

ASD児・者を対象にした薬物療法(RCT)のサマリ (1991年～2013年3月):表2-1

TABLE 3 Randomized Controlled Trials of Psychotropic Medications in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder [ASD]

Agent	Study	Target Symptoms	Dose	Demographics	Significant Side Effects	Primary Outcome(s)	
α ₂ Agonists	Clonidine	Jaselskis et al., 1992 ¹¹⁶	hyperactivity, irritability, inappropriate speech, stereotypy	0.15-0.20 mg divided 3x/d	8 children 5-13 y old	hypotension, drowsiness	statistically and clinically relevant decrease in ABC Irritability subscale
	Guanfacine	Handen et al., 2008 ¹¹⁷	hyperactivity, inattention	1-3 mg divided 3x/d	7 children with ASD 5-9 y old	drowsiness, irritability	45% with >50% decrease in ABC Hyperactivity subscale
Antipsychotics	Aripiprazole	^a Marcus et al., 2009 ¹¹⁸	irritability, hyperactivity, stereotypy, social withdrawal, inappropriate speech	5, 10, or 15 mg/d fixed dose	218 children 6-17 y old	somnolence, weight gain, drooling, tremor, fatigue, vomiting	56% positive response ^a for aripiprazole 5 mg vs. 35% on placebo; significant improvement in Irritability, Hyperactivity, and Stereotypy subscales
	Aripiprazole	^b Owen et al., 2009 ¹¹⁹	irritability, hyperactivity, stereotypy, social withdrawal inappropriate speech	5-15 mg/d flexibly dosed	98 children 6-17 y old	somnolence, weight gain, drooling, tremor, fatigue, vomiting	52% positive response ^a for aripiprazole vs. 14% on placebo; significant improvement in Irritability, Hyperactivity, and Stereotypy subscales
Haloperidol	Haloperidol	Anderson et al., 1984 ¹²⁰	multiple behavioral symptoms, global functioning	0.5-4 mg/d	40 children 2-7 y old	sedation, irritability, extrapyramidal symptoms (>25%)	behavioral symptoms improved with significant decrease in 8 of 14 items of CPRS
	Haloperidol	Anderson et al., 1989 ¹²¹	multiple behavioral symptoms, global functioning	0.25-4 mg/d	45 children 2-7 y old	sedation, extrapyramidal symptoms	behavioral symptoms improved with significant decrease in 7 of 14 items of CPRS
Olanzapine	^b Hollander et al., 2006 ¹²²	global functioning, aggression, compulsions, irritability	7.5-12.5 mg/d	11 children 6-14 y old	weight gain, sedation	50% of those on olanzapine much or very much improved in global functioning vs. 20% on placebo	
Risperidone	RUPP, 2002 ¹²³	irritability, hyperactivity, stereotypy, social withdrawal, inappropriate speech	0.5-3.5 mg/d	101 children 5-17 y old	weight gain, increased appetite, fatigue, drowsiness, drooling, dizziness	69% had positive response ^a on risperidone vs. 12% positive response ^a on placebo; significant positive findings for hyperactivity and stereotypy	

James McCracken et al. JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY(2014)より抜粋

ASD児・者を対象にした薬物療法(RCT)のサマリ (1991年～2013年3月):表2-2

TABLE 3 Continued

Agent	Study	Target Symptoms	Dose	Demographics	Significant Side Effects	Primary Outcome(s)
	^b Shea et al., 2004 ¹²⁴	irritability, hyperactivity, stereotypy, social withdrawal, inappropriate speech	0.02-0.06 mg/kg/d	79 children 5-12 y old	weight gain, somnolence,	64% improvement in ABC Irritability subscale on risperidone vs. 31% improvement on placebo; significant positive finding for hyperactivity
	McDougle et al., 2005 ¹²⁵	social and communication impairment, repetitive behavior and stereotypy	0.5-3.5 mg/d	101 children 5-17 y old	weight gain, increased appetite, fatigue, drowsiness, drooling, dizziness	significant response ^c for repetitive behavior and stereotypy on risperidone
Risperidone vs. haloperidol	^b Miral et al., 2008 ¹²⁶	behavior, social, sensory, language	0.01-0.08 mg/kg/d	30 children 8-18 y old	EPS, weight gain, gynecomastia	risperidone reported superior to haloperidol only on ABC total score, no subscales reported
Mood stabilizers Valproic acid	Hellings et al., 2005 ¹²⁷	irritability	20 mg/kg/d, average level 75-78	30 subjects 6-20 y old	increased appetite, skin rash	no significant difference for ABC Irritability subscale
	^b Hollander et al., 2005 ¹²⁸	repetitive behavior	500-1,500 mg/d	12 children 5-17 y old, 1 adult 40 y old	irritability, aggression	statistically significant decrease in repetitive behavior on CY-BOCS
	Hollander et al., 2010 ¹²⁹	global irritability	dosed to mean level of 89.8 µg/ml	27 children 5-17 y old	skin rash, irritability	62.5% positive response for irritability on CGI on divalproex vs. 9.09% on placebo
lamotrigine	^b Belito et al., 2001 ¹³⁰	irritability, social behavior	5 mg/kg/d	28 children 3-11 y old	insomnia, hyperactivity	no significant difference in irritability or social behavior on multiple instruments
levetiracetam	^b Wasserman et al., 2006 ¹³¹	irritability, global functioning	20-30 mg/kg/d	20 children 5-17 y old	aggression	no significant difference in global functioning or irritability
Norepinephrine reuptake inhibitors Atomoxetine HCl	^b Harfterkamp et al., 2012 ¹³²	hyperactivity, inattention	1.2 mg/kg/d	97 children 6-17 y old	nausea, anorexia, fatigue, early wakening	significant difference in the ADHD-RS for active treatment group; no difference in CGI

James McCracken et al. JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY(2014)より抜粋

ASD児・者を対象にした薬物療法(RCT)のサマリ (1991年～2013年3月までに出版):表2-3

TABLE 3 Continued

Agent	Study	Target Symptoms	Dose	Demographics	Significant Side Effects	Primary Outcome(s)
Serotonin reuptake inhibitors Citalopram	^b Arnold et al., 2006 ¹³³	hyperactivity, inattention	20-100 mg divided 2x, mean 44 mg/d	16 children 5-15 y old	upper GI symptoms, fatigue, racing heart	57% positive response ^a for parent-rated ABC Hyperactivity subscale vs. 25% on placebo
	King et al., 2009 ¹³⁴	repetitive behavior	2.5-20 mg/d, mean 16 mg/d	149 children 5-17 y old	hyperactivity, insomnia, inattention, impulsivity, diarrhea, stereotypy	no significant difference in repetitive behavior on CGI and CY-BOCS PDD
	Hollander et al., 2005 ¹³⁵	repetitive behavior	2.4-20 mg/d, mean 9.9 mg/d	39 children 5-17 y old	none significant	statistically significant decrease in repetitive behavior on CY-BOCS Compulsions scale
Clomipramine	Gordon et al., 1993 ¹³⁶	stereotypy, repetitive behavior, compulsions	25-250 mg/d, mean 152 mg/d	12 children 6-18 y old	insomnia, constipation, twitching, tremors	decrease in repetitive behavior on CPRS
	Remington et al., 2001 ¹³⁷	stereotypy, irritability, hyperactivity	100-150 mg/d, mean 128.4 mg/d	31 subjects <20 y old	lethargy, tremors, tachycardia, insomnia, diaphoresis, nausea	no significant difference in stereotypy, irritability, or hyperactivity for clomipramine on ABC
Stimulants Methylphenidate	RUPP, 2005 ¹³⁸	hyperactivity	7.5-50 mg/d divided 3x/d	58 children 5-14 y old	decreased appetite, insomnia, irritability, emotionality	49% positive responders ^a for hyperactivity vs. 15.5% on placebo
	Pearson et al., 2013 ¹³⁹	hyperactivity, inattention	10-40 mg each morning, methylphenidate extended release	24 children 7-12 y old	decreased appetite, insomnia	significant decrease in hyperactivity and inattention on multiple teacher and parent measurements
	Handen et al., 2003 ¹⁴⁰	hyperactivity	0.3-0.6 mg/kg/dose, 2-3x/d	13 children 5-11 y old	social withdrawal, irritability	8 of 13 children with >50% decrease in hyperactivity on Teacher Comments
	Quintana et al., 1995 ¹⁴¹	hyperactivity	10-20 mg 2x/d	10 children 7-11 y old	irritability, anorexia, insomnia	decrease in ABC Hyperactivity subscale by 8 points over placebo
Miscellaneous Amantadine	^b King et al., 2001 ¹⁴²	hyperactivity, irritability	2.5-5.0 mg/kg/d	39 children 5-19 y old	insomnia	no statistical difference in parent ABC Hyperactivity or Irritability subscales, statistical improvement in clinician Hyperactivity and Inappropriate Speech subscales

ASD児・者を対象にした薬物療法(RCT)のサマリ (1991年～2013年3月):表2-4

TABLE 3 Continued

Agent	Study	Target Symptoms	Dose	Demographics	Significant Side Effects	Primary Outcome(s)
Cyproheptadine (in combination with haloperidol)	Akhondzadeh et al., 2004 ¹⁴³	ABC total score, CARS	Titrated up to 0.2 mg/kg/d	40 children 3-11 y old	none significant, trend toward increased appetite	statistically significant difference in ABC total score and CARS diagnostic screening tool, with unknown clinical significance
Donepezil	Chez et al., 2003 ¹⁴⁴	"autistic behavior," expressive-receptive communication	1.25-2.5 mg/d	43 children 2-10 y old	diarrhea, stomach cramping, irritability	"autistic behavior" statistically, improved on CARS diagnostic screening tool with unknown clinical significance
Naltrexone	Willemssen-Swinkels et al., 1995 ¹⁴⁵	"social behavior," irritability	single 40-mg dose	20 children 3-7 y old	sedation, increased stereotypy	no effect on social behavior; significant decrease on ABC Irritability subscale vs. placebo
	^b Kolmen et al., 1995 ¹⁴⁶	hyperactivity, communication initiation	1 mg/kg/d	13 children 3-8 y old	transient sedation	no significant difference in communication initiation
	^b Feldman et al., 1999 ¹⁴⁷	communication	1 mg/kg/d	24 children, 3-8 y old	transient sedation	no significant difference in multiple communication measurements
	Campbell et al., 1993 ¹⁴⁸	CGI, CPRS, discriminant learning, hyperactivity	0.5-1 mg/kg/d	18 children 3-8 y old	increased aggression and stereotypy	no significant difference on CGI or CPRS or discriminant learning; positive trend for hyperactivity
	Campbell et al., 1990 ¹⁴⁹	hyperactivity, discriminant learning, self-injurious behavior	0.5-1 mg/kg/d	41 children 3-8 y old	none significant	significantly decreased hyperactivity; no effect on discriminant learning; positive trend for self-injurious behavior
Pentoxifylline (in combination with risperidone)	Akhondzadeh et al., 2010 ¹⁵⁰	irritability, hyperactivity, stereotypy, social withdrawal, inappropriate speech	200-600 mg/d	40 children 4-12 y old	sedation, GI effects, increased appetite	significant improvement on ABC Irritability and Social Withdrawal subscales

Note: ABC = Autism Behavior Checklist; ADHDRS = Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale; CYBOCS = Children's Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; CARS = Childhood Autism Rating Scale; CPRS = Children's Psychiatric Rating Scale; EPS = extrapyramidal side effects; GI = gastrointestinal; FDD = pervasive developmental disorder; RUPP = Research Units on Pediatric Psychopharmacology.
^aA positive response in this study was defined as a >25% reduction in the ABC subscale and a Much Improved or Very Much Improved rating on the Clinical Global Impression-Global Improvement (CGI).
^bStudy identified as funded by pharmaceutical industry.
^cA positive response in this study was defined as a greater than 25% decrease in ABC [CYBOCS] compulsions score and a much improved or very much improved rating on the CGI.

James McCracken et al. JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF CHILD & ADOLESCENT PSYCHIATRY(2014)より抜粋

ASD児における標的症狀および併存診断に対する薬物療法の候補について:表3-1

TABLE 1 Selected Potential Medication Options for Common Target Symptoms or Coexisting Diagnoses in Children With ASDs

Target Symptom Cluster	Potential Coexisting Diagnoses	Selected Medication Considerations	Selected References
Repetitive behavior, behavioral rigidity, obsessive-compulsive symptoms	Obsessive-compulsive disorder, stereotypic movement disorder	SSRIs (fluoxetine, fluvoxamine, ditalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)	McDougle et al, ¹²⁸ Buchsbaum et al, ¹²⁹ Sugie et al, ¹³⁰ Hollander et al, ¹³¹ Moore et al, ¹³² Namerow et al, ¹³³ Owley et al, ¹³⁴
		Atypical antipsychotic agents (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)	McDougle et al ¹³⁵
Hyperactivity, impulsivity, inattention	Attention-deficit/hyperactivity disorder	Valproic acid ^a	Hollander et al ¹³⁶
		Stimulants (methylphenidate, dextroamphetamine, mixed amphetamine salts)	Quintana et al, ¹³⁷ Handen et al, ¹³⁸ RUPP Autism Network ¹³⁹
		α_2 -agonists (clonidine, guanfacine)	Fankhauser et al, ¹³⁹ Jaselskis et al, ¹³⁹ Posey et al, ¹³⁹ Scahill et al (RUPP Autism Network) ¹³⁹
		Atomoxetine ^a	Arnold et al, ¹³⁹ Ju et al, ¹³⁹ Posey et al ¹³⁹
Aggression, explosive outbursts, self-injury	Intermittent explosive disorder	Atypical antipsychotic agents (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)	McCracken et al, ¹⁴⁰ Arnold et al, ¹⁴⁰ Shea et al, ¹⁴⁰ RUPP Autism Network, ¹⁴⁰ Troost et al ¹⁴⁰
		Atypical antipsychotic agents (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, ziprasidone)	McCracken et al, ¹⁴⁰ Arnold et al, ¹⁴⁰ Shea et al, ¹⁴⁰ RUPP Autism Network, ¹⁴⁰ Troost et al ¹⁴⁰
		α_2 -agonists (clonidine, guanfacine)	Fankhauser et al, ¹³⁹ Jaselskis et al, ¹³⁹ Posey et al ¹³⁹
		Anticonvulsant mood stabilizers (levetiracetam, topiramate, valproic acid)	Hollander et al ¹³⁶ , Rugino and Samsodk ¹⁴¹ , Handen et al ¹⁴² , Myers ¹⁴³ , Myers and Challman ¹⁴⁴
		SSRIs (fluoxetine, fluvoxamine, ditalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)	McDougle et al, ¹²⁸ Moore et al, ¹³² Namerow et al, ¹³³ Owley et al ¹³⁴
		β -blockers (propranolol, nadolol, metoprolol, pindolol)	Connor et al, ¹⁴⁵ Raley et al, ¹⁴⁶ Myers and Challman ¹⁴⁴

ASD児における標的症狀および併存診断に対する薬物療法の候補について:表3-2

Sleep dysfunction	Circadian rhythm sleep disorder, dyssomnia-not otherwise specified	Melatonin Ramelteon Antihistamines (diphenhydramine, hydroxyzine) α ₂ -agonists (clonidine, guanfacine)	Gannotti et al, ^{1,2,4} Jan and Freeman, ^{1,2,4} Phillips and Appleton, ^{1,2,4} Turk, ^{1,2,4} Owens et al ^{1,2,4} Sigler et al ^{1,2,4} Reed and Findling, ^{1,2,4} Owens et al ^{1,2,4} Mehta et al, ^{1,2,4} Ingrassia and Turk, ^{1,2,4} Posey et al, ^{1,2,4} Owens et al ^{1,2,4} Posey et al ^{1,2,4}
Anxiety	Generalized anxiety disorder, anxiety disorder-not otherwise specified	Mirtazapine SSRIs (fluoxetine, +fluvoxamine, + d-talopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)	Posey et al ^{1,2,4} McDougle et al, ^{1,2,4} Buchsbaum et al, ^{1,2,4} Sugie et al, ^{1,2,4} Hollander et al, ^{1,2,4} Moore et al, ^{1,2,4} Namerow et al, ^{1,2,4} Owley et al ^{1,2,4}
Depressive phenotype (marked change from baseline including symptoms such as social withdrawal, irritability, sadness or crying spells, decreased energy, anorexia, weight loss, sleep dysfunction)	Major depressive disorder, depressive disorder-not otherwise specified	Bupirone Mirtazapine SSRIs (fluoxetine, +fluvoxamine, + d-talopram, escitalopram, paroxetine, sertraline)	Buitelaar et al ^{1,2,4} Posey et al ^{1,2,4} McDougle et al, ^{1,2,4} Moore et al, ^{1,2,4} Namerow et al, ^{1,2,4} Owley et al ^{1,2,4}
		Mirtazapine	Posey et al ^{1,2,4}

TABLE 1 Continued

Target Symptom Cluster	Potential Coexisting Diagnoses	Selected Medication Considerations	Selected References
Bipolar phenotype (behavioral cycling with rages and euphoria, decreased need for sleep, manic-like hyperactivity, irritability, aggression, self-injury, sexual behaviors)	Bipolar I disorder, bipolar disorder-not otherwise specified	Anticonvulsant mood stabilizers (carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate, valproic acid)	Kowatch and DeBello, ^{1,2,4} Myers and Challman ^{1,2,4}
		Atypical antipsychotic agents (risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, aprasidone)	Cheng-Shannon et al, ^{1,2,4} Kowatch and DeBello, ^{1,2,4} Myers, ^{1,2,4} Myers and Challman ^{1,2,4}
		Lithium	DeLong, ^{1,2,4} Karbeshian et al, ^{1,2,4} Steingard and Biederman, ^{1,2,4} Myers, ^{1,2,4} Myers and Challman ^{1,2,4}

RUPP indicates Research Units on Pediatric Psychopharmacology.

¹At least 1 published double-blind, placebo-controlled trial supports use in patients with an ASD.

²Double-blind placebo-controlled trial.

³Review article.

⁴Open-label trial or retrospective chart study.

*Case report.

American academy of pediatrics(AAP: 米国小児科学会)より提唱されている薬物療法を行う際のクリニカルアプローチ:表4

TABLE 2 Clinical Approach to Psychopharmacologic Management

Identify and assess target behaviors

- Parent/caregiver interview
 - Intensity
 - Duration
 - Exacerbating factors/triggers (time, setting/location, demand situations, denials, transitions, etc)
 - Ameliorating factors and response to behavioral interventions
 - Time trends (increasing, decreasing, stable)
 - Degree of interference with functioning
- Consider baseline behavior-rating scales and/or baseline performance measures/direct observational data
- Include input from school staff and other caregivers

Assess existing and available supports

- Behavioral services and supports
- Educational program, habilitative therapies
- Respite care, family psychosocial supports

Search for medical factors that may be causing or exacerbating target behavior(s)

- Consider sources of pain or discomfort (infectious, gastrointestinal, dental, allergic, etc)
- Consider other medical causes or contributors (sleep disorders, seizures, menstrual cycle, etc)

Complete any medical tests that may have a bearing on treatment choice

Consider psychotropic medication on the basis of the presence of

- Evidence that the target symptoms are interfering substantially with learning/academic progress, socialization, health/safety (of the patient and/or others around him or her), or quality of life
- Suboptimal response to available behavioral interventions and environmental modifications
- Research evidence that the target behavioral symptoms or coexisting psychiatric diagnoses are amenable to pharmacologic intervention

Choose a medication on the basis of

- Likely efficacy for the specific target symptoms
- Potential adverse effects
- Practical considerations such as formulations available, dosing schedule, cost, and requirement for laboratory or electrocardiographic monitoring
- Informed consent (verbal or written) from parent/guardian and, when possible, assent from the patient

Establish plan for monitoring of effects

- Identify outcome measures
- Discuss time course of expected effects
- Arrange follow-up telephone contact, completion of rating scales, reassessment of behavioral data, and visits accordingly
- Outline a plan regarding what might be tried next if there is a negative or suboptimal response or to address additional target symptoms
 - Change to a different medication
 - Add another medication to augment a partial or suboptimal therapeutic response to the initial medication (same target symptoms)
 - Add a different medication to address additional target symptoms that remain problematic
- Obtain baseline laboratory data if necessary for the drug being prescribed and plan appropriate follow-up monitoring

Explore the reasonable dose range for a single medication for an adequate length of time before changing to or adding a different medication

Monitor for adverse effects systematically

Consider careful withdrawal of the medication after 6–12 mo of therapy to determine whether it is still needed

Adapted from Myers SM. The status of pharmacotherapy for autism spectrum disorders. *Expert Opin in Pharmacother.* 2007;8:1579–1603; and Myers SM, Challman TD. Psychopharmacology: an approach to management in autism and intellectual disabilities. In: Accardo PJ, ed. *Copute & Accardo's Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood*. 3rd ed. Baltimore, MD: Paul H. Brookes; 2007: In press.

Myers SM, Johnson CP. Pediatrics(2007)より抜粋 9

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

ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法及び児童青年期患者 における薬物療法の適応外使用に関する研究

担当責任者 飯田 順三 奈良県立医科大学医学部看護学科教授

研究協力者 辻井 農亜 近畿大学医学部精神神経科学教室講師

山室 和彦 奈良県立医科大学医学部精神医学講座医員

研究要旨

本邦での実態を踏まえて児童青年期の ADHD と ASD が併存した児童青年期患者の薬物療法の標準化を行う際に参考となるように、最近の国際的に標準的な情報を文献検索で収集し検討を行った。また、日本児童青年精神医学会薬物療法に関する検討委員会による調査にて、本邦における児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用の実態が調査された。

児童青年期の ADHD と ASD が併存した児童青年期患者の薬物療法に関しては、抗 ADHD 薬の効果が認められている一方で、副作用の頻度が比較的高いことや、また抗 ADHD 薬と向精神薬の併用に関する論文は僅かであるため、本邦での実態調査の必要性が示唆された。また、児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用に関しては、適応外処方が広く行われていることや、適応外使用を望まれない経験をしたことのある医師が比較的多いこと、さらには適応外使用であることを説明する際に親（保護者）のみへ説明するよりも、親（保護者）と子どもへ説明する方がその割合が高くなることが示された。今後も適応外使用に関する本邦におけるエビデンスの蓄積および構築が望まれた。

A. 研究目的

多動症（ADHD）は、DSM-IV-TR では両者の症
広汎性発達障害（PDD）および注意欠如・ 状項目を共に満たす場合、広汎性発達障害

(PDD) の診断を優先し、両者の併存は認め
ていなかった。しかし、DSM-5 では PDD から
自閉スペクトラム症 (ASD) へと診断基準の
大きな変更があっただけでなく、ASD と
ADHD との併存が認められるようになり注目
を集めている。

本邦における ADHD に対する薬物治療に
関しては、現時点では中枢神経刺激薬であ
る methylphenidate hydrochloride 徐放剤
(MPH) および選択的ノルアドレナリン再取
り込み阻害薬である atomoxetine (ATX) の
2 剤が適応となっている。しかし、現時点で
は児童青年期患者における ADHD の治療ガ
イドラインは確立しているものの、ASD と
ADHD の併存症例に対する治療ガイドライン
は確立していない。また、ASD や ADHD だけ
ではなく、さまざまな児童青年期患者に対
する向精神薬の適応は本邦では僅かである
ため、適応外使用を止むを得ず行っている
ケースが散見される。そのため、児童青年期
患者における ASD と ADHD の併存症例につい
て、薬物療法に関する情報の収集と検討を
進め、本邦の実態に適した薬物治療の標準
化を目指すとともに、日本児童青年精神医

学会の医師会員における児童青年期患者に
対する向精神薬の適応外使用の現状を明ら
かにすることを目的とした。

B. 研究方法

ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に
対する薬物療法に関しては、PubMed を用い
て過去 15 年間の児童青年期における ADHD
と ASD の併存症例に対する薬物療法に関す
るランダム化比較試験およびメタ解析研究
を中心に文献検索を行い、整理し検討を行
った。

児童青年期患者に対する向精神薬の適応
外使用に関しては、日本児童青年精神医学
会薬物療法に関する検討委員会にて調査が
行われた。日本児童青年精神医学会の医師
会員 1970 名に対してアンケートを郵送し、
回答を求めた。アンケートの内容は、向精神
薬の適応外使用の有無、また適応外使用に
ついて親 (保護者) または患児に対して説明
を行っているか、さらに適応外使用を行っ
た薬剤についてなどである。

(倫理面への配慮)

本研究のアンケート調査にあたり、回答

者の匿名性には最大限に配慮し、個人を特定できないようにし、アンケートの内容も患者の個人情報と同定し得るものを含まないように配慮した。

C. 研究結果

1) ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法

① MPH (表 1)

ADHD と ASD の併存症例に対する MPH の有効性に関しては、5.6 歳から 11.2 歳の 13 名の患児を対象として、プラセボと MPH 0.3/0.6mg/kg の二重盲検クロスオーバー法で試験が行われた¹。MPH 群を 1 週間投与した群は、プラセボ群と比較して、教師評価の Conners 評価尺度および異常行動チェックリスト (ABC) スコアの多動、不適切な会話サブスケールスコアにおいて有意に改善したが、自閉症症状 (CARS) では改善は認めなかった。一方で、有害事象として、社会的ひきこもりや易刺激性が認められた。

次に、5 歳から 14 歳の 72 名の患児を対象として、プラセボと MPH 0.125/0.25/0.5mg/kg の二重盲検クロスオ

ーバー法で試験が行われた²。MPH を 2 週間投与した群では、プラセボ群と比較して、臨床全般改善度 (CGI) および親・教師評価の ABC スコアのうち多動サブスケールスコアで有意に改善した。しかし、ADHD 単独例に比べて有効性が低く、有害事象による中断率が高かった。

最後に、3 歳から 5 歳の患児を対象として、プラセボと MPH 1.25mg から 10mg の範囲内の用量による二重盲検クロスオーバー法で試験が行われた³。MTX を 2 週間投与した群では、プラセボ群と比較して、親評価の Conners 評価尺度で有意に改善した。しかし、有害事象として、半数に常同行動や易刺激性の増加、胃部不快感、睡眠障害などを認め、1 人は中断した。

これらの試験のメタ解析によると、ADHD と ASD の併存症例に対して、MPH の有効性が示され、特に多動性に関して有意な改善を認めた⁴。易刺激性や常同性に関しては有意ではないが、改善傾向がみられた。一方で有害事象として、食欲低下、不眠、抑うつ症状、易刺激性および社会的ひきこもりの増悪が認められた。

表 1 MPH に関する論文

報告	対象患者	年齢	研究デザイン	用量	期間	結果
Handén et al. (2009) ¹⁾	13人 (男児10人、女児3人) 自閉性障害もしくは特定不能の広汎性発達障害	5.6歳から11.2歳	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	0.3mgもしくは0.6mg/kg	2週間	教師評定のConners評価尺度およびABCスコアで有意に改善
RUPP Autism Network (2005) ²⁾	72人 (男児59人、女児13人) 自閉スペクトラム症	5歳から14歳	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	0.125mg、0.25mgもしくは0.5mg/kg	4週間 (引き続く5週間) 二重盲検試験	CGIおよび概・教師評定のABCスコアで有意に改善
Chouman et al. (2009) ³⁾	14人 自閉スペクトラム症(12人) もしくは知的障害(2人)	3歳から5歳	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	1.25mgから10mg	4週間	教師評定のConners評価尺度で有意に改善

② ATX (表 2)

ADHD と ASD の併存症例に対する ATX の有効性に関しては、5 歳から 15 歳の患児を対象として、プラセボと ATX 0.25 mg/kg から 1.4mg/kg の範囲内の用量による二重盲検クロスオーバー法で試験が行われた⁵⁾。ATX 群を 6 週間投与した群は、プラセボ群と比較して、ABC スコアのうち多動サブスケールスコアおよび DSM-IV の多動性・衝動性の項目で有意に改善した。さらに、忍容性は高く、常同性の増悪は認めなかった。

次に、6 歳から 17 歳の 97 名の患児を対象として、プラセボと ATX 1.2mg/kg の二重盲検クロスオーバー法で試験が行われた⁶⁾。ATX 群を 4 週間投与した群は、プラセボ群と比較して、ADHD 評価スケール (ADHD-RS) が有意に改善した。一方で有害事象として、悪心、食欲不振、倦怠感、早朝覚醒などを認

めた。

総じて、ADHD と ASD の併存症例に対する薬物療法においては有効性が認められるが、主に多動性に対する有効性であった。しかし、ADHD 単独例と比較して、有効率は低く、有害事象も出現しやすいという結果であった。さらに、ASD の中核症状に対する効果を認めたという報告もあるが、容量設定や評価尺度もさまざまであった。

表 2 ATX 徐放剤に関する論文

報告	対象患者	年齢	研究デザイン	用量	期間	結果
Arnold et al. (2006) ⁵⁾	16人 自閉スペクトラム症	5歳から15歳	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	0.25mgから1.4mg/kg (最大100mg)	12週間	ABC スコア および DSM-IV の多動性・衝動性の項目で有意に改善
Horsternkamp et al. (2012) ⁶⁾	97人 自閉スペクトラム症	6歳から17歳	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験	1.2mg/kg	8週間	ADHD-RS および教師評定の Conners 評価尺度で有意に改善

③抗精神病薬

Risperidone の有効性に関しては、5 歳から 15 歳の 79 名を対象として、プラセボと risperidone 0.01~0.06mg/kg の二重盲検比較試験が行われた⁷⁾。プラセボ群と比較して、易刺激性、行動障害、不安や多動が有意に改善した。また、aripiprazole の有効性に関しては、6 から 17 歳の 218 名を対象として、プラセボと aripiprazole 5, 10 もし

くは20mgの二十盲検比較試験が行われた⁸。
プラセボと比較して、癇癇、攻撃性や自傷行為が有意改善した。

④抗うつ薬

Fluoxetineの有効性に関しては、5歳から16歳の45名を対象として、プラセボとfluoxetine 0.3~0.8mg/kgの二重盲検クロスオーバー試験が行われた⁹。プラセボと比較して、小児Yale-Brown強迫症状尺度(CY-BOCS)の強迫行動スコアが有意に改善した。また、citalopramの有効性に関しては、5歳から17.3歳の149名を対象として、プラセボとcitalopram 2.5~20mgの二重盲検比較試験が行われたが¹⁰、プラセボと比較して有意な改善は認めなかった。

⑤Valproate sodium

Valproate sodiumの有効性に関しては、5歳から17歳の27名を対象として、プラセボとvalproate sodium(血中濃度50から100mcg/ml)の二重盲検比較試験が行われた¹¹。プラセボと比較して、CGI-易刺激性やABCスコア-易刺激性スコアにおいて有意に

改善がみられた。

2) 児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用

2013年10月に日本児童青年精神医学会に所属する医師会員1970名にアンケート調査を実施し、2013年12月31日までに696名から回答を得た(有効回答率35.3%)。対象者の91.0%(633名)が向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した。

① 向精神薬の適応外使用についての説明

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、81.0%(513名)が「親(保護者)に説明する」と回答し、また、33.6%(213名)が「子どもに説明する」と回答した。

② 向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験

向精神薬の適応外使用について「したことがある」と回答した633名のうち、向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験について31.6%(200名)が「時々」、2.5%

(16名)が「しばしば」、そして0.2%(1名)が「頻回」と回答し、向精神薬の適応外使用をしたことがある対象者の34.3%(217名)が向精神薬の適応外使用について説明をすることで、その処方を望まれなかった経験をしていた。一方、55.6%(352名)が適応外使用を望まれなかった経験を「ない」と回答した。

③ 向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験

向精神薬の適応外使用を望まれなかった経験の割合をみると、「親(保護者)のみに説明する」群は32.4%(94名)、「親(保護者)と子どもに説明をしている」群は50.2%(106名)が適応外使用を望まれなかった経験があると回答し、2群間でその割合に有意な差がみられた(Fisher's exact test, $p = 0.0001$)。つまり、親(保護者)のみに説明するときよりも、親(保護者)と子どもに説明をするとき、適応外使用を望まれないことを経験する割合が高かった。

④ 適応外使用を行うことの多い薬剤

向精神薬の適応外使用を行うとき、1番目に選択される最も多い薬剤として80.4%(509名)が「抗精神病薬」と回答し、2番目に選択される薬剤として32.7%(207名)が「抗うつ薬」、26.5%(168名)が「抗てんかん薬/気分安定薬」と回答した。3番目に選択される薬剤をみると、17.4%(110名)が「抗てんかん薬/気分安定薬」、15.8%(100名)が「抗うつ薬」、10.7%(68名)が抗不安薬と回答した。

D. 考察

1) ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法

以上の結果のようにASDに伴うADHDの症状に対してエビデンスを概観した。ASDとADHDの併存症例に対してMTXおよびATXは有効であり、また易刺激性や興奮性に対してrisperidoneが有効であることが示唆された。いずれにおいても、ASDに関連した症状あるいは併存疾患への効果であることに留意しなければならない。また、薬剤によってはADHD単独症例よりADHDに併存疾患が

ある症例の方が副作用の発現率が高いと報告されており、忍容性に関する今後の調査が必要であると思われた。さらに、実際の臨床においては、MTX もしくは ATX に他の向精神薬を併用することもあるが、今回調査した論文ではいずれも単剤によるものであるため、併用する薬剤、その薬剤を選択する根拠や何剤まで使用することがあるかなど本邦の臨床に則した調査が必要であると考えられた。

2) 児童青年期患者に対する向精神薬の適応外使用

諸外国における向精神薬の適応外使用に関する報告をみると、オーストラリアの小児科医と児童精神科医 622 人を対象とした報告では、対象者の 40% に適応外使用の経験があること¹²、イギリスの知的障害または精神疾患をもつ青年期入院患者 56 人を対象にした調査では、対象者の 67.9% が 1 つ以上の向精神薬を内服しており、その 46.4% は少なくとも 1 つの向精神薬が適応外使用されていたこと¹³などが報告されている。今回の結果は、諸外国の報告に比べて

適応外使用の経験を有する割合は高いと考えられ、本邦では「ドラッグ・ラグ」が未だ存在し、小児での開発はさらに遅れることから適応外使用とならざるを得ないことが挙げられた¹⁴。

向精神薬の適応外使用についての説明は対象者が精神疾患や知的障害に関わらず、小児を対象とした研究において、約 30～80% が適応外使用についてのインフォームド・コンセントを得ていないか、適応外使用をすることを両親に伝えていないと報告されている¹⁵⁻¹⁷。これは今回の研究の割合と比較し低かったが、調査方法も異なることから一概に比較することは出来ず、今後の検討が求められる。

今回の調査では、対象者の 34.3% が向精神薬の適応外使用について説明をすることで、その使用を望まれなかったという経験をしていた。イギリスにおける親（保護者）に対する調査において、子どもへの医薬品の適応外使用が危険であると考えていた対象者は僅か 1.8% であったが、副作用を含めた医薬品の適応外使用についての説明がなされた後には、その割合は 62.4% へと明ら

かに増加しており，適応外使用についての情報は治療には否定的に作用する可能性が示唆されており¹⁸，今回の研究と一致していた。また，親と子どもに説明をする際には，その概念や副作用をより平易に分かりやすく説明を行うと推察され，そのことが親の適応外使用についての理解を深め，適応外使用を望まないという結果に繋がった可能性も考えられた。

E. 結論

ADHD と ASD が併存した児童青年期患者に対する薬物療法の標準化を行う際に参考とすべく，最近の国際的に標準的な情報の収集と検討を行った。今後は，本邦における実態を把握するためにアンケート調査を実施し，両者を踏まえた上で，本邦の実態に適した薬物治療の標準化を目指す。

また，既に実施した本邦での児童青年精神科領域においても向精神薬の適応外使用に関するアンケート調査では，向精神薬の適応外使用が広く行われている実態が明らかになった。適応外使用やその際に求められる説明や配慮への指針に加え，向精神薬

の使用について本邦におけるエビデンスの蓄積，構築が望まれた。

引用文献

1. Handen BL, Johnson CR, Lubetsky M. Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 2000; **30**(3): 245-55.
2. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of general psychiatry* 2005; **62**(11): 1266-74.
3. Ghuman JK, Aman MG, Lecavalier L, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover study of methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in preschoolers with developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2009; **19**(4): 329-39.
4. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2013; **43**(10): 2435-41.
5. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2006; **45**(10): 1196-205.
6. Harfterkamp M, van de Loo-Neus G, Minderaa RB, et al. A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-

- deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2012; **51**(7): 733-41.
7. Shea S, Turgay A, Carroll A, et al. Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics* 2004; **114**(5): e634-41.
 8. Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2009; **48**(11): 1110-9.
 9. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2005; **30**(3): 582-9.
 10. King BH, Hollander E, Sikich L, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of general psychiatry* 2009; **66**(6): 583-90.
 11. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2010; **35**(4): 990-8.
 12. Efron D, Hiscock H, Sewell JR, et al. Prescribing of psychotropic medications for children by Australian pediatricians and child psychiatrists. *Pediatrics* 2003; **111**(2): 372-5.
 13. Connor DF, Ozbayrak KR, Harrison RJ, Melloni RH, Jr. Prevalence and patterns of psychotropic and anticonvulsant medication use in children and adolescents referred to residential treatment. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 1998; **8**(1): 27-38.
 14. Haw C, Stubbs J. Off-label use of antipsychotics: are we mad? *Expert opinion on drug safety* 2007; **6**(5): 533-45.
 15. McLay JS, Tanaka M, Ekins-Daukes S, Helms PJ. A prospective questionnaire assessment of attitudes and experiences of off label prescribing among hospital based paediatricians. *Archives of disease in childhood* 2006; **91**(7): 584-7.
 16. Mukattash TL, Wazaify M, Khuri-Boulos N, Jarab A, Hawwa AF, McElnay JC. Perceptions and attitudes of Jordanian paediatricians towards off-label paediatric prescribing. *International journal of clinical pharmacy* 2011; **33**(6): 964-73.
 17. Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, McElnay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *European journal of clinical pharmacology* 2011; **67**(5): 449-61.
 18. Mukattash TL, Millership JS, Collier PS, McElnay JC. Public awareness and views on unlicensed use of medicines in children. *British journal of clinical pharmacology* 2008; **66**(6): 838-45.

- F. 研究発表
1. 論文発表
- Increased prefrontal hemodynamic change after atomoxetine administration in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy
 Toyosaku Ota, Junzo Iida, Yoko Nakanishi, Masayuki Sawada, Hiroki Matsuura, Kazuhiko Yamamuro, Shotaro Ueda, Mitsuhiro Uratani, Naoko Kishimoto, Hideki Negoro, Toshifumi Kishimoto
 Psychiatry and Clinical Neurosciences 2014
 Paliperidone extended release for the treatment of pediatric and adolescent patients with Tourette's disorder
 Kazuhiko Yamamuro, Manabu Makinodan, Toyosaku Ota, Junzo Iida, Toshifumi Kishimoto
 Annals of General Psychiatry 13 2014
 Levetiracetam improved disinhibitory behavior in Non Convulsive State Epilepticus
 Kazuhiko Yamamuro, Hiroki Yoshino, Kentaro
- Tamura, Toyosaku Ota, Toshifumi Kishimoto
 Annals of General Psychiatry 13 2014
 大人の ADHD
 山室 和彦, 飯田 順三
 精神科 25(3) 320-325 2014
 日本における広汎性発達障害の診断・治療の標準化
 太田 豊作, 飯田 順三, 岩坂 英巳
 臨床精神医学 43 (6) 927-942 2014
 DSM-5 を理解するための基礎知識 第 3 回
 神経発達症群/神経発達障害群と秩序破壊的・衝動制御・素行症群
 齋藤 卓弥, 岡田 俊, 田中 究, 本城 秀次, 飯田 順三, 松本 英夫
 精神神経学雑誌 116 (4) 332-338 2014
 成人期 ADHD の薬物療法
 飯田順三
 日本医師会雑誌 143 (7) 1462 2014
 神経化学と統合失調症
 山室 和彦, 牧之段 学, 岸本 年史

精神科 25 (6) 587-592 2014

福岡

子どもの統合失調症について

大人の ADHD の臨床像 (シンポジウム)

山室 和彦, 飯田 順三

飯田 順三

健康教室 771 (2) 80-82 2015

第 110 回日本精神神経学会総会 H26.6

横浜

2. 著書

アスペルガー症候群の子どもたち その病
像論の誕生から消滅まで

思春期から成人期の発達障害の理解 (基調
講演)

飯田 順三, 太田 豊作, 山室 和彦

飯田 順三

合同出版 2014

第 66 回精神保健シンポジウム H26.9 奈

良

3. 学会発表

Social isolation reduces excitatory
synaptic transmission in medial
prefrontal cortex

児童青年期患者に対する向精神薬の適応外
使用についての意識調査

Kazuhiko Yamamuro

辻井 農亜, 泉本 雄司, 宇佐美 政英, 岡

DFS-JPJS Symposium Munich, Germany 2014

田 俊, 齊藤 卓弥, 根来 秀樹, 飯田 順

三

ARMS への早期 CBT 導入を試みた 15 歳女児
の 1 例

第 55 回日本児童青年精神医学会総会,

H26.10 浜松

岸本直子, 太田豊作, 中西葉子, 山室和彦,
盛本翼, 飯田順三, 岸本年史

隠れた発達障害を見逃さないために (シン
ポジウム)

第 15 回日本サイコセラピー学会 H26.3

飯田 順三

第 10 回 日本小児科医会生涯研修セミナー

H26.10 奈良

発達障害の併存障害に対する予防と対応について（教育講演）

飯田 順三

第 18 回日本精神保健・予防学会学術集会

H26.11 東京

ARMS への CBT による治療的介入を試みた 15

歳女児の 1 例

第 18 回日本精神保健・予防学会学術集会

H26.11 東京

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

児童精神科または小児科の精神発達外来での服薬についてのアンケート （自由記述による調査）

担当責任者 辻井 正次 中京大学現代社会学部 教授

研究協力者 上宮 愛 浜松医科大学子どもこころの発達研究センター

研究要旨

自閉スペクトラム症（ASD）診断を受けている18歳以下の子どもの保護者で、当事者団体の会員（N=19）を対象として、診断内容および薬物療法（薬物療法の経験、副作用と思われる／疑われる経験、薬物療法に対する抵抗感）に関する予備的な調査（自由記述式）を実施した結果、16名の保護者の子どもが薬物療法を経験し、その11名が副作用の経験も有していた。医師による薬効の十分な説明や、薬物療法に関するさらなる情報提供が必要であることが明らかになった。

A. 研究目的

発達障害を含む児童・思春期障害疾患の薬物療法を考えていく上で、実際に薬物療法を受ける児童やその家族が、薬物療法をどのように捉え、どのような点に配慮していくことが必要であるのか、当事者や家族のニーズを把握することを目的とする。

当事者団体であるアスペ・エルデの会倫理委員会で調査実施が承認され、倫理面での問題がないことが認められている。当事者家族に対する十分な配慮のもとで調査は実施された。今後、量的調査実施に向けて、浜松医科大学倫理委員会の審査を受ける予定である。

B. 研究方法

自閉スペクトラム症（ASD）診断を受けている18歳以下の子どもの保護者で、当事者団体の会員（N=19）を対象として、診断内容および薬物療法（薬物療法の経験、副作用と思われる／疑われる経験、薬物療法に対する抵抗感）に関する予備的な調査（自由記述式）を実施した。今後、予備的調査結果を基に質問紙を作成し大規模な量的調査を実施していく予定である。

（倫理面への配慮）

C. D. 研究結果及び考察

1) 診断について

調査に参加した19名の保護者の子どもの診断時期については、7名が3歳以前、4歳1名、5歳3名、6歳2名、7歳1名、9歳以上が3名、未回答2名であった。また、診断を受けた際の医師からの説明等の有無については、“診断名のみ口頭で伝えられた”回答者が8名、“詳しい結果や症状についての説明を受けた（文書ありを含む）”回答者が10名、未回答が1名であった。“診断名