

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 として投薬し、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いる。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<sup>4-9</sup>、いずれの報告も対象者が成人も含まれるもので、melatonin の内用量が 500  $\mu$ 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。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  $\alpha$ -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。

次年度は児童精神科における抗不安薬や睡眠薬の投薬の現状把握のための全国調査を行いたいと考えている。

## E. 結論

1) 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。

2) 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<sup>6)</sup>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、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。

3) 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<sup>4)</sup>。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  $\alpha$ -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。

#### 参考文献

1) ティモシー・E・ウィレンズ (著) 岡田俊 (監訳) (2006) : わかりやすい子どもの精神科薬物療法ガイドブック. 星和書店、東京.

2) Gittelman-Klein,R.,Klein,DF.(1971):Controlled imipramine treatment of school phobia.Arch Gen Psychiatry,25,204-207.

3) Bloch,MH.,McGuire,JF.(2011):Pharmacological Treatment for Phobias and Anxiety Disorders. Handbook of Child and Adolescent Anxiety Disorders.Springer,New York,339-354.

4) Watson,HJ.:Combined Psychological and Pharmacological Treatment of Pediatric Anxiety Disorders. Handbook of Child and Adolescent

Anxiety Disorders.Springer,New York,379-402,2011.

5) Bernstein,GA.,Layne,AE. (2004) :Separation Anxiety Disorder and Generalized Anxiety Disorder. Textbook of Child and Adolescent Psychiatry. American Psychiatric Press,Washington DC,557-573.

6) Kodish I, Rockhill C, Varley C.(2011) : Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. Dialogues Clin Neurosci.,13,439-452.

7) Owens, J. A., Babcock, D., Blumer, J. & Chervin, R. (2005) : The use of pharmacotherapy in the treatment of pediatric insomnia in primary care: rational approaches. A consensus meeting summary. J Clin Sleep vol. 1, , p. 49-59.

8) Sheldon, S. H., Kryger, M. H., Ferber, R. & Gozal, D. (2014) : Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine. (Elsevier Health Sciences) .

9) Ivanenko, A. Sleep and psychiatric disorders in children and adolescents. (Informa HealthCare, 2008).

10) Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A. & Bloch, M. H. (2013) : Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. PLoS ONE 8, e63773.

11) Buscemi, N. et al. (2005) The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med 20, 1151-1158 .

12) Buscemi, N. et al. (2006) : Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 332, 385–393.

13) Braam, W. et al. (2009) : Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* 51, 340–349.

14) Rossignol, D. A. & Frye, R. E. (2011) : Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology* 53, 783–792.

15) Van Geijlswijk, I. M., Korzilius, H. P. L. M. & Smits, M. G. (2010) The use of exogenous melatonin in delayed sleep phase disorder: a meta-analysis. *Sleep* 33, 1605–1614 .

16) Fukumizu, M. et al. (2015) : A nationwide survey on the uses of melatonin and ramelteon in Japanese children. *No To Hattatsu* 47, 23–27

17) Owens, J. A., Rosen, C. L., Mindell, J. A. & Kirchner, H. L.(2010) : Use of pharmacotherapy for insomnia in

child psychiatry practice: A national survey. *Sleep Med* 11, 692–700.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 渡部京太 : ADHDの長期予後. *臨床精神医学*.43(10):1469-1474.2014
- 2) 渡部京太他.: 子どものグループの始め方. *集団精神療法*.30(2):182-188.2014
- 3) 渡部京太 : 子どもを見つけだすこと、そしてグループを信じられる経験を提供すること. *児童青年精神医学とその近接領域*.55(4)417-423.2014

### 2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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 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)

## 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

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 $\leq$ 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 $\leq$ 2 FLV 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 $\leq$ 2 FLV 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 $\leq$ 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 $\leq$ 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 $\leq$ 2 COMB 80.7% SERT 54.9% CBT 59.7% PBO 23.7%
March et al. (2004)	<u>venlafaxine ER</u> 16週間 293名	8-17歳 SoP	Weight-based flexible (141.5mg)	0.46/5	CGI-I $\leq$ 2 VFX 56% PBO 37%
Rynn et al. (2007)	<u>venlafaxine ER</u> 8週間 320名	6-17歳 GAD	Weight-based, flexible	0.42/	CGI-I $\leq$ 2 VFX 69% PBO 48%

表1 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

GAD:generalized anxiety disorder SoP:social phobia

SAD:separation anxiety disorder

CGI-I:Clinical Global Imprssion of Improvement FLV:fluvoxamine

COMB:combination SERT:sertraline CBT:cognitive-bahavioral therapy

VFX:venlafaxine

Study	Diagnoses	Design	Results	Follow-up
Bernstein et al. (2000)	School refusal	N=63, 12-18歳 (8週間)	CBT+imipramine (Mean 182.3mg/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。

表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

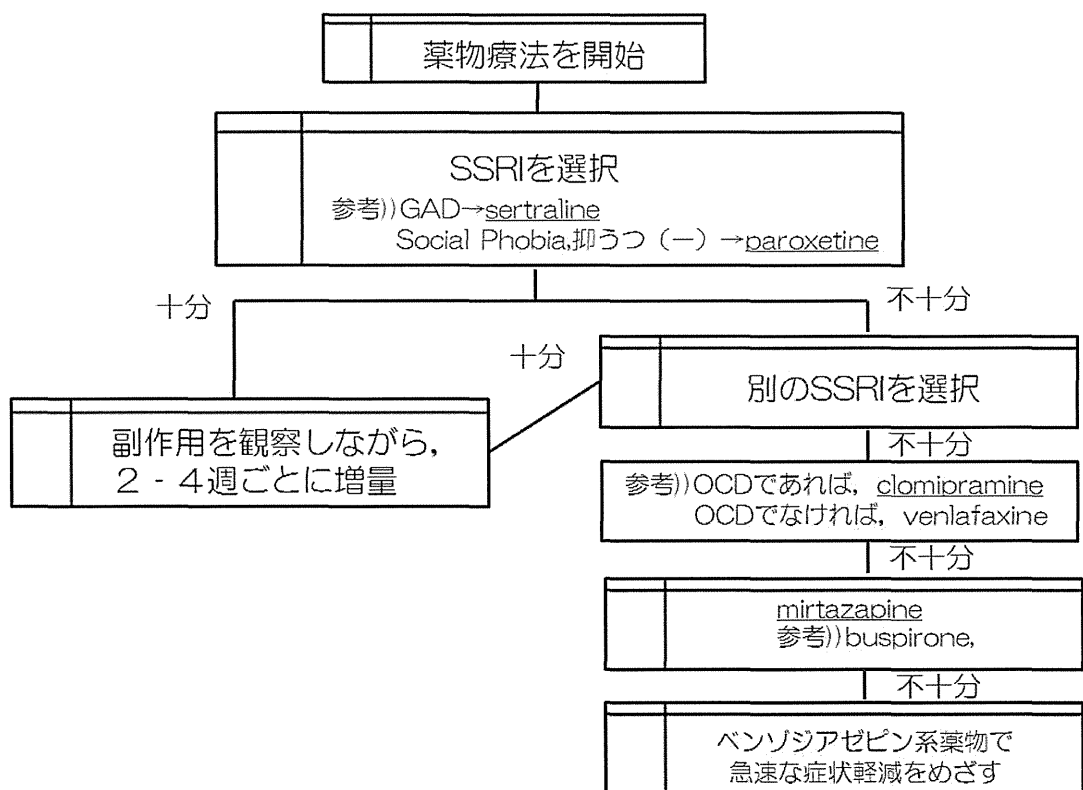


図1 子どもの不安障害への薬物療法のアルゴリズム (Kodish ら (2011))

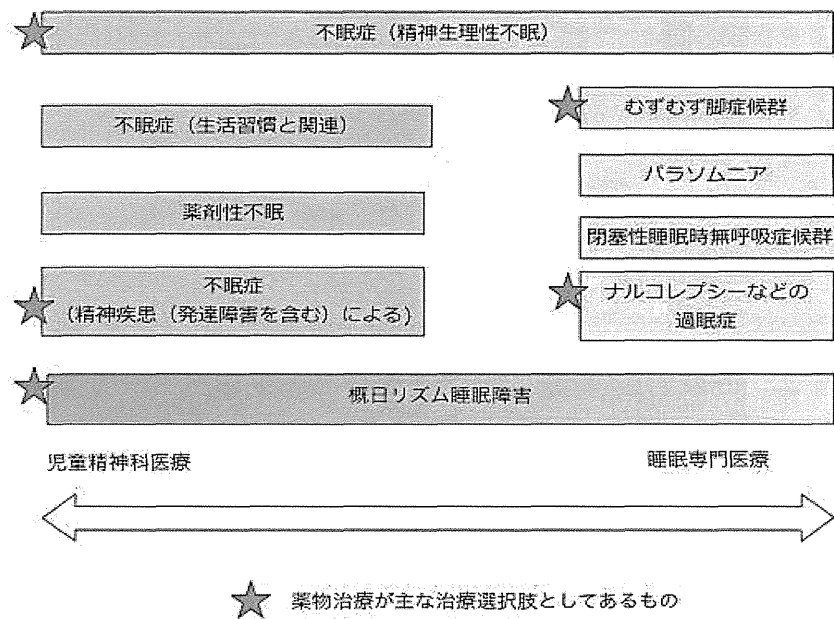


図2 子どもの睡眠障害

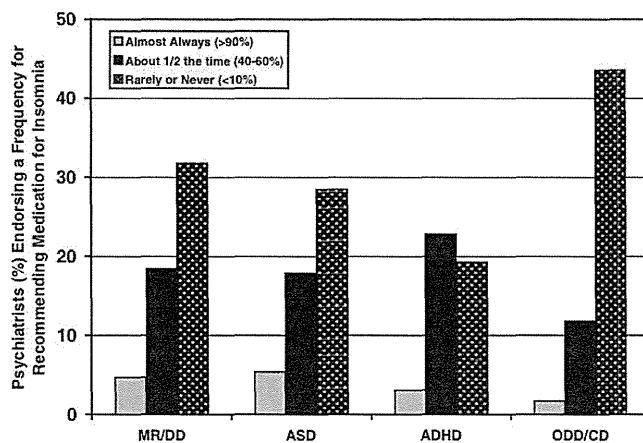


Fig. 3. Percentage of psychiatrists endorsing a frequency category for recommending medication for insomnia. Based on the number of psychiatrists who report seeing the condition. MR/DD = mental retardation and developmental delay; ASD = autism spectrum disorders (autism, pervasive developmental delay, Asperger's); ADHD = attention deficit hyperactivity disorder (all subtypes), ODD/CD = oppositional defiant disorder, conduct disorder.

図3 疾患別不眠に対する処方頻度 (MR/DDASD, ADHD, ODD/CD) 文献 17)

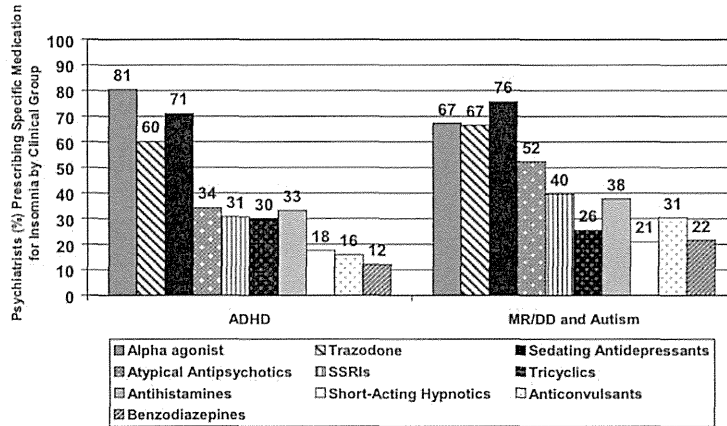


Fig. 6A. Percentage of psychiatrists prescribing medication specifically for insomnia by clinical group. ADHD = attention deficit hyperactivity disorder, MR/DD = mental retardation/developmental delay. SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors.

図4 ADHD および MR/ASD に対するの睡眠薬処方 文献 17)

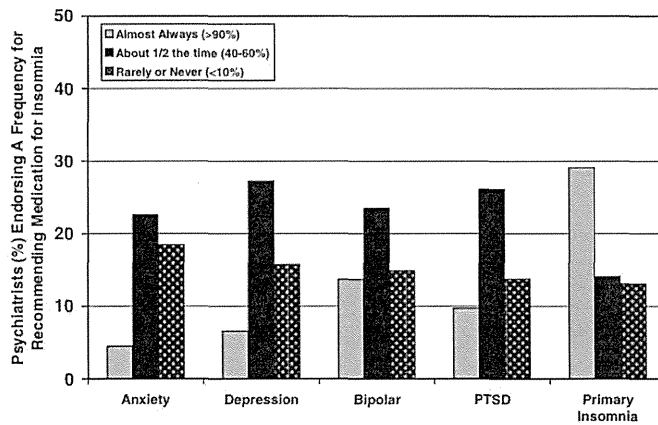


Fig. 4. Percentage of psychiatrists endorsing a frequency category for these psychiatric disorders. Based on the number of psychiatrists who report seeing these disorders. PTSD = post-traumatic stress disorder. Depression includes major depression, dysthymia, and seasonal affective disorder.

図5 疾患別不眠に対する処方頻度 (不安障害, うつ, 双極性障害, PTSD, 原発性不眠) 文献 17)

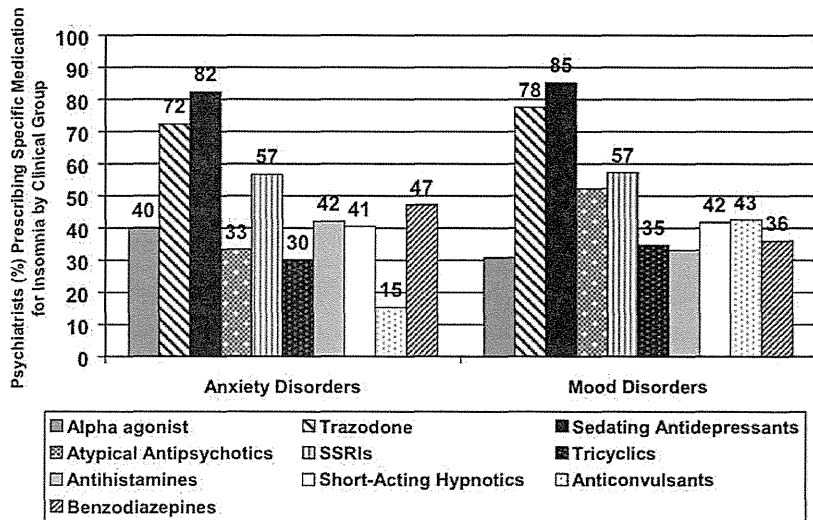


Fig. 6B. Percentage of psychiatrists prescribing medication specifically for insomnia by clinical group. SSRIs = selective serotonin reuptake inhibitors.

図6 不安障害および気分障害に対する睡眠薬処方 文献 17)



## 子どものチック症及び強迫症の薬物治療ガイドライン

担当責任者 金生由紀子（東京大学医学系研究科こころの発達医学分野  
/東京大学医学部附属病院こころの発達診療部）准教授

### 研究要旨

子どものチック症及び強迫症（Obsessive-compulsive disorder: OCD）はしばしばお互いに併発する。両者の治療に関する国内外の文献を中心に現時点で得られている知見を整理した。我が国については、2011年にまとめられたトゥレット症候群と子どものOCDに関する研究報告書及びそれに基づく書籍を、国外については、2011年以降に出版されたチック症及び子どものOCDに関するガイドライン類、英国のNICE clinical guideline（OCD）を中心に検討した。包括的な治療の中で、心理教育や認知行動療法が十分な効果を上げずに生活の支障や苦痛を来す場合に薬物療法を行うとされていること、チック症では抗精神病薬が、OCDではセロトニン再取り込み阻害薬が薬物療法の中心であることが、確認された。DSM-5でチック関連OCDが特定されるようになり、チック症とOCDとの併発を含めて併発症に留意して我が国の薬物療法の実態把握を進めて、ガイドラインの作成を目指すことが重要と思われた。

### A. 研究目的

子どもでチック症と強迫症（Obsessive-compulsive disorder: OCD）はしばしばお互いに併発する。また、両者は、想定されている病態に加えて、治療をどのように構成していくかでも類似している<sup>6)</sup>。

今年度は、これらの特徴を踏まえつつ、子どものチック症及びOCDの治療に関する国内外の文献を中心に現時点で得られている知見を整理して、来年度以降に我が国における薬物治療を把握

してガイドラインを作成する基礎とすることを目指した。

### B. 研究方法

最近10年間におけるチック症及びOCDの診断・治療ガイドライン及びそれに準ずる国内外の論文、書籍、報告書を中心に、できるだけ新しい情報を得るように努めた。その一環として、検索語としてtics/Tourette及びOCDとguidelineまたはmedicationを掛け合わせてPubMedでの検

索も行った。

以上より、検討対象として、我が国については、2011年にまとめられたトゥレット症候群と子どもの OCD に関する研究報告書及びそれに基づく書籍を軸にした<sup>5, 7, 8, 13)</sup>。国外については、2011年以降に米国、カナダ、ヨーロッパから出版されたチック症及び子どもの OCD に関するガイドライン類計 4 編<sup>4, 9, 10, 11)</sup>、英国の NICE clinical guideline (OCD)

(<https://www.nice.org.uk/guidance/cg31>) を中心とした。治療全体における薬物療法の位置づけを考慮しつつ、推奨されている薬物療法の情報を整理した。

## C. 研究結果

### 1. 子どものチック症

#### 1) 治療全体の構成と薬物療法の位置づけ

我が国のトゥレット症候群の治療・支援のためのガイドブックでは、チック及び併発症による4群別で治療方針を整理していた(表1)<sup>5)</sup>。チックと並んで併発症に配慮すべきことを強調すると共に、チックも併発症も軽症の場合には、薬物療法を推奨していなかった。

アメリカ児童青年精神医学会(AACAP)によるチック症の子どもと若者の評価と治療の実践パラメーターにおいて、推奨される治療の要点は、以下のようにまとめられていた<sup>9)</sup>。

- ・慢性チック症に関する教育では経過と予後の予測について伝えられるべきであり、治療プランは教室への適応を考慮すべきである。

- ・慢性チック症の治療は、チック及び併発症によって引き起こされる障害と苦痛の程度に対応するべきである。

- ・慢性チック症の行動的介入は、チックが引き起こす症状が中等症である時に、または行動療法に反応性のある精神科的併発症を有すると、考慮されるべきである。

- ・慢性チック症の薬物療法は、生活の質に重度の

障害を引き起こしている中等症から重症のチックに対して、または薬物療法に反応性のある精神科的併発症が存在する時に、考慮されるべきであり、チック及び併発症を標的とする。

- ・脳深部刺激療法、反復性磁気刺激、特別食、栄養補助食品は、慢性チック症/トゥレット症候群の治療として経験的支持を欠いており、推奨されない。

以上より、治療全体の構成としては、心理教育や認知行動療法など薬物療法以外の方法も組み合わせること、併発症についても考慮することが国内外から指摘されていた。また、薬物療法は、一定以上の重症度で生活の支障や苦痛を来すチック及び併発症に対して考慮されるべきとされていた。

### 2) 薬物療法

我が国のトゥレット症候群の治療・支援のためのガイドブックでは、アメリカトゥレット協会医療アドバイス委員会がエビデンスの程度を加味してまとめた薬物療法のガイドラインを踏襲していた<sup>7, 12)</sup>(表2)。

このガイドラインがまとめられた後に、米国<sup>9)</sup>、カナダ<sup>10)</sup>、ヨーロッパ<sup>12)</sup>からチック症の治療または薬物療法のガイドラインが出版されたので、そこにまとめられた薬物療法の中で我が国で使用可能なものについて、表3に示した。

また、米国では、これまでトゥレット症候群の薬物療法として Haloperidol と Pimozide が FDA から認可されていたが、2014年12月に Aripiprazole も追加された([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf#search='Aripiprazole++Tourette++FDA'](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf#search='Aripiprazole++Tourette++FDA'))。服用量については、体重50kg未満では開始量が2mg/day、推奨量が5mg/day、最大量が10mg/dayであり、体重50kg以上では開始量が2mg/day、推奨量が10mg/day、最大量が20mg/dayであった。

以上より、チックに対する薬物療法は抗精神病薬が中心であり、最近では、その中でも Aripiprazole の比重が高まっていると思われた。

## 2. 子どもの OCD

### 1) 治療全体の構成と薬物療法の位置づけ

我が国の子どもの OCD の診断・治療ガイドラインでは、治療の中心は、行動療法理論に基づいた家族・本人への心理教育、認知行動療法、SSRI を中心とした薬物療法という基本セットとされていた<sup>13)</sup>。

AACAP による OCD の子どもと若者の評価と治療の実践パラメーターにおいて、推奨される治療の要点は、以下のようにまとめられていた<sup>4)</sup>。

- ・可能であれば、軽症または中等症の子どもの OCD に対しては、認知行動療法が第一選択の治療である。
- ・中等症から重症の OCD に対しては、薬物療法が認知行動療法に追加して適応となる。
- ・セロトニン再取り込み阻害薬が子どもの OCD に対する第一選択薬として推奨されており、反応、忍容性及び安全性を監視する AACAP のガイドラインに従うべきである。
- ・割り当てられた治療のモダリティは、治療反応の調節因子及び予測因子に関する経験的エビデンスに導かれるべきである。
- ・認知行動療法を数ヶ月行っても臨床的な反応が得られなかったり重症な事例であったとしたら、複数のモダリティの治療が推奨される。
- ・薬物増強法は、適切な単一療法にもかかわらず機能の少なくとも一つの重要な領域で障害が中等症であるとみなされる治療抵抗性の事例のものである。
- ・併発症に対して、経験的に妥当とされる薬物療法及び心理社会的治療が考慮されるべきである。

英国の NICE guideline によると、OCD の子どもと若者の治療では、中等症から重症の機能的障害を来していたり、自助の指導に反応しない軽症

の機能障害を有していたりすると、曝露反応妨害法を含めた認知行動療法を行うべきであるとされていた。そして、認知行動療法への反応が得られないと、子ども（8～11 歳）では SSRI の付加が考慮されるかもしれず、若者（12～18 歳）では SSRI の付加が提示されるべきであるとされていた。

以上より、認知行動療法につながりやすいか否かは我が国と米英とでは異なるが、少なくとも行動療法理論に基づく心理教育及び認知行動療法への反応が不十分な時に薬物療法を付加することが望ましいと思われた。

### 2) 薬物療法

我が国の子どもの OCD の診断・治療ガイドライン及び AACAP による OCD の子どもと若者の評価と治療の実践パラメーターで推奨されていた服用量を、表 4 にまとめた。それらでは SSRI と Clomipramine をまとめて述べられていたが、英国の NICE guideline では認可された薬物として Sertraline と Fluvoxamine を挙げて、Clomipramine は項を分けて述べていた。

いずれにしても、行動面の副作用について特にうつを併発する場合に留意すること、Clomipramine の使用にあたっては心機能の評価をすることが、指摘されていた。

## D. 考察

子どものチック症及び OCD の治療にあたっては、心理教育や認知行動療法を含めた包括的な治療の中で薬物療法が役割を果たすことが確認された。

同時に、チック症及び OCD は、お互いをはじめとして、注意欠如・多動症 (ADHD)、不安症、うつなど多様な併発症を有することがあり、薬物療法の検討にあたってはそれらを考慮することも重要と思われた。特に、DSM-5 では、チックの現在症ないしは既往歴がある OCD はチック関連 OCD と特定されるようになっている<sup>1)</sup>。しかし、

子どもの OCD の治療においてはチック関連 OCD であっても認知行動療法への反応は異ならなかったとの報告がある<sup>3)</sup>。チックを併発する OCD ではそうでない OCD よりも抗精神病薬の付加で利益を得ると示唆する報告もあるが<sup>2)</sup>、子どもで薬物増強法も含めてチック関連 OCD にどれだけ特異的な治療が必要かの検討を進める必要がある。

今後は、チック症も OCD もお互いを含めた併発症に留意して、服用量を含めた薬物療法について我が国の実態を把握することがガイドラインの作成に資すると思われる。

## E. 結論

子どものチック症及び OCD の治療に関する国内外の知見を検討したところ、包括的な治療の中で、心理教育や認知行動療法が十分な効果を上げずに生活の支障や苦痛を来す場合に薬物療法を行うとされていた。チック症では抗精神病薬が、OCD ではセロトニン再取り込み阻害薬が薬物療法の中心と確認された。DSM-5 でチック関連 OCD が特定されるようになり、チック症と OCD との併発を含めて併発症に留意して我が国の薬物療法の実態把握を進めて、ガイドラインの作成を目指すことが重要と思われた。

## 文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Arlington: VA: American Psychiatric Association, 2013.
- 2) Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11(7): 622-632, 2006.
- 3) Conelea CA, Walther MR, Freeman JB, Garcia AM, Sapyta J, Khanna M, Franklin M: Tic-related obsessive-compulsive disorder (OCD): phenomenology and treatment outcome in the Pediatric OCD Treatment Study II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53(12): 1308-1316, 2014.
- 4) Geller DA, March J, the AACAP Committee on Quality Issues (CQI): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51(1): 98-113, 2012.
- 5) 金生由紀子: 子どものチック障害・強迫性障害の診断・治療の標準化に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業「児童青年精神科領域における診断・治療の標準化に関する研究」班(研究代表者: 齊藤万比古) 平成 22 年度総括・分担研究報告書 pp.13-19, 2011.
- 6) 金生由紀子: 子どものチック障害及び強迫性障害. *児童青年精神医学とその近接領域* 54: 175-185, 2013.
- 7) 厚生労働科学研究費補助金障害者対策総合研究事業(身体・知的等障害分野)「トゥレット症候群の治療や支援の実態の把握と普及啓発に関する研究」班(研究代表者: 金生由紀子): トゥレット症候群の治療・支援のためのガイドブック. 同班平成 22 年度総括・分担研究報告書 pp.119-185, 2011.
- 8) 厚生労働省精神・神経疾患研究開発費 20 委一 6「児童思春期強迫性障害(OCD)診断・治療ガイドラインの検証及び拡充に関する研究」班(主任研究者: 金生由紀子): 子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン. 同班平成 20 年度～平成 22 年度総括・分担研究報告書 pp.113-305, 2011.
- 9) Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S; American Academy of Child and Adolescent

- Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52(12): 1341-1359, 2013.
- 10) Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L, Carroll A, Dion Y, Luscombe S, Steeves T, Sandor P: Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 57(3): 133-143, 2012.
- 11) Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, Strand G, Stern JS, Termine C, Hoekstra PJ; ESSTS Guidelines Group: European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20(4): 173-196, 2011.
- 12) Scahill L, Erenberg G, Berlin CM Jr, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J; Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board: Practice Committee: Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 3(2): 192-206, 2006.
- 13) 齊藤万比古、金生由紀子 (編) : 子どもの強迫性障害診断・治療ガイドライン. 星和書店, 2012.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

金生由紀子: 3. チックおよびトゥレット症. *精神科治療学*, 第29巻増刊号: 409-414, 2014.

成瀬栄一, 金生由紀子: 吃音. *小児内科*, 46(11):

1672 -1675, 2014.

稲井彩, 金生由紀子: 発達障害としてのチック障害- その病態と治療. *小児科診療*, 77(12): 1819-1824, 2014.

梶 奈美子, 金生由紀子: トウレット症候群. *臨床精神医学*, 44(2): 259-265, 2015.

### 2. 学会発表

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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

表1 チック及び併発症による4群別での治療方針

	併発症軽症	併発症重症
チック 軽症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>家族ガイダンスと心理教育</b>を行う。</li> <li>・<b>環境調整</b>については、担任教師にチックについて伝えて教師間で共通理解を得る。</li> <li>・薬物療法は少なくとも当初は行わない。</li> <li>・チックについての本人の気づきが明確であれば、<b>認知行動療法(CBT)的アプローチ</b>を検討する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・チックと併発症状を総合した問題点を整理して治療の優先順位をつける。</li> <li>・<b>環境調整</b>についても、併発症状を含めて理解を促す。</li> <li>・ADHDを併発する場合、OCDを併発する場合、“怒り発作”が目立つ場合などによって対応が異なる。</li> </ul>
チック 重症	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<b>家族ガイダンスと心理教育</b>に加えて、積極的な<b>環境調整</b>を行う。担任教師を介して学校全体で共通理解を得ると共に、同級生やその保護者などに理解を促すことを相談をする。</li> <li>・<b>薬物療法</b>は抗精神病薬を基本とする。</li> <li>・<b>ハビットリバーサル</b>を中心とする<b>CBT的アプローチ</b>を行う。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主な問題について優先順位をつけて対応を本人及び家族と整理する。それに則って学校などの関係者に対応への協力を求める。</li> <li>・チックと併発症状の両方に対する<b>薬物療法</b>を検討する。より優先順位が高いものに対する薬物から開始して、必要に応じて追加をする。</li> <li>・<b>CBT的アプローチ</b>は標的症状(チックか併発症状か)を明確にして併用する。</li> </ul>

表2 チックに対する薬物療法

薬物	エビデンス	開始量(mg)	通常服用量の範囲(mg/day)
<b>【抗精神病薬】</b>			
Haloperidol	A	0.25 - 0.5	1 - 4
Pimozide	A	0.5 - 1.0	2 - 8
Risperidone	A	0.25 - 0.5	1.0 - 3.0
Fluphenazine	B	0.5 - 1.0	1.5 - 10
Tiapride	B	50 - 150	150 - 500
Olanzapine	C	2.5 - 5.0	2.5 - 12.5
Sulpiride	C	100 - 200	200 - 1000
Quetiapine	C	25 - 50	75 - 150
Aripiprazole	C	2.5 - 5.0	10 - 20
<b>【非抗精神病薬】</b>			
Clonidine	B	0.025-0.05	0.10 - 0.30
Clonazepam	C	0.5	0.5 - 4

A: 2つ以上の偽薬による統制研究で有効

B: 1つの偽薬による統制研究で有効

C: オープン研究または臨床経験で有効

(Scahill L, et al: NeuroRx, 2006より改変)

表3 各国ガイドラインにおける薬物の推奨服用量(mg/day)

	ヨーロッパ	カナダ (子ども)	アメリカ
<b>【抗精神病薬】</b>			
Haloperidol	0.25 – 15.0	0.5 – 3	1 – 4
Pimozide	1.0 – 6.0	1 – 4	2 – 8
Risperidone	0.25 – 6.0	0.25 – 3	0.75 – 3.0
Fluphenazine	–	0.25 – 3	1.5 – 10
Tiapride	2 – 10 mg/kg	–	100 – 500
Olanzapine	2.5 – 20.0	2.5 – 10	2.5 – 12.5
Sulpiride	2 – 10 mg/kg	–	100 – 500
Quetiapine	100 – 600	25 – 400	25 – 200
Aripiprazole	2.5 – 15	2 – 15	2.5 – 15
<b>【非抗精神病薬】</b>			
Clonidine	0.1 – 0.3	0.025 – 0.3	0.1 – 0.4
Clonazepam	–	–	0.25 – 3

表4 セロトニン再取り込み阻害薬の服用量

		開始量(mg)		通常服用量の範囲 (mg/day)
		子ども 前思春期	思春期	
Clomipramine	日本	10		10-150
	米国	6.25-25	25	50-200
Fluvoxamine	日本	25		25-150
	米国	12.5-25	25-50	50-300
Paroxetine	日本	10		10-40
	米国	2.5-10	10	10-60
Sertraline	日本	25		25-100
	米国	12.5-25	25-50	50-200

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

委託業務成果報告書（業務項目）

## 児童思春期の、素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症 における薬物療法について

分担研究者 中村 和彦（弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座 教授）

協力研究者 栗林 理人（弘前大学子どものこころ発達研究センター 特任准教授）

斉藤 まなぶ（弘前大学医学部附属病院神経科精神科 講師）

吉田 恵心（弘前大学子どものこころ発達研究センター 特任助手）

### 研究要旨

本邦での児童青年期の素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症における薬物療法のガイドライン作成の際に参考となるように、英国での NICE ガイドライン (National Institute for Health and Care Excellence) におけるシステマティックレビューとメタアナリシス、また独自の文献検索で最近の国際的に標準的な情報を収集し検討を行った。

上記各疾患においては、成人期の治療においても心理療法が第一治療法となっており、薬物療法はあくまでも補助的な治療とされている。児童思春期の患者においては、成人患者に比較し、心理療法や家族療法の重要性が強調されることもあり、文献検索の結果では、児童青年期の患者を対象とした研究数は少なかった。また、各疾患とも、普遍的な研究デザインの構築の困難さから、適正なメタアナリシスを行うことを困難にしている現状が伺われた。しかし、素行障害においてはエビデンスが示されている薬物療法もあり、今後の本邦での薬物療法ガイドラインの作成に参考にできると考えられる。



## A. 研究目的

児童・思春期の患者における素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症に対する薬物療法の有効性または副作用について調査する。

## B. 研究方法

NICE ガイドラインは英国の National Institute for Health and Care Excellence によって作成されている身体疾患、精神疾患に対するガイドラインである。今回は素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症に対応する NICE ガイドラインの存在の有無を調査し、次に、存在した NICE ガイドラインの中での各疾患への薬物療法についてのシステマティックレビュー、メタアナリシスの結果を調査した。

また独自の文献検索として、オンラインデータベース (Embase, MEDLINE, PsycINFO)

を用い、各疾患における児童思春期の患者に対する薬物療法についての文献を調査した。各疾患の文献検索の方法を以下に示す。  
a) 素行障害：検索タームは ( “Conduct disorder” or “oppositional defiant disorder” or “disruptive disorder” ) AND “pharmacolog\*” or “medication” とし、検索の対象期間は 2009 年から 2014 年とした。

b) 神経性無食欲症：検索タームは ( “anorexia nervosa” ) AND ( “pharmacolog\*” or “medication” ) AND ( “child\*” or “adolescenc\*” or “young” ) とし、検索の対象期間は 2000 年から 2014 年とした。

c) パーソナリティ障害：検索タームは

( “personality disorder” ) AND ( “pharmacolog\*” or “medication” ) とし、データベースの検索機能を利用して、対象者を “adolescent” or “child” とし、対象研究デザインを RCT とした。

d) 依存症：検索タームを ( “substance-related” or “addicti\*” ) AND ( “pharmacolog\*” or “medication” ) とし、データベースの検索機能を利用して、対象者を “adolescent” or “child” とし、対象研究デザインを RCT とした。

### (倫理面への配慮)

既に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

### a) 素行障害

NICE ガイドラインでは 2013 年に発表された「Antisocial behavior and conduct disorders in children and young people」(National Institute for Health and Care Excellence, 2013) 内で、18 歳以下の Conduct disorder (CD)、Oppositional defiant disorder (ODD)、Persistent offending/symptoms of conduct problems の患者 (里親サービスの利用者、犯罪行為のある者も含み、IQ 60 未満の者は除外) に対する薬物療法の効果、副作用に関する RCT についてメタアナリシスを行っている。文献検索対象期間は初期～2012 年 6 月であり、アウトカムは反社会的行為、反抗的態度、反社会的行為による徐学や退学、最終学歴、他機関でのサービス利用 (司法システムや施

設入所など)、性的問題行為、酒、ドラッグの使用であった。文献検索の結果、28のRCTが対象基準に一致。うち10はメタアナリシスに十分なデータを含んでおらず除外となっている。RCTで使用された薬物療法はクロニジン、カルバマゼピン、バルプロ酸セミナトリウム (divalproex sodium) /リチウム、リスペリドン、メチルフェニデート/混合アンフェタミン塩、アトモキセチンであった。このうち、抗精神病薬 (リスペリドン) と抗ADHD薬 (メチルフェニデート、混合アンフェタミン塩、アトモキセチン) は有効性におけるエビデンスが一番多かったが、いずれもADHDの合併がある児が少なからずサンプルとして入っており、CDに対する薬物の効果の判定としては注意を要するとされている。リスペリドン以外の抗精神病薬 (アリピプラゾールなど) については、行為障害に対する有効性を支持するRCTはなく、またCDを対象とした薬物療法の副作用については十分な研究が行われていないという報告であった。

独自のレビューでは、上記の文献検索の結果、334の文献が合致。それらのうち、タイトル、アブストラクト、本文の内容から9件の文献がレビューの目的に合致した。純粋な行為障害、反抗挑戦性障害のみではなく、行為障害に関連した症状 (攻撃性) についてもレビューの対象とした。9件の文献のうちRCTは2件、RCT以外の介入研究は2件、システマティックレビュー2件、レビュー3件であった (表1)。

介入研究については、RCTを含む介入研究のうち、研究対象となった薬物はリスペリドン (2件)、その他アトモキセチン、クロ

ザピン (各1件) であった。まず、リスペリドンについて、Gadow et al. (2014)は6~12歳の168人のADHDと重度な身体的攻撃性を持ち、さらにODDまたはCDが合併した児童に対し、セカンドドラッグとしてのリスペリドンの有効性をRCTにて調査している。Gadow et al. (2014)らは参加者すべての患児に対し、第1段階の治療としてペアレントトレーニングと神経興奮薬 (基本的にメチルフェニデート) を3週間行い、治療反応性が不良な患児に対して、第2段階の治療としてリスペリドンまたはプラセボをランダムに追加処方した。6週間にわたる第2段階の治療の結果、リスペリドン群 (n=66) はプラセボ群 (n=71) に対して親の評価によるClinical Global Impression (CGI) にてODD症状を有意に改善させたが (p=0.014, ES=0.27)、ADHD症状については有意な改善が認められなかった (p=0.129, ES=0.13)。教師による評価では、両親による評価と逆の結果が得られている。つまりADHD症状の有意な改善を認めたが (p=0.021, ES=0.61)、ODD症状については有意な改善を認められなかった (p=0.120, ES=0.34)。またCoskun et al. (2011)らは過去2年間にODDに対するリスペリドンによる治療を受けた就学前の幼児 (月齢26か月~64か月) 25人の診療記録を後方視的に調査し、その有効性、安全性について論じている。リスペリドンの投与期間は2~60週間であり、88%の患児が親、教師、精神科医によって評価されたClinical Global Impression-severity (CGI-S)、Clinical Global Impression-improvement (CGI-I) でODD症状の改善を得ていた (p<0.001)。

しかしながら同時に、80%の患児が過鎮静、食欲亢進、腹痛、インフルエンザ様症状、頭痛、皮膚症状、嘔気・嘔吐、倦怠感、流涎、めまい、下痢、失禁、食欲減少、不安といった副作用を認め、16%の患児が副作用によって処方の中絶がされている。調査対象となった幼児のうち、72%がADHDを合併しているが、ADHDに対する薬物治療は行われていない状態である。

次にアトモキセチンについて、Dittmann et al. (2011)らは6歳~17歳のADHD、さらにODDまたはCDの併存症をもつ患者181人を、アトモキセチン - Fast群60人(0.5 mg/kgを7日間処方の後1.2 mg/kgに増量)、アトモキセチン - Slow群61人(0.5 mg/kgを7日間処方の後、0.8 mg/kgを7日間処方、その後1.2 mg/kgに増量)、プラセボ群59人にランダムに分け、それぞれのODD症状の変化について調査している。9週間による処方の後、アトモキセチン群はプラセボ群に対しThe Swan, Nolan, and Pelham Rating Scale- Revised (SNAP-IV)におけるODD症状、ADHD症状にて有意な改善を認めている( $p < 0.001$ ,  $ES = -0.69$ ;  $p < 0.001$ ,  $ES = -0.72$ )。

最後にクロザピンについて、Teixeira et al. (2013)らは10歳から14歳のCDと診断され、過去の心理療法、また少なくとも3種以上の薬物治療によっても重度の攻撃性の改善を得なかった男児7人について、クロザピンによる治療の有効性、安全性についての前方視的調査を報告している。26週間にわたるクロザピンでの治療後、精神科医によって評価されたCGIで有意な改善が得られ( $p = 0.020$ )、さらにChild Behavior Check List (CBCL)の下位項目である攻撃

性、ルールの不順守性、問題行動においても有意な改善を認めた( $p = 0.027$ ,  $p = 0.043$ ,  $p = 0.028$ )。すべての患児において重大な副作用、また血液学的異常は認めなかった。重大ではない副作用の中では、傾眠と流涎であった。すべての患児において全白血球数、好中球数の減少が治療開始後の3か月以内を中心に認めたが、いずれも特別な治療を要するものではなかった。

システマティックレビューについては、Sarteschi (2014)がADHDやODDを伴わない、CDと単独診断された18歳以下の患者に対する薬物療法のRCTについてシステマティックレビューを行い、1966年~2012年における15件の文献を採用している。うち、7つの文献がリチウムを用いたRCTであり(対照群はハロペリドールが3件、プラセボが4件)、バルプロ酸セミナトリウム(Divalproex Sodium)を用いたRCTが3件(いずれも高用量と低用量の比較)、リスペリドン、クエチアピン、カルバマゼピン、メチルフェニデートが各1件(対照群はすべてプラセボ)、モリンドンとチオリダジンの比較が1件であった。対照群がプラセボであるほとんどのRCTでは治療群が有意な治療効果を認めているが、Sarteschi (2014)らは発表年代が古い文献では入院環境での研究が多いことや、すべての研究において研究期間が短期であること(10週間未満)など研究方法的問題の多さを指摘している。

Pringsheim and Gorman (2012)らは若年者の破壊的行為障害に対する第2世代抗精神病薬の有効性を調査したRCTについて、システマティックレビューを行っている。彼

らは 1996 年から 2011 年の検索によって 8 件の文献を採用している。うち 5 件は知的障害、または境界域 IQ でさらに破壊的行為、攻撃性をもった患者に対するリスペリドンの RCT であり、ADHD に伴う治療抵抗性の攻撃性をもつ患者に対するリスペリドン、CD に対するリスペリドン、思春期の CD に対するクエチアピンの RCT が 1 件ずつ採用されている（いずれも対照群はプラセボ群）。4 つの RCT が知的障害を持つ患者の破壊行為について低用量のリスペリドンの有効性を示しているが、研究期間はいずれも 10 週間以内である。平均知能の患者に対する RCT の報告数は少なく（3 件）、そのサンプル数も少数である（計 62 人）。それらの薬物療法の有効性については、知的障害をもつ患者の破壊行為に対するリスペリドンの有効性に比較し少ないことが報告されている。

システマティックレビュー以外の 3 件のレビュー（McKinney and Renk 2011、Turgay 2009、Joseph L. Calles Jr 2011）では、筆者らがレビューに基づいて推奨される薬物治療法を述べているが（表 2）、いずれのレビューでも心理療法（ペアレントトレーニングなど）が薬物療法の以前に行われる必要性が述べられており、心理療法で症状の改善が得られない場合に薬物療法を考慮すべきであるとされている。

独自でのレビューの結果を以下にまとめる。CD、ODD に対する薬物療法について、過去にはリチウム、最近ではリスペリドンと抗 ADHD 薬に対するエビデンスが多く報告されている。研究方法の問題として、ADHD 併存の児がサンプルに入っている研究がほとんどであり、またその割合も多いことか

ら、純粋な CD、ODD に対する薬物療法の効果についてのエビデンスは得られにくいと考える。また、研究の対象が心理療法の効果や合併している ADHD についての治療の効果がなかった患児を対象とした研究が多く、これは素行障害の第一治療法は心理療法であり、また、ADHD を合併している場合には ADHD に対する薬物療法が先行される現状を反映していると考えられる。CD、ODD に対する薬物療法の副作用をアウトカムにしている研究は数が少なく、今回のレビューでは上述したように、幼児に対するリスペリドン（Coskun et al. 2011）、重度の行為障害に対するクロザピン（Teixeira et al. 2013）のみが副作用をアウトカム一つとして報告していた。

#### b) 神経性無食欲症

NICE ガイドラインでは 2004 年に発表された「Eating Disorders Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders」(National Collaborating Centre for Mental Health, 2003)の一部で、神経性無食欲症に対する薬物療法の効果についてシステマティックレビュー、メタアナリシスが行われているが、対象患者は児童思春期の患者に特化したものではない。現在公開されているガイドラインではシステマティックレビューの方法についての詳細は得られず、結果のみが示されている。結果としては、体重増加については、抗うつ薬とプラセボを比較した場合は、抗うつ剤の有効性はないこと、抗精神病薬