 のエビデンス	コメント
Lithium Carbonate Lithium Citrate Mood stabilizer/ Anti-mania/ Antidepressant	Bipolar Disorder - Maintenance therapy Bipolar disorder - Manic episode	B	(Geller et al., 1998) (Kafantaris et al., 2003, 2004)  Current NIMH-funded Collaborative Lithium Trials trial is ongoing.
Carbamazepine Anticonvulsant/	Bipolar I Disorder - Acute manic and mixed episodes	C	(Kowatch, Suppes, et al., 2000)
Divalproex sodium Anticonvulsant/	Bipolar I Disorder - Manic episod	C	(Kowatch, Strawn, et al., 2009) (Wagner, Redden, et al., 2009) (Wagner, Weller, et al., 2002)
Lamotrigine Anticonvulsant/	Bipolar I Disorder	B	(Biederman et al., 2010)(Pavuluri et al., 2009) (Chang et al., 2006)
Oxcarbazepine	なし	C	(Wagner, Kowatch, et al., 2006)
Topiramate	なし	C	(Delbello, Findling, et al., 2005)

図2. 双極性障害と抗精神病薬

薬剤名	精神科適応 :成人(Month/Year)	児童精神科のエ ビデンス	コメント
Aripiprazole,	Bipolar I Disorder - Acute therapy in manic or mixed episodes, as monotherapy or adjunctive to lithium or valproate (02/2008)	A	(Findling, Nylas, et al., 2009) (Wagner et al, 2007)
Olanzapine	Schizophrenia (08/2008) Bipolar I Disorder - Manic or mixed episodes (08/2008)	A	(Tohen et al., 2007)
Paliperidone	Bipolar I Disorder	C	(Joshi G et al, 2013)
Quetiapine	Bipolar Disorder - Acute mania monotherapy or adjunct to lithium or divalproex for the acute treatment of manic episodes (12/2009)	A	(DelBello, Chang, et al., 2009)
Risperidone	Bipolar I Disorder (08/2007)	A	(Geller et al., 2012) (Hass et al, 2009) (Pandina2007)
Ziprasidone	Bipolar Disorder (2011)	B	(Findling RL et al)