

のみ口頭で伝えられた”参加者のうち1名は、後に心理士より別の専門家を紹介され、より詳しい説明を受けたと回答した。

2)薬物療法の経験について

服薬経験の有無については19名中16名が“経験有り”と回答し、3名が“経験無し”と回答した。薬物療法の経験のあると答えた保護者16名の、薬物療法の開始時期については、多くは就学後に服薬が開始されている(就学前後3歳以下-3名、4-6歳頃-4名、7歳-3名、9歳以上-6名)。診断から薬物療法を開始するまでの期間については、診断を受けた年齢から開始したのが4名、1年以内に開始したのは2名、3年以内に開始したのが1名、4年以上の期間を経て開始したのは5名、そして、診断前から開始していた人が2名であった(未回答2名)。このことから、多くの場合、ASDの診断を受けてから3年以内に薬物療法が開始されていることが窺われる。また処方時、ほとんど全てのケースで、医師からの説明、副作用についての説明等があった。症状としては、暴力的行為(“興奮時の家族への暴力”、“暴れる”など4ケース)、多動(7ケース)が薬物療法の開始理由として多かった。服薬内容に関しては、リスペリドンを服用するケースが多かった(8名)。その他、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンという回答があり、服薬時の状態を反映するように、気分の高まりや興奮を沈静させる効能を示す薬剤が多く処方されていた。約半数のケースで、同時に複数の薬剤を処方され、主要な薬と飲み合わせる形で数種類の薬を時期により様々服用していた。服薬の効果に関して、ほとんどの保護者(15名)

が服薬の効果を実感しており、服薬の効果がないと回答したのはわずか1名であった。このことから、服薬によって、服薬前の不応状態がある程度緩和したものと考えられる。

薬物療法の経験からどのような時に薬物療法を行うべきと考えるかについて、ほとんどの保護者が、患者本人やその家族が不応状態に陥る際に薬物療法の必要性を感じていることが窺えた。具体的には、「患者本人が辛さを感じる」、「家族などの周囲の人に迷惑がかかる」、「日常生活に支障が出た場合」という回答が多かった。

3)副作用について

薬物療法の経験がある16名の、副作用についての回答については半数以上のケース(11名)で副作用が見られた。6名が眠気や睡眠に関するものであり、過剰な眠気のための不応行動が多く見られた。その他、食欲不振・増進が3名、吐き気・頭痛が2名、感覚過敏、痙攣などの回答があった。副作用の対処法については、“医師への相談”が6名で、医師の対応については“薬の変更”6名、“対応方法の説明”2名、“状態の説明”1名であった。

4)薬物療法に対する考え、意見

多くの保護者が投薬に抵抗感を持ちながら、一方で子どもの症状改善への期待を抱いている事が窺われた。また、「本人の混乱を解消し、自己肯定感をあげ、対処のきっかけとして用いる」、「支援のシステムが成熟し、確立されるならば、薬物療法は緊急対応のレベルに留めるべき」などの意見もある。そして、薬物療法に関する抵抗感について

は、薬の説明責任を果たすこと、服用する本人が副作用や効果を理解することである程度解消されるという意見がみられた。“医師の心理教育（服薬に関する教育）”，“診断する医師の発達障害に関する理解，知識の向上”，“保護者間で薬物療法に関する情報の共有，話し合いの場を設ける事の必要性”を指摘する回答等が見られた。

E. 結論

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。医師による薬物療法の説明においては十分な説明をもつことや，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。

F. 研究発表

1. 論文発表

辻井 正次. 発達障害研究の展望と意義：社会的側面を中心に（特集 シリーズ・発達障害の理解(3)発達障害研究の最前線）. 臨床心理学, 14(3), 331-336, 2014.

辻井 正次. 特集発達障害 障害特性に応じた支援のあり方—地域連携ネットワークによる支援. 公衆衛生, 78, 6, 378-381, 2014.

辻井 正次. 発達障害と身体運動：発達性協調運動障害という視点から（発育発達とバイオメカニクス）. バイオメカニクス

研究, 18, 1, 31-37, 2014.

辻井 正次. 大人になった発達障害の人たちが抱える課題と可能な支援（特集 シリーズ・発達障害の理解(5)成人期の発達障害支援）. 臨床心理学, 14, 5, 617-621, 2014.

辻井 正次. 発達障害の現状と子どもを支援する専門機関の連携と今後の課題（特集 シリーズ・発達障害の理解(4)学校教育と発達障害）--（学校・教育と発達障害）. 臨床心理学, 14, 4, 472-476, 2014.

辻井 正次. 発達障害児を支える生涯発達支援システム（特集 シリーズ・発達障害の理解(6)発達障害を生きる）--（当事者と支援者が協働する支援の視点）. 臨床心理学, 14, 6, 827-830, 2014.

辻井 正次. 発達障害の人たちの親亡き後を考えるために：地域の中での生活を支援する(2). Asp heart：広汎性発達障害の明日のために, 13, 1, 94-96, 2014.

中村和彦・鈴木勝昭・尾内康臣・辻井正次・森則夫. 特集：自閉症の分子基盤. 自閉症のPET 研究について. 分子精神医学, 14, 2, 88-98. 2014.

平島太郎・伊藤大幸・岩永竜一郎・萩原 拓谷 伊織・行廣隆次・大西将史・内山登紀夫・小笠原恵・黒田美保・稲田尚子・原 幸一・井上雅彦・村上隆・染 木史緒・中村和彦・杉山登志郎・内田裕之・市川宏伸・辻井正次. 日本版青年・成人感覚プロフィールの構成概念妥当性：自閉症サンプルに基づく検討. 精神医学, 56, 123-132.

伊藤大幸・松本かおり・高柳伸哉・原田新・大嶽さと子・望月直人・中島俊思・野田航・田中善大・辻井正次: ASSQ 日本語版の心理測定学的特性の検証と短縮版の開

- 発. 心理学研究, 85, 3, 304-312. 2014.
- 田中善大・伊藤大幸・高柳伸哉・原田新・野田航・大嶽さと子・中島俊思・望月直人・辻井正次: 小中学校における友人関係問題に対する ASD 傾向及び ADHD 傾向の影響の検討. 精神医学, 56, 501-510. 2014.
- 田中善大・野田航・恵藤絢香・岩崎美佳・辻井正次. 不安に対する認知行動療法プログラムの効果の検討 発達障害または学習・対人面の困難さを持つ児童・青年を対象として. 小児の精神と神経, 54, 2, 175-183. 2014.
- 尾辻秀久・村木厚子・下山晴彦・辻井正次・村瀬嘉代子・森岡正芳. 発達障害の理解(4) 学校教育と発達障害 社会的支援と発達障害(3)(承前). 臨床心理学, 14, 4, 461-465. 2014.
- 内田裕之・明翫光宜・稲生慧・辻井正次. 自閉症スペクトラム障害の風景構成法の特徴 構成型の視点から. 小児の精神と神経, 54, 1, 29-36. 2014.
- Shabeesh Balan, Yoshimi Iwayama, Motoko Maekawa, Tomoko Toyota, Tetsuo Ohnishi, Manabu Toyoshima, Chie Shimamoto, Kayoko Esaki, Kazuo Yamada, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Masayuki Ide, Motonori Ota, Satoshi Fukuchi, Masatsugu Tsujii, Norio Mori, Yoichi Shinkai, Takeo Yoshikawa. Exon resequencing of H3K9 methyltransferase complex genes, EHMT1, EHTM2 and WIZ, in Japanese autism subjects. Molecular Autism, 5, 1, 49. 2014.
- Ayyappan Anitha, Ismail Thanseem, Kazuhiko Nakamura, Mahesh M Vasu, Kazuo Yamada, Takatoshi Ueki, Yoshimi Iwayama, Tomoko Toyota, Kenji J Tsuchiya, Yasuhide Iwata, Katsuaki Suzuki, Toshiro Sugiyama, Masatsugu Tsujii, Takeo Yoshikawa, Norio Mori. Zinc finger protein 804A (ZNF804A) and verbal deficits in individuals with autism. Journal of psychiatry & neuroscience, 39(5):294-303, 2014.
- Mahesh Mundalil Vasu, Ayyappan Anitha, Ismail Thanseem, Katsuaki Suzuki, Kohei Yamada, Taro Takahashi, Tomoyasu Wakuda, Keiko Iwata, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Norio Mori. Serum microRNA profiles in children with autism. Molecular Autism, 5:40, 2014.
- Keiko Iwata, Hideo Matsuzaki, Taro Tachibana, Koji Ohno, Saori Yoshimura, Hironori Takamura, Kohei Yamada, Shinsuke Matsuzaki, Kazuhiko Nakamura, Kenji J Tsuchiya, Kaori Matsumoto, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Taiichi Katayama, Norio Mori. N-ethylmaleimide-sensitive factor interacts with the serotonin transporter and modulates its trafficking: implications for pathophysiology in autism. Molecular Autism, 5:33. 2014.
- Miyachi T, Nakai A, Tani I, Ohnishi M, Nakajima S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Tsujii M. Evaluation of Motor Coordination in Boys with High-functioning Pervasive Developmental Disorder using the Japanese Version of the Developmental Coordination

Disorder Questionnaire. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 26, 403-413, 2014.

2. 学会発表

熊崎 博一・岩永 竜一郎・辻井 正次. 自閉症スペクトラムの感覚の問題に対して perospirone が奏効した 2 症例. *小児の精神と神経*, 54, 1, 83-84. 2014.04.

小倉 正義・川上 ちひろ・高柳 伸哉・辻井 正次. 広汎性発達障害児を対象とした心理教育プログラム「視点の換え方」の実施と効果の検討. *小児の精神と神経*, 54, 1, 67-68. 2014.04.

H. Matsuzaki, K. Iwata, K. Nakamura, M. Tsujii, N. Mori. Conference Paper: Specific Hypolipidemia Caused By VLDL Lipolysis in Children with ASD.

2014 International Meeting for Autism Research, 05/2014.

M. Tsujii, W. Noda, T. Hagiwara, K. Suzuki, S. Higo. The Life of Adults with ASD in Japan: Are They Having a Happy Adulthood? 2014 International Meeting for Autism Research, 05/2014.

M. M. Vasu, A. Ayyappan, I. Thanseem, K. Suzuki, M. Tsujii, T. Sugiyama, N. Mori. Serum miRNA profile in children with autism. IMFAR, 05/2014.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

③ 少量薬物治療の検討
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

少量薬物治療の検討

担当責任者 杉山 登志郎 浜松医科大学児童青年期精神医学講座特任教授

高貝 就 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター特任准教授

研究要旨

発達障害を含む児童・思春期精神疾患に対する少量薬物療法の有効性を検討した。

A. 研究目的

現在、向精神薬を巡る多剤大量処方が必要な社会問題になっており、児童症例も例外ではない。多剤併用となるのは単剤処方が無効であるからであり、無効である理由は誤診である。児童精神科における誤診のうち発達障害の見落としとトラウマの見落としによるものが多い。加えて、この両者が複合した症例に対する臨床的な検討では、極めて少量の処方、漢方薬、さらにトラウマ処理の治療が有効であることがある。また、向精神薬の中には、投与量と効果について非直線的な相関を示すものがある可能性が推測される。以上についてエビデンスを確立するためには、臨床経験の蓄積を始めとした検証が必要であると考えられる。

1. 薬物療法をめぐる混乱とその背景

向精神薬の多剤大量処方は大きな問題であり、ガイドラインも発表されている(国立精神・神経医療研究センター、2013)。また、臨床の現場からも薬物療法への偏重に対する警鐘が発せられている。多剤大量処方の

背景として、和田は日本精神神経学会が専門医のための薬物療法に関する e-learning の冒頭で、難治性のものがあること、薬に頼りすぎた治療が行われていること、見かけ上の治療抵抗性が少なくないことを挙げているが、いずれも正確な診断が下されているかということが前提となる。児童精神科における誤診の問題は2つの問題に集約できる。一つは発達障害の見落とし、もう一つはトラウマの見落としである。冒頭に症例を提示する。尚、提示症例については患児と保護者に筆者(杉山)より公表に関する許可を取得しているが、匿名の保護のため大幅な改変を行っている。

B. 研究方法

症例1 幻聴を主訴として12歳から治療を開始した女性である。患者の同胞に自閉スペクトラム症(ASD)の者がいる。本人も幼児期に軽度のASDと診断され医療相談を継続していた。小学校中学年より同性の特定集団からいじめに遭い、不登校となった。

学校教師の介入により一旦は解決したが、数年後に患児は再び不登校になった。小児科医を受診し、ここで「殺してやる」など激しい内容の幻聴の存在や、幻聴の主の姿が黒い影のように見えるといった訴えが確認された。その後精神科医に紹介され、当初は統合失調症の診断で抗精神病薬による治療が開始された。しかし幻聴が改善せず、薬物の増量による副作用で終日過鎮静となった。精神症状が改善しないため、さらにそこから紹介を受けて筆者への受診となった。前々医の小児科医からの紹介状によれば診断は「ASD, および統合失調症」であり、「家族状況は複雑で、母親も長年抑うつのため精神科へ受診をしている」と記載されていた。紹介時点での処方は、リスペリドン10mg、オランザピン5mg、アルプラゾラム1.6mg、トリフェキシフェニジル3mg、フルニトラゼパム2mgであった。家族歴と患者の生育歴を洗い直した結果、以下の事情が明らかになった。母親は実母が早く死去し、継母との間に深刻な葛藤を抱えて育った。学校を卒業後に父親と結婚したが、父親は対人関係が苦手でこだわりが強く、時に激高してドメスティック・バイオレンスに至ることがあり夫婦関係は芳しくなかった。母親は父親にはASDの基盤があるのではないかと前々医に話していたという。母親は産後に抑うつ状態が続き患児に確認すると、いじめがあった前後、当時通っていたスポーツサークルのコーチが子どもたちに世話を焼いてくれていて、そのコーチは当時母親とも親しくしていた。患児は、そのコーチから性的被害を受けていたことを開示した。また、当時の記憶は曖昧で正確に想起できないと話

ていた。「殺してやる」という幻聴はそのコーチが「他の人に話したら殺す」という言葉ではないかと確認をすると「そうかもしれない」と述べた。さらに自分の中にかくつもの声がすることがあるという。安全な場所の確認のあとで、自我状態療法への導入を行った。患児には神田橋処方（神田橋、2007, 2009）（後述）を追加し、抗精神病薬を漸減した。また、自我状態療法を実施し、部分人格間のコミュニケーションを計ってもらった。これによって幻聴はなくなった。幻聴の改善は自我状態療法によって解離性幻覚が軽快したためと考えられた。最終的処方は、桂枝加芍薬湯12T、四物湯12T、オランザピン0.8mg、炭酸リチウム2mg、ラメルテオン1mgである。患児は、薬物により過鎮静となっていた時期の方が行動化は治まっていたのであったが、上記の様な減薬を行った後、リストカットや、性化行動などがしきりに生じるようになった。ちなみに母親も筆者の外来にカルテを移し、抗うつ薬を中止して、神田橋処方と、極少量の気分調整剤の服用に切り替えを行った。誤った診断が誤処方を生むことを先に指摘したが、この症例はその典型であり、解離性の幻覚を統合失調症と誤診したことが全てである。抗精神病薬による治療にほとんど反応しない幻覚は解離性ではないかと疑ってみる必要がある。さらにASDから統合失調症という推移はそれほど起きるものではない。さらに家族状況の確認の不足もある。実は母親の場合も典型的な誤診に基づく誤処方の1例である（後述）。

発達障害の見落としとトラウマの見落としが生じる理由は、なんと言ってもカ

テゴリー診断のみによって治療を組むことが一般化したためであろう。

2. 誤診をめぐる幾つかのパターン

親子併行治療の臨床経験を数多く重ねた結果、誤診について以下のようなパターンがあると考えている。

1) 発達障害およびトラウマの経験、知識がないため、発達障害やトラウマに生じた幻聴様、妄想様の訴えを統合失調症と誤診したもの。

2) 発達障害やトラウマが関与していることに気付いていたが、発達障害やトラウマに統合失調症が併存したと判断したもの。症例1はこれに該当する。

3) 発達障害と診断し、トラウマ的な出来事に関連していることに気づいていたが、パニックの頻発や、乱暴な行動への対応に、少なからぬ量の抗精神病薬(抗うつ薬)を処方したというもの。これから述べる症例2がこのパターンに相当する。この3者は発達障害およびそれに掛け算になったトラウマ性の病理を、統合失調症と誤診したかもしくは抗精神病薬によって治療を試みたという例である。表1に、統合失調症とASDの症状の鑑別点を掲げる。昨今、一般精神科医に対する発達障害の啓発は徐々に進んでいるが、ASDにトラウマが複合した場合の対応に関する啓発は児童精神科医に対しても不十分である。

症例2 小学校中学年に初診となった女児である。家族背景は、父親にASDと気分障害があり、父親から母親への夫婦間暴力、子どもたちへの暴言暴力あり。患児は幼児期から集団生活の困難と、パニックが頻発していた。小学校中学年になって、父の病状悪化とそれに伴う家族の多

忙さに呼応して、患児はさらに頻回のパニックを生じるようになった。加えて刃物を振り回して暴れるといった状況が続いたため、約1年間にわたり入院治療を受けたが、退院後もパニックは治まらなかった。この時点で筆者へ紹介があった。転医時点での服薬はフルボキサミン75mg、リスペリドン3mg、レボメプロマジン15mgで、前医の診断は、うつ病、境界性人格障害であった。まず診断の見直しを行い、生育歴から患児にASDの基盤があることを確認した。また父親からの継続的な暴力被害と、父親から母親へのDV目撃があったことも確認した。つまり身体的、心理的虐待の既往があることが判明した。筆者は抗うつ薬はむしろ気分変動の悪化を招いている可能性があるため速やかに減薬し、抗精神病薬は急速に減らすことは易興奮を悪化させる可能性があるため緩徐に漸減した。同時に極少量の炭酸リチウム(2mg)の服用を開始した。これによってパニックの回数は激減した。フルボキサミンは数ヶ月以内に中止し、リスペリドンは2年がかりで中止した。炭酸リチウムを服用した期間は2年間であるが、気分変動は急速な落ち着きを見せた。現在は全く服薬をしていない。こうして薬がなくなると、同時に患児の自己表出の苦手がさがむしろ明らかになった。この症例において、パニックが継続していた原因の一つの要因はSSRIの服用であったと考えられる。さらに薬物療法が中止が可能となってから、初めて解決が必要な本来の問題が浮上してきた。症例2はASDの他に、重篤気分調節症(Disruptive mood dysregulation

disorder ; DMDD, APA 2013) の診断基準を満たしていた。

この新たな診断カテゴリーは、かつて重症気分調節不全 (Severe mood dysregulation; SMD, Brotman et al., 2006) として報告がなされてきたが、DSM-5 で SMD から気分変動が除外された形で DMDD として登場した。DMDD の項目には、子ども虐待との関連の記載がないが、症例 2 のような被虐待児において DMDD と類似した臨床像を数多く経験している。この様な病態に対してうつ病と診断し、成人の治療量の抗うつ薬を処方すると、躁転を生じ気分変動はむしろ悪化するのである。当然のことではあるが、薬物療法の際に、薬理効果と同時に副作用を見るという習慣をわれわれは再度確認をしなければならぬ。症例 2 の場合、SSRI の服用は気分変動にマイナスの影響を与えていたと考えられるからである。van der Kolk (2005) は、Developmental trauma disorder という概念を提唱した。それによれば、トラウマを起点として、脳の変化が生じ、それによって、実に様々な病態が認められるのである (図 1)。

3. 気分障害を巡る誤診のパターン

気分障害をめぐる誤診のパターンは、次の 3 つである。

4) 発達障害およびトラウマの存在に気付かず、気分の落ち込みを持ってうつ病と診断し抗うつ薬を処方したというもの。後述する症例 3 がこれに当たる。

5) 発達障害およびトラウマの存在に気付かず、気分の易変性に対し、双極性障害あるいは人格障害と診断し処方したというもの。

6) 発達障害およびトラウマの存在に気付いていて、気分の易変性に対してうつ病、双極性障害と診断し処方したが、著効が得られなかったため多剤、大量処方になったというもの。症例 4 がこれに当たる。

症例 3 は症例 1 の母親 (40 歳代) である。母親の母も「雰囲気を読めない人」だったという。両親は不仲で、父親から母親への DV が理由で母親が 5 歳の頃、両親は離婚した。母親は対人関係が希薄な人であり、患者 (症例 3) への暴力もあった。父親が再婚した後は継母に養育されたが、この継母からも激しい体罰があったという。学校では孤立しておりいじめ被害が続いていたが、成績は悪くなかった。高校生年齢に男性の友人ができたが、この男性からも暴力があったという。3 年前、出産後抑うつのため精神科を受診し、うつ病という診断で抗うつ薬を処方されたが気分変動はむしろ悪化し、ほぼ寝たきりになる時期と、気分が高揚する時期を交互に繰り返すようになった。また子どもに対して激しい体罰を加えるようになり、患者は精神科への受診を中断した。1 年前、子どもの不調に振り回されたことから精神状態が非常に悪化し、受診を再開した。そしてその後、子どもに伴って筆者の外来に転医し、親子の併行治療が始まった。この時点では、日中はほとんど家で寝ており就労はおろか家事すらも十分にできないと訴えていた。この時点の薬物療法は、ミルタザピン 30mg、パロキセチン 25mg、バルプロ酸 500mg、エチゾラム 3mg、アリピプラゾール 6mg であった。筆者は診断の見直しを行い、ASD および複雑性 PTSD

と診断した。神田橋処方、リチウム少量処方を追加し、ミルタザピン、アリピプラゾールを漸減し、さらに EMDR を用いたトラウマ処理を行なった。受診 2 年後の処方内容は、炭酸リチウム 2mg、アリピプラゾール 0.2mg、ラメルテオン 0.8mg、パロキセチン 5mg (漸減中)、四物湯 2 包、桂枝加芍薬湯 2 包であった。気分変動は著しく改善し、子どもへの体罰もなくなり、3 年ぶりに彼女は仕事に通うことができるようになった。

この症例 3 はいわゆる躁うつ混合状態に相当する。うつ病および双極性障害の診断を巡って、成人の精神医学では混乱が続いている。その論点の中心は、従来の非精神病性うつ病の扱いをどうするかということと、双極性障害の概念をどこまで拡大するのかという問題である。鈴木勝昭 (2014) は、カテゴリー診断の普及に伴って、双極性障害の概念が徐々に拡大された可能性を指摘した。特に Akiskal (1987, 2000) の soft bipolar spectrum が大きな影響を与えたことは確かであろう。しかし、これまでの議論では発達障害とトラウマの複合に関する視点が欠如していた。発達障害とトラウマは、極めて複雑な絡み合いを示す (杉山、2014)。発達障害はトラウマを呼び込みやすい。その場合は、元々の生物学的基盤に、トラウマという強烈な負荷が脳に影響を及ぼすことになる。ASD における強度行動障害、触法、ADHD における非行化など、発達障害の転帰を決めるのはトラウマの有無と言っても良い。その一方で、複雑性トラウマの場合、発達障害の臨床像を呈すると言う事実があり、これは世代間に

わたるトラウマの連鎖考えると、ニワトリが先かタマゴが先か、判然としなくなる。現在筆者は、このような親子症例の併行治療を行うことが増えているが、症例 3 にあるように精神科を受診しても軽快した例にほとんど出会うことがない。これらの症例の親の側にしばしば認められるパターンとしては、まず親は発達障害というレベルは少なくいわゆる「凸凹レベル」 (杉山、2011) が多い。また被虐待の既往も多く、また現在は加虐しているという場合も非常に多い。うつ病より、非定型的な双極 II 型が多く、症例 3 のような抗うつ薬により症状が賦活されたと思われるケースもしばしばあり、気分変動が改善しない症例が多い。それでは、なぜこれらの症例が難治性なのか。その鍵はトラウマの既往にある。症例を丹念にたどると、親の側に被虐待の既往があると、思いがけない引き金で、親子関係の中で頻々と親の側にもフラッシュバックが噴出し、これが一方で子どもへの加虐を含む様々な親の問題行動へ展開し、他方で気分変動の引き金になっているのである。つまりトラウマへの治療が行われない限りこの気分変動は軽快しないのである。

われわれは、双極 II 型から発達障害の基盤を持つ症例および複雑性トラウマを基盤とするいわゆる複雑性 PTSD の症例を分けた方が臨床的には良いのではないかと考えている。つまり発達障害基盤や複雑性 PTSD に認められる気分変動を双極性障害に含めない方が臨床経験に合致するのである。

もう一つ、発達障害とトラウマとが両者ともかけ算になった症例を提示する。

症例4は初診時40台後半の女性である。この方もまた、もともとはASD診断を受けた子どもの治療からである。子どもの治療の過程で、非常に不安定な母親(症例4)への対応に困難を来し、色々試みたが良くなり、子どもの主治医および母親の主治医から紹介を受けて治療を担当することになった。生育歴を確認すると、患者は父親からの激しい虐待を受けていた。母親からは虐待は受けていないが、父親が子どもたちに対して激しい体罰を繰り返していても、母親は傍観して止めてくれなかったという。10代から易怒性の激しい気分変動や対人関係の不安定、肥満恐怖が出現し、精神科への通院を開始した。ささいなことから激しいフラッシュバックが生じ、家庭内でリストカットを繰り返し、数時間泣き続け、大量服薬が止まらないなどといった状況であり、夫婦間の不和、対人関係のトラブルなどが錯綜して生じていた。前主治医からの紹介状によると、パロキセチン、セルトラリン、ミルタザピン、カルバマゼピン、リスペリドンは無効で、わずかにアリピプラゾールの服用が有効であったが、増量をするとう副作用が著しく、現在の処方になったという。転院時の処方、フルボキサミン50mg、アルプラゾラム2mg分2朝夕、アリピプラゾール6mg、ゾルピテム10mg分1寝る前であった。抗うつ薬やその他の薬物を漸減しつつ後述の漢方薬を追加し、外来でEMDRを実施した。トラウマ処理が進む中で、リストカットが止まり気分変動はほぼ消失した。受診2年後の処方、炭酸リチウム2mg、アリピプラゾール0.5mg、ラメルテオン0.8mg分1

寝る前、桂枝加芍薬湯5g、十全大補湯5g分2朝夕となった。ちなみに症例4も対人関係の苦手さを抱えており、軽度のASDの診断基準を満たしていた。しかしながらこの症例は、ASDというよりもむしろ複雑性PTSDである。複雑性PTSDの症状を表1に示す。発達障害の臨床で、子どもの親が複雑性PTSDであることも多い。ここには発達障害とトラウマを巡るニワトリ・タマゴ論争が絡み、世代を超えてしまうと判別が著しく困難になってしまう。ちなみこの症例では、息子の問題行動が引き金になって不調になる時期が現在もある。しかしリストカットは完全に止まっており、その都度EMDRを行って、どのような過去の体験とつながるのかを確認することと、およびアリピプラゾールの微調整(0.5mg→0.7mg程度)によりコントロールできている。単純性のPTSDに関しては、SSRIの効果が確認されているが、複雑性PTSDレベルになると、今のところ有効性が確認された薬物はない。複雑性PTSDに関しては、また治療法そのものが確立されていないと言っても良い(Dorrepaal et al., 2014)。だがわれわれの臨床において、複雑性PTSDに対して、少量処方と、漢方薬と、外来での短時間のEMDR施行(われわれはチャンスEMDRと呼んでいる)の組み合わせによって安全な治療が実践できていることを紹介し、われわれの治療的実践が汎化できる可能性についての検討を試みたい。

C. 研究結果

4. 少量処方の実際

発達障害の精神科併存症に成人量の処

方を行うと、副作用のみ著しく出現し薬理効果は認められないことが少なくない。発達障害への薬物療法は、もともと本来の薬の目的とは異なった使用の仕方をするので、少量処方原則であった。この場合の少量処方とは、筆者にとっては最低用量の錠剤の半錠から始めることであったが、それ以上に減らす方が有効なことがあると三好 (2009) は指摘した。三好の指示に添って減薬を試みて、多くの症例で著効を示すことに驚嘆した。試行錯誤を繰り返すうち投与量はさらに減り、常識外の量にまで到達した。

D. 考察

筆者はなぜ、この様な少量薬物療法が有効なのか検討した。一般的な常識において、薬理効果は直線モデルで考えられている (図 2)。ところが、実は、このモデルに収まらない薬理効果を示すグループが少なからずある。第 1 は、U 字型の薬理効果を示すグループである (例えばレベチラセタム, Kanemura et al., 2013)。てんかん発作が無くなった症例で、抗てんかん薬を減薬して行き、血中濃度が計測できないところまで減らしてもてんかん発作は生じないが、ゼロにすると発作が起きるといった例を時に経験するが、このような薬理効果を示す薬剤はレベチラセタムだけではないと思われる。第 2 は、逆 U 字型と呼ばれるパターンである。例えば妊娠中のマウスに合成女性ホルモン剤である DES を投与した時、生まれてきた雄の成熟後の前立腺重量への影響がこのパターンである (Vom Saal et al., 1997)。これは化学物質の低用量は高用量とは別

の薬理効果が生じるという結果を示す有名な報告である。これはホルモンの一種なので即効性の効果ではなく、長期的な影響を見たものであるが、本来ホルモンはごく微量で大きな効果を発現することを考えるとこのような働きは了解できる。第 3 は、逆相関型である。これはある種の毒物において、低用量ほど強い効果を発揮し、増量するとむしろその効果は軽減されるという不思議なパターンを示すグループである。例えば、カビ毒であるアフラトキシン B1 に対するペロ細胞の反応である (Rasooly et al., 2013)。この 3 つのパターンを非直線モデルと呼ぼう。U 字型のさらに低用量、逆相関型のさらに高用量のデータを加えれば、おそらくは逆 U 字型パターンがこの非直線モデルの基本と考えて良いのではないかと思う (図 3)。なぜこの様な「常識外」の薬理効果が認められるのであろうか。

そのメカニズムは現在のところ未解明である。しかし、逆 U 字における低用量薬理効果と高用量における薬理効果と、生体に働く部位が異なるという可能性や、低用量では生体の反応は生じないが、増量により生体がそれに対応する反応を生み効果は軽減する可能性が考えられる。さらに増量してその生体の反応を押さえ込むと、今度は直線モデルに類似した効果を示すようになるという可能性である。すると生体が侵襲に対して大々的な反応を生じないレベルで薬物を使うことこそ、本来の正しい使い方ではないか。最低限の生体への刺激を行い、それによって生体におきる一連のカスケードには任せるといった使い方である。

具体的な投与量として、気分調整薬では、炭酸リチウム 1-5mg、カルバマゼピン 5-50mg、ラモトリギン 2-25mg などが望ましいと考えている。わが国でもリチウムの極少量摂取が自殺リスクを低下させている可能性を示唆する疫学研究が報告されているが (Ohgami et al., 2009)、このことはリチウムの極少量処方が気分変動の治療に有効である可能性と矛盾しない。双極 I 型においても発達障害に併存した症例では、リチウムの少量処方で気分変動が著しく軽減した症例もあるが、血中濃度が測定可能なレベルの用量（それでも 200mg 程度）が必要な自験例も認められる。いささか雑駁な表現だが、ASD の児童青年、さらに凸凹レベルの成人のイライラ感の軽減に対してセロトニン系の賦活目的でアリピプラゾール 0.1-0.5mg、ピモジド 0.1mg-0.3mg を用いると著効を示すことが多い。眠剤として用いやすいのは、ラメルテオン 0.8mg である。これはこの量で用いると、睡眠位相をずらすという働きをするのである。通常の用量を用いた場合には、通常の即効性の眠剤であり、さらに朝の眠気やだるさもしばしばあるが、この量であるとそのような副作用が認められない。神田橋條治によって、フラッシュバックの特効薬として見いだされた漢方薬の組み合わせが神田橋処方と呼ばれている漢方薬の組み合わせである。これは、桂枝加芍薬湯（もしくは小健中湯または桂枝加竜骨牡蛎湯）2 包、四物湯（もしくは十全大補湯）2 包を分 2 で服用してもらおう。この漢方薬に関しては、クラシエから錠剤が出ており、粉の漢方薬の服用が難しい場合に用いる

ことができる。少量処方だけではフラッシュバックに関しては対応が困難で、この漢方薬によるフラッシュバックの軽減と、EMDR によるトラウマ処理をさらに組み合わせることが必要である。

E. 結論

国内外における発達障害の薬物療法のエキスパートが少数であり、先行研究が見当たらない状況である。エキスパート・オピニオンの集積が望ましい。

参考文献

- Akiskal HS, Mallya G (1987) : Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implication ns. *Psychopharmacolgy Bulletin*. 23: 68-73.
- American Psychiatric Association (2013): *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders 5 edition; DSM-5.*, Washington, D.C.
- Brotman MA, Schmajuk M, Rich BA, Dickstein DP, Guyer AE, Costello EJ, Egger HL, Angold A, Pine DS, Leibenluft E.(2006) : Prevalence, clinical correlates, and longitudinal course of severe mood dysregulation in children. *Bio Psychiatry*. 60(9):991-997.
- Dorrepaal E Thomaes K, Hoogendoorn AW, Veltman DJ, Draijer N, van Balkom A. (2014) : Evidence-based treatment for adult women with child abuse-related Complex PTSD:a quantitative review. *Europian J Psychotraumatology*, 14; 5:23

- Herman JL (1992) : Trauma and recovery. Basic Books, New York. (中井久夫訳(1996) : 心的外傷と回復.みすず書房、東京.)
- 神田橋條治(2007) : PTSD の治療.臨床精神医学 36(4),417-433.
- 神田橋條治(2009) : 難治例に潜む発達障害.臨床精神医学 38(3),349-365.
- Kanemura H, Sano F, Tando T, Sugita K, Aihara M.(2013): Efficacy and safety of add-on levetiracetam in refractory childhood epilepsy. Brain Development, 35(5):386-391.
- 三好輝(2009) : 難治例に潜む発達障害.そだちの科学,13,32-37.
- Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N.(2009): Lithium levels in drinking water and risk of suicide. British Journal of Psychiatry, 194(5):464-465.
- Rasooly R, Hernlem B, He X, Friedman M.(2013):Non-linear relationships between aflatoxin B₁ levels and the biological response of monkey kidney vero cells. Toxins (Basel), 5(8):1447-1461.
- 杉山登志郎(2011):発達障害のいま.講談社現代新書、東京.
- 鈴木勝昭(2014) : 双極性障害とうつ病性障害 In 森、杉山、岩田編 : 臨床家のためのDSM-5 虎の巻.日本評論社,東京.
- 鈴木國文(2014) : 精神病理学から何がみえるか.批評社、東京.
- Vom Saal FS, Timms BG, Montano MM, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Dhar MD, Ganjam VK, Parmigiani S, Welshons WV.(1997): Prostate enlargement in mice due to fetal exposure to low doses of estradiol or diethylstilbestrol and opposite effects at high doses. Proceedings of National Academy of Science of USA, 94(5):2056-2061.
- F. 研究発表
1. 論文発表

杉山登志郎. 発達障害への少量処方. そだちの科学、22, 54-62, 2014.
 2. 学会発表

杉山登志郎. 薬物療法. 第55回日本児童青年精神医学会. 2014年10月11日. 浜松.
(学会機関誌に掲載予定)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

図1 発達性トラウマ障害(van der Kolk, 2005)

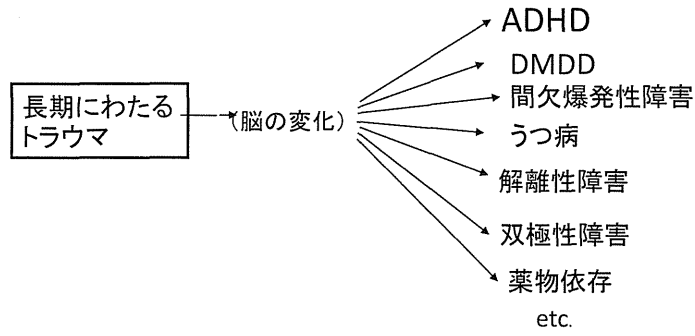


図2 薬理効果と用量の直線モデル

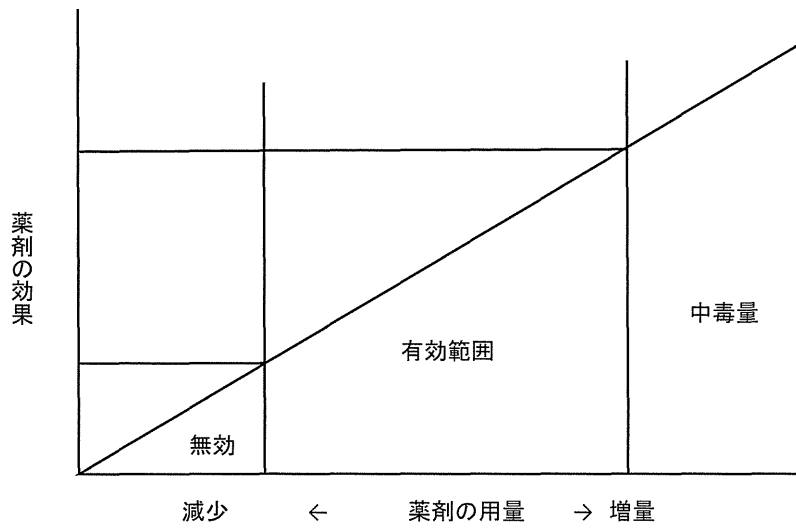


図3 薬理効果と用量の非直線モデル

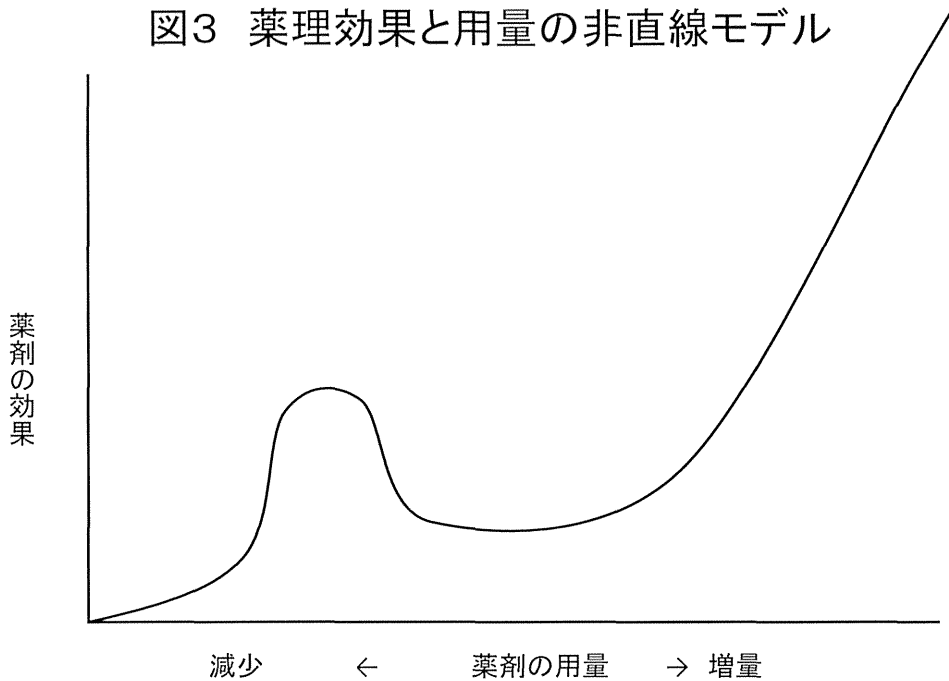


表1 複雑性PTSD (Herman, 1992) 一部著者改変(表現を簡略化)

- | | |
|--|--|
| <p>1, 全体主義的な支配下に長期感服属した。人質、戦時捕虜、強制収容所、宗教カルト、身体的、性的虐待などの生存者</p> <p>2, 感情制御変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・持続的不機嫌 ・自殺念慮への慢性的没頭 ・自傷 ・爆発的あるいは極度に抑制された憤怒 ・強迫的あるいは極度に抑制された性衝動 <p>3, 意識変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外傷的事件の健忘あるいは過剰記憶 ・一過性の解離エピソード ・離人症／非現実感 ・侵入的で反復的な再体験 <p>4, 自己感覚変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・孤立無援感、主導性の麻痺 ・恥辱、罪業、自己非難 ・汚辱感、スティグマ感 ・他者とは完全に違った人間という感覚 | <p>5, 加害者への感覚の変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・加害者との関係の没頭 ・加害者への非現実的全能性 ・理想化、逆説的感謝 ・超自然的関係の感覚 ・加害者の合理化 <p>6, 他者との関係の変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・孤立と引きこもり ・親密な関係を自ら切る ・反復的救助者探索 ・持続的不信 ・反復的自己防衛の失敗 <p>7, 意味体系の変化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・進行の喪失 ・希望喪失と絶望感 |
|--|--|

Ⅲ 学会等発表実績

学会等発表実績

委託業務題目「発達障害を含む児童・思春期精神疾患の薬物治療ガイドライン作成と普及」

機関名 国立大学法人弘前大学

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
会長講演：傳田健三：若者のうつと自殺に傾く心理－その実態と対策について－（口頭）	傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
パネルディスカッション：若者の現在、そしてこれから（口頭）	傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 2	国内
シンポジウム：地方公務員のうつ病休職者にどのように対応するのか－リワークの意義について－（口頭）	傳田健三, 安井勇輔	第7回うつ病リワーク研究会年次研究会（札幌市）	2014. 6. 1	国内
シンポジウム：DMDDと青年成人期の精神疾患（発達障害と青年成人期の精神疾患）（口頭）	傳田健三	第34回日本精神科診断学会（松山市）	2014. 11. 14	国内
Field survey of Depressive symptoms, manic symptoms and autistic tendencies among elementary, junior and senior high school students in Japan (Poster)	Kenzo Denda, Hidetoshi Ohmiya, Takao Inoue, Maki Miyajima	XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain)	2014.9.16	国外
A practical study on cognitive remediation therapy (CRT) using the frontal/executive program (FEP) for patients with schizophrenia (Poster)	Hidetoshi Ohmiya, Kiyoko Yamashita, Tomoki Miyata, Yukie Hatakeyama, Kenji Yambe, Izuru Matsumoto, Mie Matsui, Atsuhito Toyomaki, Maki Miyajima, Kenzo Denda	XVI World Congress of Psychiatry (Madrid, Spain)	2014.9.16	国外
自殺予防としてのうつスクリーニング－北海道千歳市での取り組みから－（口頭）	大澤茉莉恵, 安井勇輔, 井上貴雄, 傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内

児童・青年期のうつ病性障害のcomorbidityと自殺念慮に関する臨床的研究（ポスター）	佐藤祐基, 傳田健三, 石川 丹	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
うつ病により休職した地方公務員に対する職場復帰支援プログラムの検討（ポスター）	安井勇輔, 四日谷利子, 傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
統合失調症と広汎性発達障害患者における認知機能の比較（ポスター）	宮島真貴, 大宮秀淑, 宮田友樹, 山下聖子, 山家研司, 傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
東日本大震災後の高校生による心理状態の変化—心理的支援による1年後の変化から—（ポスター）	井上貴雄, 船越俊一, 大宮秀淑, 安井勇輔, 傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
千歳市における自殺予防対策—うつスクリーニングと保健師による支援—（口頭）	藤咲子, 柴山智枝, 青木華那, 岡林敦子, 田中雅子, 本間睦美, 大澤茉莉恵, 安井勇輔, 傳田健三	第30回日本精神衛生学会（札幌市）	2014. 11. 1	国内
Social isolation reduces excitatory synaptic transmission in medial prefrontal cortex.（口頭）	Yamamuro K.	DFS-JPJS Symposium. Munich, Germany	2014/6/1	国外
Oligodendrocyte platicity with an intact cell body in vitro.（ポスター）	Makinodan M, Okuda-Yamamoto A, Ikawa D, Toritsuka M, Tatumi K, Okuda H, Fukami S, Yoshino H, Yamamuro K, Okamura K, Yamashita Y, Nakamura Y, Wanaka A, Kishimoto T.	FENS(Federation of European Neuroscience Societies). Milan, Italy	2014/7/1	国外

Social isolation reduces excitatory synaptic transmission in medial prefrontal cortex. (ポスター)	Yamamuro K, Yoshino H, Ogawa Y, Makinodan M, Gabriel C, Kishimoto T.	Sfn(Society for Neuroscience). Washington, USA	2014/11/1	国外
ARMSへの早期CBT導入を試みた15歳女兒の1例 (口頭)	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	第15回日本サイコセラピー学会	2014/3/1	国内
大人のADHDの臨床像 (シンポジウム)	飯田順三	第110回日本精神神経学	2014/6/1	国内
思春期から成人期の発達障害の理解 (基調講演)	飯田順三	第66回精神保健シンポジウム	2014/9/1	国内
社会的孤立によるマウス内側前頭前皮質の興奮性シナプス伝達の減弱 (ポスター)	山室和彦、芳野浩樹、小川陽一、牧之段学、岸本年史	第36回生物学的精神学会 第57回日本神経化学会大会 合同年会	2014/9/1	国内
児童思春期トゥレット障害における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) (ポスター)	山室和彦、太田豊作、浦谷光裕、松浦広樹、岸本直子、飯田順三、岸本年史	第55回日本児童青年精神医学会総	2014/10/1	国内
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 (口頭)	辻井農亜、泉本雄司、宇佐美政英、岡田俊、齊藤卓弥、根來秀樹、飯田順三	第55回日本児童青年精神医学会総会	2014/10/1	国内
隠れた発達障害を見逃さないために (シンポジウム)	飯田順三	第10回日本小児科医会生涯研修セミナー	2014/10/1	国内
広汎性発達障害のロールシャッハ・テストについて (第2報) - 統合失調症との比較 (ポスター)	岸本直子、太田豊作、山室和彦、姜昌勳、田中尚平、飯田順三、岸本年史	第55回児童青年精神医学会	2014/10/1	国内
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	2014/11/1	国内
ARMSへのCBTによる治療的介入を試みた15歳女兒の1例 (口頭)	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	第18回日本精神保健・予防学会学術集会	2014/11/1	国内
自閉症スペクトラムの感覚の問題に対してperospironeが奏効した2症例.	熊崎 博一・岩永 竜一郎・辻井 正次	小児の精神と神経. 54, 1, 83-84.	2014. 04.	国内

広汎性発達障害児を対象とした心理教育プログラム「視点の変わり方」の実施と効果の検討.	小倉 正義・川上 ちひろ・高柳 伸哉・辻井 正次	小児の精神と神経. 54, 1, 67-68.	2014. 04.	国内
The Life of Adults with ASD in Japan: Are They Having a Happy Adulthood?	M. Tsujii, W. Noda, T. Hagiwara, K. Suzuki, S. Higo	2014 International Meeting for Autism Research	2014.05	国外
Serum miRNA profile in children with autism.	M. M. Vasu, A. Ayyappan, I. Thanseem, K. Suzuki, M. Tsujii, T.	IMFAR	2014.05	国外
児童思春期患者へのインフォームド・アセント（口頭）	岡田俊	横浜（第110回日本精神神経学会）	2014/6/26	国内
シンポジウム 精神科臨床における、力動的診断の重要性と、その活用 「児童・思春期精神科臨床における、力動的診断の活用」	渡部京太	第110回日本精神神経学会学術集会（横浜）	2014/6/1	国内
シンポジウム 現代の若者像と心理治療「児童思春期の不登校（ひきこもり）の入院治療を通して」	渡部京太	第28回日本思春期青年期精神療法学会（札幌）	2014/7/1	国内
シンポジウム2 児童・青年期における精神科薬物療法の問題 児童・青年期における多剤併用療法の問題点	渡部京太	第24回日本臨床精神神経薬理学会、第44回日本神経精神薬理学会合同年会（名古屋）	2014/11/1	国内
某市5歳児発達健診における発達障害の疫学	斉藤まなぶ、大里絢子、田中勝則、増田貴人、高柳伸哉、安田小響、中村和彦	第16回東北児童青年精神医学会	2014. 6. 22	国内
5歳児発達健診における自閉症スペクトラム障害の疫学	斉藤まなぶ、大里絢子、田中勝則、増田貴人、高柳伸哉、安田小響、中村和彦	第49回青森県小児神経懇話会	2014. 7. 26	国内
5歳児発達健診における疫学的検討	斉藤まなぶ、大里絢子、中村和彦	第55回日本児童青年精神医学会	2014. 10. 12	国内
5歳児発達健診におけるWISC-IV等の検討	大里絢子、斉藤まなぶ、中村和彦	第55回日本児童青年精神医学会	2014. 10. 12	国内
某市5歳児発達健診における発達障害の疫学	斉藤まなぶ、大里絢子、田中勝則、増田貴人、高柳伸哉、安田小響、中村和彦	第68回東北精神神経学会	2014. 10. 19	国内
小児自閉症スペクトラム障害のCNV解析	尾崎 拓、下山修司、上野伸哉、山田順子、斉藤まなぶ、中村和彦	第41回日本脳科学会	2014. 11. 23	国内
小+A48:E52児への向精神薬投与によるQT延長のリスクについて（シンポジウム）	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	第24回日本臨床精神神経薬理学会	2014. 11. 20.	国内
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。（口頭）	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	第24回日本臨床精神神経薬理学会	2014. 11. 20.	国内
小児において向精神薬がQT間隔に与える影響。（口頭）	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	第24回日本臨床精神神経薬理学会	2014. 11. 20.	国内