

- ・感情認識のトレーニング
- ・視覚化、文字化された情報や構造化されたワークシートを多く使用する
- ・具体的に認知しやすかつ構造化された手法
- ・マルチプルチョイスワークシートなどのシンプル化した認知課題
- ・親や養育者を（CBT）の介入施行のサポートに関与させること（セッションに実際に参加するなど）
- ・集中を維持するために定期的な休憩を取り入れる
- ・可能であれば、ASD児・者の特に興味のあることをセラピーに取り入れる

Interventions for sleep problems

*ASD児・者が睡眠に関する問題を呈した時には、以下のアセスメントを行う。

- ・睡眠の問題が何であるか（例；入眠の遅れ、頻回な中途覚醒、日中の睡眠（眠気）、睡眠時の呼吸関連の問題、睡眠中の異常行動）
- ・日中および夜間の睡眠パターン（これらの睡眠パターンにおける何らの変化）
- ・寝床に着く時間が決まっているかどうか
- ・睡眠環境はどのようなものか（例；騒音レベル、遮光しているか、寝床にテレビやパソコンがあるかどうか、子どもが寝床を他者と共有しているかどうか）
- ・併存症の有無（特に多動や他の問題行動）
- ・日中の活動、運動のレベル
- ・身体的病気または身体的不快がある可能性（例；逆流（逆流性食道炎）、耳痛、歯痛、便秘、湿疹）

- ・服薬の影響
- ・睡眠を阻害する何らかの他の個人的要因（学校での問題や他者との感情的関係）
- ・睡眠、行動の問題が両親や養育者、他の家族にもたらしている影響

*ASD児・者が睡眠中に大きないびきをしたり、息苦しそうにしたり、呼吸が止まるような場合、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対する専門医の精査を勧める

*同定された睡眠に関する問題への対処を援助し、規則正しい夜間睡眠習慣を確立できるようなプランを両親、養育者とともに立案する。2週間にわたり、日中および夜間の睡眠、覚醒に関する記録をつけるように両親、養育者に依頼する。得られたASD児・者の睡眠に関する情報を、必要に応じて睡眠プランの見直すのに使用し、定期的にプランを振り返るなどを規則正しい睡眠習慣が確立するまで継続する。

*睡眠補助のための薬物療法による介入は、睡眠の問題が上述の睡眠プラン（施行）を行った後にも持続している場合や睡眠の問題がASD児・者およびその家族、養育者にマイナスの影響を与えている場合以外は行うべきではない。

睡眠補助のための薬物療法による介入が行われる際は、

- ・ASDのマネジメントや小児の睡眠に関する医療に精通した小児専門医や精神科医へのコンサルテーションを行った後にのみ使用されるべきである。

・非薬物療法的介入とともに使用すべきである。

・薬物療法の必要性を定期的に評価し、副作用とリスクをベネフィットが上回ることを確認すべきである。

*睡眠の問題が、ASD児・者およびその両親や養育者に影響を与え続ける場合は、以下のことを考慮する

・小児睡眠専門医への紹介

・一夜もしくは数日にわたり、自宅外での施設でのケアを検討する。この際、両親および養育者が適切にサポートを受けていることを保証するために複数回にわたり定期的に行う必要もあり得る。回数については、家族間で検討し、ケアプランに記録する。

8) 成人向けサービスへの移行

* 'local autism teams (多職種チームの構成員)' は、児童思春期メンタルヘルスサービスや児童健康サービスを受けているASD児・者が、14歳頃を目安に、介入を成人期まで続ける必要性について再評価する。

*もし介入の継続が必要な場合、成人向けサービスへのスムーズな移行が出来るよう調整し、必要と考えられる介入やニーズに関する情報提供を行う。

* (成人向けサービスへの) 移行の時期は、地域差や個人差によって異なるが、18歳までには完了しておくべきである。また、移行時期のバリエーションについては、児童・成人サービス双方によって了承されているべきである。

* (成人向けサービスへの) 移行への準備

として、健康面および社会的ケアを施す専門家は、ASD者の包括的アセスメントを行うべきである。

* (包括的) アセスメントでは、個々の教育面・就労面・社会コミュニケーション上の機能に関しての事実を最大限利用して行い、またあらゆる併存症状（特にうつ、不安、ADHD、OCD）や全般的遅れまたは知的障害に関するアセスメントを含むべきである（⇒NICE clinical guideline 142に従い）

* 16歳以上ので、ニーズが複雑またはシビアな場合、英国のcare programme approach (CPA)かウェールズのcare and treatment plansをサービス機関間の移行に使用する。

* 当事者をプラン立案時に関与させる（可能であれば家族も含める）

* 18歳時に、ASD者・家族・養育者に対し、社会的ケアのアセスメントを受ける権利を含めた 成人向けサービスに関する情報を提供する。

* (成人向けサービスへの) 移行中に、児童・成人の双方のサービス提供機関の専門家を交えた定例会議の開催を考慮する。

② American Academy of Child and Adolescent Psychiatry(AACAP)(米国児童青年精神医学協会)

2014年2月にAACAPから発表された最新版の「Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder」⁵⁾は、1991年～2013年3月までに出版されたASDに関する文献のsystematic reviewにより得られたエビデンスをもとに作成され、“Clinical

presentation and course” “Epidemiology”
“Etiology” “Differential diagnosis”
“Comorbidities” “ **Evidence base for practice parameters(Assessment &Treatment)**” の順で記載がなされている。“ Evidence base for practice parameters(Assessment &Treatment)” では、4つのエビデンスレベル(下記参照)に分類された7つの recommendationsが提唱されている。

【エビデンスレベル】

_ Clinical standard [CS] is applied to recommendations that are based on rigorous empirical evidence (e.g., meta-analyses, systematic reviews, individual randomized controlled trials) and/or overwhelming clinical consensus.

_ Clinical guideline [CG] is applied to recommendations that are based on strong empirical evidence (e.g., nonrandomized controlled trials, cohort studies, case-control studies) and/or strong clinical consensus.

_ Clinical option [OP] is applied to recommendations that are based on emerging empirical evidence (e.g., uncontrolled trials or case series/ reports) or clinical opinion but lack strong empirical evidence and/or strong clinical consensus.

_ Not endorsed [NE] is applied to practices that are known to be ineffective or contraindicated.

“ Evidence base for practice

parameters(**Assessment**)”は、

Recommendation 1. The developmental assessment of young children and the psychiatric assessment of all children should routinely include questions about ASD symptomatology [CS].

Recommendation 2. If the screening indicates significant ASD symptomatology, a thorough diagnostic evaluation should be performed to determine the presence of ASD [CS].

Recommendation 3. Clinicians should coordinate an appropriate multidisciplinary assessment of children with ASD [CS].

の3つのRecommendationから構成されており、Recommendation1および2は、ASDのスクリーニングと診断に関する記述がなされており、Recommendation3では、聴力スクリーニングを含む身体検査、ASDを合併する遺伝性疾患のスクリーニング、神経心理学的評価、コミュニケーション評価など実施されるべき多角的アセスメントについて記述されている。

“ Evidence base for practice parameters(**Treatment**)”は、

Recommendations 4(The clinician should help the family obtain appropriate, evidence-based, and structured educational and behavioral interventions for children with ASD [CS].)

Recommendations 5(Pharmacotherapy may be offered to children with ASD when there is a specific target symptom or comorbid condition

[CG].)

Recommendations 6 (The clinician should maintain an active role in long-term treatment planning and family support and support of the individual [CG].)

Recommendations 7(Clinicians should specifically inquire about the use of alternative/complementary treatments and be prepared to discuss their risk and potential benefits [CS].)

から構成されており、NICE clinical guidelineと同様、成人向けサービスへの移行も含めた包括的治療の重要性を指摘したうえで薬物療法に関する診療指針が呈されている。このガイドラインで主に薬物療法について記述されている、Recommendation 5の内容を以下に記載する。また、代替治療または補完的治療法について記述された Recommendation 7についても触れる。

Recommendation 5. Pharmacotherapy may be offered to children with ASD when there is a specific target symptom or comorbid condition [CG].

*薬物療法は、特定の標的症状や併存症が存在するときに考慮し、重篤なChallenging behaviorの対処を通してASD児・者の適応改善させうる可能性がある。

*薬物療法の対象になりやすいものは、不安・抑うつ、攻撃性、自傷行為、多動、不注意、強迫様行動、反復常同行為、睡眠障害 である。

*ASDのirritabilityへの介入において、FDA

でrisperidoneとaripiprazoleの2剤が治療薬として承認されている。(この2剤以外も含めたRCTのまとめについては表2参照)

*薬物療法はペアレントトレーニングとの併用で最も効果的となる。

*ASD児・者の中には言葉を話せない者もいるので、介入効果は養育者の評価や特定の行動の観察で行われることが多い。

*いくつかの他覚的な評価スケールが治療介入効果の判定に有用である。

Recommendations 7 : Clinicians should specifically inquire about the use of alternative/complementary treatments and be prepared to discuss their risk and potential benefits [CS].

多くの代替治療または補完的治療法には、非常に限定的な経験的エビデンスしかないものの(例:セクレチンの経静脈的投与、ビタミンB6やマグネシウムの経口投与、グルテン除去食、カゼイン除去食、ω3脂肪酸、経口人免疫グロブリン)、ASD児の家族・療育者によりよく求められるものである。よって、このような治療法を求める家族の心情を理解しながら、治療者が患者および家族とこれらの代替治療または補完的治療法について議論できるようにしておくのは重要である。

③American academy of pediatrics(AAP)
(米国小児科学会)

2007年に米国小児科学会より発表された

「Management of Children With Autism Spectrum Disorders」⁴⁾においても、他のガイドライン同様、包括的治療の重要

性を指摘したうえで薬物療法に関する診療指針が呈されている。薬物療法に関しては、“MEDICAL MANEGEMENT”の項目の中の“Evaluation of Challenging Behaviors” “Psychopharmacology” 精神科的併存症（主にchallenging behaviourについて）に対する治療ガイドラインがこれまでの臨床研究の呈示とともに記述されている。また、薬物療法が必要となる身体的併存症（痙攣、胃腸障害、睡眠障害）についても、解説がなされている。さらに、“Complementary and Alternative Medicine”において、代替治療または補完的治療法について記述されている。以下、“MEDICAL MANEGEMENT”の“Evaluation of Challenging Behaviors” “Psychopharmacology” “Complementary and Alternative Medicine”の記載内容を下記にまとめる。

MEDICAL MANEGEMENT

“Evaluation of Challenging Behaviors”

・興奮や自傷行為などの感情的反応や言動は、ASD児・者によく生じるが、medical factors（医療的要因、身体的要因）がこれらの行動を引き起こしたりすることがあり、medical factorsへの理解と対応は、向精神薬使用の必要性を軽減する可能性がある。例としては以下のようなものがあげられる。

（急激な興奮、自傷行為の発症がみられた場合には、疼痛や不快の原因が同定される場合があり、例として中耳炎、外耳炎、咽頭炎、副鼻腔炎、歯槽膿漏、便秘、尿路感

染、骨折、頭痛、食道炎、胃炎、腸炎、アレルギー性鼻炎などがあげられる）

（女性ASDにおいて、生理周期に一致して一時的に行動上の問題が出現する場合には、鎮痛薬や経口避妊薬などが効果的である可能性がある。）

（閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、行動上の問題の悪化をもたらしうるので、減量や咽頭切除術、持続陽圧呼吸などが有用である可能性がある。）

・環境要因もchallenging behaviorに先行する要因として重要であり、両親・教師・養育者の行動が、逆説的に問題行動を強化している場合は、行動療法が最も有効な手法になりうると考えられる。児の認知機能にそぐわない教育面または行動面での周囲の期待が、問題行動出現の要因となっている場合もある。いずれの場合においても、行動評価の専門家による機能的行動評価により、ASD児・者の問題行動を維持、強化する環境要因が明らかになる。

“Psychopharmacology”

・薬物療法は、攻撃性・自傷行為・反復行動、睡眠障害、気分変動、イライラ、不安、多動、不注意、破壊的行動、などのmaladaptive behaviorがある際に検討される。（治療可能なmedical factorsや調整可能な環境要因が全てルールアウトされ、behavioral symptomsが生活機能にかなりの支障をきたしている場合や、行動的介入が一部有効な場合に考慮されるべきである）。

・いくつかの症例においては、併存障害（うつ病、双極性障害、不安障害など）の

診断が合理的に行える場合もあり、そのような場合はその併存障害に一般的に有効とされる薬剤での加療が有効となる。このような場合でも、発達障害を有する者における精神症状の出現形態を考慮した“診断基準のmodification”が必要であるかもしれない→行動チェックリストや構造化面接が有用かもしれない。

・(明確な併存障害の合併が確認されないような場合)、治療者は、特定の問題行動を標的的症状として定める (a target-symptom approach)

・様々な標的的症状と候補となる薬物療法に関するサマリ→表3参照

・臨床場面において、向精神薬による薬物療法を検討する際の原則 (⇒以下の内容を含むべきである。詳細は表4参照)

*これから行う薬物療法の想定される利点と副作用についての説明

*インフォームドコンセントの取得

*行動や身体的訴えに関するベースラインデータを取得する

*薬物療法がうまくいかなかった際や部分的に改善をもたらした場合の次に考え得る治療選択肢

*薬物療法の効果を評価するためのいくつかの評価指標、複数の観察者 (両親、教師、セラピスト) による評価することの重要性

*薬物療法による副作用と介入を評価するのに適切な標準化された評価尺度の使用 (the Clinical Global Impression Scale, Aberrant Behavior Checklist, Nisonger Child Behavior Rating Form.)

Complementary and Alternative Medicine

(代替治療または補完的治療法：CAM)

定義：

“a group of diverse medical and health care systems, practices, and products that are not presently considered to be part of conventional medicine.” (National Center for Complementary and Alternative Medicine)

“a broad domain of healing resources that encompasses all health systems, modalities, and practices and their accompanying theories and beliefs, other than those intrinsic to the politically dominant health systems of a particular society or culture in a given historical period.”

*ASD児・者では、多くの代替治療または補完的治療法 (CAM) がなされているが十分なエビデンスがあるものは乏しい。専門家は、このような治療法を求める家族の心情を理解しながら、治療者が患者および家族とこれらの代替治療または補完的治療法について議論できるようにCAMに関するエビデンスの評価を行えるようにする必要があり。

*以上、3つのクリニカルガイドラインについて、薬物療法に関する項目を中心に提示した。上記に示した各種クリニカルガイドラインの記載内容を検討し、ASDの薬物療法ガイドラインに必要な記載項目を以下の7点に分けて提示する。さらに、各項目ごとに“ASDの薬物療法ガイドライン(案)”の作成に向けた問題点の検討を行う。

1. 薬物療法の検討をする際の診療体制の構築
2. 薬物療法の標的症状と評価
3. 薬物療法施行時の留意点（薬物療法開始前の評価、治療中のモニタリング（効果・副作用））
4. 実際に使用される薬物療法とその標的的症状
5. 代替治療または補完的治療法について
6. 家族・養育者への説明
7. 専門家からプライマリケアへの移行

1. 薬物療法の検討をする際の診療体制の構築

薬物療法を検討する際に重要なことは、標的とする症状や問題に対し、その背景にある心理社会的要因を含めたetiologyを可能な限り明確にし、適切な環境調整や行動面からのアプローチを並行して行うことである。従って、処方を行う医師のみが治療開始や効果判定についての判断を下すのではなく、ASD児・者に関わる多職種での支援体制を構築し、標的症状に影響を与える諸要因やその対応方法について多方面から検討することが重要であり、各ガイドラインにおいても、多職種チームによる介入の必要性について述べられている。本邦においても、多職種チームによる包括的支援の枠組みの中で薬物療法をすすめていくことが今後重要となろう。

（問題点）

①（薬物療法を含めた介入を開始する前に）標的症状や治療効果の評価法、的確な行動介入が出来ているかのチェック項目な

ど、多職種チーム内での共通理解をすすめるために最低限必要となるフォーマットの作成が必要である。

②ASD児・者が示す標的症状を総合評価するための基礎知識普及が必要（併存症に関する知識など）

2. 薬物療法の標的症状と評価

薬物療法の標的症状については、中核症状は基本的には対象とならず、主な標的症状としては、いずれのガイドラインにおいても癩癩、攻撃性、パニック、自傷行為などの“Challenging behavior”があげられ、

「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、もしくは問題行動の重症度が高すぎてこれらの介入が行えない場合に考慮すべきである」とされている。

NICE clinical guidelineでは、中核症状への介入を目的に 向精神薬(抗精神病薬・抗うつ薬・抗てんかん薬など)を用いてはならず、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旨が明記されている。Challenging behaviorに対するケアプランの立案時や治療経過中において、Challenging behavior出現のリスクを高める要因(身体症状（痛み、胃腸障害）、併存精神障害（不安、うつ、ADHDなど）、照度や音量、非構造化された状況、環境変化など)をルーチンで評価する必要性についても記述されており、多職種での評価、支援体制の必要性が示されている。また、Challenging behavior以外の標的症状となり得るものとして、“coexisting problems”が挙げられている。NICE clinical guideline では、Attention deficit

hyperactivity disorder (ADHD) 、 Conduct disorders、 Constipation、 Depression、 Epilepsy、 Obsessive-compulsive disorder (OCD) and body dysmorphic disorder (BDD)、 Post-traumatic stress disorder (PTSD)に対して各症状のNICE clinical guidelineに従った治療（薬物療法を含む）を行う必要性が述べられている。睡眠障害に関しては、その評価法についても詳述されており、「睡眠補助のための薬物療法による介入が行われる際には、1) ASDのマネージメントや小児の睡眠に関する医療に精通した小児専門医や精神科医へのコンサルテーションを行った後にのみ使用されるべきである。2) 非薬物療法的介入とともに使用すべきである。3) 薬物療法の必要性を定期的に評価し、副作用とリスクをベネフィットが上回ることを確認すべきである。」の3点が明記されている。AACAPのPractice Parameter では、「薬物療法は、特定の標的症状や併存症が存在するときに考慮し、重篤な問題行動の対処を通してASD児・者の適応改善させうる可能性がある。薬物療法の対象になりやすい標的症状や併存症としては、不安・抑うつ、攻撃性、自傷行為、多動、不注意、強迫様行動、反復常同行為、睡眠障害 である」としており、Challenging behaviorを中心として様々な“coexisting problems”への治療を適宜行う必要性について述べている。また、AAPの「Management of Children With Autism Spectrum Disorders」では、『薬物療法は、攻撃性・自傷行為・反復行動、睡眠障害、気分変動、イライラ、不安、多動、不注意、破壊的行動、などのmaladaptive

behaviorがある際に検討される。(治療可能なmedical factorsや調整可能な環境要因が全てルールアウトされ、behavioral symptomsが生活機能にかなりの支障をきたしている場合や、行動的介入が一部有効な場合に考慮されるべきである)』と薬物療法の対象症状について記載している。また、NICE clinical guidelineでは、睡眠障害に対する治療指針が詳細に記述されている。

次に、薬物療法の主な標的症状となるChallenging behavior（癩癩、攻撃性、自傷行為等）の評価をどのように行うかについて記述する。各ガイドラインにおいて、Challenging behaviorへの薬物療法を開始する前に、以下のステップを踏むことの重要性が示されている。

(STEP1) Challenging behaviorの程度の評価

- ・ Challenging behaviorの性質、重症度、持続時間、（日常生活機能への）影響、症状推移。過去の介入に対する反応性。学校や養育者から得られたベースラインの状態像。

(STEP2) Challenging behaviorの程度と増悪要因の評価

- ・ 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）：（急激な興奮、自傷行為の発症がみられた場合には、疼痛や不快の原因が同定される場合があり、例として中耳炎、外耳炎、咽頭炎、副鼻腔炎、歯槽膿漏、便秘、尿路感染、骨折、頭痛、食道炎、胃炎、腸炎、アレルギー性鼻炎などがあげられる）

(女性ASDにおいて、生理周期に一致して一時的に行動上の問題が出現する場合には、鎮痛薬や経口避妊薬などが効果的である可能性がある。)

(閉塞性睡眠時無呼吸症候群は、行動上の問題の悪化をもたらしますので、減量や咽頭切除術、持続陽圧呼吸などが有用である可能性がある。)

- ・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
- ・虐待の有無
- ・問題行動の強化要因
- ・予測可能性や構造化のなさ
- ・児の認知機能にそぐわない教育面または行動面での周囲の期待

(STEP3) Challenging behaviorの初期介入

*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。

- ・身体的問題に対する介入 (上記STEP2に記載)
- ・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

*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)

上記に挙げた3STEPを踏むことは、他の“coexisting problems”への介入を検討する際にも有用と考えられる。

(問題点)

- ① Challenging behaviorの増悪要因のひとつである、medical factorsをいかにルーアアウトするか? (どこまで検査すべきか?)
- ② ASDでは様々な身体的・精神科的併存症が認められるため、薬物療法の対象となる“標的症候”が多岐に渡る。また、同じ併存症であっても個々人で表現型が異なることもあり、現実的には個々のケースで検討を要する。ガイドラインでも、発達障害を有する者における精神症状の出現形態を考慮した“診断基準のmodification”が必要性的についても言及されており、ASD特性を考慮した行動チェックリストや構造化面接を用いた評価法についても検討する必要がある。⇒標的症候をスクリーニングする手法も必要である(プライマリケア医レベルで)
- ③ Challenging behaviorも、様々な身体的・精神科的併存症や環境要因が複雑に関与したものであり、その評価は個々人で

大きく異なる。⇒上記STEPに記載した中から最低限ルーチンで評価すべき項目を含む共通フォーマットを作成する実用がある。

3. 薬物療法施行時の留意点 (薬物療法開始時の検討事項、治療中のモニタリング(効果・副作用))

(薬物療法の検討に際して行うこと)

上記STEP1-3を行い、治療可能なmedical factorsや精神科的併存症・調整可能な環境要因が全てルールアウトされていることを確認し、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の対応のために主に抗精神病薬による治療を考慮する。(明らかな精神科的併存症が存在する場合は、個々の精神疾患に有用な介入(心理社会的、薬物療法)を行い、不安に対してはCBTを優先する。) また、標的症状が、薬物療法に反応しうることを示す研究エビデンスがあるかどうかを考慮する。

(薬物療法を開始するにあたっての留意点)

*薬剤選択について(下記に基づいて選択)

- ・標的症状に対する想定される効果
- ・想定される副作用
- ・服薬量の調整法、コスト、血液検査や心電図検査の必要性

*これから行う薬物療法の想定される利点

と副作用についての説明

⇒インフォームドコンセントの取得

*行動や身体的訴えに関するベースラインデータを取得する

*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) 標的症状を明確に同定する
- 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。(抗精神病薬の効果が得られるまでの期間(効果判定に要する期間)について養育者と事前決定しておく。)

⇒薬物療法による副作用と介入を評価するのに適切な標準化されたrating scaleの使用

(the Clinical Global Impression Scale, Aberrant Behavior Checklist, and Nisonger Child Behavior Rating Form.)

- 3) 3-4週間後に効果と副作用を評価する
⇒薬物療法の効果を評価するためのいくつかの評価指標、複数の観察者(両親、教師、セラピスト)による評価することの重要性

- 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。

*実際に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。

- ・少量より開始する

- ・必要最小量を使用する
- ・期的できる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。

（問題点）

- ① 効果・副作用のモニタリングの重要性が示されているが、具体的な評価指標として確立されたものがなく、治療者の選択に委ねられている。（⇒共通して使用すべき評価尺度の設定が必要）
- ② 薬物療法に関する p t、両親、養育者へのインフォームドコンセントの内容は何を含めるべきか？（⇒当事者へのアンケート調査も必要）

4. 実際に使用される薬物療法とその標的 症状

各ガイドラインでは、これまでの臨床研究の結果（表2、3参照）を呈示しながら、Challenging behaviorや coexisting problemsに対して、様々な薬物療法が候補となることを示しているが、Challenging behaviorに対する非定型抗精神病薬を除き使用薬剤を明確に規定はしていない。これは、エビデンスに基づいた薬物療法のコンセンサスを確立するのに十分な研究結果が得られていないこと、Challenging behaviorや coexisting problems の病態が複雑なこと、ripiprazole と risperidoneの2剤のみが、ASD児・者(6-17歳)のirritabilityに対する適応をFDAより認

可された薬剤であること（本邦ではピモジドのみ）などが要因として考えられる。従って、現実的にはこれまでの先行研究で得られた効果、副作用に関する情報を参考に、先に記載した“薬物療法施行時の留意点”に注意しながら薬剤の検討を行うということになる。

（問題点）

- ① そもそも本邦では、aripiprazole と risperidoneの2剤は日常臨床で多く使用されているものの、保険適応とはなっておらず、ガイドラインに治療手段として明記するには問題がある。⇒実際に使用する場合の参考資料となる文献情報（臨床試験データなど）の呈示のみが適切かもしれない。
- ② 治療手段の候補となる薬剤に関し、その開始用量や維持用量、副作用モニタリングの方法などが明記されておらず、治療者間での使用法にばらつきが生じる可能性が高い。⇒代表的な治療薬を用いた先行研究の systematic reviewに基づき、標的症候への治療効果、使用用量（開始用量、維持用量）、副作用を明確にし、薬剤選択に有用な情報を明確にする必要がある（例：Challenging behaviorに対する非定型抗精神病薬治療について）
- ③ エビデンスの蓄積のために、本邦においても臨床研究、症例検討会、症例集の作成などが必要となる。

5. 代替治療または補完的治療法について
AACAPでは、「多くの代替治療または補完的治療法には、非常に限定的な経験的エ

ビデンスしかないものの(例:セクレチンの経静脈的投与、ビタミンB6やマグネシウムの経口投与、グルテン除去食、カゼイン除去食、 ω 3脂肪酸、経口人免疫グロブリン)、ASD児の家族・療育者によりよく求められるものである。よって、このような治療法を求める家族の心情を理解しながら、治療者が患者および家族とこれらの代替治療または補完的治療法について議論できるようにしておくのは重要である。」としている。NICE clinical guidelineでは、代替治療または補完的治療法について、使用されるべきでないASDへの介入として、「・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脂肪酸をあげ、いかなる状況でも禁忌と考えられる介入として、・セクレチン・キレート製剤・高気圧酸素療法を呈示している。AAPにおいても、AACAPやNICEガイドラインと同様の記述がなされている。

(問題点)

- ① 本邦においても、医療者が代替治療または補完的治療法についての知識を有し、ASD児・者本人、家族、養育者に対してリスクとベネフィットに関する説明や議論を行えるようにしておく必要がある。⇒代替治療または補完的治療法に関する文献review

6. 家族・養育者への説明

薬物療法を含めた介入を考慮する際、NICE clinical guidelineでは、「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」という基本原則を述べており、この原則に基づいたShared decision makingを行うべきであるとしている。薬物療法は、心理社会的介入との併用で行うべきであり、日々の生活の中で介入に関与する家族・養育者に対して、標的症状の病態についての十分な説明が重要である。また、上述してきた通り、薬物療法に関する見通し等に関する情報提供も必要である。

(問題点)

- ① 薬物療法に関する患者、両親、養育者へのインフォームドコンセントの内容として何が望まれているか?(何を含めるべきか?) (⇒当事者へのアンケート調査も必要)
- ② 薬物療法に関するp t、両親、養育者の理解を促すための、ツールの開発が必要。

7. 専門家からプライマリケアへの移行

*抗精神病薬の処方プライマリーケアやコミュニティ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。

- 標的症状の選択
- 薬剤による利点と副作用のモニタリング
- 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)
- 治療継続が必要と考えられる期間
- 投薬を中止する際のPLANの呈示

(問題点)

- ① プライマリケア担当者が、薬物療法を継続して行うことが出来るための紹介フォームの作成や連携体制の整備を行う必要がある。(⇒プライマリケア医がフォローを行うにあたり、どのような診療情報や連携体制があれば自信をもって行えるか？ また、専門医がプライマリケア医からの紹介を受けるにあたり欲しい情報は何か?)⇒専門医への患者集中を軽減できる可能性

D. 考察

以上、7点にわけて各ガイドラインの記載事項をまとめ、これらのガイドラインの不十分な点や本邦でのガイドラインに導入する上での問題点を提示した。これらの問題点を文献的 review や調査研究によって可能な限り明らかにし、本邦における「ASD の薬物療法ガイドライン(案)」作成を行っていく必要があると考えられる。

E. 結論

欧米各国の ASD 診療ガイドラインを参考に、本邦における“ASD に対する薬物療法ガイドライン (案)”に必要な項目を抽出した。欧米各国の ASD 診療ガイドラインにおいても、薬物療法に関するエビデンスの不足や ASD の多様性を反映して、使用薬剤やその使用用量に関する情報の呈示は少なく、ガイドラインのさらなる改定が必要であることが明らかとなった。従って、本邦においても、今回示したガイドライン案をより実践的内容とするために、上記に示した課題をひとつひとつクリアしていくことが重要

と考えられる。

参考文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition. Washington, DC,2014
- 2) Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S : Autism. Lancet383: 896-910, 2014
- 3) Kendall T, Megnin-Viggars O, Gould N., et al. Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance. BMJ 347: f4865, 2013
- 4) Myers SM, Johnson CP (2007) Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 120:1162-1182
- 5) Fred Volkmar , Matthew Siegel, Marc Woodbury-Smith, Bryan King, James McCracken, Matthew State, and the 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 Autism Spectrum Disorder. JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY VOLUME 53 NUMBER 2 FEBRUARY 2014

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Asano M, Ishitobi M, Kosaka H, Hiratani M, Wada Y.

Ramelteon Monotherapy for Insomnia and Impulsive Behavior in High-Functioning Autistic Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 34(3) 402-403, 2014 Jun.

2) Fein D, Kamio Y

Editorial: Commentary on The Reason I Jump by Naoki Higashida. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics.* 2014 Oct.

3) Hidetsugu Komeda., Hirotaka Kosaka., Daisuke N. Saito., Yoko Mano., Minyoung Jung., Takeshi Fujii., Hisakazu T. Yanaka., Toshio Munesue., Makoto Ishitobi., Makoto Sato., Hidehiko Okazawa.
"Autistic empathy toward autistic others"
Social Cognitive and Affective Neuroscience. 2014 Oct 20.

4) Ishitobi M, Kawatani M, Asano M, Kosaka H, Goto T, Hiratani M, Wada Y.
Quetiapine responsive catatonia in an autistic patient with comorbid bipolar disorder and idiopathic basal ganglia calcification. *Brain Dev.* 36:823-825, 2014 Oct.

5) 石飛信, 荻野和雄, 高橋秀俊, 神尾陽子
自閉症の症候
神経内科 81(4), 375 - 380, 2014

6) 石飛信、荻野和雄、高橋秀俊、原口英之、神尾陽子
自閉スペクトラム症と精神科的併存症
臨床精神医学, 第 44 卷 1 号, 2015.1.

7) Jung, M., Kosaka, H., Saito, D. N. Ishitobi, M., Morita, T., Inohara, K., Asano, M., Arai, S., Munesue, T., Tomoda, A., Wada, Y., Sadato, N., Okazawa, H., Iidaka, T.
Default mode network in young male adults with autism spectrum disorder: relationship with autism spectrum traits. *Molecular Autism.* 11;5:35. doi: 10.1186/2040-2392-5-35. 2014 Jun.

8) Kitamura S, Enomoto M, Kamei Y, Inada I, Moriwaki A, Kamio Y, Mishima K.
Association between delayed bedtime and sleep-related problems among community-dwelling 2-year-old children in Japan
Journal of Physiological Anthropology. (In Press).

9) Matsuo J, Kamio Y, Takahashi H, Ota M, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Kinoshita Y, Ishida I, Hiraishi M, Takei R, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H
Autistic-like traits in adult patients with mood disorders and schizophrenia
(In Press).

10) Naomi Matsuura., Makoto Ishitobi., Sumiyoshi Arai., Kaori Kawamura., Mizuki Asano., Keisuke Inohara., Tadamasu

Narimoto, Yuji Wada., Michio Hiratani.,
Hirotaka Kosaka
Distinguishing between autism spectrum
disorder and attention deficit hyperactivity
disorder by using behavioral checklists,
cognitive assessments, and
neuropsychological test battery.
Asian Journal of Psychiatry. 2014 (In Press)

11) Takei R, Matsuo J, Takahashi H,
Uchiyama T, Kunugi H, Kamio Y
Verification of the utility of the Social
Responsiveness Scale for Adults in non-
clinical and clinical adult populations in
Japan.
BMC Psychiatry. 2014 Nov.

12) Yuko Okamoto., Ryo Kitada., Hiroki C.
Tanabe., Masamichi J. Hayashi., Takanori
Kochiyama., Toshio Munesue., Makoto
Ishitobi., Daisuke N. Saito., Hisakazu T.
Yanaka., Masao Omori., Yuji Wada.,
Hidehiko Okazawa., Akihiro T. Sasaki.,
Tomoyo Morita., Shoji Itakura., Hirotaka
Kosaka., Norihiro Sadato.
Attenuation of the contingency detection
effect in the extrastriate body area in Autism
Spectrum Disorder.
Neuroscience Research. 87:66–76, 2014

13) 神尾陽子
DSM-5 と発達障害
小児科臨床ピクシス改訂第2版. 発達障
害の理解と対応. pp.158-162, 2014.8.

14) 神尾陽子
発達障害へのアプローチ—最新の知見か
ら. 発達障害のアセスメント
精神療法, 40 (3), 445-450, 2014.6.

15) 神尾陽子
発達障害児の子育てを支援する
途切れない発達障害支援. 子育て支援ガ
イドブック:「逆境を乗り越える」子育
て技術. 橋本和明編, pp33-44, 金剛出版,
2014.8.

16) 神尾陽子
発達障害の概念・分類とその歴史的変遷.
発達障害ベストプラクティス—子どもか
ら大人まで—
精神科治療学, vol.29, 増刊号, pp10-13
2014.10.26.

17) 神尾陽子
児童精神医学の診断概念と DSM-IV 以降
DSM-5 を読み解く: 伝統的精神病理,
DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神
科診断 pp24-33, 総編集 神庭重信, 編集
神尾陽子, 中山書店, 2014.10.10.

18) 神尾陽子
自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム
障害
DSM-5 を読み解く: 伝統的精神病理,
DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神
科診断, pp68-74, 総編集 神庭重信, 編集
神尾陽子, 中山書店, 2014.10.10.

19) 神尾陽子

自閉症, 情緒・行動関連の評価
特集: 小児の言語発達とその障害. 小児
内科, vol46, No.11, pp.1623-1627,
2014.11.1.

20) 神尾陽子

自閉症スペクトラムの縦断的発達研究
臨床心理学, 14 (3), 378-381, 2014.5.

2. 学会発表

(国際学会)

1. Hirotaka Kosaka^{1,2}, Minyoung Jung^{1,2,3},
Daisuke Saito^{1,2}, Makoto Ishitobi^{1,4},
Keisuke Inohara^{1,5}, Sumiyoshi Arai^{1,2},
Yasuhiro Masuya¹, Tohru Fujioka¹, Yuko
Okamoto^{1,2}, Toshio Munosue^{2,6}, Akemi
Tomoda^{1,2}, Makoto Sato^{1,2}, Norihiro
Sadato⁷, Hidehiko Okazawa^{1,2}, Yuji
Wada^{1,2}
Effects of long-term oxytocin
administration on functional
connectivities with default mode network
in autism spectrum disorder
第 37 回日本神経科学大会
Neuroscience2014, 2014 年 9 月
2. Keisuke Inohara, Takashi X. Fujisawa,
Yasuhiro Masuya, Mizuki Asano,
Makoto Ishitobi, Daisuke N. Saito,
Minyoung Jung, Sumiyoshi Arai, Yukiko
Matsumura, Akemi Tomoda, Yuji Wada,
Hirotaka Kosaka
Relationship between gaze fixations and
oxytocin levels in adults with autism

spectrum disorders: an eye-tracking
study.

International Workshop for Molecular
Functional Imaging
-Brain and Gynecologic Oncology-
(Fukui2014: The Fifth International
Workshop on Biomedical Imaging)
March 3-4, 2014

3. M. Ishitobi, H. Kosaka, M. Hiratani, A.
Tomoda, Y. Wada, Y. Kamio. Low-dose
aripiprazole for behavioural symptoms in
antipsychotics naive subjects with autism
spectrum disorders: A prospective open-
label study
The 16th World Congress of Psychiatry,
Sep 14-18, 2014, Madrid, SPAIN
4. Minyoung Jung, Hirotaka Kosaka,
Daisuke Saito, Makoto Ishitobi, Tomoyo
Morita, Keisuke Inohara, Akihiro Sasaki,
Mizuki Asano, Sumiyoshi Arai, Yasuhiro
Masuya, Toshio Munosue, Akemi
Tomoda, Yuji Wada, Norihiro Sadato,
Hidehiko Okazawa, Tetsuya Iidaka
Default mode network in autism
spectrum disorder (1)-Differences of
functional connectivities compared
individuals with typical development
International Workshop for Molecular
Functional Imaging
-Brain and Gynecologic Oncology-
(Fukui2014: The Fifth International
Workshop on Biomedical Imaging)
March 3-4, 2014

5. Minyoung Jung, Hirotaka Kosaka, Daisuke Saito, Makoto Ishitobi, Tomoyo Morita, Keisuke Inohara, Akihiro Sasaki, Mizuki Asano, Sumiyoshi Arai, Yasuhiro Masuya, Toshio Munesue, Akemi Tomoda, Yuji Wada, Norihiro Sadato, Hidehiko Okazawa, Tetsuya Iidaka
Default mode network in autism spectrum disorder (2)-Strength of functional connectivities in default mode network predicts autism spectrum traits?
International Workshop for Molecular Functional Imaging
-Brain and Gynecologic Oncology- (Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
6. Sumiyoshi Arai, Naomi Matsuura, Keisuke Inohara, Toru Fujioka, Makoto Ishitobi, Mizuki Asano, Kaori Kawamura, Minyoung Jung, Yuji Wada, Akemi Tomoda, Michio Hiratani, Hirotaka Kosaka
Effects of Methylphenidate in Children with attention deficit hyperactivity disorder: A Near-Infrared Spectroscopy Study using CANTAB®
International Workshop for Molecular Functional Imaging-Brain and Gynecologic Oncology-(Fukui2014: The Fifth International Workshop on Biomedical Imaging) March 3-4, 2014
7. Sumiyoshi Arai, Naomi Matsuura, Keisuke Inohara, Toru Fujioka, Makoto Ishitobi, Mizuki Asano, Kaori Kawamura, Minyoung Jung, Yuji Wada, Akemi Tomoda, Michio Hiratani, Hirotaka Kosaka
Effects of Methylphenidate on Neuropsychological Performance in Children with ADHD Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB®)The 2nd Asian Congress on ADHD Jointly with The 5th Annual Meeting of Japanese Society of ADHD March 8-9, 2014
8. Tomoyo Morita, Hirotaka Kosaka, Daisuke N. Saito, Takeshi Fujii, Makoto Ishitobi, Toshio Munesue, Keisuke Inohara, Hidehiko Okazawa, Ryusuke Kakigi, Norihiro Sadato
Does being observed modulate self-conscious emotion in individuals with autism spectrum disorders? (他者による観察が自閉症スペクトラム障害者の自己意識情動に及ぼす影響の検討)
第 37 回日本神経科学会大会 Neuroscience2014, 2014 年 9 月
9. Yamazaki T, Tobimatsu S, Kamio Y.
Neural development of voice and linguistic processing in preschool children: A NIRS study. 2014 ICME International Conference on Complex Medical Engineering. June 26-29, 2014.

10. Yuko Okamoto¹, Ryo Kitada^{2,3}, Ayumi Seki⁴, Hiroki C. Tanabe⁵, Masamichi J. Hayashi^{6,7}, Takanori Kochiyama⁸, Toshio Munesue⁹, Makoto Ishitobi¹⁰, Daisuke N. Saito¹, Hisakazu T. Yanaka⁴, Masao Omori¹¹, Yuji Wada¹, Hidehiko Okazawa¹, Hirotaka Kosaka¹, Tatsuya Koeda⁴, and Norihiro Sadato^{2,3}
The neural response in the object-selective visual regions for children and adults with ASD.
第 37 回日本神経科学学会大会 Neuroscience2014, 2014 年 9 月 13 日
(国内学会)
1. 新井清義、藤岡徹、石飛信、浅野みずき、滝口慎一郎、丁ミンヨン、岡本悠子、友田明美、平谷美智夫、松浦直己、小坂浩隆
10 歳以下の ADHD 児における OROS-MPH 治療効果の検討:
CANTAB による実行機能評価
第 55 回日本児童青年精神医学会総会、2014 年 10 月 11-13 日 浜松
2. 石飛信
自閉症スペクトラム障害に対する非定型抗精神病薬治療について (Atypical antipsychotics in the treatment of subjects with autism spectrum disorder)
第 110 回日本精神神経学会学術総会 (招待講演、シンポジウム)、2014 年 6 月 26-28 日 横浜
3. 神尾陽子
委員会シンポジウム 14 (精神科用語検討委員会・精神科病名検討連絡会):
神経発達障害と衝動制御障害について. DSM-5 の基本を理解する
第 110 回日本精神神経学会学術総会、2014 年 6 月 27 日 横浜
4. Kamio Y, Ogino K, Iida Y, Endo A, Komatsu S, Takahashi H, Ishitobi M, Miyake A.
Do early autistic symptoms predict later mental health problems?
The 9th International Conference on Early Psychosis-To the new horizon, Tokyo, November 17-19, 2014
5. 神尾陽子, 高橋秀俊, 荻野和雄
シンポジウム 55: 神経症と発達障害の診断と治療. 神経症とその併存症の診断と治療
第 110 回日本精神神経学会学術総会、2014 年 6 月 27 日 横浜
6. 升谷 泰裕、岡本 悠子、藤沢隆史、田中志保、新井 清義、浅野 みずき、丁ミンヨン、石川俊介、藤岡 徹、石飛信、松村由紀子、友田 明美、小坂 浩隆
青年期 ASD 者における視線計測と血漿オキシトシン濃度の関連
第 55 回日本児童青年精神医学会総会、2014 年 10 月 11-13 日 浜松

7. 高橋 秀俊、神尾 陽子
自閉症スペクトラム障害児における
聴覚性驚愕反射の特性とエンドフェ
ノタイプ候補可能性の検討
第36回日本生物学的精神医学会第57
回日本神経化学会大会 合同年会、
2014年9月29日 奈良

8. 丁 ミンヨン、石飛 信、棟居 俊夫、
岡本 悠子、藤岡 徹、新井 清義、浅
野 みずき、升谷 泰裕、友田 明美、

小坂 浩隆
Resting-state functional connectivity
MRI を用いた自閉症スペクトラム障
害と Default-mode network の関連性
第55回日本児童青年精神医学会総
会、2014年10月11-13日 浜松

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

欧米諸国のASDクリニカルガイドライン(表1)

Table 2 Examples of clinical guidelines for ASD

Author	Name	Publication year
National Autistic Society: Ann Le Couteur, Chair, Care Working Group	National Autism Plan for Children (NAPC)	2003
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Assessment, diagnosis and clinical interventions for children and young people with autism spectrum disorders: a national clinical guideline	2007
The American Academy of Pediatrics	a. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders	2007
	b. Management of children with autism spectrum disorders	2007
Ministries of Health and Education	New Zealand: autism spectrum disorders guideline	2008
Guideline development group under National Collaborating Centre for Women's and Children's Health	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guideline	2011

Marlene Briciet Lauritsen : Eur Child Adolesc Psychiatry (2013) 22 (Suppl 1)より抜粋