

児童・思春期における抗精神病薬の使用について

担当責任者 松本 英夫 （東海大学医学部専門診療学系精神科学 教授）
研究協力者 大西 雄一 （東海大学医学部専門診療学系精神科学）

研究要旨
現在児童・思春期精神疾患の薬物治療ガイドラインは作成されていないゆえ、ガイドラインを作成し普及するための研究である。

A. 研究目的

現在児童・思春期精神疾患の抗精神病薬の使用に関するガイドラインは作成されていないゆえ、ガイドラインを作成し普及することが目的である。

B. 研究方法

児童・思春期の患者を対象にした第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬の効果と忍容性を比較したエビデンスレベルの高い報告はなされていないのが現状である。しかし成人における抗精神病薬の使用状況やガイドラインを考慮すると、児童・思春期においても抗精神病薬による治療が必要な際には、静脈内投与を要するなどの特殊な場合を除き、第一選択薬剤が第二世代抗精神病薬となることは論を待たない。以下に、第二世代抗精神病薬の児童・思春期における使用の報告について概説する。1990年から2010年までに出版された論文については American Academy of Child and Adolescent Psychiatry

における、PRACTICE PARAMETER FOR THE USE OF ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MEDICATIONS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS¹ を参考にしており、さらに2010年1月1日から2012年12月31日までに出版された論文を加え作成した。

なお、本邦では以下の6種類の薬剤の他に、ペロスピロン、ブロナンセリン、が採用されているが、これらの薬剤については海外における若年者への使用に関するデータが得られておらず、国内での更なるデータの蓄積が求められる。

本稿は2部構成となっており、第1部では前述した海外のエビデンスについて述べ、第2部では本邦の現状について記載している。

（倫理面への配慮）既出版された論文やデータを検討した研究であり、本研究に際しては、倫理面への特別な配慮は不要であると考えている。

C. 研究結果

1. 海外のエビデンス

① クロザピン

成人においてはクロザピンは難治例の統合失調症に使用するとされている。しかし副作用として無顆粒球症のリスクがあり、第一選択薬とはなっていない。

小児に関しては、治療抵抗性の統合失調症と他の抗精神病薬により重篤な錐体外路症状を認めた若年層に対して、クロザピンを使用した報告がなされている²。

第一世代抗精神病薬に治療抵抗性を示す、平均発症年齢 14 歳の 21 例の統合失調症児を対象とした、クロザピンとハロペリドールの二重盲検比較試験では、クロザピンはハロペリドールと比較して陽性症状と陰性症状の全ての評価尺度において有意に改善を認めた³。また治療抵抗性の統合失調症に対するクロザピンとオランザピンの比較試験では、クロザピンが全ての評価尺度において有意に臨床症状の改善を認めた^{4,5}。加えて、いくつかのオープンラベル試験において、治療抵抗性の小児の統合失調症に対してクロザピンが有効であったというエビデンスが示されている^{2,6,7}。13 歳から 18 歳の 28 例の統合失調症スペクトラム障害に対して、電気痙攣療法とクロザピンによる治療を行った 12 例と電気痙攣療法とクロザピン以外の抗精神病薬もしくはベンゾジアゼピン系の薬剤による治療を行った 16 例に対して後方視的な比較試験を行った結果、両群に明らかな差は認めず、またクロザピンは全ての評価尺度に関して有効であった⁸。

オープンラベル試験や症例報告において、クロザピンは精神病性障害や双極性障害による攻撃的行動を認める治療抵抗性の若年者に対しても有用性が報告されている⁹⁻¹¹。

症例集積研究では、治療抵抗性の心的外傷後

ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder、PTSD) の精神症状に対するクロザピンの有効性が報告されている¹²。

症例報告では、治療抵抗性の自閉症に対するクロザピンの使用や¹³、攻撃性を有する思春期の自閉症に対してクロザピンが有効であったと述べられているものがある¹⁴。

② リスペリドン

小児に対する第二世代抗精神病薬の使用に関して、リスペリドンは最も多くの説得力のあるエビデンスを有している。

小児に対する第二世代抗精神病薬の方法論的に厳格な研究の一つに、5歳から17歳の重篤な問題行動のある101例の自閉症児を対象に8週間のリスペリドン (0.5mg-3.5mg/日) とプラセボの多施設共同・二重盲検試験を行い、その後16週間のオープン試験を継続した後に、8週間のリスペリドン継続投与群とプラセボへの置換群との二重盲検ランダム化比較試験を行った研究がある。その結果、リスペリドンを6ヶ月間投与していた群では問題行動が明らかに改善し、リスペリドン投与中止群では問題行動の再燃が認められた¹⁵⁻¹⁷。

反抗挑戦性障害の若年者にリスペリドンを使用する研究は多く行われている¹⁸。5歳から17歳の初期に12週間のリスペリドン内服に反応を認めた反抗挑戦性障害を対象に、リスペリドンとプラセボの6ヶ月間の長期の二重盲検ランダム化比較試験を行ったところ、リスペリドンで優位に再燃率が低かった¹⁹。

オープンラベル試験、二重盲検ランダム化比較試験、抗精神病薬間の二重盲検ランダム化比較試験、などの前向き研究において、若年者の統合失調症²⁰⁻²⁴、自閉症とその他の広汎性発達障害

児の破壊的行動^{15-17, 25}、標準以下の知的水準の児による破壊的行動^{26, 27}、素行障害/破壊的行動障害による衝動的攻撃性²⁸、に対する有効性が報告されている。

トレット障害に対するいくつかの厳格なランダム化比較試験において、リスペリドンがチック症状を改善させた報告が存在する²⁹⁻³²。

双極性障害に対するオープンラベル試験、後方視的研究と二重盲検ランダム化比較試験においてリスペリドンの有効性が示されている³³⁻³⁶。8歳から18歳の66例の双極性障害児を対象にして、リスペリドンとバルプロ酸製剤の二重盲検ランダム化比較試験を行い、その結果、リスペリドンはバルプロ酸と比較して躁病エピソードに対して速効性があったものの、最終的な有効性、安全性に関しては明らかな違いは認めなかった³⁷。6歳から15歳の279例の躁病相もしくは混合病相の双極I型障害児に対して、初期治療としてリスペリドン、リチウム、バルプロ酸による多施設共同ランダム化比較試験を行った。その結果、リスペリドンはリチウムとバルプロ酸と比較して有効性を認めた。しかし重篤な代謝異常も認められた³⁸。21例の児童・思春期の重篤な気分調節障害児に対してリスペリドンを用いて8週間のオープンラベル試験を行った結果、易刺激性が明らかに改善した。³⁹

post-hoc 解析において、ADHDと標準以下のIQ、破壊的行動を併存している155例に対しては、リスペリドンは精神刺激薬の使用の有無によらず有効性と安全性を認めた⁴⁰。最近updateされたTexas Children's Medication Algorithm project では、行動介入や精神刺激薬に治療抵抗性のADHDによる攻撃性に対して、第二世代抗精神

病薬を加えることを推奨している⁴¹。

成人においては、治療抵抗性の強迫性障害にリスペリドンを補助的に使用した症例報告があり、児童・思春期では悪化もしくは若年に新たに発症した強迫性障害に対してリスペリドンを用いて治療した症例報告がいくつかある^{15, 42-46}。

神経性無食欲症に対しても、リスペリドンを使用し改善した症例報告がある⁴⁷。また12歳から21歳の42例の神経性無食欲症に対して、リスペリドン(n=18)とプラセボ(n=18)による二重盲検ランダム化比較試験を行った結果、明らかな有意差は認めなかった⁴⁸という報告もなされている。自閉症や標準以下の知的水準を有する破壊的行動障害などにリスペリドンによる長期試験を行い、安全性と有用性を示した研究が報告されている^{17, 49-51}。

③オランザピン

第二世代抗精神病薬の中で、オランザピンの受容体結合におけるプロフィールはクロザピンに最も近いものである。思春期の統合失調症の短期治療における有効性を示すプラセボ対照二重盲検比較試験の報告が一つある⁵²。また思春期の躁病エピソードあるいは混合性エピソードの双極性障害の短期治療における有効性を示すプラセボ対照二重盲検比較試験も報告されている⁵³。さらに精神病症状を呈する若者50例において、オランザピン、リスペリドン、ハロペリドールを比較し、オランザピンの有効性を示す二重盲検比較試験も報告されている²²。早期発症の統合失調症スペクトラム障害において、オランザピン、リスペリドン、モリンドンを比較した短期間の二重盲検ランダム化比較試験の報告では、治療上モリンドンより第二世代抗精神病薬は優

れているという結果には至らなかった²³。しかし、同試験ではオランザピンでは顕著な体重増加を認めた。続けて行われた長期試験の報告でも、三者間に顕著な効果の差や中断率の違いは認められず、モリンドンではアカシジアを、リスペリドンでは高プロラクチン血症を認めた⁵⁴。短期試験ではオランザピンとリスペリドンで体重増加や代謝異常をモリンドンよりも頻繁に認めたが、長期試験では顕著な差は認められなかった。抗精神病薬の使用歴のない精神病の初回エピソードの患者 114 例に対し、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ziprasidone の第二世代抗精神病薬とハロペリドールの 1 年間におよぼランダム化オープン比較試験も報告されている。この試験では第一に中断までの期間、第二に中断率と Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) による症状の変化が評価されており、オランザピンはハロペリドールや ziprasidone に比べ明らかに中断率が低く、治療早期においてはハロペリドールの効果は第二世代抗精神病薬に比べ著しく劣っていた⁵⁵。

オランザピンが広汎性発達障害においても有益であることを、いくつかのオープンラベル試験と 1 つの小規模なランダム化比較試験が示している⁵⁶⁻⁵⁹。また神経性無食欲症や他の摂食障害に対しても有効な介入であることを示す報告もある⁶⁰⁻⁶³。

症例報告や小規模なオープンラベル試験は若者のトゥレット症候群においても、チックの重症度を改善するのに有効である可能性を示している⁶⁴⁻⁶⁶。オランザピンの筋注製剤については、若者への使用に関するデータは限られている。オランザピンに関する報告をまとめると、

短期間の二重盲検比較試験は、若年者の躁病や統合失調症における短期間の有効性と忍容性を示しているが、長期間の安全性を示すデータが不足していると言える。これは特に、オランザピンの使用が体重増加につながりやすい点で重要である。

④クエチアピン

ある二重盲検試験では、思春期の躁病においてクエチアピンと divalproex sodium を併用した群がクエチアピンとプラセボを併用した群よりも優位に症状を改善したと報告している⁶⁷。短期間のプラセボ対照二重盲検比較試験では、児童・思春期の躁病に対しクエチアピンの有効性が報告されている⁶⁸。さらに他のプラセボ対照比較試験では、思春期の統合失調症に対しクエチアピンが有効であると報告されている^{69,70}。複数のオープンラベル試験で、行為障害や精神病性障害、チック障害における攻撃性にも有効である可能性が示されている⁷¹⁻⁷⁶。また 4 歳から 15 歳の双極スペクトラム障害の小児を対象としたオープンラベル試験でも、クエチアピンの単剤投与が有効であったという報告がなされている⁷⁷。

自閉スペクトラム症患者への有効性については最適とは言い難いとする 2 つの報告があるが、他の報告はクエチアピンの有効性についてより肯定的である^{72,78,79}。思春期の自閉スペクトラム症患者 11 例に対して行われたオープンラベル試験では、衝動行為と睡眠障害において有意な改善を認め、両者には正の相関がみられた⁸⁰。強迫性障害の治療においても、クエチアピンの有効性を示す症例報告が存在する⁸¹。若年者へクエチアピンを使用した長期試験では、安全性と有効

性が認められている^{82,83}。

⑤アリピプラゾール

先行研究は、躁病、行為障害の攻撃性、自閉スペクトラム症、トゥレット障害などのチック障害、素行障害、においてアリピプラゾールが有効であることを示している⁸⁴⁻⁹⁸。

プラセボ対照二重盲検比較試験では、10歳から17歳の躁病エピソードあるいは混合性エピソード、13歳から17歳の統合失調症、自閉スペクトラム症の児童に認められる焦燥、そしてトゥレット障害に対してアリピプラゾールの有効性が示されている^{99,100-103}。

⑥パリペリドン

6ヶ月間のリスペリドン(1.5-2 mg/日)による加療を行い効果不十分であった平均年齢13.4歳の18例のADHDなどの重篤な行動障害を有する小児に対して、16週間のパリペリドン(3 mg/日)によるオープンラベル試験を行った結果、半数において有効性が示された¹⁰⁴。

12歳から21歳の25例の癩癪や自傷といった衝動性の高い自閉症患者に対してパリペリドンを用いた8週間のオープンラベル比較試験を行ったところ、衝動性が明らかに改善し、忍容性も認められた¹⁰⁵。

Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)の合計点が60から120を示す12歳から17歳の201例の統合失調症児に対して、パリペリドンの徐放性製剤を低用量、中容量、高容量と振り分け、プラセボとの6週間の二重盲検ランダム化比較試験を行った結果、中用量のみがプラセボに比べて有意に統合失調症の症状を改善させた¹⁰⁶。

2. 日本の現状

現在、本邦での児童・思春期における抗精神病薬の使用の安全性は確立されておらず、全て適応外使用となっている。そのため成人では抗精神病薬の使用が適応となっている統合失調症であっても、児童・思春期への使用は医師個人の裁量に委ねられているのが現状である。

そのような背景から、昨今、第二世代抗精神病薬の小児に対する治験が複数行われており、以下に概要を述べる。

① 児童・思春期の自閉性障害の焦燥に対するリスペリドンの有効性と安全性を評価するための、プラセボ対照二重盲検比較試験とそれに続くオープンラベル試験¹⁰⁷

児童・思春期の自閉性障害に伴う焦燥に対するリスペリドンの有効性と安全性を評価するために、5歳から17歳の自閉性障害の患者にリスペリドンを用いて8週間のプラセボ対照二重盲検比較試験と、それに続く48週間のオープンラベル試験が2015年2月まで行われた。

② 自閉症児の小児患者を対象としたアリピプラゾールの有効性及び安全性を検討する多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験、それに続く長期継続投与試験¹⁰⁸

自閉性障害の小児患者にアリピプラゾールを、8週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する短期投与試験と、短期投与試験の完了後に、アリピプラゾールを長期経口投与した際の安全性及び有効性を検討した長期継続投与試験が行われている。短期投与試験は既に終了しており、長期継続試験は2017年6月まで行われる

予定となっている。

③統合失調症の小児患者を対象にアリピプラゾールを6週間経口投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、用量群間比較試験と、それに続く52週間の多施設共同、非盲検、長期安全性試験¹⁰⁸

統合失調症の小児患者にアリピプラゾールを6週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価するために、13歳から17歳の統合失調症の患者にアリピプラゾールを用いて6週間経口投与する多施設共同、無作為化、二重盲検、用量群間比較を行う第3相臨床試験が2014年12月31日まで行われていた。

短期投与試験の完了例に、アリピプラゾールを52週間経口投与した際の安全性及び有効性を検討する第3相臨床試験が2015年12月31日まで行われる予定である。

④ブロナンセリンの小児統合失調症患者を対象とした検証的試験と、それに続く長期投与試験¹⁰⁸

小児の統合失調症患者を対象とし、ブロナンセリンの有効性についてプラセボに対する優越性を評価するために、13歳から18歳の統合失調症の患者にブロナンセリンを用いて多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較対照の第3相臨床試験が2011年9月から行われている。検証的試験を完了し、本試験への参加を希望する患者に対して、ブロナンセリンを長期投与したときの安全性及び有効性、薬物動態を検討する多施設共同、無対照、非盲検、漸増漸減を行う、第3相臨床試験も同様に2011年9月から行われている。

D. 考察

今回海外のエビデンスを確認した6剤はそれぞれの研究の規模や方法は異なるものの①クロザピンでは統合失調症、双極性障害、自閉症、PTSD、②リスペリドンでは統合失調症、双極性障害、自閉症、その他の広汎性発達障害、知的障害、ADHD、素行障害、破壊的行動障害、トゥレット障害、気分調節障害、強迫性障害、神経性無食欲症、③オランザピンでは統合失調症、双極性障害、広汎性発達障害、神経性無食欲症や他の摂食障害、トゥレット障害、④クエチアピンでは統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、強迫性障害、チック障害、⑤アリピプラゾールでは統合失調症、双極性障害、自閉スペクトラム症、素行障害、トゥレット障害などのチック障害、⑥パリペリドンでは統合失調症、自閉症、ADHDへの使用がそれぞれの薬剤で検討されていた。

多くの薬剤で検討されていた統合失調症、双極性障害、トゥレット障害、自閉症スペクトラム症における衝動行為などは、いずれも本邦での適応外使用の際に頻度が高いと考えられる診断名であった。

しかしながら、現段階ではそれぞれの研究のコンセンサスを形成することは困難であると考えられる。

E. 結論

国内外を問わず現在までになされている研究により、児童・思春期における抗精神病薬の使用についてのガイドラインを作成することは困難であり、現時点では作成可能なものとしてエキスパートコンセンサスガイドラインあるいは、PRACTICE PARAMETERに相当するものと考えてい

る。

文献

1. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. Practice Parameter for the use of Atypical Antipsychotic Medications in Children and Adolescents [online]. Available from :http://www.aacap.org/App_The mes/AACAP/docs/practice_parameters/Atypical_Antipsychotic_Medications_Web.pdf [Accessed 24 February 2015]
2. Remschmidt H, Fleischhaker C, Henninghausen K, Schulz E. Management of schizophrenia in children and adolescents. The role of clozapine. *Paediatr Drugs*. 2000;2:253-262.
3. Kumra S, Frazier JA, Jacobson LK, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53:1090-1097.
4. Kumra S, Jacobsen LK, Lenane M, et al. Childhood-onset schizophrenia: an open-label study of olanzapine in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:377-385.
5. Shaw P, Sporn A, Gogtay N, et al. Childhood-onset schizophrenia: a double-blind, randomized clozapine-olanzapine comparison. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:721-730.
6. Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. Benefit-risk assessment of atypical antipsychotic treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Saf*. 2004;27:1135-1156.
7. Frazier JA, Gordon CT, McKenna K, Lenane MC, Jih D, Rapoport JL. An open trial of clozapine in 11 adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:658-663.
8. Flamarique I, Castro-Fornieles J, Garrido JM, de la Serna E, Pons A, Bernardo M, Baeza I. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders : is it a safe and effective combination? *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:756-66.
9. Kowatch RA, Suppes T, Gilfillan SK, Fuentes RM, Grannemann BD, Emsile GJ. Clozapine treatment of children and adolescents with bipolar disorder and schizophrenia: a clinical case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1995;5:241-253.
10. Kranzler H, Roofeh D, Gerbino-Rosen G, et al. Clozapine: its impact on aggressive behavior among children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:55-63.
11. Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Clozapine in adolescent inpatients with acute mania. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2002;12:93-99.
12. Wheatley M, Plant J, Reader H, Brown G, Cahill C. Clozapine treatment of adolescents with posttraumatic stress disorder and psychotic symptoms. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:167-173.
13. Zuddas A, Ledda MG, Fratta A, Muglia P, Cianchetti C. Clinical effects of clozapine on autistic disorder. *Am J Psychiatry*. 1996;153:738.
14. Lambrey S, Falissard B, Martin-Barrero M, Bonnefoy C, Quilici G, Rosier A, Guillin O. Effectiveness of clozapine for the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20:79-80.
15. McDougale CJ, Scahill L, Aman MG, et al. Risperidone for the core symptom domains of autism: results from the study by the Autism Network of the Research Units on Pediatric Psychopharmacology. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1142-1148.
16. Research Units of Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone in children with autism and serious behavior problems. *N Engl J Med*. 2002;347:314-321.
17. Research Units of Pediatric Psychopharmacology Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1361-1369.
18. Pandina G J, Aman MG, Findling RL. Risperidone in the management of disruptive behavior disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:379-392.
19. Reyes M, Buitelaar J, Toren P, Augustyns I, Eerdeken M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of risperidone maintenance treatment in children and

- adolescents with disruptive behavior disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163:402-410.
20. Armenteros JL, Whitaker AH, Welikson M, Stedje DJ, Gorman J. Risperidone in adolescents with schizophrenia: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36:694-700.
21. Haas M, Unis AS, Copenhaver M, Quiroz J, Kushner S, Kusumakar V. Efficacy and safety of risperidone in adolescents with schizophrenia. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting; May 2007; San Diego, CA.
22. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:133-145.
23. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, et al. Double-blind comparison of antipsychotics in early onset schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1420-1431.
24. Zalsman G, Carmon E, Martin A, Bensason D, Weizman A, Tyano S. Effectiveness, safety, and tolerability of risperidone in adolescents with schizophrenia: an open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:319-327.
25. Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short and long-term safety and effectiveness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:140-147.
26. Aman MG, De Smedt G, Derivan A, Lyons B, Findling RL, Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of disruptive behaviors in children with subaverage intelligence. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1337-1346.
27. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Cohens-Kettenis P, Melman CT. A randomized controlled trial of risperidone in the treatment of aggression in hospitalized adolescents with subaverage cognitive abilities. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:239-248.
28. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:509-516.
29. Dion Y, Annabel L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:3139.
30. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:330-336.
31. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:206-214.
32. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003;60:1130-1135.
33. Biederman J, Mick E, Hammerness P, et al. Open-label, 8-week trial of olanzapine and risperidone for the treatment of bipolar disorder in preschool-age children. *Biol Psychiatry*. 2005;58:589-594.
34. Frazier JA, Meyer MC, Biederman J, et al. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: a retrospective chart review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38:960-965.
35. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, Padula G, Kane JM. Adjunctive antipsychotic treatment of adolescents with bipolar psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40: 1448-1456.
36. Pandina G, DelBello M, Kushner S, et al. Risperidone for the treatment of acute mania in bipolar youth. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting; October 2007; Boston, MA.
37. Pavuluri MN, Henry DB, Findling RL, Parnes S, Carbray JA, Mohammed T, Janicak PG, Sweeney JA. Double-blind randomized trial of risperidone versus divalproex in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2010;12:593-605.
38. Geller B¹, Luby JL, Joshi P, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or

- mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:515-28.
39. Krieger FV, Pheula GF, Coelho R, Zeni T, Tramontina S, Zeni CP, Rohde LA. An open-label trial of risperidone in children and adolescents with severe mood dysregulation. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Jun;21:237-43.
40. Aman MG, Binder C, Turgay A., Risperidone effects in the presence/absence of psychostimulant medicine in children with ADHD, other disruptive behavior disorders, and subaverage IQ. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2004;14:243-254.
41. Pliszka SR, Crimson ML, Hughes CW, et al. and the Texas Consensus Conference Panel on Pharmacotherapy of Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder. The Texas Children's Medication Algorithm Project: revision of the algorithm for pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:642-657.
42. Simeon J, Milin R, Walker S. A retrospective chart review of risperidone use in treatment-resistant children and adolescents with psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26:267-75.
43. Diler RS, Yolga A, Avci A, Scahill L. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms in two children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:589-592.
44. Dryden-Edwards RC, Reiss AL. Differential response of psychotic and obsessive symptoms to risperidone in an adolescent. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1996;6:139-145.
45. Fitzgerald KD, Stewart CM, Tawile V, Rosenberg DR. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitor treatment of pediatric obsessive compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9:115-123.
46. Hanna GL, Fluent TE, Fischer DJ. Separation anxiety in children and adolescents treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9:277-283.
47. Newman-Toker J. Risperidone in anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:941-942.
48. Hagman J, Gralla J, Sigel E, Ellert S, et al. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50:915-24.
49. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De Smedt G, Van Dongen S, Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Risperidone in children with disruptive behavior disorders and subaverage intelligence: a 1-year, open-label study of 504 patients. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005;44:64-72.
50. Findling RL, Aman MG, Eerdeken M, Derivan A, Lyons B. Risperidone Disruptive Behavior Study Group. Long-term, open-label study of risperidone in children with severe disruptive behaviors and below-average IQ. *Am J Psychiatry*. 2004;161:677-684.
51. Turgay A, Binder C, Snyder R, Fisman S. Long-term safety and efficacy of risperidone for the treatment of disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *Pediatrics*. 2002;110:e34.
52. Kryzhanovskaya L, Schulz C, McDougle C, et al. Efficacy and safety of olanzapine in adolescents with schizophrenia: results from a double-blind, placebo controlled trial. Presented at the 44th American College of Neuropsychopharmacology; December 2005; Waikoloa, HI.
53. Tohen M, Kryzhanovskaya L, Carlson G, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of adolescents with bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1547-1556.
54. Findling RL, Johnson JL, McClellan J, et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Jun;49(6):583-94.
55. San L, Arranz B, Perez V, et al. One-year, randomized, open trial comparing olanzapine, quetiapine, risperidone and ziprasidone effectiveness in antipsychotic-naive patients with a first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):693-701.
56. Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:455-460.
57. Malone RP, Cater J, Sheikh RM,

- Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:887-894.
58. Potenza MN, Holmes JP, Kanesh S, McDougall CJ. Olanzapine treatment of children, adolescents, and adults with pervasive developmental disorders: an open-label pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19:37-44.
59. Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E.N., et al. A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive developmental disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:541-8.
60. Boachie A, Goldfield GS, Spettigue W. Olanzapine use as an adjunctive treatment for hospitalized children with anorexia nervosa: case reports. *Int J Eat Disord*. 2003;33:98-103.
61. Ercan ES, Copkunol H, Cykoethlu S, Varan A. Olanzapine treatment in an adolescent girl with anorexia nervosa. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:401-403.
62. Mehler C, Wewetzer C, Schulze U, Warnke A, Theisen F, Dittmann RW. Olanzapine in children and adolescents with chronic anorexia nervosa: a study of five cases. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2001;10:151-157.
63. Powers PS, Santana CA, Bannon YS. Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa: an open-label trial. *Int J Eat Disord*. 2002;32:146-154.
64. Karam-Hage M, Ghaziuddin N. Olanzapine in Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:139.
65. Semerci Z. Olanzapine in Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:140.
66. Stamenkovic M, Schindler SD, Aschauer HN, et al. Effective open-label treatment of tourette's disorder with olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2000;15:23-28.
67. DelBello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41:1216-1223.
68. DelBello MP, Findling RL, Earley WR, Acevedo LD, Stankowski. Efficacy of quetiapine in children and adolescents with bipolar mania: a 3-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting; October 2007; Boston, MA.
69. Findling RL, Kline K, McKenna K, et al. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia: a 6-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting; October 2008; Chicago, IL.
70. Findling RL, McKenna K, Earley WR, Stankowski J, Pathak S. Efficacy and safety of quetiapine in adolescents with schizophrenia investigated in a 6-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2012Oct;22(5):327-42.
71. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. Effectiveness, safety, and pharmacokinetics of quetiapine in aggressive children with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:792-800.
72. Martin A, Koenig K, Scahill L, Bregman J. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1999;9:99-107.
73. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, et al. Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: an open-label trial in adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:252-260.
74. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:295-299.
75. Shaw JA, Lewis JE, Pascal S, et al. A study of quetiapine: efficacy and tolerability in psychotic adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11:415-424.
76. Szigethy E, Brent S, Findling RL. Quetiapine for refractory schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37:1127-1128.
77. Joshi G, Petty C, Wozniak J, Faraone SV, Doyle R, Georgiopoulos A, Hammerness P, Walls S, Glaeser B, Brethel K, Yorks D, Biederman J. A prospective open-label trial of quetiapine monotherapy in preschool and

- school age children with bipolar spectrum disorder. *J Affect Disord.* 2012, Feb;136(3):1143-53.
78. Corson AH, Barkenbus JE, Posey DJ, Stigler KA, McDougle CJ. A retrospective analysis of quetiapine in the treatment of Pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1531-1536.
79. Findling RL, McNamara NK, Gracious BL, et al. Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:287-294.
80. Golubchik P, Sever J, Weizman A. Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clin Neuropharmacol.* 2011 Nov-Dec;34(6):216-9.
81. Cohen LS. Quetiapine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42:623-624.
82. McConville B, Carrero L, Sweitzer D, et al. Long-term safety, tolerability, and clinical efficacy of quetiapine fumarate: an open-label extension trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2003;13:75-82.
83. Findling RL, Reed MD, O'Riordan MA, Demeter CA, Stansbrey RJ, McNamara NK. A 26-week open-label study of quetiapine in children with conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17:1-9.
84. Barzman DH, DelBello MP, Kowatch RA, et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:593-600.
85. Biederman J, McDonnell MA, Wozniak J, et al. Aripiprazole in the treatment of pediatric bipolar disorder: a systematic chart review. *CNS Spectr.* 2005;10:141-148.
86. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey RJ, Frazier TW, Lingler J, Otto BD, Demeter CA, Rowles BM, Calabrese JR. An open-label study of aripiprazole in children with a bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2011 Aug;21(4):345-51.
87. Findling R, Blumer J, Kauffman R, et al. Pharmacokinetic effects of aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004;7[supplement 1]: S440.
88. Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR, et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose escalation study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28:441-446.
89. Rugino TA, Janvier YM. Aripiprazole in children and adolescents: clinical experience. *J Child Neurol.* 2005;20:603-610.
90. Stigler KA, Posey DJ, McDougle CJ. Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2004;14:455-463.
91. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder : a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2011 Sep;72(9):1270-6.
92. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, Carson WH, Findling RL. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder : a 52-week, open-label, multicenter study. *J Clin Psychiatry.* 2011 Sep;72(9):1270-6.
93. Wenzel C, Kleimann A, Bokemeyer S, Müller-Vahl KR. Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome: a case series of 100 patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Aug;32(4):548-50.
94. Masi G, Gagliano A, Siracusano R, Berloffia S, Calarese T, Ilardo G, Pfanner C, Magazù A, Cedro C. Aripiprazole in children with Tourette's disorder and co-morbid attention-deficit/hyperactivity disorder: a 12-week, open-label, preliminary study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2012 Apr;22(2):120-5.
95. Yoo HK, Lee JS, Paik KW, Choi SH, Yoon SJ, Kim JE, Hong JP. Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and haloperidol in the treatment of pediatric tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011 Mar;20(3):127-35.
96. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2010 Aug;20(4):291-8.

97. Kuperman S, Calarge C, Kolar A, Holman T, Barnett M, Perry P. An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2011 Nov;23(4):270-6.
98. Ercan ES, Uysal T, Ercan E, Ardic UA. Aripiprazole in children and adolescents with conduct disorder: a single-center, open-label study. *Pharmacopsychiatry*. 2012 Jan;45(1) :13-9.
99. Chang KD, Nyilas M, Aurang C, et al. Efficacy of aripiprazole in children (10-17 years old) with mania. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Annual Meeting; October 2007; Boston, MA.
100. Findling RL, Youngstrom EA, McNamara NK, Stansbrey RJ, Wynbrandt JL, Adegbite C, Rowles BM, Demeter CA, Frazier TW, Calabrese JR. Double-blind, randomized, placebo-controlled long-term maintenance study of aripiprazole in children with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jan;73(1):57-63.
101. Mankoski R, Zhao J, Carson WH, Mathew SJ, Forbes RA. Young mania rating scale line item analysis in pediatric subjects with bipolar I disorder treated with aripiprazole in a short-term, double-blind, randomized study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Aug;21(4):359-64.
102. Findling RL, Robb A, Nyilas M, et al. A multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral aripiprazole for treatment of adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2008;165:1432-1441.
103. Marcus R, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(11):1110-1119.
104. Fernández-Mayoralas DM, Fernández-Jaén A, Muñoz-Jareño N, Calleja-Pérez B, et al. Treatment with paliperidone in children with behavior disorders previously treated with risperidone : an open-label trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35:227-30.
105. Stigler KA, Mullett JE, Erickson CA, Posey DJ, McDougle CJ. Paliperidone for irritability in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 223:237-45.
106. Singh J, Robb A, Vijapurkar U, Nuamah I, Hough D. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents. *Biol Psychiatry*. 2011;70:1179-87.
107. ClinicalTrials.gov [online]. Available from :<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01624675> [Accessed 24 February 2015]
- 108.一般財団法人日本医薬情報センター 臨床試験情報 [online]. Available from : <http://www.clinicaltrials.jp> [Accessed 24 February 2015]

F. 研究発表

なし。

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

東京都立小児総合医療センターにおける注意欠陥・多動性障害（ADHD） に対する薬物療法の実態調査

担当責任者 市川 宏伸 東京都立小児総合医療センター 児童・思春期精神科 顧問
研究協力者 海老島 健 東京都立小児総合医療センター 児童・思春期精神科 レジデント

研究要旨

ADHD の薬物療法ガイドライン作成のための予備調査として、当院における ADHD 治療薬（メチルフェニデート（MPH：商品名コンサータ）とアトモキセチン（ATX：商品名ストラテラ）の処方実態を後方視的に調査する。

A. 研究目的

2008 年 10 月、注意欠陥・多動性障害 (ADHD) に対する薬物療法の指針を示した「注意欠陥・多動性障害の診断・治療ガイドライン第 3 版」が発行されてから 6 年が経過した。当時、本邦ではストラテラが認可されておらず、当ガイドラインでは、第一選択薬は『 MPH、あるいは ATX のいずれか』とされており、『 MPH と ATX の選択に際しての差別化は、使用経験が蓄積されてから行うべきである』と締め括られている。しかし、我が国では現在においてもその明確な選択基準を示したガイドラインは作成されていない。そこで、本研究では当院における児童・思春期患者に対する MPH と ATX の処方実態を明らかとすることを目的とし、ガイドライン作成の予備調査とした。

B. 研究方法

平成 25 年 1 月 1 日から平成 26 年 12 月 31 日までの期間に当院児童・思春期精神科を初診した、6 歳から 17 歳までの患者で、DSM-IV-TR の注意欠陥・多動性障害の診断基準を満たし、MPH、あるいは ATX の新規処方を受けた患者を対象とした。後方視的に、下

記の項目に関してカルテ調査を行った。

- ・投与開始時の年齢
- ・性別
- ・知能
- ・診断の下位分類（不注意優勢型・混合型・多動性-衝動性優勢型）
- ・併存診断（知的障害 (MR)、学習障害 (LD)、広汎性発達障害 (PDD)、摂食障害 (ED)、チック障害 (TD)、気分障害 (MD)、てんかん (Epi)、強迫性障害 (OCD)、解離性障害 (DD)、転換性障害 (CD))
- ・第一選択薬
- ・投与開始前後の ADHD rating scale (ADHD-RS) スコア
- ・有害事象
- ・併用薬 など

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）」を遵守して実施した。

C. 研究結果

- 症例 164 例（男性 134 例、女性 30 例）
- 年齢 平均 11.0 歳
- IQ 平均 93.1
- ・併存診断

知的障害 11 例
 学習障害 9 例 5.5%
 広汎性発達障害 74 例 45.1%
 摂食障害 4 例 2.4%
 チック障害 8 例 4.9%
 気分障害 4 例 2.4%
 てんかん 3 例 1.8%
 強迫性障害 3 例 1.8%
 解離性障害 1 例 0.6%
 転換性障害 3 例 1.8%

・診断の下位分類

多動性-衝動性優勢型 2.5%
 混合型 37.5%
 不注意優勢型 60.0%

・第一選択薬

MPH 128 例、ATX 36 例
 男性：MPH 105 例、ATX 29 例
 女性：MPH 23 例、ATX 7 例

・年齢、知能

	年齢	IQ
MPH 群	10.9	91.4
ATX 群	11.2	98.8

・併存診断

	MR	LD	PDD	ED	TD	MD	Ep	OCD	DD	CD
MPH	10	8	55	2	8	3	3	3	1	1
ATX	1	1	19	2	0	1	0	0	0	2

・診断の下位分類

	多動・衝動	混合	不注意	不明
MPH	1	26	34	67
ATX	1	4	14	17

・ADHD-RS スコア (投与前)

	合計	多動・衝動	不注意
MPH	35.2(60例)	13.3	19.2
ATX	27.6(24例)	10.8	16.8

・MPH の有害事象

食欲不振 49 例 (38.3%)、不眠 17 例 (13.0%)、眠気 1 例 (0.8%)、頭痛 9 例 (7.0%)、腹痛 3 例 (2.3%)、嘔気 4 例 (3.1%)、精神症状 8 例 (6.3%)、チック 4 例 (3.1%)、口部不随意運動 2 例 (1.6%)、倦怠感 1 例 (0.8%)、眩しさ 1 例 (0.8%)、立ちくらみ 1 例 (0.8%)、蕁麻疹・胸部圧迫感 1 例 (0.8%)、吃音が悪化 1 例 (0.8%) なお、副作用による投与中止は 21.9%であった。

・ATX の有害事象

食欲低下 3 例 (8.3%)、過眠 1 例 (2.8%)、頭痛 1 例 (2.8%)、めまい 1 例 (2.8%)、精神症状(攻撃性) 2.8%)、皮疹 1 例 (2.8%)

なお、副作用による投与中止は5.6%であった。

・ADHD-RS スコア (投与後)

	合計	多動・衝動	不注意
MPH	13.3(4例)	3.5	9.8
ATX	21.2(9例)	6.7	14.6

・併用薬

薬剤	リスベ リドン	アリ ピブ ラン ール	オラ ンザ ピン	クエチ アピン	ハロ ベリ ドー ル	プロベ リシア ジン
症例数	35	5	3	1	1	1
投与量	1.1mg	3.6mg	7.1mg	200.0mg	6.0mg	10.0mg
バルブ ロ酸	カルバ マゼピ ン	レボ メブ ロマ ジン	ミア ンセ リン	フルボ キサミ ン	クロ ミブ ラミ ン	抑肝 散
9	2	3	1	1	1	1
222.2mg	135.0mg	6.7mg	1.0mg	125.0mg	1.0mg	5.0g

D. 考察

今回の調査では、第一選択薬として MPH が ATX より多く選択されていた。MPH は、ATX より知能指数が低めで、投与前 ADHD-RS スコアが高い症例に処方される傾向があった。投与後のスコアの低下も MPH 投与群の方が ATX 投与群に比べ大きいことが示唆されたが、有害事象の出現頻度が高く、投与中に至る可能性が高いことも示唆された。

E. 結論

当院では ADHD の薬物療法の第一選択薬に MPH が選ばれることが多く、その効果は ATX に比べ高い可能性が示唆されたが、有害事象も多く、その適否には検討を要する。今後は、さらに調査項目を増やすとともに、様々な角度から統計学的解析を加えていく予定である。

F. 研究発表：なし

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

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

子どもの不安障害に対する抗不安薬の位置づけと子どもの睡眠障害に対する薬物療法をめぐって

研究分担者 渡部京太（国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科）

研究協力者 岩垂喜貴、宇佐美政英、牛島洋景、田中徹哉、山本啓太

（国立国際医療研究センター国府台病院児童精神科）

要旨：子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューした。

子どもの不安障害へのベンゾジアゼピン系抗不安薬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る。子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズムでは、様々な試みで効果がない時にベンゾジアゼピン系抗不安薬で急速な症状軽減をめざすとなっており、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の位置づけは最終手段となっている。ベンゾジアゼピン系抗不安薬の位置づけが低くなっているのは、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の特徴である①鎮静や眠気により認知機能を低下させ学業をはじめとする日常生活の質を低下させる可能性があること、②子どもへの抗不安薬の投与が奇異反応をもたらし、不安、攻撃性、脱抑制などを呈することがあること、③抗不安薬は作用時間が短時間で、かつ効果が強いものほど依存を招きやすいこと、と関連している。子どもの不安症状へのベンゾジアゼピン系抗不安薬を対症療法として投薬することは必要最低限にとどめるというのがコンセンサスといえるだろう。

子どもの睡眠障害に対する薬物療法については、子どもの睡眠薬投薬における RCT 研究もほとんどなかった。melatonin においてはいくつかのメタ解析が存在した。米国における全国調査では、①発達障害の中では ADHD が睡眠薬の処方を受ける場合が多く、その内訳は α -受容体作動薬、trazodone、鎮静系抗うつ薬となっていること、②不安障害や気分障害では睡眠薬処方の割合は高いものの、処方内容は鎮静系抗うつ薬や trazodone が主体となっており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬が第一選択薬ではないことがうかがわれた。子どもへの抗不安薬、睡眠薬に関する薬物ごとのガイドラインを作成する時に、ベンゾジアゼピン系抗不安薬や睡眠薬が子どもの不安障害、睡眠障害の第一選択薬ではないという現状を踏まえる必要があると考えられた。

A. 研究目的

抗不安薬は、ベンゾジアゼピン系と非ベンゾジアゼピン系に大別される¹⁾。ベンゾジアゼピン抗不安薬は、脳内 GABA-A (γ -アミノ酪酸 A) 受容体に結合し、中枢神経系の活動に抑制的に作用する。非ベンゾジアゼピン系抗不安薬としては、セロトニン作動薬物 tandospirone が投薬可能である。セロトニン 5-HT (5-ヒドロキシトリプタミン) 1A 自己受容体に部分アゴニストとして作用し、いったん 5-HT の合成および放出を抑制する。tandospirone の反復投与により自己受容体が脱感作され、ダウンレギュレーションを起こす結果、5-HT の抑制が解除されシナプス間隙における 5-HT 量は増加し、抗うつ作用や抗不安作用を示すといわれている。不安障害に限らず、あらゆる不安に対する対症療法として使用されるほか、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を就寝前に投薬して睡眠の補助として用いることがある。また、ベンゾジアゼピン系抗不安薬をてんかんや Tourette 障害に対して投薬することがある。わが国では抗てんかん薬として nitrazepam が承認されているが、小児における有効性と安全性を確認された薬物はないのが実情である。

子どもの睡眠障害において薬物療法が必要になる主な疾患は、①不眠症、②中枢性過眠症、③睡眠関連運動障害があげられる。薬物療法を開始する前に、睡眠衛生指導は不可欠である。さらに薬物療法を開始する際には、専門機関においての終夜 polysomnography (PSG) や multiple sleep latency test (MSLT) などの検査が必要になる場合も多い。やむを得ず睡眠障害に対

して薬物療法を行う場合には、成人において推奨されているベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作働薬 小児領域でオフラベル使用されている α -受容体作働薬、抗うつ薬 (trazodone など)、抗精神病薬などが投薬されているのが現状である。

B. 研究方法

本稿では、子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューし、子どもの不安障害に対する抗不安薬の位置づけと子どもの睡眠障害に対する薬物療法について報告する。

C. 研究結果

I) 子どもの不安障害への薬物療法ガイドラインにおける抗不安薬の位置づけ (本稿では、わが国では投薬可能な薬物については下線をつけた)

Gittelman-Klein and Klein²⁾ 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 (SSRI) の無作為二重盲検試験 (RCT) デザインの臨床試験が行われるようになった。

1) 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 1)³⁾。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ヶ月の 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。

2) 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2に示した⁴⁾。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 (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⁶⁾。

3) 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⁵⁾ 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、①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②SSRI 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するとしている。

4) 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、①不安障害の子どもへの薬物療法の first-line は SSRI であること、②CBT 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。Kodish ら⁶⁾ 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1)。①SSRI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。③2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 velafaxine 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 bupirone、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様々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。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⁶⁾。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。

II) 子どもの睡眠障害への薬物療法ガイドラインや臨床指針

1) 対象疾患について

子どもの主な睡眠障害には図2のようなものがある。このうち薬物療法が治療選択肢となりうるものは 精神生理性不眠 精神疾患による不眠 概日リズム睡眠障害、

むずむず脚症候群、ナルコレプシーなどの過眠症などであろう。このような疾患は児童精神科医、精神科医、小児科医、睡眠専門医などを中心とする様々な診療科の医師が診療にあたっている。このうち児童精神科医療が主な治療対象としているものは精神生理性不眠 精神疾患による不眠 概日リズム睡眠障害であろう。本稿では主にこれらの疾患の薬物療法について取り扱っていききたい。

2) 子どもの睡眠障害に対する欧米の薬物療法のガイドラインや臨床指針

国内外を問わず現時点において子どもの睡眠障害の薬物治療に関するガイドラインは存在しない。米国では American Academy of Sleep Medicine による小児睡眠薬使用に関しての提言が2005年になされている⁷⁾。これの要旨をまとめると以下ようになる。①米国食品医薬品局(FDA)が小児に推奨している睡眠薬は存在しない。②小児の睡眠障害の治療はまずその診断が重要である。③乳児や幼児の場合に薬剤療法を開始することは極めて稀である。④睡眠薬が治療の第1選択になることはなく、唯一の治療選択でない。⑤薬物療法は必ず他の非薬物療法と合わせて行う。⑥睡眠衛生の見直しは薬物療法の前に必ず行う。⑦処方開始前に家族や本人と治療の最終的なゴールについて具体的に協議する。⑧薬剤の投与期間はできるだけ短期にする。⑨思春期の患者においてはアルコール/薬物/妊娠の有無を必ず確認する。⑩必ず一般用医薬品(over the counter drug: OTC薬)の服用の有無を確認する。⑪全ての薬剤は副作用を十分にモ

ニターしながら使用する。

3) 成人の睡眠障害に対するガイドライン 成人のガイドライン

(<http://www.jssr.jp/data/pdf/suiminyaku-u-guideline.pdf>) においては不眠症状の特徴(入眠困難、中途覚醒、早朝覚醒)に加えて、過覚醒(例:不安・抑うつによる緊張)、リズム異常、恒常性(例:午睡による睡眠ニーズの減少)など患者の不眠症の病理を正確に捉え、薬剤選択に反映させるべきとされている。ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作動薬がその薬剤選択としてあげられる。小児の睡眠障害においても同様な治療方針が考えられるものの、小児において安全性が確認されている睡眠薬は海外と同様にわが国でも存在しない。

4) 海外における子どもへの睡眠薬の投薬状況

海外において子どもに投薬されている睡眠薬には以下のものがある^{8) 9)}。①一般用医薬品(over the counter drug)として抗ヒスタミン薬、melatonin、ハーブ(セイヨウコノコソウ(Valerian)など)②成人において推奨される睡眠薬である、ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬に加えて、メラトニン受容体作動薬③小児領域でオフレベル使用されている α -受容体作動薬、抗うつ薬(trazodoneなど)、抗精神病薬などである。子どもの睡眠薬投薬におけるRCT研究もほとんどないのが現実であるが、melatoninにおいてはいくつかのメタ解析が存在する¹⁰⁻¹⁵⁾。いずれの報告も対象者が成人も含まれるものであり、melatoninの内服量が500 μ g~5mgと幅広

いという問題点はあるが、睡眠潜時の短縮や総睡眠時間の増加、特に睡眠相後退症候群に効果があったという結果が報告されている。わが国でもmelatonin/ramelteon小児使用例に関する全国調査が行われているが、小児科医主体の研究であり睡眠専門医や児童精神科医の使用状況が反映されているとは言い難い¹⁶⁾。

また、米国ではAmerican Academy of Child and Adolescent Psychiatryに所属する6018人の医師による全国調査が行われている¹⁷⁾。本調査によると発達障害の中ではADHDが睡眠薬の処方を受ける場合が多く、その内訳は α -受容体作動薬、trazodone、鎮静系抗うつ薬となっている(図3、4)。それ以外の疾患(不安障害や気分障害)では睡眠薬処方の割合は高いものの、処方内容は鎮静系抗うつ薬やtrazodoneが主体となっており、 α -受容体作動薬の割合は減少する(図5、6)。

D. 考察

子どもの不安障害や睡眠障害に対する欧米の薬物療法ガイドラインや臨床指針をレビューした。まず、子どもの不安障害に対する薬物療法における抗不安薬の位置づけについて述べる。子どもの不安障害へのベンゾジアゼピン系抗不安薬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る。Kodishら⁶⁾による子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズムでは、2種類のSSRIやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)であるvelafaxine XRの投薬を試した上で、さらに効果がない時にセロトニン作動性抗不安薬