

または抗ヒスタミン剤をプラセボと比較した場合、抗精神病薬または抗ヒスタミン剤の有効性を示す根拠は不十分であること、抗うつ剤と抗精神病薬の有効性の違いを示す根拠は不十分であることが示されている。症状の再発予防については、SSRI（フルオキセチン）をプラセボと比較した場合、入院加療で体重の回復を得た後にフルオキセチンを1年間投与した群では、症状再発が少ないという限定的なエビデンスが認められたこと、治療法の受容については、抗うつ薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン薬いずれにおいても、プラセボまたは治療待機群と比較して治療の受け入れに対する違いを示す根拠は不十分であること、治療に対する耐性については、抗うつ薬、抗精神病薬、抗ヒスタミン薬いずれにおいても、プラセボと比較して重大な副作用を示す根拠は不十分であることが示されている。また、以上の結果について、児童思春期における患者にも該当するかは不明とされている。

独自のレビューでは、上記の検索によって67文献が合致。うち本文が入手可能なものから、タイトル、アブストラクト、本文の内容から8件の文献がレビューの目的に合致した。8件の文献のうちRCTは1件、後方視的研究が2件（表3）、レビュー5件であった。介入研究の対象となっている薬物はリスペリドン（1件）、オランザピン（1件）、SSRI（1件）であった。Hagman et al.（2011）は12歳から21歳の神経性無食欲症の女性40人に対し、リスペリドンの有効性と危険性を調査するRCTのパイロットスタディについて報告している

（対照群はプラセボ）。すべての参加者は神経性無食欲症に対する一般的な治療がすでに行われており、リスペリドンはそれらの治療に追加される形で投与された。エンドポイントは1. 目標体重に到達し、1か月以上維持できた場合、2. 2週間にわたる体重の減少、または増加不良を認めた場合、3. 身体的合併症と副作用を生じた場合、4. 参加者からの治療終了の申し出があった場合、5. リスペリドン最大量（4 mg/日）の投与によっても4週間以上にわたり定期的な体重の増加が見られない場合の5つであった。結果は、摂食障害の症状（Eating Disorder Inventory 2、Color-A-Person Test、Body Image Softwareによって測定）、不安症状（Multidimensional Anxiety Scale for Childrenによって測定）、体重のすべてにおいて、リスペリドン群とプラセボ群での有意差は認められなかった。

また、Holtkamp et al.（2005）らは神経性無食欲症で入院治療を受けていた32人の女性（平均年齢14.5歳±1.4歳）について後方視的に研究し、SSRI投与群（19人）と非投与群（13人）での再入院率、摂食障害の症状（Anorexia Nervosa Self Inventoryで測定）、うつ症状（Child Depression Inventoryで測定）、強迫症状（CY-BOCSで測定）において、両群に有意差は認めなかったことを報告している。Norris et al.（2011）は神経性無食欲症で治療を受けていた10歳-17歳の女性86人について後方視的に研究し、オランザピン投与群（43人）と非投与群（43人）を比較すると、ベースラインにおける両群の特徴

(年齢、BMI、精神科的合併症の有無)、さらにオランザピン以外の治療方法(入院治療の有無、再入院率、治療期間)について大きな差異があることから、オランザピンの有効性について有用な結果を得られなかったと報告している。

文献検索で合致した5件のレビューにおいて、児童思春期の神経性無食欲症に対する特定の薬物療法についてその有効性を明示しているものはなかった。Kotler and Walsh (2000)は、神経性無食欲症の主症状に対する有効性が明らかとなっている薬物療法は認めず、合併症であるうつ、不安に対する薬物療法は考慮することが可能であると報告している。また、SSRIはうつ症状を合併したANに好んで使われているが、重度の体重減少を認めている場合のうつ症状は抗うつ剤に反応しないことが考えられ、体重の回復を待ってから抗うつ剤を開始することが望ましいとしている。Reinblatt et al. (2008)は児童における神経性無食欲症で、体重増加の促進、やせ願望の改善、体重回復後の再発予防に効果が認められている薬物はないと報告しており、非定型精神病薬が神経性無食欲症の認知の歪みを改善させるというデータはあるが、臨床の場で一般的に使用を推奨するほどのデータはそろっていないとしている。van den Heuvel and Jordaan (2014)は合併症に対する薬物治療を除いた場合、神経性無食欲症において心理療法に薬物療法を追加させることを推奨するに至る十分なデータは認めないと報告している。また、多くの研究はその期間が短く、維持療法のためのエビデンスはほとんどないこと、治療抵抗性のANに

についての研究もほとんど存在しないとしている。

独自の文献検索の結果からは、児童・思春期の神経性無食欲症に対する薬物療法についての研究は数が少なく、その有効性・安全性に対するコンセンサスが得られている薬物は存在していないと考えられる。

#### c) パーソナリティ障害

NICE ガイドラインでは2009年に発表された「Borderline Personality Disorder」(National Collaborating Centre for Mental Health, 2009)(児童、若年者の反社会的パーソナリティの問題は、素行障害のガイドラインにまとめられている)で、境界性パーソナリティ障害に対する薬物療法の効果、副作用に関するRCTについてシステマティックレビューが行われているが、対象患者は児童思春期の患者に特化したものではない。文献検索対象期間は初期～2007年1月であり、アウトカムは攻撃性、怒り、不安、境界性パーソナリティ障害における症状、うつ、一般的な機能、敵意、衝動性、精神的苦痛、自傷、社会的機能、自殺念慮、障害受容、薬物耐性であった。文献検索の結果、28のRCTが対象基準に合致し、うち6つは未発表などの理由で除外された。薬剤の種類としては、抗てんかん薬が8RCT、抗うつ剤が5RCT、抗精神病薬が10RCT、その他2RCTが存在した。しかし、検出力の高い研究が少ない、薬剤毎の研究が少ない、参加者特性の違いが大きい(入院または外来患者、合併症の有無など)、標準化されたアウトカムの測定が不十分などの研究デザインの問題から、これらのRCTの結果から一

つの結論を出すことは困難であると述べられている。

独自のレビューでは、上記に示した検索方法で19件が合致。しかし、要旨によって絞り込みを行ったところ、児童思春期患者の境界性パーソナリティ障害を対象とした薬物療法に関するRCTは存在しなかった。

#### d) 依存症

NICE ガイドラインでは2011年に発表された「Alcohol-use disorders」(National Collaborating Centre for Mental Health, 2011)で、児童思春期におけるアルコール依存回復後の再発防止のための薬物療法のRCTについてレビューをしている(文献検索期間は初期～2010年3月)。結果は3件のRCT予備研究のみレビューに合致。各RCTは、アカンプロセート、ナルトレキソン、ジスルフィラムが、プラセボ群に対し断酒時間が有意に長かったことを示している。薬物依存症などについては、心理療法のエビデンスは発表されているが、薬物療法などに関する記述を含んだNICEガイドラインは存在していない。

独自のレビューでは、上記に示した検索方法で66件が合致。要旨によって絞り込みを行ったところ、児童思春期患者の依存症(アルコールや薬物を含む)を対象とした薬物療法に関するRCTは存在しなかった。

#### D. 考察

今回対象となった素行障害、神経性無食欲症、パーソナリティ障害、依存症はいずれもその第一治療法が心理療法や行動療法とされており、薬物療法は補助的な役割とし

て使用されることが原則となっている。各疾患で薬物療法における介入研究は数多く行われているが、素行障害以外の疾患では、児童思春期を対象とした研究は少なく、これらの疾患における児童思春期患者の薬物療法に関しては、有効なメタアナリシスによって確立されたエビデンスはほとんどない。そのような中で、素行障害に関しては、リスペリドン、抗ADHD薬は、ペアレントプログラムなどの心理療法に付加する治療の一つとして比較的確立されたエビデンスが存在していた。

いずれの疾患においても、研究デザインの問題から有効なメタアナリシスが行われにくいと考えられる。一点目として、いずれの疾患も薬物療法のアウトカムが多岐にわたっており、各RCTの結果を量的に合成することが困難であることが考えられる。二点目としては合併症の存在が挙げられる。例えば、薬物療法が治療法の一つとして確立されているうつやADHDは、今回調査対象となった4疾患との合併が多いが、調査の対象者を合併症のない患者とするとサンプル数がごく限られたものになってしまう。しかし、例えば、素行障害の攻撃性に対する薬物の効果を見たい場合など、対象者がADHDを合併している場合には、薬物の効果が素行障害の症状への効果なのか、ADHDの症状への効果なのかの判断は行えない。

アルコール依存の断酒薬を除く、いずれの疾患についても、使用されている薬物は、本来は他疾患に対する薬物であり(抗精神病薬、抗ADHD薬、抗うつ薬など)、今回調査した疾患に特異的な副作用の調査についてはほとんど行われていない。

## E. 結論

児童思春期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、依存症において、薬物療法は第一の治療法である心理療法に付加的に行うものとされている。素行障害に対するリスペリドン、抗ADHD薬の効果にはエビデンスが存在するが、その他の疾患に関しては、主症状に対する効果のエビデンスが確立された治療薬は存在しない。

## 参考文献

- COSKUN, M., ZOROGLU, S. S. & OZTURK, M. 2011. Risperidone treatment in preschool children with disruptive behavior disorders: A chart review study. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21, 33-41.
- DITTMANN, R. W., SCHACHT, A., HELSBERG, K., SCHNEIDER-FRESENIUS, C., LEHMANN, M., LEHMKUHL, G. & WEHMEIER, P. M. 2011. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21, 97-110.
- GADOW, K. D., ARNOLD, L. E., MOLINA, B. S., FINDLING, R. L., BUKSTEIN, O. G., BROWN, N. V., MCNAMARA, N. K., RUNDBERG-RIVERA, E. V., LI, X. & KIPP, H. L. 2014. Risperidone added to parent training and stimulant medication: effects on attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, conduct disorder, and peer aggression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53, 948-959. e1.
- HAGMAN, J., GRALLA, J., SIGEL, E., ELLERT, S., DODGE, M., GARDNER, R., O'LONERGAN, T., FRANK, G. & WAMBOLDT, M. Z. 2011. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone for the treatment of adolescents and young adults with anorexia nervosa: a pilot study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50, 915-924.
- HOLTKAMP, K., KONRAD, K., KAISER, N., PLOENES, Y., HEUSSEN, N., GRZELLA, I. & HERPERTZ-DAHLMANN, B. 2005. A retrospective study of SSRI treatment in adolescent anorexia nervosa: insufficient evidence for efficacy. *Journal of psychiatric research*, 39, 303-310.
- JOSEPH L. CALLES JR 2011. Psychopharmacologic Control of Aggression and Violence in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 58, 73-84.

- KOTLER, L. & WALSH, B. T. 2000. Eating disorders in children and adolescents: pharmacological therapies. *European child & adolescent psychiatry*, 9, S108-S116.
- MCKINNEY, C. & RENK, K. 2011. Atypical antipsychotic medications in the management of disruptive behaviors in children: safety guidelines and recommendations. *Clinical psychology review*, 31, 465-471.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE 2013. *Alcohol-use disorder*; The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE 2013. *Antisocial Behaviour and Conduct Disorders in Children and Young People Recognition, Intervention and Management*, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE 2009. *The Borderline Personality Disorder*, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH 2003. *Eating Disorders Core interventions in the treatment and amangement of anorexia nervosa, bulimia nervosa and relating eating disorders*, The British Psychological Society and Gaskell.
- NORRIS, M. L., SPETTIGUE, W., BUCHHOLZ, A., HENDERSON, K. A., GOMEZ, R., MARAS, D., GABOURY, I. & NI, A. 2011. Olanzapine use for the adjunctive treatment of adolescents with anorexia nervosa. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 21, 213-220.
- PRINGSHEIM, T. & GORMAN, D. 2012. Second-generation antipsychotics for the treatment of disruptive behaviour disorders in children: a systematic review. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 57, 722-727.
- REINBLATT, S. P., REDGRAVE, G. W. & GUARDA, A. S. 2008. Medication management of pediatric eating disorders. *International Review of Psychiatry*, 20, 183-188.
- SARTESCHI, C. M. 2014. Randomized Controlled Trials of Psychopharmacological Interventions of Children and Adolescents with Conduct Disorder: A Descriptive Analysis. *Journal of evidence-based social work*, 11, 350-359.
- TEIXEIRA, E. H., CELERI, E. V.,

- JACINTHO, A. C. & DALGALARRONDO, P. 2013. Clozapine in Severe Conduct Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23, 44-48.
- TURGAY, A. 2009. Psychopharmacological treatment of oppositional defiant disorder. *CNS drugs*, 23, 1-17.
- VAN DEN HEUVEL, L. L. & JORDAAN, G. P. 2014. The psychopharmacological management of eating disorders in children and adolescents. *Journal of Child & Adolescent Mental Health*, 26, 125-137.
- G. 研究発表：なし
- H. 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 素行障害に対する薬物療法についての文献検索で合致したもの

|   | Author            | year | sample number | age         | diagnose  | study design                     | intervention   | Main Outcome         | country |
|---|-------------------|------|---------------|-------------|---|----------------------------------|--|----------------------|---------|
| 1 | Gadow et al.      | 2014 | 168           | 6-12 yo     | ADHD commorbid with ODD or CD<br>severe physical aggression | RCT                              | 1.risperidon +PT+stimulant<br>2.placebo+PT+stimulant | CGI                  | アメリカ    |
| 2 | Coskun et al.     | 2011 | 25            | 26-64 month | DBD   | retrospective                    | risperidon   | CGI-S CGI-I          | トルコ     |
| 3 | Dittmann et al.   | 2011 | 181           | 6-17yo      | ADHD commorbid with ODD or CD                               | RCT                              | 1.atmoxetine-fast<br>2.atmoxetine-slow<br>3.placebo  | ODD score in SNAP-IV | ドイツ     |
| 4 | Texeria et al.    | 2013 | 7             | 10-14yo     | CD  | naturalistic observational study | clozapine  | CGI and CBCL         | ブラジル    |
| 5 | Sarteschi         | 2014 | /             | /           | CD  | systematic review                | /  | /                    | アメリカ    |
| 6 | Pringsheim et al. | 2012 | /             | /           | DBD   | systematic review                | /  | /                    | カナダ     |
| 7 | Mckinney and Renk | 2010 | /             | /           | Disruptive Behaviour  | review                           | /  | /                    | アメリカ    |
| 8 | Calles Jr.        | 2011 | /             | /           | Disorders associated with aggressive behaviours             | review                           | /  | /                    | アメリカ    |
| 9 | Turgay            | 2009 | /             | /           | ODD   | review                           | /  | /                    | カナダ     |

表 2 素行障害での薬物療法の推奨

| Author                   | レビューの主題                     | 推奨される薬物治療   |
|--------------------------|-----------------------------|---|
| Calles(2010)             | 精神疾患に基づく攻撃性、暴力性への薬物治療について   | <p>ADHD : first-line : メチルフェニデート OR 混合性アンフェタミン</p> <p>second-line : first-line で使用されていない神経興奮薬</p> <p>third-line : アトモキセチン</p> <p>ODD: first-line: メチルフェニデート OR 混合性アンフェタミン</p> <p>second-line: アトモキセチン</p> <p>third-line: バルプロ酸 or リスペリドン or クロニジン</p> <p>CD: first-line: リチウム±非定型抗精神病薬</p> <p>second-line:アリピプラゾール or オランザピン or リスペリドン</p>  |
| Turgay(2009)             | ODD に対する薬物治療について            | <p>ODD alone : first-line:神経興奮薬 or アトモキセチン</p> <p>second-line: リスペリドン</p> <p>ODD+ADHD without Anxiety Mood or Tic Disorder : 同上</p> <p>ODD+ADHD+either Tic and/or Anxiety disorder :</p> <p>first-line:アトモキセチン</p> <p>second-line:メチルフェニデート or アンフェタミン</p> <p>third-line:イミプラミン</p> <p>forth-line: リスペリドン単独 or リスペリドン+神経興奮薬</p> <p>* Anxiety disorder の併存がない場合、クロニジン、ガンファシンの使用も考慮</p> <p>ODD+Mood Disorder+ADHD :</p> <p>first-line:有効な抗うつ剤によるうつの治療</p> <p>second-line: うつ状態が改善したのちに ODD の加療を開始抗うつ剤+ メチルフェニデート or アンフェタミン</p> |
| Mckinney and Renk (2011) | 非定型抗精神病薬における児童の破壊的行為の治療について | <p>firstline:原疾患に対する薬物治療 (例: うつ病に対する抗うつ薬、ADHD に対する神経興奮薬)</p> <p>second-line: (例: 精神病疾患によらない興奮に対する非定型抗精神病薬の使用)</p>   |



表 3 文献検索に合致した神経性無食欲症に対する薬物療法についての介入研究

|   | Author          | year | sample number | age                | study design          | intervention  | diagnose  | Main Outcome   | comorbidity   |
|---|-----------------|------|---------------|--------------------|-----------------------|---|---|--|---|
| 1 | Hagman et al.   | 2011 | 40            | 12-21 yo           | RCT                   | 1.リスペリドン + eating disorder programme<br>2.プラセボ+ eating disorder programme | : DSM-IV criteria   | : Eating Disorder Inventory 2<br>: Color-A-Person Test<br>: Body Image Software<br>: Multidimensional Anxiety Scale for Children(MASC) | :depression<br>:OCD<br>:anxiety<br>:bulimia nervosa |
| 2 | Holtkamp et al. | 2005 | 32            | mean 14.5±1.4years | 後方視的研究                | SSRI  | : Structured interview of Anorexia and Bulimia nervosa(SIAB) (included EDNOS) | : BMI<br>: SIAB<br>:Anorexia Nervosa Self Inventory<br>: child depression inventory (CDI)<br>:CY-BOCS                                  |   |
| 3 | Norris et al    | 2011 | 22            | 10-17yo            | 後方視的研究<br>match-group | olanzapine  | :DSM4(included EDNOS)   |  |   |

## 乳幼児における薬物療法ガイドライン作成に関する研究

担当責任者 斉藤 まなぶ (弘前大学医学部附属病院神経科精神科・講師)  
担当協力者 栗林先生 (弘前大学子どものこころの発達研究センター・准教授)  
大里先生 (弘前大学医学研究科神経精神医学講座助教)  
小山智義 (弘前大学医学部附属病院神経科精神科助手)  
岡応樹 (弘前大学医学部附属病院神経科精神科助手)  
吉田 恵心 (弘前大学子どものこころの発達研究センター・助手)

研究要旨：わが国独自の発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物治療ガイドライン作成のため、本項目では、乳幼児に特化した海外論文のレビュー及び乳幼児の薬物療法に必要な知識についてまとめた。乳幼児では他の年齢層に比べて抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬などの使用頻度は少ないながら存在し、その用途については詳細が不明である。発達障害では多動や睡眠障害など重度の併存障害が存在する場合があります、薬物療法を必要とするケースについての検証が必要であるとともに、薬物療法以外の有効な治療法についても調査を進めていく必要がある。

### A. 研究目的

海外ではここ 15 年あまり、幼児への抗精神病薬の使用状況は増加の傾向にあり、使用対象は主に ASD などの発達障害、気分障害、行動障害である。アメリカにおいて 1995-2000 年の 2 地域の医療記録では、0-4 歳での使用は 5 年間で 5 倍になっている<sup>1)</sup>。年齢が上がるにつれ、処方率は増加しており、乳幼児への処方の 75%以上が 2-4 歳の幼児への使用と報告されている<sup>2),3)</sup>。2008 年の Lancet の article でも、2002 年のアメリカで antipsychotics が 250 万人、stimulants が 220 万人、mood stabilizers

が 150 万人の子どものに処方され、2 歳の子どもの使用も散見されると報告がある<sup>4)</sup>。2006 年に FDA が自閉症の易刺激性に対し、Risperidone を推奨して以来、Autism Spectrum Disorders (ASD) , Bipolar Disorder, Disruptive Behavior Disorders の易刺激性と衝動性に対する第 2 世代抗精神病薬の短期試験の結果が報告されるにつれ、使用頻度が増加しているが、FDA は 5 歳未満の抗精神病薬の投与を推奨していない<sup>5)</sup>。

わが国で発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物治療ガイドラインを作成する

にあたり、当項目においては乳幼児に特化した精神科薬物療法に関する研究について、海外の文献を中心に文献レビューを行い、現時点で安全かつ有効な薬物療法のエビデンスを確認する。

## B. 研究方法

2000-2014 年掲載の乳幼児に対する抗精神病薬・抗うつ薬・抗てんかん薬に関する文献の中で、乳幼児に特化した systematic review や meta-analysis は見つからなかったため、以下の項目で検索 (PubMed) を行った。

①疫学 (コホート・random sampling study) : 使用実態について

②治療効果 (RCT) : 抗精神病薬、抗うつ薬について

③副作用報告 (コホート) : 妊娠期・授乳期の薬物療法の児への神経発達への影響について

(倫理面への配慮) 文献レビューのため、倫理的な問題はない。

## C. 研究結果

### 1) 乳幼児における抗精神病薬の使用状況

アメリカでの乳幼児の抗精神病薬の使用状況は、2012 年 Robert J.らが、2003-2004 年のフロリダのコホートにおいて 528 名の幼児が抗精神病薬の暴露に該当していることを報告している<sup>6)</sup>。これによると、4 歳以上から暴露リスクは増加し、6 歳前の平均暴露日数は  $821.9 \pm 431.9$  日に及び、さらに多剤併用暴露は  $623.8 \pm 447.6$  日であった。Pervasive Developmental Disorders (PDD) と

Affective Disorders は Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) に比べて暴露日数が多く、合併診断によりさらに増える傾向がみられた。

アジアでは、2013 年に Yuan-Chang Hsu らが行った報告では、1997-2005 年において、0-5 歳までの子どもの 1.96% に何らかの抗精神病薬 (第一世代抗精神病薬が 1.95%) が投与されていた<sup>7)</sup>。

ドイツでは、2013 年に C.J. Bachmann らが ASD の薬物療法の頻度は 0-4 歳で 16.3% の使用と報告している。乳幼児は抗てんかん薬の投与が主流 (てんかん合併は ASD の 11%) となっており、90% 以上が小児科医の処方であった<sup>8)</sup>。

調査方法の違いがあり比較はできないものの、近年 ASD を中心に幼児期の薬物療法の実態が報告され、アメリカにおいて増加が報告されている。

### 2) 乳幼児期の自閉症スペクトラムに対する薬物療法の効果

乳幼児に発達障害に特化した RCT の報告は極めて少なく、あっても ASD 対象でサンプル数が極めて少ない。2012 年の Carolyn A らによる報告では、乳幼児を含む RCT 研究は、ASD こだわり行動 (interfering repetitive behaviors) に対する Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) で 3 件、過敏・易刺激性 (irritability) に対する抗精神病薬で 6 件のみが該当した<sup>9)</sup>。

### 3) 妊娠期・授乳期の薬物療法の乳幼児期の発達への影響

胎生期の暴露に対する、児の発達への影響はここ数年報告数が増加している。Kimford Jらは、2009年に胎生期の高用量バルプロ酸暴露が3歳の知能発達の遅れに影響があることを報告し<sup>10)</sup>、2013年には6歳の知的障害に影響することを報告している<sup>11)</sup>。2014年には同氏らにより、乳児期早期の授乳による抗てんかん薬、特にバルプロ酸の暴露が6歳の言語能力に関連があることが報告された<sup>12)</sup>。他にも2013年にGyri Veibyらにより、胎生期の抗てんかん薬の多剤暴露により6か月の乳児の運動機能や社会性の障害と関連及び授乳による生後6か月未満の抗てんかん薬暴露でも3歳の自閉傾向や文章能力の問題のリスクを上げることが報告されている<sup>13)</sup>。

#### D. 考察

##### 1) 乳幼児期の精神科薬物療法の現状について

欧米の文献によれば、乳幼児への抗精神病薬などの薬物療法は自閉症をはじめとする発達障害に対しての使用を中心に増加していると言える。日本では、2011年に中川らが、児童精神科医を中心としたアンケート調査で、返答のあった医師の約3割が自閉性障害児の情緒、行動上の問題、興奮、睡眠障害等の問題に対して就学前からの薬物治療の経験があると答えている<sup>14)</sup>。また2014年に奥村らが2002年から2010年の社会医療診療行為別調査をもとに18歳未満の外来患者の診療報酬と調剤報酬のデータから、我が国の子どもへの向精神薬処方の経年変化

を算出している<sup>25)</sup>。それによると、6～12歳におけるADHD薬、抗精神病薬の処方件数、13～18歳の抗うつ薬の処方件数が増加しているものの、0～5歳では抗不安薬・睡眠薬の処方オッズが50%減(0.11%→0.06%)であった。しかし、他の年齢と比べて少ないが、同効薬間多剤併用の割合は抗精神病薬で15%、抗不安薬・睡眠薬で2%あった。併用においては、併存症例への治療であることが推測されるが、調査の限界から用途については検証できていない。乳幼児の薬物療法は有効性と安全性のエビデンスが少ないことから、使用においては治療期間や有害事象報告などの具体的対応策が必要であると言える。

自閉症の根本的障害である社会性の障害への治療は、国内ではオキシトシンや不飽和脂肪酸についていまだ治験が行われているに過ぎない段階である。世界規模で見ても、乳幼児においてRCTをはじめとした研究は少なく、現状では成人のエビデンスに基づいて小児の治療薬を選択せざるを得ない。2013年に齊藤は、小児と成人の薬物動態の違いや発達過程にある脳への中枢神経系に与える影響が成人と異なる点から安易な薬物療法は避けるべきであると指摘している<sup>15)</sup>。近年報告が相次いでいる、妊娠や授乳による抗てんかん薬の暴露が子どもの長期的な認知、運動、社会性の発達に影響をみても、薬物療法の長期的な影響の解明が急がれる。短期的、長期的な視点で薬物療法のリスク・ベネフィットを検証していく必要がある。

## 2) 乳幼児薬物療法の基礎知識について

小児においては、特に新生児から乳児期に薬物代謝や排泄に関係する肝・腎機能に大きな発達変化が生じるため成人の薬物療法にもまして臨床薬理学的な観点に基づいたアプローチが重要である。新生児では薬物動態に関係する肝薬物代謝酵素活性や腎糸球体濾過機能などが未熟で乳児期にかけて急速な発達を遂げることも知られている。このような発達変化 (ontogeny) を生じる小児の薬物療法は、本来小児で観察される PK/PD 情報に基づいて行われるべきであるが、倫理的配慮や種々の技術的な困難さにより臨床薬理学的な臨床試験は少なく、小児の薬物療法ガイドラインの基礎となるべき PK/PD データは不備である。以下の基礎知識について循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011 年度合同研究班報告) 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 小児薬物療法の基礎知識より抜粋する<sup>16)</sup>。

①吸収(absorption): ほとんどの薬物の消化管吸収過程は受動拡散である。消化管粘膜の絨毛形成は既に胎生期に完了している。一方、胃から小腸への排泄運動の未成熟により、新生児と乳児の薬物吸収速度は年長児よりも遅く、最高血中濃度到達時間は遅れる傾向がある。しかし、吸収総量には臨床的に問題となるほどの差はないとされる<sup>17)</sup>。また、ヒトの消化管 Pgp (P 糖蛋白) 活性の小児発達については情報が少ない。

②分布(distribution): 新生児および乳児では成人よりも体重当たりの体内水分

量・細胞外水分量が多いため、アミノグリコシド系抗菌薬のように比較的水溶性が高く血漿蛋白結合率の低い薬物の体重当たりの分布容積は成人よりも大きい。したがって、それらの薬物では小児薬用量を体重当たりの成人用量から換算して投与すると血中濃度が治療域を下回ることがある<sup>18)</sup>。一方、脂溶性が高い薬物の体重当たりの分布容積は小児と成人で大きな差異はない。新生児・乳児では後述するように肝臓や腎臓の遊離型薬物に対するクリアランス (酵素活性自体) が未発達であるため、蛋白結合率の低下による遊離型薬物濃度の増加が薬物クリアランスにより迅速かつ十分に正常化できず薬理効果の増強や毒性発現が生じるものと考えられる。したがって、新生児では生理的に増加している遊離型薬物濃度をさらに増加させるような蛋白結合部位での相互作用を持つ薬物の投与は避けるべきである。臨床で日常的に実施されている薬物血中濃度モニタリング (TDM) ではほとんどの場合総 (結合型+遊離型) 濃度を測定するので、血液中の薬物結合蛋白濃度が低下している新生児や低蛋白血症の小児では遊離形分率の増加を考慮して、報告された測定値を蛋白濃度が正常な場合の測定値に換算して解釈する必要がある。

③代謝(metabolism): 新生児から 2 歳ころまでの肝細胞当たりの酵素発現量が成人値に向かって増加する時期 (質的成長期) である。ヒトの薬物酸化代謝酵素で最も重要なものは 3 種類のシトクロム P450 (CYP) ファミリーである (CYP1, CYP2, CYP3)。CYP3 群では、

成人型の CYP3A4 は出生時には発現量が少ないが、生後 1~2 年後にかけて発現量が増加する<sup>19)</sup>。CYP2C9 の発現量は胎生 25 週ころから発現し、個人差は大きいものの出生後急速に増加し、生後 5 か月ころまでに半数の小児では成人値に到達する<sup>20)</sup>。CYP2C19 は、生後 5 か月以上かけて緩やかに発現量が増加する<sup>20)</sup>。CYP1A2 は発現が遅く、生後 1 から 3 か月から発現が始まる<sup>21)</sup>。CYP2D6 は、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬、コデインなどの中枢神経作用薬の代謝に関係する。出生時にはほとんど活性がなく、生後 2 週間までは低いが、3 週目以降に活性が発達し 10 歳までに成人値に達する<sup>22)</sup>。代表的な抱合酵素であるグルクロン酸転移酵素 (UGT) は遺伝子構造から UGT1A と UGT2B のサブファミリーに分類される。UGT2B7 はモルヒネの代謝に関係する。モルヒネの全身クリアランスで評価した新生児の UGT2B7 活性は 10 歳前後の小児の 10~20%程度に過ぎず、出生後 2~6 か月で急速に増加することが知られている<sup>23)</sup>。

④腎排泄(renal elimination): 腎臓組織におけるネフロン形成は胎生期の早期から始まり、36 週にはほぼ完成されるとされる。さらに生後 2 週間の間に急速に発達し、8 から 12 か月で完成する。このため、糸球体濾過率 (GFR) は、未熟児では 0.6~0.8mL/min/1.73m<sup>2</sup> であるが、満期産の新生児では 2~4mL/min/1.73m<sup>2</sup> に増加し、1 歳前後には体表面積で標準化した値 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>) は成人とほぼ同等と

なる。尿細管分泌機能も新生児期には未熟であるが糸球体濾過機能より遅れて生後 1 年前後に成熟する<sup>17)</sup>。

⑤薬物感受性: 薬力学 (PD) の ontogeny については PK よりも情報がはるかに少ない。従来の研究では、薬物応答性の発達変化は「投与量—効果関係」により評価されることが多かったため、今後は「血中濃度—効果関係」に基づいて評価し、PD の ontogeny を検討する必要がある。

⑥授乳期の薬物療法: 授乳期の薬物療法では、母乳分泌への薬理作用、母乳への薬物・代謝物の移行性、母乳を介した乳児の薬物曝露量、経母乳的な薬物曝露が乳児に及ぼす薬理作用、その薬理作用と母乳保育のリスク・ベネフィット評価が必要となる。

3) 乳幼児期における薬物療法の必要性について

DSM-5 において初めて ASD と ADHD、DCD などの併記が可能になった。Rao PA によれば、ASD の 31%が ADHD 診断基準に合致し、24%が基準以下の ADHD 症状を有している<sup>26)</sup>。我々が地域で行った 5 歳児発達健診での Community-based の調査では、ASD の 41%に ADHD が併存していた(第 55 回日本青年精神医学会で報告)。CSHQ (the Children's Sleep Habits Questionnaire) を用いた調査では 5 歳児の睡眠時間は ADHD 群で健常群と比較して有意に短く、夜間の覚醒は ASD 群が ADHD 群と比較して有意に多い結果であったことや、Conners 3 (The Conners 3rd Edition) を用いた調

査で素行障害的行動及び反抗挑戦的行動、不安、抑うつ症状は発達障害群で健常群と比較して有意に得点が高い結果であったことを考慮すると、薬物療法を必要とする併存障害の存在を否定できない。今後は、薬物療法の対象となりうる併存障害の程度や薬物療法以外の治療法との比較などを含め、実態調査が必要と考える。

#### E. 結論

乳幼児期に特化した薬物療法ガイドライン作成のために、2000-2014年における海外の文献レビューを行った。乳幼児に特化した systematic review や meta-analysis は見つからなかったものの、コホート、RCT で数報の文献が得られた。疫学データからは、発達障害や行動障害への使用が世界的に増加しているにもかかわらず、治療効果および成長への影響などのエビデンスが少ないのは我が国と同じ状況である。副作用報告によれば、妊娠期授乳期暴露の乳幼児への影響が明らかとなってきており、胎児期から幼児期にかけての発達変化を踏まえた安全かつ有効な薬物療法の確立が必須である。日本において、欧米同様、薬剤使用実態調査及び RCT が必要であり、それに基づいて、薬剤の適正使用に関するガイドラインを整備する必要がある。

#### <参考文献>

1. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, et al. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid - insured preschoolers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17:195-203. DOI:10.1089/cap.2007.0006
2. Patel NC, Sanchez RJ, Johnsrud MT, et al. Trends in antipsychotic use in a Texas medicaid population of children and adolescents: 1996 to 2000. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12:221-229. DOI:10.1089/104454602760386905
3. Patel NC, Crismon ML, Shafer A. Diagnoses and antipsychotic treatment among youths in a public mental health system. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 205-211. DOI:10.1345/aph.1G203
4. Children and psychiatric drugs: disillusion and opportunity. *www.thelancet.com* Vol 372 October 4, 2008
5. U. S. Food and Drug Administration. Risperidone, Aripiprazole, Quetiapine, and Olanzapine Drug Details. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> [14 June 2010].
6. Robert J. Constantine, et al. Exposure to antipsychotic medications over a 4 - year period among children who initiated antipsychotic treatment before their sixth birthday *pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21: 152-160 DOI: 10.1002/pds.2189
7. Yuan-Chang Hsu, I-Chia Chien, et al. Trends, correlates, and disease patterns of antipsychotic use among children and adolescents in Taiwan. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (2013) 48:1889-1896 DOI 10.1007/s00127-013-0702-2
8. Christian J. Bachmann, Thomas Manthey, et al. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Research in Developmental Disabilities* 34 (2013) 2551-2563

9. Carolyn A. Doyle, Christopher J. McDougle, et al. Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. 2012 www.dialogues-cns.org
10. Kimford J. Meador, Gus A. Baker, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med*. 2009 April 16; 360(16): 1597–1605. doi:10.1056/NEJMoa0803531.
11. Kimford J. Meador, Gus A. Baker, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 March ; 12(3): 244–252. doi:10.1016/S1474-4422(12)70323-X.
12. Kimford J. Meador, Gus A. Baker, et al. Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years. *JAMA Pediatr*. 2014 August 1; 168(8): 729–736. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.118.
13. Gyri Veiby, Bernt A. Engelsen, et al. Early Child Development and Exposure to Antiepileptic Drugs Prenatally and Through Breastfeeding. A Prospective Cohort Study on Children of Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2013;70(11):1367-1374. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4290
14. 中川栄二 発達障害の診断・治療の標準化に関する研究. 精神・神経疾患研究開発費による研究報告集 平成 22 年度 発達障害の神経科学的基盤の解明と治療法開発に関する研究. 313-314, 2011
15. 齊藤卓弥 成人の臨床エビデンスを小児に外挿できるか 臨床精神薬理 Vol.16 No.12. 2013
16. 佐地 勉 他 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010–2011 年度合同研究班報告)
17. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003; 349: 1157-1167.
18. Siber GR, Echeverria P, Smith AL, et al. Pharmacokinetics of gentamicin in children and adults. *J Infect Dis* 1975; 132: 647-651.
19. Stevens JC, et al. Developmental expression of the major human hepatic CYP3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 573-582.
20. Koukouritaki SB, Manro JR, Marsh SA, et al. Developmental expression of human hepatic CYP2C9 and CYP2C19. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 965-974.
21. Kraus DM, Fischer JH, Reitz SJ, et al. Alterations in theophylline metabolism during the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 351-359.
22. Blake MJ, Gaedigk A, Pearce RE, et al. Ontogeny of dextromethorphan O- and N-demethylation in the first year of life. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 510-516.
23. Miyagi S, Collier AC. Pediatric development of glucuronidation: the ontogeny of hepatic UGT1A4. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 1587-1591.
25. 奥村泰之、藤田純一、松本俊彦 日本における子どもへの抗精神病薬処方の経年



変化—2002年から2010年の社会医療診療  
行為別調査の活用— 精神神経学雑誌 第  
116巻 第11号 (2014) 921-935頁

26. Rao PA, et al. Association between severity  
of behavioral phenotype and comorbid attention  
deficit hyperactivity disorder symptoms in  
children with autism spectrum disorders. *Autism*.

2014 April ; 18(3): 272-280.

G. 研究発表 なし

H. 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・青年期障害疾患の薬物治療の副作用に関する研究

担当責任者： 江川 純 新潟大学研究推進機構超域学術院 テニュアトラック講師

研究協力者： 杉本 篤言 新潟大学大学院医歯学総合研究科地域精神医療学講座 助教

### A. 研究目的

近年、児童・青年期患者に対する向精神薬の処方数が急速に増加しているが、中枢神経の発達過程にある児童・青年期患者における安全性について十分な検討のなされていないものも少なくない。我々は、児童・青年期患者に対する向精神薬投与における副作用発現について検討した近年の文献をレビューし、本邦における児童・青年期患者に対する向精神薬薬剤選択および副作用モニタリングの指針を提供することを目的に本研究を行った。

### B. 研究方法

児童・青年期患者に投与されうる向精神薬を、抗精神病薬、抗うつ薬、注意欠如・多動症（ADHD）治療薬、気分安定薬、抗不安薬、睡眠薬に分け、それぞれ本邦で使用されている薬剤について児童・青年期患者における副作用発現について検討された研究を、PubMedなどの文献検索エンジンを使用してレビューした。また児童・青年期患者におけるADHD治療薬や抗精神病薬投与の心電図に与える影響、向精神薬投与中の児童・青年期患者における副作用モニタリング検査の施行率などを独自に調査した。

### C. 研究結果

現時点（平成27年3月）までに、抗精神病薬、抗うつ薬についてのレビューがほぼ完成しており、抗精神病薬では有効性よりも安全性・副作用のプロフィールにおいて各薬剤の違いが際立ったという点、抗うつ薬においては希死念慮および自殺企図の増悪の報告がある点、などが重要であった。またアトモセチンは児童・青年期患者のQTcに大きな影響を与えないこと、本邦では向精神薬を処方されている外来児童・青年期患者に十分な副作用モニタリング検査が行われていないこと、などが分かった。

### D. 考察

児童・青年期患者に向精神薬を投与する際には、頻度の高い副作用や頻度は低くても危険度の高い副作用に注意を要する。身長、体重などの生理学的所見から、血液検査や心電図などの検査所見を含む、適切な副作用モニタリングを行いながら、常にリスクとベネフィットを検討し、投与薬剤の継続・変更・中止などを判断すべきである。

### E. 結論

児童・青年期患者に対する向精神薬投与

に関しては、まだ十分なエビデンスの蓄積がなく、安全性が確立していない部分も多く、リスクとベネフィットを十分に検討したうえで、患者および家族への十分な説明と同意のもとに投与されるべきである。また今後も引き続き、児童・青年期患者への向精神薬投与の有効性・安全性に関する新規のエビデンスの構築・蓄積が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Sugimoto A, Suzuki Y, Endo T, Matsumoto K, Sugiyama T, Someya T: Efficacy of atomoxetine for symptoms of attention-deficit/hyperactivity in children with a history of child abuse. *J Child Adol Psychopharmacol* (in press).

### 2. 学会発表

〈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.  
〈第55回日本児童青年精神医学会 2014. 1

0. 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.

〈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.

〈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.

〈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.

## 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 |

## 薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS の多言語化と その信頼性・妥当性の確立

担当責任者 稲田 俊也（公益財団法人神経研究所 副所長）

研究要旨 薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS は小児・思春期における発達障害圏の薬物療法で使用される抗精神病薬の安全性を評価する目的で用いられている。本研究では DIEPSS の更なる多言語として、今回、ドイツ語、スペイン語、セルビア・クロアチア・ボスニア・ヘルツェゴビナ語の 3 言語版への翻訳が行われた。今後、順次これらの言語版の信頼性・妥当性を確立する計画であるが、最初に、平成 27 年度はセルビア・クロアチア・ボスニア・ヘルツェゴビナ語版の信頼性及び妥当性の検証を行う予定である。薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS の多言語化とその信頼性・妥当性を確立することにより、世界の多くの国々で DIEPSS 母国語版を用いた評価が可能となり、DIEPSS の国際標準化がすすみ、わが国の精神科医が開発した精神科領域の医療技術が国際社会へ普及することから、この分野におけるわが国の世界への貢献が期待される。

### A. 研究目的

小児・思春期における発達障害圏の薬物療法で使用される抗精神病薬の安全性を評価する目的で用いられている評価尺度のうち、ここ数年、国際的に広く使用されつつある薬原性錐体外路症状評価尺度（Drug-induced extrapyramidal symptoms scale; DIEPSS）に焦点をあて、DIEPSS の更なる多言語化とそれらの信頼性・妥当性を確立することが本研究の目的である。

### B. 研究方法

小児自閉症に伴う興奮・衝動的行動に対する薬物療法として米国ではアリピプラゾールやリスペリドンで適応承認が認められており、わが国でもこれらの薬剤での臨床試

験が進行中であるが、これらの抗精神病薬の安全性を評価する評価尺度として、近年、わが国では薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS が小児におけるこれらの症状の臨床評価にも用いられている。本研究では、DIEPSS の国際化に対応して、英語版を各国語版への翻訳し、それらの信頼性及び妥当性を確立する。具体的には、(1) 信頼性の確立： 2 名以上の精神科医が同席で（評価者間信頼性）、または 1 名以上の精神科医が一定期間をへて（試験再試験信頼性）、さまざまな重症度の錐体外路症状の映像を見て評価を行いその一致率を確認すること、および (2) 妥当性の確立： 実際に対象患者に DIEPSS の評価とともにそれと並行して既存の錐体外路症状の評価を行って、併存的