

妥当性や構成概念妥当性を確認すること、を世界各国語版で実施する。(倫理面への配慮：既に収録された病態映像クリップをもとに研究協力者である精神科医が評価者となって実施する研究である。倫理委員会の承認を得て、既に多くの類型研究を実施しており、今回の研究においても平成27年3月に開催される公益財団法人神経研究所における倫理委員会での研究実施承認を得た上で実施の予定である。)

C. 研究結果

本年度は DIEPSS ドイツ語版(逆翻訳による linguistic validation 完了)、スペイン語版およびセルビア・クロアチア・ボスニア・ヘルツェゴビナ語版の翻訳が行われた。

D. 考察

これまで精神科領域で使用されてきた評価尺度は主として欧米で開発されたものが日本語版に翻訳して取り入れられてきたことから、日本の文化や社会システムに必ずしも受け入れられるものばかりではなかったが、薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS は分担研究者が米国ハーバード大学精神科マックリーン病院に留学中の1994年に日本語版・英語版を同時開発したもので、これまでに中国語版、韓国語版、台湾語版、ロシア語版、ウクライナ語版にも翻訳され、日本人により開発された精神科領域の評価尺度の中では国際的に普及しつつある尺度の一つに位置づけられているが、今年度新たに上記のドイツ語、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。現在はさらに、

チェコ語、スロバキア語、リトアニア語への翻訳がすすめられている。これらの翻訳版の中から、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セルビア国ベオグラード市の精神科医師の協力を得て実施する予定である。翻訳版の信頼性及び妥当性が確立すると、簡素で鋭敏で信頼性の高い評価手法であることが示されている薬原性錐体外路症状評価尺度 DIEPSS が、母国語版を用いることにより綿密な評価が日常臨床でも可能になることから、DIEPSS の国際標準化に貢献するものと考えられる。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N: Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia: validation of safe corrections for antipsychotic polypharmacy and the high-dose method. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 11. pii: pyu016. doi: 10.1093/ijnp/pyu016. [Epub ahead of print]
2. Sukegawa T, Inagaki A, Yamanouchi Y, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N: Study protocol: safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. *BMC Psychiatry* 14(1): 103, 2014.
3. 稲田俊也: アカシジア. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 30: 568-572, 2014.

4. 山本暢朋, 稲田俊也: エビデンスと実臨床の乖離の現状: エビデンスをいかに実臨床で活用するか? 臨床精神薬理 18(3): 231-239, 2015.
5. Inada T, Inagaki A: Psychotropic Dose Equivalence in Japan. Psychiatr Clin Neurosci. 2015 Jan 19. doi: 10.1111/pcn.12275. [Epub ahead of print]
6. 稲田俊也, 岩本邦弘, 山本暢朋: 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド 改訂第3版. じほう, 東京, pp1-174, 2014.
7. 稲田俊也 (編著), 稲田俊也, 佐藤康一, 山本暢朋, 稲垣 中, 八木剛平, 中根允文 (著): HAMDを使いこなす. ハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) の解説と利用の手引き. 星和書店, 東京, 2014.
8. 稲田俊也, 山本暢朋, 遠藤 洋: 精神科領域の評価尺度を使いこなす 第10回 抗精神病

薬の有害事象の評価: 薬原性錐体外路症状評価尺度DIEPSS. 月刊薬事 56(1): 124-125, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
まもなく刊行が計画されているDIEPSS 2nd edition (English version) の巻末 Appendix に, 本研究の成果として得られた翻訳言語版も収録される予定である。

児童・思春期精神科患者の薬物投与方法に関するガイドラインの策定

分担研究者 稲田 俊也（公益財団法人神経研究所 副所長）

研究要旨 児童・思春期領域における薬物療法のエビデンスはきわめて限られている。本研究では、わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書、インタビューフォーム、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集、小児薬物療法に関する総説、研究報告、症例報告、RCT、メタ解析等の論文を網羅的に収集し、これらを詳細に分析及び検討することにより、発達障害を含む児童・思春期における精神科患者等に対して向精神薬等の薬剤を使用して治療を行う際に適正な薬物療法を行えるようなそれらの薬剤選択・投与量・変薬手順等の投与方法に関するガイドラインを策定することが目的である。本年度はその中間報告として、添付文書調査を行ったところ、「安全性は確立していない」、「使用経験がない」等の記載が多くみられた。今後、薬物療法ガイドライン策定のため、更なる文献精査を行う必要性が示唆された。

A. 研究目的

発達障害を含む児童・思春期における精神科患者（各種精神障害患者またはそれらに伴って認められる特定の症状を有する患者）に対して向精神薬等の薬剤を使用して治療を行う際に適正な薬物療法を行えるようなそれらの薬剤選択・投与量・変薬手順等の投与方法に関するガイドラインを策定する。

B. 研究方法

わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書、インタビューフォーム、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集 (Psychotropic Directory), 小児薬物療

法に関する総説、研究報告、症例報告、RCT、メタ解析等の論文を網羅的に調査し、添付文書・インタビューフォームからは実際に各々の薬剤が、児童・思春期領域において承認されている適応疾患やそれらの適応疾患各々に対する初期用量、標準治療用量、最高用量、維持用量および増量・減量時における用量範囲や投与間隔などの全般的な投与方法について調べる。主として成人における精神疾患に対する治療有用性を検討されており承認された適応疾患に年齢に関する記載がない向精神薬については、小児においてどの程度のエビデンスがあるかについて、小児・思春期における使用の注意などから網羅的に調査を行う。一方、既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリ

ズムや向精神薬一覧解説集 (Psychotropic Directory), 小児薬物療法に関する総説, 研究報告, 症例報告, RCT, メタ解析等からは精神疾患ごとに実際の現場臨床で推奨されている小児・思春期への薬物療法における薬剤選択および投与方法について調べる。これらの承認されている薬物療法, 実臨床での推奨薬物療法も含めた小児薬物療法に関するエビデンスをもとに, 現在のわが国における保険医療制度等の社会経済的状況も踏まえたうえで, 発達障害を含む児童・思春期領域における精神障害患者に対して適正な薬物療法を行うためのガイドラインを策定する。

(倫理面への配慮: 文献調査研究であり, ヒトを対象とした研究ではない。)

C. 研究結果

わが国および英語圏等で承認されている各向精神薬の添付文書, インタビューフォーム, 既存の薬物療法に関する各種治療ガイドライン・アルゴリズムや向精神薬一覧解説集 (Psychotropic Directory), 小児薬物療法に関する総説, 研究報告, 症例報告, RCT, メタ解析等の論文を収集し, 網羅的に調査し, 日本および一部海外の添付文書・インタビューフォームに記載されている児童・青年期における適応とその投与量について表示した。児童思春期の精神障害患者に使用する向精神薬およびその近縁化合物で, わが国で承認されている抗精神病薬 32 剤, 抗パーキンソン薬 23 剤, 抗うつ薬 21 剤, 気分安定薬 4 剤, 睡眠薬 26 剤, 抗不安薬 19 剤, 中枢神経刺激薬 6 剤, 抗てんかん薬 22 剤, その他 8 剤について, わが国の添付文書および一部の海外の国々の添付文書に記

載されている児童・思春期における薬剤適応疾患, 投与方法, 投与量に関する記載を抽出し, まとめた。その結果, ほとんどの薬剤で記載されている内容は「出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない(ので投与しないこと)」「使用経験が少ない」「使用経験がない」等であった。

D. 考察

児童・思春期領域における薬物療法のエビデンスはきわめて限られており, 添付文書に記載されている使用上の留意点を忠実に遵守して薬物療法を行うとすれば, 事実上, 有効な薬物療法の実施はきわめて困難であると考えられる。薬物療法に関する良質なエビデンスを適切な臨床試験を行うことなどが必要であり, 決して短期間に良質なエビデンスが形成される状況にはなく, また成人におけるエビデンスをそのまま踏襲できるものばかりではないと考えられる。したがって, 日常臨床において児童思春期の精神障害者に対して現実的な薬物療法ができるような, 参考となるガイドラインの策定が必要と考えられた。

E. 結論

精神科領域における児童・思春期の患者に対する薬物療法のエビデンスは, 成人でのエビデンスに比べてきわめて希薄であり, 薬剤投与量の決定に際しては, 参考となる有用な薬物療法ガイドラインの必要性が示唆された。

F. 研究発表

1. Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N: Evaluation of the individual safe correction of antipsychotic

- agent polypharmacy in Japanese patients with chronic schizophrenia: validation of safe corrections for antipsychotic polypharmacy and the high-dose method. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014 Dec 11. pii: pyu016. doi: 10.1093/ijnp/pyu016. [Epub ahead of print]
2. Sukegawa T, Inagaki A, Yamanouchi Y, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N: Study protocol: safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan. *BMC Psychiatry* 14(1): 103, 2014.
 3. 稲田俊也: アカシジア. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 30: 568-572, 2014.
 4. 山本暢朋, 稲田俊也: エビデンスと実臨床の乖離の現状: エビデンスをいかに実臨床で活用するか? *臨床精神薬理* 18(3): 231-239, 2015.
 5. Inada T, Inagaki A: Psychotropic Dose Equivalence in Japan. *Psychiatr Clin Neurosci.* 2015 Jan 19. doi: 10.1111/pcn.12275. [Epub ahead of print]
 6. 稲田俊也, 岩本邦弘, 山本暢朋: 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド 改訂第3版. じほう, 東京, pp1-174, 2014.
 7. 稲田俊也 (編著), 稲田俊也, 佐藤康一, 山本暢朋, 稲垣 中, 八木剛平, 中根允文 (著): HAMDを使いこなす. ハミルトンうつ病評価尺度 (HAMD) の解説と利用の手引き. 星和書店, 東京, 2014.
 8. 稲田俊也, 山本暢朋, 遠藤 洋: 精神科領域の評価尺度を使いこなす 第10回 抗精神病薬の有害事象の評価: 薬原性錐体外路症状評価尺度DIEPSS. *月刊薬事* 56(1): 124-125, 2014.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
本研究成果は、「精神科領域の児童・思春期薬用量ガイド」として刊行を予定している。

発達障害を含む児童・思春期精神疾患患者への インフォームド・アセントのガイドライン作成と普及

担当責任者 岡田 俊 名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科准教授
研究協力者 森川 真子 名古屋大学大学院医学系研究科博士課程大学院生

研究要旨

未成年者の治療選択においても、保護者の代諾だけでなく、年齢や理解能力に応じた説明をうけ、その理解のもとにアセントを取得するよう推奨される。本研究では、児童・思春期患者のアセントを巡る議論と課題を明確化するため、分権的検討を中心に検討を加えた。その結果、アセントは、治療への積極的同意と考え得るが、児童・思春期患者に特有の問題として、保護者によるインフォームド・コンセントと、児童・思春期患者によるアセントは独立に成立し得ず、特に虐待事例のように保護者の意思が子の利益と相反する可能性があることを考えると、虐待を含めた心理社会的状況の評価が求められることが明らかになった。また、児童・思春期患者のアセント能力は、年齢や知能指数のみで推し量ることができず、同意能力の個別的な評価と、現在、アセントが求められる事項について求められる能力とを勘案して評価する必要がある。アセント能力の評価については、研究同意と治療同意の双方において検討されているが、日本では児童の治療同意に関するアセント能力の評価のために作成されたテスト・バッテリーは未開発である。また、アセントの前提となる理解を促進するためのツールについても検討は十分でないと考えられた。

A. 研究目的

患者の自己決定を尊重する近年の動向のなかで、研究参加や治療選択において、インフォームド・コンセント（説明と同意）が必須とされるが、未成年者においては、保護者による代諾が求められる。

加えて、近年のガイドラインによれば、児童・思春期患者に対しても、インフォームド・アセントを適切に取得することが推奨される。しかし、児童思春期患者のアセント能力には幅があり、どのような患者ではどの程度のアセントが可能であるのか、

アセントの前提となる説明を患者の能力に合わせていかに行うべきであるのか、アセントを促進するツールとして、どのような方法が推奨されるのかは明らかでない。

初年度となる本年は、先行研究やガイドラインを中心に文献的検討を行い、児童・思春期患者のアセント全般に関するこれまでの議論を展望した上で、本研究班の目的となる児童・思春期患者に対する薬物療法におけるインフォームド・アセントのガイドライン作成において解決すべき課題を明確化し、来年度以降の研究へとつなげることをしたい。

B. 研究方法

本研究では、文献的検討を中心に据えた。米国の文献データベース PubMed を用い、「children または adolescents」と「consent または assent」によって抽出された論文のうち、治療選択あるいは研究参加のアセント取得、アセント能力、あるいは、アセントを支援するシステム構築に関連した論文を抽出して検討した。

C. 研究結果

1. アセント概念の歴史的背景

児童・思春期の患者においては、その理解力と同意能力に一定の制限があることが推定される。1947年に発表されたニュルンベルグ綱領では、研究同意を想定した同意能力が議論されたが、被験者による自由同意が絶対的条件とされ、同意能力に制限のある児童・思春期患者は研究対象から除外された。この目的は、研究参加に伴うリスクから保護することであったが、同時に、研究成

果の恩恵も受けられないことが問題になった。そのため、1964年の世界医学会によるヘルシンキ宣言では、同意能力がない被験者が研究に参加する場合、法的に権利が付与された代理人からコンセントと患者からのアセントを得なければならないとされた。

コンセントが法的保護者による同意であり、法的規制に基づいているのに対して、アセントは未成年者による同意であり、自発的努力にとどまる。

ヘルシンキ宣言発表後のガイドラインでは、未成年者からのアセント取得を求めている。米国の Code of Federal Regulations では、アセントは「研究参加への積極的同意を意味する。単に反対がない、すなわち積極的同意がない場合に同意と見なしてはならない」、American Academy of Pediatrics では「同意とまで見なすことのできない、部分的な積極的同意のことをいう。これは精神年齢が7歳以上に達している場合に適用されることが一般的である」、欧州各国における Confederation of European Specialists in Paediatrics では、「インフォームド・アセントとは、法的権利を有さない、または、完全な同意に必要とされる理解が十分でない場合に、医学的処置に同意することをいう」。英国の Royal College of Paediatrics and Child Health では「アセントとは黙諾を意味する」、Medical Research Council では、「参加への積極的同意であり、反対がないということで同意と見なすべきではない。しかし、積極的に反対がなければ研究は遂行してよい」。オーストラリアとニュージーランドにおける The Royal Australasian College of

Physicians では、「アセントとは、インフォームド・コンセントが正式かつ法的に期待できないときの意見の一致または同意である」、とされている。すなわち、各国のガイドラインは一律にアセントを必要と見なしているものの、その定義は不明確であり、黙諾で済む、すなわち積極的な反対がなければよい、と考えるガイドラインから積極的同意を求めるガイドラインまで様々である。このような曖昧さがあり、また、同意能力がないとしながらアセントを求めることの矛盾を指定し、アセントそのものを不要と考える研究者もおり (Baines P, 2011)、アセントを巡る議論はその出発点から混乱を来している。

治療場面におけるアセントは、きわめて日常的である。どれほど、保護者が治療に積極的に同意をしていたとしても、患者自身の協力がなければ、薬物の服用も、治療を受けることがかなわない、というのが実情であろう。このようなアセント取得は、医療行為・研究等に支障を来さない現実的要請として行われているところもあり、理解できる言葉や用語による説明というのも、治療を実施する医師側で取捨選択した独善的な情報提供になっている可能性もある。また、児童・思春期患者のアセントについても、自由意思のもとに行われているのか、自己決定をするだけの能力があるのか否かについても十分に検討することが求められる。

2. アセント能力と心理社会的背景

近年では、児童・思春期の患者においても同意無能力ではなく、いくらかの同意能力があることを前提とすべきであると考えられる (Alderson P & Montgomery J, 1996)。

また、子の同意能力が親よりも低いとは限らないとされ (Cheah PY & Parker M, 2014)、児童・思春期患者の同意能力を一律に低く見積もることがないように警鐘が鳴らされている。

しかし、アセントは医師との治療関係や、同席する保護者との関係性を反映する可能性がある。この影響は、親の庇護のもとにある児童・思春期患者で問題となりやすい。そもそも児童・思春期患者は能力の問題ではなく、その発達的特徴として被暗示性が強く、独立した意思決定が困難な可能性もある。

そもそも親によるインフォームド・コンセントと、児童・思春期患者によるアセントは、独立に存在し得ないという考え方もある。そのような考えに基づけば、親は子の意思とは無関係に単独に意思決定をしているのではなく、子どもの行動や言葉で判断を代行しているのであるという (John T, et al., 2008)。そのため、両者を分離するのではなく、家族における意思決定を重視すべきとの考え方もある (Gibson BE et al., 2011)。

しかし、子に必要な医療を受けさせないネグレクト、子どもを病気に仕立て上げ医療を受けさせる代理ミュンヒハウゼン症候群のような虐待事例を考えれば、保護者によるコンセントは必ずしも子の利益を優先するとは限らないことは明白である。このような事例では、家族による意思決定も、子の研究参加や治療について親がコンセントを下すこともふさわしくないと考えられる。

以上の議論を踏まえると、子には一定の同意能力があり、どの程度のアセントが可

能かを見定める必要がある。親のコンセントと子のアセントは独立に存在し得ないことを意識する一方、家族による意思決定は、良好な家族関係においてのみ成立し得るものである。親のコンセントは、子の利益につながるとは限らない。そのため、子の研究参加あるいは治療上の決定に親がコンセントを下してよいかどうかを判断するためには、虐待の有無を含めた、家族状況の評価が不可欠であるということになる。

3. アセントの成立要件

ガイドラインや先行研究では、アセントの成立要件について検討を加えている。その結果、The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1977)では、アセントの成立に必要な対象の能力を明確化している：1) どのような手順が行われるのかわかる、2) その手順を経験するか自由に選択できる、3) この選択について明確にやりとりができる、4) 断ることができることがわかっている。

一方、Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics (Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics, 1995)では、アセント取得に求められる適切な手順について明確化している：1) 病状について年齢相応の理解を得る、2) 治療選択肢の性質とその内容について開示する、3) 与えられた情報を理解する能力があるか、病状に対する思いにどのような影響を与えるかを評価する、4) 介入の

積極的に受け入れるかどうか表明するよう働きかけることが求められるとされる。

すなわち、アセントの成立には、対象の能力と適切な手続きを踏むことの重要性が認識されている。アセント能力については、厚生労働省の小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスのように「中学生以降はアセントを取得する。7歳以上は簡単な説明に対し理解可能であり、理解できると思われる事項があれば説明し、アセントを取得すべき」とされる。7～8歳では自由意思と同意撤回の理解、9歳では抽象概念の理解、14歳では自律的判断、利他行為の理解が可能になるが、7～20歳を対象にした研究では、年齢と理解度との関係は不明確であるとされる。アセントで求められる能力の内容によってもアセントの可否は異なると考えられる。したがって、個々のアセントについて、どの年齢で可能と考えるかが明確な線はひけないと考えられる。

アセント能力を推測する方法として、知能指数や発達指数を参照することも考えられる。しかし、正常知能であったとしても、十分なアセント能力があるとはいいきれない。なぜなら、児童・思春期患者においては、発達障害があるなど認知機能のプロフィールに偏りのある小児によって意思が表明されるからである。

以上を踏まえると、同意能力評価には、個別的なアセント内容の評価とアセント能力の評価が必要であるとされる (Waligora M et al., 2014)。

4. アセント能力評価ツールの現状

成人期の治療同意能力のアセスメントツールは、これまでに15種類が報告されてい

る。日本では、理解、認識、論理的思考、選択の表明の4領域について半構造化面接によって評価する MacArthur Competence Assessment Tool-Treatment (MacCAT-T) (Grisso et al., 1998)の日本語版が北村(2000)によって作成されているほか、Kitamura ら(1993)によって Structured Interview for Competency and Incompetency Assessment Testing and Ranking Inventory が作成されている。しかし、治療に対する小児のアセント能力を評価するアセスメントツールは存在しない。

研究参加へのアセントについては、Hein ら(2012)は、MacCAT-CR (Clinical Research) 小児版を作成しているが、その信頼性と妥当性は検証中である。

Palmer ら(2011)は、MacCAT-T で評価されるアセント能力は、以下の神経心理学的機能によって遂行されることを提唱した：理解(ワーキングメモリー、結晶性言語知識、ヘルス・リテラシー)、認識(社会的認知、セルフ・モニタリング、実行機能)、論理的思考(ワーキングメモリー、抽象概念化能力、プランニング、洞察能力)、選択の表明(心的柔軟性、セットの転換、表出性言語)。しかし、小児については、治療へのアセントがどのような神経心理学的背景で遂行されているかは明らかでない。

5. アセントを促進するツールの開発

アセントが、児童・思春期患者の能力に応じた説明とそれに基づく十分な理解の上に成立するとするならば、その前提となる理解を助けることもアセントの成立の上には重要である。この視点は、臨床的でありながら、エビデンスとしてはわずかな報告しか

ない。先行研究によれば、実演(Vaknin O & Zisk-Rony RY, 2011)、図解(Adcock KG et al., 2012)、ビデオ(O' Lonergan TA & Forster-Harwood JE, 2011)などの使用が有効であると示唆される。

D. 考察

患者の自己決定を尊重する近年の動向の中で、治療選択においても、保護者の代諾だけでなく、年齢や理解能力に応じた説明を受け、その理解のもとにアセントを取得することが求められるようになった。

アセントの意味については、積極的な反対がない、すなわち黙諾でよいという立場から、積極的な同意が必要であるとする立場までさまざまであるが、自己決定権の尊重は法的保護者にとどまらず、治療や研究に参加する患者自身にも求められるべきであり、患者は理解できる言葉や用語で可能な限り十分な説明を受けるべきであるという背景を考慮すれば、児童・思春期患者による積極的同意が求められると考えることが適切であると考えられている。

近年では、児童・思春期患者においても一定のアセント能力があることを前提としているが、保護者によるインフォームド・コンセントと、児童・思春期患者によるアセントが独立に成立し得るのかは疑わしい。保護者による子の意思の代行や家族による意思決定を重視する立場もあるが、虐待事例のように保護者の意思が子の利益と相反する可能性があることを考えると、虐待を含めた心理社会的状況の評価が求められる。

児童・思春期患者のアセント能力は、年齢や知能指数のみで推し量ることができず、

同意能力の個別的な評価と、現在、アセントが求められる事項について求められる能力とを勘案して評価する必要がある。アセント能力の評価については、研究同意と治療同意の双方において検討されているが、日本では児童の治療同意に関するアセント能力の評価のために作成されたテスト・バッテリーは未開発である。また、アセントの前提となる理解を促進するためのツールについても検討は不十分である。

以上を踏まえると、児童・思春期患者におけるアセントの実態を明確にするともに、アセント能力を評価するテスト・バッテリーと心理社会的状況の評価するツールの開発、アセントの前提となる理解を助けるためのツール作成が必要であると思われる。

E. 結論

児童・思春期患者によるアセント能力は個別的に評価されるべきであり、同時に、その意思決定を取り巻く心理社会的状況も評価する必要がある。加えて、アセントの前提となる理解を支えるツール開発も求められる。

本研究の結果により、来年度に解決すべき課題が明確になった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Xing J, Wang C, Kimura H, Takasaki Y, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Koide T, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Aleksic B, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N. Resequencing and association analysis of PTPRA, a possible susceptibility gene for schizophrenia and

autism spectrum disorders. PLoS

One.9(11):e112531. 2014年11月

Kimura H, Tsuboi D, Wang C, Kushima I, Koide T, Ikeda M, Iwayama Y, Toyota T, Yamamoto N, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Banno M, Xing J, Takasaki Y, Yoshida M, Aleksic B, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Inada T, Suzuki M, Ujike H, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Iwata N, Kaibuchi K, Ozaki N. Identification of Rare, Single-Nucleotide

Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility. Schizophr Bull (in print) 2014年10月

Kubota C, Okada T, Aleksic B, Nakamura Y, Kunimoto S, Morikawa M, Shiino T, Tamaji A, Ohoka H, Banno N, Morita T, Murase S, Goto S, Kanai A, Masuda T, Ando M, Ozaki N.

Factor structure of the Japanese version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in the postpartum period. PLoS One. 9(8):e103941. 2014年8月

Wang C, Koide T, Kimura H, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Kushima I, Banno M, Kawano N, Takasaki Y, Xing J, Noda Y, Mouri A, Aleksic B, Ikeda M, Okada T, Iidaka T, Inada T, Iwata N, Ozaki N. Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in

schizophrenia. 2014年8月

岡田俊 薬物療法 精神科治療学 29 増; 277-282. 2014年10月

岡田俊 児童青年期の統合失調症の薬物療法 臨床精神薬理 17 (5) : 643-648. 2014年5月

岡田俊 自閉スペクトラム症の薬物療法 臨床精神医学 44(1) : 101-107. 2015年1

月

岡田俊 Methylphenidate 徐放錠と
atomoxetine の成人への適応 臨床精神薬

理 17(7): 979-989. 2014 年 7 月

岡田俊 児童・青年期精神疾患患者におけ
る aripiprazole の有効性と安全性 臨床
精神薬理 17(7): 1035-1055. 2014 年 7 月

2. 学会発表

岡田 俊: 児童思春期患者へのインフォ

ームド・アセント (口頭) 第 110 回日本精
神神経学会、2014 年 6 月 26 日、横浜

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

②自閉症スペクトラム障害のガイドライン作成

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野））

委託業務成果報告

自閉症スペクトラム障害(ASD)の薬物療法ガイドライン作成に向けた研究 ～欧米の ASD 診療ガイドラインの検証に基づく「ASD 薬物療法ガイドライン」 作成の試み

分担研究者 神尾 陽子

(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部 部長)

研究協力者 石飛 信

(国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・思春期精神保健研究部)

研究要旨：自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorders: 以下 ASD）を有する児童および成人では、上記の主要徴候に加え、注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害・感覚過敏・睡眠障害・カタトニア・衝動性など多くの精神的または身体的併存症が認められ、約 70%の症例で一つ以上の併存症が認められる。上記の様々な併存症に対する介入手段の一つとして、本邦でも様々な向精神薬を用いた薬物療法が従来から行われてきたが、その多くが「適応外使用」のもと、各医師の判断と自己責任のうえで行わざるを得ないのが現状である。この要因の一つとして、薬物療法に限らず本邦における ASD に関する標準的な診療に関するエビデンスの不足のため、ASD 者に対する薬物治療を含めた明確な治療ガイドラインが存在しないことがあげられる。一方、欧米の ASD 診療ガイドラインでは、薬物療法に関して、『標的症状の背景にある etiology を極力明確にし、養育者や各領域の専門家（多職種チーム）による適切な環境調整や行動面からのアプローチの有用性を十分検討した上で、“補助的な治療法”として薬物療法の必要性を検討する』としており、包括的治療の一つとしての位置づけを明確にしている。本年度は、NICE clinical guideline を中心とした欧米の ASD 診療ガイドラインにおける薬物療法の位置づけを検証し、養育者や各領域の専門家（多職種チーム）の連携による包括的支援の視点を重視した「ASD 薬物療法ガイドライン（案）」の作成に必要な記載項目を抽出した。また、このガイドライン案をさらに実践的な内容にするための問題点の提示も行った。

A. 研究目的

自閉症スペクトラム障害 (Autism spectrum disorders: 以下 ASD) は、DSM-5 では、A) 複数の状況下における社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応の持続的な欠陥、B) 行動・興味・活動の限局された反復的・常同的な様式の2つの主要徴候が幼少期早期に出現する発達障害と定義され¹⁾、発達早期から生涯に渡る支援が必要な発達障害である。ASDを有する児童および成人では、上記の主要徴候に加え、注意欠陥多動性障害・チック・強迫性障害・感覚過敏・睡眠障害・カタトニア・衝動性など多くの精神科的または身体的併存症が認められ、約70%の症例で一つ以上の併存症が認められる²⁾。これらの併存症は、ASDでの高い合併率が報告されている精神疾患のほか、主要徴候を背景に、発達障害特性を意識した支援が行き届かないことで二次的に出現するものまで様々であり、ASDの臨床多様性を形成する。また、その併存症の特性や重症度が各ASD個人の予後を大きく左右する因子となる。さらに、閾下の中程度以上の自閉症特性を有する個人においても、上記の併存症が認められることが報告されており、閾下のASD特性を有する者が高頻度(約1割)で存在する事実を考えると、併存症の早期発見、早期対応はASD臨床において喫緊の課題である。

上記の様々な併存症に対する介入手段の一つとして、欧米では各種向精神薬による薬物治療が従来から行われ、これまで多くの臨床研究もなされている。これらのエビデンスに基づいて作成された欧米諸国の

ASD診療ガイドラインでは、薬物療法のみで特化した治療ガイドラインは存在せず、併存症に対する介入においては、標的症状の背景にある etiology を極力明確にし、適切な環境調整や行動面からのアプローチ(心理社会的介入)をまず検討することが重要であり、これらの心理社会的介入の有用性を十分検討した上で、“補助的な治療法”として薬物療法の必要性を包括的治療の視点から検討することの重要性が強調されている³⁻⁵⁾。

本邦でも、ASDに関連した諸症状に対する各種向精神薬による薬物治療が従来から行われてきたが、その多くが「適応外使用」のもと、各医師の判断と自己責任のうえで行わざるを得ないのが現状である。この背景には、薬物治療に限らず本邦におけるASDに関する標準的な診療に関するエビデンスの不足のため、ASD児・者に対する薬物治療を含めた明確な治療ガイドラインが存在しないことが要因の一つとしてあげられる。一方、現在本邦ではリスペリドンとアリピプラゾールの「ASDにみられる irritability symptoms」に対する臨床治験が進行中であり、今後保険適用となる可能性も考えられるため、本邦においても薬物療法の適正使用に向けた「薬物療法に関するガイドライン」を含めた「ASD包括的診療ガイドライン」の構築が急務である。

本研究の初年度(H26年度)は、欧米諸国の「ASD診療ガイドライン」の検証を行い、本邦における発達障害臨床の現状を考慮したうえで、包括的支援の視点を重視した「ASDに対する薬物療法ガイドライン(案)」の作成に必要な記載項目を抽出するととも

に、ガイドライン作成上の問題点の提示を行った。(H27年度以降は、可能な限り実臨床の場で有効なガイドライン案を作成するために、抽出された問題点に関する文献 review も併せて行い、現状のエビデンスレベルに基づいた「ASD に対する薬物療法ガイドライン」の作成を行っていく予定である)。

B. 研究方法

欧米の ASD 診療ガイドラインの検証(薬物療法の位置づけに関する考察)を行い、現状のエビデンスレベルに基づいた「ASD に対する薬物療法ガイドライン(案)」に必要な記載項目とその問題点の提示を行う。

(倫理面への配慮)

※公表方法

欧米諸国のガイドライン検証に基づく研究であり、倫理面での配慮は特に生じない。

C. 研究結果

【欧米の ASD 診療ガイドラインの検証～薬物療法の位置づけに関する考察】

現在、欧米ではいくつかの「ASD診療ガイドライン」(表1)が出版されており、そのいずれにおいても、薬物療法だけに特化した治療ガイドラインはなく、ASD児・者が呈する様々な臨床症状の評価・介入に関するガイドラインの一部として薬物治療が位置づけられている。すなわち、ASDに関連した諸症状への介入を検討する際、標的とする問題について、その背景にある etiologyを極力明確にし、適切な環境調整や行動面からのアプローチの有用性を十分検討した上で、包括的支援の枠組みの中で

薬物療法の必要性を検討する重要性が強調されている。本項では、NICE clinical guidelineを中心とした代表的な「ASD診療ガイドライン」の主に薬物療法に関する指針の検証を行い、包括的支援の観点からの「ASDの薬物療法ガイドライン(案)」作成に導入すべき項目とその問題点を明らかにする。まず初めに、各ガイドラインの記載内容を示す。

① National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)³⁾

NICE clinical guideline (英国) から2013年8月に、「The management and support of children and young people on the autism spectrum: NICE clinical guideline 170」³⁾が、小児・青年期のASDへの介入に関するガイドラインとして出版されている。このガイドラインでは、小児・青年期のASDに対する薬物療法を含めた介入に関する recommendationを下記8項目に分けて記載されているおり、介入上の様々な原則が記載されている。薬物療法に関しては、comprehensive treatmentの一つ、すなわち補助的な治療法としての位置づけが明確に記載されている。以下項目ごとに詳述し、最後にガイドライン案作成に向けた要点をまとめる。

1) ケアの一般原則

地域の専門家による多職種チーム (local specialist community-based multidisciplinary teams ('local autism teams'))を結成し、ASD児に対するチームによるアセスメント、マネージメント、ケアの提供が

なされるべきである旨がいくつかの項目に分けて具体的に記載されている。

Access to health and social care services

小児・青年期のASDが、その知的能力や併存診断の有無に関わらず、健康面や社会面でのケアサービス(メンタルヘルスサービスを含む)を甘受できることを保証する必要がある。

Organisation and delivery of services

・あらゆる年齢のASD児・者に対応可能なa local autism multi-agency strategy groupにより、ASD児・者への地域サービス(身体的健康、メンタルヘルス、学習障害、教育、社会的ケアサービスを含む)をコーディネートする必要がある。さらに、地域の専門家による多職種チーム(local specialist community-based multidisciplinary teams ; 'local autism teams')を結成し、チームによるアセスメント・マネジメントやケアの提供がなされるべきであり、特にparticular needs(スキルの退行、重度の視覚・聴覚障害などの身体的問題、睡眠障害、てんかん、運動障害、脳性麻痺、言語障害、学習障害・精神科的問題などを有する者など)を有するASD児へのケア、介入を提供するべきである。

Knowledge and competence of health and social care professionals

ASDに関わるあらゆる専門家(多職種チームの構成員)が、下記の内容に関する知識を習得するためのトレーニングを受け、そのアセスメントを行えるようにする

必要がある。

- ・ ASDの特性と発達経過・薬物療法の対象となり得るChallenging behaviorの特性と経過
- ・ 併存症(不安、抑うつ、睡眠障害、てんかんなど)の理解
- ・ ADHDをはじめとする他の発達障害の特性
- ・ 転校やケアサービスを受ける場所の移行などの重要となる節目の大切さ
- ・ ASDが養育者や家族に与える影響・自傷他害行為などの危険性の評価・思春期になって生じるニーズ
- ・ 個別ケアを提供し、あらゆる場面で一貫した方策がとられているかを確認する方法
- ・ ASDを有する児、青年と意思疎通するスキル等

Making adjustments to the social and physical environment and processes of care

ASD児・者がサポートやケアを受ける物理的環境を考慮し、以下のような試みによりマイナス要因を極力少なくするべきである。

- ・ 視覚的サポートを提供する(絵や単語を書いたボードを利用するなど)
- ・ パーソナルスペースを適切に確保する
- ・ 光、雑音の音量、部屋の壁紙の色などに対する個々人の感覚過敏を考慮する

医療的、社会的ケアを受ける際、その予約を一日の最初か最後にすることで“待ち時間”を最小限にしたり、(例えば歯科治療などで)一般麻酔を受ける必要があるときには個室を用意するなどの配慮を行う。

Information and involvement in decision-making

ASD児・者とその家族・養育者に対し、ASDに関する情報とそのマネージメント、利用可能なサポートに関する情報のうち、ASD児・者のニーズや発達レベルに適切なものを提供すべきである。情報の内容としては、以下のようなものがあげられる。

- ・成人向けサービスへの移行など、将来に備えるための情報

- ・利用可能な介入とサービス

- ・地域もしくは公立施設（下記の内容を提供できる：ASD児・者の家族や養育者などにASDに関与したことがある人に会う機会・ASDの経過に関する知識・福祉上の権利・教育的、社会的サポート、レジャー活動に関する情報）へのコンタクトに繋がる詳細情報

*支援ニーズが高まった時（例：思春期、学校開始時、転校時、同胞誕生時）に、ASD児・者とその家族、養育者への支援を調整する。

2) 家族とケア提供者

*（ASD児・者）の全ての家族（きょうだいも含む）、養育者に対して口頭または文書により以下のことが受けられる権利があることについての情報を伝える。

- ・（養育者、家族が）小休止または他施設（自宅外の）でのケアを受けられること。

- ・（養育者、家族の）自身の肉体的・精神的支援ニーズを評価し、これらのニーズが生じた場合に、対処する方法

*（ASD児・者）の全ての家族（きょうだいも含む）、養育者に対して、自身の（ケア上の）ニーズについてアセスメントする機会を提供する。

例：

- ・（個別の）社会的なサポートや気持ちのサポートがあるかどうか

- ・養育者の役割に対する実質的サポートがあるかどうか（小休止や緊急時対応を含む）

- ・成人サービスへの移行も含めた将来的なケアに対するプランがあるかどうか

*（ASD児・者）の家族・養育者のニーズが同定された場合、利用可能な地域のサポートについて議論する。この際、家族・養育者の意向を考慮し、情報、助言、訓練、サポートを提供する（特に以下の場合）。

- ・（ASD児・者）の家族・養育者が、ASD児・者の社会的ケアや気持ちのケアを個別に行う上での手助けを必要としている場合（例えば、セルフケアや（他者との）関係性、性に関すること などの年齢に関連したニーズがある場合）

- ・（ASD児・者）の家族・養育者が、専門家（健康ケアや社会的ケアに関する）と協力した介入の提供に関与している場合

3) 中核症状に対する特定の介入

中核症状への介入としては、specific social-communication interventionを考慮すべきである。また、中核症状への介入を目的に 抗精神病薬・抗うつ薬・抗てんかん薬を用いてはならない。またグルテン（また

はカゼイン) 除去食などの食事療法も用いてはならない。

4) Challenging behaviorへの介入

Anticipating and preventing behaviour that challenges

*ASD児・者のケアプラン立案時やルーチン評価の際には、Challenging behaviorを増加させる危険性のある要因を評価する必要がある。要因としては、以下のものが挙げられる。

- ・コミュニケーション障害 (状況の理解や自身のニーズや希望を表現することの困難さに結びつく)
- ・併存する身体的障害 (疼痛や胃腸障害)
- ・併存する精神科的問題 (不安、うつ、ADHDなどの他の発達障害)
- ・物理的環境 (光や雑音)
- ・社会的環境 (自宅、学校、レジャー活動場所)
- ・ルーチンや個々を取り巻く状況の変化
- ・思春期などの発達的变化
- ・虐待
- ・問題行動の強化要因
- ・予測可能性や構造化のなさ

*問題行動を増加させる危険性のある要因に対処するために必要なステップを、ASD児・者とその家族、養育者とともに立案する。立案すべき内容は以下。

- ・身体的、精神科的問題に対する介入
- ・家族や養育者へのサポート
- ・構造化を図ったり、予測不能性を軽減させるなどの必要な環境調整

Assessment and initial intervention for behaviour that challenges

*Challenging behaviorが増悪してきて場合、ケアプラン立案時に評価した悪化要因を再評価し、Challenging behaviorを悪化させ得る新たな要因がないかどうかを評価する。

*Challenging behaviorの引き金となる、または維持される要因に対する介入を行う。

- ・身体的、精神科的問題に対する介入
- ・環境を変えるため目的で行う介入 (家族や養育者に対する助言、物理的環境の調整)

*原因となっていると思われる要因に対する介入にも関わらずChallenging behaviorが持続する場合は、senior colleagueにコンサルトし、多方面 (多職種) からの検討を加える。

*多方面 (多職種) からの検討を行う際、Challenging behaviorへの介入法を選択する場合に、以下の内容を考慮すべきである。

- ・Challenging behaviorの性質、重症度、(日常生活への) 影響
- ・ASD児・者の身体的ニーズやコミュニケーション上でのニーズ、およびその能力
- ・本人を取り巻く状況
- ・家族、養育者、治療スタッフが介入を効果的に行うために必要とするサポートと訓練
- ・ASD児・者や家族、養育者が好むもの
- ・過去の介入を受けた経験やその介入に対する反応性

Psychosocial interventions for behaviour that challenges

*もし、併存する精神科的または行動上の問題、身体的障害、環境的問題のいずれもが、Challenging behaviorの引き金や持続要因となっていない場合は、以下の“行動の機能的評価”によって導き出された心理社会的介入を第一選択とすべきである。

“行動の機能的評価”

- ・ Challenging behaviorの引き金となつていられると思われる要因の同定
- ・ Challenging behaviorのパターンの同定
- ・ Challenging behaviorを行うことでASD児・者が示そうとしているニーズの同定
- ・ Challenging behaviorがもたらす結果の同定（行動をとることで達成される強化）

* Challenging behaviorへの心理社会的介入は以下の事柄を含むべきである。

- ・ 標的とする行動を明確に同定する。
- ・ QOL向上に結びつく結果に焦点を当てる。
- ・ Challenging behaviorの始まり、持続に働く環境要因の評価と改編を行う。
- ・ ASD児・者の発達レベルおよび併存する問題を考慮にいれた明確に定義づけされた介入であること
- ・ 介入のゴール（の判断に）見合うだけの観察期間の設定（設定された観察期間の間に状態像の変化に結びつかないような介入法を再編することを促進するために）
- ・ 設定したアウトカムが達成されたかを評価するための標的行動のシステムチックな評価（介入前後に行う）

・ ASD児・者を取りまくあらゆる環境下（学校や自宅）で、一貫した介入が行われていること

・ 介入をどのように行うかについての両親、養育者、専門家の間での同意

Pharmacological interventions for behaviour that challenges

* Challenging behaviorに対する心理社会的介入やその他の行動介入が効果不十分な場合、もしくはChallenging behaviorの重症度が高すぎてこれらの介入が行えない場合に、Challenging behaviorの対応のために抗精神病薬治療を考慮する。

Challenging behaviorに対して抗精神病薬による加療を検討する際、専門医（小児科医または精神科医）が行い、各専門医は以下の4点に留意する必要がある。

- ① 標的症候を明確に同定する
- ② Challenging behaviorの頻度や重症度を含む有効性をモニターするための適切な評価法と全体的影響（全体的評価）の評定法を決定する
- ③ 3-4週間後に効果と副作用を評価する
- ④ 6週間後に臨床的な改善がない場合は治療を中止する。

* Challenging behaviorに対する抗精神病薬による加療を行う際、以下の3点に留意する。

- ① 少量より開始する
- ② 必要最小量を使用する
- ③ 期的に効果と副作用を評価する

*抗精神病薬による治療を選択する際、副作用・治療に係るコスト・患者（または家族）の意向（好み）そして過去に受けた抗精神病薬による治療への反応性を考慮する。

*抗精神病薬の処方をプライマリーケアやコミュニティーケアに移行する際には、専門医は引き継ぎを受ける者に対し、以下の項目に関する明確なガイダンスを行うべきである。

- ① 標的症状の選択
- ② 薬剤による利点と副作用のモニタリング
- ③ 効果が期待できる最少用量の可能性（さらに少量で加療できる可能性）
- ④ 治療継続が必要と考えられる期間
- ⑤ 投薬を中止する際のPLAN呈示

5) ライフスキルへの介入

公的移動手段、雇用施設、レジャー施設などへアクセスするためのスキルの獲得を含む、対処方法やコミュニティーサービスを評価する際のサポートを提供する。

6) 使用されるべきでないASDへの介入

- ・発話、言語面での問題の対応を目的としたニューロフィードバック
 - ・発話、言語面での問題の対応を目的とした聴覚統合訓練
 - ・睡眠障害の対応を目的とした ω -3 脂肪酸
- いかなる状況でも禁忌と考えられる介入
- ➡ セクレチン・キレート製剤・高気圧酸素療法。

7) 併存する問題（併存症）への介入

*ASD児・者に併存する精神科的問題や医療上（身体的）問題に対処するために、心理社会的または薬物療法による介入を提供する。この際、以下に示すような他のNICEガイドラインに沿って行う。

- Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (NICE clinical guideline 72)
- Conduct disorders in children and young people (NICE clinical guideline 158)
- Constipation in children and young people (NICE clinical guideline 99)
- Depression in children and young people (NICE clinical guideline 28)
- Epilepsy (NICE clinical guideline 137)
- Obsessive-compulsive disorder (OCD) and body dysmorphic disorder (BDD) (NICE clinical guideline 31)
- Post-traumatic stress disorder (PTSD) (NICE clinical guideline 26).

*認知行動療法（cognitive behavioural therapy (CBT)）を行えるだけの言語能力・認知機能を有する不安症状を有するASD児・者には、以下の介入を検討する。

- ・ASD児・者のニーズに応じて調整された集団CBT
 - ・集団を基本としたCBTを受けることが困難なASD児・者には個別CBTを行う
- *不安症状を有するASD児・者に対しては、以下に示すようなCBTの施行方法を適応する